

核准日期: 2008年07月30日
修改日期: 2010年10月01日
2015年12月01日
2016年10月28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】

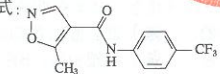
通用名称: 来氟米特片
商品名称: 赫派
英文名称: Leflunomide Tablets
汉语拼音: Laifumite Pian

【成份】

本品主要成份为来氟米特。

化学名称: N-(4-三氟甲基苯基)-5-甲基异噁唑-4-甲酰胺

化学结构式:



分子式: $C_{12}H_9F_3N_2O_2$

分子量: 270.20

【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(5片), 之后根据病情给予维持剂量一日10mg(1片)或

【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), 该部分老年患者与年青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年青患者疗效的差别, 但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

20mg(2片)。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、胃痛、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($80-120U/L$), 减量服用, 继续观察, 若ALT继续升高或仍然维持 $80-120U/L$ 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 $2.0 \times 10^9/L-3.0 \times 10^9/L$ 之间, 减量服用观察。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。

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 在一系列临床试验中发现, 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。

【药理毒理】本品为一个具有抗增殖活性的异噁唑类免疫抑制剂, 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 $4 \mu g/ml$ 或 $8.5 \mu g/ml$ 。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, $25^\circ C$ 以下干燥处保存。

【包装】铝塑包装; 6片/板 \times 2板/盒, 12片/板 \times 1板/盒, 12片/板 \times 3板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】执行国家药品标准YBH00592008

且符合《中国药典》2015年版二部要求

【批准文号】国药准字H20080047

【生产企业】

企业名称: 美罗药业股份有限公司
生产地址: 大连市甘井子区营路9号
邮政编码: 116036
电话号码: 0411-84795398
传真号码: 0411-84795298
网址: www.merro.com.cn