

核准日期：2025 年 04 月 08 日

修订日期：2026 年 03 月 02 日

2026 年 05 月 15 日

佩玛贝特片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称：佩玛贝特片

商品名称：派龙达[®]（PARMODIA）

英文名称：Pemafibrate Tablets

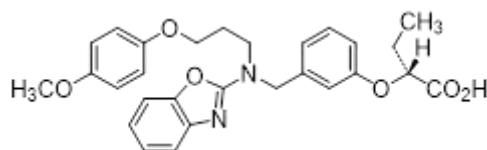
汉语拼音：Peimabeite Pian

【成份】

本品活性成份为佩玛贝特。

化学名称：(2R)-2- [3-({ (1,3-苯并恶唑-2-基) [3-(4-甲氧基苯氧基) 丙基] 氨基} 甲基) 苯氧基] 丁酸

化学结构式：



分子式：C₂₈H₃₀N₂O₆

分子量：490.55

辅料：乳糖、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、羟丙纤维素、硬脂酸镁、羟丙甲纤维素、枸橼酸三乙酯、轻质无水硅酸、二氧化钛、巴西棕榈蜡。

【性状】

本品为白色、带分割线的圆形薄膜衣片。

【适应症】

在控制饮食的基础上，本品用于非家族型高甘油三酯血症成年患者，以降低甘油三酯（TG）水平。

【规格】

0.1mg

【用法用量】

通常，成年人于早晚口服本品，每次 0.1mg，每日 2 次。可根据年龄、症状适当增减用量，但最高用量不得超过每次 0.2mg、每日 2 次。

特殊人群：

（1）对有肝损伤的患者（Child-Pugh 分级为 A 级的肝硬化患者）或有肝损伤既往史的患者给药时，可根据需要酌情减少本品的用量。（参照“慎重用药”和“药代动力学”项）

（2）可能会出现伴随肾功能急剧恶化的横纹肌溶解症（参照“不良反应（1）”

重大不良反应”项)，故给药时要检查患者的肾功能。eGFR 低于 30mL/min/1.73m² 时，需从低剂量开始给药或延长给药间隔，最大日剂量为 0.2mg。

【不良反应】

截止日本批准时开展的临床试验中，1,418 例患者中共有 206 例（14.5%）出现不良反应。主要不良反应包括胆石症 20 例（1.4%）、糖尿病 20 例（1.4%）、CK 升高 12 例（0.8%）等（日本批准时）。

以合并有 2 型糖尿病的血脂异常患者为对象实施的国际多中心临床试验中，不良反应发生率在本品及安慰剂组分别为 8.2%（433/5264 例）及 8.4%（441/5274 例），制剂组发生的主要不良反应为血肌酸磷酸激酶升高 0.7%（37/5264 例）、肌痛 0.5%（25/5264 例）（上市后调查）。

（1）重大不良反应

横纹肌溶解症（发生率不详）：可能会出现特征为肌肉疼痛、乏力、CK 升高、血/尿肌红蛋白升高的横纹肌溶解症，并随之产生急性肾衰竭等严重肾损伤，这种情况下应立即中止用药，并采取适当的处置措施。

（2）肝功能障碍、黄疸（发生率均不详）

（3）其他不良反应

出现下述不良反应时应根据症状采取适当的处置措施。

	≥1%	0.1%～<1%
肝脏	胆石症	肝功能异常、AST 升高、ALT 升高
肌肉		CK 升高、血肌红蛋白升高、肌痛
皮肤		皮疹、瘙痒
其他	糖尿病 （包括糖尿病恶化）	糖化血红蛋白升高、低密度脂蛋白胆固醇升高、尿酸升高

中国进行的 III 期临床试验不良反应的发生率，本品 0.2mg/日给药组 100 例中有 21 例（21.0%）、0.4mg/日给药组 100 例中有 28 例（28.0%），和安慰剂组以及非诺贝特胶囊 200mg/日给药组大致相同。主要的不良反应为尿蛋白检测阳性 [0.2mg/日组 3 例（3%）、0.4mg/日组 1 例（1%）] 等。

【禁忌】

以下患者禁止使用：

- （1）既往对本品成分过敏的患者
- （2）有严重肝损伤、Child-Pugh 分级为 B 级或 C 级的肝硬化患者或胆道梗阻患者（可能会导致肝损伤加重。并可能会导致本品的血药浓度升高。（参照“药代动力学”项）
- （3）胆结石患者（报告过胆结石形成）
- （4）妊娠或可能妊娠的女性（参照“孕妇、产妇及哺乳期妇女用药”项）
- （5）正在使用环孢素、利福平的患者（参照“相互作用”和“药代动力学”项）

【注意事项】

1. 慎用用药（以下患者应慎重使用）

- （1）对有肝损伤的患者（Child-Pugh 分级为 A 级的肝硬化患者等）或有肝损伤既往史的患者。[可根据需要酌情减少本品的用量。此外，还应慎

重判断本品增加用量时的必要性。肝功能检查值可能会出现异常变动。另外，对有肝损伤的患者（Child-Pugh 分级为 A 级的肝硬化患者等）给药时，本品血药浓度可能会升高。（参照“药代动力学”项）]

- (2) eGFR 低于 30mL/min/1.73m² 的有肾功能障碍的患者。（可能会出现横纹肌溶解症）
- (3) 有胆结石既往史的患者（报告过胆结石形成）
- (4) 正在使用 HMG-CoA 还原酶抑制剂（普伐他汀钠、辛伐他汀、氟伐他汀钠等）的患者（参照“相互作用”项）

2. 重点注意事项

- (1) 预先开展高脂血症的基础治疗即饮食疗法，并充分考虑运动疗法、减轻高血压/吸烟等缺血性心脏病的危险因素。
- (2) 给药期间应定期监测血清脂质水平，若本品没有起效，则不可随意使用，应中止用药。
- (3) 本品可能会对肝功能和肝功能检查值产生影响，故给药期间应定期进行肝功能检查。
- (4) 有肾功能障碍的患者可能会出现伴随肾功能急剧恶化的横纹肌溶解症（参照“不良反应（1）重大不良反应”项），故给药时需要检查患者的肾功能，eGFR 低于 30mL/min/1.73m² 时，应减少用量或延长给药间隔等。
- (5) 肾功能类实验室检查值存在异常的患者合用本品与 HMG-CoA 还原酶抑制剂时，仅在判定必须接受治疗的情况下方可合并用药。合并用药容易引发伴随肾功能急剧恶化的横纹肌溶解症。必须合用时，需要从低剂量开始服用本品，并定期进行肾功能检查等，一旦出现主观症状（肌肉疼痛、乏力）、发现肾功能恶化（如 CK 升高、血/尿肌红蛋白升高及血清肌酐升高等）时，应立即中止用药。
- (6) 本品给药期间 LDL-胆固醇水平可能会升高，故给药期间应定期监测 LDL-胆固醇水平。（参照“临床研究结果”项）

【孕妇及哺乳期妇女用药】

- (1) 孕妇或可能怀孕的妇女禁止使用本品（孕期用药的安全性尚未确定）
- (2) 哺乳期妇女应避免用药，必须使用时须停止哺乳[报道在动物试验（大鼠）中，本品可转移到乳汁中]

【儿童用药】

本品在 18 岁以下患者的安全性和有效性尚未确立。

【老年用药】

老年人用药的安全性有效性和非老年人相比没有明显差异，但通常老年人生理功能下降，故需留意不良反应的发生，在充分观察过程的同时慎重给药。

【药物相互作用】

本品主要通过 CYP2C8、CYP2C9、CYP3A 代谢。另外本品是 OATP1B1、OATP1B3 的底物。

(1) 配伍禁忌（禁止合并用药）

药物名称等	临床症状与处理方法	机制及危险因素
环孢素	有合并用药后导致本品的血	基于左述药物 OATP1B1、OATP1B3、

	药浓度升高的报道。（参照“药代动力学”项）	CYP2C8、CYP2C9 和 CYP3A 的抑制作用。
利福平		基于左述药物 OATP1B1 和 OATP1B3 的抑制作用。

（2）配伍注意（合并用药时需要注意）

药物名称等	临床症状与处理方法	机制及危险因素
HMG-CoA 还原酶抑制剂 普伐他汀钠 辛伐他汀 氟伐他汀钠等	容易引发伴随肾功能急剧恶化的横纹肌溶解症。一旦出现主观症状（肌肉疼痛、乏力）、发现肾功能恶化（如 CK 升高、血/尿肌红蛋白升高及血清肌酐升高等）时应立即中止用药。	危险因素：肾功能相关实验室检查值异常的患者
硫酸氢氯吡格雷	有合并用药导致本品血药浓度升高的报道，故合用时可根据需要酌情减少本品的用量。此外，还应慎重判断本品增加用量时的必要性。（参照“药代动力学”项）	基于左述药物 CYP2C8 和 OATP1B1 的抑制作用。
克拉霉素 HIV 蛋白酶抑制剂 利托那韦等		基于左述药物 CYP3A、OATP1B1 和 OATP1B3 的抑制作用。
氟康唑	据报道，合并用药可导致本品的血药浓度升高。（参照“药代动力学”项）	基于左述药物 CYP2C9 和 CYP3A 的抑制作用。
阴离子交换树脂 考来烯胺 考来替兰	可能会导致本品的血药浓度降低，故建议在合并用药时尽量在间隔时间给药。	同时给药可能会导致本品与左述药物结合，导致吸收降低。
强效 CYP3A 诱导剂 卡马西平 苯巴比妥 苯妥英 含有贯叶连翘（圣约翰草）的食品等	可能会导致本品的血药浓度降低，使本品的药效减弱。	左述药物的强效 CYP3A 诱导作用可促进本品的代谢。

【药物过量】

药物过量尚无特殊治疗措施。一旦出现药物过量，应根据需要采取对症治疗及支持性治疗措施。由于本品血浆蛋白结合率高，所以血液透析不能明显增加本品的清除。

【临床药理】

药效学

- （1）临床疗效参见“临床试验”项。
- （2）对 56 例健康成人，采用交叉设计，单次口服给予本品 0.4 mg、1.6 mg、莫西沙星（阳性对照）400mg 及安慰剂，研究其对心电图的影响，结果显示佩玛贝特不会导致 QTcI 间期的延长。

药代动力学

1. 血药浓度

（1）单次给药

健康成年男性（16 例）在空腹状态下单次口服本品 0.1mg 时，血药浓度随时间的变化及药代动力学参数如下所示。

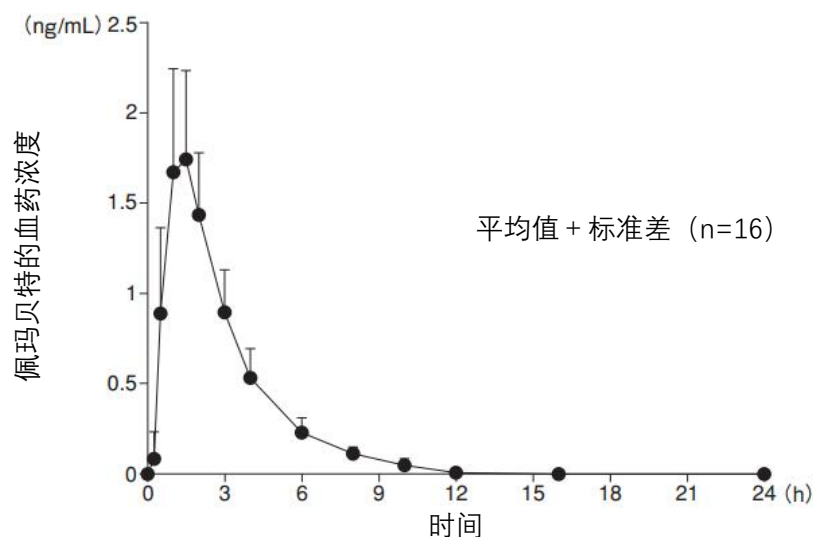


图 健康成年男性空腹单次口服用药时血药浓度随时间的变化

表 1 健康成年男性空腹单次口服用药时的药代动力学参数

C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-inf} (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
1.82±0.54	5.75±1.50	1.50(1.00,2.00)	1.88±0.31

C_{max} 、 AUC_{0-inf} 、 $t_{1/2}$: 平均值±标准差

t_{max} : 中位数 (最小值, 最大值)

n=16

(2) 连续给药

健康成年男性 (8 例) 口服本品 0.2mg/日或 0.4mg/日, 每日 2 次 (早餐和晚餐后), 连续 7 日, 给药第 1 日和第 7 日的药代动力学参数如下所示。血药浓度在第 2 日达到稳态。 $AUC_{0-\tau}$ 的累积系数 (连续给药/首次给药, 平均值±标准差) 分别为 1.0997 ± 0.0688 和 1.1169 ± 0.1814 。

表 2 健康成年男性连续口服用药时的药代动力学参数

本品给药量	测定时间	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
0.2mg/日 每日 2 次	第 1 日	1.401±0.249	4.884±1.201	2.000 (1.00,3.00)	-
	第 7 日	1.593±0.366	5.404±1.515	2.000 (1.00,3.00)	1.528±0.402
0.4mg/日 每日 2 次	第 1 日	2.968±0.905	10.975±2.335	2.000 (1.00,3.00)	-
	第 7 日	3.572±1.021	12.207±2.900	2.000 (1.00,3.00)	1.708±0.158

C_{max} 、 $AUC_{0-\tau}$ 、 $t_{1/2}$: 平均值±标准差, -: 未算出

t_{max} : 中位数 (最小值, 最大值)

n=8

在健康中国成年男性 (20 例) 进行的 I 期临床试验中, 每日 2 次, 连续 7 日服用本品 0.2mg/日或 0.4mg/日, 未观察到明显的药物蓄积, 两给药组均于第 2 日达到稳态。该试验结果显示, 本品在中国人和日本人之间不存在显著药代动力学差异。

(3) 饮食的影响

健康成年男性（16 例）单次口服本品 0.1mg 时，餐后给药/空腹给药的 C_{max} 和 $AUC_{0-\tau}$ 几何平均值比 [90%置信区间] 分别为 0.873 [0.803,0.950] 和 0.911 [0.863,0.961]。

2. 吸收

健康成年男性（8 例）单次口服本品 0.2mg 时，本品的绝对生物利用度为 61.5%。

3. 血浆蛋白结合率

佩玛贝特的人血浆蛋白结合率在 99%以上。（体外）

4. 代谢

（1）健康成年男性（8 例）单次口服 ^{14}C -佩玛贝特时，血浆中的主要代谢产物为苜位氧化物和二羧酸体的葡萄糖醛酸结合物与 N-脱烷基化物的混合物。

（2）佩玛贝特是 CYP2C8、CYP2C9、CYP3A4、CYP3A7、UGT1A1、UGT1A3 和 UGT1A8 的底物（体外）。

5. 排泄

（1）健康成年男性（7 例）单次口服 ^{14}C -佩玛贝特时，给药后 216 小时内分别有 14.53%和 73.29%的放射性给药物经尿液和粪便排泄。

（2）佩玛贝特是 P-gp、BCRP、OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 和 NTCP 的底物（体外）。

6. 药物相互作用

（1）与环孢素、利福平、氯吡格雷、克拉霉素、氟康唑合并用药

健康成年人合用本品与各种药物时，对药代动力学参数等的影响如下表所示。

表 3 本品与各种药物合并用药时对药代动力学参数等的影响

合用药物	合用药物 给药量	本品 给药量	测定 对象	几何平均值之比 [90%置信区间] (合并用药/单独给药)	
				C_{max}	AUC_{0-inf}
环孢素	600mg 单次	0.4mg 单次	本品	8.9644 [7.5151,10.6931] n=14	13.9947 [12.6175,15.5223] n=12
利福平	600mg 单次	0.4mg 单次	本品	9.4336 [8.3626,10.6419] n=20	10.9009 [9.9154,11.9844] n=17
	600mg/日 每日1次 10日 单独给药	0.4mg 单次 单独给药	本品	0.3792 ^{a)} [0.3378,0.4257] n=20	0.2221 ^{a)} [0.2065,0.2389] n=16
氯吡 格雷	300mg 单次 第4日	0.4mg 单次 第4日	本品	1.4855 [1.3915,1.5858] n=20	2.3728 [2.2473,2.5052] n=20
	75mg/日 每日1次 5日 第5~9日	0.4mg 单次 第7日	本品	1.3415 [1.2583,1.4302] n=20	2.0876 [1.9811,2.1998] n=20
克拉 霉素	1000mg/日 每日2次 8日	0.4mg 单次	本品	2.4246 [2.1632,2.7174] n=18	2.0975 [1.9158,2.2964] n=17

酮康唑	400mg/日 每日1次 11日	0.4mg 单次	本品	1.4409 [1.2899,1.6096] n=19	1.7891 [1.6638,1.9239] n=17
-----	------------------------	-------------	----	-----------------------------------	-----------------------------------

本品：佩玛贝特

a) 在利福平重复给药后单独服用本品时/在利福平重复给药前单独服用本品时的 $C_{\max}$ 和 $AUC_{0-\infty}$ 几何平均值比 [90%置信区间]

(2) 与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合并用药

健康成年男性合用本品与 HMG-CoA 还原酶抑制剂时，对药代动力学参数的影响如下表所示。

表 4 本品与各种药物合并用药时对药代动力学参数的影响

合用 药物	合用药物 给药量	本品 给药量	测定 对象	几何平均值比 [90%置信区间] (合并用药时/单独给药时)	
				$C_{\max}$	$AUC_{0-\tau}$
阿托伐 他汀	20mg/日 每日1次 7日	0.4mg/日 每日2次 7日	本品 (n=18)	1.166 [1.069,1.272]	1.098 [1.016,1.187]
			阿托伐他汀 (n=18)	1.032 [0.960,1.109]	0.934 [0.851,1.024]
			α -羟基阿托伐他汀 (n=18)	0.875 [0.826,0.927]	0.784 [0.736,0.836]
辛伐 他汀	20mg/日 每日1次 7日	0.4mg/日 每日2次 7日	本品 (n=18)	1.230 [1.090,1.388]	1.125 [0.997,1.270]
			辛伐他汀 (n=19)	0.858 [0.660,1.114]	0.846 [0.722,0.992]
			辛伐他汀开环酸 (n=19)	0.626 [0.541,0.725]	0.405 [0.345,0.475]
匹伐 他汀	4mg/日 每日1次 7日	0.4mg/日 每日2次 7日	本品 (n=18)	1.061 [0.970,1.160]	1.122 [1.041,1.209]
			匹伐他汀 (n=18)	1.011 [0.973,1.050]	1.036 [1.007,1.066]
普伐 他汀	20mg/日 每日1次 7日	0.4mg/日 每日2次 7日	本品 (n=18)	1.058 [0.964,1.162]	1.057 [1.013,1.102]
			普伐他汀 (n=18)	1.107 [0.908,1.351]	1.065 [0.922,1.231]
氟伐 他汀	60mg/日 每日1次 7日	0.4mg/日 每日2次 7日	本品 (n=18)	1.181 [1.080,1.290]	1.207 [1.144,1.274]
			氟伐他汀 (n=18)	0.989 [0.790,1.239]	1.151 [1.057,1.253]
瑞舒伐 他汀	20mg/日 每日1次 7日	0.4mg/日 每日2次 7日	本品 (n=24)	1.106 [1.048,1.167]	1.110 [1.046,1.177]
			瑞舒伐他汀 (n=24)	1.092 [1.016,1.174]	1.025 [0.964,1.091]

(3) 本品分别与地高辛、华法林合用时，佩玛贝特对这些药物的药代动力学无影响。

注) 本品已获批准的用法用量为每次 0.1mg、每日 2 次口服用药, 最高每次 0.2mg、每日 2 次。(参照“用法用量”项)

7. 脂肪肝患者和肝硬化患者的药代动力学

脂肪肝患者和肝硬化患者(共 24 例) 单次口服本品 0.2mg 时, 药代动力学参数相对于肝功能正常者的比值如下表所示, 与肝功能正常组相比, 脂肪肝患者组和肝硬化患者组的暴露量升高。

表 5 脂肪肝患者和肝硬化患者组与肝功能正常组 (n=8) 的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 几何平均值之比 [90%置信区间]

	$C_{\max}$	AUC_{0-t}
脂肪肝患者组 (n=10)	1.198 [0.819,1.750]	1.194 [0.836,1.707]
轻度肝硬化患者组 Child-Pugh 分级 A 级 (n=8)	2.329 [1.561,3.475]	2.076 [1.425,3.026]
中度肝硬化患者组 Child-Pugh 分级 B 级 (n=6)	3.882 [2.520,5.980]	4.191 [2.790,6.294]

8. 肾功能障碍者的药代动力学

(1) 肾功能障碍者(轻度、中度、重度或终末期肾衰竭)(30 例) 单次口服本品 0.2mg 时, 药代动力学参数相对于肾功能正常者的比值如下表所示, 与肾功能正常组相比, 肾功能障碍组的暴露量升高, 但暴露量的升高并不依赖于肾功能障碍的程度。

表 6 各种肾功能障碍组与肾功能正常组 (n=8) 的 $C_{\max}$ 和 AUC_{0-t} 几何平均值之比 [90%置信区间]

	$C_{\max}$	AUC_{0-t}
轻度肾功能障碍组 [$50 \leq C_{cr} < 80 \text{ mL/min}$] (n=8)	1.644 [1.155,2.342]	1.629 [1.161,2.287]
中度肾功能障碍组 [$30 \leq C_{cr} < 50 \text{ mL/min}$] (n=8)	1.093 [0.767,1.556]	1.154 [0.822,1.620]
重度肾功能障碍组 [$C_{cr} < 30 \text{ mL/min}$] (n=7)	1.545 [1.072,2.228]	1.296 [0.913,1.841]
终末期肾衰竭组 [正在接受血液透析治疗] (n=7)	1.258 [0.872,1.813]	1.607 [1.131,2.282]

(2) 对有肾功能障碍(重度肾功能障碍($eGFR < 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 或透析) 和轻度~中度肾功能障碍($30 \leq eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$)) 的甘油三酯(TG) 水平偏高的血脂异常患者, 本品 0.2mg/日分 1 日 2 次, 于早晚给药 12 周。关于 12 周时的 $AUC_{0-\tau}$, 重度肾功能障碍组/轻度~中度肾功能障碍组(对照组) 的几何平均值之比及其 90%置信区间如下表所示, 重度肾功能障碍者未见暴露的增加。

表 7 重度肾功能障碍组 (n=8) /轻度~中度肾功能障碍组 (n=7) 的 $AUC_{0-\tau}$ 的几何平均值之比 [90%置信区间]

	AUC _{0-τ} 的几何平均值之比 [90%置信区间]
重度肾功能障碍组 [eGFR<30mL/min/1.73m ² 或透析]	0.9177 [0.6198,1.3587]

此外，血浆中药代动力学参数见下表。

表 8 有肾功能障碍且 TG 偏高的血脂异常患者中
重复口服给药时的药代动力学参数

	C _{max} (ng/ml)	AUC _{0-τ} (ng · h/ml)
轻度至中度肾功能障碍患者 [30≤eGFR<60mL/min/1.73m ²] (n=7)	2.4483 ± 0.9535	8.6994 ± 4.0397
重度肾功能障碍患者 [eGFR<30mL/min/1.73m ²] (n=4)	2.0508 ± 0.6588	7.4130 ± 3.9548
重度肾功能障碍患者 [透析] (n=4)	1.8798 ± 0.5728	8.4470 ± 3.3054

平均值±标准差

【临床试验】

1. 以非诺贝特作为对照药的 II/III 期验证性试验

TG 偏高且 HDL-胆固醇偏低的血脂异常患者每日 2 次（早餐和晚餐后）服用安慰剂、本品 0.2mg/日或 0.4mg/日，或每日 1 次（早餐后）服用微粉化非诺贝特胶囊 100mg/日或 200mg/日（相当于片剂 80mg/日或 160mg/日），给药 12 周时，空腹血清 TG 变化率如下表所示，证实了本品的各给药组相对于安慰剂组的优效性、本品 0.2mg/日和 0.4mg/日组相对于微粉化非诺贝特胶囊 200mg/日组的非劣效性。

表 9 安慰剂组与本品各给药组的空腹血清 TG 变化率

给药组 及空腹血清 TG 基线 ^{a)} (mg/dL)	空腹血清 TG 变化率 ^{b)}	
	相对于基线的变化率 ^{c)} (%)	vs 安慰剂的变化率差值 ^{d)} (%)
安慰剂 346.1±130.9, n=43	-2.775 [-11.783,6.233]	-
本品 0.2mg/日 367.2±153.6, n=128	-46.766 [-49.985,-43.547]	-43.991** [-55.455,-32.528]
本品 0.4mg/日 362.6±158.5, n=84	-51.902 [-55.841,-47.963]	-49.127** [-60.922,-37.333]

a) 平均值±标准差

b) 以全部给药组的基线值为协变量，将给药 8、10、12 周作为重复时间点的重复测量协方差分析（省略本品 0.1mg/日组的结果。）

c) 最小二乘平均值 [95%置信区间]

d) 最小二乘平均值 [调整 95%置信区间] **：p≤0.01（Dunnett 检验）

表 10 本品各给药组与微粉化非诺贝特胶囊各给药组的空腹血清 TG 变化率

给药组 及空腹血清 TG	空腹血清 TG 变化率 ^{b)}	
	相对于基线的	vs 微粉化非诺贝特胶囊

基线 ^{a)} (mg/dL)	变化率 (%)	200mg/日组 ^{c)} 的变化率差值 (%)
本品 0.2mg/日 367.2±153.6, n=128	-46.690 [-49.904,-43.477]	4.844 [0.388,9.299]
本品 0.4mg/日 362.6±158.5, n=84	-51.836 [-55.768,-47.903]	-0.302 [-5.300,4.696]
微粉化非诺贝特胶囊 100mg/日 ^{c)} 362.0±135.1, n=85	-38.261 [-42.230,-34.291]	-
微粉化非诺贝特胶囊 200mg/日 ^{c)} 347.3±123.8, n=140	-51.534 [-54.616,-48.452]	-

a) 平均值±标准差

b) 以全部给药组的基线值为协变量，将给药 8、10、12 周作为重复时间点的重复测量协方差分析（省略本品 0.1mg/日组的结果。）

最小二乘平均值 [95%置信区间] 非劣效性阈值：10%

c) 微粉化非诺贝特胶囊剂 100mg、200mg 相当于片剂 80mg、160mg

另外，LDL-胆固醇随时间的变化如下表所示。

表 11 各组 LDL-胆固醇随时间的变化

	安慰剂组	本品组		微粉化非诺贝特胶囊组	
		0.2mg/日	0.4mg/日	100mg/日	200mg 日
基线	133.8 ±33.9 (43)	131.4 ±35.5 (128)	125.9 ±33.5 (84)	133.8 ±35.9 (85)	133.8 ±36.1 (140)
4周时	130.2 ±32.0 (43)	143.2 ±33.0 (127)	139.5 ±29.6 (83)	142.2 ±34.1 (83)	136.5 ±30.5 (139)
8周时	137.8 ±32.3 (43)	147.8 ±35.7 (124)	141.7 ±30.6 (83)	148.2 ±32.6 (81)	135.8 ±30.9 (136)
12周时	131.8 ±33.3 (43)	149.1 ±33.3 (122)	144.8 ±32.2 (80)	148.8 ±32.5 (79)	137.0 ±32.3 (128)

平均值±标准差 (mg/dL) (例数)

2. 以非诺贝特为对照的 III 期验证性试验

TG 偏高且 HDL-胆固醇偏低的血脂异常患者每日 2 次（早餐和晚餐后）服用本品 0.2mg/日或 0.4mg/日，或每日 1 次（早餐后）服用非诺贝特片 106.6mg/日，给药 24 周时，空腹血清 TG 变化率如下表所示，证实本品各给药组相对于非诺贝特片 106.6mg/日组的非劣效。

表 12 本品各给药组与非诺贝特片组的空腹血清 TG 变化率

给药组 及空腹血清 TG 基线 ^{a)} (mg/dL)	空腹血清 TG 变化率 ^{b)}	
	相对于基线的 变化率 (%)	vs 非诺贝特片 106.6mg/日组的 变化率差值 (%)
本品 0.2mg/日 242.4±53.3, n=73	-46.226 [-50.122,-42.329]	-6.541 [-12.004,-1.078]
本品 0.4mg/日 233.3±60.8, n=74	-45.850 [-49.678,-42.023]	-6.166 [-11.576,-0.755]

非诺贝特片 106.6mg/日) 235.6±71.7, n=76	-39.685 [-43.511,-35.858]	-
--------------------------------------	------------------------------	---

a) 平均值±标准差

b) 以基线值为协变量, 将给药 8、12、16、20、24 周作为重复时间点的重复测量协方差分析

最小二乘平均值 [95%置信区间] 非劣效性阈值: 10%

另外, LDL-胆固醇随时间的变化如下表所示。

表 13 各组 LDL-胆固醇随时间的变化

	本品组		非诺贝特片 106.6mg/日组
	0.2mg/日	0.4mg/日	
基线	157.8 ±29.2 (73)	154.0 ±27.4 (74)	152.6 ±26.1 (76)
4周时	145.4 ±23.0 (73)	144.2 ±30.6 (74)	142.8 ±27.2 (76)
8周时	145.4 ±24.6 (72)	145.7 ±32.3 (74)	139.7 ±28.8 (76)
12周时	146.3 ±23.9 (71)	144.0 ±33.4 (74)	143.6 ±27.9 (72)
16周时	144.4 ±25.0 (71)	142.0 ±33.0 (74)	138.8 ±30.0 (71)
20周时	145.1 ±21.5 (70)	143.1 ±31.5 (74)	139.0 ±29.4 (70)
24周时	144.6 ±26.5 (69)	147.0 ±32.2 (73)	141.4 ±31.7 (68)
24周时 (LOCF)	144.7 ±25.8 (73)	146.7 ±32.0 (74)	142.2 ±31.5(76)

平均值±标准差

LOCF: 末次观测值结转

3. 以安慰剂和非诺贝特为对照药的 III 期验证性试验(中国)

TG 偏高且 HDL-胆固醇偏低的血脂异常患者每日 2 次于早餐和晚餐餐前或餐后服用安慰剂、本品 0.2mg/日或 0.4mg/日, 或每日 1 次于早餐时服用非诺贝特胶囊 200mg/日, 连续给药 12 周, 对给药后 8 周和 12 周的空腹血清 TG 变化率用混合效应模型进行了分析, 结果如下表所示, 证实了本品的各给药组相对于安慰剂组的优效性、本品各给药组相对于非诺贝特胶囊 200mg/日组的非劣效性。另外, 证实了本品 0.4mg/日给药组相对于非诺贝特胶囊 200mg/日组的优效性。

表 14 安慰剂组、本品各给药组与非诺贝特胶囊组的空腹血清 TG 变化率

给药组及空腹血清 TG 基线 ^{a)} (mg/dL)	空腹血清 TG 变化率 ^{b)}		
	相对于基线的 变化率 ^{c)} (%)	和安慰剂的变化 率差值 ^{d)} (%)	和非诺贝特胶囊 200mg/日组 的变化率差值 ^{e)} (%)
安慰剂 314.04±135.567、n=50	6.5 [-9.6, 22.6]	—	—
本品 0.2mg/日 332.97±100.338、n=99	-34.1 [-43.1, -25.2]	-40.7** [-57.4, -23.9]	-3.6 [-13.5, 6.2]
本品 0.4mg/日 302.87±87.289、n=97	-44.0 [-52.9, -35.2]	-50.6** [-67.3, -33.9]	-13.5** [-23.6, -3.5]
微粉化非诺贝特胶囊 200mg/日 323.06±108.630、n=98	-30.5 [-39.2, -21.8]	—	—

n: FAS 例数

a) 平均值±标准差

b) 混合效应模型以治疗、随访(第 8 周和第 12 周)、当前他汀类药物治疗使用情况(未接受他汀类药物治疗与目前接受他汀类药物治疗)和研究中心作为固定效应, 基线 TG 值作

为协变量，受试者作为随机效应，假设安慰剂和积极治疗之间存在异方差。

- c) 最小二乘平均值 [95%置信区间]
- d) 最小二乘平均值 [95%置信区间] 对优效性比较的 p 值: **p≤0.01
- e) 最小二乘平均值 [95%置信区间] 对优效性比较的 p 值: **p≤0.01 非劣效性阈值: 15%

4. 在TG偏高的血脂异常患者中开展的III期长期给药试验

TG 偏高的血脂异常患者每日 2 次（早餐和晚餐前或餐后服用本品 0.2mg/日（疗效不理想时可以在 12 周以后适当增量至 0.4mg/日），给药 52 周，结果显示第 24 和 52 周时 [应用 LOCF（末次观测值结转）法] 空腹血清 TG 相对于基线（249.7±77.5mg/dL（平均值±标准差，下同），n=189）的变化率分别为-48.77±20.47%和-45.93±21.84%。另外基线 LDL-胆固醇值为 119.3±31.7mg/dL，至第 52 周时为 116.6±29.1mg/dL（n=189）。

5. 在伴有 2 型糖尿病的血脂异常患者中开展的 III 期长期给药试验

伴有 2 型糖尿病的血脂异常患者每日 2 次[早餐和晚餐前或餐后服用安慰剂-本品 0.2mg/日（24 周时由安慰剂改用本品 0.2mg/日）]、服用本品 0.2mg/日或 0.4mg/日，给药 52 周。24 周时和 52 周时（LOCF）空腹血清 TG 变化率如下表所示。

表 15 安慰剂-本品 0.2mg/日组与本品各给药组的空腹血清 TG 变化率（24 周时和 52 周时）

给药组 及空腹血清 TG 基线 ^{a)} (mg/dL)	空腹血清 TG 变化率 ^{b)}		
	时期	相对于基线的 变化率 ^{c)} (%)	vs 安慰剂的变化率差值 ^{d)} (%)
安慰剂(~24 周) 本品0.2mg/日(24周~) 284.3±117.6, n=57	24 周时	-10.814 [-17.933,-3.694]	—
	52 周时	-46.835 [-52.967,-40.704]	—
本品 0.2mg/日 240.3±93.5, n=54	24 周时	-44.347 [-51.656,-37.038]	-33.534 [-45.154,-21.914]
	52 周时	-43.629 [-49.924,-37.334]	-
本品 0.4mg/日 260.4±95.9, n=55	24 周时	-45.093 [-52.283,-37.904]	-34.280 [-45.723,-22.836]
	52 周时	-46.552 [-52.744,-40.360]	-

- a) 平均值±标准差
- b) 以基线值为协变量的协方差分析
应用 LOCF（末次观测值结转）法。
- c) 最小二乘平均值 [95%置信区间]
- d) 最小二乘平均值 [调整 95%置信区间]

【药理毒理】

药理作用

佩玛贝特可选择性与过氧化物酶体增殖物激活受体α（PPARα）结合，调节靶基因的表达，从而发挥降低血浆甘油三酯（TG）浓度、增加 HDL-胆固醇水平、

抗动脉硬化等作用。

毒理研究

遗传毒性

佩玛贝特 Ames 试验、体外 CHL/IU 细胞染色体畸变试验和大鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力与早期胚胎发育毒性试验中，雄性大鼠于交配前 2 周和交配期间至剖检前一天（总计 49~52 天）、雌性大鼠于交配前 2 周至妊娠第 7 天经口给予佩玛贝特 5、15、50 mg/kg/天，未见对雄性动物精子参数的影响，50 mg/kg/天剂量组可见雌性动物黄体数、存活胚胎数轻微减少。以 AUC 计，NOAEL 剂量 15 mg/kg/天约相当于人最大推荐剂量的 26 倍。

在大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠于妊娠第 7~17 天经口给予佩玛贝特可 10、30、100 mg/kg/天（以 AUC 计，约相当于人最大推荐剂量的 21 倍、116 倍、623 倍），各剂量组均可见母体动物的体重增重降低和摄食量减少，未见对胚胎-胎仔发育的影响。

在兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，兔子于妊娠第 6~18 天经口给予佩玛贝特可 1、10、100 mg/kg/天（以 AUC 计，约相当于人最大推荐剂量的 3.7 倍、41.6 倍、2019.8 倍），各剂量组母体动物可见伴随摄食量减少的无便、无尿，100 mg/kg/天剂量组可见母体动物消瘦、体重降低和摄食量减少。10、100 mg/kg/天剂量组可见早产或流产数增加，流产可能是摄食量减少、营养失调导致的继发性变化。各剂量组未见对胚胎-胎仔发育的影响。

在大鼠围产期毒性试验中，大鼠于妊娠第 7 天至哺乳期第 20 天经口给予佩玛贝特 3、10、30 mg/kg/天，各剂量组均有母体动物死亡，哺乳期间母体动物可见体重增重降低和摄食量减少，哺育能力降低（全部幼仔死亡）；10、30 mg/kg/天剂量组新生幼仔可见同类相食、消瘦、体温偏低等，可能继发于母体动物哺育能力的降低；新生幼仔体重、存活率降低，发育过程（耳廓张开、长毛、切牙萌出、眼睑开裂等）可见延迟倾向，翻正反射一过性降低。在另一项大鼠围产期毒性的补充试验中，大鼠于妊娠第 7 天至哺乳期第 20 天经口给予佩玛贝特 0.1、0.3 mg/kg/天，未见母体毒性和子代发育毒性。以 AUC 计，NOAEL 剂量 0.3 mg/kg/天约相当于人最大推荐剂量的 1.8 倍。

致癌性

在小鼠 2 年致癌性试验中，小鼠经口给予佩玛贝特 0.075、0.15、0.3 mg/kg/天（以 AUC 计，雄性小鼠的给药剂量约相当于人最大推荐剂量的 0.42 倍、1.1 倍、4.9 倍，雌性小鼠的给药剂量约相当于人最大推荐剂量的 1.1 倍、2.1 倍、9.1 倍）， ≥ 0.075 mg/kg/天剂量组雌雄小鼠的肝细胞腺瘤发生率增加， ≥ 0.15 mg/kg/天剂量组雄性和 0.3 mg/kg/天剂量组雌性小鼠的肝细胞癌的发生率增加。

在大鼠 2 年致癌性试验中，雄性大鼠经口给予佩玛贝特 0.3、1、3 mg/kg/天（以 AUC 计，约相当于人最大推荐剂量的 1.8 倍、5.2 倍、19 倍），雌性大鼠经口给予佩玛贝特 1、3、10 mg/kg/天（以 AUC 计，约相当于人最大推荐剂量的 5.8 倍、15 倍、61 倍），可见以下肿瘤的发生率增加：3 mg/kg/天剂量组雄性大鼠和 ≥ 1 mg/kg/天剂量组雌性大鼠的肝细胞腺瘤/肝细胞癌； ≥ 0.3 mg/kg/天剂量组雄性大鼠和 ≥ 1 mg/kg/天剂量组雌性大鼠的胰腺腺泡细胞腺瘤； ≥ 0.3 mg/kg/天剂量组雄性大鼠的胰腺腺泡细胞腺瘤； ≥ 1 mg/kg/天剂量组雄性大鼠的睾丸间质细胞腺瘤； ≥ 0.3 mg/kg/天剂量组雄性大鼠和 ≥ 1 mg/kg/天剂量组雌性大鼠的甲状腺滤泡

上皮细胞腺瘤。

AUC 倍数计算参考数值：

*) 与 2 倍于最大临床剂量 0.4 mg/日 (1 日 2 次) 时原形药物 AUC_{0-τ} 的算术平均值 (佩玛贝特与普伐他汀、辛伐他汀、氟伐他汀的药代动力学相互作用研究试验 (K-877-18), 健康成年男性, 15.048 ng·h/mL) 的数值 (30.096 ng·h/mL) 的比率

【贮藏】

密封, 不超过 30℃ 保存。

分割后应室温防潮保存, 并在 4 个月内服用。

【包装】

聚氯乙烯固体药用硬片及药用铝箔包装, 7 片/板×2 板/盒、7 片/板×4 板/盒、7 片/板×8 板/盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

JX20250042

【批准文号】

国药准字 HJ20250041

【上市许可持有人】

名 称: Kowa Company, Ltd.

注册地址: 6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya, Aichi, JAPAN

【生产企业】

企业名称: Kowa Company, Ltd., Nagoya Factory

生产地址: 18-57, Hatooka 2-chome, Kita-ku, Nagoya, Aichi, JAPAN

【境内责任人】

名 称: 兴和制药 (中国) 有限公司

地 址: 江苏省常州市新北区紫苏路 1 号

邮政编码: 213125

电 话: 400-611-0046

网 址: <http://www.kowashanghai.cn>