

"美時" 雅努麻錠 20 毫克

ARHEUMA TABLETS 20MG "LOTUS"

衛署藥製字 第 045971 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-07-12

版次

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Arheuma Tablets 10mg 每錠含 10 mg 之 Leflunomide。

Arheuma Tablets 20mg 每錠含 20 mg 之 Leflunomide。

1.2 賦形劑

Corn Starch Dried、Povidone K-3、Crospovidone、Magnesium Stearate、Lactose Monohydrate(Lactose-DT)、Talc、Colloidal Silicon Dioxide(Aerosil-200)。

1.3 劑型

錠劑

1.4 藥品外觀

Arheuma Tablets 10mg 為白色圓形錠，一面刻有「27」，另一面刻有「LO」。

Arheuma Tablets 20mg 為白色三角形錠，一面有剝半痕，另一面刻有「LO 2」。

2 適應症

- 治療成人類風濕性關節炎，並可能減緩類風濕病程對關節所造成之結構性損害(即屬於 DMARD, Disease Modifying Antirheumatic Drug)。
- 治療具活動性的成人乾癬性關節炎。

[說明]

最近曾服用或併用具有肝毒性或血液毒性之 DMARDs(如 Methotrexate) 治療時可能增加嚴重性不良反應的危險性，因此，開始用 Leflunomide 治療時應謹慎評估藥物效益 / 危險比率(Benefit/Risk Ratio)。

此外，從 Leflunomide 轉換成其它 DMARD，如未遵守藥物排除步驟(Washout Procedure 詳見下文)，即使經過一段長時間以後，嚴重性不良反應的危險性也可能增加。Leflunomide 不適用於不具關節炎表徵之乾癬症之治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本藥品應由在治療類風濕性關節炎及乾癬性方面富有經驗之專門醫師的處方及監督下使用。通常 4 到 6 週後開始出現治療效果，而在 4 到 6 個月內可能療效更見增加。Leflunomide 不建議使用於 18 歲以下的病人，因為治療少年型類風濕性關節炎(JRA) 的有效性與安全性尚未建立(詳見【12 臨床試驗資料】及【11 藥物動力學特性】欄)。

ALT(SGPT) (or Serum Glutamate Pyruvate Transferase SGPT) 值及完整的血液細胞數檢查，包括

白血球細胞分類計數與血小板數量，須同時及頻繁地檢測：

- 服用Leflunomide前。
- 開始服藥後的前6個月每隔2週。
- 之後每隔8週檢測(詳見【5.1警語/注意事項】欄)。

劑量：

Leflunomide治療由100mg起始負荷劑量>Loading Dose)開始，一天一次，服用3天，治療成人類風濕性關節炎的維持劑量(Maintenance Dose)建議為10mg至20mg，一天一次；病人可從10mg至20mg的Leflunomide劑量開始服用，視疾病的嚴重程度(活性)而定。治療乾癬性關節炎的維持劑量建議為20mg，一天一次。(詳見【12臨床試驗資料】欄)。

輕度腎臟功能不全之病人不需要調整劑量。

65歲以上之病人不需要調整劑量。

用法：

喝足夠量的白開水將Arheuma錠整顆吞服，食物不會影響Leflunomide吸收。

4 禁忌

《依文獻記載》

- 對Leflunomide及其活性代謝物A771726(Teriflunomide)及藥物內所含的賦型劑過敏的病人(尤其是曾患有Stevens - Johnson症候群、毒性表皮壞死與多型性紅斑者)禁用Arheuma。
- 肝功能不全之病人。
- 重度免疫系統功能缺乏之病人，如AIDS。
- 非由類風濕性關節炎或乾癬性關節炎引起的明顯骨髓功能不全或貧血、白血球減少症、嗜中性白血球減少症或血小板減少症之病人。
- 重度感染之病人。(詳見【5.1警語/注意事項】欄)。
- 中度至重度腎臟功能不全之病人，因為這些病人在臨床上使用本藥品的經驗不足。
- 重度低蛋白血症之病人，如腎病症候群。
- 懷孕婦女，或Leflunomide治療期間未使用有效避孕方法之可能懷孕之婦女，(只要活性代謝物之血漿濃度高於0.02mg/l者，皆不可懷孕)，開始用Leflunomide治療之前應排除懷孕的可能。
- 服用Leflunomide治療的婦女不可以授乳。
- 男性病人應注意本藥品有可能導致男性-引起的胎兒毒性，故男性病人在服藥期間亦應使用有效的避孕方法。
- 由於尚無療效性與安全性的資料，18歲以下的病人不建議使用Leflunomide。

5 警語及注意事項

《依文獻記載》

5.1 警語/注意事項

通則：

不建議併用具有肝毒性或血液毒性的DMARDs(如methotrexate)。

因為活性代謝物A771726的半衰期長，因此在Leflunomide停藥後，副作用仍有可能發生或持續(詳見【8.1 臨床重要副作用/不良反應】欄)。

若Leflunomide出現嚴重不良反應，或因任何其他理由必須將A771726快速排除體外，可依照【9. 過量】欄所描述的方式給予cholestyramine或活性碳，視臨床需要可持續/重覆該步驟。如懷疑有嚴重的免疫/過敏反應，可延長cholestyramine或活性碳的使用時間以達到快速且充分清除的效果。

萬一想要懷孕或不慎懷孕時，藥物排除步驟及其他建議事項請參閱【6.1懷孕】。

因teriflunomide (A771726) 為leflunomide活性代謝物，故不建議同時併用。

肝臟：

ALT(SGPT)值在Leflunomide開始治療前及用藥後的前6個月每個月必須至少檢測一次，以後則每隔6-8週檢測一次。

依照ALT值升高的嚴重度及持續時間，劑量調整或停藥的準則建議如下：

當ALT值確定升高至正常上限值的2至3倍時，劑量應由每日20mg降為10mg，Leflunomide在嚴密監測下仍可繼續使用。若ALT(SGPT)值持續高於正常範圍上限值的2-3倍間，或ALT值確定升高超過正常上限值的3倍時，Leflunomide必須停藥。此時應給予cholestyramine或活性碳以快速降低A771726之濃度。並遵行藥物排除步驟(詳見下文)。Leflunomide停藥後，建議仍應持續監視肝臟酵素值直到肝臟酵素值恢復正常。

Leflunomide治療期間，曾發生嚴重肝臟受損的罕見個案，有的個案最終導致死亡。大多數的個案都在治療後的最初6個月內發生。

造血及免疫系統：

已經有貧血、白血球減少症或血小板減少症之病人，以及骨髓功能受損或有骨髓抑制危險性之病人，發生血液學反應之危險性會升高(詳見【7 交互作用】欄)。

全血球計數，包括白血球分類計數及血小板，應在Leflunomide治療前及用藥後的最初6個月內每個月至少檢測一次，之後則每6-8週檢測一次。

下列病人應更頻繁地進行血液學監測(全血球計數，包括白血球分類計數及血小板)：

- 病人最近曾使用或併用免疫抑制劑或具有血液毒性之藥物，及當Leflunomide接續這些藥物之後使用，但之間並未間隔藥物排除期。

- 有血液相關疾病病史之病人。

- 病人在基準點已有血液相關疾病，但其與關節炎疾病無關。

當有嚴重血液學反應發生時，請參考【5.1警語/注意事項之通則】欄以採取應對措施。

雖然在臨床上無此經驗，但Leflunomide有免疫抑制之可能，故不建議使用於下列病人：

- 嚴重免疫缺陷者(如AIDS)，

- 骨髓功能明顯不全者，

- 重度感染者。

併用其他藥物治療：

Leflunomide與治療風濕性疾病的抗瘧疾藥物(如chloroquine與hydroxychloroquine)、肌肉注射或口服金製劑、D - penicillamine、azathioprine及其他免疫抑制劑併用(如cyclosporin、methotrexate)尚無適當之研究。併用藥物治療危險性，尤其是長期性資料仍未可知，因這種療法可能導致毒性相加或相乘(如肝或血液毒性)，因而不建議與其他DMARD(如methotrexate)併用。

除NSAIDs以外，Leflunomide與經由CYP2C9代謝之藥物如phenytoin、warfarin、phenprocoumon與tolbutamide藥物併用時應小心。

轉換其它藥物治療：

因Leflunomide在體內停留時間較長，如未經過藥物排除步驟(詳見下文)，便轉換其它DMARD(如methotrexate)治療時，即使轉換藥物後已經過長時間，由本藥品所導致之危險性(如動力學交互作用、器官毒性)仍可能存在。

同樣地，最近曾用過具有肝毒性或血液毒性的藥物(如methotrexate)治療時可能使副作用增加，因此開始用Leflunomide治療時應謹慎評估藥物效益/危險比，且於轉換藥物後的初期階段建議應小心監視。

皮膚反應：

萬一有潰瘍性口腔炎時，應停用Leflunomide。Leflunomide治療時有病人曾發生Stevens-Johnson症候群、毒性表皮壞死或伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)，因此只要出現皮膚或黏膜反應，則應懷疑嚴重性反應，且必須停用Leflunomide及其他可能相關藥物，並立刻施行藥物排除步驟(詳見下文)，藥物必須完全洗出，而且禁止再使用Leflunomide。

接受leflunomide治療的病人可能發生皮膚潰瘍的狀況。若懷疑發生與Leflunomide有關的皮膚潰瘍或於適當治療下皮膚潰瘍仍持續，應考慮停用Leflunomide及進行完整藥物排除流程。在發生皮膚潰瘍後恢復使用Leflunomide須根據臨床判斷傷口已適當癒合來決定。

感染：

使用如Leflunomide可能具有免疫抑制作用之藥物，可能會使病人容易受到感染，包含伺機感染(詳見【8.1 臨床重要副作用/不良反應】欄)。感染本質上可能更嚴重，因此可能需要早期且強力的治療。當發生重度感染時，可能需要停用Leflunomide，並依照【9.過量】欄所描述的方式將藥物洗出。接受Leflunomide等免疫抑制劑之病人，曾發生‘進行性多處大腦白質病變’(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML))的罕見病例。

結核病：

所有病人在接受Leflunomide治療前都應先進行活動性與非活動性(潛伏性)結核病篩檢及完整評估，這項評估的內容包括個人過去曾有結核桿菌感染、結核病治療病史、結核感染徵候及症狀(signs and symptoms of TB infection)、結核病人接觸史、目前正在使用免疫調節藥品(current immunomodulator drugs)、理學檢查、結核菌素皮內測試(Tuberculin Skin Test)、胸部X光檢查，應考量結核菌素皮內測試結果有偽陰性的風險，特別是對於有嚴重疾病或免疫力受損的病人。若為活動性結核病人者應先接受標準結核病藥物治療。對於接受Leflunomide治療的病人，應監測其活動性結核病的徵候及症狀，若有出現疑似結核病病徵(例如持續性咳嗽、體力耗損/體重減輕、輕微的發燒等)，這些病人都應立即尋求醫療協助。

呼吸：

使用Leflunomide治療曾有罕見的肺間質疾病報告(詳見【8.1 臨床重要副作用/不良反應】欄)。曾有肺間質疾病病史的病人會增加發生的危險，肺間質疾病可能於治療中急性發作且可能致死。當發生肺部症狀如咳嗽及呼吸困難時，都可能需要中止Leflunomide的治療並作進一步的檢查。

周邊神經病變：

接受leflunomide治療的病人，曾有周邊神經病變案例的報導。大多數的病人停用leflunomide後即可痊癒，但有些病人的症狀會持續存在。年齡大於60歲、同時使用神經毒性藥物、糖尿病可能增加周邊神經病變的風險。如果病人服用leflunomide發生了周邊神經病變，應考慮停止Leflunomide治療，然後按照【6.1懷孕】欄所敘述，執行藥物排除程序。

血壓：

開始用Leflunomide治療前應測量血壓，之後並定期測量。

乳糖：

Leflunomide含有乳糖。病人若有罕見的遺傳性半乳糖無法耐受問題、Lapp乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良者，則不可服用本藥物。

5.3 操作機械能力

發生暈眩時會影響病人的專注力及正常反應力，此時病人不可開車及使用機器。

6 特殊族群注意事項

《依文獻記載》

6.1 懷孕

尚無以懷孕婦女為對象使用Leflunomide之臨床研究。然而，A771726對大鼠及兔子具有致畸性，因此可能會對人類胎兒造成傷害。Leflunomide禁用於懷孕婦女、或治療期間未能使用有效避孕方法(詳見【4.禁忌】欄)的育齡期婦女及治療後之活性代謝物濃度高於0.02mg/l者。

Leflunomide開始治療前應先確定沒有懷孕。育齡期婦女在治療期間與治療結束後的2年內(詳見下文的[等待期])或在治療後的11天內(詳見下文簡短的[藥物排除期])，應使用有效的避孕方式。如有月經延遲或其它理由懷疑可能懷孕時，應立刻告知醫師並做懷孕測試，如呈陽性反應，醫師與病人必須考慮懷孕的危險性，在月經遲來的初期即進行藥物排除步驟(詳見下文)，快速降低活性代謝物的血中濃度，可能可以減少Leflunomide對胎兒的危險性。

在一個小型的先導性研究，對於不慎懷孕，且懷孕後服用Leflunomide不超過3個星期，且多數暴露本藥品之婦女以藥物排除程序處置過(n=64)，其胎兒發生主要結構缺陷的比例為5.4%，而患有疾病的對照組的發生比例為4.2% (n=108)，健康懷孕婦女的發生比例為4.2% (n=78)。

- 服用Leflunomide治療的婦女如想要懷孕，建議採用下列方法之一，以確定胎兒不會接觸到毒性濃度的A771726(目標濃度是低於0.02mg/l)。Leflunomide停藥後，服用cholestyramine 8 g，每日3次，共11天。

- Leflunomide停藥後，服用活性碳 50 g，每日4次，共11天。

除非必須快速降低A771726之血漿濃度，否則這11天的給藥期間不一定需要連續。

無論採取任何一種排除步驟，應做兩次檢測確認，排除之效果，且兩次檢測應間隔至少14天，第一次測得血漿濃度低於0.02mg/l需經過一個半月的等待期才能懷孕。根據現有資料，活性代謝物在人體內之血漿濃度低於 0.02 mg/l(0.02µg/ml)時，其風險可望降至最低。因為藥物清除速率存在個體差異，因此如未進行藥物排除步驟，A771726的血漿濃度可能必須長達2年才能降至0.02 mg/l以下。然而，即使經過這段等待期，仍必須進行兩次檢測(至少間隔14天)才能確定

A771726的濃度降至0.02 mg/l以下。如果須有效避孕之長達兩年之等待期並不實際，則可能需要施行預防性的藥物排除步驟。以cholestyramine或活性碳施行藥物排除步驟時無法保證口服避孕藥的效果，建議應採用其它方法避孕。若在Leflunomide服藥期間不慎懷孕，且不論懷孕初期3個月內之服藥時間長短，胎兒出現天生缺陷及其他懷孕不良結果的風險(詳見【10.2藥效藥理特性】欄)。

6.2 哺乳

動物試驗顯示Leflunomide或其代謝物會分泌至乳汁中。然而，Leflunomide或其代謝物是否會分泌至人類乳汁中則不得而知。因此，婦女接受Leflunomide 治療時不應哺育母乳。至於要選擇哺育母乳或接受Leflunomide治療，則必須考量該藥物對母體的重要性而定。

6.3 有生育能力的女性與男性

男性之使用：

目前的資料並未顯示Leflunomide會提高男性引起胎毒性之風險。然而，並無動物試驗探討此危險性。為減低任何可能的危險性，想要有小孩的男性應考慮停用Leflunomide，並遵照【6.1懷孕】與【6.2哺乳】欄的流程排除藥物。

6.6 肝功能不全

因為Leflunomide的活性代謝物A771726會與血漿蛋白高度鍵結，且經由肝臟代謝及膽汁分泌排除，因此可能有肝毒性的風險，肝功能不全的病人使用Leflunomide應小心。Leflunomide不建議使用於肝功能顯著不全或已患有肝病之病人。

6.7 腎功能不全

目前尚無足夠之經驗，因此對於腎功能不全的病人，並未有特殊的劑量調整建議。這類病人使用

Leflunomide時應小心。同時應考量Leflunomide之活性代謝物A771726會與血漿蛋白高度鍵結。

7 交互作用

《依文獻記載》

藥物交互作用之研究對象皆為成人。

最近曾使用具有肝毒性(包括酒精)、血液毒性或免疫抑制作用之藥物，或Leflunomide與這些藥物併用，或這些藥物在使用後未施行藥物排除步驟就接續服用Leflunomide都有可能使副作用增加(詳見【5.1警語/注意事項】欄與其他藥物併用之準則)。

在一項小型的試驗(n=30)，併用Leflunomide(每天12至20 mg)與Methotrexate(每週10至25 mg)，30位類風濕性關節炎病人中有5位可見肝臟酵素上升2至3倍，2位持續服用兩種藥物，3位停用Leflunomide後，全部5位之酵素上升情況皆消失。另外5位病人上升3倍以上，2位持續服用兩種藥物，3位停用Leflunomide後，這些酵素上升狀況也全消失。因此，一般說來將Leflunomide轉換成Methotrexate時無須間隔一段時間，但在藥物轉換後的初期階段仍建議應小心監視肝臟酵素值。藥物動力學上並未顯示Leflunomide(每天12至20 mg)與Methotrexate(每週10至25 mg)之間具有交互作用。

Leflunomide及其代謝物之代謝所需要之酵素尚未確實瞭解，在體內試驗顯示與Cimetidine(非特異性Cytochrome P450抑制劑)之間並無明顯的交互作用。Leflunomide單一劑量與Rifampicin (非特異性Cytochrome P450誘導劑)多次劑量併用後，A771726最高血漿濃度大約增加40%，然而曲線下面積(AUC)並無明顯變化，此作用之機轉並不清楚。若病人同時服用Leflunomide及Rifampicin，應考量Leflunomide在多劑量給藥後其血中濃度可能會上升。Leflunomide與Warfarin併用曾有導致凝血酶原時間(Prothrombin Time)延長之報告，建議於併用時需嚴密監測INR。服用Cholestyramine或活性碳會使A771726的血漿濃度快速並顯著地下降。其作用機轉為干擾A771726的腸肝循環及/或胃腸道透析(詳見【6.1懷孕】【6.2哺乳】與【9.過量】)。

藥物交互作用的體內試驗結果顯示，Leflunomide與三期式(Triphasic)的口服避孕藥之間並無顯著的交互作用。在一項由健康女性志願者併用Leflunomide與30 μ g之ethinyloestradiol三期式(Triphasic)口服避孕藥的試驗中，避孕藥的效果並未降低，而且A771726的藥物動力學仍在預測範圍內。

Leflunomide與經由CYP2C8代謝之藥物如Repaglinide、Paclitaxel、Pioglitazone或Rosiglitazone併用時建議監控病人，因Leflunomide可能會造成這類藥物高暴露量。

因Leflunomide會減低經由CYP1A2代謝之藥物如Duloxetine、Alosetron、Theophylline及Tizanidine的療效，故兩類藥物伴隨使用時需特別注意。

建議Leflunomide與OAT3類之藥物如Cefaclor、Benzylpenicillin、Ciprofloxacin、Indomethacin、Ketoprofen、Furosemide、Cimetidine、Methotrexate、Zidovudine需小心併用。

在一探討Teriflunomide重複劑量與Rosuvastatin單次劑量併用之藥物動力學試驗中，觀察到Rosuvastatin之最高血中藥物濃度(C_{max})及曲線下面積(AUC)分別升高2.65倍及2.51倍；然而Rosuvastatin對於Mevalonic Acid(體內HMG-CoA還原酶活性標記物)合成的抑制作用並未顯示受到併用Teriflunomide影響。依此試驗結果，並考量Teriflunomide為Leflunomide之活性代謝物，建議Leflunomide與Rosuvastatin併用時，Rosuvastatin之使用劑量不得超過10毫克/天。對於其他BCRP藥物如Methotrexate、Topotecan、Sulfasalazine、Daunorubicin、Doxorubicin及OATP類尤其是HMG-CoA還原酶抑制劑如Simvastatin、Atorvastatin、Pravastatin、Methotrexate、Nateglinide、Repaglinide、Rifampicin與Leflunomide併用時，需要密切監測病人各種徵狀並考慮降低這類藥物之劑量。

疫苗接種：

尚無服用Leflunomide治療期間有關疫苗接種的藥效與安全性的臨床資料，因此治療期間不建議使用活性減毒疫苗。而且即使在Leflunomide停藥後，有意使用活性減毒疫苗時，仍應考慮Leflunomide的半衰期較長之特質。

8 副作用/不良反應

《依文獻記載》

8.1 臨床重要副作用/不良反應

依發生頻率分為：

極常見($\geq 1/10$)；常見($\geq 1/100 \sim < 1/10$)；少見($\geq 1/1000 \sim < 1/100$)；罕見($\geq 1/10,000 \sim < 1/1000$)；極罕見($< 1/10,000$)；未知(無法由現有數據預測)。在每一個發生頻率的群組中，不良反應乃以嚴重度遞減的方式來呈現。

胃腸道系統、肝臟

常見：腹瀉、噁心、嘔吐、厭食、口腔黏膜疾病(如口瘡性口腔炎、口腔潰爛)、腹痛、肝功能指數上升(如轉胺酵素，至於Gamma-GT、鹼性磷酸酶、膽紅素則較不常見)，結腸炎，包含Microscopic Colitis。

罕見：肝炎、黃疸/膽汁鬱滯。

極罕見：可能致死的嚴重肝臟受損，如肝衰竭及急性肝臟壞死。胰臟炎

心血管系統

常見：血壓上升。

罕見：血壓劇烈上升。

血液與淋巴系統

常見：白血球減少症且白血球細胞 $> 2 \times 10^9/l (> 2 \text{ G/l}) (G = 10^9)$ 。

少見：貧血、血小板減少症且血小板數 $< 100 \times 10^9/l (< 100 \text{ G/l}) (G = 10^9)$ 。

罕見：白血球減少症且白血球細胞 $< 2 \times 10^9/l (< 2 \text{ G/l})$ 、嗜伊紅性白血球增多症、全部血球減少症。最近曾用過、併用或連續使用對骨髓具有潛在毒性之藥物時可能增加血液毒性的危險性。

未知：肺動脈高壓症

神經系統不適

常見：頭痛、暈眩、感覺異常。

少見：味覺障礙、焦慮。

極罕見：周邊神經病變。

過敏反應、皮膚及附屬部位

常見：輕度過敏反應(包括斑丘疹及其他皮疹)、搔癢、濕疹、皮膚乾燥、落髮增加。

少見：蕁麻疹。

極罕見：嚴重過敏/類過敏反應。Steven-Johnson症候群(主要類型的多形性紅斑)、毒性表皮壞死溶解症。血管炎，包括皮膚壞死性血管炎。

感染

罕見：嚴重感染及可能致命的敗血症。

因為大多數的個案都有併用免疫抑制劑治療及/或併有非風濕性疾病之其他疾病，這都有可能使病人容易受到感染。使用如Leflunomide可能具有免疫抑制作用之藥物，會使病人對感染更為敏感，包含伺機感染(詳見【5.1警語/注意事項】欄)。

接受Leflunomide等免疫抑制劑之病人，曾發生進行性多處大腦白質病變(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML))的罕見病例。

呼吸·胸廓·及縱隔腔不適

罕見：肺間質疾病(包括間質性肺炎)，有可能致死。

皮膚及皮下組織不適

未知：皮膚紅斑性狼瘡、膿疱型乾癬、惡化的乾癬或伴隨嗜伊紅性白血球增加與全身症狀的藥物反應(DRESS)、皮膚潰瘍。

其他

常見：體重減輕、無力。

少見：低血鉀症。

由於尿酸排泄效應，尿酸濃度通常降低。

接受Leflunomide治療的病人曾出現肌腱腱鞘炎及肌腱斷裂的不良事件報告，但其因果關係無法確定。

不能排除精蟲濃度下降、精蟲總數量減少及活動力下降的可能性，但其程度輕微且為可逆。

使用某些免疫抑制劑會增加惡性腫瘤的危險性，尤其是淋巴增生性疾病。

腎臟及泌尿系統疾病

未知：腎衰竭。

代謝及營養失調

常見：肌酸磷酸激酶(CPK)升高。

少見：低血鉀症、高血脂症、低磷酸鹽血症。

罕見：乳酸脫氫酶(LDH)升高。

未知：低血鈉症。

Leflunomide的活性代謝物A771726半衰期較長，通常為1至4週，如發生嚴重性的不良反應或其他理由，必須從體內迅速清除A771726時則須施行藥物排除步驟，若臨床需要可重覆施行該排除步驟，若懷疑有嚴重性免疫過敏反應如Stevens-Johnson 症候群或毒性表皮壞死時則必須將藥物完全洗出。

8.2 臨床試驗經驗

在臨床試驗中，Leflunomide治療組病人的鼻炎及支氣管炎發生率略高於安慰劑組（5% vs 2%），肺炎亦然（3% vs 0%），然而感染的整體發生率相當。

9 過量

《依文獻記載》

症狀：

曾有病人慢性服用Leflunomide劑量達超過每日建議劑量5倍，及相關成人及小孩急性服用過量藥物之報告。但大多數之服用藥物過量之報告，並未顯示有不良反應，Leflunomide的不良反應大致上符合其安全性的概述。最常見的不良反應包括：腹瀉、腹痛、白血球減少、貧血及肝功能指數上升。

處理方法：

當可能為藥物過量或中毒時，建議使用Cholestyramine或活性碳加速排除。3位健康志願者口服投與Cholestyramine 8g，一天3次，服用24小時，24小時後A771726的血漿濃度大約減少40%，48小時後減少49%至65%。口服或經由鼻胃管給與活性碳(粉末泡成懸浮液)，每6小時50g，服用24小時，24小時後活性代謝物A771726的血漿濃度大約減少37%，48小時後減少48%。若臨床需要可重覆施行藥物排除步驟。經由血液透析及腹膜透析(CAPD)研究指出Leflunomide的原始活性代謝物A771726並非可透析的。

10 藥理特性

《依文獻記載》

10.1 作用機轉

Leflunomide的活性代謝物A771726會阻斷細胞週期的不同階段以減緩標靶細胞(Target Cells)之惡化。在體外試驗中，活性代謝物A771726經有絲分裂的刺激後，會抑制T細胞的增生及DNA的合成。A771726會抑制人類周邊血液單核球細胞(PBMCs)的有絲分裂增生，及鼠類和人類轉型細胞株之增生，該抑制作用與劑量高低有關。在細胞培養中加入Uridine會抵消其抑制增生之活性，這表示A771726會參與Pyrimidine生物合成(Biosynthesis)之過程。利用放射線標記所進行的鍵結試驗顯示，活性代謝物會與人體內二氫乳酸脫氫酶(DHODH)鍵結並抑制其活性。另外，這些體內試驗的數據也顯示，當接受Leflunomide治療的病人體內達到治療濃度時，淋巴球及其它快速分裂細胞之Pyrimidine合成會受到抑制。此外，不論體內或體外試驗，都有酪胺酸酶的活性受到抑制之報告。然而，酪胺酸酶的體外活性受到影響似乎並非直接抑制酵素所致，且只有當A771726的濃度比抑制DHODH之濃度高出許多時才會有所影響。

10.2 藥效藥理特性

藥理分類：選擇性免疫抑制劑，ATC Code：L04AA13。

人體藥理學：

Leflunomide是一種具有抗增殖作用之疾病修飾性抗風濕病藥物(DMARD)。Leflunomide已證實能改善活動性類風濕關節炎的症狀與徵兆，並減緩關節受損。在一些個別的研究中，多數病人都有併用非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)或低劑量的皮質類固醇(Corticosteroid)。

動物藥理學：

在動物體，只要在致敏期間內給藥，Leflunomide對關節炎、其他自體免疫疾病與器官移植有效，它具有免疫調節/免疫抑制性質，具抗增殖作用及抗發炎效果。在體內，Leflunomide快速且完全代謝成A771726，在體外仍具有活性，而且它可能是產生藥效的成分。在患有自體免疫疾病的動物模式中，於疾病進展初期給予Leflunomide可達到最佳的保護效果。慢性移植對抗宿主之疾病(Chronic Graft Versus Host Disease)及實體器官移植排斥的動物模式中，Leflunomide會延後排斥的時間或逆轉正在發生的排斥反應。此外，Leflunomide有抗發炎的效果，但沒有止痛或解熱的作用。在敗血症的實驗模式中，小鼠對病原菌的抗性不受Leflunomide所影響。

10.3 臨床前安全性資料

在急性毒性試驗，小鼠與大鼠口服和腹腔注射Leflunomide。在其他毒性試驗中，則以小鼠口服重覆投與Leflunomide連續3個月，大鼠與狗連續6個月，猴子連續1個月，結果顯示產生毒性反應最主要的器官是骨髓、血液、胃腸道、皮膚、脾臟、胸腺與淋巴結，主要的作用是貧血、白血球減少症、血小板數量減少與骨髓病變，這與本藥物的基本作用模式(抑制DNA合成)相符合，在大鼠與狗產生Heinz體與Howell-Jolly體，其他在心臟、肝臟、角膜與呼吸道的的作用可能是因免疫抑制導致感染而來，動物產生毒性的劑量與人體治療劑量是相當的。

Leflunomide不具致突變性，然而，少量的代謝物TFMA(4-Trifluoromethylaniline)在體外造成Clastogenicity與點狀突變，但在體內這些作用的資料仍不足。在大鼠的致癌性試驗中，Leflunomide不具致癌性，而小鼠的致癌性試驗則發現雄鼠給與最高劑量時，產生惡性淋巴瘤的機率增加，此可能與Leflunomide免疫抑制作用有關。在雌鼠則發現細支氣管-肺泡腺癌(Bronchiolo-Alveolar)與肺癌的機率增高，此與劑量有關。上述在小鼠的發現與臨床使用Leflunomide的關係仍不確定。

在動物體Leflunomide不具抗原性。在大鼠與兔子，當劑量與人體治療劑量相同時，會產生胎兒毒性與催畸性。重覆劑量之毒性試驗中對雄性生殖器官有不良作用，但生育力不會降低。

11 藥物動力學特性

《依文獻記載》

Leflunomide在腸壁和肝臟中經過首渡代謝(First-Pass Metabolism)，將環打開而快速轉變成活性代謝物A771726，3位健康志願者在一項用同位素¹⁴C標的Leflunomide的試驗中，血漿、尿液或糞便中並未檢測出未經代謝的Leflunomide。在其他試驗，少數曾在血漿中檢測出未經代謝的Leflunomide，然而血漿濃度值約在ng/mL之範圍，血漿中僅有的同位素代謝物是A771726，此代謝物是Leflunomide在體內產生藥效之主要物質。

吸收：

從¹⁴C試驗所得的藥物排除資料顯示至少有82至95%的藥物被吸收，單一劑量投與後，A771726達到最高血漿濃度的時間差異很大，介於1至24小時之間。Leflunomide可和食物一起使用，因為進食後與空腹時的吸收情形相當，由於A771726的半衰期很長(約2週)，臨床試驗採用100mg之起始負荷劑量服用3天，使快速達到穩定狀態的濃度，若未給與速效劑量，欲達到穩定狀態血漿濃度的時間將需要兩個月。在類風濕性關節炎的病人給與多次劑量的試驗中，在5至25mg劑量間，其A771726之藥動學參數呈線性，這些試驗中，臨床效果與A771726之血漿濃度及Leflunomide之日劑量有密切關係，20mg/day之劑量，穩定狀態時A771726的血漿濃度平均值大約是35μg/mL，與單一劑量比較，穩定狀態時的血漿濃度大約蓄積33至35倍。

分佈：

在人體血漿中，A771726廣泛地與蛋白質(白蛋白)結合，A771726未結合的部分約佔0.62%，在療效濃度範圍內A771726的結合呈線性。類風濕性關節炎或慢性腎功能不全的病人，A771726在血漿中的結合稍微降低且差異性較大。A771726廣泛與蛋白質結合，可能會取代其它高蛋白結合率的藥物。在體外血漿蛋白結合交互反應的試驗結果顯示，與Warfarin在臨床有效的濃度下並無交互作用。類似試驗顯示Ibuprofen與Diclofenac不會取代A771726，然而Tolbutamide存在下A771726游離態的部分增加2至3倍，A771726會取代Ibuprofen、Diclofenac與Tolbutamide，但這些藥物游離態的部分僅增加10%至50%，無資料顯示這些作用具有臨床意義。A771726分佈體積較少(約11公升)，此與其廣泛之蛋白質結合作用一致，紅血球對本藥品並無特別的攝取(Uptake)作用。

代謝：

Leflunomide被代謝為一個主要的代謝物A771726及許多少量的代謝物，包括TFMA(4-Trifluoromethylaniline)等。Leflunomide代謝為A771726，及A771726後續的代謝並非僅由一個酵素控制，且係在微粒體及細胞質(Cytosolic Cellular Fractions)中進行。與Cimetidine(非特異性Cytochrome P450抑制劑)及Rifampicin(非特異性Cytochrome P450誘導劑)之交互作用試驗中顯示，在體內僅有少數的CYP酵素參與Leflunomide之代謝。

排除：

A771726排除緩慢，其廓清率約為31mL/hr，病人之排除半衰期約為2週，投與同位素標的的Leflunomide後，由糞便(可能經由膽汁排除)與尿液排除的同位素數量相同，投與單一劑量36天後，尿液與糞便中仍可檢測出A771726，尿液中主要的代謝物是Leflunomide的glucuronide產物(主要是0到24小時的檢體)及一種A771726之oxanilic acid衍生物，糞便中主要的代謝物是A771726。在人體已經證實口服活性碳之懸浮液或Cholestyramine會迅速導致A771726排除速率變快及血漿濃度下降，這可能是胃腸道的透析機轉所致，或是干擾腸肝循環的結果。

腎衰竭之藥動學：

3位血液透析與3位腹膜透析(CAPD)之病人口服100mg單一劑量之Leflunomide，腹膜透析之藥動學參數值與健康志願者一致，血液透析之病人其A771726排除速率較快，但並非因藥物被透析液所移除。

肝衰竭之藥動學：

尚無肝功能不全之病人的治療資料，活性代謝物A771726廣泛地與蛋白質結合，並經由肝臟代謝與膽汁分泌排除，肝功能不良可能會影響這些過程。

兒童之藥動學：

研究73名年齡介於3-17歲，患有少年型類風濕性關節炎(JRA)且多數關節遭受病變的兒童，給予口服Leflunomide後，其A771726的藥動學情形。從這些試驗的族群藥動學分析結果顯示，體重 ≤ 40 kg的兒童之全身性藥物濃度(測量穩定狀態之濃度， C_{ss})相對於成人的類風濕性關節炎病人為較低(詳見[3.1用法用量]欄)。

老年人之藥動學：

老年人(>65歲)的藥動學資料有限，但與較年輕的成年人之藥動學一致。

12 臨床試驗資料

《依文獻記載》

類風濕性關節炎：

有4個含對照組的臨床試驗證實Leflunomide治療類風濕性關節炎有效(1個第II期試驗，3個第III期試驗)，第II期試驗，YU203，將402位活性類風濕性關節炎的病人隨機分組為安慰劑組(n=102)，5mg之Leflunomide組(n=95)，10mg組(n=101)或25mg/day組(n=104)，治療6個月。第III期試驗所有Leflunomide組的病人投與預載(Loadng Dose)劑量100mg服用3天，MN301試驗將358位活動性類風濕性關節炎的病人隨機分組成Leflunomide 20mg/day組(n=133)、Sulphasalazine 2g/day組(n=133)或安慰劑組(n=92)，治療6個月。MN303試驗是MN301試驗後續6個月的雙盲試驗，不含安慰劑組，比較Leflunomide與Sulphasalazine治療12個月的效果。MN302試驗將999位活性類風濕性關節炎的病人隨機分組成Leflunomide 20mg/day組(n=501)，或Methotrexate由每週7.5mg增加至每週15mg組(n=498)，治療12個月。葉酸之補充並非強制，因而只在10%的病人使用。US301試驗將482位活動性類風濕性關節炎的病人隨機分組成Leflunomide 20mg/day組(n=182)，Methotrexate由每週7.5mg增加至每週15mg組(n=182)，或安慰劑組(n=118)，所有的病人給與1mg之葉酸鹽，每天兩次，治療12個月。在3個含安慰劑對照之試驗中，至少10mg/day劑量之Leflunomide(YU203試驗10mg至25mg，MN301與US301試驗20mg)對於減少類風濕性關節炎的徵象與症狀，在統計學上是優於安慰劑。依美國風濕病學會(ACR)的反應率(Response Rates)，在YU203試驗安慰劑是27.7%，5mg是31.9%，10mg是50.5%，25mg/day是54.5%。第III期試驗依ACR的反應率，Leflunomide 20mg/day與安慰劑之比是54.6%與28.6%(MN301試驗)，以及49.4%與26.3%(US301試驗)。有效藥物治療12個月後，依ACR的反應率Leflunomide組的病入是52.3%(MN301/303試驗)，50.5%(MN302試驗)與49.4%(US301試驗)，Sulphasalazine組的病入是53.8%(MN301/303試驗)，methotrexate組的病入是64.8%(MN302試驗)與43.9%(US301試驗)。在MN302試驗中，Leflunomide的效果明顯低於Methotrexate，然而，在US301試驗中Leflunomide與Methotrexate兩組主要的有效參數並無明顯差異。MN301試驗中Leflunomide與Sulphasalazine兩組間並無差異。Leflunomide治療1個月後效果明顯，3至6個月後效果穩定且持續整個療程。若比較Leflunomide兩種不同的日維持劑量10 mg及20 mg，則依一隨機雙盲平行，及不劣性比較之臨床試驗結果，以20 mg的維持劑量有較佳的療效，但若從安全性的角度上來看，則以10 mg的日維持劑量有較高的安全性。

兒童：

在一項多中心、隨機、雙盲、有活性對照組的研究中，以Leflunomide治療94名(每組47人)患有少年型類風濕性關節炎且有多數關節遭受病變的兒童病人。病人的年齡介於3-17歲之間，不論其發病的形式為何，且從未接受過Methotrexate或Leflunomide的治療。在這項試驗中，Leflunomide的起始負荷劑量及維持劑量是根據以下三個體重類別來給予：< 20 kg、20-40 kg及> 40 kg。經過16週的治療後，依據少年型類風濕性關節炎的改善定義(JRA Definition of Improvement)看來

· Methotrexate在統計學上有較佳的反應率，兩組的差異 $\geq 30\%$ ($p=0.02$)。對有反應的病人而言，該反應可維持48週(詳見[3.1用法用量]欄)。Leflunomide及Methotrexate的副作用類似，但體重較輕之受試者所使用的劑量有相對較少的全身暴露量(詳見[11.藥物動力學特性]欄)。但這些數據不可用來作為療效及安全性之建議。

乾癬性關節炎：

在一個針對188位患有乾癬性關節炎患者所給予Leflunomide劑量20mg/day為期6個月的雙盲對照組臨床試驗3L01顯示Leflunomide對治療乾癬性關節炎具有療效。在6個月的安慰劑對照之試驗中，20mg/day劑量之Leflunomide對於減少乾癬性關節炎的徵象與症狀，在統計學上是優於安慰劑。依乾癬性關節炎治療反應標準(PsARC)的反應率，Leflunomide 組的病人是59%，安慰劑對照組為29.7% ($p < 0.0001$)。Leflunomide在改善機能及減輕皮膚病灶方面則僅顯示些許之功效。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

Arheuma Tablets 10mg：2-1000錠塑膠瓶裝、Alu-Alu鋁箔盒裝。

Arheuma Tablets 20mg：2-1000錠Alu-Alu鋁箔盒裝。

13.2 效期

超過有效日期，請勿服用。有效日期註明於包裝盒上。

13.3 儲存條件

請放置於25°C下儲存，避免光線直接照射，且置於兒童不易拿取之處。

製造廠

美時化學製藥股份有限公司南投廠 南投縣南投市新興里成功一路 3 0 號

藥商

美時化學製藥股份有限公司 台北市信義區松仁路277號17樓