



核准日期：2023年09月12日

修改日期：2023年11月07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

英文名称：Apremilast Tablets

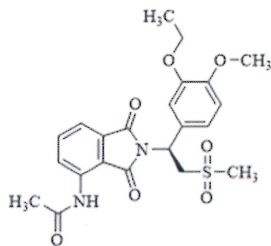
汉语拼音：Apumisite Pian

【成份】

本品的活性成份为阿普米司特。

化学名称：*N*-[2-[(1*S*)-1-(3-乙氧基-4-甲氧基苯基)-2-(甲磺酰基)乙基]-2,3-二氢-1,3-二氧-1*H*-异吲哚-4-基]乙酰胺

化学结构式：



分子式：C₂₂H₂₄N₂O₇S

分子量：460.50

辅料：乳糖、微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【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) 10mg (2) 30mg

【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30mg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	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_{cr}]低于30ml/分钟）患者中，应将本品剂量减少至30mg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30mg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

胃肠道系统疾病：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。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 \geq 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， \geq 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， \geq 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 \geq 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。 \geq 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 \geq 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。

【药理毒理】

药理作用

阿普米司特是一种口服小分子磷酸二酯酶 4 (PDE4) 抑制剂,对环磷酸腺苷(cAMP)有特异性。PDE4 的抑制作用导致细胞内 cAMP 水平增加。阿普米司特在银屑病关节炎和银屑病患者中发挥其治疗作用的具体机理尚未明确。

毒理研究

遗传毒性

阿普米司特在 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中结果均为阴性。

生殖毒性

在一项雄性小鼠生育力研究中,当阿普米司特经口给药剂量为 MRHD (人体最大推荐剂量) 3 倍时(按 AUC 计,至 50 mg/kg/日),生育力未见影响。在一项雌性小鼠生育力研究中,阿普米司特经口给药剂量为 10、20、40 或者 80 mg/kg/日,当剂量达到 MRHD 的 1.8 倍以上(≥ 20 mg/kg/日)时,发情周期延长和交配期延长; ≥ 20 mg/kg/日时,妊娠小鼠早期胚胎着床后丢失率增加;给药剂量约为 MRHD (10 mg/kg/日) 1.0 倍时未见影响。

在一项胚胎-胎仔发育研究中,在器官生成期(妊娠第 20~50 天)食蟹猴给予阿普米司特 20、50、200 或者 1000 mg/kg/日,自发性流产出现剂量相关性增加,大多数流产发生在早期妊娠 3~4 周的给药期间,剂量约为 MRHD 的 2.1 倍甚至更高(按 AUC 计,剂量 ≥ 50 mg/kg/日);剂量约为 MRHD 的 1.4 倍时(按 AUC 计,剂量为 20 mg/kg/日),未见流产影响。尽管在第 100 天检查时, ≥ 20 mg/kg/日剂量下未见致畸作用,但未检查流产的胎仔。

在一项胚胎-胎仔发育研究中,器官发生期(妊娠第 6~15 天)雌性小鼠给予阿普米司特 250、500 或者 750 mg/kg/日。在一项生育力和胚胎-胎仔发育综合研究中,小鼠在合笼前 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。两项研究中均未见致畸作用。然而,当全身暴露于 ≥ 2.3 倍的 MRHD (≥ 20 mg/kg/日)时,着床后丢失率增加。剂量 ≥ 20 mg/kg/日时,

骨骼变异包括跗骨、颅骨、胸骨和脊椎的不完全骨化。剂量约为 MRHD 的 1.3 倍(10 mg/kg/日)时,未见不良反应。

在小鼠和猴中阿普米司特通过胎盘分布到胚胎中。

在一项小鼠围产期研究中,从妊娠第 6 天到哺乳期第 20 天(第 21 天断奶),给予妊娠雌性小鼠阿普米司特 10、80 或者 300 mg/kg/日。 ≥ 4.0 倍 MRHD 的剂量下(以 AUC 计,剂量 ≥ 80 mg/kg/日),可见难产、子代存活率下降、平均窝重减少。剂量为 MRHD 的 1.3 倍(10 mg/kg/日)时,未见不良反应。当剂量达到 MRHD 的 7.5 倍时(以 AUC 计,剂量 300 mg/kg/日),子代的生长发育、自主活动、学习能力、免疫力或者生育力未见功能损害。

小鼠产后第 13 天对母鼠单次经口给予 10mg/kg 阿普米司特,母乳中的阿普米司特的浓度约为同期血药浓度的 1.5 倍。

致癌性

小鼠和大鼠长期给予阿普米司特,以评估其致癌性。小鼠经口给予人体最大推荐剂量(MRHD) 8.8 倍的阿普米司特(按 AUC 计,1000 mg/kg/日),或者经口予以大鼠 MRHD 0.08 和 1.1 倍的阿普米司特,(分别为雄性 20 mg/kg/日和雌性 3 mg/kg/日),均未见致癌性。

【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】

密封保存。

【包装】

铝塑 (聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔) 包装。

规格 30mg: 10 片/板/盒, 10 片/板×2 板/盒, 10 片/板×4 板/盒。

规格 10mg: 12 片/板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准 YBH12202023

【批准文号】10mg: 国药准字 H20234156 30mg: 国药准字 H20234157

【药品上市许可持有人】

名称: 上海现代制药股份有限公司

注册地址: 上海市浦东新区建陆路 378 号

邮政编码: 200137

电话号码: 400-820-8212、021-58482215

网址: <http://www.shyndec.com>

【生产企业】

企业名称: 山东朗诺制药有限公司

生产地址: 山东省德州市齐河县晏北街道办事处齐众大道 127 号

邮政编码: 251100

电话号码: 0534-5025687

网址: <http://www.loncom.cn>