



弗尼利脂寧160毫克膜衣錠

LIPANTHYL SUPRA 160MG FILM-COATED TABLET

衛署藥輸字 第 023770 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-12-23

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Fenofibrate (INN) 160mg

1.2 賦形劑

Sodium laurilsulfate, lactose monohydrate, povidone, cellulose microcrystalline, silica colloidal anhydrous, crospovidone, sodium stearyl fumarate

膜衣成分：Polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), talc, (soybean) lecithin, xanthan gum

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

白色、矩形膜衣錠，一面有“160”刻痕，另一面為“Fournier”製造廠標記。

2 適應症

高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症、混合型高血脂症 (type IIa, IIb, III, IV, V)。

*說明：

當病人對飲食控制或非藥物治療，如減重或運動，沒有反應時，特別是具有證據的相關危險因子。當血脂蛋白過高持續時，不論是否治療其潛在性的疾病，如糖尿病性血脂異常，都應治療。治療前的飲食控制應持續。

3 用法及用量

3.1 用法用量

使用須知

應藉由測量血脂數值以監測治療的反應。如果服用數月之後(如3個月)未達適當治療反應時，須考慮補充或採取不同的治療方式。

成人：Lipanthyl®Supra 160mg tablet的建議劑量為每天一顆錠劑，與主餐併服。當病人原先服用Lipanthyl 200 mg Micronized Capsule轉換本品時，劑量無須調整。

3.3 特殊族群用法用量

老年病人：無腎功能不良患者，建議同成人劑量。

腎功能不全：

腎功能不全的患者需降低劑量。中度慢性腎臟疾病的患者(肌酸酐清除率30至60 mL/min)，若有較低劑量的藥品，每日一次每次使用一顆100 mg膠囊或67 mg微粒化膠囊。若無較低劑量的藥品，則不建議使用fenofibrate。嚴重慢性腎臟疾病的患者(肌酸酐清除率<30 mL/min)，不可使用fenofibrate。

肝功能不良患者：本品不建議使用在肝功能不良患者。

兒童族群：

Fenofibrate對兒童和小於18歲的青少年之安全性和有效性尚未確立。因缺乏相關數據，因此，fenofibrate不建議使用在小於18歲的兒童患者。

本品不應處方給下述病人：

孩童、懷孕及授乳婦女、嚴重肝功能不良（包括不明原因的持續性肝功能異常）、膽結石、嚴重慢性腎臟疾病、慢性或急性胰腺炎（但因嚴重高三酸甘油酯血症引起之急性胰臟炎除外）、對於fibrates類藥物或ketoprofen的治療曾有光敏感或光毒性反應的患者、對fenofibrate及/或本品賦形劑過敏的患者。

Lipanthyl® Supra 160mg 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症反應的風險。

5 警語及注意事項

5.1 警語/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、腎病症候群、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，應釐清該高血脂病況為原發性或續發性（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酵素上升。這些病例的上升大部份是短暫的、輕微的、無症狀的。建議在初期服藥的12個月內，每三個月做一次肝功能的檢測之後並定期追蹤。當病人的胺基轉移酵素上升時應特別注意，當病人肝生化值（AST、ALT、alkaline phosphatase）上升超過正常範圍上限3倍或有黃疸發生時，宜考慮停藥。當肝炎的症狀（如黃疸，皮膚搔癢）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：曾有一例服用 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、或是因膽道結石或形成膽砂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被報告在fibrate與其他降血脂藥物併用時。這些疾病的發生率在低白蛋白血症或先前即腎功能不良患者會增加。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、甲狀腺功能低下症及飲酒過多的病人，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。

當病人出現瀰漫性肌肉疼痛、肌炎、肌肉痙攣、無力時，或肌酸磷激酵素【Creatinine phosphokinase (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。

本品與其他 fibrate 類藥物或 HMG-CoA 還原酶抑制劑併用時，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 HMG-CoA 還原酶抑制劑或其他 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。

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。

5.3 操作機械能力

Lipanthyl 不會對駕駛及操作機械能力造成影響或是影響極微。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

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“10.3 臨床前安全性資料”說明）。對人類之潛在風險未知。Lipanthyl[®] Supra 160mg 不可使用在懷孕的婦女。

6.2 哺乳

目前沒有 fenofibrate 和/或其代謝物從母體轉移至母乳中的相關資料。Lipanthyl[®] Supra 160mg 不可在授乳期間使用。未知 fenofibrate 是否會排泄及/或它的代謝物到人類乳汁中。不能排除對喝母乳之兒童的風險。因此，fenofibrate 不應於授乳期間使用。

6.3 有生育能力的女性與男性

在動物觀察到對生育的影響是可逆性的（見“10.3 臨床前安全性資料”說明）。本品無生育的臨床資料。

6.7 腎功能不全

腎功能：若肌酸酐濃度上升 > 50% 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（請參閱“3. 用法及用量”說明）。

7 交互作用

口服抗凝血劑：

不建議 fenofibrate 與口服抗凝血劑併用。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，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，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 5. 警語及注意事項）。

Glitazones:

曾報導有些案例在併用 fenofibrate 與 glitazones 時發生可逆、矛盾的減少 HDL-膽固醇。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試管內研究顯示 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。

【生育、懷孕及授乳】

生育：在動物觀察到對生育的影響是可逆性的(見”10.3 臨床前安全性資料”說明)。本品無生育的臨床資料。

懷孕：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”10.3 臨床前安全性資料”說明)。對人類之潛在風險未知。

Lipanthyl^â Supra 160mg不可使用在懷孕的婦女。

授乳：目前沒有fenofibrate和/或其代謝物從母體轉移至母乳中的相關資料。Lipanthyl[®] Supra 160mg不可在授乳期間使用。未知fenofibrate是否會排泄及/或它的代謝物到人類乳汁中。不能排除對喝母乳之兒童的風險。因此，fenofibrate不應於授乳期間使用。

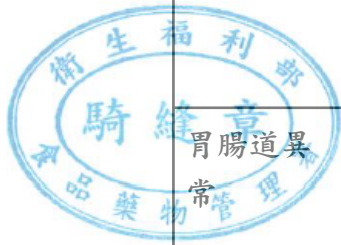
8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

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	非常常見 (≥ 1/10)	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 (包括過敏性反應 (Anaphylactic Reaction))	
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		胺基轉移酵素濃度上升 (見5.警語及注意事項)	膽結石 (見5.警語及注意事項)	肝炎	
皮膚及皮下組織異常			皮膚過敏症 (如紅疹、搔癢、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	血中同半胱胺酸(homocysteine)增加***		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%， $p=0.031$)。

**服用 fenofibrate 肺栓塞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】， $p=0.074$)。

***以fenofibrate治療的病人，血中homocysteine濃度平均上升6.5 mmol/L，且停用fenofibrate治療後可回復。靜脈血栓風險的增加可能和homocysteine濃度有關。此臨床重要性仍未明。

除了在臨床試驗中所報導的不良事件，以下副作用是Lipanthyl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)

皮膚和皮下組織異常：嚴重的皮膚反應（如，多形性紅斑，史蒂文斯-強生症候群（Stevens-Johnson Syndrome）及毒性表皮溶解症（toxic epidermal necrolysis））。

神經系統異常：疲倦

9 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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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 (PPAR α)】。

藉由活化過氧化體增生活化接受體 α (PPAR α)，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)】減少及含有表面蛋白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。

10.2 藥效藥理特性

降血脂劑/降膽固醇、三酸甘油酯/fibrate類。

【ATC code】C10AB05

在臨床試驗中，fenofibrate可以降低20~25%總膽固醇【Total Cholesterol (TC)】、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。

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。

10.3 臨床前安全性資料

急性毒性試驗並未發現fenofibrate相關的特定毒性。

在為期3個月的臨床前安全性試驗, 大鼠口服fenofibrate的活性代謝物fenofibric acid, 在曝露於 ≥ 50 倍人類骨骼肌毒性劑量下, 顯示骨骼肌肉毒性(特別是type I-慢氧化肌纖維(slow oxidative-myofibres), 心臟退化, 貧血和體重減輕, 在曝露於 ≥ 15 倍人類骨骼肌毒性劑量下, 顯示心肌毒性。

在狗進行的3個月的試驗, 曝露量約為臨床AUC的7倍, 顯示可逆性的胃腸道潰瘍及糜爛。

Fenofibrate的突變性研究呈陰性反應。

致突變性研究顯示fenofibrate不具致突變性。

大鼠與小鼠在高劑量下已發現有肝腫瘤, 此為過氧化體 (peroxisome) 增殖所造成。這些改變是小型嚙齒動物特有, 尚未在其他動物物種中觀察到。此結果與在人類的治療使用無關。

在大鼠、小鼠與兔子的研究中, 無顯示任何致畸作用。在造成母體毒性劑量範圍內有觀察到胚胎毒性。在高劑量下被觀察到懷孕孕期延長和分娩過程之困難。

Fenofibrate的臨床前生殖毒性試驗未發現對生育的影響, 但fenofibric acid在幼犬進行的重覆劑量毒性試驗, 發現可逆性的精液減少, 睪丸空泡化(testicular vacuolation)和卵巢不成熟。

【不相容性】

無不相容性。

11 藥物動力學特性

Lipanthyl®Supra 160mg是由膜衣包覆的錠劑, 含有160mg微粒化的fenofibrate。比原有的膠囊劑型, 具有更好的生體可用率。

吸收: 口服後4~5小時能達到最高血中濃度(C_{max})。在投藥的患者進行持續治療, 都能維持穩定的血中濃度。

與食物併服能提高fenofibrate的吸收。

分佈：Fenofibric acid具有相當高的血漿白蛋白質結合率 (>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。Fenofibrate不是CYP 3A4的一種substrate。肝臟粒腺體未參與其代謝。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及其尿酞酸化物(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。

半衰期：Fenofibric acid在血漿中的半衰期約為20小時。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊

13 包裝及儲存

13.1 包裝

30 粒熱模盒的發泡藥包裝 (PCV/PE/PVDC/鋁箔)

13.2 效期

有效期限標示於外盒

13.3 儲存條件

以原裝貯存低於30°C處。

13.4 儲存注意事項

超過盒裝上的有效期限，請勿服用。
請放在孩童無法觸及的地方。

15 其他

Information issued: SOLID 1000319076 v7 31-Jul-2018& MOHW-FDA Letter NO.1111404976
28-Jan-2022
INSOW0020101 11-19版

製造廠

RECIPHARM FONTAINE

RUE DES PRES POTETS 21121 FONTAINE LES DIJON, FRANCE

藥商

美商亞培股份有限公司台灣分公司 台北市中山區民生東路三段49號5樓、6樓及51號6樓