

核准日期：2007年01月15日
修改日期：2013年12月05日
2015年06月25日
2015年10月24日
2015年12月01日
2020年12月30日

非诺贝特胶囊说明书

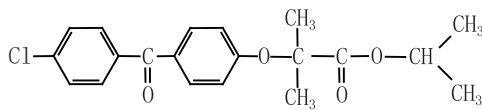
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

【药品名称】

通用名称：非诺贝特胶囊
英文名称：Fenofibrate Capsules
汉语拼音：Feinuobeite Jiaonang

【成份】

化学名称为：2-甲基-2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]丙酸异丙酯
化学结构式：



分子式： $C_{20}H_{22}ClO_4$
分子量：360.84

【性状】本品为硬胶囊，内容物为白色或类白色球形小丸。

【适应症】

供成人使用

用于治疗成人饮食控制疗法效果不理想的高胆固醇血症（IIa型），内源性高甘油三酯血症，单纯型（IV型）和混合型（IIb和III型）。特别是饮食控制后血中胆固醇仍持续升高，或是有其他并发的危险因素时。
在服药过程中应继续控制饮食。

目前，尚无长期临床对照研究证明非诺贝特在动脉粥样硬化并发症一级和二级预防方面的有效性。尚未证明非诺贝特能够降低2型糖尿病患者的冠心病发病率和死亡。

【规格】0.2g

【用法用量】

配合饮食控制，该药可长期服用，并应定期监测疗效。

-每日服用一粒，与餐同服。

-当胆固醇的水平正常时，建议减少剂量。

-肾功能受损患者：轻中度肾功能受损患者建议从较小的起始剂量开始使用，然后根据对肾功能和血脂的影响，进行剂量调整。

【不良反应】

因为不同对照临床试验之间的条件差别很大，因此不同临床试验的不良反发生率难以直接进行比较，不一定能够代表实际使用中的发生率。

以下为安慰剂对照双盲试验中，非诺贝特组发生率高于安慰剂组并且大于2%的不良事件列表，不论其因果关系如何。有大约5.0%的接受非诺贝特的患者、大约3%接受安慰剂的患者因为不良事件而停药。在双盲临床试验中，非诺贝特组最常见的导致停药的不良事件是肝功能检测异常，发生率是1.6%。

系统	非诺贝特 (N=439)	安慰剂 (N=365)
不良反应 (%)	(%)	(%)
全身		
腹痛	4.6	4.4
背痛	3.4	2.5
头痛	3.2	2.7
消化系统		
肝功能检测异常	7.5**	1.4
恶心	2.3	1.9
便秘	2.1	1.4
代谢和营养疾病		
ALT增高	3.0	1.6
CPK增高	3.0	1.4
AST增高	3.4	0.5
呼吸系统		
呼吸疾病	6.2	5.5
鼻炎	2.3	1.1

**：与安慰剂组比较有显著差异。

上市后经验：在上市后使用中自发报告了下列不良事件：肌痛、横纹肌溶解、胰腺炎、急性肾衰、肌痉挛、肝炎、肝硬化、贫血、关节痛、血红蛋白和红细胞压积降低、白细胞降低、哮喘。因为这些不良事件来自规模不确定的人群的自发报告，不一定能够对发生率进行准确的估计，也不一定能够确定是否与药物暴露有因果关系。

【禁忌】

在下列情况中，此药物禁止使用：

- 对非诺贝特或非诺贝酸过敏者禁用；

- 已知在治疗过程中使用非诺贝特或与之结构相似的药物，尤其是酮洛芬时，会出现光毒性或光敏反应；

- 与其他贝特类药物合用（详见药物相互作用部分）；

- 活动性肝病患者，包括原发性胆汁性肝硬化，以及不明原因持续性肝功能异常患者；

- 已知有胆囊疾病患者；

- 严重肾功能受损患者，包括接受透析的患者；

- 哺乳期妇女。

【注意事项】

警告

骨骼肌：曾有使用贝特类和其他降血脂药发生肌毒性，包括罕见伴随或不伴肾功能衰竭的横纹肌溶解病例的报告。如果有低蛋白血症以及之前曾有肾功能不全，这种疾病的发生率会增加。有肌病和/或横纹肌溶解易感因素（包括年龄大于70岁，有遗传性肌病的个人或家族史、肾功能受损、糖尿病、甲状腺功能减退以及大量摄入酒精）的患者，发生横纹肌溶解的风险可能增高。

对于出现弥漫性肌肉痛、肌炎、肌痛性肌肉痉挛、肌无力、伴或不伴肌源性CPK明显增高（超过正常5倍以上）的患者，应怀疑是否出现肌毒性，对这样的病例，应停止使用非诺贝特。使用非诺贝特的患者出现上述症状应当立即报告医生。

观察性研究发现，当贝特类降脂药，特别是吉非罗齐，与HMG-CoA还原酶抑制剂（他汀类）联合使用时横纹肌溶解的风险增高。除非调脂治疗的获益可能超过其风险，应避免联合使用贝特类与他汀类。

由于处方中乳糖的存在，本品禁用于患有先天性半乳糖症，葡萄糖或半乳糖吸收障碍综合征，或乳糖酶缺乏症患者。

使用注意事项

- 如果在服用几个月（3~6个月）后，血脂未得到有效的改善，应考虑补充治疗或采用其他方法治疗。

- 肝功能：与其他降脂药物一样，一些病人使用非诺贝特后可能引起转氨酶（AST或ALT）升高，通常为一过性的、轻微或无症状的。有报告非诺贝特数周至数年的治疗中发生的肝细胞性、慢性活动性、胆汁淤积性肝炎，极为罕见有慢性活动性肝炎相关的肝硬化。建议：

• 在治疗的最初12个月，每隔3个月检查转氨酶水平；

• 应特别注意转氨酶升高的患者，当AST和ALT升高至正常值的3倍以上时，应停止治疗；

• 如果发生提示肝炎的症状（例如：黄疸、瘙痒症），而且实验室检查确认肝炎诊断，应停止非诺贝特治疗。

- 肾功能：非诺贝特治疗后血清肌酐升高的报告，停药后趋向于恢复到基线水平。肌酐升高的临床意义尚不清楚。对于原有肾功能受损患者、老年和糖尿病患者，建议定期监测肾功能。

- 胰腺炎：在接受非诺贝特治疗的病人中有报道胰腺炎的病例。这可能是由于对严重高甘油三酯血症的病人缺乏疗效，或者由于药物的直接作用，或者继发于胆结石形成或者胆汁淤积阻塞胆管。

- 胆石症：非诺贝特可能增加胆固醇的分泌进入胆汁，可能导致胆石症。如果怀疑胆石症，应做胆囊检查。如果确诊胆石症，应当停止使用非诺贝特。

- 非诺贝特与香豆素类口服抗凝剂合用时，可能会增强后者的抗凝效应。为了避免出血并发症，应密切监测PT和INR，并可能需要调整口服抗凝剂的剂量（见药

物相互作用)。

-在考虑非诺贝特的治疗之前,应对高脂血症的继发原因,例如:未控制的2型糖尿病、甲状腺功能减退、肾病综合征、蛋白异常血症、阻塞性肝病、药物治疗、酗酒进行充分治疗。对于服用雌激素或包含雌激素的避孕药的高脂血症的病人,应该查明高脂血症是原发性还是继发性(血脂水平的升高可能是由口服雌激素造成的)。

-血液学改变:非诺贝特治疗的患者中观察到轻中度的血红蛋白、红细胞压积,以及白细胞的下降,然而通常在长期治疗过程中维持稳定的水平。有过非诺贝特治疗的患者发生血小板减少症和粒细胞减少症的报告。建议在非诺贝特治疗的最初12个月定期监测血液红细胞、白细胞计数。

-过敏反应:有过非诺贝特治疗的患者发生Stevens-Johnson综合征和需要住院使用皮质类固醇治疗的毒性表皮坏死的病例报告。报道皮疹的发生率在非诺贝特治疗组与安慰剂组分别为1.1%和0%;潮红的发生率在非诺贝特治疗组与安慰剂组分别为1.4%和0.8%。

-深静脉血栓性疾病:FIELD是在9795名2型糖尿病患者中开展的一项随机安慰剂对照的研究。研究中,4900例患者入组安慰剂组,而4895例患者入组非诺贝特组。肺栓塞发病率在非诺贝特组(1.1%)高于安慰剂组(0.7%), $p=0.022$ 。深静脉血栓发病率分别为非诺贝特组1.4%,安慰剂组1.0%, $p=0.074$ 。

【孕期及哺乳期妇女用药】

孕期:

-动物试验结果显示未见有致畸作用。

-到目前为止,临床尚未出现致畸和胚胎毒性。但对孕期使用非诺贝特的跟踪不足以排除任何危险,故一般孕妇应禁用。

-贝特类药物不用于孕妇,但通过饮食控制不能有效降低高甘油三酯血症($>10\text{g/L}$)而增加母体患急性胰腺炎危险的情况时除外。

哺乳期:

目前尚无非诺贝特可进入母乳的资料。但在哺乳期禁用。

【儿童用药】

尚未建立非诺贝特在儿童的安全性和有效性。

【老年用药】

老年人的剂量选择取决于肾功能状态。肾功能正常的老年人通常不需要调整剂量。如有肾功能受损可以减少剂量。使用非诺贝特的老年患者可以进行肾功能的监测。

【药物相互作用】

禁止合并使用其他贝特类药物:增加不良反应如横纹肌溶解症和两种分子间的药效拮抗作用的发生率。

不建议合并使用的药物:HMG-CoA还原酶抑制剂:观察性研究发现,当贝特类降脂药,特别是吉非罗齐,与HMG-CoA还原酶抑制剂(他汀类)联合使用时增加肌肉不良反应包括横纹肌溶解症的发生率。除非调脂治疗的获益可能超过其风险,应避免联合使用贝特类与他汀类。

香豆素类口服抗凝剂:非诺贝特与香豆素类口服抗凝剂合用时,非诺贝特能够与血浆白蛋白结合紧密,从蛋白结合部位置换出抗凝剂,会增强后者的抗凝效应,使PT和INR进一步延长。为了避免出血并发症,合用非诺贝特时,应当减低口服抗凝剂的剂量,更频繁地监测PT和INR直至达到稳定。

免疫抑制剂:免疫抑制剂如环孢素、他克莫司具有肾毒性,会减低肌酐清除率并升高血清肌酐。由于贝特类包括非诺贝特主要以肾脏分泌为主要排泄途径,免疫抑制剂与非诺贝特的相互作用可能导致肾功能的恶化。应当慎重权衡联合使用非诺贝特与免疫抑制剂的风险和获益;如果必需使用则应当使用最小有效剂量,并监测肾功能。

胆酸结合剂:胆酸结合剂会与同时服用的药物结合,因此,应当在服用胆酸结合剂前1小时或者后4-6小时再服用非诺贝特,以避免阻碍非诺贝特的吸收。

【药物过量】

非诺贝特过量没有特殊治疗,可给予对症治疗。如果发生过量,给予一般支持性的护理,包括监测生命体征,观察临床症状。必要时给予催吐或者洗胃排出未被吸收的药物,要注意维持呼吸道通畅。因为非诺贝特与血浆白蛋白结合紧密,血液透析不能清除非诺贝特,过量时不应考虑使用血透。

【药理毒理】

药理作用

非诺贝特可降低血清胆固醇20%~25%,降低甘油三酯40%~50%。

-胆固醇的降低是通过降低低密度脂蛋白成分(VLDL和LDL),并且通过降低总胆固醇/HDL胆固醇比率取得的(该比率在动脉粥样硬化高脂血症中升高),从而改善了血浆中胆固醇的分布。

-高胆固醇和动脉粥样硬化的关系,以及动脉硬化与冠状动脉疾病危险的关系已得到证实。低水平的HDL可增加冠状动脉疾病危险。甘油三酯升高可增加心血管疾病危险,但还不能确定这种关系是独立存在的。另外,甘油三酯可能不仅与动脉粥样硬化有关,而且与血栓形成有关。

-通过有效延长治疗期(显著降低胆固醇),血管外胆固醇的沉积(腱和结节

黄瘤)能够有明显的消退、甚至完全消除。

-在高脂血症病人中非诺贝特有利尿酸的作用,可使血浆中尿酸平均降低25%。

-非诺贝特治疗增加apoA1、降低apoB,从而改善apoA1/apoB比率,该比值被认为是动脉粥样硬化的标志。

-动物研究和人体临床研究表明,非诺贝特具有抗血小板凝集的作用,该作用是通过降低ADP、花生四烯酸和肾上腺素所致的凝集反应而实现的。

非诺贝特通过激活PPAR α (过氧化物酶增殖体激活受体 α),激活脂解酶和减少载脂蛋白CIII合成,使血浆中脂肪降解和甘油三酯清除明显增加。

毒理研究

在使用剂量超过45mg/kg时发现了小鼠和大鼠肝脏的肿瘤和/或肝细胞癌,在此剂量下同样发现大鼠胰腺腺泡细胞癌和腺癌,在长期应用60mg/kg的大鼠睾丸发现了间质细胞瘤。致癌研究结果显示,应用非诺贝特治疗的啮齿动物的肿瘤发生率分别在3个器官明显增加:肝脏(肿瘤和肝细胞癌)、胰腺(腺泡细胞癌和腺癌)和睾丸(间质细胞瘤)。

大鼠和小鼠的毒性研究结果显示:过度的过氧化氢酶刺激会引起毒性反应出现。这种变化仅在小啮齿动物出现,其他动物标本中尚未发现。且与人类的治疗无相关性。

下列实验证实非诺贝特无潜在的致突变作用:艾姆斯试验(Ames test)、小鼠淋巴瘤组织瘤实验、染色体畸变实验以及不定期的DNA合成实验等。

生殖研究表明,非诺贝特无致畸作用,但当使用孕妇毒性剂量时,在大鼠和兔子可以引起某些胚胎毒性。当大鼠使用剂量为75mg/kg/天以上时,会出现延迟分娩和减少出生后存活率。

【药代动力学】

本品为微粒化制剂,与非诺贝特常规制剂相比,具有高的生物利用度。

非诺贝特在血浆中未发现原型存在,吸收进入体内后,在肝脏迅速被酯酶水解成为活性代谢产物,主要活性代谢产物为非诺贝特酸。

通常服药后5小时可达最大血浆浓度。

同一病人连续治疗,其血药浓度水平是稳定的。

非诺贝特酸与血浆白蛋白结合紧密,可从蛋白结合部位取代维生素K拮抗剂,加强抗凝效果(详见药物相互作用部分)。

非诺贝特酸在血液中消除半衰期约为20小时。

该药主要从尿中排泄,几乎所有产物在6天内从体内排除。

非诺贝特主要以非诺贝特酸的形式消除,还有其葡萄糖苷酸衍生物。

单剂量和多剂量给药药代动力学研究表明,非诺贝特无蓄积效应。

血液透析不能清除非诺贝特酸。

肾功能受损患者:比较了轻中度肾功能受损患者与健康人的非诺贝特药代动力学特征。重度肾功能受损患者的非诺贝特酸的暴露量增高了2.7倍;并且长期给药后的蓄积增加。轻中度肾功能受损患者的非诺贝特酸的暴露量没有显著变化,但非诺贝特酸的半衰期延长。因此,重度肾功能受损患者应当避免使用非诺贝特,轻中度肾功能受损患者使用非诺贝特应当减低剂量。

肝功能受损患者:尚未在肝功能受损患者进行药代动力学研究。

【贮藏】遮光,密封保存。

【包装】直接接触药品的包装材料:药用铝箔、聚氯乙烯固体药用硬片
包装规格:10粒/板/盒;2 \times 10粒/板/盒

【有效期】36个月

【执行标准】《中国药典》2020年版二部和YBH03492006

【批准文号】国药准字H20063818

【药品上市许可持有人】

名称:上海爱的制药有限公司

注册地址:上海市青浦区徐泾318国道16号桥南首前云路278号地块

【生产企业】企业名称:上海爱的制药有限公司

生产地址:上海市青浦区徐泾318国道16号桥南首前云路278号地块

邮政编码:201702

电话号码:(021)59898898 (021)62375707

传真号码:(021)59898195 (021)62375708

网 址: <http://www.ethypharm.com.cn>

