

核准日期：2021 年 08 月 12 日

## 阿普米司特片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：阿普米司特片

商品名称：欧泰乐®/OTEZLA®

英文名称：Apremilast Tablets

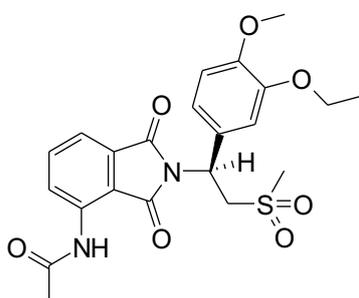
汉语拼音：Apumisite Pian

### 【成份】

本品主要成份为阿普米司特。

化学名称为 N-[2-[ (1S) -1- (3-乙氧基-4-甲氧基苯基) -2- (甲基磺酰基) 乙基]-2,3-二氢-1,3-二氧化-1H-异吲哚-4-基]乙酰胺。

化学结构式：



分子式：C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S

分子量：460.5

### 【性状】

本品为菱形薄膜衣片。10 mg 规格：粉色，一面凹刻“10”，另一面凹刻“APR”；20 mg 规格：棕色，一面凹刻“20”，另一面凹刻“APR”；30 mg 规格：浅褐色，一面凹刻“30”，另一面凹刻“APR”。

## 【适应症】

本品用于治疗符合接受光疗或系统治疗指征的中度至重度斑块状银屑病的成人患者。

## 【规格】

(1) 10 mg (2) 20 mg (3) 30 mg

## 【用法用量】

### 银屑病治疗剂量

阿普米司特从第1天到第5天的建议的初始剂量滴定参见表1。经过5天剂量滴定后，推荐维持剂量为从第6天开始口服30 mg 每日两次。剂量滴定的目的是减少与起始治疗有关的胃肠道症状。

本品给药时可不考虑用餐情况。请勿碾碎、掰开或咀嚼片剂。

表 1. 剂量滴定方案

第1天		第2天		第3天		第4天		第5天		第6天及之后	
早	晚	早	晚	早	晚	早	晚	早	晚	早	晚
10 mg		10 mg		10 mg	20 mg	20 mg	20 mg	20 mg	30 mg	30 mg	30 mg

### 重度肾功能不全患者的剂量调整

在重度肾功能不全（根据 Cockcroft-Gault 公式计算，肌酐清除率[CL<sub>cr</sub>]低于30 mL/分钟）患者中，应将本品剂量减少至30 mg 每日一次，参见【药代动力学】和【药理毒理】。对于该人群的初始剂量滴定，建议仅使用表1中列出的早上方案服用阿普米司特，不需要服用晚上剂量。

## 【不良反应】

在说明书的其他部分描述了下列不良反应：

- 腹泻、恶心和呕吐，参见【注意事项】
- 抑郁，参见【注意事项】
- 体重下降，参见【注意事项】
- 药物相互作用，参见【注意事项】

## 临床试验经验

由于临床试验是在多种不同条件下进行的，因此某药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能直接与其他药物临床试验的结果进行比较，并且存在未能反映临床实践中观察到的发生率的可能。

### 银屑病临床试验

在 3 项随机、双盲、安慰剂对照研究中，评估了阿普米司特在 1426 例患有中度至重度斑块状银屑病，并符合接受光疗或系统治疗指征的成人受试者中的安全性。受试者随机接受本品 30 mg 每日两次或安慰剂每日两次。在前 5 天内进行剂量滴定，参见【用法用量】。受试者的年龄范围在 18 岁至 83 岁之间，总体中位年龄为 46 岁。

腹泻、恶心和上呼吸道感染是最常报告的不良反应。导致受试者中止阿普米司特的最常见不良反应为恶心（1.6%）、腹泻（1.0%）和头痛（0.8%）。因任何不良反应而中止治疗的银屑病受试者比例在接受本品 30 mg 每日两次的受试者中为 6.1%，在接受安慰剂治疗的受试者中为 4.1%。

**表 2. 在接受阿普米司特治疗的受试者中，报告频率≥1%且高于安慰剂组受试者的不良反应；至第 112 天（第 16 周）**

首选术语	安慰剂 (N=506) n (%)	阿普米司特 30 mg BID (N=920) n (%)
腹泻	32 (6)	160 (17)
恶心	35 (7)	155 (17)
上呼吸道感染	31 (6)	84 (9)
紧张性头痛	21 (4)	75 (8)
头痛	19 (4)	55 (6)
腹痛*	11 (2)	39 (4)
呕吐	8 (2)	35 (4)
疲乏	9 (2)	29 (3)
消化不良	6 (1)	29 (3)
食欲下降	5 (1)	26 (3)
失眠	4 (1)	21 (2)
背痛	4 (1)	20 (2)
偏头痛	5 (1)	19 (2)
排便频率增加	1 (0)	17 (2)
抑郁	2 (0)	12 (1)
支气管炎	2 (0)	12 (1)
牙脓肿	0 (0)	10 (1)
毛囊炎	0 (0)	9 (1)
窦性头痛	0 (0)	9 (1)

\* 2 例接受阿普米司特治疗的受试者发生了严重不良反应腹痛

在中止本品治疗后，0.3%（4/1184）重度的受试者发生了银屑病重度恶化（反跳）。

在包括扩展期研究在内的临床研究中，接受本品治疗的患者还报告了其他不良反应：

**免疫系统疾病：**超敏反应

**检查：**体重下降

**胃肠系统疾病：**胃食管反流病

**呼吸系统、胸及纵隔疾病：**咳嗽

**疾病皮肤及皮下组织疾病：**皮疹

在一项 III 期、多中心、随机、安慰剂对照研究（STYLE, NCT03123471）中，在中度至重度头皮银屑病成人患者中对阿普米司特进行了评估，参见

**【临床试验】**。共有 302 例受试者随机接受阿普米司特 30 mg 每日两次或安慰剂每日两次治疗。在阿普米司特组中最常报告且发生率高于安慰剂组的不良反应为：腹泻（31% vs 11%）、恶心（22% vs 6%）、头痛（12% vs 5%）和呕吐（6% vs 2%）。在为期 16 周的安慰剂对照阶段，阿普米司特 30 mg 每日两次治疗组和安慰剂组中因任何不良反应而中止治疗的受试者比例分别为 6%和 3%。阿普米司特组和安慰剂组导致中止治疗的胃肠道不良反应为腹泻（3% vs 0%）、恶心（1.5% vs 1%）和呕吐（1.5% vs 0%）。

### **【禁忌】**

本品禁用于已知对阿普米司特或制剂中任何辅料过敏的患者，参见

**【不良反应】**。

### **【注意事项】**

#### **腹泻、恶心和呕吐**

上市后报告了与阿普米司特使用相关的重度腹泻、恶心和呕吐。大多数事件发生在治疗的最初几周内。部分患者需接受住院治疗。65 岁或以上的患者以及服用可导致血容量减少或低血压药物的患者发生重度腹泻、恶心或呕吐并发症的风险更高。应对更易发生腹泻或呕吐并发症的患者进行监测。减少剂量或停用阿普米司特后，患者通常可快速好转。如患者发生重度腹泻、恶心或呕吐，请考虑减少本品剂量或暂时停药。

#### **抑郁**

阿普米司特治疗与抑郁不良反应增加有关。在有抑郁和/或自杀想法或行为病史的患者使用本品之前，建议医师仔细权衡此类患者接受阿普米司特治疗的风险和获益。告知患者、其护理者和家人需要警惕抑郁、自杀想法的出现或恶化或其他情绪变化，如发生这种变化，需联系其医疗保健人员。医师应在发生这些情况时仔细评估继续本品治疗的风险和获益。

在 3 项对照临床研究 0 至 16 周安慰剂对照阶段中，1.3%（12/920）接受阿普米司特治疗的受试者报告了抑郁，在接受安慰剂治疗的受试者中该比例为 0.4%（2/506）。在临床试验期间，0.1%（1/1308）接受阿普米司特治疗的受试者因抑

郁而中止治疗，在接受安慰剂治疗的受试者中无人发生（0/506）。0.1%

（1/1308）暴露于阿普米司特的受试者报告了严重抑郁，在接受安慰剂治疗的受试者中未有报告（0/506）。观察到 0.1%（1/1308）的受试者在接受阿普米司特时有过自杀行为，在接受安慰剂治疗的受试者中该比例为 0.2%（1/506）。在临床试验中，接受阿普米司特治疗的受试者中有 1 例企图自杀，而接受安慰剂治疗的受试者中有 1 例自杀。

### **体重下降**

在银屑病研究的对照阶段，有12%（96/784）接受阿普米司特治疗的受试者体重下降5%-10%，在接受安慰剂治疗的受试者中该比例为5%（19/382）。2%

（16/784）接受阿普米司特30 mg每日两次治疗的受试者体重下降≥10%，接受安慰剂治疗的受试者中该比例为1%（3/382）。

接受本品治疗的患者应定期监测体重。如发生无法解释的或具有临床意义的体重下降，应对体重下降进行评估，并应考虑中止本品，参见【不良反应】。

### **药物相互作用**

联合使用强效细胞色素 P450 酶诱导剂利福平可导致本品的全身暴露浓度降低，从而可导致本品的疗效丧失。因此，不建议细胞色素 P450 酶诱导剂（例如利福平、苯巴比妥、卡马西平、苯妥英钠）与本品联合使用，参见【药物相互作用】和【药理毒理】。

### **对驾驶车辆和操作机器能力的影响**

尚未研究本品对驾驶车辆和操作机器能力的影响。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### **妊娠期用药**

##### 风险总结

已有的药物警戒数据中妊娠女性使用本品的数据尚未明确重大出生缺陷、流产或母体或胎儿不良结局与本品相关风险，但这些数据极其有限。基于动物生殖研究的结果，本品可增加妊娠终止的风险。在动物胚胎-胎仔发育研究中，在妊娠食蟹猴器官形成期间给予阿普米司特，暴露剂量为人最大推荐剂量（MRHD）的2.1倍时，流产/胚胎-胎仔死亡呈剂量相关性增加；暴露剂量为MRHD的1.4倍时，无不良

作用。在器官形成期间进行妊娠小鼠的给药，暴露剂量高达MRHD的4.0倍时也未发生阿普米司特诱导的畸形（参见“数据”章节）。应告知妊娠女性关于妊娠终止的潜在风险。考虑对有生育能力的女性实行计划和预防妊娠。

尚不清楚适应症人群的重大出生缺陷和流产的预估背景风险。所有妊娠都存在发生出生缺陷、胚胎丢失或其他不良结局的背景风险。在美国普通人群临床确诊的妊娠中，重大出生缺陷和流产的估算背景风险分别为 2-4%和 15-20%。

## 数据

### *动物数据*

在一项胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠食蟹猴于器官发生期（妊娠第20-50天）给予阿普米司特20、50、200或1000 mg/kg/日，≥50 mg/kg/日（按AUC计，约为MRHD的2.1倍）可见剂量相关的自发性流产增加，大多数流产发生在早期妊娠的第3-4周给药时；20 mg/kg/日（按AUC计，约为MRHD的1.4倍），未见流产。在第100天检查时，≥20 mg/kg/日剂量下未见致畸性证据，但未检查流产的胎仔。

在一项小鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，母鼠于器官发生期（妊娠第6-15天）给予阿普米司特250、500或750 mg/kg/日。在一项小鼠生育力和胚胎-胎仔发育毒性试验中，于合笼前15天开始并持续至妊娠第15天给予阿普米司特10、20、40或80 mg/kg/日。两项试验中均未见阿普米司特相关的致畸性结果；但在≥20 mg/kg/日（全身暴露量约为MRHD的2.3倍）剂量下，可见着床后丢失率增加，胎仔可见骨骼变异，包括跗骨、颅骨、胸骨和脊椎的骨化不全；在10 mg/kg/日剂量下（约为MRHD的1.3倍），未见影响。

在小鼠和猴中，阿普米司特可透过胎盘分布到胚胎中。

在一项小鼠围产期毒性试验中，妊娠小鼠从妊娠第6天到哺乳期第20天（第21天断奶）给予阿普米司特10、80或300 mg/kg/日。≥80 mg/kg/日（按AUC计，约为MRHD的4.0倍）可见难产、子代存活率下降、平均窝重降低；10 mg/kg/日

（MRHD的1.3倍）未见不良反应；剂量高达300 mg/kg/日（按AUC计，约为MRHD的7.5倍），子代的身体发育、自主活动、学习能力、免疫力或者生育力均未见功能损害证据。

## 哺乳期用药

### 风险总结

尚无关于人类乳汁中是否会出现阿普米司特以及阿普米司特对哺乳婴儿的影响或对乳汁生成影响的数据。但是，在哺乳期小鼠的乳汁中检测到了阿普米司特。当某种药物存在于动物乳汁时，其可能也存在于人类乳汁中。应同时考量哺乳对发育和健康的获益、孕妇对本品的临床需求以及本品或孕妇基础状况对母乳喂养婴儿的任何潜在不良影响。

### 数据

在小鼠中，在产后第13天时进行母体动物的单次口服10 mg/kg后，乳汁中的阿普米司特浓度约为同时采集的血样的1.5倍。

### 【儿童用药】

目前尚未确定本品在 18 岁以下儿童患者中使用的安全性和有效性。

### 【老年用药】

两项安慰剂对照银屑病研究（ESTEEM 1, NCT01194219 和 ESTEEM 2, NCT01232283）的 1257 例受试者中，共有 108 例年龄在 65 岁及以上的银屑病受试者，其中 9 例受试者的年龄在 75 岁及以上。在临床研究中，未观察到年龄≥65 岁的老年受试者和年龄<65 岁的较年轻成人受试者之间的疗效和安全性存在总体差异。

### 【药物相互作用】

#### 强效 CYP450 诱导剂

当本品与强效 CYP450 诱导剂（如利福平）联合用药时，阿普米司特的暴露浓度降低，并可导致疗效丧失，参见【[注意事项](#)】和【[药理毒理](#)】。

### 【药物过量】

如发生用药过量，患者应立即就医。如发生过量情况应对用药过量的患者进行对症支持治疗。

## 肾功能损害

已在轻度、中度和重度肾功能不全（定义为根据 Cockcroft-Gault 公式，肌酐清除率分别为 60-89 mL/分钟、30-59 mL/分钟和小于 30 mL/分钟）的受试者研究阿普米司特的药代动力学特征。轻度或中度肾功能损害的患者无需调整剂量，但对于重度肾功能损害的患者，其阿普米司特剂量应降低至 30 mg 每日一次，参见

**【用法用量】**和**【药理毒理】**。

## 肝功能损害

已在中度（Child Pugh B级）和重度（Child Pugh C级）肝功能不全的受试者中研究阿普米司特的药代动力学特征。这些患者无需剂量调整。

## 【临床试验】

### 银屑病

两项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究（ESTEEM 1 和 ESTEEM 2 研究）共入组了 1257 例患有中度至重度斑块状银屑病、受累体表面积（BSA）≥10%、银屑病皮损面积和严重程度指数（PASI）评分≥12、静态医师整体评估（sPGA）≥3（疾病严重程度为中度或以上）并符合进行光疗或系统治疗指征的 18 岁以上的患者。

ESTEEM 1 研究入组了 844 例患者，ESTEEM 2 研究入组了 413 例患者。这两项研究至第 32 周的设计相似。在这两项研究中，患者均以 2:1 的比例随机分配接受阿普米司特 30 mg 每日两次或安慰剂治疗 16 周（安慰剂对照阶段），从第 16-32 周开始，所有患者均接受阿普米司特 30 mg 每日两次（维持阶段）。在随机化终止后治疗阶段（第 32-52 周），将最初随机分配接受阿普米司特治疗、且其 PASI 评分至少降低 75%（PASI-75）（ESTEEM 1）或达到 PASI-50（ESTEEM 2）的患者重新随机分配接受安慰剂或阿普米司特 30 mg 每日两次。重新随机分配后接受安慰剂并失去 PASI-75 应答（ESTEEM 1）或第 32 周较基线时的 PASI 改善幅度降低 50%（ESTEEM 2）的患者重新接受本品 30 mg 每日两次治疗。在第 32 周时未达到指定 PASI 应答的患者，或最初随机分配接受安慰剂的患者，在第 52 周之前仍使用本品。

两项研究均评估了在第 16 周时达到 PASI-75 的受试者比例，以及在第 16 周时 sPGA 评分达到清除（0）或几乎清除（1）的受试者比例。其他终点包括 BSA、瘙痒 VAS、指甲银屑病（NAPSI）、头皮受累（ScPGA）以及生活质量评分（DLQI 和 SF-36 MCS）。

在两项研究中，患者的年龄范围在 18 岁至 83 岁之间，总体中位年龄为 45.8 岁。平均基线受累 BSA 为 25.19%（中位数 21.0%），平均基线 PASI 评分为 19.07（中位数 16.80），在基线时 sPGA 评分为 3（中度）和 4（重度）的受试者比例分别为 70.0%和 29.8%。在所有患者中，约有 30%既往接受过光疗，54%既往接受过传统系统治疗和/或生物治疗（包括治疗失败），其中 37%既往接受过传统系统治疗，30%既往接受过生物治疗。约三分之一的患者既往未接受过光疗、传统系统治疗或生物治疗。18%的患者有银屑病关节炎病史。

### 银屑病受试者中的临床应答

达到 PASI-50、-75 和-90 应答以及 sPGA 评分为清除或几乎清除的患者比例参见下文表 3。第 16 周时达到 PASI-75 应答的患者比例证实，与安慰剂相比，本品 30 mg 每日两次可显著改善中度至重度斑块状银屑病。第 16 周时 sPGA、PASI-50 和 PASI-90 应答也显示了临床改善。此外，本品在银屑病的多种临床指标显示具有治疗获益，包括瘙痒、指甲银屑病、头皮受累和生活质量评分。

ESTEEM 1 和 ESTEEM 2 研究的结果参见下文表 3。

表 3. ESTEEM 1 和 ESTEEM 2 研究中第 16 周时的临床应答

	ESTEEM 1		ESTEEM 2	
	安慰剂	阿普米司特 30 mg BID*	安慰剂	阿普米司特 30 mg BID*
随机化的受试者	282	562	137	274
PASI-75 <sup>a</sup> , n (%)	15 (5.3)	186 (33.1)	8 (5.8)	79 (28.8)
sPGA <sup>b</sup> 清除或几乎清除, 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)
BSA <sup>c,g</sup> 百分比变化 (%)	- 6.9± 38.95	- 47.8±38.48	- 6.1± 47.57	-48.4± 40.78
银屑病VAS <sup>d,g</sup> 的变化 (mm)	- 7.3± 27.08	- 31.5±32.43	- 12.2± 30.94	- 33.5± 35.46
DLQI <sup>e,g</sup> 的变化	- 2.1± 5.69	- 6.6± 6.66	-2.8±7.22	-6.7± 6.95
SF-36 <sup>f,g</sup> MCS的变化	- 1.02± 9.161	2.39± 9.504	0±10.498	2.58±10.129

\* 阿普米司特与安慰剂的所有对比中，除 ESTEEM 2, PASI 90 (p=0.0042) 和 SF-36 MCS 变化 (p=0.0078) 以外，其他均为 p<0.0001

<sup>a</sup> PASI=银屑病皮损面积和严重程度指数

<sup>b</sup> sPGA=静态医师整体评估

<sup>c</sup> BSA=体表面积

<sup>d</sup> VAS=视觉模拟量表；0=最佳，100=最差

<sup>e</sup> DLQI=皮肤病生活质量指数；0=最佳，30=最差

<sup>f</sup> SF-36=医学结果研究 36 项健康调查简表，精神心理健康总评

<sup>g</sup> 平均值±标准差

根据基线人口统计学、基线临床疾病特征（包括银屑病病程和有银屑病关节炎病史的患者）、既往银屑病药物使用以及对既往银屑病治疗的应答来定义的多个亚组分析证明本品 30 mg 每日两次的临床获益。在所有体重范围均观察到了相似的应答率。

#### 随时间推移的应答

如 ESTEEM 1 研究的图 1 和图 2 所示，至第 2 周，对本品 30 mg 每日两次的应答迅速，与安慰剂相比，银屑病的症状和体征（包括 PASI、皮肤不适和瘙痒）得到了显著改善。通常可在第 16 周之前达到 PASI 应答，并维持至第 32 周。

ESTEEM 2 研究应答与 ESTEEM 1 研究相似。

图 1. ESTEEM 1: PASI 评分自基线至第 32 周的平均百分比变化 (改善)

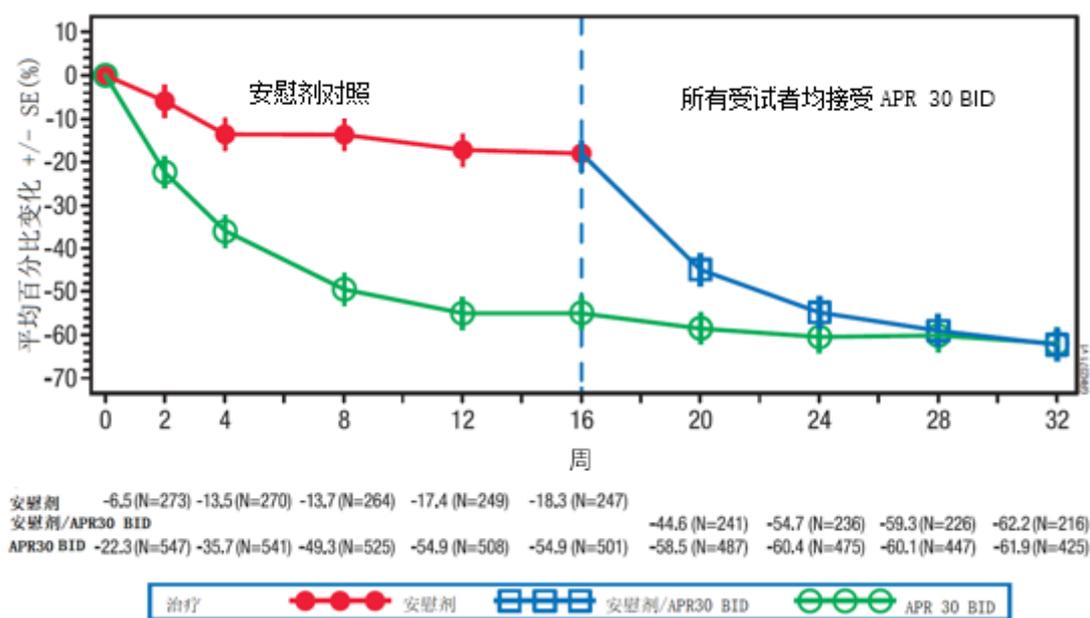
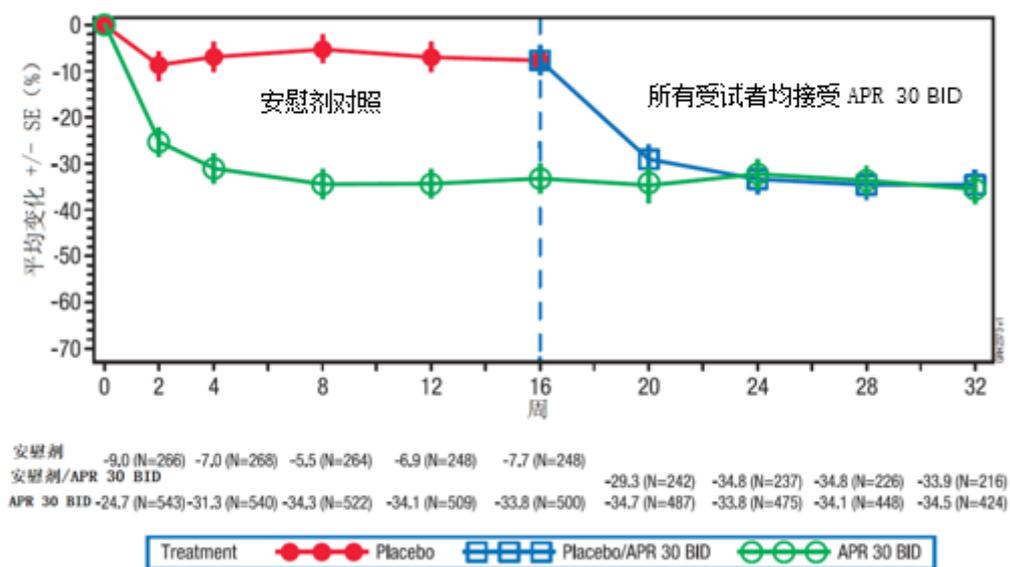


图 2. ESTEEM 1: 银屑病 VAS 评分自基线至第 32 周的平均变化



### 连续用药的获益

在 ESTEEM 1 研究中的随机停止后阶段 (第 32-52 周), 第 32 周时重新随机分配接受阿普米司特 30 mg 每日两次的患者的 PASI 较基线的平均百分比改善保持稳定 (81%-88%)。这些受试者中约 61% 在第 52 周时达到 PASI-75 应答。在第 32 周时重新随机分配接受安慰剂的患者中, 11.7% 在第 52 周时达到 PASI-75 应

答。重新随机分配至安慰剂组的患者失去 PASI-75 应答快于重新随机分配至阿普米司特组的患者。在第 32 周重新随机分配接受安慰剂和本品的患者，其首次失去 PASI-75 应答的中位时间分别为 5.1 周和 17.7 周。

在 ESTEEM 2 研究中，80.3% 在第 32 周时重新随机分配至接受本品 30 mg 每日两次组的患者在 52 周时达到 PASI-50 应答。在第 32 周时至少达到 PASI-50 应答、并被重新随机分配至安慰剂组的患者中，第 52 周时的 PASI-50 应答率为 24.2%。重新随机分配至安慰剂组的患者失去第 32 周 PASI-50 应答显著快于重新随机分配至阿普米司特组的患者。在第 32 周时重新随机分配接受安慰剂和本品的患者首次失去 PASI-50 应答的中位时间分别为 12.4 周和 21.9 周。

#### *再治疗应答*

在第 32 周随机化终止治疗后，ESTEEM 1 研究中约 70% 的患者和 ESTEEM 2 研究中 65.6% 的患者在重新开始本品 30 mg BID 治疗后再次达到了 PASI-75（ESTEEM 1）或 PASI-50（ESTEEM 2）应答。这些受试者的治疗持续时间为 2.6 周至 22.1 周。

#### *指甲银屑病*

在 ESTEEM 1 研究中第 16 周时，评估指甲银屑病严重程度指数（NAPSI）较基线的平均百分比变化，在接受本品 30 mg 每日两次治疗的患者中发现较安慰剂组患者的指甲银屑病的显著改善（降低）（本品 30 mg BID：-22.5%；安慰剂：+6.5%； $p < 0.0001$ ）。在 ESTEEM 2 研究中观察到了相似的改善（本品 30 mg BID：-29.0%；安慰剂：-7.1%， $p = 0.0052$ ）。在持续接受阿普米司特治疗的患者中观察到了指甲银屑病的进一步改善，第 32 周时 NAPSI 较基线的平均百分比变化在 ESTEEM 1 中为 -43.6%，在 ESTEEM 2 中为 -60.0%。

#### *头皮银屑病*

在 ESTEEM 1 研究中，对头皮银屑病医师整体评估（ScPGA）严重程度至少为中度（ $\geq 3$ ）的头皮银屑病患者评估其第 16 周时达到 ScPGA 清除（0）或几乎清除（1）的比例，接受阿普米司特 30 mg 每日两次治疗的患者较安慰剂组患者具有显著改善（分别为 46.5% 和 17.5%， $p < 0.0001$ ）。在 ESTEEM 2 研究中观察到了相

似的结果（阿普米司特 30 BID 40.9%；安慰剂 17.2%， $p < 0.0001$ ）。在第 32 周至第 52 周时重新随机分配接受本品的受试者通常可维持改善。

### 生活质量

在 ESTEEM 1 研究中，允许在研究开始时随机分配接受本品治疗、但在第 32 周时未达到 PASI-75 应答的患者在第 32 周至 52 周之间联合局部治疗和/或 UVB 光疗。在这些患者中，有 12% 使用本品联合局部和/或光疗治疗后在第 52 周时达到了 PASI-75 应答。

在 ESTEEM 1 和 2 研究中，通过皮肤病生活质量指数（DLQI）和 SF-36v2MCS 评估，证实与接受安慰剂治疗的患者相比，接受阿普米司特 30 mg 每日两次治疗的患者的生活质量得到了显著改善。第 32 周重新随机分配接受本品的受试者的 DLQI 改善维持至第 52 周。

此外，在 ESTEEM 1 中，与安慰剂组相比，接受本品 30 mg 每日两次治疗的患者的工作限制问卷（WLQ-25）指数达到了显著改善。

在 ESTEEM 1 和 ESTEEM 2 研究中，PASI 评分、受影响的 BSA、瘙痒、指甲和生活质量指标的改善通常可维持长达 5 年。

在长达 5 年的总治疗持续时间内，评估了阿普米司特 30 mg 每日两次在银屑病关节炎和银屑病患者中的长期安全性。阿普米司特开放性扩展研究中的长期安全性经验与 52 周研究总体相当。

### 累及头皮区域的银屑病

一项在 303 例中度至重度头皮斑块状银屑病成人受试者中的随机、双盲、安慰剂对照试验（STYLE），入组受试者头皮银屑病医师整体评估（ScPGA）评分  $\geq 3$ ，受累头皮表面积（SSA） $\geq 20\%$ ，对至少一种头皮斑块状银屑病的局部治疗应答不足或不耐受，且患有中度至重度斑块状银屑病（受累 BSA  $\geq 10\%$ ，sPGA  $\geq 3$  [中度或重度疾病]，PASI 评分  $\geq 12$ ）。

受试者以 2:1 的比例随机接受本品 30 mg 每日两次（ $n=201$ ）或安慰剂每日两次（ $n=102$ ）16 周。主要终点是在第 16 周时达到 ScPGA 应答的受试者比例（定义为 ScPGA 评分为清除[0]或几乎清除[1]，并且在第 16 周时至少较基线降低 2 分）。次要终点包括达到全身瘙痒数值评定量表（NRS）应答的受试者比例（定义

为较基线降低 $\geq 4$ 分)以及达到头皮瘙痒 NRS 应答的受试者比例(定义为较基线降低 $\geq 4$ 分)。

受试者的平均年龄为 46.9 岁, 男性占 61.7%, 白人占 75.6%。在基线时, 76.9%的受试者患有中度头皮银屑病 (ScPGA 评分为 3), 23.1%的受试者患有重度头皮银屑病 (ScPGA 评分为 4), 71.6%的受试者从未接受过生物治疗, 58.8%的受试者 1 或 2 种局部治疗失败。在基线时, 平均全身瘙痒 NRS 评分为 7.2, 平均头皮瘙痒 NRS 评分为 6.7, 评分范围为 0 至 10。平均基线受累 SSA 为 60.6%, 平均基线受累 BSA 为 19.8%。

第 16 周时达到 ScPGA 应答、全身瘙痒 NRS 应答以及头皮瘙痒 NRS 应答的受试者比例参见表 4。这些应答保持至第 32 周。

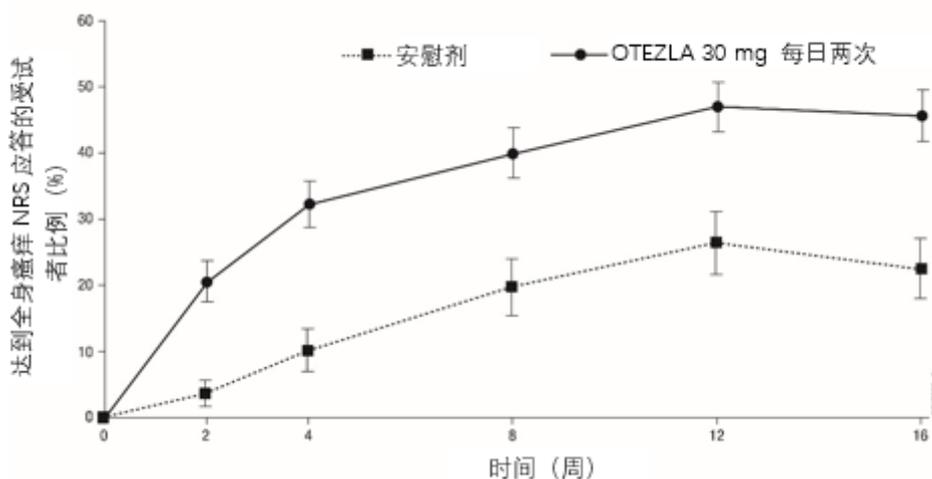
图 3 显示了每次访视时达到全身瘙痒 NRS 应答的受试者比例, 而图 4 显示了每次访视时达到头皮瘙痒 NRS 应答的受试者比例。

**表 4. 头皮银屑病成人患者中的第 16 周疗效结果**

研究 STYLE		
	安慰剂	阿普米司特 30 mg, 每日两次
<b>随机化的受试者数量</b>	<b>N=102</b>	<b>N=201</b>
ScPGA 应答 <sup>a</sup>	13.7%	43.3%
<b>基线全身瘙痒 NRS 评分的受试者数量<math>\geq 4</math></b>	<b>N=94</b>	<b>N=185</b>
全身瘙痒 NRS 应答	22.5%	45.5%
<b>基线头皮瘙痒 NRS 评分的受试者数量<math>\geq 4</math></b>	<b>N=90</b>	<b>N=175</b>
头皮瘙痒 NRS 应答	21.1%	47.1%

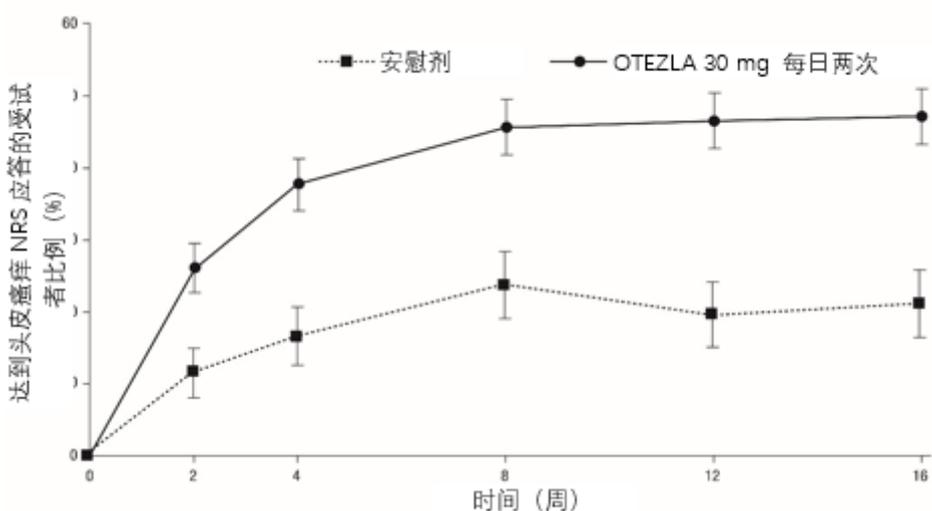
<sup>a</sup> ScPGA 评分为清除 (0) 或几乎清除 (1) 且较基线至少降低 2 分

图 3. 在第 16 周内达到全身瘙痒 NRS 应答的受试者比例 (±SE)



NRS=数值评定量表  
SE=标准误

图 4. 在第 16 周内达到头皮瘙痒 NRS 应答的受试者比例 (±SE)



NRS = 数值评定量表  
SE=标准误

### 【药理毒理】

#### 药理作用

阿普米司特是一种对环磷酸腺苷 (cAMP) 有特异性的磷酸二酯酶 4 (PDE4) 口服小分子抑制剂。抑制 PDE4 可导致细胞内 cAMP 水平增加。阿普米司特发挥治疗作用的具体机理尚未确定。

## 毒理研究

### 遗传毒性

阿普米司特 Ames 试验、人外周血淋巴细胞体外染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

### 生殖毒性

在一项雄性小鼠生育力研究中，经口给予阿普米司特高达 50 mg/kg/日（按 AUC 计，约为人体最大推荐剂量[MRHD]的 3 倍），未见对雄性生育力的影响。在一项雌性小鼠生育力研究中，经口给予阿普米司特 10、20、40 或者 80 mg/kg/日，≥20 mg/kg/日（MRHD 的 1.8 倍）剂量下，小鼠发情周期延长，进而导致交配期延长。≥20 mg/kg/日剂量组妊娠小鼠可见早期胚胎着床后丢失率增加，在 10 mg/kg/日（约为 MRHD 的 1.0 倍）剂量下，未见阿普米司特的影响。

在一项胚胎-胎仔发育毒性试验中，妊娠食蟹猴于器官发生期（妊娠第 20-50 天）给予阿普米司特 20、50、200 或 1000 mg/kg/日，≥50 mg/kg/日（按 AUC 计，约为 MRHD 的 2.1 倍）可见剂量相关的自发性流产增加，大多数流产发生在早期妊娠的第 3-4 周给药时；20 mg/kg/日（按 AUC 计，约为 MRHD 的 1.4 倍），未见流产。在第 100 天检查时，≥20 mg/kg/日剂量下未见致畸性证据，但未检查流产的胎仔。

在一项小鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，母鼠于器官发生期（妊娠第 6-15 天）给予阿普米司特 250、500 或 750 mg/kg/日。在一项小鼠生育力和胚胎-胎仔发育毒性试验中，于合笼前 15 天开始并持续至妊娠第 15 天给予阿普米司特 10、20、40 或 80 mg/kg/日。两项试验中均未见阿普米司特相关的致畸性结果；但在≥20 mg/kg/日（全身暴露量约为 MRHD 的 2.3 倍）剂量下，可见着床后丢失率增加，胎仔可见骨骼变异，包括跗骨、颅骨、胸骨和脊椎的骨化不全；在 10 mg/kg/日剂量下（约为 MRHD 的 1.3 倍），未见影响。

在小鼠和猴中，阿普米司特可透过胎盘分布到胚胎中。

在一项小鼠围产期毒性试验中，妊娠小鼠从妊娠第 6 天到哺乳期第 20 天（第 21 天断奶）给予阿普米司特 10、80 或 300 mg/kg/日。≥80 mg/kg/日（按 AUC 计，约为 MRHD 的 4.0 倍）可见难产、子代存活率下降、平均窝重降低；10 mg/kg/日

(MRHD 的 1.3 倍) 未见不良反应; 剂量高达 300 mg/kg/日 (按 AUC 计, 约为 MRHD 的 7.5 倍), 子代的身体发育、自主活动、学习能力、免疫力或者生育力均未见功能损害证据。

### 致癌性

在小鼠和大鼠中开展了长期试验以评估其潜在致癌性。小鼠经口给予阿普米司特高达 1000 mg/kg/日 (按 AUC 计, 为人体最大推荐剂量[MRHD]8.8 倍), 雄性和雌性大鼠分别经口给予阿普米司特高达 20 和 3 mg/kg/日 (分别约为 MRHD 的 0.08 和 1.1 倍), 均未见阿普米司特的致癌性证据。

## 【药代动力学】

### 吸收

口服阿普米司特吸收的绝对生物利用度约为 73%, 在约 2.5 小时的中位时间 ( $t_{max}$ ) 出现峰浓度 ( $C_{max}$ )。食物不影响阿普米司特的吸收。

### 分布

阿普米司特的人血浆蛋白结合率约为 68%。平均表观分布容积 ( $V_d$ ) 为 87 L。

### 代谢

口服给药后, 阿普米司特 (45%) 为体内循环主要成份, 其次为非活性代谢物 M12 (39%), 一种 O-去甲基化阿普米司特的葡糖苷酸结合物。可在人体内广泛代谢, 在血浆、尿液和粪便中已发现多达 23 种代谢产物。阿普米司特通过细胞色素 (CYP) 氧化代谢、随后通过葡糖苷酸化和非 CYP 介导的水解作用进行代谢。在体外, 阿普米司特的 CYP 代谢主要由 CYP3A4 介导, CYP1A2 和 CYP2A6 的作用较小。

### 清除

在健康受试者中, 阿普米司特的血浆清除率约为 10 L/hr, 末端相消除半衰期约为 6-9 小时。放射性标记的阿普米司特经口给药后, 分别从尿液和粪便中回收了约 58%和 39%的放射性, 其中以阿普米司特形式存在的放射性剂量在尿液和粪便中分别占约 3%和 7%。

## 特殊人群

**肝功能不全：**中度或重度肝功能不全不影响阿普米司特的药代动力学。

**肾功能不全：**轻度或中度肾功能不全不影响阿普米司特的药代动力学。在 8 例重度肾功能不全受试者中进行 30 mg 阿普米司特单次给药后，阿普米司特的 AUC 和  $C_{max}$  分别增加了约 88%和 42%，参见【用法用量】和【药代动力学】。

**年龄：**在年轻成人和老年健康受试者中研究了 30 mg 阿普米司特的单次口服给药。老年受试者（65 至 85 岁）的阿普米司特 AUC 暴露量比年轻受试者（18 至 55 岁）高约 13%，且  $C_{max}$  高约 6%，参见【药代动力学】。

**性别：**在健康志愿者的药代动力学研究中，女性的暴露量比男性高约 31%， $C_{max}$  高约 8%。

**人种和种族：**中国和日本健康男性受试者中的阿普米司特药代动力学与高加索健康男性受试者相似。此外，西班牙裔高加索人、非西班牙裔高加索人和非洲裔美国人之间的阿普米司特暴露量也相似。

## 药物相互作用

**体外数据：**阿普米司特不是 CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP3A4 酶的抑制剂，也不是 CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 或 CYP3A4 酶的诱导剂。阿普米司特是一种 P 糖蛋白（P-gp）的底物，但不是抑制剂，也不是有机阴离子转运蛋白（OAT）1 和 OAT3、有机阳离子转运蛋白（OCT）2、有机阴离子转运多肽（OATP）1B1 和 OATP1B3 或乳腺癌耐药蛋白（BCRP）的底物或抑制剂。

还进行了阿普米司特与 CYP3A4 底物（含炔雌醇和诺孕酯的口服避孕药）、CYP3A 和 P-gp 抑制剂（酮康唑）、CYP450 诱导剂（利福平）以及在该患者人群中经常合用的药物（甲氨蝶呤）的相互作用研究。

口服阿普米司特 30mg 与口服避孕药、酮康唑或甲氨蝶呤联合用药时，未观察到明显的药代动力学相互作用。CYP450 诱导剂利福平（600 mg 每日一次，连服 15 天）与 30 mg 单次口服剂量阿普米司特的联合用药导致阿普米司特的 AUC 和  $C_{max}$  分别降低 72%和 43%，参见【注意事项】和【药物相互作用】。

**【贮藏】**

密封，不超过 30℃ 保存。

**【包装】**

片剂具有以下规格和包装配置：

包装配置	片剂规格
HDPE 瓶装	规格 30 mg 每瓶 60 片
PVC 泡罩+铝箔包装。 两周起始剂量包装	规格 10 mg，规格 20 mg，规格 30 mg 由 13 片泡罩板和 14 片泡罩板组成；13 片泡罩板含有 4 片 10 mg、4 片 20 mg 和 5 片 30 mg 片剂；14 片泡罩板含有 14 片 30mg 片剂；共计 27 片

**【有效期】**

36个月。

**【执行标准】**

药品注册标准：JX20210077

**【批准文号】**

10mg：国药准字 HJ20210065

20mg：国药准字 HJ20210066

30mg：国药准字 HJ20210067

**【上市许可持有人】**

名称：Amgen Inc.

注册地址：One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, CA 91320 美国

**【生产企业】**

企业名称：Patheon Inc.（负责片剂生产及HDPE瓶包装）

生产地址：111 Consumers Drive, Whitby, Ontario L1N 5Z5, 加拿大

**【包装企业】**

企业名称：Celgene International Sarl（负责铝箔PVC泡罩包装）

生产地址：Route de Perreux 1, 2017 Boudry, 瑞士

**【境内联系机构】**

名称：安进生物技术咨询（上海）有限公司

地址：上海市黄浦区太仓路233号1501室

联系方式：+86 (21) 2316-8666

传真：+86 (21) 6387-1928

网址：[www.amgen.cn](http://www.amgen.cn)

咨询热线：400-820-8970