

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Apremilast HCS 10 mg comprimés pelliculés
Apremilast HCS 20 mg comprimés pelliculés
Apremilast HCS 30 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Apremilast HCS 10 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'aprémilast.

Apremilast HCS 20 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 20 mg d'aprémilast.

Apremilast HCS 30 mg comprimés pelliculés
Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'aprémilast.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Apremilast HCS 10 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6 mm environ portant la mention sur lequel il est gravé « 10 » sur une face.

Apremilast HCS 20 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé brun orangé, rond, biconvexe, d'un diamètre de 8 mm environ portant la mention sur lequel il est gravé « 20 » sur une face.

Apremilast HCS 30 mg comprimés pelliculés
Comprimé pelliculé beige violacé, rond, biconvexe, d'un diamètre de 10 mm environ portant la mention sur lequel il est gravé « 30 » sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Rhumatisme psoriasique

Apremilast HCS, seul ou en association avec un traitement de fond antirhumatismal (DMARD), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique (RP) actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement de fond antérieur (voir rubrique 5.1).

Psoriasis

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 2 of 28
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Apremilast HCS est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques chronique (PSO) modéré à sévère chez les patients adultes en cas d'échec, ou de contre-indication, ou d'intolérance aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate ou la photothérapie UVA + psoralène (PUVA thérapie).

Psoriasis pédiatrique

Apremilast HCS est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques (PSO) modéré à sévère chez les enfants et adolescents à partir de 6 ans et pesant au moins 20 kg, qui nécessitent un traitement systémique.

Maladie de Behçet

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Apremilast HCS doit être initié par des spécialistes expérimentés dans le diagnostic et le traitement du psoriasis, du rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Behçet.

Posologie

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet

La dose recommandée d'apremilast pour les patients adultes est de 30 mg prise par voie orale deux fois par jour. Un schéma d'initiation du traitement doit être appliqué comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1. Schéma d'initiation du traitement pour les patients adultes

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

Patients pédiatriques présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère

La dose recommandée d'apremilast chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère dépend du poids corporel. La dose recommandée d'apremilast est de 20 mg pris par voie orale deux fois par jour pour les patients pédiatriques pesant de 20 kg à moins 50 kg, et de 30 mg pris par voie orale deux fois par jour pour les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg, après le schéma d'initiation du traitement présenté dans le tableau 2 ci-dessous.

Tableau 2. Schéma d'initiation du traitement pour les patients pédiatriques

Poids corporel	Jour 1	Jour 2		Jour 3		Jour 4		Jour 5		À partir du jour 6		
	Matin	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	Matin	Soir	
De 20 kg à moins de 50 kg*	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	
PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:							Page 3 of 28				

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

50 kg ou plus	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg
---------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

* Il n'existe pas de conditionnements pour Apremilast HCS permettant l'ajustement posologique et le maintien du traitement chez les patients pédiatriques pesant entre 20 et moins de 50 kg. Par conséquent, le traitement des patients pédiatriques pesant entre 20 et moins de 50 kg avec Apremilast HCS est impossible ; d'autres produits à base d'apremilast proposant ces conditionnements doivent être utilisés.

Toutes les indications (psoriasis chez l'adulte et l'enfant, rhumatisme psoriasique, maladie de Behçet)

Aucun nouveau schéma d'initiation n'est nécessaire après ce schéma initial.

La dose recommandée d'apremilast deux fois par jour doit être prise à environ 12 heures d'intervalle (matin et soir), sans conditions de prise alimentaire.

Si un patient oublie de prendre une dose, celle-ci doit être prise le plus rapidement possible. S'il est presque l'heure de la prochaine dose, la dose oubliée ne doit pas être prise et la prochaine dose doit être prise au moment habituel.

Au cours des études pivots, l'amélioration la plus importante a été observée au cours des 24 premières semaines de traitement pour le RP et le PSOR, et au cours des 12 premières semaines de traitement pour la MB. En l'absence de signes de bénéfice thérapeutique après cette période, la poursuite du traitement doit être reconsidérée. La réponse du patient au traitement doit être évaluée régulièrement.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire pour cette population de patients (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Patients adultes atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose d'apremilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min estimée par l'équation de Cockcroft-Gault). Pour le schéma d'initiation du traitement dans ce groupe, il est recommandé de prendre la dose d'apremilast en utilisant le schéma posologique du matin seulement présenté dans le tableau 1 et d'omettre les doses du soir (voir rubrique 5.2).

Patients pédiatriques présentant un psoriasis modéré à sévère

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min estimée par l'équation de Cockcroft-Gault), une adaptation de la posologie est recommandée. La dose d'apremilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg et à 20 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques pesant de 20 kg à moins de 50 kg. Pour le schéma d'initiation du traitement dans ce groupes, il est recommandé de prendre la dose d'apremilast

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 4 of 28
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

du matin uniquement, selon le schéma posologique présenté dans le tableau 2 ci-dessus pour la catégorie de poids concernée, et d'omettre les doses du soir.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'apremilast n'ont pas été établies chez les enfants présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère âgés de moins de 6 ans ou ayant un poids corporel inférieur à 20 kg, ni dans les autres indications pédiatriques. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Apremilast HCS est administré par voie orale. Les comprimés pelliculés doivent être avalés entiers et peuvent être pris au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Grossesse (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Diarrhée, nausées et vomissements

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

Affections psychiatriques

L'apremilast est associé à une augmentation du risque d'affections psychiatriques telles que l'insomnie, l'anxiété, une humeur modifiée et la dépression. Depuis la commercialisation, la survenue d'idées et de comportements suicidaires, y compris de suicides, a été observée chez des patients présentant, ou non, des antécédents de dépression (voir rubrique 4.8). Les risques et bénéfices quant à l'instauration ou la poursuite du traitement par l'apremilast doivent être attentivement évalués si les patients présentent des symptômes psychiatriques, ou des antécédents d'affections psychiatriques, ou s'ils sont traités de façon concomitante par des médicaments susceptibles de causer des événements psychiatriques. Les patients et soignants doivent être avertis du fait qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires ou de tout changement de comportement ou d'humeur. Si les patients présentent de nouveaux symptômes psychiatriques, ou que des symptômes existants s'aggravent, ou si des idées suicidaires ou une tentative de suicide sont identifiées, il est recommandé d'arrêter le traitement par l'apremilast.

Insuffisance rénale sévère

La dose d'Apremilast HCS doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques pesant au moins 50 kg et à 20

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 5 of 28
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

mg une fois par jour chez les patients pédiatriques pesant de 20 kg à moins de 50 kg (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Patients présentant une insuffisance pondérale

Le poids doit être contrôlé à intervalles réguliers chez les patients présentant une insuffisance pondérale ainsi que chez les patients pédiatriques ayant un indice de masse corporelle proche de la limite inférieure ou trop bas lors de l'initiation du traitement. En cas de perte de poids inexplicite et cliniquement significative, le patient doit être examiné par un praticien et l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Sodium

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

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

L'administration concomitante de rifampicine, un inducteur puissant de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), diminue l'exposition systémique à l'apremilast, ce qui peut entraîner une perte d'efficacité de l'apremilast. Par conséquent, l'association d'inducteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (par exemple rifampicine, phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne et millepertuis) et d'apremilast n'est pas recommandée. L'administration concomitante d'apremilast et de doses répétées de rifampicine a entraîné une diminution d'environ 72 % et 43 % respectivement de l'aire sous la courbe [concentration versus temps] (ASC) et de la concentration sérique maximale (C_{max}). L'exposition à l'apremilast est diminuée en cas d'administration concomitante d'inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple rifampicine), ce qui peut entraîner une réponse clinique inférieure.

Dans les études cliniques, l'apremilast a été administré en association avec un traitement topique (incluant corticoïdes, shampoing au goudron et préparations d'acide salicylique pour le cuir chevelu) et une photothérapie UVB.

Il n'a pas été observé d'interaction cliniquement significative entre le kétoconazole et l'apremilast. L'apremilast peut être administré de façon concomitante avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 tel que le kétoconazole.

Il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique entre l'apremilast et le méthotrexate chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique. L'apremilast peut être administré en association avec le méthotrexate.

Il n'a pas été observé d'interaction pharmacocinétique entre l'apremilast et les contraceptifs oraux contenant de l'éthinylestradiol et du norgestimate. L'apremilast peut être administré de façon concomitante avec des contraceptifs oraux.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Toute grossesse doit être exclue avant l'initiation du traitement. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'apremilast chez la femme enceinte.

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 6 of 28
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

L'apremilast est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique 4.3). Les effets de l'apremilast sur la gestation étaient des pertes embryo-fœtales chez la souris et le singe et une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification chez la souris à des doses supérieures à la dose maximale actuellement recommandée chez l'homme. Ces effets n'ont pas été observés chez les animaux à une exposition représentant 1,3 fois l'exposition clinique (voir rubrique 5.3).

Allaitement

L'apremilast a été détecté dans le lait de souris allaitantes (voir rubrique 5.3). On ne sait pas si l'apremilast ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. Un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu ; par conséquent, l'apremilast ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données concernant la fertilité humaine. Dans les études effectuées chez la souris, il n'a pas été observé d'effets délétères sur la fertilité à des niveaux d'exposition représentant 3 fois l'exposition clinique chez les mâles et équivalents à l'exposition clinique chez les femelles. Pour les données précliniques concernant la fertilité voir rubrique 5.3.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'apremilast n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec l'apremilast chez les adultes atteints de RP et de PSO sont des affections gastro-intestinales (GI), incluant diarrhée (15,7 %) et nausées (13,9 %). Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des infections des voies respiratoires supérieures (8,4 %), des céphalées (7,9 %) et des céphalées de tension (7,2 %) et sont dans la majorité des cas d'intensité légère à modérée.

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

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

Des réactions d'hypersensibilité sont observées peu fréquemment (voir rubrique 4.3).

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez les patients adultes traités par l'apremilast sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes (SOC) et fréquence. Au sein de chaque SOC et groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Les effets indésirables ont été déterminés à partir des données du programme de développement clinique de l'apremilast et des données acquises chez les patients adultes depuis la commercialisation. Les fréquences des effets indésirables sont celles rapportées dans les groupes traités par l'apremilast dans les quatre études de phase III menées dans le rhumatisme psoriasique (n = 1 945) ou dans les deux études de phase III menées dans le psoriasis (n = 1 184), et dans l'étude de phase III menée dans

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 7 of 28
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

la maladie de Behçet (n = 207). (Le tableau 3 présente la fréquence la plus élevée observée dans chaque regroupement de données).

Les fréquences sont définies comme :

- très fréquent ($\geq 1/10$) ;
- fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ;
- peu fréquent ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$) ;
- rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$) ;
- fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3. Synthèse des effets indésirables rapportés lors du traitement du rhumatisme psoriasique (RP), du psoriasis (PSOR) et de la maladie de Behçet (MB)

Classe de Systèmes d'Organes	Fréquence	Effet indésirable
Infections et infestations	Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ^a
	Fréquent	Bronchite
		Rhinopharyngite*
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Appétit diminué*
Affections psychiatriques	Fréquent	Insomnie
		Depression
	Peu fréquent	Idées et comportements suicidaires
		Anxiété
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalées ^{*, a}
	Fréquent	Migraine*
		Céphalées de tension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée*
		Nausée*
	Fréquent	Vomissements*
		Dyspepsie
		Selles fréquentes
		Douleur abdominale haute*
	Reflux gastro-oesophagien	
Peu fréquent	Hémorragie gastro-intestinale	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent	Rash
		Urticaire
	Fréquence indéterminée	Angioœdème
PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 8 of 28

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Affections musculosquelettiques et systémiques	Fréquent	Dorsalgie*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
Investigations	Peu fréquent	Perte de poids

* Au moins un de ces effets indésirables a été rapporté comme grave.

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

Description de certains effets indésirables

Affections psychiatriques

Dans les études cliniques et depuis la commercialisation, des cas peu fréquents d'idées et de comportements suicidaires ont été rapportés ; des cas de suicide ont été signalés après la commercialisation. Les patients et soignants doivent être avertis qu'ils doivent informer le médecin en cas d'idées suicidaires (voir rubrique 4.4).

Perte de poids

Le poids des patients a été mesuré de façon systématique dans les études cliniques. La perte de poids moyenne observée chez les patients adultes atteints de RP et de PSOR traités par l'aprémilast pendant une durée allant jusqu'à 52 semaines a été de 1,99 kg. Au total, 14,3 % des patients traités par l'aprémilast ont présenté une perte de poids de 5 à 10 %, tandis qu'une perte de poids de plus de 10 % a été rapportée chez 5,7 % des patients. La perte de poids n'a eu de répercussions cliniques significatives chez aucun de ces patients. Au total chez 0,1 % des patients, le traitement par l'aprémilast a été arrêté en raison de l'effet indésirable de perte de poids. La perte de poids moyenne observée chez les patients adultes atteints de MB traités par l'aprémilast pendant 52 semaines était de 0,52 kg. Au total, 11,8 % des patients recevant l'aprémilast ont observé une perte de poids de 5 à 10 %, tandis que 3,8 % des patients recevant l'aprémilast ont observé une perte de poids supérieure à 10 %. Aucun de ces patients n'a eu de conséquences cliniques manifestes à la suite d'une perte de poids. Aucun des patients n'a abandonné l'étude en raison d'un effet indésirable de la diminution du poids.

Se reporter à la mise en garde supplémentaire à la rubrique 4.4 concernant les patients présentant une insuffisance pondérale au début du traitement.

Populations particulières

Patients âgés

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

Patients insuffisants hépatiques

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

Patients insuffisants rénaux

Dans les études cliniques menées dans le RP, le PSOR ou la MB, le profil de sécurité observé chez les patients présentant une insuffisance rénale légère était comparable à celui observé chez les patients ayant une fonction rénale normale. La sécurité de l'aprémilast n'a pas été évaluée dans les études

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 9 of 28
--------------------	-----------------------	--------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

cliniques chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de psoriasis ou de la maladie de Behçet présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère.

Patients pédiatriques

La sécurité de l'apremilast a été évaluée lors d'un essai clinique de 52 semaines mené chez des patients pédiatriques âgés de 6 à 17 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère (étude SPROUT). Le profil de sécurité de l'apremilast observé pendant cette étude était cohérent avec le profil de sécurité établi précédemment chez des patients adultes présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

L'apremilast a été étudié chez des volontaires sains ayant reçu une dose quotidienne totale maximale de 100 mg (50 mg deux fois par jour) administrée pendant 4,5 jours sans signe de toxicités dose-limitantes. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller la survenue de signes et symptômes d'effets indésirables et d'initier un traitement symptomatique approprié. En cas de surdosage, un traitement symptomatique et d'appoint est recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, immunosuppresseurs sélectifs, code ATC: L04AA32

Mécanisme d'action

L'apremilast est une petite molécule prise par voie orale, inhibiteur de la phosphodiesterase 4 (PDE4), qui agit au niveau intracellulaire pour moduler un réseau de médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. La PDE4 est une phosphodiesterase spécifique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui est la PDE prédominante dans les cellules inflammatoires. L'inhibition de la PDE4 augmente les taux intracellulaires d'AMPC, ce qui à son tour diminue la réponse inflammatoire en modulant l'expression du TNF- α , de l'IL-23, de l'IL-17 et d'autres cytokines inflammatoires. L'AMP cyclique module également les taux de cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10. Ces médiateurs pro-inflammatoires et anti-inflammatoires ont été impliqués dans le rhumatisme psoriasique et le psoriasis.

Effets pharmacodynamiques

Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de rhumatisme psoriasique, l'apremilast a modulé significativement, mais n'a pas inhibé totalement, la libération d'IL-1 α , d'IL-6, d'IL-8, de MCP-1, de MIP-1 β , de MMP-3 et de TNF- α dans le plasma. Après 40 semaines de traitement par l'apremilast, il a été observé une diminution des taux plasmatiques d'IL-17 et d'IL-23 et une

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 10 of 28
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

augmentation de l'IL-10. Dans les études cliniques menées chez des patients atteints de psoriasis, l'aprémilast a diminué l'acanthose des lésions cutanées, l'infiltration de cellules inflammatoires et l'expression de gènes pro-inflammatoires, dont ceux codant pour la synthèse de l'oxyde nitrique inductible (iNOS), l'IL-12/IL-23p40, l'IL-17A, l'IL-22 et l'IL-8.

Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints de la maladie de Behçet traités par l'aprémilast, on a constaté une association positive significative entre la modification du TNF-alpha plasmatique et l'efficacité clinique mesurée par le nombre d'ulcères buccaux.

L'aprémilast administré à des doses allant jusqu'à 50 mg deux fois par jour n'a pas entraîné d'allongement de l'intervalle QT chez des volontaires sains.

Efficacité et sécurité cliniques

Rhumatisme psoriasique

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans trois études multicentriques randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo (études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3) menées selon la même méthodologie chez des patients adultes atteints de RP actif (≥ 3 articulations gonflées et ≥ 3 articulations douloureuses) malgré un traitement de fond antérieur par une petite molécule ou un agent biologique (DMARDs). Au total, 1 493 patients ont été randomisés et ont reçu soit le placebo, l'aprémilast 20 mg ou l'aprémilast 30 mg par voie orale deux fois par jour.

Les patients inclus dans ces études avaient un diagnostic de RP depuis au moins 6 mois. Une lésion cutanée de psoriasis répondant aux critères (d'au moins 2 cm de diamètre) était également exigée dans l'étude PALACE 3. L'aprémilast était administré en monothérapie (34,8 %) ou en association avec des traitements de fond par petites molécules à doses stables (65,2 %). Les patients ont reçu l'aprémilast en association avec un ou plusieurs des médicaments suivants : méthotrexate (MTX, ≤ 25 mg/semaine, 54,5 %), sulfasalazine (SSZ, ≤ 2 g/jour, 9,0 %) et léflunomide (LEF, ≤ 20 mg/jour, 7,4 %). L'administration concomitante de traitements de fond biologiques, dont les anti-TNF, n'était pas autorisée. Des patients présentant chaque sous-type de RP, dont une polyarthrite symétrique (62,0 %), une oligoarthrite asymétrique (26,9 %), une arthrite interphalangienne distale (IPD) (6,2 %), une arthrite mutilante (2,7 %) et une spondylite prédominante (2,1 %) ont été inclus dans les trois études. Des patients présentant une enthésopathie préexistante (63 %) ou une dactylite préexistante (42 %) ont été inclus. Au total, 76,4 % des patients avaient reçu préalablement uniquement un traitement de fond par petites molécules et 22,4 % par des agents biologiques, dont 7,8 % qui étaient en échec d'un traitement de fond antérieur par un agent biologique. L'ancienneté médiane du RP était de 5 ans.

Conformément au plan de l'étude, les patients qui ne présentaient pas une amélioration d'au moins 20 % des nombres d'articulations douloureuses et gonflées à la semaine 16 étaient considérés comme non-répondeurs. Les patients du groupe placebo qui étaient considérés comme non-répondeurs ont été re-randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir en aveugle l'aprémilast 20 mg deux fois par jour ou 30 mg deux fois par jour. À la semaine 24, tous les patients qui étaient toujours sous placebo ont permuté pour recevoir l'aprémilast 20 mg ou 30 mg deux fois par jour. Après 52 semaines de traitement, les patients ont pu poursuivre l'aprémilast 20 mg ou 30 mg en ouvert dans le cadre de l'extension à long terme des études PALACE 1, PALACE 2, et PALACE 3, pour une durée de traitement totale de 5 ans au maximum (260 semaines).

Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse ACR (American College of Rheumatology) 20 à la semaine 16.

Par rapport au placebo, le traitement par l'aprémilast a induit des améliorations significatives des signes et symptômes du RP, évalués selon les critères de réponse ACR 20 à la semaine 16. Les

PI_Text092101	25.04.2025 - Updated:	Page 11 of 28
5		

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

pourcentages de patients présentant des réponses ACR 20/50/70 (réponses dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et les données combinées des trois études) à la semaine 16 pour l'aprémilast 30 mg deux fois par semaine sont présentés dans le tableau 4. Les réponses ACR 20/50/70 étaient maintenues à la semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, les taux de réponses ACR 20/50/70 ont été maintenus jusqu'à la semaine 52 dans les études PALACE 1, PALACE 2, PALACE 3 et combinées (Figure 1).

Tableau 4. Pourcentages de patients présentant des réponses ACR à la semaine 16 dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées

N ^a	PALACE 1		PALACE 2		PALACE 3		ÉTUDES COMBINÉES	
	Placebo +/- DMARD N = 168	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 168	Placebo +/- DMARD N = 159	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 162	Placebo +/- DMARD N = 169	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 167	Placebo +/- DMARD N = 496	Aprémilast 30 mg deux fois par jour +/- DMARD N = 497
ACR 20^a								
Semaine 16	19,0 %	38,1 %**	18,9 %	32,1 %*	18,3 %	40,7 %**	18,8 %	37,0 %**
ACR 50								
Semaine 16	6,0 %	16,1 %*	5,0 %	10,5 %	8,3 %	15,0 %	6,5 %	13,9 %**
ACR 70								
Semaine 16	1,2 %	4,2 %	0,6 %	1,2 %	2,4 %	3,6 %	1,4 %	3,0 %

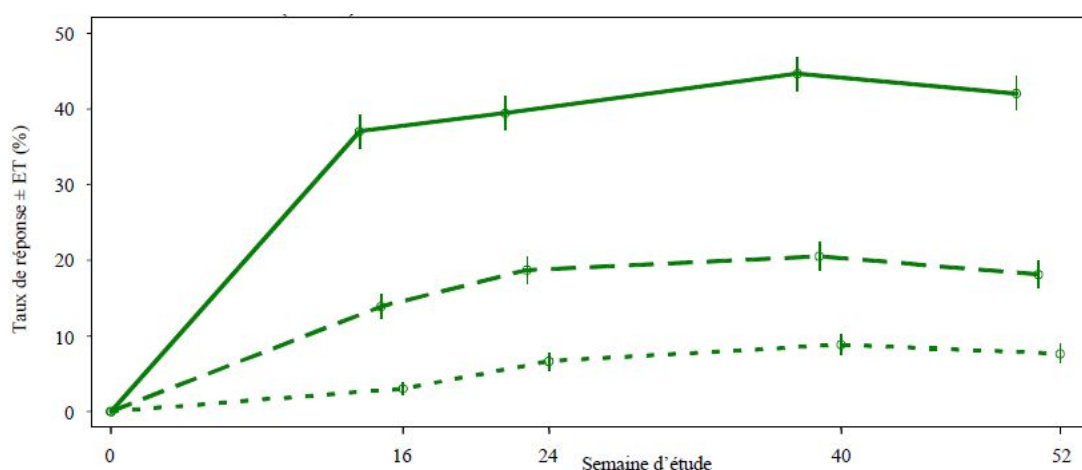
* $p \leq 0,01$ pour l'aprémilast *versus* placebo.

** $p \leq 0,001$ pour l'aprémilast *versus* placebo.

^a N: nombre de patients randomisés et traités.

Figure 1. Proportion of ACR 20/50/70 responders through week 52 in the pooled analysis of studies PALACE 1, PALACE 2 and PALACE 3 (NRI*)

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium



Critère d'évaluation	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)	n/m (%)
ACR 20	184/497 (37,0)	196/497 (39,4)	222/497 (44,7)	209/497 (42,1)
ACR 50	69/497 (13,9)	93/497 (18,7)	102/497 (20,5)	90/497 (18,1)
ACR 70	15/497 (3,0)	33/497 (6,6)	44/497 (8,9)	38/497 (7,6)

Critère d'évaluation —●— ACR 20 —○— ACR 50 —◇— ACR 70

* NRI : imputation des non-répondeurs. Les patients sortis prématurément de l'étude avant le temps d'évaluation et ceux qui n'avaient pas de données suffisantes pour une détermination définitive du statut de réponse au temps d'évaluation sont comptabilisés comme non-répondeurs.

Chez les 497 patients randomisés initialement pour recevoir l'apremilast 30 mg deux fois par jour, 375 (75 %) recevaient toujours ce traitement à la semaine 52. Chez ces patients, les taux de réponses ACR 20/50/70 à la semaine 52 ont été respectivement de 57 %, 25 % et 11 %. Parmi les 497 patients initialement randomisés pour recevoir l'apremilast 30 mg deux fois par jour, 375 (75 %) patients ont intégré les études d'extension à long terme et, parmi ces derniers, 221 patients (59 %) étaient toujours sous traitement à la semaine 260. Les réponses ACR se sont maintenues tout au long des études d'extension à long terme en ouvert pendant une durée maximale de 5 ans.

Les réponses observées dans le groupe traité par l'apremilast ont été comparables chez les patients recevant ou non des traitements de fond concomitants, dont le MTX. Le taux de réponse ACR 20 à la semaine 16 a été plus élevé chez les patients traités par l'apremilast qui avaient reçu antérieurement des traitements de fond ou des biothérapies apremilast que les patients recevant le placebo.

Des réponses ACR similaires ont été observées chez les patients atteints de différents sous-types de RP, dont l'arthrite IPD. Le nombre de patients présentant les sous-types d'arthrite mutilante et de spondylite prédominante était trop faible pour permettre une évaluation significative.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, les améliorations du score de l'échelle d'activité de la maladie DAS28 calculé en utilisant la valeur de la protéine C réactive (DAS28-CRP) et du pourcentage de patients obtenant une réponse selon les critères d'évaluation de la réponse dans le rhumatisme psoriasique (PsARC) modifiés ont été plus élevées dans le groupe apremilast que dans le groupe placebo à la semaine 16 (valeur p nominale $\leq 0,0004$, valeur p $\leq 0,0017$ respectivement). Ces améliorations étaient maintenues à la semaine 24. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'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.

Aux semaines 16 et 24, des améliorations des paramètres caractéristiques de l'activité périphérique du rhumatisme psoriasique (par exemple nombre d'articulations gonflées, nombre d'articulations douloureuses, dactylites et enthésites) et des manifestations cutanées du psoriasis ont été observées

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

chez les patients traités par l'aprémilast. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast attribué par randomisation au début de l'étude, ces améliorations ont été maintenues jusqu'à la semaine 52.

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

Fonction physique et qualité de vie liée à la santé

Par rapport au placebo, des améliorations statistiquement significatives de la fonction physique, évaluées par la variation du score de l'indice d'activité fonctionnelle HAQ par rapport au score initial, ont été observées à la semaine 16 chez les patients traités par l'aprémilast dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3 et dans les études combinées. L'amélioration des scores HAQ était maintenue à la semaine 24.

Chez les patients randomisés initialement pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, la variation du score HAQ à la semaine 52 par rapport au score initial a été de -0,333 dans le groupe apremilast 30 mg deux fois par jour dans une analyse combinée de la phase en ouvert des études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3.

Dans les études PALACE 1, PALACE 2 et PALACE 3, il a été observé aux semaines 16 et 24 des améliorations significatives de la qualité de vie liée à la santé, mesurées par les variations par rapport aux valeurs initiales du score du domaine Fonction physique (FP) du questionnaire de santé en 36 items version 2 (*Short Form Health Survey - SF-36v2*) et du score du questionnaire d'Evaluation Fonctionnelle du Traitement des Maladies Chroniques-Fatigue (*Chronic Illness Therapy - Fatigue - FACIT-fatigue*) chez les patients traités par l'aprémilast par rapport à ceux recevant le placebo. Chez les patients qui recevaient toujours le traitement par l'aprémilast, attribué par randomisation initiale au début de l'étude, l'amélioration de la fonction physique et du score FACIT-fatigue a été maintenue jusqu'à la semaine 52.

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

Psoriasis chez l'adulte

La sécurité et l'efficacité de l'aprémilast ont été évaluées dans deux études multicentriques, randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo (études ESTEEM 1 et ESTEEM 2) menées chez un total de 1 257 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère avec ≥ 10 % de surface corporelle (SC) atteinte, qui avaient un score d'étendue et de sévérité du psoriasis (PASI - Psoriasis Area and Severity Index) ≥ 12 , un score d'évaluation globale par le médecin (sPGA - static Physician Global Assessment) ≥ 3 (psoriasis modéré ou sévère) et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique.

Ces études ont été menées selon la même méthodologie jusqu'à la semaine 32. Dans les deux études, les patients ont été randomisés selon un rapport 2:1 pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour ou le placebo pendant 16 semaines (phase contrôlée versus placebo) puis, pendant les semaines 16 à 32, tous les patients ont reçu l'aprémilast 30 mg deux fois par jour (phase d'entretien). Pendant la phase randomisée de sevrage du traitement (semaines 32 à 52), les patients randomisés initialement au traitement par l'aprémilast ayant obtenu une réduction du score PASI d'au moins 75 % (PASI 75) (étude ESTEEM 1) ou d'au moins 50 % (PASI 50) (étude ESTEEM 2) ont été re-randomisés en semaine 32 pour recevoir le placebo ou l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo et ayant perdu la réponse PASI 75 (ESTEEM 1) ou qui

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 14 of 28
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

avaient perdu l'amélioration de 50 % du score PASI à la semaine 32 par rapport au score initial (ESTEEM 2) ont été retraités par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour. Les patients qui n'avaient pas obtenu la réponse PASI spécifiée à la semaine 32 ou qui avaient été randomisés initialement pour recevoir le placebo ont poursuivi le traitement par l'aprémilast jusqu'à la semaine 52. L'utilisation de dermocorticoïdes d'activité faible sur le visage, les aisselles et l'aîne, de shampooing au goudron et/ou de préparations d'acide salicylique pour le cuir chevelu était autorisée pendant toutes les études. De plus, à la semaine 32, les patients qui n'avaient pas obtenu de réponse PASI 75 dans l'étude ESTEEM 1 ou de réponse PASI 50 dans l'étude ESTEEM 2 pouvaient utiliser des traitements topiques du psoriasis et/ou recevoir une photothérapie en plus du traitement par l'aprémilast 30 mg deux fois par jour.

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

Dans les deux études, le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients obtenant une réponse PASI 75 à la semaine 16. Le principal critère secondaire était le pourcentage de patients obtenant un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) à la semaine 16.

Le score PASI initial moyen était de 19,07 (médiane 16,80) et les pourcentages de patients ayant un score sPGA de 3 (modéré) et 4 (sévère) lors de l'inclusion étaient respectivement de 70,0 % et 29,8 %, avec une SC atteinte moyenne de 25,19 % (médiane 21,0 %) lors de l'inclusion. Environ 30 % des patients avaient reçu antérieurement une photothérapie et 54 % un traitement systémique conventionnel et/ou une biothérapie pour le traitement du psoriasis (en incluant les échecs de traitement), 37 % des patients ayant reçu antérieurement un traitement systémique conventionnel et 30 % une biothérapie. Environ un tiers des patients n'avaient pas reçu préalablement de photothérapie, de traitement systémique conventionnel ou de biothérapie. Dix-huit pour cent des patients avaient des antécédents de rhumatisme psoriasique.

Les pourcentages de patients obtenant des réponses PASI 50, PASI 75 et PASI 90 et un score sPGA de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sont présentés dans le tableau 5 ci-dessous. Par rapport au placebo, le traitement par l'aprémilast a conduit à une amélioration significative du psoriasis en plaques modéré à sévère, démontrée par le pourcentage de patients présentant une réponse PASI 75 à la semaine 16. L'amélioration clinique mesurée par le score sPGA et les réponses PASI 50 et PASI 90 a également été observée à la semaine 16. De plus, l'aprémilast a apporté un bénéfice thérapeutique sur les nombreuses manifestations du psoriasis dont le prurit, l'atteinte unguéale, l'atteinte du cuir chevelu et les mesures de la qualité de vie.

Tableau 5. Réponse clinique à la semaine 16 dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 (population FASa LOCFb)

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

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Variation en pourcentage de la SC atteinte^e (%) moyenne ± ET	-6,9 ± 38,95	-47,8 ± 38,48	-6,1 ± 47,57	-48,4 ± 40,78
Variation du score EVA^f de prurit (mm), moyenne ± ET	-7,3 ± 27,08	-31,5 ± 32,43	-12,2 ± 30,94	-33,5 ± 35,46
Variation du score DLQI^g, moyenne ± ET	-2,1 ± 5,69	-6,6 ± 6,66	-2,8 ± 7,22	-6,7 ± 6,95
Variation du score SF-36 MCS^h, moyenne ± ET	-1,02 ± 9,161	2,39 ± 9,504	0,00 ± 10,498	2,58 ± 10,129

* $p < 0,0001$ pour l'apremilast versus placebo, à l'exception de la réponse PASI-90 dans l'étude ESTEEM 2 et de la variation du score SF-36 MCS pour lesquelles $p = 0,0042$ et $p = 0,0078$ respectivement.

^a FAS = Full Analysis Set.

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

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

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

^e SC = surface corporelle.

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

^g DLQI = Questionnaire qualité de vie-dermatologie (*Dermatology Life Quality Index*) ; 0 = pas d'impact sur la qualité de vie, 30 = impact très important sur la qualité de vie.

^h SF-36 MCS = score composite mental du questionnaire de santé en 36 items. ET : écart-type.

Le bénéfice clinique de l'apremilast a été démontré dans plusieurs sous-groupes définis en fonction des caractéristiques démographiques et cliniques initiales (incluant l'ancienneté du psoriasis et les antécédents de rhumatisme psoriasique). Le bénéfice clinique de l'apremilast a également été démontré quelles que soient l'utilisation antérieure de traitements du psoriasis et la réponse aux traitements antérieurs. Des taux de réponse comparables ont été observés dans tous les sous-groupes définis en fonction du poids.

Par rapport au placebo, la réponse à l'apremilast a été rapide, avec des améliorations significativement plus importantes à la semaine 2 des signes et symptômes du psoriasis, dont l'étendue et la sévérité du psoriasis (PASI), la gêne ou douleur cutanée et le prurit. En général, les réponses PASI ont été obtenues à la semaine 16 et maintenues jusqu'à la semaine 32.

Dans les deux études, l'amélioration en pourcentage moyenne du score PASI par rapport au score initial est restée stable pendant la phase randomisée de sevrage du traitement chez les patients rerandomisés au traitement par l'apremilast à la semaine 32 (tableau 6).

Tableau 6. Persistance de l'effet chez les patients randomisés au traitement par l'APR 30 mg deux fois par jour à la semaine 0 et rerandomisés pour recevoir l'APR 30 mg deux fois par jour de la semaine 32 à la semaine 52

	Temps d'évaluation	ESTEEM 1	ESTEEM 2
		Patients ayant obtenu une réponse PASI 75 à la semaine 32	Patients ayant obtenu une réponse PASI 50 à la semaine 32
Variation en pourcentage du score PASI par	Semaine 16	-77,7 ± 20,30	-69,7 ± 24,23
	Semaine 32	-88 ± 8,30	-76,7 ± 13,42
rapport au score initial, moyenne (%) ± ET^a	Semaine 52	-80,5 ± 12,60	-74,4 ± 18,91

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Variation du score DLQI par rapport au score initial, moyenne \pm ET^a	Semaine 16	-8,3 \pm 6,26	-7,8 \pm 6,41
	Semaine 32	-8,9 \pm 6,68	-7,7 \pm 5,92
Pourcentage de patients ayant un score ScPGA (échelle d'évaluation globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu) de 0 ou 1, n/N (%)^b	Semaine 16	40/48 (83,3)	21/37 (56,8)
	Semaine 32	39/48 (81,3)	27/37 (73,0)
	Semaine 52	35/48 (72,9)	20/37 (54,1)

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

^b N est basé sur les patients présentant un psoriasis du cuir chevelu modéré ou plus sévère qui ont été re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir l'APR 30 mg deux fois par jour. Les patients ayant des données manquantes étaient comptabilisés comme non-répondeurs.

ET : écart-type.

Dans l'étude ESTEEM 1, environ 61 % des patients re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Chez les patients ayant au moins une réponse PASI 75 qui avaient été re-randomisés à la semaine 32 pour recevoir le placebo pendant une phase randomisée de sevrage du traitement, 11,7 % présentaient une réponse PASI 75 à la semaine 52. Le délai médian de perte de la réponse PASI 75 chez les patients re-randomisés dans le groupe placebo a été de 5,1 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 2, environ 80,3 % des patients re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 présentaient une réponse PASI 50 à la semaine 52. Chez les patients ayant au moins une réponse PASI 50 qui avaient été re-randomisés dans le groupe placebo à la semaine 32, 24,2 % présentaient une réponse PASI 50 à la semaine 52. Le délai médian de perte de l'amélioration de 50 % du score PASI à la semaine 32 a été de 12,4 semaines.

Après le sevrage randomisé du traitement à la semaine 32, environ 70 % des patients de l'étude ESTEEM 1 et 65,6 % des patients de l'étude ESTEEM 2 ont obtenu à nouveau des réponses PASI 75 (ESTEEM 1) ou PASI 50 (ESTEEM 2) après la réinitiation du traitement par l'aprémilast. Du fait du plan des études, la durée du retraitement était variable, de 2,6 à 22,1 semaines.

Dans l'étude ESTEEM 1, les patients randomisés initialement au traitement par l'aprémilast qui n'avaient obtenu de réponse PASI 75 à la semaine 32 pouvaient utiliser des traitements topiques concomitants et/ou recevoir une photothérapie UVB des semaines 32 à 52. Chez ces patients, 12 % ont présenté une réponse PASI 75 à la semaine 52 avec l'aprémilast plus un traitement topique et/ou une photothérapie.

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations (diminutions) significatives de l'atteinte unguéale, mesurées par la variation en pourcentage de l'indice de gravité de l'atteinte psoriasique de l'ongle (NAPSI - Nail Psoriasis Severity Index) par rapport à la valeur initiale, ont été observées à la semaine 16 chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo ($p <$

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

0,0001 et $p = 0,0052$ respectivement). Des améliorations supplémentaires de l'atteinte unguéale ont été observées à la semaine 32 chez les patients recevant un traitement continu par l'aprémilast.

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives du psoriasis du cuir chevelu de sévérité au moins modérée (≥ 3), mesurées par le pourcentage de patients obtenant un score de 0 (blanchi) ou 1 (presque blanchi) sur l'échelle d'évaluation globale par le médecin du psoriasis du cuir chevelu (ScPGA) à la semaine 16, ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo ($p < 0,0001$ pour les deux études). En général, les améliorations ont été maintenues chez les patients re-randomisés pour recevoir l'aprémilast de la semaine 32 à la semaine 52 (tableau 6).

Dans les études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, des améliorations significatives de la qualité de vie mesurée par le questionnaire qualité de vie-dermatologie (DLQI) et le score composite mental du questionnaire de santé en 36 items (SF-36v2-MCS) ont été observées chez les patients traités par l'aprémilast par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 5). Les améliorations du score DLQI ont été maintenues jusqu'à la semaine 52 chez les patients qui avaient été re-randomisés au traitement par l'aprémilast à la semaine 32 (tableau 6). En outre, dans l'étude ESTEEM 1, par rapport aux patients recevant le placebo, les patients traités par l'aprémilast ont obtenu une amélioration significative sur l'échelle d'évaluation des limitations des capacités au travail (Work Limitations Questionnaire - WLQ-25).

Parmi les 832 patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 443 (53 %) patients ont intégré les études d'extension en ouvert des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2 et, parmi ces derniers, 115 patients (26 %) étaient toujours sous traitement à la semaine 260. Chez les patients qui sont restés sous aprémilast au cours de l'extension en ouvert des études ESTEEM 1 et ESTEEM 2, les améliorations se sont généralement maintenues en termes de scores PASI, de surface cutanée atteinte, de prurit, d'atteinte des ongles et de la qualité de vie, pendant une durée maximale de 5 ans.

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

Psoriasis pédiatrique

Une étude multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo (SPROUT) a été menée chez 245 sujets pédiatriques âgés de 6 à 17 ans (compris) présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère qui nécessitaient une photothérapie ou à un traitement systémique. Les sujets recrutés avaient un score sPGA de ≥ 3 (maladie modérée ou sévère), une SC atteinte de ≥ 10 % et un score PASI de ≥ 12 , avec un psoriasis qui n'était pas suffisamment contrôlé par un traitement topique ou n'était pas adapté à un tel traitement.

Les sujets ont été randomisés selon un ratio de 2:1 pour recevoir soit l'aprémilast ($n = 163$) soit le placebo ($n = 82$) pendant 16 semaines. Les sujets pesant de 20 kg à < 50 kg à l'inclusion ont reçu l'aprémilast 20 mg deux fois par jour ou le placebo deux fois par jour, et les sujets pesant ≥ 50 kg à l'inclusion ont reçu l'aprémilast 30 mg deux fois par jour ou le placebo deux fois par jour. À la semaine 16, le groupe placebo a permuté pour recevoir l'aprémilast (à une dose dépendant du poids à l'inclusion) et le groupe aprémilast a continué à recevoir le médicament (selon la posologie initialement attribuée) jusqu'à la semaine 52. Les sujets étaient autorisés à utiliser des dermocorticoïdes d'activité faible sur le visage, les aisselles et l'aîne, ainsi que des crèmes hydratantes non médicamenteuses pour les lésions corporelles uniquement.

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Le critère d'évaluation principal était la proportion de sujets ayant atteint une réponse sPGA (définie comme un score de « blanchi » [0] ou « presque blanchi » [1] avec une réduction d'au moins 2 points par rapport à l'inclusion) à la semaine 16. Le critère secondaire clé était la proportion de sujets ayant atteint une réponse PASI 75 (réduction d'au moins 75 % du score PASI par rapport à l'inclusion) à la semaine 16. Les autres critères d'évaluation à la semaine 16 étaient les proportions de sujets ayant atteint une réponse PASI 50 (réduction d'au moins 50 % du score PASI par rapport à l'inclusion), une réponse PASI 90 (réduction d'au moins 90 % du score PASI par rapport à l'inclusion), et une réponse selon le Questionnaire qualité de vie-dermatologie chez l'enfant (CDLQI, Children's Dermatology Life Quality Index) (score total au CDLQI de 0 ou 1), la variation en pourcentage de la SC atteinte par rapport à l'inclusion, la variation du score PASI par rapport à l'inclusion, ainsi que la variation du score total CDLQI par rapport à l'inclusion.

L'âge des sujets inclus allait de 6 à 17 ans, avec un âge médian de 13 ans ; 41,2 % des sujets étaient âgés de 6 à 11 ans et 58,8 % des sujets étaient âgés de 12 à 17 ans. La SC atteinte moyenne à l'inclusion était de 31,5 % (médiane 26,0 %), le score PASI moyen à l'inclusion était de 19,8 (médiane 17,2), et les proportions de sujets ayant un score sPGA de 3 (modéré) et 4 (sévère) à l'inclusion étaient respectivement de 75,5 % et 24,5 %. Parmi les sujets inclus, 82,9 % n'avaient pas reçu de traitement systémique conventionnel au préalable, 82,4 % n'avaient pas reçu de photothérapie au préalable et 94,3 % étaient naïfs de traitements biologiques.

Les résultats d'efficacité à la semaine 16 sont présentés dans le tableau 7.

Tableau 7. Résultats d'efficacité à la semaine 16 chez les sujets pédiatriques présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère (population en ITT)

Critère d'évaluation ^a	SPROUT	
	Placebo	Aprémilast
Nombre de sujets randomisés	N = 82	N = 163
Réponse sPGA ^b	11,5%	33,1%
Réponse PASI-75 ^b	16,1%	45,4%
Réponse PASI-50 ^b	32,1%	70,5%
Réponse PASI-90 ^b	4,9%	25,2%
Variation moyenne de la SC atteinte par rapport à l'inclusion ^c	-21,82 ± 5,104	-56,59 ± 3,558
Variation du score CDLQI par rapport à l'inclusion ^{c, d}	-3,2 ± 0,45	-5,1 ± 0,31
Nombre de sujets ayant un score CDLQI ≥ 2 à l'inclusion	N=76	N=148
Réponse CDLQI ^b	31,3%	35,4%

SC = surface corporelle ; CDLQI = Questionnaire qualité de vie-dermatologie chez l'enfant (Children's Dermatology Life Quality Index) ; ITT = intention de traiter ; PASI = Score d'étendue et de sévérité du psoriasis (Psoriasis Area and Severity Index) ; sPGA = Évaluation globale par le médecin (Static Physician Global Assessment) ;

^a Aprémilast 20 ou 30 mg deux fois par jour vs placebo à la semaine 16 ; valeur p < 0,0001 pour la réponse sPGA et PASI 75, valeur p nominale < 0,01 pour tous les autres critères hormis la réponse CDLQI (valeur p nominale 0,5616)

^b Proportion de sujets ayant atteint la réponse

^c Moyenne des moindres carrés +/- erreur type

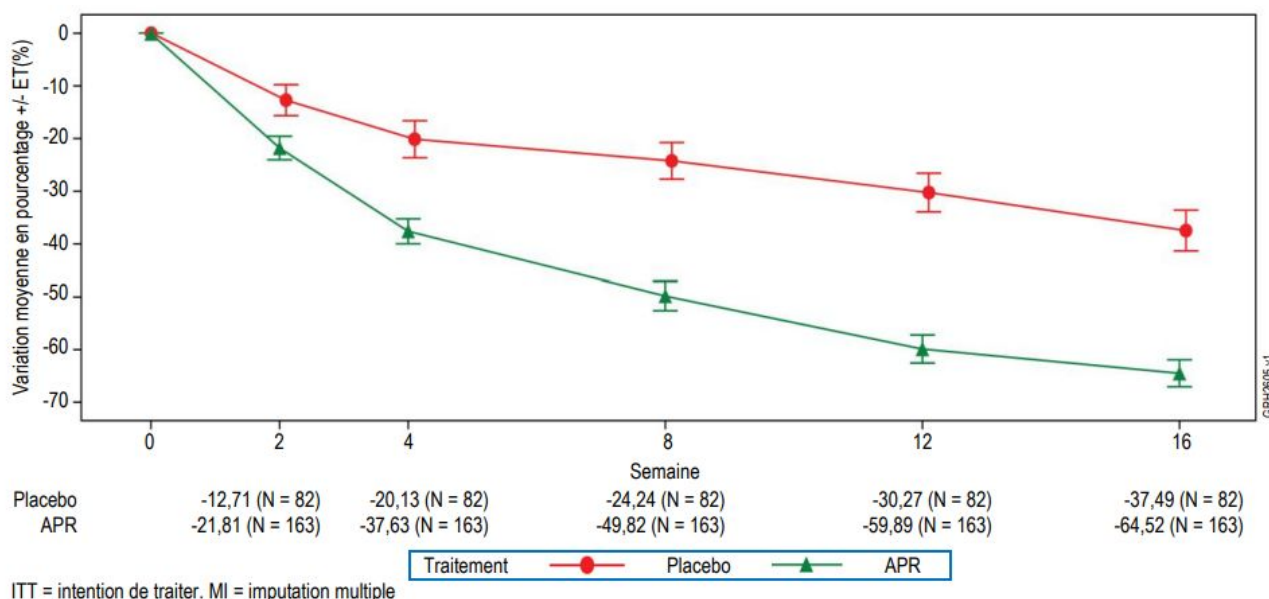
^d 0 = meilleur score, 30 = pire score

La variation en pourcentage du score PASI total par rapport à l'inclusion chez les sujets traités par l'aprémilast et le placebo pendant la phase contrôlée vs placebo est présentée à la figure 2.

Figure 2. Variation en pourcentage du score PASI total à la semaine 16 par rapport à l'inclusion (population en ITT ; IM)

PI_Text092101	25.04.2025 - Updated:	Page 19 of 28
5		

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium



Chez les patients initialement randomisés pour recevoir l'apremilast, la réponse sPGA, la réponse PASI 75 et les autres critères atteints à la semaine 16 se sont maintenus jusqu'à la semaine 52.

Maladie de Behçet

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

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

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

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

MB (BDCAF), y compris le score de l'indice d'activité actuelle de la MB (BDCAI), la perception de l'activité de la maladie par le patient, la perception globale du clinicien de l'activité de la maladie et le questionnaire sur la qualité de vie de la MB (QdV MB).

Mesure des ulcères buccaux

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

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

Tableau 8. Réponse clinique des ulcères buccaux à la semaine 12 dans l'étude RELIEF (population ITT)

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

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

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

^b ASC = aire sous la courbe.

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

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

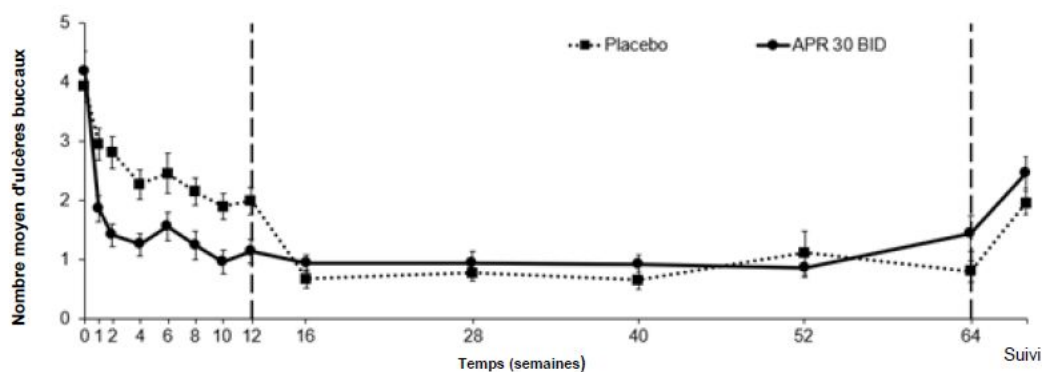
Parmi les 104 patients initialement randomisés pour recevoir l'aprémilast 30 mg deux fois par jour, 75 patients (environ 72 %) ont continué à suivre ce traitement à la semaine 64. Une réduction significative du nombre moyen d'ulcères buccaux et de la douleur liée aux ulcères buccaux a été observée dans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

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

améliorations des ulcères buccaux et la réduction de la douleur des ulcères buccaux se sont maintenues jusqu'à la semaine 64 (figures 3 et figures 4).

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

Figure 3. Nombre moyen d'ulcères buccaux par point temporel jusqu'à la semaine 64 (population ITT ; DO)



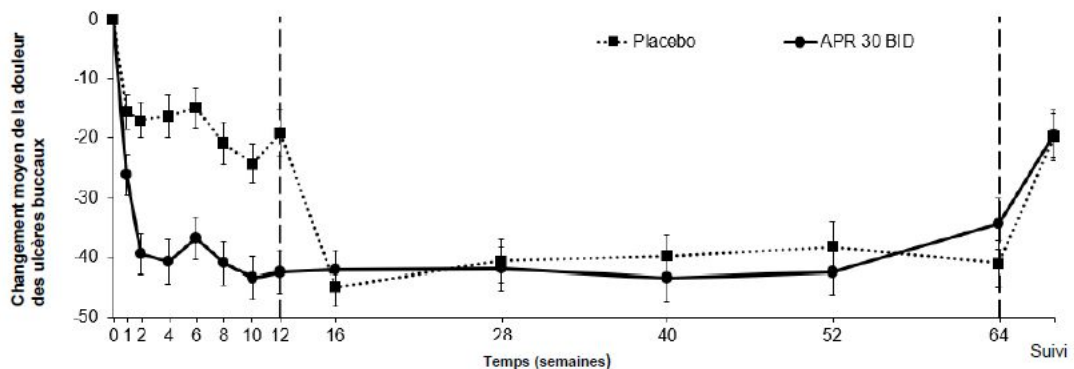
Semaines	0	1	2	4	6	8	10	12	16	28	40	52	64	Suivi
Placebo. n (moyenne)	103 (3,9)	98 (2,9)	97 (2,8)	93 (2,3)	91 (2,5)	86 (2,2)	83 (1,9)	82 (2,0)	83 (0,7)	78 (0,8)	73 (0,7)	70 (1,1)	67 (0,8)	82 (2,0)
APR 30 2x/j n (moyenne)	104 (4,2)	101 (1,9)	101 (1,4)	101 (1,3)	98 (1,6)	94 (1,2)	94 (1,0)	97 (1,1)	95 (0,9)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

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

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

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

Figure 4. Changement moyen de la douleur des ulcères buccaux par rapport à la référence sur une échelle visuelle analogique, par point temporel jusqu'à la semaine 64 (population ITT ; DO)



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

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

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

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

Améliorations de l'activité globale de la maladie de Behçet

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

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

Améliorations de la qualité de vie

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

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

Patients pédiatriques

L'Agence européenne du médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats des études menées avec l'aprémilast dans un ou plusieurs sous-ensembles de la population pédiatrique atteints de la maladie de Behçet et du rhumatisme psoriasique (voir les informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique à la rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

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'apremilast 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'apremilast est administré une fois par jour; elle est d'environ 53 % chez les volontaires sains et de 68 % chez les patients atteints de psoriasis en cas d'administration deux fois par jour. L'administration avec des aliments ne modifie pas la biodisponibilité et l'apremilast peut donc être pris au cours ou en dehors des repas.

Distribution

La liaison de l'apremilast 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.

Biotransformation

L'apremilast est fortement métabolisé par les voies du CYP et par d'autres voies incluant oxydation, hydrolyse et conjugaison, ce qui permet de penser qu'il est peu probable que l'inhibition d'une seule voie d'élimination provoque une interaction médicamenteuse notable. Le métabolisme oxydatif de l'apremilast est induit principalement par le CYP3A4, avec des contributions mineures du CYP1A2 et du CYP2A6. Après administration orale, l'apremilast est le principal composant en circulation. L'apremilast est fortement métabolisé, 3 % et 7 % seulement de la molécule mère étant éliminés sous forme inchangée dans les urines et les fèces respectivement. Le principal métabolite inactif en circulation est le glucuroconjugué de l'apremilast *O*-déméthylé (M12). L'apremilast étant un substrat du CYP3A4, l'exposition à l'apremilast est diminuée en cas d'administration concomitante avec la rifampicine, un inducteur puissant du CYP3A4.

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

L'apremilast est un substrat et un inhibiteur faible de la glycoprotéine P ($CI_{50} > 50 \mu M$) *in vitro*; cependant, il n'est pas attendu d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives dues à la P-gp.

In vitro, l'apremilast n'a pas ou que peu d'effet inhibiteur ($CI_{50} > 10 \mu M$) sur les transporteurs d'anions organiques (OAT)1 et OAT3, sur le transporteur de cations organiques (OCT)2, sur les protéines de transport des anions organiques (OATP)1B1 et OATP1B3 ou sur la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP - *Breast Cancer Resistance Protein*) et n'est pas un substrat de ces transporteurs. Par conséquent, des interactions cliniquement pertinentes sont peu probables en cas d'administration concomitante de l'apremilast avec des médicaments qui sont des substrats ou des inhibiteurs de ces transporteurs.

Élimination

La clairance plasmatique de l'apremilast est en moyenne d'environ 10 L/h chez les volontaires sains, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 9 heures. Après administration orale d'apremilast radiomarké, environ 58 % et 39 % de la radioactivité sont retrouvés dans les urines et les fèces respectivement, 3 % et 7 % environ de la dose radioactive étant récupérés sous forme d'apremilast inchangé dans les urines et les fèces respectivement.

Patients âgés

L'apremilast a été étudié chez des volontaires sains jeunes et âgés. Chez les sujets âgés (65 à 85 ans), l'ASC de l'apremilast est plus élevée d'environ 13 % et la C_{max} d'environ 6 % que chez les sujets

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 24 of 28
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

jeunes (18 à 55 ans). Les données pharmacocinétiques chez les patients âgés de plus de 75 ans inclus dans les études cliniques sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients pédiatriques

La pharmacocinétique de l'apremilast a été évaluée lors d'un essai clinique mené chez des sujets âgés de 6 à 17 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère selon le schéma posologique pédiatrique recommandé (voir rubrique 5.1). L'analyse pharmacocinétique de population a indiqué que l'exposition à l'état d'équilibre (ASC et C_{max}) de l'apremilast chez les patients pédiatriques recevant le schéma posologique pédiatrique (20 mg ou 30 mg deux fois par jour, en fonction du poids corporel) était similaire à l'exposition à l'état d'équilibre chez les patients adultes recevant la dose de 30 mg deux fois par jour.

Insuffisance rénale

La PK de l'apremilast n'est pas significativement différente chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale légère ou modérée et chez les volontaires sains appariés (N = 8 dans chaque groupe). Les résultats confirment qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée.

Après administration d'une dose unique de 30 mg d'apremilast chez 8 sujets adultes présentant une insuffisance rénale sévère, l'ASC et la C_{max} de l'apremilast ont été augmentées d'environ 89 % et 42 % respectivement. La dose d'apremilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale sévère ($DFGe < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ ou $ClCr < 30 \text{ mL/min}$). Chez les patients pédiatriques âgés de 6 ans et plus atteints d'insuffisance rénale sévère, la dose d'apremilast doit être diminuée à 30 mg une fois par jour chez les enfants pesant au moins 50 kg et à 20 mg une fois par jour chez les enfants pesant de 20 kg à moins de 50 kg (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Il n'a pas été mis en évidence de potentiel d'irritation cutanée, d'immunotoxicité ou de phototoxicité.

Fertilité et développement embryonnaire précoce

Dans une étude de fertilité chez la souris mâle, l'apremilast administré par voie orale aux doses de 1, 10, 25 et 50 mg/kg/jour n'a pas eu d'effet sur la fertilité ; la dose sans effet nocif observé (NOAEL) sur la fertilité mâle était supérieure à 50 mg/kg/jour (3 fois l'exposition clinique).

Dans une étude de fertilité et de toxicité pour le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, un allongement des cycles œstraux et une augmentation de la durée d'accouplement ont été observés aux doses $\geq 20 \text{ mg/kg/jour}$; malgré cela, toutes les souris se sont accouplées et les taux de gestation n'ont pas été affectés. La dose sans effet observé (NOEL) sur la fertilité femelle était de 10 mg/kg/jour (1,0 fois l'exposition clinique).

Développement embryo-fœtal

Dans une étude de fertilité et de toxicité sur le développement embryo-fœtal combinée menée chez la souris femelle avec des doses orales de 10, 20, 40 et 80 mg/kg/jour, des augmentations du poids absolu

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 25 of 28
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

et/ou relatif du cœur des mères ont été constatées aux doses de 20, 40 et 80 mg/kg/jour. Une augmentation du nombre de résorptions précoces et une diminution du nombre d'os tarsaux ossifiés ont été observées aux doses de 20, 40 et 80 mg/kg/jour. Une diminution du poids des fœtus et un retard d'ossification de l'os supraoccipital du crâne ont été observés aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour. Chez la souris, la NOEL en termes de toxicité maternelle et sur le développement était de 10 mg/kg/jour (1,3 fois l'exposition clinique).

Dans une étude de toxicité pour le développement embryonnaire et fœtal chez le singe, l'administration par voie orale de doses de 20, 50, 200 et 1 000 mg/kg/jour a induit une augmentation dose-proportionnelle des pertes prénatales (avortements) aux doses \geq 50 mg/kg/jour; il n'a pas été observé d'effet lié au médicament étudié sur les pertes prénatales à la dose de 20 mg/kg/jour (1,4 fois l'exposition clinique).

Développement pré- et postnatal

Dans une étude du développement pré- et postnatal, l'apremilast a été administré par voie orale à des souris gestantes aux doses de 10, 80 et 300 mg/kg/jour du 6^e jour de gestation (JG) au 20^e jour d'allaitement. Des réductions du poids et de la prise de poids des mères et la mort d'un animal associée à des difficultés de mise bas ont été observées à la dose de 300 mg/kg/jour. Des signes physiques de toxicité maternelle associée à la mise bas ont également été observés chez deux souris recevant chacune 80 et 300 mg/kg/jour. Une augmentation de la mortalité péri- et postnatale des petits et une diminution du poids des petits pendant la première semaine d'allaitement ont été observées aux doses \geq 80 mg/kg/jour (\geq 4,0 fois l'exposition clinique). Il n'a pas été mis en évidence d'effets liés à l'apremilast sur la durée de la gestation, le nombre de souris gestantes à la fin de la période de gestation, le nombre de souris ayant mis bas, ni d'effets sur le développement des petits après le 7^e jour postnatal. Les effets sur le développement des petits observés pendant la première semaine de la période postnatale étaient probablement liés à la toxicité de l'apremilast pour les petits (diminution du poids et de la viabilité) et/ou au manque de soins maternels (incidence plus élevée d'absence de lait dans l'estomac des petits). Tous les effets sur le développement ont été observés pendant la première semaine de la période postnatale ; il n'a pas été constaté d'effets liés à l'apremilast pendant les autres périodes avant et après le sevrage, y compris sur la maturation sexuelle, le comportement, l'accouplement, la fertilité et les paramètres utérins. Chez la souris, la NOEL en termes de toxicité maternelle et pour la génération F1 a été de 10 mg/kg/jour (soit 1,3 fois l'aire sous la courbe clinique).

Études de cancérogenèse

Les études de cancérogenèse chez la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de carcinogénicité liée au traitement par l'apremilast.

Études de génotoxicité

L'apremilast n'est pas génotoxique. L'apremilast n'a pas induit de mutations dans un test d'Ames ni d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes de sang périphérique humain en culture en présence ou absence d'activation métabolique. L'apremilast n'a pas été clastogène dans le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris aux doses allant jusqu'à 2 000 mg/kg/jour.

Autres études

Il n'a pas été mis en évidence de potentiel d'irritation cutanée, d'immunotoxicité ou de phototoxicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 26 of 28
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Mannitol (E421)
Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage :

Poly (alcool vinylique)
Macrogol 3350
Dioxyde de titane (E171)
Talc
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172) – *seulement pour 20 mg et 30 mg*
Oxyde de fer noir (E172) – *seulement pour 30 mg*

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Étui d'initiation de traitement :

Plaquettes OPA/Alu/PVC//Alu : Chaque boîte de 27 comprimés pelliculés contient:

- 4 comprimés pelliculés de Apremilast HCS 10 mg
- 4 comprimés pelliculés de Apremilast HCS 20 mg
- 19 comprimés pelliculés de Apremilast HCS 30 mg

Apremilast HCS 30 mg comprimés pelliculés :

Plaquettes en OPA/Aluminium/PVC//Aluminium contenant 14, 56 ou 168 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

HCS BV, H. Kennisstraat 53, B 2650 Edegem, Belgique

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Étui d'initiation de traitement : BE662877

PI_Text092101 5	25.04.2025 - Updated:	Page 27 of 28
--------------------	-----------------------	---------------

1.3.1	Apremilast
SPC, Labeling and Package Leaflet	BE-Belgium

Apremilast HCS 30 mg comprimés pelliculés : BE662878

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 09/07/2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 03/2026.

Date d'approbation : 03/2026.