核准日期：2007 年 03 月 06 日
修改日期：2010 年 08 月 13 日
修改日期：2010 年 10 月 01 日
修改日期：2010 年 10 月 19 日
修改日期：2015 年 12 月 01 日
修改日期：2020 年 05 月 07 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：爱若华

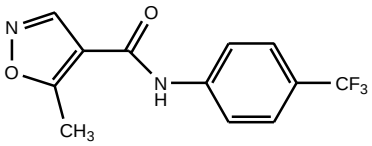
英文名称：Leflunomide Tablets

汉语拼音：Laifumite Pian

【成份】主要成份为来氟米特。

其化学名称为 α,α,α-三氟-5-甲基-异噁唑-N-酰基-对甲苯胺。

其化学结构式为：



分子式：$C_{12}H_9F_3N_2O_2$

分子量：270.2

【性状】本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】(1)适用于成人类风湿关节炎，有改善病情作用。　　(2)狼疮性肾炎。

【规格】5mg

【用法用量】

(1)成人类风湿关节炎：口服。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。

(2)狼疮性肾炎：口服。根据病情选择适当剂量，推荐剂量一日一次，一次 20-40mg，病情缓解后适当减量。可与糖皮质激素联用，或遵医嘱。

【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≥ 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。

用于狼疮性肾炎的治疗：国内临床试验资料显示，来氟米特治疗 108 例活动增殖型狼疮肾炎病人中，前 6 个月(20-40mg/日)，共有 43 人发生与试验药物可能有关/有关的不良反应，发生率为 39.81%；治疗期间，发生率≥3%的不良事件包括：脱发、血压升高、带状疱疹、转氨酶升高、腹泻/稀便、白细胞下降、皮疹、月经不调、心悸、腹痛；发生率＜3%的不良事件包括：恶心/呕吐、上呼吸道感染、血小板下降、乏力、胃烧灼感、厌食、发热、牙周疼痛、视觉异常、尿路感染、咽痛、巨细胞病毒感染、体重下降、多毛、肺部感染等。治疗 7-72 个月(10-30mg/日)，随访 52 例患者，共有 12 人发生与试验药物可能有关/有关的不良反应，发生率为 23.08%，发生率≥3%的不良事件包括：白细胞下降、转氨酶升高、血小板减少；发生率＜3%的不良事件包括：上呼吸道感染、脱发、带状疱疹、月经不调、尿路感染。

【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）有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)，减半量服用，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 3.0×10^9/L，继续服药观察。②若白细胞在 2.0×10^9/L～3.0×10^9/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 3.0×10^9/L，中断服药。③若白细胞低于 2.0×10^9/L，中断服药。建议粒细胞计数不低于 1.5×10^9/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】未进行该项实验且无可靠参考文献。

【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 Ml 浓度很快减少。

（2）肝毒性药物 来氟米特和其它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，Ml 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，Ml 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，Ml 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 0.02μg/m1 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。

【临床试验】

国内来氟米特治疗狼疮性肾炎III期临床试验，采用多中心、随机、平行对照临床研究。共入组患者 184 例，其中试验组(来氟米特)108 例，对照组(环磷酰胺)76 例。

患者入组标准：年龄 18-65 岁；狼疮性肾炎肾活检病理类型为III、IV 或伴 V 型；病情有活动性，SLEDAI 狼疮活动积分≥8 分；持续性蛋白尿(≥1g/24h)、镜下血尿；3 个月内未用过 CTX 等细胞毒药物。

治疗方案：试验组：口服来氟米特片，试验开始 3 天 0.8-1.0mg/Kg/日，以后 20-40mg/日维持。对照组：静脉注射环磷酰胺，剂量为 0.8-1.0g/月，每月 1 次。联合激素：口服强的松，剂量 0.8mg/Kg/日(一般在 40-60mg/日)，1 个月后改为 0.5mg/Kg/日，然后逐渐减量(每 2 周减 2.5-5mg)至维持量 5-10mg/日。疗程 6 个月。

疗效判定标准：完全缓解：24 小时尿蛋白定量小于 0.3g，且尿沉渣(RBC＜5/HP，WBC＜5/HP)、血清白蛋白、血清 SCr 及 CCr 检测均正常。部分缓解：24 小时尿蛋白定量介于 0.3-3g 之间，且下降≥50%，且血清白蛋白≥30g/L，且肾功能稳定。治疗失败：24 小时尿蛋白定量下降＜50%；或 24 小时尿蛋白定量介于 0.3-3g 之间，但血清白蛋白＜30g/L；或血清 SCr 上升及 CCr 下降幅度超过基础值的 15%。

疗效：

综合疗效评价：治疗 6 个月后，试验组完全缓解 22.22%，部分缓解 59.60%；对照组分别为 18.84%，62.32%；治疗 6 个月，同基线水平相比，试验组和对照组均能显著降低 SLEDAI 评分、降低 24 小时尿蛋白、提高血清白蛋白、降低 SCr、提高 C3、降低 ds-DNA 阳性率。

试验入组病例活检的病理类型为狼疮肾炎的III型、IV、或伴有 V 型。其中试验组 15 例病例在治疗 6 个月后进行了重复肾活检。结果显示，经来氟米特治疗后，13 例患者狼疮肾炎的活动性降低，急性活动指数下降。其中，7 例患者治疗前为III、IV 型，经来氟米特治疗后全部转变为病理类型较轻的 II 型。

不良反应：

与药物可能有关/有关的不良反应发生率，试验组为 39.81%，对照组为 55.26%。试验组发生率≥3%的不良事件包括：脱发、血压升高、带状疱疹、转氨酶升高、腹泻/稀便、白细胞下降、皮疹、月经不调、心悸、腹痛；发生率＜3%的不良事件包括：恶心/呕吐、上呼吸道感染、血小板下降、乏力、胃烧灼感、厌食、发热、牙周疼痛、视觉异常、尿路感染、咽痛、巨细胞病毒感染、体重下降、多毛、肺部感染等。

III期临床试验结束后，试验组 52 例患者自愿继续服用试验药物，服药剂量为 10-30mg/日；治疗 9 个月后，90%的患者服药剂量减为 10-20mg/日。平均随访时间 32.7±18.2 月，最长观察时间为 72 个月；治疗 6 个月时，52 例患者完全缓解率为 36.5%，部分缓解率为 44.2%；经过 7-72 个月的继续治疗，完全缓解率为 59.6%，部分缓解率为 30.6%。临床观察期间，共有 12 人发生与试验药物可能有关/有关的不良反应，发生率为 23.08%，发生率≥3%的不良事件包括：白细胞下降、转氨酶升高、血小板减少；发生率＜3%的不良事件包括：上呼吸道感染、脱发、带状疱疹、月经不调、尿路感染。

【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 4μg/ml 或 8.5μg/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，干燥处保存。

【包装】复合铝箔包装，10 片/板×1 板/盒；10 片/板×2 板/盒；10 片/板×3 板/盒；8 片/板×2 板/盒。

【有效期】24 个月

【执行标准】《中国药典》2015 年版二部

【批准文号】国药准字 H20060034

【上市许可持有人及生产企业】

上市许可持有人及生产企业名称：苏州长征-欣凯制药有限公司

上市许可持有人及生产企业地址：江苏省苏州吴中经济开发区河东工业园六丰路 567 号

邮政编码：215124

电话号码：800-820-5615（固话拨打）400-820-5615（手机拨打）0512-66981208 0512-66981100

传真号码：0512-66980737

网　　址：http://www.cinkate.com.cn

美国欣凯公司　　研制

地址：上海浦东张江李冰路 67 弄 3 号

网址：http://www.cinkate.com.cn　信箱：ck@cinkate.com.cn

患者免费咨询电话：800-820-5615（固话拨打）400-820-5615（手机拨打）