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
修改日期：2020 年 12 月 14 日
修改日期：2021 年 11 月 04 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

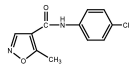
警告：胚胎-胎儿毒性和肝毒性
关于全部的黑框警告信息请参阅完整的说明书信息。

胚胎-胎儿毒性
- 接受来氟米特给药的动物发生致畸和胚胎致死。
- 接受来氟米特治疗前排除妊娠。
- 建议有生育能力的女性在治疗期间以及药物消除期间采取有效的避孕措施。
- 如果患者怀孕，则停用来氟米特并启动清洗流程。

肝毒性
- 已报告发生重度肝损伤和致死性肝衰竭。
- 已患有肝病或丙氨酸转氨酶（ALT）超过正常上限 2 倍的患者禁止使用来氟米特。
- 当来氟米特和其他可能肝毒性药物联用时，请谨慎使用。
- 监测 ALT 水平。如果 ALT 升高超过正常上限 3 倍，则中断来氟米特治疗。如果可能发生来氟米特诱导 ALT 升高，则启动清洗流程并每周监测肝功能，直至正常。

【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

【成分】
本品主要成份为来氟米特。
化学名称：α,α,α-三氟-5-甲基-异噁唑-N-酰基-对甲苯胺。
化学结构式：



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】
狼疮性肾炎。

【规格】
5mg

【用法用量】
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】
(1)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，其中 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。
(2)用于类风湿性关节炎的治疗
据国外文献报道：
安全性概述
来氟米特最常报告的不良反应为：血压轻度升高、白细胞减少、感觉异常、头痛、头晕、腹泻、恶心、呕吐、口腔粘膜疾病（例如，阿弗他性口炎、口腔溃疡）、腹痛、脱发增加、湿疹、皮疹（包括斑丘疹）、瘙痒、皮肤干燥、腱鞘炎、CPK（磷酸肌酸激酶）增加、厌食、体重减轻（通常不明显）、无力、轻度过敏反应和肝脏参数[转氨酶（特别是丙氨酸转氨酶 ALT），γ-GT（谷酰转肽酶）、碱性磷酸酯酶、胆红素较少见]升高。
预期发生率分级：
十分常见（≥10%），常见（1%～10%，含 1%），偶见（0.1%～1%，含 0.1%），罕见（0.01%～0.1%，含 0.01%），十分罕见（＜0.01%）；不详（无法根据现有数据估计）。
在按频率划分的各组中，不良反应根据严重呈降序排列。
感染及侵染类疾病
罕见：
重度感染，包括可能致命的脓毒症
与其他免疫抑制药物一样，来氟米特可能会增加感染易感性，包括机会性感染（参见【注意事项】）。因此，感染的总体发病率可能增加（特别是鼻炎、支气管炎和肺炎）。
良性、恶性及性质不明的肿瘤（包括囊状和息肉状）
使用某些免疫抑制药物会导致恶性肿瘤发生风险增加，特别是淋巴增生疾病。
血液及淋巴系统疾病
常见：白细胞减少症（白细胞>2×10^9/L）
偶见：贫血、轻度血小板减少症（血小板<100×10^9/L）
罕见：全血细胞减少症（可能由抗增殖机制引起）、白细胞减少症（白细胞<2×10^9/L）、嗜酸性粒细胞增多症
十分罕见：粒细胞缺乏症
最近、合并或连续使用潜在骨髓毒性药物可能导致较高的血液学反应风险。
免疫系统疾病
常见：轻度过敏反应
十分罕见：重度速发过敏/类速发过敏反应、血管炎，包括皮肤坏死性血管炎
代谢及营养类疾病
常见：CPK 升高
偶见：低钾血症、高血脂、低磷酸血症
罕见：LDH（乳酸脱氢酶）升高
不详：低尿酸血症
精神病类
偶见：焦虑
各类神经系统疾病
常见：感觉错乱、头痛、头晕、外周神经病变
心脏器官疾病
常见：血压轻度升高
罕见：血压重度升高
呼吸系统、胸及纵膈疾病
罕见：间质性肺疾病（包括间质性肺炎），可能致命
不详：肺高压
胃肠系统疾病
常见：结肠炎（包括显微镜下结肠炎，如淋巴性结肠炎）、胶原性结肠炎、腹泻、恶心、呕吐、口腔粘膜疾病（例如阿弗他性口炎、口腔溃疡）、腹痛
偶见：味觉异常
十分罕见：胰腺炎
肝胆疾病
常见：肝脏参数（转氨酶[尤其是 ALT]，γ-GT、碱性磷酸酶、胆红素不太常见）升高
罕见：肝炎、黄疸/胆汁淤积
十分罕见：重度肝损伤（如肝衰竭）和急性肝坏死，可能致命
皮肤及皮下组织类疾病
常见：脱发增加、湿疹、皮疹（包括斑丘疹）、瘙痒、皮肤干燥
偶见：寻麻疹
十分罕见：中毒性表皮坏死松解症、史蒂文斯-约翰逊综合征、多形性红斑
不详：皮肤红斑狼疮、脓疱性银屑病或银屑病恶化、药物反应伴嗜酸粒细胞增多症和全身性症状（DRESS）
各种肌肉骨骼及结缔组织疾病
常见：腱鞘炎
偶见：肌腱断裂
肾脏及泌尿系统疾病
不详：肾衰竭
生殖系统及乳腺疾病
不详：精子浓度、精子总数和快速进行性运动的临界（可逆）下降
全身性疾病及给药部位各种反应
常见：厌食、体重下降（通常不显著）、乏力
疑似不良反应的报告
在获得药物上市许可后报告疑似不良反应非常重要。这样可以继续监测药物效益/风险平衡。

【禁忌】
●对本品活性成份、主要活性代谢产物特立氟胺或对乳糖、玉米淀粉、低取代羟丙纤维素、羟丙基纤维素、聚乙二醇、羟丙甲纤维素、滑石粉、二氧化钛任一辅料过敏（特别是既往发生过史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症、多形性红斑）的患者。
●肝功能受损的患者。
●处于严重免疫缺陷状态的患者，例如 AIDS（艾滋病）。
●骨髓功能严重受损或重度的贫血、白细胞减少、中性粒细胞减少或因类风湿关节炎以外原因导致血小板减少的患者。
●严重感染的患者（参见【注意事项】）。
●中度至重度肾功能不全患者，因为缺乏该患者群的临床使用经验。
●严重低蛋白血症患者，例如患有肾病综合征。
●孕妇或者在来氟米特治疗期间以及此后在血浆活性代谢产物水平高于 0.02mg/L 期间未采取可靠避孕措施的育龄期女性（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。在开始接受来氟米特治疗之前，必须排除妊娠。
●哺乳期女性（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】
据国外文献报道：
不建议与具有肝毒性或血液毒性的改善疾病的抗风湿药物（DMARD）（如甲氨蝶呤）合用。
来氟米特的活性代谢产物特立氟胺具有很长的半衰期，通常为 1 至 4 周。即使来氟米特已停药，也可能出现严重的不良作用（例如，肝毒性、血液毒性或过敏反应）。因此，如果出现此类毒性或由于任何其他原因需要将特立氟胺从体内快速清除，必须遵循清洗流程。根据临床需要可以重复该流程。
有关计划怀孕或意外怀孕的清洗流程和其他建议措施，参见【孕妇及哺乳期妇女用药】。
肝脏反应
有病例报道在来氟米特治疗期间发生罕见的严重肝损伤，包括死亡病例。大部分病例发生在治疗的前 6 个月内。多数存在与其他肝毒性药物的合并用药情况。严格遵守监测建议至关重要。
在开始使用来氟米特之前，必须检查 ALT（SGPT），并且在治疗的前 6 个月内定期检测（每两周一次），同时检测全血细胞计数，此后每 8 周检查一次。
当 ALT（SGPT）升高至正常上限 2 至 3 倍时，可以考虑将剂量从 20mg 降低至 10mg，并且必须每周监测一次。如果 ALT（SGPT）升高超过正常上限 2 倍并持续，或者 ALT 升高超过正常上限 3 倍，则必须停用来氟米特并启动清洗程序。建议在停用来氟米特治疗后继续监测肝酶，直至肝酶水平恢复正常。
由于可能存在肝毒性效应的叠加，因此建议在来氟米特治疗期间戒酒。
由于来氟米特的活性代谢产物特立氟胺具有高蛋白结合率，并通过肝脏代谢和胆汁分泌清除，因此预计在低蛋白血症患者中血浆特立氟胺水平会升高。重度低蛋白血症或肝功能受损患者禁用来氟米特（参见【禁忌】）。
血液学反应
在开始接受来氟米特治疗之前、治疗前 6 个月内每 2 周一次以及此后每 8 周一次检测 ALT 和全血细胞计数（包括白细胞分类计数和血小板计数）。
在既有贫血、白细胞减少症和/或血小板减少症以及骨髓功能受损患者或有骨髓抑制风险的患者中，血液学异常风险增加。如果出现这种反应，应考虑清洗（参见下文“清洗流程”）以降低特立氟胺的血浆水平。
如果出现严重的血液学反应（包括全血细胞减少症），则必须停止来氟米特和其他伴随的骨髓抑制治疗，并启动来氟米特清洗流程。
与其他治疗药物联合用药
迄今为止，尚未在风湿病患者的随机试验中充分研究来氟米特与抗疟疾药（例如，氯喹和羟氯喹）、肌注或口服金、D-青霉胺、硫唑嘌呤和其他免疫抑制剂（包括肿瘤坏死因子 α 抑制剂）联合用药情况（甲氨蝶呤除外，参见【药物相互作用】）。因此联合用药相关风险（特别是在长期治疗中）尚未可知。由于本品与其他 DMARD（如甲氨蝶呤）联合用药可能导致毒性叠加或增强（例如，肝毒性或血液毒性），因此不建议两者联合使用。
不建议特立氟胺与来氟米特联合用药，因为来氟米特是特立氟胺的母体化合物。
转换为其他治疗
来氟米特在体内存在时间长，因此如果不进行清洗即转换为其他 DMARD（如甲氨蝶呤），即使在换药后很长时间内，附加风险的可能性（动力学相互作用、器官毒性）增加。
类似地，近期接受肝毒性或血液毒性药物（如甲氨蝶呤）治疗可能导致副作用增加；因此，开始来氟米特治疗需慎重考虑这些利益/风险情况，并建议在换药初期进行密切监测。
皮肤反应
如果发生溃疡性口腔黏膜炎，应停止使用来氟米特。
在接受来氟米特治疗的患者中报告了十分罕见的史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死松解症以及伴随嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS）的药物反应。一旦观察到疑似此类严重反应的皮肤和/或粘膜反应，则必须停用来氟米特和任何其他可能相关的治疗药物，并立即进行来氟米特清洗。在这种情况下，须采用完全清洗流程，并禁止再次服用来氟米特（参见【禁忌】）。
使用来氟米特后报告了脓疱性银屑病和银屑病恶化。
考虑到患者的病情和既往史，可考虑停药。
感染
已知免疫抑制性药物（如来氟米特）可能会导致患者更容易发生感染（包括机会性感染）。感染本质上可能更严重，因此可能需要及早和有力的治疗。如果发生严重的不可控制的感染，则可能需要中断来氟米特治疗并施行如下所述的清洗流程。
在接受来氟米特和其他免疫抑制剂的患者中报告了罕见的进行性多灶性脑白质病（PML）病例。
在开始治疗之前，应根据当地指南评估所有患者的活动性和非活动性（“潜伏性”）结核病。这包括病史、以往与结核患者的接触和/或适当的筛选（例如，肺部 X 射线、结核菌素试验和/或干扰素-γ 释放试验，如适用）。提醒处方医生有关结核菌素皮肤试验结果假阴性的风险，特别是那些严重或免疫功能低下的患者。由于可能重新激活感染，因此应对结核病史的患者进行密切监测。
呼吸系统反应
曾报告病例在来氟米特治疗期间发生间质性肺疾病，以及罕见的肺高压（参见【不良反应】）。有间质性肺疾病病史的患者发生这种反应的风险可能增加。间质性肺疾病是一种潜在致命性疾病，可能在治疗期间急性发作。肺部症状（如咳嗽和呼吸困难）可能导致治疗中断，并根据病情进行深入检查。
外周神经病变
在接受来氟米特治疗的患者中有外周神经病变的报道。大多数患者在停用来氟米特后症状得到改善。但是，最终结果存在很大差异：在一部分患者中神经病变得到缓解，而在另一部分患者中症状持续存在。年龄大于 60 岁、合并使用神经毒性药物和糖尿病的患者发生周围神经病变的风险可能增加。如果服用来氟米特的患者出现外周神经病变，建议停止来氟米特治疗，并执行药物清除流程。
结肠炎
在接受来氟米特治疗的患者中曾报道发生结肠炎（包括显微镜下结肠炎）。在接受来氟米特治疗的患者中出现不明原因的慢性腹泻时，应进行适当的诊断。
血压
在开始来氟米特治疗之前必须检查血压，并在此后定期检查。
生育（对男性的建议）
男性患者应该了解可能存在男性介导的胎儿毒性，并保证在接受来氟米特治疗期间采取可靠的避孕措施。
没有关于男性介导的胎儿毒性的具体数据。为降低所有可能的风险，准备生育的男性应考虑停用来氟米特，并连续 11 天每天 3 次服用 8g 考来烯胺（消胆胺），或者连续 11 天每天 4 次服用 50g 活性炭粉末。
以上两种选择，首先检测特立氟胺血浆浓度，之后必须间隔至少 14 天再次测定特立氟胺血浆浓度。如果两次血浆浓度均低于 0.02mg/L，并等待至少 3 个月后，胎儿毒性风险将非常低。
清洗流程
每次服用 8g 考来烯胺，每天 3 次。或者每次服用 50g 活性炭粉末，每天 4 次。一个完整的清洗期通常为 11 天。可以根据临床或实验室需要改变清洗期。
乳糖
本品含有乳糖。罕见遗传性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症患者不能服用该药物。
干扰电离钙水平的测定
根据使用的离子钙分析仪（例如血气分析仪）的类型，测定离子钙水平可能会错误地显示在使用来氟米特和/或特立氟胺（来氟米特的活性代谢物）治疗下的数值下降。因此，在使用来氟米特或特立氟胺治疗的患者中，观察到的离子钙水平下降的可能性值得怀疑。如果有可疑的测量，建议测定总白蛋白放射线血清钙浓度。

【孕妇及哺乳期妇女用药】
据国外文献报道：
妊娠
在妊娠期给予来氟米特，其活性代谢产物特立氟胺疑似会导致严重的出生缺陷。妊娠期禁用来氟米特（参见【禁忌】）。
在治疗后 2 年内（参见下文“等待期”）或在治疗后 11 天内（参见下文“清洗期”），育龄期女性必须采取有效的避孕措施。
必须告知患者，如果月经延迟或任何其他原因怀疑妊娠，须立即通知医生进行妊娠试验，如果妊娠试验结果阳性，医生和患者必须讨论妊娠风险。在首次月经延迟时施行下文所述的药物清除流程，有可能快速降低活性代谢产物的血液水平，以降低来氟米特对胎儿的风险。
在一项小型前瞻性研究中，意外怀孕女性（n=64）在怀孕后 3 周内服用来氟米特随后实施药物清除程序，与任一对照组（疾病匹配组[n=108]为 4.2%，健康妊娠女性组[n=78]为 4.2%）相比，主要结构性缺陷总体发生率（5.4%）未见显著差异（p=0.13）。
对于接受来氟米特治疗并计划怀孕的女性，建议采取以下程序之一以确保胎儿不会暴露于特立氟胺毒性浓度（目标浓度低于 0.02mg/L）：
等待期
预计特立氟胺血浆水平可以长期高于 0.02mg/L。预计在停用来氟米特约 2 年后该浓度可以降低至 0.02mg/L 以下。
经过 2 年的等待期后，首次测量特立氟胺血浆浓度。此后，必须间隔至少 14 天再次测定特

立氟胺血浆浓度。如果两次血浆浓度均低于 0.02mg/L，则预期不会有致畸风险。

清洗流程

停用来氟米特治疗后：

- 连续 11 天每天 3 次给予 8g 考来烯胺，
- 或者，连续 11 天每天 4 次给予 50g 活性炭粉末。

但是，在执行任一清洗流程后，需要间隔至少 14 天通过 2 次独立的试验进行验证，且首次出现血浆浓度低于 0.02mg/L 后需等待一个半月才可受孕。

应该告知育龄期女性，在停止治疗后需要等待 2 年才可怀孕。如果无法采取可靠的避孕措施 2 年，则建议提前采取清洗流程。

考来烯胺和活性炭粉末都可能影响雌激素和孕激素的吸收，因此在使用考来烯胺或活性炭粉末的清洗中，可能无法保证口服避孕药的避孕效果的可靠性。建议使用其他避孕方法。

哺乳

哺乳期女性不得服用来氟米特。

【儿童用药】

由于尚未在青少年类风湿关节炎（JRA）患者中证实本品的有效性和安全性（参见【药代动力学】），因此不建议 18 岁以下的患者使用来氟米特。

【老年用药】

老年人（>65 周岁）的药代动力学数据有限，但与年轻成年人的药代动力学一致。

【药物相互作用】

据国外文献报道：

只在成人中进行了相互作用研究。

如果患者最近或同时使用肝毒性或血液毒性药物，或者在来氟米特治疗后没有经过清洗期使用此类药物，则副作用发生可能增加（参见【注意事项】）。因此，建议在换药后初期密切监测肝酶和血液学参数。

甲氨蝶呤

在一项来氟米特（10-20mg/天）与甲氨蝶呤（10-25mg/周）联合用药的小型研究（n=30）中，在 30 例患者中有 5 例可见肝酶升高 2-3 倍。所有肝酶升高均得到缓解，其中 2 例患者在继续使用两种药物的情况下缓解，3 例患者在停用来氟米特后缓解。在另外 5 例患者中可见肝酶升高 3 倍以上。所有升高均缓解，其中 2 例患者在继续使用两种药物的情况下缓解，3 例患者在停用来氟米特后缓解。

在类风湿关节炎患者中，来氟米特（10-20mg/天）和甲氨蝶呤（10-25mg/周）之间未见药代动力学相互作用。

疫苗接种

没有关于使用来氟米特时进行疫苗接种的有效性和安全性的临床数据。但是，不建议使用本品时接种减毒活疫苗。在停用来氟米特后接种减毒活疫苗时，应考虑来氟米特的长半衰期。

华法林和其他香豆素类抗凝剂

有报告称，来氟米特和华法林联合用药时，凝血酶原时间延长。临床药理学研究发现特立氟胺与华法林存在药代动力学相互作用。因此，当本品与华法林或其他香豆素类抗凝剂联合用药时，建议密切随访和监测国际标准化比值（INR）。

NSAIDS/皮质酮

如果患者在开始来氟米特治疗前已经使用非甾体抗炎药（NSAID）和/或皮质酮，可继续使用这些药物。

其他药物对来氟米特的影响：

考来烯胺和活性炭

接受来氟米特治疗的患者不应服用考来烯胺或粉末化活性炭，因为这会导致血浆特立氟胺（来氟米特活性代谢产物；参见【药代动力学】）浓度快速且显著下降。其作用机制是中断了特立氟胺的肠肝循环和/或胃肠透析。

CYP450 抑制剂和诱导剂

人肝微粒体体外抑制研究结果表明细胞色素 P450（CYP）1A2、2C19 和 3A4 参与来氟米特的代谢。来氟米特和西咪替丁（非特异性弱细胞色素 P450（CYP）抑制剂）的体内相互作用研究显示，特立氟胺暴露量没有显著变化。患者联合使用多剂量利福平（非特异性细胞色素 P450 诱导剂）和单剂量来氟米特后，特立氟胺的峰浓度增加了约 40%，而 AUC 没有显著变化。这一影响的作用机制尚不清楚。

来氟米特对其他药物的影响：

口服避孕药

在一项健康女性志愿者联合服用来氟米特与含 30μg 乙炔雌二醇的三相口服避孕药的研究中，避孕药的避孕活性没有下降，并且特立氟胺药代动力学在预期范围内。特立氟胺与口服避孕药存在药代动力学相互作用（参见下文“对口服避孕药的影响”）。

对特立氟胺（来氟米特的主要活性代谢产物）进行了以下药代动力学和药效学相互作用研究。不能排除来氟米特在推荐剂量下存在相似的药物相互作用，因此患者使用来氟米特时应考虑以下研究结果和建议：

对瑞格列奈（CYP2C8 底物）的影响

特立氟胺重复给药后，瑞格列奈平均 C_{max} 和 AUC 增加（分别为 1.7 和 2.4 倍），这表明特立氟胺在体内是 CYP2C8 抑制剂。因此，建议对同时使用本品和经 CYP2C8 代谢的药物（如建议使用瑞格列奈，紫杉醇，吡格列酮或罗格列酮）的患者进行监测，因其具有更高的暴露量。

对咖啡因（CYP1A2 底物）的影响

特立氟胺重复给药可使咖啡因（CYP1A2 底物）的平均 C_{max} 和 AUC 分别降低 18%和 55%，这表明特立氟胺在体内可能是 CYP1A2 的弱诱导剂。因此，在本品治疗期间应慎重使用经 CYP1A2 代谢的药物（如度洛西汀、阿洛司琼、茶碱和替扎尼定），因为可能导致这些药物的疗效降低。

对有机阴离子转运体 3（OAT3）底物的影响

特立氟胺重复给药后，头孢克洛平均 C_{max} 和 AUC 增加（分别为 1.43 和 1.54 倍），表明特立氟胺在体内是 OAT3 抑制剂。因此，应慎重联合使用本品与 OAT3 底物（例如，头孢克洛、苄基青霉素、环丙沙星、吲哚美辛、酮洛芬、呋塞米、西咪替丁、甲氨蝶呤、齐多夫定）。

对 BCRP（乳腺癌耐药蛋白）和/或有机阴离子转运多肽 B1 和 B3（OATP1B1/B3）底物的影响

特立氟胺重复给药后，瑞舒伐他汀平均 C_{max} 和 AUC 增加（分别为 2.65 和 2.51 倍）。但是，血浆瑞舒伐他汀暴露量增加对 HMG-CoA 还原酶活性没有明显影响。如果合并用药，瑞舒伐他汀的剂量不应超过 10mg 每天一次。对于其他 BCRP 底物（例如，甲氨蝶呤、拓扑替康、柳氮磺吡啶、柔红霉素、多柔比星）和 OATP 家族药物，特别是 HMG-CoA 还原酶抑制剂（例如，辛伐他汀、阿托伐他汀、普伐他汀、甲氨蝶呤、那格列奈、瑞格列奈、利福平），联合用药应慎重。应密切监测患者过度暴露于药物的体征和症状，并应考虑减少这些药物的剂量。

对口服避孕药的影响（0.03mg 炔雌醇和 0.15mg 左炔诺孕酮）

特立氟胺重复给药后，炔雌醇平均 C_{max} 和 AUC_{0-24} 增加（分别为 1.58 和 1.54 倍），左炔诺孕酮平均 C_{max} 和 AUC_{0-24} 增加（分别为 1.33 和 1.41 倍）。尽管这种相互作用预计不会对口服避孕药的疗效产生不利影响，但应考虑口服避孕药的类型。

对华法林（CYP2C9 底物）的影响

特立氟胺重复给药对 S-华法林药代动力学没有影响，表明特立氟胺不是 CYP2C9 的抑制剂或诱导剂。但是，当特立氟胺与华法林联合用药时，与单用华法林相比，观察到国际标准化比值（INR）峰值降低 25%。因此，当与华法林联合用药时，建议密切随访和监测 INR。

【药物过量】

据国外文献报道：

症状

曾报告患者长期过量服用来氟米特，用药日剂量高达推荐日剂量 5 倍的，也有成人和儿童急性用药过量的报道。绝大部分用药过量病例中未报告不良事件。符合来氟米特安全性的不良事件为：腹痛、恶心、腹泻、肝酶升高、贫血、白细胞减少、瘙痒和皮疹。

处理

如果发生用药过量或毒性反应，建议使用考来烯胺或活性炭加速消除。3 例健康志愿者在一天 24 小时内 3 次口服给予 8g 考来烯胺，24 小时内特立氟胺血浆水平降低约 40%，在 48 小时内降低 49%-65%。

已经证明，通过口服或鼻胃管给予活性炭（将粉末制成混悬液）（在 24 小时内每 6 小时给予 50g），24 小时内特立氟胺血浆浓度降低 37%，在 48 小时内降低 48%。

根据临床需要可以重复该清洗流程。

血液透析和 CAPD（慢性非卧床腹膜透析）研究结果表明，来氟米特的主要代谢产物特立氟胺不可透析。

【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】

药理作用

来氟米特是具有抗增殖活性的异噁唑类免疫抑制剂，主要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。一些体内外试验表明本品具有抗炎作用。

毒理研究

遗传毒性

Ames 试验、程序外 DNA 合成试验、HGPRT 基因突变试验、体内小鼠微核试验及中国仓鼠骨髓细胞体内遗传学试验均未见来氟米特致突变性。来氟米特的微量代谢产物 4-三氟甲基苯胺（TFMA）在 Ames 试验和 HGPRT 基因突变试验中表现出致突变性，在中国仓鼠细胞体外染色体畸变试验中表现出诱导突变性。TFMA 在体内小鼠微核试验及中国仓鼠骨髓细胞体内遗传学试验中未见致突变性。

生殖毒性

雌雄大鼠经口给予来氟米特 4.0mg/kg（以 AUC 计，约为 1/30 的人用特立氟胺体内暴露量）时未见对生育力或生殖能力的影响。

致癌性

在 2 年大鼠试验中，经口给予最大耐受量 6mg/kg 的来氟米特（以 AUC 计，约为 1/40 的最大人用特立氟胺体内暴露量）未观察到致癌性。在 2 年小鼠试验中，雄性小鼠给予最高剂量 15mg/kg 的来氟米特（以 AUC 计，为人用特立氟胺体内暴露量的 1.7 倍），可见淋巴瘤的发生率升高；雌性小鼠给药剂量从 1.5mg/kg 起（以 AUC 计，约为 1/10 的人特立氟胺暴露量），可见药物相关的支气管肺泡腺癌和支气管肺泡癌发生率出现剂量相关性升高。小鼠发现与药物临床应用的相关性未知。

【药代动力学】

据国外文献报道：

通过肠壁和肝脏的首过效应（开环），来氟米特迅速转化为活性代谢产物特立氟胺。在一项放射性标记 ^{14}C-来氟米特研究中，在 3 例健康志愿者的血浆、尿液或粪便中均未检测到来氟米特原型药物。在其他研究中，罕见检测到来氟米特原型药物血浆水平，但是血浆水平在 ng/ml 级。唯一检测到的血浆放射性标记代谢产物是特立氟胺。该代谢产物是来氟米特所有体内活性的主要来源。

吸收

^{14}C 研究的排泄数据表明，至少 82% - 95%左右的剂量被吸收。特立氟胺血药浓度达峰时间变化很大：单次给药后，血浆浓度峰值出现在 1-24 小时。来氟米特可以随餐服用，因为在进食和空腹状态下吸收程度相当。由于特立氟胺半衰期很长（约 2 周），在临床研究中连续 3 天使用 100mg 负荷剂量，可使特立氟胺快速达到稳态水平。如果没有负荷剂量，估计给药约 2 个月后达到稳态血浆浓度。在类风湿关节炎患者的多剂量研究中，特立氟胺的药代动力学参数在 5-25mg 剂量范围内呈线性。在这些研究中，临床疗效与特立氟胺血浆浓度和来氟米特日剂量密切相关。每天给予 20mg 剂量，特立氟胺稳态血浆浓度均值约为 35μg/ml。与单次给药相比，稳态血浆水平蓄积约 33-35 倍。

分布

在人血浆中，特立氟胺与蛋白质（白蛋白）广泛结合。特立氟胺未结合部分约为 0.62%。特立氟胺结合率在治疗浓度范围内呈线性。在类风湿关节炎或慢性肾功能不全患者血浆中，特立氟胺蛋白结合率似乎略微降低且变化更大。特立氟胺广泛的蛋白结合可能导致与其他高度结合药物置换。但是，与临床相关浓度华法林的体外血浆蛋白结合相互作用研究显示，两者没有相互作用。类似的研究结果显示，布洛芬和双氯芬酸不能置换特立氟胺，然而在甲苯磺丁脲存在下特立氟胺的未结合部分增加了 2-3 倍。特立氟胺置换布洛芬、双氯芬酸和甲苯磺丁脲，但这些药物的未结合部分仅增加 10%-50%。没有迹象表明这些作用具有临床意义。与广泛的蛋白结合一致，特立氟胺具有较低的表观分布容积（约 11L）。不存在组胞优先摄取。

生物转化

来氟米特代谢成一个主要(特立氟胺)和许多次要代谢产物，包括 TFMA（4-三氟甲基苯胺）。来氟米特代谢为特立氟胺，随后特立氟胺代谢的生物转化不受单一酶控制，并且已经证明出现在微粒体和胞质细胞部分。与西咪替丁（非特异性细胞色素 P450 抑制剂）和利福平（非特异性细胞色素 P450 诱导剂）的相互作用研究表明，体内 CYP 酶仅在较小的程度上参与来氟米特代谢。

消除

特立氟胺的消除速度很慢，其表观清除率约为 31ml/h。患者中的消除半衰期约为 2 周。给予放射性标记的来氟米特后，放射性在粪便（可能通过胆汁消除）和尿液中等量排出。单次给药后 36 天，仍可在尿液和粪便中检测到特立氟胺。尿液中的主要代谢产物为来氟米特葡糖苷酸产物（主要在 0-24 小时样品中）和特立氟胺的苯胺羧酸衍生物。粪便中的主要成分为特立氟胺。

在人体中已经证明，给予活性炭粉末或考来烯胺口服混悬液导致特立氟胺消除速率快速显著增加，血浆浓度降低（参见【药物过量】）。这被认为是通过胃肠透析机制和/或中断肠肝循环来实现。

肾损害

3 例血液透析患者和 3 例连续腹膜透析（CAPD）患者单次口服 100mg 剂量的来氟米特。特立氟胺在 CAPD 受试者中的药代动力学与健康志愿者相似。在血液透析患者中观察到更快的特立氟胺消除，这并非透析液中药物的萃取所致。

肝损伤

没有关于肝损伤患者治疗的数据。活性代谢产物特立氟胺与蛋白结合广泛，并通过肝脏代谢和胆汁分泌清除。这些过程可能会受肝功能障碍的影响。

老年人群

老年人（>65周岁）的药代动力学数据有限，但与年轻成年人的药代动力学一致。

【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》2020版二部

【批准文号】国药准字H20060034

【上市许可持有人】

企业名称：苏州长征-欣凯制药有限公司

生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区河东工业园六丰路567号

【生产企业】

企业名称：苏州长征-欣凯制药有限公司

生产地址：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.net