

# 弗尼利脂寧® 145 毫克膜衣錠

## Lipanthyl® Penta 145 mg film-coated tablet

衛署藥輸字第 025594 號

本藥須由醫師處方使用

【組成】每一膜衣錠含有：

主成分：fenofibrate micronized .....145 mg

賦形劑

錠劑內非活性成分含：Sucrose、Lactose monohydrate、microcrystalline cellulose、colloidal silica anhydrous、Croscopovidone、Hypermellose、Sodium lauril sulfate、Docusate sodium、Magnesium stearate。

膜衣成分含：Polyvinyl alcohol、Titanium dioxide (E171)、Talc、Soybean lecithin、Xanthan gum。

【劑型】膜衣錠

白色、矩形膜衣錠，一面有“145”刻痕，另一面為“Fournier”製造廠標記。

【臨床特性】

【適應症】高脂血症

說明：

成人內生性高膽固醇血症 (type IIa) 以及高三酸甘油酯血症，無論是 type IV 或是混合的 type IIb 與 type III：

- 當飲食控制療法不理想時。
- 特別是在持續飲食控制之後膽固醇的濃度仍維持升高不變及 / 或可證明有相關的危險因子存在。

持續的飲食控制是必須的。

目前，並無長期對照臨床試驗結果足以說明 fenofibrate 預防原發性與繼發性動脈粥狀硬化併發症的療效。

【用法用量】

可與或不與主餐併服。當本品合併飲食療法長期治療使用時，應定期監測療效。

劑量：

成人：本品含 145 mg fenofibrate，建議劑量為每天一顆錠劑。當病人原先用一顆 Lipanthyl 200 mg Capsule 轉換本品時，劑量無須調整。如果服用數月之後 (3 到 6 個月) 血清脂質的含量並未降低至令人滿意的程度時，須考慮補充或採取不同的治療方式。

- 有些病患的胺基轉移酶素會有短暫升高的現象。若這現象產生時要採取以下的措施：

- \* 第一年的治療當中每三個月要做全身性監測胺基轉移酶素濃度。
- \* 若是 ASAT 與 ALAT 值升到正常範圍上限的三倍以上時則要停止治療。
- 如果病患同時服用口服抗凝血劑時，就需要很小心地監控以 INR 來表示的凝血酶素原值 (參考 “藥物交互作用”)。

老年患者：建議同成人劑量。

腎功能不良患者：本品不建議用在嚴重慢性腎臟疾病的患者。腎功能不良的患者需降低劑量。輕微至中度腎臟疾病的患者，每日一次每次服用一顆 100 mg 膠囊或 67 mg 微粒化膠囊。嚴重慢性腎臟疾病的患者，不建議使用 fenofibrate。

兒童：本品禁用於兒童

肝功能不良患者：本品不建議用在肝功能不良患者。

服用方法：本錠劑需以開水整顆吞服使用。本品可於固定時間與食物併服或空腹使用。

【禁忌】

LIPANTHYL® PENTA 145 禁用於孩童、懷孕及授乳婦女、肝功能不良 (包含膽道性肝硬化及不明原因的持續性肝功能異常)、嚴重慢性腎臟疾病、對 fenofibrate 及 / 或本品賦形劑過敏的患者、對於 fibrates 類藥物或 ketoprofen 治療曾有光敏感或光毒性反應的患者、慢性或急性胰臟炎 (但因嚴重高三酸甘油酯血症引起之急性胰臟炎除外) 患者及膽囊疾病患者。

LIPANTHYL® PENTA 145 膜衣錠不應處方給會對下列產品過敏的病患：花生、花生油、豆類卵磷脂，因為可能有產生過敏反應的風險。

【警語與特殊使用注意事項】

續發性的高膽固醇血症

在開始使用 fenofibrate 治療前，應先針對高膽固醇血症的續發性成因 (如：第二型糖尿病控制不佳、甲狀腺功能低下症、腎病候群、血中蛋白異常、阻塞性肝病、藥物治療及酗酒) 採取適當且足夠的治療。

對於正在服用雌激素或含雌激素避孕藥的高血脂病人，應釐清該高脂血症為原發性或續發性 (可能是由於服用口服雌激素造成血脂濃度升高)。

肝功能：就像其他降血脂藥，在部份的病人身上會出現胺基轉移酶素上升。這些病例的上升大部份是短暫的、輕微的、無症狀的。建議在服藥的最初 12 個月內，每三個月做一次肝功能的檢測之後並定期追蹤。當病人的胺基轉移酶素上升時應特別注意，當病人的天門東氨酸轉氨酶素【Aspartam Amino Transferase (AST)】及丙氨酸轉氨酶素【Alamine Amino Transferase (ALT)】上升超過正常範圍上限三倍或 100 IU 時，必須停藥。當肝炎的症狀 (如黃疸、皮膚瘙癢) 發生，及肝炎經由實驗室測試診斷證實時，fenofibrate 治療應停止。胰臟炎：曾有服用 fenofibrate 而發生胰臟炎的報告。這種情況可能代表對於該嚴重高三酸甘油酯血症的病人缺乏療效，也可能是本藥品的直接作用、或是因膽結石或沈積物的形成導致總膽管阻塞而誘發的續發性現象。

肌肉：可能造成肌肉毒性，包括相當罕見的橫紋肌溶解的案例都曾報告在 fibrate 與其他降血脂藥物併用時。對個人病史有低蛋白血症或腎功能不良的患者，其肌肉毒性的發生率會增加。當病人出現瀰漫性肌肉疼痛、肌炎、肌肉痙攣、無力時，或肌酸磷酸酶素【Creatinine phospho Kinase (CPK)】顯著增加 (數值超過正常五倍)，應懷疑為肌肉毒性產生，在這種情況下應停止 fenofibrate 治療。

有肌肉病變或橫紋肌溶解症傾向因子的病人，包括：年齡在 70 歲以上、個人或家族有遺傳性肌肉疾病史、腎功能不全、白蛋白過低、甲狀腺功能低下症及飲酒量多的病人，發生橫紋肌溶解症的風險較高。針對這類病患，應小心權衡使用 fenofibrate 治療的潛在效益與風險。

本品與其他 fibrate 類藥物或 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (如 statins) 併用時，可能會升高肌肉毒性的風險，尤其是用在已有肌肉疾病的病人。因此，fenofibrate

與 statin 或其他 fibrate 類藥物併用療法只能用於嚴重血脂代謝異常併有高心血管風險且無肌肉疾病史的病人，並應密切監測潛在肌肉毒性的風險。

腎功能：若肌酸酐濃度上升 >50% 與 ULN (正常值上限)，應中止治療。建議在開始治療的前 3 個月可考慮測定肌酸酐濃度。

本藥品含有乳糖，因此，罹患罕見遺傳性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良的患者，不得服用本品 (請參閱 “用法用量” 說明)。

賦形劑：

本藥品含有乳糖，因此，罹患罕見遺傳性半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖 - 半乳糖吸收不良的患者，不得服用本品。

本藥品含有蔗糖，因此，罹患罕見遺傳性果糖不耐症、葡萄糖 - 半乳糖吸收不良或蔗糖 - 異麥芽糖酶缺乏的患者，不得服用本品。

LIPANTHYL® PENTA 145 膜衣錠不應使用於對大豆卵磷脂或本品其他成分會產生過敏反應的病患。

【藥物交互作用】

口服抗凝血劑：不建議 fenofibrate 與口服抗凝血劑併用，因為 Fenofibrate 會增加口服抗凝血劑的藥效及增加出血的風險。若此併用是必須的，建議在治療初期減少 1/3 抗凝血劑的劑量，之後若有需要，再根據國際標準比【International Normalized Ratio (INR)】監測值進行劑量調整。

Cyclosporin：在合併使用 fenofibrate 及 cyclosporin 時，曾經有一些可逆性的嚴重腎功能損害案例報告。必須小心監測這些病人的腎功能；當有腎功能指數明顯改變時，應停止服用本品。

HMG-Co A 還原酶抑制劑與其他 fibrates：當與其他 fibrate 或與 HMG-Co A 併用時，嚴重肌肉毒性的危險性會上升。當合併使用時需謹慎，且要嚴密監測患者肌肉毒性的徵兆 (詳見警語與特殊使用注意事項)。

Glitazones：

曾報導有些案例在併用 fenofibrate 與 glitazones 時發生可逆的減少 HDL- 膽固醇的矛盾情形。因此，當這兩者之其中一個要併用另一個時，建議要監測 HDL-cholesterol 濃度，且當 HDL- 膽固醇濃度太低時應停止任何治療。

細胞色素 (cytochrome) P450 酵素：以人類肝臟微粒體進行的體外研究顯示 fenofibrate 及 fenofibric acid 不是細胞色素 (CYP) P450 同工酶 CYP3A4、CYP2D6、CYP2E1 或 CYP1A2 的抑制劑；在治療劑量下，它們對 CYP2C19 和 CYP2A6 具微弱抑制作用，對 CYP2C9 則有輕至中度抑制作用。

病人併用 fenofibrate 與經由 CYP2C19、CYP2A6 與 CYP2C9 (尤須注意) 代謝且治療濃度區間狹窄的藥物時，須小心監控，並建議於需要時調整這些藥物的劑量。

【懷孕及授乳】

懷孕：到目前為止，本品在懷孕婦女尚無足夠的使用數據。

Fenofibrate 不可使用在懷孕婦女。

目前沒有 fenofibrate 和 / 或其代謝物分泌至母乳中的相關資料。Lipanthyl® Penta 145 mg 膜衣錠不可在授乳期間使用。

動物試驗中並未顯示任何致畸作用。在造成母體毒性之劑量範圍下已顯示有胚胎毒性 (見 “臨床前安全性資料” 說明)。對人類之潛在風險未知。

授乳：未知 fenofibrate 是否會排泄到人類乳汁中。不能排除對新生兒 / 嬰兒的風險。因此，fenofibrate 不應於授乳期間使用。

【對駕駛與操作機械能力的影響】

Lipanthyl® Penta 145 mg 膜衣錠不會對駕駛與操作機械能力造成影響或是影響極微。

【副作用】

Lipanthyl 治療的過程中最常通報的不良反應是消化道、胃或腸功能異常。

以下是安慰劑對照試驗中 (n=2344) 被觀察到的副作用，發生頻率分類如下：

MedDra 系統器官分類	常見 (>1/100, <1/10)	不常見 (>1/1,000, <1/100)	罕見 (>1/10,000, <1/1,000)	非常罕見 (<1/10,000), 包括零星案例
血管及淋巴系統異常			血紅素及白血球數目降低	
免疫系統異常			過敏症	
神經系統異常		頭痛		
血管異常		血栓性栓塞症 (肺部栓塞、深層靜脈血栓) *		
胃腸道異常	胃腸道的症狀與徵兆 (腹痛、噁心、嘔吐、腹瀉、脹氣)	胰臟炎 *		
肝膽異常	胺基轉移酶素濃度上升 (見警語與特殊使用注意事項)	膽結石 (見警語與特殊使用注意事項)	肝炎	
皮膚及皮下組織異常		皮膚過敏症 (如紅疹、瘙癢、蕁麻疹)	禿髮、光敏感反應	
骨骼肌、結締組織及骨頭異常		肌肉異常 (肌肉疼痛、肌炎、肌肉痙攣、無力)		
生殖系統及乳房異常		性功能障礙		
檢驗數據		血清中肌酸酐增加	血清中尿素增加	

\* FIELD 試驗為一隨機分組、安慰劑對照試驗，共有 9795 位第二型糖尿病患者參與，該研究發現：相較於服用安慰劑的病人，服用 fenofibrate 的病人發生胰臟炎的比例較高，且達到統計上有意義的差異 (分別為 0.5% 與 0.8%，p = 0.031)；此外，該研究亦發現服用 fenofibrate 肺結核的發生率較高且具統計意義 (安慰劑組為 0.7%，fenofibrate 組為 1.1%，p = 0.022)，而深層靜脈栓塞的發生率雖升高但未達統計上有意義之差距 (安慰劑組為 1.0% [4900 人中有 48 人]，fenofibrate 組為 1.4% [4895 人中有 67 人]，p = 0.074)。

除了在臨床試驗中所報導的不良事件，以下副作用是 Lipanthy 上市後期間自發性通報。精確的頻率不能從現有的數據進行估計，因此被列為“未知”。

呼吸道、胸椎、縱膈異常：間質性肺病變  
骨骼肌、結締組織及骨頭異常：橫紋肌溶解  
肝膽異常：黃疸，膽結石併發症（如膽囊炎、膽管炎、膽絞痛）

#### 【過量】

僅有 fenofibrate 過量的零星案例報告。大部份的案例無過量症狀被報導。目前尚無解毒劑。如有過量現象懷疑或發生，請給予充足的症狀治療與支持性療法。Fenofibrate 不會經由血液透析來清除。

#### 【藥理特性】

##### 【藥效學特性】

降血脂劑/降膽固醇、三酸甘油酯/fibrate 類。

【ATC code】C10AB05

Fenofibrate 是 fibric acid 的衍生物。其調整人體血脂的機轉在於活化過氧化體增生活化接受體α (Peroxisome Proliferator Activated Receptor type alpha (PPARα))。

藉由活化過氧化體增生活化接受體α (PPARα)，fenofibrate 可以活化脂蛋白脂解酵素 [lipoprotein lipase (LPL)] 及減少表面蛋白 [apoprotein (apo)] C-III 的生成，使得血中致動脈粥狀硬化的富含三酸甘油酯顆粒的脂解及排出，同時誘導表面蛋白 (apo) A-I、表面蛋白 (apo) A-II 的合成增加。

前述 fenofibrate 在脂蛋白作用能夠使得含有表面蛋白 B (apoprotein B) 的極低密度脂蛋白 [very low Density Lipoprotein (VLDL)] 與低密度脂蛋白 [low Density Lipoprotein (LDL)] 減少及含有表面 apoprotein A-I 與 A-II 的高密度脂蛋白 [High Density Lipoprotein (HDL)] 增加。

另外藉由調整極低密度脂蛋白 (VLDL) 的合成及異化作用，fenofibrate 會增加低密度脂蛋白 (LDL) 的清除率及降低小型與濃密低密度脂蛋白 (small and dense LDL) 的生成，這兩個參數在致動脈粥狀硬化的脂蛋白表現型 (atherogenic lipoprotein phenotype) 中偏高，這些乃冠狀動脈高危險群病人常見之異常。

在臨床試驗中，fenofibrate 可以降低 20~25% 總膽固醇 [Total Cholesterol (TC)]、以及降低 40~55% 三酸甘油酯 [Triglycerides (TG)]、提昇 10~30% 高密度脂蛋白 (HDL)。

在高膽固醇的病人中，若能降低膽固醇達 20~35%，在整體降低膽固醇的效果上，即能降低總膽固醇/高密度脂蛋白比率 (TC/HDL ratio)、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白比率 (LDL/HDL ratio)、表面蛋白 (apo) B/表面蛋白 (apo) AI，以上皆是致動脈粥狀硬化的危險指標。

正因為其在低密度脂蛋白 (LDL)、三酸甘油酯 (TG) 上明顯的藥效，用 fenofibrate 來治療高膽固醇的病人，不論其是否合併高三酸甘油酯血症，包括續發性的血脂異常，如第二型糖尿病，都是有所助益的。

證據顯示以 fibrates 類治療可降低冠狀動脈心臟疾病的不良事件，但未顯示可降低在預防原發性及繼發性心血管疾病之任何原因引起之死亡率。

ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 血脂試驗是一個隨機、安慰劑對照試驗，共納入 5518 位第二型糖尿病患者，併用 fenofibrate 與 simvastatin 治療。相較於 simvastatin 單獨療法，併用 fenofibrate 與 simvastatin 療法之 primary outcome 如：非致死性心肌梗塞 (non-fatal myocardial infarction)、非致死性中風 (non-fatal stroke) 及心血管疾病死亡 (cardiovascular death) (危險比率 [HR] 0.92, 95% 信賴區間 0.79-1.08, p = 0.32)，未顯示任何有意義的差異。

在針對血脂異常患者的預先指定分組中，定義其最低 tertile 的 HDL-C (≤34 mg/dl 或 0.88 mmol/L) 和最高 tertile 的 TG (≥204 mg/dl 或 2.3 mmol/L) 為基準點，相較於 simvastatin 單獨療法，併用 fenofibrate 與 simvastatin 療法之 primary outcome 顯示相對減少 31% (危險比率 [HR] 0.69, 95% 信賴區間 0.49-0.97, p = 0.03)。另一指定的分組分析，相較於 simvastatin 單獨治療，被確認有統計意義 (p = 0.01) 的兩性治療互動 (treatment-by-gender interaction)，顯示合併療法對男性患者有治療效益 (p=0.037)，但對女性患者有潛在較高風險的 primary outcome (p=0.069)。上述分組的血脂異常患者未觀察到亦未有明確的證據顯示使用 fenofibrate 與 simvastatin 併用療法對血脂異常女性患者有效益，且不能排除此分組會發生有害的影響。

在 fenofibrate 治療期間，血管外腱狀和結節狀的固醇黃瘤沉積物會顯著的降低或甚至整個消失掉。

以 fenofibrate 來治療纖維蛋白原 (fibrinogen) 偏高的病人，會有顯著下降效果，如同對脂蛋白 (a) [Lp(a)] 偏高者的效果一樣。其他發炎性的因子，如 C-反應蛋白 (C-Reactive Protein)，也會下降。

Fenofibrate 的促尿酸排泄作用 (uricosuric effect) 可降低約 25% 的尿酸值，對血脂異常併有高尿酸血症病人而言，是附加利益。

動物實驗與臨床研究結果均顯示：fenofibrate 具有抗血小板凝集作用，能降低 ADP、花生酸與腎上腺素誘發的血小板凝集作用。

#### 【藥物動力學】

吸收：口服後 2~4 小時能達到最高血中濃度。在投藥的患者進行持續治療，都能維持穩定的血中濃度。與先前 fenofibrate 配方不同的地方，本微粒化配方之最高血中濃度及總暴露量不受併服食物所影響。因此，本品可與或不與食物併服。

在一研究食物對 145 mg fenofibrate 新配方膜衣錠影響之試驗中，共納入健康男、女性受試者，在空腹及高脂肪食物狀態下顯示：fenofibrate 暴露 (AUC 及 Cmax) 不受食物影響。

分佈：Fenofibric acid 具有相當高的血漿白蛋白結合率 (>99%)。

代謝及排除：Fenofibrate 口服後，快速被酯酶水解成活性代謝物 fenofibric acid。在血中無法檢測到未代謝的 fenofibrate。本品主要由尿液排除。所有的藥物在 6 天內都會被排出體外。Fenofibrate 主要以 fenofibric acid 及其尿酸化物 (glucuronide conjugate) 結合型態排出體外。在老年的病人中，血漿清除率並未改變。

服用單一劑量及連續治療的動力學研究顯示：藥物不會在體內蓄積。Fenofibric acid 不會經由血液透析來清除。

Fenofibric acid 在血漿中的半衰期約為 20 小時。

#### 【臨床前安全性數據】

已有 fenofibrate 針對小鼠和大鼠的致癌性研究。在兩個針對飲食控制下之大鼠為對象之致癌性研究中，其劑量分別為 10、45 和 200 mg/kg/day (為期 24 個月的研究) 或 10 和 60 mg/kg/day (為期 27 個月的研究)。在為期 24 個月的

研究中，劑量大於 45 mg/kg/day 時，肝癌及 / 或腺瘤的發生率會增加 (≥4 倍的臨床暴露，以 AUC 為指標)。

這兩項研究中，劑量大於 45 mg/kg/day 時，小鼠胰臟腺泡細胞腫瘤 (癌和 / 或腺瘤) 之發生率會增加，而劑量大於 60 mg/kg/day 時，睪丸間質細胞腫瘤會增加 (≥5 倍的臨床暴露，以 AUC 為基準)。

在兩個以小鼠為對象的研究中，fenofibrate 的劑量分別為 10、45 及 200 mg/kg/day (18 個月的研究) 或 10、60 和 200 mg/kg/day (21 個月的研究)。肝腫瘤 (肝細胞腺瘤和 / 或癌) 發生率的增加，發生在 18 個月的研究中的所有劑量 (以體表面積 (BSA) 調整之最大建議臨床劑量 (MRCD) 的 0.2 至 4.5 倍)；而在 21 個月的研究中，發生在劑量大於等於 60 mg/kg/day (以 BSA 調整之 MRCD 的 1.4 倍)。

電子顯微鏡研究顯示大鼠在投與 fenofibrate 後，有過氧化體增生 (peroxisomal proliferation) 的現象。

這些是小型嚙齒動物特有的變化，並未在其他動物種類中被觀察到。這與人類的治療使用無關聯性。

Fenofibrate 未誘發體外試驗中細菌或老鼠淋巴瘤細胞之基因突變，或體外試驗中 CHO 細胞或體內試驗中大鼠骨髓細胞之染色體畸變。

體外試驗中也沒有引起大鼠肝細胞的 DNA 損傷。

大鼠口服劑量高達 300 mg/kg/day 不會影響生育力。以 AUC 為基準，大鼠在口服劑量後，暴露在 300 mg/kg/day 約為穩定狀態之臨床暴露的 16 倍。在大鼠器官生成期間 (妊娠 6-15 天) 以 fenofibrate 治療的研究中，劑量 300 mg/kg/day 下導致胎兒畸形增加 (圓頂頭，圓潤的身體，駝肩，額外的肋骨和脊椎畸形)，而劑量 150 與 300 mg/kg/day (分別約為 10 倍和 16 倍的臨床暴露，以 AUC 為基準) 下導致發育遲緩。

當大鼠於懷孕和哺乳期間口服投予 fenofibrate 300 mg/kg/day 會延長懷孕期間、增加產死、降低出生體重、減少幼鼠的體重增加及存活率，而口服投予 75 mg/kg/day (約 6 倍的臨床暴露，以 AUC 為基準) 會降低出生體重、減少幼鼠存活率及幼鼠的體重增加。

上述的結果與母體的毒性有關 (減少體重增加)。

在兔子試驗中，投予 fenofibrate 150 與 300 mg/kg/day 會引起流產，投予 300 mg/kg/day 會增加胎兒死亡，此與懷孕母鼠在 300 mg/kg/day 劑量下體重減輕有關 (而非劑量 150 mg/kg/day 下)。

兔子的口服劑量 150 與 300 mg/kg/day 分別是以 BSA 調整之最大建議臨床劑量 (MRCD) 的 12.5 倍和 25 倍。

#### 【不相容】

無不相容資訊

#### 【效期】

3 年

#### 【有效日期】

標示於外盒 (或發泡藥包裝鋁箔) 上。

#### 【貯存須知】

以原裝貯存低於 30°C 處。

#### 【容器與其內容】

30 粒熱模盒的發泡藥包裝 (PVC/PE/PVDC/ 鋁箔)

#### 【製造廠】

廠名：Fournier Laboratories Ireland Limited

廠址：Anngrove, Carrigtwohill, Co. Cork, Ireland

#### 【包裝廠】

廠名：Recipharm Fontaine

廠址：rue des Prés Potets – 21121 Fontaine les Dijon, France

#### 【藥商】

美商亞培股份有限公司台灣分公司

台北市民生東路三段 51 號 6 樓

譯自 PPE112B