

在差异,但在与甲氨蝶呤的联合用药试验中老年人的不良发生率高于非老年人。

【药物相互作用】

体外试验表明,艾拉莫德对 CYP2D6、CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19 和 CYP3A4 基本无抑制作用,表明本品不会因抑制上述 P450 同工酶而对通过这些酶代谢的药物产生影响。

联合用药禁忌文献报道:

本品与华法林联合用药时华法林的作用被增强,进而引发严重出血的病例报告。当患者必须使用华法林进行治疗时,应优先使用华法林进行治疗,禁止给予本品。

联合用药注意事项文献报道:

与非甾体抗炎药联用:当出现消化道溃疡时,应停止非甾体抗炎药和本品的使用。

与西咪替丁联用:可能导致本品的血浆中药物浓度升高,不良发生率升高。当异常出现时,应降低本品用量、停药等措施妥善处理。

与苯巴比妥联用:可能导致本品的血浆中药物浓度降低。

【药物过量】

对药物过量患者用药的安全性尚不明确,禁止以超过 1 日 50mg 的用量进行给药。如果剂量过大或出现毒性反应时,推荐给予活性炭或血液透析予以消除。

【临床试验】

本品 II 期、III 期多中心临床试验(共 780 例)由上海交通大学医学院附属仁济医院为组长单位的协作组共同完成。

II 期临床试验:采用多中心、随机、双盲、安慰剂对照设计方法,评价本品的有效性和安全性,在活动性类风湿关节炎患者中比较安慰剂、25mg 组、50mg 组的量效关系和安全性的差异。用法用量:25mg 组:每日早餐后服用 25mg(1 片),1 日 1 次,共 24 周;50mg 组:每日早、晚饭后各服用 25mg(1 片),1 日 2 次,共 24 周。在 6 周、12 周、18 周和 24 周进行有效性和安全性评价。有效性依据美国风湿病学会改善标准(ACR20、ACR50、ACR70),共观察了活动性类风湿关节炎患者 288 例,可评价病例 280 例,分别是安慰剂组 95 例,25mg 组 92 例,50mg 组 93 例。结果见表 1。

表 1 安慰剂组、25mg 组和 50mg 组疗效-时间评价的比较(全分析集)

时间	疗效	安慰剂组 (N=95)		25mg 组 (N=92)		50mg 组 (N=93)		P 值
		N	%	N	%	N	%	
6周	ACR20	13	13.68	27	29.35	32	34.41	0.0012
	ACR50	1	1.05	5	5.43	8	8.60	0.0188
	ACR70	0	0	1	1.09	2	2.15	0.1543
12周	ACR20	21	22.11	33	35.87	42	45.16	0.0008
	ACR50	7	7.37	14	15.22	17	18.28	0.0314
	ACR70	2	2.11	3	3.26	6	6.45	0.1387
18周	ACR20	27	28.42	35	38.04	55	59.14	<0.0001
	ACR50	8	8.42	17	18.48	23	24.73	0.0029
	ACR70	2	2.11	11	11.96	10	10.75	0.0315
24周	ACR20	23	24.21	36	39.13	57	61.29	<0.0001
	ACR50	7	7.37	22	23.91	29	31.18	<0.0001
	ACR70	1	1.05	13	14.13	13	13.98	0.0028

注:ACR20 的反应定义是:患者疼痛及肿胀关节数(28 个)有 20% 的改善以及下列 5 项中至少 3 项的改善:①.受试者评估的疼痛(Visual Analogue Scale/Score, 简称 VAS)评分;②.受试者评估的疾病总体状况 VAS 评分;③.研究者评估的疾病总体状况 VAS 评分;④.健康状况问卷(Health Assessment Questionnaire, 简称 HAQ);⑤.急性期反应物血清或 C 反应蛋白(CRP)。ACR50、ACR70 采用相同的标准分别定义为 50% 及 70% 的改善。每项指标的改善百分数=[(治疗组值-治疗前值)/治疗前值 × 100%]。

试验结果表明,艾拉莫德治疗 6 周开始起效,安慰剂组、25mg 组和 50mg 组疗效差异有统计学意义,25mg 组疗效优于安慰剂组,50mg 组疗效优于 25mg 组。

III 期临床试验:采用多中心、随机、双盲模拟拟、阳性对照试验设计方法,评价本品的有效性和安全性,比较甲氨蝶呤、试验组 1、试验组 2 的疗效关系和安全性的差异。受试者均为活动性类风湿关节炎患者。

用法用量:甲氨蝶呤组:第 1-4 周,1 周 1 次,1 次 10mg(4 片);第 5-24 周,1 周 1 次,1 次 15mg(6 片);共 24 周。试验组 1:第 1-4 周:每日早餐后服用 25mg(1 片),1 日 1 次;第 5-24 周:每日早、晚饭后各服用 25mg(1 片),1 日 2 次;共 24 周。试验组 2:第 1-24 周:每日早、晚饭后各服用 25mg(1 片),1 日 2 次,共 24 周。在 4 周、10 周、17 周和 24 周进行有效性和安全性评价,有效性评价依据美国风湿病学会改善标准(ACR20、ACR50、ACR70),共观察了活动性类风湿关节炎患者 492 例,可评价病例 489 例,分别是甲氨蝶呤组 163 例、试验组 1:163 例、试验组 2:163 例。试验结果见表 2。

表 2 甲氨蝶呤组、试验组 1、试验组 2 疗效-时间评价的比较(全分析集)

时间	疗效	甲氨蝶呤组 (N=163)		试验组 1 (N=163)		试验组 2 (N=163)		P 值
		N	%	N	%	N	%	
4周	ACR20	37	22.70	36	22.09	43	26.38	0.8801
	ACR50	10	6.13	3	1.84	11	6.75	0.0659
	ACR70	1	0.61	1	0.61	2	1.23	1.0000
10周	ACR20	87	53.37	64	39.26	77	47.24	0.0072
	ACR50	27	16.56	21	12.88	30	18.40	0.3460
	ACR70	11	6.75	8	4.91	14	8.59	0.4912
17周	ACR20	97	59.51	76	46.63	91	55.83	0.0161
	ACR50	52	31.90	44	26.99	47	28.83	0.3032
	ACR70	22	13.50	15	9.20	23	14.11	0.2110
24周	ACR20	101	61.96	83	50.92	104	63.80	0.0397
	ACR50	70	42.94	53	32.62	62	38.04	0.0457
	ACR70	34	20.86	27	16.56	30	18.40	0.2779

试验结果表明:在 24 周终点时艾拉莫德片 ACR20 非劣(非劣效界值为 10%)于甲氨蝶呤片。

表 3 显示 II 期、III 期临床试验各单项指标的变化

表 3 ACR 反应标准各项指标的改变*

各项指标	安慰剂-对照研究 II 期临床试验(24 周)		甲氨蝶呤-对照研究 III 期临床试验(24 周)			
	25mg 组 n=93	50mg 组 n=94	安慰剂组 n=95	试验组 1 n=163	试验组 2 n=163	甲氨蝶呤 n=165
压痛关节数 ¹	4.0	6.0	2.0	5.0	7.0	7.0

肿胀关节数 ¹	4.5	6.0	2.0	4.0	4.0	5.0
患者总体评价 ²	18.0	30.0	5.0	30.0	28.0	30.0
医生总体评价 ²	18.5	31.0	3.0	27.0	25.0	30.0
日常生活能力(HAQ)	0.25	0.40	0.10	0.40	0.40	0.45
疼痛程度	15.0	30.0	5.0	26.0	25.0	30.0
红细胞沉降率	3.5	12.0	-4.0	6.0	8.0	8.0
C 反应蛋白	2.09	1.81	0.00	1.04	0.86	1.97
以下均为 ACR 反应指数未包括的指标						
晨僵(min)	60.0	-	-	60.0	60.0	60.0
IgA	-	-	-	0.42	0.54	0.23
IgG	-	-	-	0.76	1.30	0.55
IgM	-	-	-	0.31	0.32	0.24

* 未观察值结转(LOC):正值表明改善

1 基于 28 个关节数

2 直观类标尺 0=最佳,100=最坏

【药理毒理】

药理作用

艾拉莫德可以抑制胶原性关节炎模型大鼠的足肿胀,缓解大鼠骨和软骨组织的破坏。艾拉莫德的作用机制尚不完全清楚。文献报道,在体外艾拉莫德可以抑制核因子-κB(NF-κB)的活性,进而抑制炎症细胞因子(白介素-1、白介素-6、白介素-8、肿瘤坏死因子 α)的生成。艾拉莫德还可以在体外与小鼠和人的 B 细胞直接发生作用,抑制免疫球蛋白的合成。此外有文献报道,艾拉莫德在体外可抑制纯化的环氧酶-2(COX-2)的活性(IC₅₀=7.7 μg/mL),但对环氧酶-1(COX-1)的活性无影响。

毒理研究

遗传毒性:艾拉莫德的细菌回复突变试验、中国仓鼠肺 V79 细胞、肺成纤维细胞 CHL 细胞和人淋巴细胞染色体畸变试验,小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性:雌性和雄性大鼠在交配前经口给予艾拉莫德,在剂量达 60mg/kg/天(按体表面积折算,约相当于人体推荐剂量的 10 倍),交配率出现下降。在胚胎发育阶段,雌性妊娠大鼠经口给予艾拉莫德 60mg/kg/天,胎仔的成活率明显减少。雌性大鼠在围产期经口给予艾拉莫德,当剂量等于或大于 30mg/kg/天,仔鼠出现体增长缓慢,生理和神经发育延缓。

致癌性:

小鼠 2 年致癌性试验

B6C3F1 小鼠采用喂食法连续给予艾拉莫德 70、200、700mg/kg 2 年,结果显示:在 200mg/kg 以上剂量可见动物摄食量降低、体重增长受抑制以及存活率降低。在 70mg/kg 以上剂量可见恶性肿瘤发生率随剂量增加而升高。艾拉莫德给药组以及对照组动物中,给药 79 周后死于恶性肿瘤的比例均较高。艾拉莫德给药组出现的恶性肿瘤类型与对照组一样,都以滤泡中心细胞性淋巴瘤为主,发病过程与 B6C3F1 小鼠自发的恶性肿瘤相同。艾拉莫德给药组中观察到的恶性肿瘤是一种由小鼠白血病病毒所引起的高龄期 B6C3F1 小鼠的肿瘤,艾拉莫德可提高其发生率。

700mg/kg 剂量组存活动物中有 3/16 只雄性动物出现肾脏腺瘤。肾脏腺瘤仅发生于可见肾脏损伤与再生性以及超常增生性变化发生率升高或加重的 700mg/kg 组雄性动物中,而 700mg/kg 组雌性动物以及 200mg/kg 以下组,未观察到该变化,因此认为这是由于肾脏长时间反复损伤和再生所引发的变化。

大鼠 2 年致癌性试验:

大鼠采用喂食法连续给予艾拉莫德 2.5、8、25mg/kg 2 年,结果显示:在 8mg/kg 以上剂量可见动物出现摄食量降低、体重增长受抑制。在 25mg/kg 剂量组可见动物肾脏出现发生率较高的慢性间质性肾炎、乳头坏死、肾曲小管扩张、肾曲小管上皮超常增生、矿物质沉着以及局灶性出血。这些变化被认为是由艾拉莫德的 COX-2 抑制作用导致 PG 合成减少所引起的变化。本试验未出现因给予艾拉莫德所引发肿瘤的现象。

【药代动力学】

24 例健康志愿者,每组 12 例,单次给药剂量组:分为低 25mg、高 50mg 两个剂量组。多次给药剂量组:按低剂量 25mg/次,12h 给药一次,连续给药 6 日。进食后给药:选择单次给药高剂量组受试者 50mg/次口服。

艾拉莫德在体内符合一室模型的药代动力学特性,在治疗剂量范围内(25mg~50mg),艾拉莫德暴露度与剂量呈比例,主要药代动力学参数无性别差异。艾拉莫德的生物利用度不受食物影响。

口服治疗剂量的艾拉莫德后,于 3.1~4.6 小时达血药浓度峰值。每日 2 次,多次给药后 3 日内达到稳态浓度。平均稳态浓度为 Cav 为 0.76±0.19(μg/ml),平均表观分布容积 0.20 L·kg⁻¹,平均血浆清除率 0.0133 L·h⁻¹·kg⁻¹。艾拉莫德消除半衰期为 10.5 小时,观察到血浆中有一定的药物蓄积。尿液排泄试验表明,口服 50mg,空腹组和进食组分别仅有 0.0685%、0.0608%、0.033% 以原型药从肾脏排泄。

日本进行了老年人用药的药代动力学试验,单次给药及重复给药的药代动力学检测结果表明,老年人的 Cmax 和 AUC 均略高于非老年人。

未在儿童及肝、肾功能不全的患者中进行药代动力学试验。

【贮藏】 遮光,密封保存。

【包装】 药用复合膜包装,7 片/盒;14 片/盒;21 片/盒;28 片/盒;56 片/盒。

【有效期】 48 个月

【执行标准】 YBH02802011

【批准文号】 国药准字 H20110084

【上市许可持有人】

名称:海南先声药业有限公司

注册地址:海南省海口市秀英区药谷三路 2 号

邮政编码:570311

电话号码:0898-66814532

客户服务热线:800-8289800(只可用固定电话拨打,免费。)

400-8877552(手机、固定电话均可拨打,按市话收费。)

传真号码:0898-66814239

网址:www.simcere.com

【生产企业】

企业名称:海南先声药业有限公司

生产地址:海南省海口市秀英区药谷三路 2 号

邮政编码:570311

电话号码:0898-66814532

传真号码:0898-66814239

网址:www.simcere.com