

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2206

聯絡人：邱怡惠

受文者：各醫療院所

發文日期：中華民國 111 年 10 月 21 日

發文字號：字第 11110020 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

主旨：美時化學製藥品項「"美時" 雅努麻錠 20 毫克 ARHEUMA TABLETS 20MG "LOTUS"」（衛署藥製字第 045971 號）產品包裝、鋁箔圖樣及仿單變更通知，如說明段。

說明：

- 一、本公司為美時化學製藥股份有限公司之經銷商。
- 二、產品「"美時" 雅努麻錠 20 毫克 ARHEUMA TABLETS 20MG "LOTUS"」（衛署藥製字第 045971 號），核可適應症為「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」。以下簡稱本產品，承蒙 貴單位採用，特此致謝。
- 三、本產品自批號 C17805 開始仿單變更；批號 B15425 為確效連續批第一批，亦為新仿單，請參考附件一。
- 四、本產品自批號 C17805 開始變更為新包裝及鋁箔，如附件二；批號 B15425 為確效連續批第一批亦為新包裝與鋁箔，舊包裝將銷售至庫存用罄為止。
- 五、以上變更呈請 貴醫療院所查照，敬請知悉為荷。

順頌 商祺

久裕企業股份有限公司
負責人：傅輝東



附件一

Arheuma Tablets 20MG 仿單變更（新仿單變更項目）

說明：

仿單變更僅變更包裝型態，詳述如紅框處。

原核准	變更後
【包裝】 2-1000錠塑膠瓶裝、Alu-Alu鋁箔盒裝。	【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。
使用某些免疫抑制劑會增加惡性腫瘤的危險性，尤其是淋巴瘤生性疾病。 腎臟及泌尿系統疾病 未拉塞洛。 代謝及營養生理 常見：肌酸磷酸激酶（CPK）升高。 小兒：低血鉀症、高血脂症、低磷酸鹽血症。 罕見：乳糜脫氨酸（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時則須進行藥物清除步驟，若臨床需要可重複進行該清除步驟，若懷疑有嚴重性免疫過敏反應如Stevens-Johnson 徵候群或毒性表皮剝落症時則必須將藥物完全洗出。 【藥物過量】（依文獻記載） 症狀： 曾有嚴重慢性服用Leflunomide劑量達超過每日建議劑量5倍，及相關成人及小兒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描述，最常見的不良反應包括：腹瀉、頭痛、白血球減少、貧血及肝功能指數上升。 處理方法： 當可能為藥物過量中毒時，建議使用cholestyramine或活性炭加以清除。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炭（粉末或懸浮液），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%。 若臨床需要可重複進行藥物清除步驟。 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。 【藥理性質】（依文獻記載） 藥效性質： 藥理分類：選擇性免疫抑制劑，ATC code：L04AA13。	持續整個療程。 若比較Leflunomide兩種不同的日維持劑量10mg及20mg，則依一隨機雙盲平行、及不劣性比較之臨床試驗結果，以20mg的維持劑量有較佳的療效，但從安全性的角度上來看，則以10mg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）患有幼年型類風濕性關節炎且有多數關節受病變的兒童患者，患者的年齡介於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均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，依據幼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≥30%（p=0.02）。對有反應的患者而言，該反應可能維持48週（詳見【劑量與用法】）。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【藥動學性質】）。但這些數據不可用來作為療效及安全性之建議。 【藥動學性質】（依文獻記載） 乾重性關節炎： 在一項針對188位患有乾重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對治療乾重性關節炎具有療效。 在6個月的安慰劑對照之試驗中，20mg/day劑量之Leflunomide對於減少乾重性關節炎的徵象與症狀，在統計學上優於安慰劑。乾重性關節炎治療反應率（PsARC）的反應率，Leflunomide組的病率是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狀方面則僅顯示些許之功效。 【藥動學性質】（依文獻記載） Leflunomide在腸胃和肝臟中經過首渡代謝（first-pass metabolism），將環打開而快速轉變為活性代謝物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，然而血漿濃度僅約在ng/ml之範圍，血漿中存在的同位素代謝物是A771726，此代謝物是Leflunomide在體內產生藥效之主要物質。 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TRMA（4-trifluoromethyl-aniline）在體內造成clastogenicity與點狀突變，但在體內這些作用的資料仍不足。 在大鼠的致毒性試驗中，Leflunomide不具致毒性，而小鼠的致毒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。在雄鼠則發現細支氣管-肺泡腺癌（bronchiolo-alveolar）與肺腺癌的機率增高，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動性。重複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。 【儲存條件】 請放置於25℃下儲存，避免光線直接照射，且置於兒童不易拿取之處。 【保存期限】 超過有效日期，請勿服用。有效日期註明於包裝盒上。 【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。

Lotus
AN ALVOGEN COMPANY

製造廠名稱：美時化學製藥股份有限公司南投廠
製造廠地址：南投縣南投市新街里成功一路30號
藥商：美時化學製藥股份有限公司
藥商地址：台北市信義區松仁路277號17樓

www.alvogen.com

ARTDQ0224S 1P

附件二

Arheuma Tablets 20MG 新舊包裝與鋁箔

說明：

鋁箔之泡殼尺寸維持一致，但因不同機台與新模具，在每顆泡殼成型的外觀上有些許不同，以及其熱封後之花紋有不同。其鋼印位置由上方為「批號」、下方為「效期」維持。

舊泡殼與鋁箔



新泡殼與鋁箔



附件二

Arheuma Tablets 20MG 新舊包裝與鋁箔

說明：

增加新的版號在新鋁箔上做為版本管控。版面上的圖文有做些微調整。

舊泡殼與鋁箔



新泡殼與鋁箔

