

核准日期: 2007 年 4 月 20 日
修改日期: 2008 年 2 月 2 日, 2010 年 7 月 30 日, 2011 年 1 月 25 日, 2011 年 12 月 2 日, 2012 年 5 月 11 日, 2013 年 1 月 9 日, 2013 年 6 月 20 日, 2014 年 2 月 24 日, 2015 年 1 月 26 日, 2016 年 6 月 15 日, 2017 年 8 月 25 日, 2017 年 12 月 26 日, 2018 年 8 月 23 日, 2019 年 5 月 5 日, 2020 年 10 月 26 日, 2020 年 12 月 1 日, 2021 年 12 月 9 日, 2024 年 6 月 18 日, 2024 年 6 月 21 日

非诺贝特片（III）说明书

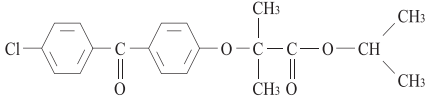
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 非诺贝特片（III）
商品名称: 力平之[®]/LIPANTHYL[®]
英文名称: Fenofibrate Tablets（III）
汉语拼音: Feinuobeite Pian（III）

【成份】

化学名称为: 2-[4-(4- 氯苯甲酰基) 苯氧基]-2- 甲基 - 丙酸甲基乙酯
化学结构式:



分子式: C₂₀H₂₂ClO₄
分子量: 360.84

【性 状】本品为白色薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

供成人使用
用于治疗成人饮食控制疗效效果不理想的高胆固醇血症（II a 型），内源性高甘油三酯血症，单纯型（IV 型）和混合型（II b 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病一级和二级预防方面的有效性。

【规格】160 mg

【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。
- 160 mg 规格的力平之[®] 非诺贝特片（III）每日需服用一片，药片应该在进餐期间整片吞咽。目前服用力平之[®] 200 mg 微粒化胶囊病人可以直接转为服用力平之[®] 160 mg 非诺贝特片（III），无需调整剂量。
- 当胆固醇的水平正常时，建议减少剂量。

【不良反应】

在治疗过程中最常报告的药物不良反应为消化、胃肠道不适。
在安慰剂对照临床试验过程中（n=2344）和上市后（未知频率），发现了下列伴有如下指定频率的不良反应：

MedDra 系统器官分类	极常见 (>1/10)	常见 (>1/100, <1/10)	不常见 (>1/1,000, <1/100)	罕见 (>1/10,000, <1/1,000)	极罕见 (<1/10,000 包括单独报告)	上市后观察到未知频率 (无法根据现有数据估算)
血液和淋巴系统疾病				血红蛋白和白细胞下降		
免疫系统疾病				过敏（包括速发过敏反应等严重过敏反应）		
神经系统疾病				头痛		疲劳
血管疾病				血栓栓塞(肺栓塞、深静脉血栓)*		
呼吸、胸和纵隔疾病						间质性肺病
胃肠道疾病		胃肠道症状和体征（腹痛、恶心、呕吐、腹泻、胃肠胀气）	胰腺炎*			
肝胆疾病		血清转氨酶升高 [注意事项]	胆石症（见 [注意事项]）	肝炎		黄疸、胆石症并发病（如：胆囊炎、胆管炎、胆绞痛）
皮肤和皮下组织疾病			皮肤过敏（如：皮疹、瘙痒症、荨麻疹）	脱发 过敏反应		重度影响皮肤的反应（如：多形性红斑、史蒂文斯-约翰逊综合征、中毒性表皮坏死溶解）
肌肉骨骼、结缔组织和骨病症			肌障碍（如：肌痛、肌炎、肌肉痉挛和无力）			横纹肌溶解
生殖系统和乳腺疾病			性功能障碍			
实验室检查	血同型半胱氨酸水平升高***		血清肌酐增加	血尿素增加		

*: FIELD 研究是在 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。在研究中观察到，服用非诺贝特的患者较服用安慰剂的患者，发生胰腺炎的病例数有统计意义的显著增加（0.8%: 0.5%；p=0.031）。在同一研究中观察到，肺栓塞发病率有统计意义的显著增加（安慰剂组 0.7%: 非诺贝特组 1.1%；p=0.022），深静脉血栓发病率有统计学无显著意义的增加（安慰剂组 1.0%（48/4900 患者）：非诺贝特组 1.4%（67/4895 患者）；p=0.074）
***: 非诺贝特治疗组患者的血同型半胱氨酸水平均增加 6.5 μmol/L，且在治疗停止后可恢复至正常水平。静脉血栓事件风险增加可能与同型半胱氨酸水平升高相关。尚不清楚该结果的临床意义。

【禁 忌】

在下列情况中，此药物禁止使用：

- 对非诺贝特或本品辅料过敏者

- 由于存在过敏反应的风险，不应给对花生或花生油或大豆卵磷脂或相关产品过敏的患者服用；
- 肝功能不全者，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；
- 严重肾功能受损患者，包括接受透析的患者；
- 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；
- 已知有胆囊疾病患者；
- 慢性或急性胰腺炎，重症高甘油三酯血症引起的急性胰腺炎除外；
- 孕妇及哺乳期妇女。

【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随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。

由于处方中乳糖的存在，此药物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: 与使用其他降脂药物一样，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: 有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）。
- 在考虑非诺贝特治疗以前，应对高脂血症的继发原因进行充分治疗，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、阻塞性肝病或酗酒。药物治疗有关的继发性高胆固醇血症可见于：利尿剂、β 受体阻滞剂、雌激素、孕激素、复方口服避孕药、免疫抑制剂和蛋白酶抑制剂。在这些情况下，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服用这些治疗药物造成的）。
- 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。报道风疹的发病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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

生育力

在动物实验中观察到非诺贝特对生育力的影响是可逆的。尚无本品影响生育力的临床数据。

孕期

- 孕妇使用非诺贝特的数据尚不充分。动物实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（>10 g/L）而增加母体急性胰腺炎危险的情况时除外。

哺乳期

目前尚无非诺贝特和 / 或其代谢产物是否可进入母乳的资料。不能排除对母乳喂养的婴儿产生风险。因此哺乳期不建议使用本品。

【儿童用药】

尚未确定非诺贝特在儿童和 18 岁以下青少年中的安全性和疗效。目前尚无相关数据。因此，不建议 18 岁以下的患者使用本品。

【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】

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，在原有肌肉疾病的情况下尤其如此。若经评估后确定获益大于其风险，在无任何肌肉疾病史的混合型血脂异常伴心血管高危因素的严重患者才能同时处方非诺贝特与 HMG-CoA 还原酶抑制剂，并应密切监测患者的潜在肌肉毒性。

604861T_d2

Affiliate(s) Originator: China Affiliate

astrea pharma Artwork designer: China Affiliate + Denis Margueritte				Font Type: outlined font Source Han Sans CN Brandon Grotesque		Date
Mockup Request Number: LCR-21014-2024-DEV AD-32572-2024			Item code	Font Size: 5,8 pt 5 pt in table 4,8 pt in rectangle		Name (Regulatory Person)
PROS.LIPANTHYL SUPRA.160 MG.10 COMP.CN			604861T			Signature
Size 170x286	Date 03/07/24	Draft N°: 2	Draft Exe	Colors Black		

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：免疫抑制剂例如环孢素、他克莫司具有肾毒性，会减低肌肝清除率并升高血清肌肝。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，应当至少在服用胆酸结合剂前 1 小时或者后 4～6 小时在服用非诺贝特，以避免阻碍非诺贝特的吸收。

秋水仙碱：有报告非诺贝特合用秋水仙碱发生包括横纹肌溶解在内的肌病，两者合用要谨慎。

格列酮类：在合用非诺贝特和格列酮类的过程中，报告了可逆性 HDL- 胆固醇反常降低的一些病例。因此，如果在其中一种药物基础上加用另一种药物，建议对 HDL- 胆固醇进行监测，并在 HDL- 胆固醇太低时停止其中一种治疗。

细胞色素 P450 酶：

以人肝肝微粒体进行的体外研究表明：非诺贝特和非诺贝特酸不是细胞色素 (CYP) P450 亚型 CYP3A4、Cyp2D6、CYP2E1、或 CYP1A2 的抑制剂。在治疗浓度下，它们是 CYP2C19 和 CYP2A6 的弱抑制剂，是 CYP2C9 的弱至中度抑制剂。

对于合用非诺贝特和经 CYP2C19、CYP2A6、特别是 CYP2C9 代谢的治疗指数字的药物患者，应对其进行谨慎监测，如有必要，建议对这些药物进行剂量调整。

【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。

【临床试验】

原发性高胆固醇血症（杂合子家族性和非家族性）和混合型血脂异常

在 4 项随机、双盲、安慰剂对照、平行组研究中评估了非诺贝特 160 mg 每日剂量的作用，这些研究纳入了具有以下平均基线血脂值的患者：总胆固醇 306.9 mg/dL、LDL-C 213.8 mg/dL、HDL-C 52.3 mg/dL 和 甘油 三酯 191.0 mg/dL。相比安慰剂，非诺贝特治疗可显著降低甘油三酯 (TG)、LDL-C 和总胆固醇水平 (p < 0.05)，且显著升高 HDL-C 水平 (p = < 0.05)（参见表 1）。

表 1 治疗结束时血脂参数的平均百分比变化 †

治疗组	总胆固醇	LDL-C	HDL-C	甘油三酯
合并队列				
平均基线血脂值 (n=646)	306.9 mg/dL	213.8 mg/dL	52.3 mg/dL	191.0 mg/dL
非诺贝特治疗组 (n=361)	-18.7%*	-20.6%*	+11.0%*	-28.9%*
安慰剂 (n=285)	-0.4%	-2.2%	+0.7%	+7.7%
基线 LDL-C>160 mg/dL，且 TG<150 mg/dL				
平均基线血脂值 (n=334)	307.7 mg/dL	227.7 mg/dL	58.1 mg/dL	101.7 mg/dL
非诺贝特治疗组 (n=193)	-22.4%*	-31.4%*	+9.8%*	-23.5%*
安慰剂 (n=141)	+0.2%	-2.2%	+2.6%	+11.7%
基线 LDL-C>160 mg/dL，且 TG ≥ 150 mg/dL				
平均基线血脂值 (n=242)	312.8 mg/dL	219.8 mg/dL	46.7 mg/dL	231.9 mg/dL
非诺贝特治疗组 (n=126)	-16.8%*	-20.1%*	+14.6%*	-35.9%*
安慰剂 (n=116)	-3.0%	-6.6%	+2.3%	+0.9%

† 研究治疗的持续时间为 3-6 个月。
* p = < 0.05 vs. 安慰剂

在受试者亚组中测定了 apo B 水平。与安慰剂相比，非诺贝特治疗后 apo B 水平相对于基线时显著下降（分别为 -25.1% vs. 2.4%，p < 0.0001，n=213 和 143）。

高甘油三酯血症

在 147 例高甘油三酯血症患者中进行的两项随机、双盲、安慰剂对照临床试验研究了非诺贝特对血清甘油三酯的影响。患者依据研究方案接受 8 周治疗，两项研究的差异仅在于一项入组基线 TG 水平在 500-1500 mg/dL 范围的患者，而另一项入组 TG 水平在 350-500 mg/dL 之间的患者。在高甘油三酯血症和正常胆固醇血症症或不仅高乳糜微粒血症的患者中，非诺贝特 160 mg 每日剂量可显著降低 TG、极低密度脂蛋白甘油三酯 (VLDL-TG)、总胆固醇和极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 水平 (p = < 0.05)，且显著升高 HDL-C 水平 (p = < 0.05)。治疗甘油三酯升高患者时通常可引起 LDL-C 升高（参见表 2）。

表 2 非诺贝特对高甘油三酯血症患者的影响

研究 1				安慰剂				非诺贝特			
基线 TG 水平 350-499 mg/dL	N	基线 (均值)	终点 (均值)	% 变化 (均值)	N	基线 (均值)	终点 (均值)	% 变化 (均值)	N	基线 (均值)	终点 (均值)
甘油三酯	28	449	450	-0.5	27	432	223	-46.2*			
VLDL-TG	19	367	350	2.7	19	350	178	-44.1*			
总胆固醇	28	255	261	2.8	27	252	227	-9.1*			
HDL-C	28	35	36	4	27	34	40	19.6*			
LDL-C	28	120	129	12	27	128	137	14.5			
VLDL-C	27	99	99	5.8	27	92	46	-44.7*			
研究 2				安慰剂				非诺贝特			
基线 TG 水平 500-1500 mg/dL	N	基线 (均值)	终点 (均值)	% 变化 (均值)	N	基线 (均值)	终点 (均值)	% 变化 (均值)	N	基线 (均值)	终点 (均值)
甘油三酯	44	710	750	7.2	48	726	308	-54.5*			
VLDL-TG	29	537	571	18.7	33	543	205	-50.6*			
总胆固醇	44	272	271	0.4	48	261	223	-13.8*			
HDL-C	44	27	28	5.0	48	30	36	22.9*			
LDL-C	42	100	90	-4.2	45	103	131	45.0*			
VLDL-C	42	137	142	11.0	45	126	54	-49.4*			

* p < 0.05 vs. 安慰剂

长期临床对照研究

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。

非诺贝特干预与降低糖尿病事件 (FIELD) 研究是一项全球多中心、随机、对照研究，共纳入 9795 名 2 型糖尿病患者，接受非诺贝特单药治疗或安慰剂治疗，主要研究终点为冠状动脉事件（包括冠心病死亡或非致命的心肌梗死）。非诺贝特组与安慰剂组相比，冠状动脉事件发生风险未显示出显著性差异（相对风险下降 11%；风险比 [HR] 0.89，95% 置信区间：0.75-1.05；p=0.16）。TG 升高 (≥ 2.3 mmol/L) 且伴低 HDL-C (男性 > 1.03 mmol/L，女性 > 1.29 mmol/L) 患者的亚组分析提示，与安慰剂组相比，非诺贝特组心血管事件风险相对下降 27%（风险比 [HR] 0.73，95% 置信区间：0.58-0.91，p=0.005）。

控制糖尿病患者心血管风险的行动 (ACCORD) 血脂研究是一项随机、安慰剂对照研究，其中涉及 5518 名 2 型糖尿病患者，使用非诺贝特联合辛伐他汀进行治疗。对于非致命性心肌梗死、非致命性卒中以及心血管死亡的复合主要终点，非诺贝特加辛伐他汀的疗法与辛伐他汀单一疗法相比未显示出任何显著差异（风险比 [HR] 0.92，95% 置信区间 0.79-1.08，p=0.32；绝对风险减少：0.74%）。对于预设的血脂异常患者亚组（定义为那些基线时处于 HDL-C 的最低三分位 (≤ 34 mg/dl 或 0.88 mmol/L) 和 TG 的最高三分位 (≥ 204 mg/dl

或 2.3 mmol/L) 的患者），与辛伐他汀单一疗法相比，非诺贝特加辛伐他汀治疗的复合主要终点显示出 31% 的相对减少（风险比 [HR] 0.69，95% 置信区间：0.49-0.97，p=0.03；绝对风险减少：4.95%）。

【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动脉粥样化成分 (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)，激活脂蛋白酶和减少载脂蛋白 CIII 合成，使血浆中脂蛋白颗粒降解和甘油三酯清除明显增加。PPAR α 的激活也导致载脂蛋白 AI 和 AII 合成的增加。

毒理研究

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，经口给予非诺贝特达 300 mg/kg/ 天，按体表面积换算，相当于临床拟用最大剂量 (MRHD) 的 10 倍时，未见对生育力的影响；雌性大鼠在 15 mg/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，14 mg/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、361 mg/kg/ 天剂量时，可见母体毒性。兔妊娠第 6-18 天经口给予非诺贝特，15 mg/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，约为 MRHD 的 10 倍，可见流产。

大鼠妊娠第 15 天到哺乳第 21 天经口给予非诺贝特 15、75、300 mg/kg/ 天，按体表面积换算，低于 MRHD 时，可见母体毒性。

犬连续 3 个月经口给予非诺贝特酸（非诺贝特的人体主要代谢产物）25、50、75 mg/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，雌性卵巢未成熟（黄体缺失）。

致癌性：

Wistar 大鼠连续两年经口给予非诺贝特 10、45、200 mg/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、600 mg/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、200 mg/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，临床肝脏活检标本未见氧化物酶形态学和数量上的变化。

【药代动力学】

非诺贝特在血浆中未发现原型存在，主要代谢产物为非诺贝特酸。

吸收：

吸收最大血浆浓度 (C_{max}) 出现在口服给药后 4 至 5 小时。对于任何特定个体，在连续治疗过程血药浓度水平保持稳定。

如与食物同服，则非诺贝特的吸收增加。

分布：

非诺贝特酸与血浆白蛋白结合紧密（超过 99%）。

代谢和排泄：

口服给药后，非诺贝特迅速被酯酶类水解为代谢物非诺贝酸。在血浆中检测到未转变的非诺贝特。非诺贝特不是 CYP 3A4 的底物。不涉及肝微粒体代谢。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及其葡萄糖醛酸结合物的形式消除。

对于老年患者，非诺贝特酸的表现总血浆清除率未发生改变。

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：比较了轻中重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（肌肝清除率≤ 30 ml/min 或估算的肾小球滤过率 [eGFR] < 30 ml/min/1.73m²）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（肌肝清除率 30-80 ml/min 或 eGFR 30-59 ml/min/1.73m²）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】 30℃以下干燥处保存。

【包 装】 10 片 / 盒。铝塑泡罩包装。

【有 效 期】 24 个月

【执行标准】 进口药品注册标准：JX20240062

【批准文号】 药品批准文号：国药准字 HJ20171365

【上市许可持有人】

名 称： Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited

注册地址： 3 FRASER STREET #23-28 DUO TOWER SINGAPORE 189352

【生产企业】

企业名称： Astrea Fontaine

生产地址： Rue des Pres Potets, 21121 Fontaine les Dijon, France

【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

604861T



604861T_d2

Affiliate(s) Originator: China Affiliate

astrea pharma					Font Type:	Date
Artwork designer: China Affiliate + Denis Margueritte					outlined font	Name (Regulatory Person)
Mockup Request Number: LCR-21014-2024-DEV AD-32572-2024				Item code	Source Han Sans CN Brandon Grotesque	
PROS.LIPANTHYL SUPRA.160 MG.10 COMP.CN				604861T	Font Size:	Signature
Size	Date	Draft N°:	Draft	Colors	5,8 pt	
170x286	03/07/24	2	Exe	Black	5 pt in table 4,8 pt in rectangle	