

# 来氟米特（爱若华） 治疗免疫性肾脏疾病的专家共识

第三轮修订稿

《来氟米特（爱若华）治疗免疫性肾脏疾病的专家共识》专家组

中华医学会肾脏病学分会

# 说 明

2010 年 10 月

《来氟米特（爱若华）治疗免疫性肾脏疾病的专家共识》共进行了两轮讨论及修订。

第一稿于 2010 年 8 月 5 日在全军肾病委员会讨论修改。

第二稿于 2010 年 9 月 10 日在全国肾病常委会讨论修改。

在此基础上根据专家意见形成此《共识》。

---

《来氟米特（爱若华）治疗免疫性肾脏疾病的专家共识》旨在为来氟米特治疗多种特定肾脏疾病提供相应的指导，但临床医生不应仅据此决定每一个特定患者的治疗方案。

临床医生可以选择自愿参考本专家共识，并根据患者的个体情况决定具体的治疗方案。

本专家共识将根据循证医学研究的进展、医学知识的更新、科学技术的进步以及实际应用的观察而定期作出修订。

---

# 来氟米特（爱若华）治疗免疫性肾脏疾病的专家共识

## （第三轮修订稿）

### 一、概述

来氟米特是一种合成的小分子异噁唑类化合物，具有免疫抑制及抗增殖作用。来氟米特化学名为  $\alpha, \alpha, \alpha$ -三氟-5-甲基-异噁唑-N-酰基-对甲苯胺，分子式为  $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ ，分子量为 270.2 D。

基础及临床研究显示，来氟米特可治疗多种自身免疫性疾病，如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、银屑病和银屑病关节炎等。近年临床研究发现，来氟米特也可用于治疗免疫介导性肾脏疾病，如狼疮性肾炎、小血管炎肾损害、IgA 肾病、难治性肾病综合征以及肾移植排异反应等。

### 二、作用机制

#### 1. 阻断嘧啶从头合成

来氟米特的活性代谢物能够选择性抑制二氢乳清酸脱氢酶（DHODH）的活性，抑制嘧啶的从头合成，发挥抗增殖效应，这种抑制作用的强弱取决于靶细胞对嘧啶从头合成途径的依赖程度，而且可被外源性嘧啶所逆转<sup>[1]</sup>。

#### 2. 抑制酪氨酸激酶的活性，阻断细胞信号传导过程

来氟米特的活性代谢物能够抑制 T、B 淋巴细胞的 TCR 和 BCR 相关酪氨酸激酶的活性，以及多种细胞因子/生长因子受体，如 IL-2、EGF、PDGF 等受体的酪氨酸激酶活性，阻断信号传导<sup>[2~5]</sup>。此外，来氟米特的活性代谢物还能够通过抑制 JAK/STAT 途径的酪氨酸磷酸化，抑制活化淋巴细胞 TNF 和 IL-17 的产生，这种抑制作用呈剂量相关性<sup>[6]</sup>。

#### 3. 抑制树突状细胞的功能

来氟米特的活性代谢物能够下调树突状细胞表面 CD40 及 CD80 的表达，抑制外周血树突状细胞的成熟分化，从而抑制抗原递呈<sup>[7、8]</sup>。

#### 4. 抑制间质纤维化

来氟米特的活性代谢物可抑制人肾间质成纤维细胞的增殖及 I、IV 型胶原的合成；抑制受损的肾小管间质 TGF- $\beta$ 1 的表达，减少基质的聚集，减轻肾间质纤维化<sup>[9~11]</sup>。大鼠心脏移植模型研究证实，来氟米特能够抑制移植心脏的血管内皮及平滑肌增生<sup>[12]</sup>。

### 5. 其他

① 抑制 NF- $\kappa$ B，下调 NF- $\kappa$ B 所调控基因（如 IL-1、TNF 等）的表达<sup>[13]</sup>；② 抑制细胞粘附分子 ICAM、VCAM 的表达，阻止炎性细胞的附壁以及向毛细血管外的游走<sup>[14]</sup>；③ 抗病毒（干扰病毒包膜或核壳体的合成及组装），包括 BK 多瘤病毒、免疫缺陷病毒-1、呼吸道合胞体病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒-1 等<sup>[15~18]</sup>。

### 三、药代动力学

来氟米特是前体药物，口服吸收后在肠壁和肝脏内转化为活性代谢物 A77 1726，主要分布在肝、肾和皮肤组织内，体内血浆蛋白结合率为 99.3%。来氟米特的活性代谢物在体内进一步代谢，43% 经肾脏从尿中排泄，48% 经胆汁从粪便排泄。国内 I 期临床试验证实，来氟米特 20mg 单次给药的半衰期为  $8.79 \pm 0.77$  天，其血药浓度与药物剂量呈正相关性<sup>[19]</sup>。

国外的病例报告研究提示，来氟米特的稳态血药浓度不受血液透析和肾功能损害的影响<sup>[20、21]</sup>。

### 四、在免疫性肾脏疾病中的应用

#### 1. 狼疮性肾炎

来氟米特治疗活动增殖型狼疮性肾炎 III 期临床研究证实，对于 24 小时尿蛋白  $>1g$  的活动增殖型狼疮性肾炎（III 型、IV 型或 V 型）患者，来氟米特（30mg/d）联合糖皮质激素诱导治疗的总体疗效与静脉用环磷酰胺（ $0.5g/m^2$ ，每月一次）相

当，治疗 6 个月时的总体缓解率分别为 81.8% 和 81.1%；与治疗前相比，来氟米特能显著降低患者狼疮疾病活动指数（SLEDAI 评分）和 24 小时尿蛋白，提高血清白蛋白和补体 C<sub>3</sub> 水平，稳定肾脏功能，降低血清 dsDNA 抗体水平；15 例患者在来氟米特治疗 6 个月后进行重复肾脏活检，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<sup>[22]</sup>。56 例患者长期随访资料显示（平均随访 47 个月），来氟米特（20mg/d）长期维持治疗可提高完全缓解率，减少缓解期内疾病复发，稳定肾脏功能；随访期间 1 例患者死亡，1 例患者进入终末期肾病<sup>[23]</sup>。国家食品和药品监督管理局（SFDA）已于 2009 年 3 月批准苏州长征—欣凯制药有限公司生产的来氟米特用于治疗狼疮性肾炎<sup>[22]</sup>。国外研究报道，对于其他免疫抑制剂不能耐受或疗效不佳的难治性狼疮性肾炎，来氟米特具有一定的疗效<sup>[24]</sup>。

推荐来氟米特与糖皮质激素联合用于病理类型为 III 型、IV 型活动性狼疮性肾炎，诱导治疗剂量为 20mg/d ~ 40mg/d，治疗时间为 6 ~ 9 个月；维持治疗剂量为 20mg/d，若长期维持缓解，剂量可酌情减至 10mg/d，疗程至少 2 年。肾功能有损害的患者（SCr 超过正常值上限 1.5 倍），剂量减半或视患者耐受情况决定是否减量。治疗期间，若患者肾外症状复燃，可增加糖皮质激素用量，以控制肾外症状。

## 2. 原发性小血管炎肾损害

ANCA 相关性血管炎的治疗包括诱导缓解及维持缓解两个阶段。国外指南推荐，在诱导缓解期，当环磷酰胺无效或不能耐受时，可以选用来氟米特治疗。国外多中心、随机对照试验和临床观察性研究显示，在 ANCA 相关性血管炎的维持治疗中，来氟米特能有效预防病情 / 肾脏复发，降低伯明翰血管炎活动评分（BVAS），其疗效显著优于甲氨蝶呤<sup>[25 ~ 27]</sup>。

来氟米特 20mg/d ~ 30mg/d 可以替代硫唑嘌呤或甲氨蝶呤，适用于前二者疗效不佳或不能耐受的维持期 ANCA 相关性血管炎患者<sup>[28]</sup>。

## 3. IgA 肾病

国内前瞻性、随机对照试验及临床观察性研究显示，来氟米特与中等剂量糖皮质激素（泼尼松：30mg/d ~ 40mg/d）联合应用能有效治疗进展性 IgA 肾病，显著降低患者的尿蛋白，减少合并激素用量，升高血清白蛋白，持续稳定肾脏功能，治疗 6 个月的总体疗效显著优于雷公藤多甙，与霉酚酸酯的疗效基本相当<sup>[29、30]</sup>。来氟米特单药治疗进展性 IgA 肾病在降低尿蛋白方面的疗效与 ACEI 类药物相当<sup>[31]</sup>。对于难治性 IgA 肾病，来氟米特具有一定的疗效<sup>[32、33]</sup>。

推荐来氟米特与糖皮质激素联合应用治疗进展性 IgA 肾病，特别是 ACEI/ARB 治疗无效或不能耐受的患者，可在服用 ACEI/ARB 的基础上加用来氟米特进行治疗。来氟米特起始剂量 20mg/d ~ 30mg/d，待达到临床完全缓解后，可改为 10mg/d 维持治疗，疗程至少 6 个月。

## 4. 难治性肾病综合征

国内多个随机对照试验及临床观察性研究显示，来氟米特与糖皮质激素联合应用能有效治疗难治性肾病综合征（病理类型包括膜性肾病、FSGS、MsPGN 等），显著降低患者的尿蛋白和血脂水平，减少血尿和合并激素用量，升高血清白蛋白，稳定或适度改善肾脏功能，治疗 6 个月的总体疗效与环磷酰胺和霉酚酸酯相当，但安全性优于环磷酰胺<sup>[34 ~ 36]</sup>。

推荐来氟米特与糖皮质激素联合应用治疗难治性肾病综合征，起始剂量 20mg/d ~ 30mg/d，疗程至少 6 个月。

## 5. 紫癜性肾炎

国内随机对照及临床观察性研究显示，来氟米特单药或与中小剂量糖皮质激素联合应用能有效治疗过敏性紫癜性肾炎，显著降低 24 小时尿蛋白定量和尿中红细胞计数，升高血清白蛋白，稳定肾脏功能，治疗 6 个月的总体疗效显著优于环磷酰胺，与霉酚酸酯的疗效相当<sup>[37、38]</sup>。

推荐来氟米特单药或与中小剂量糖皮质激素联合应用治疗过敏性紫癜性肾炎，起始剂量 10mg/d ~ 20mg/d，待达到临床完全缓解后，可

改为 5mg/d ~ 10mg/d 维持治疗，疗程至少 6 个月。

## 6. 肾移植

国内外多个临床观察研究提示，来氟米特联合糖皮质激素和钙调磷酸酶抑制剂（环孢素 A 或 FK506）能控制肝、肾移植术后排斥反应；服药期间，需监测血药浓度，一般要求控制来氟米特活性代谢产物的血药浓度为 50  $\mu$ g/ml<sup>[39~42]</sup>。

国外研究报道，来氟米特具有抗 BK 多瘤病毒的作用。国外小样本临床观察报道，肾移植术后 BK 多瘤病毒感染的患者经来氟米特 (20mg/d ~ 60mg/d, 目标血药浓度维持在 50  $\mu$ g/ml ~ 100  $\mu$ g/ml) 治疗后，可使大多数患者血液或尿液中的病毒消失或滴度显著降低；治疗期间，患者肾脏功能未见明显异常<sup>[15]</sup>。此外，来氟米特还可替代其他免疫抑制剂用于器官移植术后 CMV 感染的治疗<sup>[43、44]</sup>。

## 五、临床用药方法

根据病情选择适当剂量（详细见第 4 章节）。

1. 狼疮性肾炎：诱导治疗 20mg/d ~ 40mg/d，一般选择 30mg/d，若病情无缓解，可视患者的耐受情况，酌情增加剂量至 40mg/d；维持治疗 20mg/d，若病情控制较好，可酌情减量至 10mg/d 维持。
2. 原发性小血管炎肾损害：起始剂量为 20mg/d，4 周后病情控制不佳，可增加剂量至 30mg/d，维持剂量为 10mg/d ~ 20mg/d。
3. IgA 肾病：20mg/d，临床缓解后 10mg/d 维持治疗。
4. 难治性肾病综合征：20mg/d，疗效不佳者可增加剂量至 30mg/d，维持剂量为 10mg/d。
5. 紫癜性肾炎：20mg/d，临床完全缓解后，可改为 5mg/d ~ 10mg/d 维持治疗。

## 六、副作用、不良反应与处理原则

国内人群主要的不良事件包括腹泻、瘙痒、可逆性肝酶（ALT 和 AST）升高、脱发、皮疹及白细胞下降等。

国内多中心临床试验显示，患者服用来氟米特期间的不良事件发生率、胃肠道不适反应发生率、

重度不良事件发生率和因不良事件导致的撤药率分别为 16.8%、5.2%、0.7% 和 0.3%<sup>[45]</sup>。

国外来氟米特安全性专家共识认为，来氟米特诱发感染的最常见类型是呼吸道感染，包括：急性咽喉炎、急性支气管炎、流行性感、支气管炎和非特异性肺部感染<sup>[46]</sup>。国外大样本队列研究显示，患者在服用来氟米特期间，感染的发生率为 20 例/1000 病人年<sup>[47]</sup>。患者在服用来氟米特期间若发生感染，临床应积极进行病因学诊断，特别注意卡式肺囊虫、巨细胞病毒、真菌感染等，一旦明确诊断应及时进行抗感染治疗。

国外研究报道，药物性间质性肺损害是来氟米特罕见（< 0.1%）的严重不良事件之一<sup>[48]</sup>。国外研究已证实，来氟米特诱发的肺间质性损害的高风险因素主要包括：老年、吸烟、疾病严重程度高、应用负荷剂量、低体重、既往合并肺部疾病和合并使用可能引起肺损伤的药物（如甲氨蝶呤）等<sup>[49~51]</sup>。国外推荐的处理原则为：立即停药，及时用消胆胺或活性炭清除体内来氟米特活性成分，同时合并应用激素，必要时进行机械通气，甚至血浆置换<sup>[50、52、53]</sup>。

国内人群“来氟米特上市后安全性观察”（2003 年 3 月 15 日 ~ 2009 年 10 月 31 日）提示，来氟米特的总体不良事件的发生率为 2.81%，主要包括肝酶升高（ALT、AST）、胃肠道反应（腹泻、纳差、恶心/呕吐等）和皮肤反应（瘙痒、皮疹），均为一过性和可逆性<sup>[54]</sup>。

### 处理原则<sup>[22、55]</sup>

1. 来氟米特对白细胞和肝酶的影响呈一过性，大部分患者在不改变用药剂量情况下，可恢复正常，部分患者在改变剂量或中断一定时间后可恢复正常。
2. ALT 升高的处理原则为：如果 ALT 升高在正常上限值的 2 倍以内，继续观察；在正常上限值的 2 倍 ~ 3 倍，减半量服用，继续观察；超过正常上限值的 3 倍或 ALT 持续升高在正常上限值的 2 倍 ~ 3 倍，应中断治疗。停药恢复正常后可继续用药，同时加强护肝治疗及随访。
3. 如果服药期间出现白细胞下降，处理原则如下：若白细胞下降不低于  $3.0 \times 10^9/L$  继续服药观

察：白细胞下降在  $(2.0 \sim 3.0) \times 10^9/L$  之间，减半量观察，继续用药期间，多数患者可以恢复正常，复查白细胞仍低于  $3.0 \times 10^9/L$ ，中断治疗；白细胞下降持续低于  $2.0 \times 10^9/L$ ，中断治疗。

- 患者在服药期间，若出现干咳、发热和呼吸功能改变，在除外细菌/病毒/真菌感染、疾病活动、肿瘤、结核等原因后，应警惕间质性肺炎的可能。若确系药物所致，应立即停用来氟米特，并口服考来烯胺（消胆胺）或活性炭以清除体内残留药物，同时给予激素，必要时机械通气，改善患者的呼吸功能。
- 如果来氟米特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：口服考来烯胺（8g，3次/d），24小时内可使来氟米特的活性代谢物血浆浓度降低约40%，48小时内可减低约49%~65%；连续服用11天，可使患者体内来氟米特活性代谢物的血浆浓度降至  $0.02 \mu g/ml$  以下。也可通过胃管或口服给予活性炭（混悬液，每6小时50克），24小时内可使来氟米特的活性代谢物血浆浓度降低37%，48小时内可减低48%<sup>[46]</sup>。

## 七、禁忌症

- 对来氟米特及其代谢物过敏者及患严重肝脏损

害者。

- 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。

## 八、其他注意事项

- 根据国外来氟米特安全性专家共识和类风湿关节炎治疗指南推荐，来氟米特用药前后，必须定期检查肝肾功能、血常规和乙肝及丙肝情况，监测周期建议为：用药3个月内，每2周~4周检测一次；用药3~6个月期间，每8周~12周检测一次；用药超过6个月，则每12周检测一次<sup>[46, 56]</sup>。
- 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，同时应避免将来氟米特处方给既往有药物性肺损害的患者，服药期间应密切随访。
- 育龄期男性和女性在服用来氟米特前，应避免妊娠，并采取严格的避孕措施。
- 服药期间不应接种免疫活疫苗。
- 国外有关于18岁以下儿童使用来氟米特治疗类风湿关节炎的研究报道<sup>[57]</sup>，但尚缺乏大规模人群使用的疗效和安全性研究。

## 参考文献

1. Cherwinski, H.M., et al., *Leflunomide interferes with pyrimidine nucleotide biosynthesis*. *Inflamm Res*, 1995. 44(8): p. 317-22.
2. Mattar, T., et al., *Inhibition of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase activity by leflunomide*. *FEBS Lett*, 1993. 334(2): p. 161-4.
3. Shawver, L.K., et al., *Inhibition of platelet-derived growth factor-mediated signal transduction and tumor growth by N-[4-(trifluoromethyl)-phenyl]5-methylisoxazole-4-carboxamide*. *Clin Cancer Res*, 1997. 3(7): p. 1167-77.
4. Xu, X., et al., *In vivo mechanism by which leflunomide controls lymphoproliferative and autoimmune disease in MRL/MpJ-lpr/lpr mice*. *J Immunol*, 1997. 159(1): p. 167-74.
5. Xu, X., et al., *Two activities of the immunosuppressive metabolite of leflunomide, A77 1726. Inhibition of pyrimidine nucleotide synthesis and protein tyrosine phosphorylation*. *Biochem Pharmacol*, 1996. 52(4): p. 527-34.
6. Gonzalez-Alvaro, I., et al., *Inhibition of tumour necrosis factor and IL-17 production by leflunomide involves the JAK/STAT pathway*. *Ann Rheum Dis*, 2009. 68(10): p. 1644-50.
7. Kirsch, B.M., et al., *The active metabolite of leflunomide, A77 1726, interferes with dendritic cell function*. *Arthritis Res Ther*, 2005. 7(3): p. R694-703.
8. 张晓; 周华; 董光富等, 来氟米特对狼疮患者树突状细胞作用机制的初探. *中华内科杂志*, 2005. 44(5): p. 370-373.
9. 王明军; 廖蕴华; 冯炜, 来氟米特抑制大鼠肾间质纤维化的研究. *中国药物与临床*, 2005. 5(10): p. 760-763.
10. 王玉柱; 周春华, 来氟米特抑制结缔组, 织生长因子诱导的肾间质成纤维细胞增殖和胶原合成的研究. *中国现代医学杂志*, 2008. 17(13): p. 1545-1548.
11. 张呈菊; 钱蓓丽; 马璟等, 来氟米特对博莱霉素诱导的大鼠肺纤维化模型的影响. *毒理学杂志*, 2007. 21(4): p. 336.
12. Xiao, F., et al., *Pharmacologically induced regression of chronic transplant rejection*. *Transplantation*, 1995. 60(10): p. 1065-72.
13. Manna, S.K. and B.B. Aggarwal, *Immunosuppressive leflunomide metabolite (A77 1726) blocks TNF-dependent nuclear factor-kappa B activation and gene expression*. *J Immunol*, 1999. 162(4): p. 2095-102.
14. Kraan, M.C., et al., *Modulation of inflammation and metalloproteinase expression in synovial tissue by leflunomide and methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis. Findings in a prospective, randomized, double-blind, parallel-design clinical trial in thirty-nine patients at two centers*. *Arthritis Rheum*, 2000. 43(8): p. 1820-30.
15. Williams, J.W., et al., *Leflunomide for polyomavirus type BK nephropathy*. *N Engl J Med*, 2005. 352(11): p. 1157-8.
16. Davis, I.C., et al., *Leflunomide prevents alveolar fluid clearance inhibition by respiratory syncytial virus*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. 173(6): p. 673-82.
17. Schlapfer, E., et al., *Anti-HIV-1 activity of leflunomide: a comparison with mycophenolic acid and hydroxyurea*. *AIDS*, 2003. 17(11): p. 1613-20.
18. Waldman, W.J., et al., *Novel mechanism of inhibition of cytomegalovirus by the experimental immunosuppressive agent leflunomide*. *Transplantation*, 1999. 68(6): p. 814-25.

19. Li, J., et al., *Pharmacokinetics of leflunomide in Chinese healthy volunteers*. Acta Pharmacol Sin, 2002. 23(6): p. 551-5.
20. Beaman, J.M., et al., *Effect of hemodialysis on leflunomide plasma concentrations*. Ann Pharmacother, 2002. 36(1): p. 75-7.
21. Iwamoto, M., et al., *Administration of leflunomide to a patient with rheumatoid arthritis on haemodialysis*. Scand J Rheumatol, 2005. 34(5): p. 410-1.
22. 长征-欣凯制药有限公司, 来氟米特片说明书. 2009.
23. F, Y., *The long-term outcomes of leflunomide in patients with lupus nephritis*. Lupus, 2010. 19(Abstract Supplement 2010): p. CS12.5 & PO2.D.46.
24. Tam, L.S., et al., *Safety and efficacy of leflunomide in the treatment of lupus nephritis refractory or intolerant to traditional immunosuppressive therapy: an open label trial*. Ann Rheum Dis, 2006. 65(3): p. 417-8.
25. Henes, J.C., et al., *Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis--additive effects of a maintenance treatment with leflunomide*. Clin Rheumatol, 2007. 26(10): p. 1711-5.
26. Metzler, C., et al., *Maintenance of remission with leflunomide in Wegener's granulomatosis*. Rheumatology (Oxford), 2004. 43(3): p. 315-20.
27. Metzler, C., et al., *Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis*. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(7): p. 1087-91.
28. Lapraik, C., et al., *BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis*. Rheumatology (Oxford), 2007. 46(10): p. 1615-6.
29. 张爱平; 张磊; 王艳侠等, 来氟米特治疗 IgA 肾病 64 例. 中华肾脏病杂志, 2004. 20(3): p. 176.
30. Liu, X.W., et al., *Comparison of the therapeutic effects of leflunomide and mycophenolate mofetil in the treatment of immunoglobulin A nephropathy manifesting with nephrotic syndrome*. Int J Clin Pharmacol Ther, 2010. 48(8): p. 509-13.
31. Lou, T., et al., *Randomised controlled trial of leflunomide in the treatment of immunoglobulin A nephropathy*. Nephrology (Carlton), 2006. 11(2): p. 113-6.
32. Rong, L. and Z.R. Liu, *[Effects of leflunomide combined with hormone therapy for refractory IgA nephropathy]*. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao, 2007. 27(6): p. 893-4.
33. ZH, N., *Leflunomide Plus Low Dose Prednisone Could Reduce Proteinuria and Stabilize Kidney Function in Progressive IgA Nephropathy at 2 Year Follow-up Study*. ASN Renal Week 2008, 2008: p. Abstract Number: 555361.
34. 王成; 娄探奇; 余学清等, 来氟米特联合泼尼松治疗难治性原发性肾病综合征的随机对照试验. 中国新药与临床杂志, 2006. 25(12): p. 889-892.
35. 汤力; 曹雪莹; 陈香美等, 来氟米特与霉酚酸酯治疗难治性肾病综合征的对照观察. 北京医学, 2004. 26(5): p. 297-299.
36. 丛敏; 江蓓; 胡昭等, 来氟米特治疗原发性难治性肾病综合征的多中心临床观察. 山东大学学报 (医学版), 2007. 45(3): p. 295-298.
37. 孙剑; 张浩; 刘纪实等, 来氟米特与霉酚酸酯治疗表现为肾病综合征的过敏紫癜性肾炎的疗效比较. 中国中西医结合肾病杂志, 2008. 9(8): p. 691-693.
38. 张爱平; 张磊; 王艳侠等, 来氟米特治疗过敏性紫癜肾炎的临床研究. 中国药物与临床, 2004. 4(5): p. 350-352.
39. Williams, J.W., et al., *Experiences with*



- leflunomide in solid organ transplantation*. *Transplantation*, 2002. 73(3): p. 358-66.
40. Hardinger, K.L., et al., *Prospective, pilot, open-label, short-term study of conversion to leflunomide reverses chronic renal allograft dysfunction*. *Am J Transplant*, 2002. 2(9): p. 867-71.
41. 韩澍; 朱有华; 王立明等, 肾移植术后应用来氟米特与霉酚酸酯两种三联免疫抑制方案的比较。中华器官移植杂志, 2007. 28(12): p. 756-757.
42. 韩国锋; 张金元; 孙晶等, 来氟米特替代霉酚酸酯或硫唑嘌呤在肾移植中的应用。中华器官移植杂志, 2006. 27(4): p. 218-220.
43. Avery, R.K., et al., *Utility of leflunomide in the treatment of complex cytomegalovirus syndromes*. *Transplantation*, 2010. 90(4): p. 419-26.
44. Snyderman, D.R., *Leflunomide: a small step forward in meeting the urgent need for treatment of drug-resistant cytomegalovirus infection*. *Transplantation*, 2010. 90(4): p. 362-3.
45. Bao, C., et al., *Leflunomide, a new disease-modifying drug for treating active rheumatoid arthritis in methotrexate-controlled phase II clinical trial*. *Chin Med J (Engl)*, 2003. 116(8): p. 1228-34.
46. van Riel, P.L., et al., *Leflunomide: a manageable safety profile*. *J Rheumatol Suppl*, 2004. 71: p. 21-4.
47. Cannon, G.W., et al., *Adverse events with disease modifying antirheumatic drugs (DMARD): a cohort study of leflunomide compared with other DMARD*. *J Rheumatol*, 2004. 31(10): p. 1906-11.
48. Ito, S. and T. Sumida, *Interstitial lung disease associated with leflunomide*. *Intern Med*, 2004. 43(12): p. 1103-4.
49. Chikura, B., S. Lane, and J.K. Dawson, *Clinical expression of leflunomide-induced pneumonitis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. 48(9): p. 1065-8.
50. Inokuma, S., et al., *Proposals for leflunomide use to avoid lung injury in patients with rheumatoid arthritis*. *Mod Rheumatol*, 2008. 18(5): p. 442-6.
51. Sawada, T., et al., *Leflunomide-induced interstitial lung disease: prevalence and risk factors in Japanese patients with rheumatoid arthritis*. *Rheumatology (Oxford)*, 2009. 48(9): p. 1069-72.
52. Wong, S.P., et al., *Successful treatment of leflunomide-induced acute pneumonitis with cholestyramine wash-out therapy*. *J Clin Rheumatol*, 2009. 15(8): p. 389-92.
53. Ju, J.H., et al., *Risk of interstitial lung disease associated with leflunomide treatment in Korean patients with rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2007. 56(6): p. 2094-6.
54. Xiao, F., *Leflunomide: the safety profile in the treatment of chinese SLE patients*. *Lupus*, 2010. 19: p. 154.
55. AVENTIS, S., [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/020905s0201bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/020905s0201bl.pdf). 2010.
56. Saag, K.G., et al., *American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis*. *Arthritis Rheum*, 2008. 59(6): p. 762-84.
57. Silverman, E., et al., *Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis*. *N Engl J Med*, 2005. 352(16): p. 1655-66.

# 爱若华（来氟米特片）说明书

## 【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  $\alpha,\alpha,\alpha$ -三氟-5-甲基-异噁唑-N-酰基-对甲苯胺。

**【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】** (1)5mg (2)10mg (3)20mg

## 【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】

用于类风湿性关节炎的治疗：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  $\geq 3\%$  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  $\geq 3\%$  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  $\geq 3\%$  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 ( $< 80\text{U/L}$ ) 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 ( $> 120\text{U/L}$ )，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  $3.0 \times 10^9/\text{L}$ ，继续服药观察。②若白细胞在  $2.0 \times 10^9/\text{L}$ - $3.0 \times 10^9/\text{L}$  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  $3.0 \times 10^9/\text{L}$ ，中断服药。③若白细胞低于  $2.0 \times 10^9/\text{L}$ ，中断服药。建议粒细胞计数不低于  $1.5 \times 10^9/\text{L}$ 。

(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 M1 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，M1 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 在一系列临床研究发现，M1 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，M1 浓度可能继续升高，因此当两药合用时，应慎重。

# 爱若华（来氟米特片）说明书

## 【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0.02 μg/ml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性肾炎的 III 型、IV、或伴有 V 型。其中试验组 15 例病例在治疗 6 个月后进行重复肾活检。结果显示，经来氟米特治疗后，13 例患者狼疮性肾炎的活动性降低，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噻唑类免疫抑制剂，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 4 μg/ml 或 8.5 μg/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】避光，密封于干燥处保存。

【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】 (1) 5mg 24 个月 (2) 10mg 36 个月 (3) 20mg 24 个月

【执行标准】《中国药典》2010 年版二部

【批准文号】(1) 5mg 国药准字 H20060034 (2) 10mg 国药准字 H20000550 (3) 20mg 国药准字 H20050129

【生产企业】长征-欣凯制药有限公司

美国欣凯公司 研制

地址：上海市广东路 500 号世界贸易大厦 2507-2508 室

电话：021-63621100 传真：021-62958239 邮编：200001

网址：www.cinkate.com.cn 电子邮箱：ck@cinkate.com.cn 手牵手博客站：www.91sqs.com

