

核准日期: 2023年08月29日
修改日期: 2023年11月29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

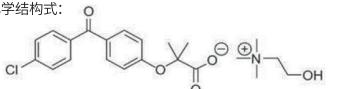
汉语拼音: Feinuobetusuanjianhuanshi Jiaonang

【成份】

本品主要成份为非诺贝特酸胆碱

化学名称: 2-甲基-2-[4-(4-氯苯基酰基)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: C₂₂H₂₈ClNO₅

分子量: 421.91

辅料: 羟丙甲纤维素、聚维酮、羟丙纤维素、二氧化硅、硬脂酸镁、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物水分散体、滑石粉、柠檬酸三乙酯、明胶空心胶囊

【性状】 本品内容物为白色或类白色片。

【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C₁₇H₂₅ClO₄计)

【用法用量】

患者在接受本品治疗前应先饮食控制, 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直接比较, 也不一定能反映实践中观察到的发病率。

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≥2%, 且发生率高于安慰剂组的不良事件。有5.0%非诺贝特治疗者和3.0%安慰剂治疗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16%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≥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%
肌酐酶/转氨酶升高	3.0%	1.4%
呼吸系统		
呼吸系统疾病	6.2%	5.5%
肺炎	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%。

本品国外临床试验未包含安慰剂对照组。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%的不良事件:

 胃肠系统疾病: 腹泻、消化不良;

 全身性疾病及给药部位反应: 疼痛;

 感染及侵染类疾病: 咽喉炎、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明确的群体自发报告的, 因此, 无法准确估算出现发生频率, 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、性功能障碍、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光过敏反应的病例报告; 其中一些病例患者报告了既往对酮洛芬有光过敏反应。

【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;

● 患有活动性肝脏疾病(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光过敏或光毒性反应者;

● 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, 故这些非贝特类药物的大型随机化、安慰剂对照研究中发现的

使用者本品应减低剂量, 起始剂量为45 mg, 每日一次, 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, 应考虑进行肾功能监测。

胆石症:

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, 直至凝血酶原水平和INR稳定。

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果, 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。

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

的抗凝效果, 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减少11%(风险比[HR]0.89, 95%CI 0.75-1.05; p=0.16)。

次级结局是患者出现胆结石或胆囊形成阻塞胆总管引起的继发性现象。

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、白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。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:

曾有非诺贝特上市后使用中出现过敏症和血管性水肿的报告。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。

急性过敏反应:

有非诺贝特上市后使用中出现过敏症和血管性水肿的报告。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。

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。

静止性角膜炎:

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。安慰剂组发生48例DVT事件(1.6%), 非诺贝特组发生67例(1.4%; p=0.07); 安慰剂组出现32例PE(0.7%), 非诺贝特组出现53例(1%) (p=0.022)。

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。氯贝丁酯组的经年校正的全因死亡率统计学显著(HR 0.57, 95%CI 0.45-0.70; p=0.001)。死亡率过高的原因是非心血管死亡增加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危险。

赫尔辛基心脏研究(Helsinki Heart Study)是对无冠状动脉疾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3.5年开放扩展。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=0.05, p=0.01)。死亡率过高的原因是非心血管死亡增加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危险。

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

遗传毒性和生殖毒性:

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。

生殖毒性:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

致癌性:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

致畸性:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

致突变:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

免疫抑制:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

肝功能:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

肺功能:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

肺部:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

其他:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

其他:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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。

其他:

曾有患者服用贝特类药物治疗后出现严重皮肤药物不良反应(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