

核准日期： 2008 年 06 月 18 日

来氟米特片说明书

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：来氟米特片

英文名称：Leflunomide Tablets

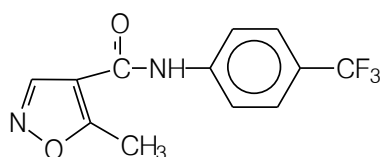
汉语拼音：Laifumite Pian

【成份】

本品活性成份为来氟米特。

化学名称： α ， α ， α -三氟-5-甲基-异噁唑-N-酰基-对甲苯胺。

化学结构式：



分子式： $C_{12}H_9F_3N_2O_2$

分子量：270.2

【性状】本品为白色或类白色片。

【适应症】

适用于成人类风湿关节炎，有改善病情作用。

【规格】10mg

【用法用量】

由于来氟米特半衰期较长，建议间隔 24 小时给药。为了快速达到稳态血药浓度，参照国外临床试验资料并结合 I 期临床试验结果，建议开始治疗的最初三天给予负荷剂量一日 50mg，之后根据病情给予维持剂量一日 10mg 或 20mg。在使用本药治疗期间可继续使用非甾体抗炎药或低剂量皮质类固醇激素。

【不良反应】

主要有腹泻、瘙痒、可逆性肝脏酶(ALT 和 AST)升高、脱发、皮疹等。在国外临床试验中，来氟米特治疗 1339 例类风湿关节炎病人中，发生率 $\geq 3\%$ 的不良事件包括：乏力、腹痛、背痛、高血压、厌食、腹泻、消化不良、胃肠炎、肝脏酶升高、恶心、口腔溃疡、呕吐、体重减轻、关节功能障碍、腱鞘炎、头晕、头痛、支气管炎、咳嗽、呼吸道感染、咽炎、脱发、瘙痒、皮疹、泌尿系统感染等。以上不良事件均在安慰剂对照或阳性对照柳氮磺胺吡啶治疗组及 MTX 治疗组中发现，其中来氟米特治疗组以腹泻、肝脏酶升高、脱发、皮疹较为明显，在应用过程中应加以注意。

【禁忌】对本品及其代谢产物过敏者及严重肝脏损害患者禁用。

【注意事项】

(1) 临床试验发现来氟米特可引起一过性的 ALT 升高和白细胞下降，服药初始阶段应定期检查 ALT 和白细胞。检查间隔视病人情况而定。

(2) 严重肝脏损害和明确的乙肝或丙肝血清学指标阳性的患者慎用。用药前及用药后每月检查 ALT，检测时间间隔视病人具体情况而定。如果用药期间出现 ALT 升高，调整剂量或中断治疗的原则：①如果 ALT 升高在正常值的 2 倍($<80U/L$)以内，继续观察。②如果 ALT 升高在正常值的 2~3 倍之间($80\sim120U/L$)，减半量服用，继续观察，若 ALT 继续升高或仍然维持 $80\sim120U/L$ 之间，应中断治疗。③如果 ALT 升高超过正常值的 3 倍($>120U/L$)，应停药观察。停药后若 ALT 恢复

正常可继续用药，同时加强护肝治疗及随访，多数病人 ALT 不会再次升高。

(3) 免疫缺陷、未控制的感染、活动性胃肠道疾病、肾功能不全、骨髓发育不良(bone marrow dysplasia)的患者慎用。

(4) 如果服药期间出现白细胞下降，调整剂量或中断治疗的原则如下：①若白细胞不低于 $3.0 \times 10^9 / L$ ，继续服药观察。②若白细胞在 $2.0 \times 10^9 / L \sim 3.0 \times 10^9 / L$ 之间，减半量服药观察。继续用药期间，多数病人可以恢复正常。若复查白细胞仍低于 $3.0 \times 10^9 / L$ ，中断服药。③若白细胞低于 $2.0 \times 10^9 / L$ ，中断服药。建议粒细胞计数不低于 $1.5 \times 10^9 / L$ 。

(5) 准备生育的男性应考虑中断服药，同时服用考来烯胺（消胆胺）。

(6) 在本品治疗期间接种免疫活疫苗的效果和安全性没有临床资料，因此服药期间不应使用免疫活疫苗。

(7) 据国外报道，该药在国外上市后罕见间质性肺炎的发生，有肺部疾患者，请慎用或遵医嘱。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇及尚未采取可靠避孕措施的育龄妇女及哺乳期妇女禁用。

【儿童用药】

对儿童应用本品的疗效和安全性还没有研究，故年龄小于 18 岁的患者，建议不要使用本品。

【老年用药】

据国外资料报道，在来氟米特片（商品名 ARAVA）进行的 III 期临床试验中，有 234 名患者年龄在 65 岁以上（含 65 岁），该部分老年患者与青年患者总体上的有效性和安全性没有差别。在国外其他临床试验报道中也未见老年患者与青年患者疗效的差别，但并不能排除一些老年患者对来氟米特的敏感性可能增加。65 岁以上患者不需要调整剂量。

【药物相互作用】

据文献资料报道：

(1) 考来烯胺和活性炭 13 例患者和 96 例志愿者给予考来烯胺或活性炭，血浆中 M1 浓度很快减少。

(2) 肝毒性药物 来氟米特和其他肝毒性药物合用可能增加不良反应，同时也应考虑到虽然中断来氟米特治疗，但没有采取药物消除措施就接着服用这些药物，同样有可能增加不良反应。在小样本(30 例)来氟米特和 MTX 联合用药的研究中，有 5 例肝脏酶出现 2~3 倍升高。其中 2 例继续服用，3 例中断来氟米特治疗，酶的升高都得到恢复。另外 5 例升高大于 3 倍，其中 2 例继续服用，3 例中断来氟米特治疗，酶的升高也都得到恢复。

(3) 非甾体抗炎药物 在体外一系列临床研究中，M1 可使血浆游离双氯芬酸和布洛芬的浓度升高 13%~50%，此临床意义还不清楚。但在临床试验中曾观察了许多和非甾体药物同时应用的病例，没有发现有特殊影响。

(4) 甲苯磺丁脲 在一系列临床研究中发现，M1 可使血浆游离甲苯磺丁脲浓度升高 13%~50%，此临床意义还不清楚。

(5) 利福平 单剂量来氟米特和多剂量利福平联合使用，M1 峰浓度较单独使用来氟米特升高(约 40%)，由于随着利福平的使用，M1 浓度可能继续升高，因此当两药合用时，应慎重。

【药物过量】

据文献报道，如果剂量过大或出现毒性时，可给予考来烯胺或活性炭加以消除。方法：①口服考来烯胺(8g，3 次 / 24 小时)，24 小时内 M1 血浆浓度降低约 40%，48 小时内降低大约 49~65%。连续服用 11 天，M1 血浆浓度可降至 $0.02 \mu g / ml$ 以下。②通过胃管或口服给予活性炭(混悬液)，每 6 小时 50 克，24 小时内 M1 血浆浓度降低 37%，48 小时降低 48%。如果临床上需要，这些措施可以重复使用。

【药物毒理】

本品为一个具有抗增殖活性的异噻唑类免疫抑制剂，其作用机理主要是抑制二氢乳清酸脱氢酶

的活性，从而影响活化淋巴细胞的嘧啶合成。体内外试验表明本品具有抗炎作用。来氟米特的体内活性主要通过其活性代谢产物 A771726(M1)而产生。

【药代动力学】

本品口服吸收迅速，在胃肠粘膜与肝中迅速转变为活性代谢产物 A771726 (M1)，口服后 6~12 小时内 A771726 的血药浓度达峰值，口服生物利用度 (F) 约 80%，吸收不受高脂肪饮食影响。单次口服 50mg 或 100mg 后 24 小时，血浆 A771726 浓度分别为 4μ g/ml 或 8.5μ g/ml。A771726 主要分布于肝、肾和皮肤组织，而脑组织分布较少；A771726 血浆浓度较低，血浆蛋白结合率大于 99%，稳态分布容积为 0.13L/kg。A771726 在体内进一步代谢，并从肾脏与胆汁排泄，其半衰期约 10 天。

【贮藏】遮光，密封，25℃以下干燥处保存。

【包装】铝塑包装，10 片/板，1 板或 2 板/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准 YBH07252008

【批准文号】国药准字 H20080420

【生产企业】企业名称：江苏亚邦爱普森药业有限公司

生产地址：江苏省盐城市响水县城经济开发区

邮政编码：224600

电话号码：0515-86869901

传真号码：0515-86869908

产品服务热线：0519-86388066

0519-86388099

网址：www.yabang.biz