

Mascherina

 **Packaging & Label Management**

INVOLVED PLANT: Chatillon

PRODUCT NAME: Trilipix 135mg 1x10Cap

AFFILIATE ORIGINATOR: China

ORIGINATING FROM LCR / MKPR Number: LCR-16862-2021-DEV

COMMODITY CODE: 50078592 COMMODITY TYPE: Leaflet

CUTTING GUIDES / SIZE: On roll triple glued 135x210mm - SPE-00097914

PHARMACODE: 4360 (IIIXIIIIXIX)

COLORS: P. Process Black U - Cutting Die (Not Printed)

FONT STYLE / MINIMUM FONT SIZE FOR TEXT: Text Previously Outlined

NOTES: N.A.

<input checked="" type="checkbox"/> 1st draft Date 13/09/2021 Operator/Dev. Santosh N	<input checked="" type="checkbox"/> 2nd draft Date 22/09/2021 Operator/Dev. Karthik.V	<input type="checkbox"/> 3rd draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 4th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 5th draft Date Operator/Dev.
<input type="checkbox"/> 6th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 7th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 8th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 9th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 10th draft Date Operator/Dev.
<input type="checkbox"/> 11th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 12th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 13th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 14th draft Date Operator/Dev.	<input type="checkbox"/> 15th draft Date Operator/Dev.



核准日期: 2021 年 09 月 07 日

非诺贝特酸胆碱缓释胶囊说明书

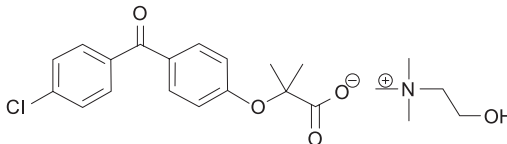
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 非诺贝特酸胆碱缓释胶囊
英文名称: Choline Fenofibrate Sustained-release Capsules
汉语拼音: Feinuobeitesuandanjian Huanshi Jiaonang

【成份】

本品主要成分为非诺贝特酸胆碱
化学名称: 2-甲基-2-[4-(4-氯苯甲酰基)苯氧基]丙酸-2-羟基-N,N,N-三甲基乙铵盐
化学结构式:



分子式: $C_{22}H_{28}ClNO_3$
分子量: 421.91

【性状】

本品为硬胶囊, 内容为 12 片白色或类白色包衣微片。

【适应症】

在成人控制饮食基础上:
- 用于降低重度高甘油三酯血症患者的甘油三酯 (TG) 水平。
- 用于原发性高胆固醇血症或混合型血脂异常患者的治疗。
相较于他汀类药物单药治疗, 本品对心血管发病率和死亡率没有额外的获益。

在一项针对 2 型糖尿病患者进行的大规模随机对照临床试验中, 相当于本品 135 mg 剂量的非诺贝特并不能降低冠心病的发病率和死亡率。

【规格】

135 mg (按 $C_{17}H_{15}ClO_4$ 计)

【用法用量】

患者在接受本品治疗前应首先饮食控制, 并在治疗期间继续饮食控制。
本品为缓释胶囊, 无需与餐同服。本品治疗期间应定期监测血脂。
本品每次服用 135 mg, 每日一次。本品最大服用剂量也为每次 135 mg, 每日一次。

【不良反应】

临床试验经验:

由于临床试验是在差异很大的不同条件下进行的, 因此, 一个药物临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一药物临床试验中的不良反应发生率进行直接比较, 也不一定反映实践中观察到的发生率。
非诺贝特酸是非诺贝特的活性代谢产物。表 1 列出了双盲、安慰剂对照临床试验中非诺贝特组患者报告的发生率 $\geq 2\%$, 且发生率高于安慰剂组的不良事件。有 5.0% 非诺贝特治疗患者和 3.0% 安慰剂治疗患者因不良事件而停止治疗。双盲试验中, 肝功能检查指标升高为最常见的不良事件, 导致 1.6% 患者停止非诺贝特治疗。

表 1. 双盲、安慰剂对照临床试验中非诺贝特组患者报告的发生率 $\geq 2\%$, 且发生率高于安慰剂组的不良事件

身体系统不良事件	非诺贝特* (N = 439)	安慰剂 (N = 365)
全身		
腹痛	4.6%	4.4%
背痛	3.4%	2.5%
头痛	3.2%	2.7%
消化系统		
恶心	2.3%	1.9%
便秘	2.1%	1.4%
各类检查		
肝功能检查异常	7.5%	1.4%
AST 升高	3.4%	0.5%
ALT 升高	3.0%	1.6%
肌酸磷酸激酶升高	3.0%	1.4%

50078592 CL 4360

身体系统不良事件	非诺贝特* (N = 439)	安慰剂 (N = 365)
呼吸系统		
呼吸系统疾病	6.2%	5.5%
鼻炎	2.3%	1.1%

* 剂量相当于 135 mg 本品

对照试验中，非诺贝特治疗患者与安慰剂治疗患者的荨麻疹发生率分别为 1.1% vs. 0%，皮疹发生率分别为 1.4% vs. 0.8%。本品国外临床试验不包含安慰剂对照组。但是，本品的不良事件特征大致与非诺贝特一致。以下是本品单药治疗患者中发生率 ≥ 3%、但上表未列出的不良事件：

胃肠道系统疾病：腹泻、消化不良；
 全身性疾病及给药部位反应：疼痛；
 感染及侵袭性疾病：鼻窦炎、鼻窦炎、上呼吸道感染；
 肌肉骨骼及结缔组织疾病：关节痛、肌痛、肢体疼痛；
 神经系统疾病：头晕。

上市后经验：

以下不良反应是非诺贝特批准上市后的使用过程中发现的。由于这些反应是由规模不确定的群体自发报告的，因此，无法准确估算出现发生率，也无法确定与药物暴露的因果关系。包括：横纹肌溶解、胰腺炎、肾衰竭、肌肉痉挛、急性肾脏衰竭、肝炎、肝硬化、贫血、乏力、高密度脂蛋白胆固醇水平严重下降、间质性肺疾病、尿道感染、失眠、脱发、肌炎、肌肉痉挛、肾功能障碍、血中高半胱氨酸水平增高、血中尿素增高。有非诺贝特治疗开始后几天至几个月出现过敏反应病例报告；其中一些病例患者报告了既往对酮洛芬有过敏反应。

【禁忌】

以下情况禁用本品：

- 重度肾功能不全患者（估算的肾小球滤过率 [eGFR] < 30 ml/min/1.73m²），包括接受透析的患者；
- 患有活动性胆道疾病（包括原发性胆汁性肝硬化和不明原因的持续性肝功能异常）和肝功能不全的患者；
- 患有胆囊疾病的患者；
- 慢性或急性胰腺炎患者，重度高甘油三酯血症引起的急性胰腺炎除外；
- 已知在贝特类药物或酮洛芬治疗过程中出现了过敏反应或光毒性反应者；
- 哺乳期妇女；
- 对本品活性成份、非诺贝特或辅料过敏者。

【注意事项】

死亡率和冠心病发病率：

尚未确定本品对冠心病发病率和死亡率，以及非心血管死亡率的影响。由于本品和非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐之间的相似性，故这些非诺贝特类药物的大型随机化、安慰剂对照临床研究中的发现也适用于本品，具体如下：

控制糖尿病患者心血管疾病风险行动血脂试验（ACCORD）是一项随机化、安慰剂对照研究，其中有 5518 名 2 型糖尿病患者。在辛伐他汀的基础上接受了非诺贝特治疗。平均随访持续时间为 4.7 年。相较于他汀类药物单药疗法，非诺贝特 + 他汀类药物联合治疗显示重大心血管不良事件（MACE）主要结局（包含非致命性心肌梗死、非致命性中风和心血管疾病死亡的复合结局）的相对风险非显著性降低 8%（风险比 [HR] 0.92, 95% CI: 0.79-1.08, p=0.32）。性别亚组分析显示，接受联合治疗与他汀类药物单药治疗的男性的 MACE 风险比等于 0.82（95% CI 0.69-0.99），接受联合治疗与他汀类药物单药治疗的女性的 MACE 风险比等于 1.38（95% CI 0.98-1.94）（相互作用 p=0.01）。尚不清楚该亚组分析结果的临床意义。

非诺贝特干预与糖尿病事件减少研究（FIELD）是一项为期 5 年的随机化、安慰剂对照研究，有 9795 例 2 型糖尿病患者参与并接受非诺贝特治疗。研究证实，非诺贝特可使主要结局冠心病事件非显著性相对减少 11%（风险比 [HR] 0.89, 95% CI: 0.75-1.05, p = 0.16），次要结局总心血管疾病事件显著减少 11%（HR 0.89 [0.80-0.99], p = 0.04）。相较于安慰剂，非诺贝特使总死亡率和冠心病死亡率分别非显著性增加 11%（HR 1.11 [0.95, 1.29], p = 0.18）/ 19%（HR 1.19 [0.90, 1.57], p = 0.22）。一项大型研究冠心病药物方案中，心肌梗死后患者接受了长达 5 年的氯贝丁酯治疗。氯贝丁酯组与安慰剂组之间的死亡率无差异。不过，两组之间的需要手术治疗的胆石症和胆囊炎发生率有差异（3.0% vs. 1.8%）。

世界卫生组织（WHO）进行的一项研究中，500 例无已知冠状动脉疾病的受试者接受安慰剂或氯贝丁酯治疗 5 年，随访 1 年。氯贝丁酯组的经年龄校正的全因死亡率统计学显著高于安慰剂组（5.70% vs. 3.96%, p = < 0.01）。死亡率过高的原因为非心血管死亡增加 33%，包括恶性肿瘤、胆囊切除术后并发症和胰腺炎。这似乎证实了冠心病药物方案研究中观察到的氯贝丁酯治疗患者出现胆囊疾病的风险更高。

赫尔辛基心脏研究（Helsinki Heart Study）是对无冠状动脉疾病病史的中年男性进行的一项大型研究（N = 4081）。受试者接受了安慰剂或吉非贝齐治疗 5 年，随后为 3.5 年开放性扩展期。吉非贝齐随机化组的总死亡率在数值上更高，但未达到统计学显著性（p = 0.19, 相对风险的 95% 置信区间 = 0.91-1.64）。虽然吉非贝齐组的癌症死亡率趋于更高（p = 0.11），但两个研究小组的癌症（基底细胞癌除外）确诊频率相当。由于研究的样本量有限，故与 WHO 研究得到的 9 年随访数据相比，任意原因导致的死亡事件的相对风险未显示有差异（RR = 1.29）。赫尔辛基心脏研究二级预防部分入选了一级预防研究中因已知或疑似冠心病而被排除的中年男性。受试者接受了吉非贝齐或安慰剂治疗 5 年。虽然吉非贝齐组因心脏问题引起的死亡率趋于更高，但无统计学显著性（风险比 2.2, 95% 置信区间 0.94-5.05）。

骨骼肌：

贝特类药物和他汀类药物单药治疗会增加肌炎或肌病的风险，且已有引发横纹肌溶解的报告。观察性研究数据表明，贝特类药物与他汀类药物合用时横纹肌溶解的风险增加。请参见相应他汀类药品说明书了解可增加他汀类药物水平及增加该风险的重要药物间相互作用。老年患者、糖尿病、肾衰竭或甲状腺功能减退患者发生严重肌毒性的风险会增加。

对于出现弥漫性肌痛、肌肉压痛或肌无力，和/或 CPK 水平明显增高的任何患者，应考虑肌痛的可能。出现不明原因的肌肉痛、压痛或肌无力，尤其是伴有全身乏力或发烧时，患者应立即报告医生。对于报告这些症状的患者，应对其 CPK 水平进行评估，如果 CPK 水平明显升高（超过正常范围上限 5 倍）或确诊为肌痛或肌炎，应停止本品和他汀类药物治疗。

肝功能：

本品 135 mg、每日一次治疗会引起血清转氨酶（AST 或 ALT）升高。对本品的三项为期 12 周的双盲对照研究进行合并分析发现，

50078592 CL 3460

分别有 1.9%、0.2% 接受本品单药治疗的患者连续两次检出 ALT 和 AST 升高大于正常上限的 3 倍。ALT 和/或 AST 升高未伴随胆红素增高或碱性磷酸酶临床显著增加。

对非诺贝特的 10 项安慰剂对照试验进行的合并分析显示，5.3% 非诺贝特治疗患者出现 ALT 升高大于正常上限的 3 倍，而安慰剂治疗患者有 1.1% 出现该情况。非诺贝特治疗中观察到的转氨酶升高的发生率可能与剂量有关。一项为期 8 周的、利用非诺贝特治疗高甘油三酯血症的剂量范围研究发现，接受相当于 90 mg - 135 mg 非诺贝特酸胆碱、每日一次剂量的患者中，ALT 或 AST 升高 ≥ 3 倍正常上限的发生率为 13%，接受与 45 mg 非诺贝特酸胆碱、每日一次相当剂量或更低剂量，或安慰剂的患者发生率等于 0%。曾有报告非诺贝特治疗几周至几年后出现肝细胞性、慢性活动性和胆汁淤积性肝炎。还有极罕见的、慢性活动性肝炎相关的肝硬化病例报告。

基线时应监测肝功能，本品治疗期间应定期监测肝功能，包括血清 ALT 和 AST 等。如果转氨酶水平持续高于正常上限的 3 倍，应停止本品治疗。

肾功能损伤：

接受本品治疗的患者，以及接受非诺贝特治疗的患者曾有血清肌酐可逆性升高的报告。对本品的三项为期 12 周的双盲对照研究进行合并分析发现，本品单药治疗患者中，8% 患者的血清肌酐增高 > 2 mg/dL。血清肌酐升高通常会随时间延长趋于稳定，且无迹象表明长期治疗会导致血清肌酐持续升高，同时，治疗停止后有恢复至基线水平的趋势。尚不清楚这些观察结果的临床意义。

重度肾功能损伤患者应当避免使用本品；轻中度肾功能损伤患者使用本品应当减低剂量，起始剂量应为 45 mg，每日一次，且只有在评估了该剂量水平对肾功能和血脂水平的影响后，才能增加剂量。建议肾功能损伤患者在接受本品治疗期间进行肾功能监测。有肾功能不全风险的患者，如老年患者和糖尿病患者，也应考虑进行肾功能监测。

胆石症：

本品和非诺贝特、氯贝丁酯、吉非贝齐一样，可能会使胆固醇经胆汁的排泄增加，进而可能导致胆石症。如怀疑出现胆石症，应进行胆囊检查。如果发现胆结石，应停止本品治疗。

香豆素抗凝剂：

本品与口服香豆素抗凝剂合用时应谨慎。本品可能会增强这些药物的抗凝效应，延长凝血酶原时间和国际标准化比值 (PT、INR)。建议频繁监测 PT、INR，调整口服抗凝剂的剂量，直至 PT、INR 稳定，避免出血并发症。

胰腺炎：

曾有患者服用贝特类药物（包括本品）期间发生胰腺炎的报告。这种情况可能表示重度高甘油三酯血症患者缺乏疗效，或者是一种直接药物反应，或者是胆道结石或胆泥形成阻塞胆总管引起的继发现象。

血液学变化：

曾有患者在开始本品和非诺贝特治疗后出现轻度至中度血红蛋白、血细胞比容和白细胞降低。不过，这些参数水平在长期给药过程中是稳定的。有个别非诺贝特治疗患者出现血小板减少症和粒细胞缺乏症的报告。建议在本品给药的前 12 个月内定期监测红细胞和白细胞计数。

过敏反应：

急性过敏反应

有非诺贝特上市后使用中出現過敏症和血管性水腫的报告。有些病例甚至危及生命，需要紧急治疗。如果患者出现急性过敏反应特征或症状，建议立即就医并停止本品治疗。

迟发型过敏反应

曾有非诺贝特治疗开始后几天至几周出现重度皮肤药物不良反应 (SCAR) 的上市后报告，包括 Stevens-Johnson 综合征、中毒性表皮坏死松解症，以及嗜酸性粒细胞增多和全身症状相关药物反应 (DRESS) 等。DRESS 病例与皮肤反应 (如皮疹或剥脱性皮炎) 相关，症状包括嗜酸性粒细胞增多、发烧、全身器官受累 (肾脏、肝脏或呼吸系统)。如果怀疑 SCAR，应停止本品治疗，并给予患者适当治疗。

静脉血栓栓塞疾病：

在 FIELD 试验中观察到非诺贝特治疗组的肺栓塞 (PE) 和深静脉血栓 (DVT) 发生率高于安慰剂组。FIELD 试验中纳入的 9,795 例 2 型糖尿病患者中，4,900 例被分配至安慰剂组，4,895 例被分配至非诺贝特组。安慰剂组出现 48 件 DVT 事件 (1%)，非诺贝特组出现 67 件 (1%) ($p = 0.074$)；安慰剂组出现 32 件 PE (0.7%)，非诺贝特组出现 53 件 (1%) ($p = 0.022$)。一项大型研究冠心病药物方案中，氯贝丁酯组发生明确或疑似致命性或非致命性 PE 或血栓性静脉炎的比例高于安慰剂组 (第 5 年为 5.2% vs. 3.3%； $p < 0.01$)。

高密度脂蛋白胆固醇水平不矛盾性降低：

曾有糖尿病和非糖尿病患者开始接受贝特类药物治疗时出现严重的高密度脂蛋白胆固醇水平降低 (低至 2 mg/dL) 的上市后报告和临床试验报告。高密度脂蛋白胆固醇降低可借由载脂蛋白 A1 降低反映。据报道，该降低出现在贝特类药物治疗开始后 2 周至几年。高密度脂蛋白胆固醇水平会始终保持低下直至贝特类药物治疗停止；贝特类药物治疗停止后，高密度脂蛋白胆固醇水平迅速、持续恢复。尚不清楚该高密度脂蛋白胆固醇降低现象的临床意义。建议在贝特类药物治疗开始后的前几个月内，检查高密度脂蛋白胆固醇水平。如果检测到高密度脂蛋白胆固醇水平严重低下，应停止贝特类药物治疗，并监测高密度脂蛋白胆固醇水平直至恢复至基线，且不再重新开始贝特类药物治疗。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

怀孕妇女使用本品的数据尚不充分。动物实验结果显示本品无致畸作用。在母体毒性范围内的剂量，已显示有胚胎毒性作用 (参见【药理毒理】)。人类用药的潜在风险尚不明确。因此，怀孕期间，本品仅在谨慎评估获益/风险后方可使用。

哺乳期

尚不明确非诺贝特酸胆碱和/或其代谢产物是否会进入乳汁。目前无法排除本品对哺乳婴儿的风险，因此，哺乳期间禁用本品。

生育力

尚无本品对生育能力影响的临床数据。在动物实验中观察到非诺贝特对生育力的影响是可逆的 (参见【药理毒理】)。

50078592 CL 4360

【儿童用药】

不建议 18 岁以下儿童服用本品，这些人服用药的安全性和有效性尚不明确。

【老年用药】

本品以非诺贝特酸和非诺贝特酸葡萄糖苷酸形式经尿液排泄，肾功能损伤患者使用本品出现不良反应的风险增加。非诺贝特酸暴露不受年龄影响。由于老年患者的肾功能损伤发生率更高，故老年患者应根据肾功能情况调整剂量。肾功能正常的老年患者无需剂量调整。老年患者在服用本品期间应考虑进行肾功能监测。

【药物相互作用】

口服抗凝剂

本品与口服香豆素类抗凝剂合用时应谨慎。本品可能会增强这些药物的抗凝效果，延长凝血酶原时间和 INR。为了避免出血并发症，建议频繁监测凝血酶原时间和 INR，调整口服抗凝剂的剂量，直至凝血酶原时间和 INR 稳定。

环孢素

由于环孢素具有肾毒性，会降低肌酐清除率，升高血清肌酐水平，同时，由于肾脏排泄是贝特类药物（包括本品）的主要消除途径，因此，这两类药物的相互作用会导致肾功能下降的风险。本品与免疫抑制剂及其他有潜在肾毒性的药物合用时，应谨慎考量获益与风险，并使用最低有效剂量。

他汀类药物

如果本品或非诺贝特与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用，会增加严重肌毒性的风险。使用此类药物联合治疗时应谨慎，并密切监测患者的肌毒性症状（参见【注意事项】）。在健康志愿者中进行的特定研究已表明，与降脂药物，如：HMG-CoA 还原酶抑制剂（阿托伐他汀、氟伐他汀、普伐他汀、罗舒伐他汀和辛伐他汀）和依折麦布，无临床相关药代动力学相互作用，但不能排除药效学相互作用。因此，无需调整本品或合用药物的剂量。

口服降血糖药

在健康志愿者中进行的研究已表明，本品或非诺贝特与罗格列酮、二甲双胍或格列美脲之间无临床相关药代动力学相互作用。无需调整本品与合用药物的剂量。

格列酮类药物

有报道一些病例在接受非诺贝特和格列酮类药物联合治疗过程中出现可逆性反常的高密度脂蛋白胆固醇降低。因此，如果需合用，建议监测高密度脂蛋白胆固醇水平，若高密度脂蛋白胆固醇水平过低，应停止联合治疗。

胃肠道药物

在健康志愿者中进行的研究表明，本品或非诺贝特与奥美拉唑之间无临床相关药代动力学相互作用。

细胞色素 P450 酶系统

利用人类肝微粒体进行的体外研究显示，本品不是细胞色素（CYP）P450 亚型 CYP3A4、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP1A2 的抑制剂；治疗剂量非诺贝特对 CYP2C8、CYP2C19 和 CYP2A6 有弱抑制作用，对 CYP2C9 有轻度至中度抑制作用。

【药物过量】

本品过量没有特殊治疗，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，观察临床状况。必要时给予催吐或者洗胃排出未被吸收的药物，要注意维持呼吸道畅通。因为非诺贝特酸与血浆白蛋白结合紧密，血液透析不能清除非诺贝特酸，过量时不应考虑使用血液透析。

【临床试验】

中、重度高甘油三酯血症

CFEN 8906 是一项评估 147 例美国高甘油三酯血症患者中非诺贝特 300 mg（相当于 135mg 非诺贝特酸胆碱的剂量）每天一次治疗对血清甘油三酯影响的随机、双盲、安慰剂对照临床试验。所有受试者接受 8 周治疗，按基线甘油三酯水平（500-1500 mg/dL 和 350-500 mg/dL）将患者分为两个亚组。

FENA3001 是一项在中国开展的为期 12 周的随机、双盲、安慰剂对照临床试验，包括了三个队列共 122 例中国患者，其中两个队列共计 72 例高甘油三酯血症患者每天服用 135mg 非诺贝特酸胆碱。在研究开始时，按基线甘油三酯水平（500-1000mg/dL 和 200-500 mg/dL）将患者分为两组。

这些血脂胆固醇水平正常的高甘油三酯血症患者（伴有或不伴有高乳糜微粒血症）接受每天一次 135 mg 非诺贝特酸胆碱治疗或相同剂量非诺贝特治疗后，甘油三酯约下降 50%，高密度脂蛋白胆固醇至少升高了 20%（表 2）。治疗后，甘油三酯升高患者通常可观察到低密度脂蛋白胆固醇升高的现象。

表 2. 中度或重度高甘油三酯血症患者中本品或非诺贝特单药治疗对甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇的影响

研究/受试者人群	组别/对照日剂量	甘油三酯 mg/dL			高密度脂蛋白胆固醇 mg/dL		
		患者数	基线均值或中位数	较基线变化 %	患者数	基线均值或中位数	较基线变化 %
CFEN 8906 研究，重度高甘油三酯血症	非诺贝特 300 mg	48	726	-54.5% *	48	30	+22.5% *
	安慰剂	44	710	+7.2%	44	27	+5.0%
CFEN 8906 研究，中度高甘油三酯血症	非诺贝特 300 mg	27	432	-46.2% *	27	34	+19.6% *
	安慰剂	28	449	-0.5%	28	35	+4.0%
FENA 3001 研究，重度高甘油三酯血症	非诺贝特酸胆碱 135 mg	26	653	-49.6% **	26	39.1	+26.1% ***
	安慰剂	25	646	-5.3%	25	40.4	+2.9%
FENA 3001 研究，中度高甘油三酯血症	非诺贝特酸胆碱 135 mg	11	352	-47.9% *	11	40.8	+24.8% **
	安慰剂	10	378	-8.0%	10	40.9	+2.6%

与安慰剂相比，*p<0.05，**p<0.01，*** p<0.001。

50078592 CL 4360

原发性高胆固醇和混合性血脂异常

从四项随机、对照、双盲、平行设计的临床试验中评估了每天服用 135mg 本品对混合型血脂异常的影响，这四项研究包括：三项在北美开展的临床试验，纳入了 2340 例基线时未接受降脂治疗患者，评估三种中低剂量他汀药物联合非诺贝特酸胆碱治疗、中低剂量他汀或非诺贝特酸胆碱单药治疗的效果；一项在中国开展的 FENA3001 研究中，包括了三个队列共 122 名中国患者，其中一个队列 50 例受试者为接受中低剂量他汀治疗后仍有甘油三酯水平升高的患者，服用非诺贝特酸胆碱 135 mg 或安慰剂治疗，每天一次给药。汇总分析表明非诺贝特酸胆碱单药治疗或联合他汀治疗均可显著降低甘油三酯水平，升高高密度脂蛋白胆固醇水平（表 3）。低密度脂蛋白胆固醇的变化情况取决于基线低密度脂蛋白胆固醇和甘油三酯水平：三项美国患者临床试验中，联合治疗和他汀单药治疗后的低密度脂蛋白胆固醇下降程度相似，低密度脂蛋白胆固醇控制良好；但是，甘油三酯升高的中国患者可观察到低密度脂蛋白胆固醇升高。

表 3. 混合性血脂异常患者中非诺贝特酸联合他汀治疗或单药治疗对甘油三酯和高密度脂蛋白胆固醇的影响

	组别/对照	甘油三酯 mg/dL			高密度脂蛋白胆固醇 mg/dL		
		患者数	基线均值或中位数	较基线变化 %	患者数	基线均值或中位数	较基线变化 %
三项美国 III 期研究的汇总分析†	本品 135 mg + 低剂量他汀	470	282	-43.9%***	423	38.2	+18.1%***
	低剂量他汀单药	477	286	-16.8%	455	38.4	+7.4%
	本品 135 mg + 中剂量他汀	462	286	-42.0%***	422	38.1	+17.5%***
	中剂量他汀单药	472	288	-23.7%	430	38.4	+8.7%
	本品 135 mg 单药	459	281	-31.0%	420	38.4	+16.3%
	FENA 3001 混合性血脂异常	本品 135 mg + 中低剂量他汀	26	370	-50.1%***	26	39.1
	中低剂量他汀单药	24	349	+10.5%	24	40.4	+7.1%

† 三项美国 III 期研究中，低剂量他汀治疗：瑞舒伐他汀 10mg，辛伐他汀 20mg 或阿托伐他汀 20mg；中剂量他汀治疗：瑞舒伐他汀 20mg，辛伐他汀 40mg 或阿托伐他汀 40mg。
联合治疗 vs. 他汀单药治疗，*p<0.05，**p<0.01，*** p<0.001。

【药理毒理】

药理作用：

转基因小鼠体内研究和人肝细胞体外研究提示，非诺贝特酸通过激活过氧化物酶体增殖激活受体 α (PPAR α) 实现对脂质的修饰作用。通过该机制，非诺贝特酸激活脂蛋白脂酶并减少 Apo CIII (脂蛋白脂酶抑制剂) 的产生，进而增加脂肪分解并消除血浆中富含甘油三酯的颗粒。PPAR α 的活化还会诱导高密度脂蛋白胆固醇、Apo AI 和 AII 的合成增加。

毒理研究：

未开展非诺贝特酸的生育力和致癌性研究。由于非诺贝特在动物和人体内吸收过程中或吸收后可迅速转化为活性代谢产物非诺贝特酸，因此用非诺贝特进行的研究可用于评估非诺贝特酸的毒性特征。非诺贝特和非诺贝特酸给药后预期会有相似的毒性。

遗传毒性：

非诺贝特 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、染色体畸变试验以及大鼠原代肝细胞的程序外 DNA 合成试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雌性大鼠从交配前 15 天开始，雄性大鼠从交配前 61 天开始，至交配结束，经口给予非诺贝特 300mg/kg/天，按体表面积换算，相当于非诺贝特人最大推荐剂量 (MRHD) 300mg/天或非诺贝特酸 135mg/天的 10 倍时，未见对生育力的影响；雌性大鼠在 15mg/kg/天剂量时，按体表面积换算，相当于 MRHD 的 0.3 倍，可见母体毒性。

大鼠妊娠第 6-15 天经口给予非诺贝特，14mg/kg/天剂量时，按体表面积换算，低于 MRHD，未见对胚胎发育的影响；127、361mg/kg/天剂量时，可见母体毒性；361mg/kg/天剂量时，按暴露量计算，约为 MRHD 的 12 倍，可见母体体重增加减少、胎仔骨骼畸形增加。

兔妊娠第 6-18 天经口给予非诺贝特，15mg/kg/天剂量时，按体表面积换算，低于 MRHD，未见对胚胎发育的影响； ≥ 150 mg/kg/天剂量时，按体表面积换算， \geq MRHD 的 10 倍，可见流产和母体体重增加减少。

大鼠妊娠第 15 天到哺乳第 21 天 (离乳) 经口给予非诺贝特 15、75、300mg/kg/天，15mg/kg/天剂量时，按体表面积换算，低于 MRHD，可见母体毒性 (体重增加降低)，未见胎仔发育异常。 ≥ 75 mg/kg/天剂量时 (按暴露量计算， \geq MRHD 的 2 倍)，可见着床后丢失，母体毒性 (体重增加降低)；300mg/kg/天剂量时 (按暴露量计算，约为 MRHD 的 10 倍)，可见幼仔存活率降低，与母体毒性 (体重增加降低) / 母体哺育行为有关。

犬连续 3 个月经口给予非诺贝特 25、50、75mg/kg/天，可见生殖系统可逆性变化，包括雄性睾丸空泡化和精子生成功能降低，雌性卵巢不成熟 (黄体缺失)。

致癌性：

Wistar 大鼠连续两年经口给予非诺贝特 10、45、200mg/kg (按体表面积换算，分别约为 MRHD 的 0.3、1、6 倍)，剂量为 MRHD 的 6 倍时，可见所有动物肝脏肿瘤发生率增加，雄性动物胰腺肿瘤和良性睾丸间质细胞瘤发生率增加；为 MRHD 的 1 倍、6 倍时，可见雄性胰腺肿瘤发生率增加。SD 大鼠两年致癌性试验中经口给予非诺贝特 10、60mg/kg/天 (按体表面积换算，为 MRHD 的 0.3 倍和 2 倍)，可见所有动物胰腺腺泡细胞瘤发生率增加，为 MRHD 的 2 倍时，可见雄性动物睾丸间质细胞瘤发生率增加。

小鼠连续 21 个月经口给予非诺贝特 10、45、200mg/kg/天 (按体表面积换算，分别约为 MRHD 的 0.2 倍、1 倍、3 倍)，其中为 MRHD 的 3 倍时，可见所有动物肝脏肿瘤发生率增加。小鼠连续 18 个月经口给予非诺贝特，按体表面积换算，为 MRHD 的 3 倍时，可见雄性动物肝脏肿瘤发生率增加和雌性动物肝脏腺瘤发生率增加。

电镜结果显示，大鼠给予非诺贝特后可见过氧化物酶增殖，尚未有充分的研究对人体的影响，但其他贝特类药物给药前后，临床肝脏活体标本未见氧化物酶形态学和数量上的变化。

50078592 CL 4360

【药代动力学】

本品的主要成份为非诺贝特酸胆碱。非诺贝特酸是本品口服给药后血液循环中唯一的药理活性成份，也是非诺贝特口服给药后血液循环中的药理活性成份。

口服本品（一粒 135 mg 非诺贝特酸胆碱缓释胶囊）和与餐同服微粒化非诺贝特（一粒 200 mg 非诺贝特胶囊）后非诺贝特酸在体内的血药浓度相当。

吸收

本品可在胃肠道内被充分吸收；其绝对生物利用度约为 81%。

空腹服用单剂量本品后 4-5 小时内，非诺贝特酸血浆浓度达到峰值。

空腹或非空腹状态下，口服单剂量本品（135 mg）后，血中非诺贝特酸的暴露量（以 C_{max} 和 AUC 计）无显著差异。

分布

多次口服本品，体内非诺贝特酸浓度在 8 天内达到稳态。在稳定状态下，非诺贝特酸的血浆浓度约为单次服药后血浆浓度的两倍左右。在正常和血脂异常患者中，其血清蛋白结合率约为 99%。

代谢

非诺贝特酸主要与葡萄糖醛酸结合，然后经尿液排泄。少量非诺贝特酸的羰基部分被还原为二甲甲醇代谢物，然后继续与葡萄糖醛酸结合，经尿液排泄。

非诺贝特给药后的体内代谢数据表明，非诺贝特酸未进行明显的氧化代谢（例如，细胞色素 P450）。

排泄

本品被吸收后，主要以非诺贝特酸和非诺贝特酸葡萄糖苷酸形式经尿液排泄。

非诺贝特酸的消除半衰期约为 20 小时，因此每日服用一次本品即可。

特殊人群

老年患者：5 例年龄在 77-87 岁的老年志愿者单次口服非诺贝特后，非诺贝特酸的清除率为 1.2 L/h，而年轻成人的清除率为 1.1 L/h。这表明，肾功能正常的老年受试者口服相同剂量的本品后，并未增加药物或代谢产物的蓄积。

肾功能损伤患者：在轻度、中度及重度肾功能损伤患者中进行了非诺贝特酸胆碱的药代动力学研究。与健康受试者相比，重度肾功能损伤患者（ $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）的非诺贝特酸暴露量增加了 2.7 倍，长期给药后非诺贝特酸蓄积量增加。轻中度肾功能损伤患者（ $eGFR 30-59 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）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。

肝损害患者：尚未在肝损害患者进行药代动力学研究。

【贮藏】密封，30°C 以下保存。

【包装】铝塑泡罩包装，10 粒/盒，30 粒/盒。

【有效期】36 个月

【执行标准】进口药品注册标准：JX20210084

【批准文号】药品批准文号：国药准字 HJ20210070

【药品上市许可持有人】

名称：ABBOTT LABORATORIES LIMITED

注册地址：NO.1 Q-HOUSE LUMPINI BUILDING, 30th & 33rd FLOOR, SOUTH

SATHORN ROAD THUNGMAHAMEK, SATHORN, BANGKOK 10120, THAILAND

【生产企业】

企业名称：FOURNIER LABORATORIES IRELAND LIMITED

生产地址：ANNGROVE, CARRIGTWOHILL, CORK, IRELAND

【包装厂名称】

企业名称：MYLAN LABORATORIES SAS

包装厂地址：ROUTE DE BELLEVILLE, 01400 CHATILLON SUR CHALARONNE, FRENCH REPUBLIC

【境内联系机构】

名称：雅培贸易（上海）有限公司

地址：上海市南京西路 388 号仙乐斯广场 32 楼

邮政编码：200003

联系方式：021-23204200

传真：021-63346311

 **Abbott**

50078592 CL 4360