

在人中口服给药后，阿普斯特是循环中主要成分(45%)其次是无活性代谢物M 12 (39%)，一个O-去甲基阿普斯特的葡萄糖醛酸结合物。药物在人中被广泛代谢，在血浆，尿和粪中被鉴定23个代谢物。阿普斯特被细胞色素(CYP)氧化代谢与随后葡萄糖醛酸结合和非-CYP介导水解。在体外，替普司特主要通过CYP3A4和来自CYP1A2和CYP2A6的CYP代谢。

消除

在健康受试者中阿普斯特的血浆清除率约为10 L/hr，有末端半衰期约6–9小时。口服放射性标记阿普斯特后，在尿和粪中分别回收约58%和39%的放射性，在尿和粪中以阿普斯特回收的放射性剂量分别约3%和7%。

特殊人群

肝受损：中度或严重肝受损不影响阿普斯特的药代动力学。

肾受损：在8例有严重肝受损受试者给予单次30 mg阿普斯特，阿普斯特的AUC和Cmax分别增加约88%和42%。[见特殊人群中使用(8.6)和剂量和给药方法(2.2)。

年龄：在年轻成人和老年健康受试者中研究口服给予单剂量30 mg阿普斯特。老年受试者(65至85岁)中阿普斯特的暴露与年轻受试者(18至55岁)比较AUC较高约13%而Cmax较高6%[见特殊人群中使用(8.5)。

性别：在健康志愿者中药代动力学研究，在女性中暴露程度与男性比较较高31%而Cmax较高8%。

种族和民族：在中国和日本健康男性受试者中阿普斯特的药代动力学研究与高加索健康男性受试者有可比性。此外，在西班牙裔高加索人，非西班牙裔高加索人，和非洲美国人阿普斯特的暴露相似。

药物相互作用

体外数据：阿普斯特不是CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，或CYP3A4的抑制剂而且也不是CYP1A2，CYP2B6，CYP2C9，CYP2C19，或CYP3A4的诱导剂。阿普斯特是一种底物，不是P-糖蛋白(P-gp)的抑制剂和不是有机阴离子转运蛋白(OAT)1和OAT3的抑制剂，有机阳离子转运蛋白(OCT)2，有机阴离子转运多肽(OATP)1B1和(OATP)1B3或乳糖耐药蛋白(BCRP)的抑制剂。

用阿普斯特和CYP3A4底物(含炔雌醇[ethinyl estradiol]和诺孕酯[norgestimate]口服避孕药)，CYP3A4和P-gp抑制剂(酮康唑[ketonazole])，CYP 450诱导剂利福平[rifampin]和在这个患者群经常共同给药药物氨甲喋呤[methotrexate]进行药物相互作用研究。

当30 mg口服阿普斯特与或口服避孕药，酮康唑，或氨甲喋呤给药时未观察到显著药代动力学相互作用。CYP 450诱导剂利福平(600 mg每天1次共15天)与单次口服剂量30 mg阿普斯特共同给药导致阿普斯特的AUC和Cmax分别减低72%和43%[见警告和注意事项(5.3)和药物相互作用(7.1)。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

在小鼠和大鼠中用阿普斯特进行长期研究平均其致癌性潜能。小鼠在口服剂量至在AUC基础上MRHD的8.8倍(1000 mg/kg/day)或大鼠口服剂量至MRHD的(在雄性20 mg/kg/day和雌性3 mg/kg/day)分别约0.08和1.1倍时均未观察到阿普斯特诱导肿瘤的证据。

在Ames试验中，在人外周血淋巴细胞体外染色体畸变试验，和在体内小鼠微核试验中阿普斯特检验为阴性。

在一项雌性小鼠生育力研究中，阿普斯特在口服剂量基于AUC为(至50 mg/kg/day)MRHD的约3-倍对雄性生育力不产生影响。在一项雌性小鼠生育力研究中，阿普斯特在口服剂量10，20，40，或80 mg/kg/day，在MRHD ≥ 1.8-倍时动情周期延长，由于动情间期延长导致较长间隔直至交配。小鼠在剂量20 mg/kg/day和以上成为妊娠还有早期植入后丢失率增加。阿普斯特的无效应剂量约比MRHD的1.0-倍(10 mg/kg/day)。

14 临床研究

14.1 在银屑病关节炎患者中临床研究

在3项相似设计的多中心，随机，双盲，安慰剂-对照试验(研究PsA-1，PsA-2和PsA-3)中评价Arsenor的安全性和疗效。总共1493例有活动性银屑病关节炎[PsA]成年患者(≥ 3个肿胀关节和≥3个触痛关节)尽管以前或当前用疾病修饰抗风湿药物(DMARD)治疗被随机化。纳入这些研究的患者有PsA诊断至少6个月。研究PsA-3中要求一个合格的银屑病皮肤病变至少2 cm直径。以前治疗允许使用一种生物制品，包括肿瘤坏死因子[TNF]-阻断剂(至可能是10%TNF阻断剂治疗失败)。跨越3项研究患者被随机赋予安慰剂(n=496)，Arsenor 20 mg(n=500)或Arsenor 30 mg(n=497)口服给予每天2次。在头5天使用点滴调整[见剂量和给药方法(2.1)]。试验期间患者被允许接受稳定剂量的同时氨甲喋呤[MTX (≤ 25 mg/周)]，柳氮磺吡啶[sulfasalazine, SSZ(≤ 2 g/day)]，来氟米特[leflunomide, LEF(≤ 20 mg/day)]，低剂量口服皮质激素(等同于≤ 10 mg 泼尼松[prednisone]一天)，和/或非甾体抗炎药(NSAIDs)。在研究PsA-1，PsA-2和PsA-3中根据在基线时使用的小分子DMARD治疗赋予被分层。在PsA-3研究中还有银屑病>3 %体表面积BSA另外分层。排除对PsA（小分子或生物制品）>3个药物，或> 1个生物制品TNF阻断剂治疗失败的患者。

主要终点是在第16周实现美国风湿病协会(ACR)20反应患者的百分率。安慰剂-对照疗效数据被收集和分析至第24周。在第16周时患者触痛和肿胀关节计数的改善没有至少20%被考虑为非反应者。安慰剂组的非反应者点滴调整时间表后被再次被盲态以1:1随机化至Arsenor 20 mg每天2次或30 mg每天2次[见剂量和给药方法(2.1)]。Arsenor患者维持其初始治疗。在第24周时，所有其余安慰剂患者被再次随机化至Arsenor 20 mg每天2次或30 mg每天2次。

跨越三项研究纳入有PsA亚型的患者，包括对称多关节炎[symmetric polyarthritis](62.0%)，不对称寡关节炎[asymmetric oligoarthritis](27.0%)，远端指间关节(DIP distal interphalangeal joint)关节炎(6.0%)，破坏性关节炎[arthritis mutilans](3.0%)，和主要脊柱炎[predominant spondylitis](2.1%)。银屑病关节炎PsA疾病中位时间为5年。患者接受同时治疗有至少一种DMARD (65.0%)，MTX (55.0%)，SSZ (9.0%)，LEF (7.0%)，低剂量口服皮质激素(14.0%)，和NSAIDs(71.0%)。76.0%患者报道以前只用小分子DMARDs和22.0%患者报道以前用生物制品DMARDs治疗，其中报道9.0%患者以前生物制品DMARD治疗失败。

银屑病关节炎患者的临床反应

在下面表3中展示在研究PsA-1，PsA-2，和PsA-3中实现ACR 20，50 和70反应患者的百分率。ARSENOR ± DMARDs，与安慰剂 ± DMARDs比较导致银屑病关节炎体征和症状更大改善如 通过在第16周时有ACR 20反应患者比例证实。

	PsA 1		PsA 2		PsA 3	
	安慰剂 + DMARDs	Otezla 30 mg每天2次 + DMARDs	安慰剂 + DMARDs	Otezla 30 mg每天2次 + DMARDs	安慰剂 + DMARDs	Otezla 30 mg每天2次 + DMARDs
N ^a	N = 168	N = 168	N = 159	N = 162	N = 169	N = 167
第16周 ACR 20	19%	38% ^b	19%	32% ^b	18%	41% ^b
第16周 ACR 50	6%	16%	5%	11%	8%	15%
第16周 ACR 70	1%	4%	1%	1%	2%	4%

^aN随机化和治疗患者数。

^b与安慰剂比较统计显著差别 (p<0.05)

证实研究PsA-1中ARSENOR 30 mg每天2次导致在第16周时与安慰剂比较各ACR组分改善(表4)。在研究PsA-2和PsA-3观察到一致结果。

	安慰剂 (N=168)	OTEZLA 30 mg 每天 2 次(N=168)
触痛关节数 ^a		
样品大小	166	164
基线	23	23
16 周时平均变化	-2	-7
肿胀关节数 ^b		
样品大小	166	164
基线	13	13
16 周时平均变化	-2	-5
患者的疼痛评估 ^c		
样品大小	165	159
基线	61	58
16 周时平均变化	-6	-14
患者疾病活动性全面评估 ^c		
样品大小	165	159
基线	59	56
16 周时平均变化	-3	-10
医生疾病活动性全面评估 ^c		
样品大小	158	159
基线	55	56
16 周时平均变化	-8	-19
HAQ-DI ^d 计分		
样品大小	165	159
基线	1.2	1.2
16 周时平均变化	-0.09	-0.2
CRP ^e		
样品大小	166	167
基线	1.1	0.8
16 周时平均变化	0.1	-0.1

从基线平均变化是来自协方差分析最小平方均数。

^a 评分 0-78

^b 评分 0-76

^c VAS = 视觉类比量表; 0 = 最佳, 100 = 最差

^d HAQ-DI = 健康评估问卷-残疾指数; 0 = 最佳, 3 = 最差; 测量受试者进行以下的能：穿衣/梳妆，起床，吃饭，走路，达到，紧握，保持卫生，和维持每日活动。

^e CRP = C-反应蛋白; 参比范围 0-0.5 mg/dL

^{*} N 反映随机化患者;对各终点真实患者数可能随时间点变化。

剂比较各ACR组分改善(表4)。在研究PsA-2和PsA-3观察到一致结果。用ARSENOR治疗导致在有预先存在指炎或附着点炎患者中指炎和附着点炎改善。

身体功能反应

在研究PsA-1中ARSENOR 30 mg每天2次与安慰剂比较显示在第16周对残疾指数

健康评估问卷(HAQ-DI)评分从基线均数变化更大改善[分别-0.244相比-0.086；差别的95% CI为(0.26，-0.06)]。在研究PsA-1在第16周HAQ-反应者的比例(从基线改善≥0.3)对ARSENOR 30 mg每天2次组为38%，与安慰剂组27%比较。研究PsA-2 和PsA-3观察到一致结果。

16 如何供应/贮存和处理

可得到以下剂量强度的菱形薄膜衣片ARSENOR：10 mg粉红色片在一侧刻有“APR”和另一侧“10”；20 mg 棕色片在一侧刻有“APR”和另一侧“20”；30 mg米黄色片在一侧刻有“APR”和另一侧“30”。

按下列强度和包装结构供应片

包装结构	片强度	NDC 码
60 片瓶	30 mg	59572-630-06
两周开始包装	13 片泡卡点滴调整包装含： 10 mg， 20 mg， 和 30 mg 片与一个另外(14)30 mg 片	59572-630-27
28 计数纸瓶	2-30 mg 泡卡含(14) 30 mg 片	59572-630-28

贮存和处置

片贮存存在低于30° C (86° F)。

17 患者咨询资料

● 抑郁

有抑郁和/或自杀想法或行为史患者使用ARSENOR前处方者应仔细权衡在这类患者用ARSENOR 治疗的风险和获益。患者，其护理人员，和家属应被忠告需要警戒抑郁，自杀想法或其他情绪变化，和如这类变化发生联系其卫生保健提供者。如果这类事件发生，处方者应仔细评价继续用ARSENOR治疗的风险和获益。[见警告和注意事项(5.1)。

● 体重减轻

用ARSENOR治疗患者应定期监测体重。如发生不能解释或临床意义的体重丢失，应评价体重丢失，和应考虑终止ARSENOR。[见警告和注意事项(5.2)]

● 药物相互作用

不建议使用强细胞色素P450酶诱导剂(如利福平，苯巴比妥，卡马西平，苯妥英)与ARSENOR。[见警告和注意事项(5.3)，药物相互作用(7.1)，和临床药理学(12.3)。

- 指导患者只服用处方的ARSENOR。

- 忠告患者ARSENOR可有或无食物服用。

- 忠告患者不应粉碎，裂开，或咀嚼。

- 忠告患者关于与ARSENOR关联副作用。[见不良反应(6.1)]。

制造厂：碧康制药股份有限公司

厂 址：孟加拉迈门辛市巴鲁卡县卡塔里镇

网 址：www.beaconpharma.net