

核准日期：2013 年 6 月 26 日

非布司他片说明书

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：非布司他片

英文名称：Febuxostat Tablets

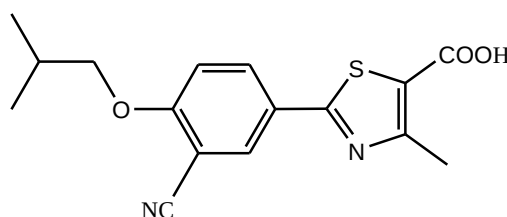
汉语拼音：Feibusita Pian

【成份】

本品活性成份为非布司他。

化学名称：4-甲基-2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-5-噻唑甲酸

化学结构式：



分子式：C₁₆H₁₆N₂O₃S

分子量：316.38

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

适用于痛风患者高尿酸血症的长期治疗。

不推荐用于无临床症状的高尿酸血症。

【规格】

(1) 40 mg (2) 80 mg

【用法用量】

非布司他片的口服推荐剂量为 40 mg 或 80 mg，每日一次。

推荐非布司他片的起始剂量为 40 mg，每日一次。如果 2 周后，血尿酸水平仍不低于 6 mg/dl（约 360 μmol/L），建议剂量增至 80 mg，每日一次。

给药时，无需考虑食物和抗酸剂的影响。

特殊人群

肝功能不全者：轻、中度肝功能不全（Child-Pugh A、B 级）的患者无需调

整剂量。尚未进行重度肝功能不全者（Child-Pugh C 级）使用非布司他的疗效及安全性研究，因此此类患者应慎用非布司他。

肾功能不全者：轻、中度肾功能不全（ Cl_{cr} 30-89 ml/min）的患者无需调整剂量。推荐的非布司他起始剂量为 40 mg，每日一次。如果 2 周后，血尿酸水平仍不低于 6 mg/dl，建议剂量增至 80 mg，每日一次。尚无严重肾功能不全（ Cl_{cr} < 30 ml/min）患者的充足研究数据，因此此类患者应慎用非布司他。

尿酸水平

在开始非布司他治疗 2 周后，就可评估血尿酸水平是否达到目标值（小于 6 mg/dl）。

痛风发作

在服用本品的初期，可能会引起痛风的发作，这是因为血尿酸水平的改变导致组织沉积的尿酸盐被动员出来。为预防服用非布司他起始阶段的痛风发作，建议同时服用非甾体抗炎药或秋水仙碱。预防性治疗的获益可长达 6 个月。

在非布司他治疗期间，如果痛风发作，无需中止服药。应根据患者的个体情况，对痛风进行相应治疗。

【不良反应】

以下信息为国外文献报道：

1. 临床试验经验

由于临床试验是在广泛多样的条件下进行的，所以在临床试验中观察到的某种药物的不良反应发生率不能与临床试验中的另一种药物进行直接比较，也不能反映临床实践中的发生率。

在临床研究中，2757 例痛风的高尿酸血症患者分别接受每次 40 mg 或 80 mg，每日一次非布司他的治疗。40 mg 剂量组中，559 例患者治疗期≥6 个月。80 mg 剂量组中，1377 例患者治疗期≥6 个月，674 例患者治疗期≥1 年，515 例患者治疗期≥2 年。

常见不良反应

三项随机对照临床试验中，在持续 6～12 个月治疗期内，医生判定与试验药物有关的不良反应如下：

表 1 非布司他常见不良反应[#]

不良反应	安慰剂	非布司他		别嘌醇*
	(N = 134)	40 mg/d (N = 757)	80 mg/d (N = 1279)	(N = 1277)
肝功能异常	0.7%	6.6%	4.6%	4.2%

恶心	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
关节痛	0%	1.1%	0.7%	0.7%
皮疹	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

常见不良反应：非布司他治疗组发生率至少为 1%，并且高于安慰剂组至少 0.5% 的不良反应。

* 根据肾功能不全的情况分别给予不同剂量的别嘌醇，其中 100 mg 10 例，200 mg 145 例，300 mg 1122 例。

导致中止治疗最常见的不良反应是肝功能异常，中止治疗发生率分别为：非布司他 40 mg 组 1.8%、80 mg 组 1.2%、别嘌醇组 0.9%。

除了表 1 中的不良反应，尽管头晕在非布司他治疗组中发生率超过了 1%，但高于安慰剂组不足 0.5%。

偶见不良反应

在 II 期和 III 期临床研究中，在给药剂量 40~240 mg 范围内，以下不良反应在受试者中发生率低于 1%：

血液和淋巴系统：贫血、特发性血小板减少性紫癜、白细胞增多/减少、中性粒细胞减少、全血细胞减少、脾肿大、血小板减少。

心脏：心绞痛、心房颤动/心房扑动、心脏杂音、心电图异常、心悸、窦性心动过缓、心动过速。

耳和迷路：耳聋、耳鸣、眩晕。

眼：视力模糊。

胃肠道：腹胀、腹痛、便秘、口干、消化不良、肠胃胀气、大便频繁、胃肠不适、胃炎、胃食管反流病、牙龈痛、咯血、胃酸过多、便血、口腔溃疡、胰腺炎、消化性溃疡、呕吐。

全身和给药部位：虚弱、胸痛/胸部不适、浮肿、疲劳、感觉异常、步态异常、流行性感类症状、肿块、疼痛、口渴。

肝胆系统：胆结石/胆囊炎、肝脂肪变性、肝炎、肝肿大。

免疫系统：过敏反应。

感染：带状疱疹。

并发症：挫伤。

代谢及营养：厌食、食欲降低/增加、脱水、糖尿病、高胆固醇血症、高血糖、高血脂、高甘油三酯血症、低钾血症、体重减轻/增加。

肌肉骨骼和结缔组织：关节炎、关节僵硬、关节肿胀、肌肉痉挛/抽搐/紧张/无力、骨骼痛/僵硬、肌痛。

神经系统：味觉异常、平衡异常、脑血管意外、Guillain-Barré 综合征、头痛、轻偏瘫、感觉迟钝、嗅觉减退、腔隙性脑梗死、昏睡、精神障碍、偏头

痛、感觉异常、嗜睡、短暂性脑缺血发作、震颤。

精神疾病：烦躁、焦虑、抑郁、失眠、易怒、性欲减退、神经过敏、急性焦虑症、人格改变。

泌尿系统：血尿症、肾结石、尿频、蛋白尿、肾功能衰竭、肾功能不全、尿急、尿失禁。

生殖系统和乳房：乳房疼痛、勃起功能障碍、男性乳房发育症。

呼吸、胸、纵隔：支气管炎、咳嗽、呼吸困难、鼻衄、鼻腔干燥、鼻窦分泌过多、咽部水肿、呼吸道充血、喷嚏、咽喉发炎、上呼吸道感染。

皮肤及皮下组织：脱发、血管性水肿、皮炎、皮肤划痕症、瘀斑、湿疹、毛发颜色改变、毛发生长异常、多汗症、脱皮、瘀点、光过敏、瘙痒症、紫癜、皮肤变色/色素沉着、皮损、皮肤气味异常、荨麻疹。

血管：面红、热潮红、高血压、低血压。

实验室指标：活化部分凝血活酶时间延长、肌酸升高、碳酸氢盐减少、钠增多、脑电图异常、血糖升高、**胆固醇升高**、**甘油三酯升高**、淀粉酶升高、钾增多、促甲状腺激素升高、血小板计数降低、红细胞比容降低、血红蛋白降低、红细胞平均体积增加、红细胞减少、肌酐升高、血尿素升高、血尿素氮/肌酐比值升高、肌酸磷酸激酶增加、碱性磷酸酶升高、乳酸脱氢酶升高、前列腺特异性抗原增加、尿量增多/减少、淋巴细胞计数减少、嗜中性粒细胞计数减少、白细胞升高/降低、凝血试验异常、低密度脂蛋白增高、凝血酶原时间延长、管型尿、尿白细胞阳性、尿蛋白阳性。

心血管风险

在随机对照及长期扩展性研究中，心血管事件和死亡是 APTC (Anti-Platelet Trialists' Collaborations) 预先确定的终点（包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中）之一。在随机对照的 III 期试验中，每 100 例患者一年 APTC 事件的发生率分别是：安慰剂组 0(95% CI 0.00-6.16)、非布司他 40 mg 组 0(95% CI 0.00-1.08)、非布司他 80 mg 组 1.09(95% CI 0.44-2.24)、别嘌醇组 0.60(95% CI 0.16-1.53)。

在长期扩展性研究中，APTC 事件的发生率分别是：非布司他 80mg 组 0.97 (95% CI 0.57-1.56)，和别嘌醇组 0.58 (95% CI 0.02-3.24)。

总之，相比于别嘌醇组，非布司他治疗组具有较高的 APTC 事件发生率，但与非布司他的因果关系还未确定。服药时应监测心肌梗死和脑卒中的症状和体征。

2. 产品上市后经验

对非布司他上市后使用中的不良反应进行了甄别。由于这些不良反应是从

未知数量的患者中自发报告的，因此不可能准确评估其发生频率或判定其与药物的因果关系。

肝胆异常：肝功能衰竭（有些是致命的）、黄疸、肝功能检查结果严重异常、肝脏疾病。

免疫系统：过敏反应。

肌肉骨骼和结缔组织：横纹肌溶解症。

精神异常：包括攻击性倾向的精神病行为。

泌尿系统：肾小管间质性肾炎。

皮肤和皮下组织：全身性皮疹，Stevens Johnson 综合征，皮肤过敏反应。

【禁忌】

本品禁用于正在接受硫唑嘌呤、巯嘌呤治疗的患者。

【注意事项】

痛风发作

在服用非布司他的初期，经常出现痛风发作频率增加。这是因为血尿酸浓度降低，导致组织中沉积的尿酸盐动员。为预防治疗初期的痛风发作，建议同时服用非甾体类抗炎药或秋水仙碱。

在非布司他治疗期间，如果痛风发作，无需中止非布司他治疗。应根据患者的具体情况，对痛风进行相应治疗。

心血管事件

在随机对照研究中，相比使用别嘌醇，使用非布司他治疗的患者发生心血管血栓事件（包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中）的概率较高，其中非布司他为 0.74/100 例患者一年（95% CI: 0.36-1.37），别嘌醇为 0.60/100 例患者一年（95% CI: 0.16-1.53）。尚未确定非布司他与心血管血栓事件的因果关系。用药时注意监测心肌梗死和脑卒中的症状及体征。

肝脏的影响

已有患者服用非布司他后出现致死性和非致死性肝脏衰竭的上市后报告，尽管这些报告内确定它们之间因果关系的信息尚不充分。在随机对照研究中，观察到转氨酶可升高至正常范围值上限（ULN）的 3 倍以上（非布司他、别嘌醇治疗组的发生率分别为 AST：2%，2%；ALT：3%，2%）。这些转氨酶升高无剂量-效应关系。

首次使用非布司他之前患者应该进行一次肝功能测试（血清谷丙转氨酶[ALT]、天冬氨酸转移酶[AST]、碱性磷酸酶和总胆红素），将此结果作为基线水平。

对报告有疲劳、食欲减退、右上腹不适、酱油色尿或黄疸等可能表明肝损

害症状的患者应及时进行肝功能检测。在临床方面，如果患者被发现有肝功能异常（ALT 超过参考范围上限的 3 倍以上），应该中止服药，并调查以确定可能的原因。非布司他不应该重新用于这些肝功能检查异常并没有其他合理解释的患者。

若患者的血清 ALT 超过参考范围的 3 倍以上，并且其血清总胆红素超过参考范围的 2 倍以上，同时排除其他的病因，则该患者此时正处于严重的药物诱发性肝损害的危险之中，这些患者不应该再重新使用非布司他。对于那些血清 ALT 或胆红素升高幅度较小且有其他合理解释的患者来说，采用非布司他治疗需慎重。

继发性高尿酸血症

尚无本品应用于继发性高尿酸血症患者（包括器官移植受体）的研究，因此不建议将本品应用于尿酸盐大量升高的患者（如恶性疾病、Lesch-Nyhan 综合征）。少数病例显示，尿中黄嘌呤浓度明显升高后可在泌尿道沉积。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

孕妇

FDA 妊娠安全分类为 C 类：在孕妇中未进行充分的对照研究。所以唯有确认潜在益处大于对胎儿风险时，妊娠期间才能使用非布司他。

口服给予大鼠和家兔 48 mg/kg（按体表面积换算，分别相当于人用剂量 80 mg/d 时血浆暴露量的 40 和 51 倍）非布司他时，在器官形成期末显示致畸性。然而，在器官形成期和哺乳期，大鼠口服剂量达到 48 mg/kg（按体表面积换算，相当于人用剂量 80 mg/d 时血浆暴露量的 40 倍）时，可导致新生大鼠死亡率增高和减少新生大鼠体重增加。

哺乳期妇女

对大鼠的研究发现非布司他可经乳汁排泄。但尚不知非布司他是否会经人乳排泄。由于很多药物可分泌到乳汁，因此哺乳期妇女应慎用本品。

【儿童用药】

尚未确定本品治疗 18 岁以下患者的安全性和有效性。

【老年用药】

老年患者无需调整剂量。据国外文献报道，在非布司他临床研究中，65 岁及以上者占受试者总数的 16%，75 岁及以上者占 4%。比较不同年龄组的受试者，在有效性和安全性方面无临床显著性差异，但不排除有些老年患者对本品较敏感。老年受试者（65 岁及以上）多次口服非布司他后， C_{max} 、 AUC_{24} 与年轻受试者（18~40 岁）相似。

【药物相互作用】

1. 黄嘌呤氧化酶底物类药物

非布司他是一种黄嘌呤氧化酶（XO）抑制剂。根据一项在健康受试者上开展的药物相互作用研究，非布司他改变茶碱(XO的一种底物)在人体内的代谢。因此，非布司他与茶碱联用时应谨慎。

尚无非布司他与其他通过 XO 代谢的药物（如硫唑嘌呤、巯嘌呤）相互作用的研究。由非布司他引起的 XO 抑制可能会提高这些药物在血浆中的浓度，从而导致中毒。因此非布司他禁用于正在接受硫唑嘌呤或巯嘌呤治疗的患者。

2. 细胞毒类化疗药物

未进行非布司他与细胞毒类化疗药物的相互作用研究。用细胞毒类药物化疗期间使用非布司他的安全性数据未知。

3. 体内药物相互作用研究

基于在健康受试者体内进行的药物相互作用研究，非布司他与秋水仙碱、萘普生、吲哚美辛、氢氯噻嗪、华法林、地昔帕明合用时无显著相互作用。因此，非布司他可与这些药物联用。

【药物过量】

对健康受试者的研究表明，在连续服用 300 mg/d 的非布司他 7 天时未发现剂量限制性毒性。临床研究中尚无本品过量的报道。如病人服用本品过量应接受对症治疗以及支持疗法。

【药理毒理】

药理作用

非布司他为 2-芳基噻唑衍生物，是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂，通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度。非布司他常规治疗浓度下不会抑制其他参与嘌呤和嘧啶合成与代谢的酶。

药效学

对尿酸和黄嘌呤浓度的影响：健康受试者服用非布司他后，24 小时平均血清尿酸浓度出现剂量依赖性降低，黄嘌呤的血清平均浓度升高。此外，尿酸的每日总排泄量减少。同时，每日尿液中的黄嘌呤总排泄量增多。非布司他每日给药量为 40mg 和 80mg 时，24 小时平均血清尿酸浓度的降低率为 40%-55%。

对心脏复极化的影响：分别以健康受试者和痛风患者为试验对象进行试验，通过测定 QTc 间期评估本品对心脏复极化的影响。本品每日最高剂量达 300mg，稳态时对 QTc 间期无影响。

毒理研究

重复给药毒性：在12个月Beagle犬毒性试验中，剂量为15mg/kg剂量时(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的4倍)在肾脏中有黄嘌呤结晶沉淀及结石。类似的情况也出现在大鼠6个月试验中，在48mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的35倍)剂量时有黄嘌呤结晶沉淀。

遗传毒性：非布司他在有或无代谢活化时，CHL 细胞染色体畸变试验结果阳性。非布司他 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、L5178Y 小鼠淋巴瘤细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验、大鼠程序外 DNA 合成试验、大鼠骨髓细胞微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：非布司他经口给药剂量达48mg/kg/d(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的35倍)时，对雄雌大鼠生育力和生殖行为未见明显影响。

妊娠大鼠与家兔器官形成期经口给予非布司他剂量达到48mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量40-51倍)，未见致畸作用。妊娠大鼠围产期经口给予48mg/kg(约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量40-51倍)，可见幼仔出生死亡率增加、体重降低。

致癌性：F344 大鼠和 B6C3F1 小鼠为期两年的致癌试验中，雄性大鼠和雌性小鼠分别在剂量为24mg/kg(约为人用剂量80mg/d时的血浆暴露量的25倍)和18.75mg/kg(约为人用剂量80mg/d时的血浆暴露量的12.5倍)时可见移行细胞乳头状瘤和膀胱癌。膀胱癌是肾脏和膀胱结石所继发的。

【药代动力学】

据国外文献报道：

在健康受试者中，10~120 mg 剂量范围内，单次和多次给药，非布司他的最大血浆浓度(C_{max})和AUC呈剂量相关性增加。每24小时给予治疗剂量时，体内无蓄积。非布司他的终末消除半衰期($t_{1/2}$)约为5~8小时。通过群体药代动力学分析，非布司他在痛风的高尿酸血症患者中的药代动力学参数与健康受试者相似。

吸收：口服给药后，放射性标记的非布司他的吸收率至少为49%(根据尿液中总回收的放射性标记物)。服药后1~1.5小时能达到最大血浆浓度。多次口服非布司他40 mg/d或80 mg/d， C_{max} 分别是 $1.6 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ ($N=30$) $2.6 \pm 1.7 \mu\text{g/mL}$ ($N=227$)。还未进行非布司他片的绝对生物利用度研究。

服用非布司他80 mg/d并同时进食高脂肪餐，多次给药后 C_{max} 降低49%，AUC降低18%。然而，血清尿酸浓度降低无临床意义(进餐后58%，空腹51%)。因此，非布司他给药无需考虑食物因素。

单剂量给予 80 mg 非布司他合并抗酸剂（包括氢氧化镁、氢氧化铝）的试验提示非布司他吸收延迟（约 1 小时）， C_{max} 降低 31%、 AUC_{∞} 降低 15%。相对于 C_{max} ， AUC 与药效更有相关性，但 AUC 的改变无显著的临床意义。因此，非布司他给药无需考虑抗酸剂因素。

分布：非布司他平均表观稳态分布容积 (V_{ss}/F) 大约是 50 L (CV 约 40%)。血浆蛋白结合率约 99.2%（主要和血清白蛋白结合），40 mg 和 80 mg 剂量的血浆蛋白结合率不变。

代谢：非布司他被广泛代谢，通过与尿苷二磷酸葡萄糖苷酸转移酶 (UGT) 结合，通过细胞色素 P450 (CYP) 系统、非 P450 酶系统进行氧化。UGT 包括 UGT1A1、UGT1A3、UGT1A9 和 UGT2B7，CYP 包括 CYP1A2、2C8 和 2C9。每种酶在非布司他代谢中作用的大小均不明确。异丁基侧链氧化生成了 4 种具有药理学活性的羟基代谢产物，但其在血浆中的浓度比非布司他要低的多。

尿液与粪便检测结果显示，非布司他体内主要代谢产物有：非布司他酰基葡萄糖醛酸苷代谢产物（约剂量的 35%）和氧化代谢产物 67M-1（约剂量的 10%）、67M-2（约剂量的 11%）和 67M-4（约剂量的 14%），其中 67M-4 是由 67M-1 代谢的二次代谢产物。

消除：非布司他通过肝脏和肾脏途径进行消除。口服 ^{14}C 标记的非布司他 80 mg，约 49% 通过尿液排泄，包括非布司他原型（3%）、酰基葡萄糖醛酸苷代谢产物（30%）、已知的氧化代谢产物及其结合物（13%）、其他未知的代谢产物（3%）。除了通过尿液排泄，大约 45% 通过粪便排泄，包括非布司他原型（12%）、酰基葡萄糖醛酸苷代谢产物（1%）、已知的氧化代谢产物及其结合物（25%）、其他未知的代谢产物（7%）。

非布司他平均终末消除半衰期大约为 5~8 小时。

特殊人群

儿童用药：尚未对小于 18 岁的患者进行非布司他的药代动力学研究。

老年人用药：与年轻受试者相比（18~40 岁），老年受试者（65 岁及以上）多次口服非布司他后，非布司他及其代谢物的 C_{max} 和 AUC 相似。血清尿酸浓度下降率在年老与年轻的受试者中也基本一致。老年患者无需调整剂量。

肾功能不全者：在轻度（肌酐清除率 50~80 ml/min）、中度（肌酐清除率 30~49 ml/min）或重度（肌酐清除率 10~29 ml/min）的肾功能不全的健康受试者中，多次服用 80 mg 的非布司他，与肾功能正常受试者（肌酐清除率大于 80 ml/min）相比， C_{max} 无变化， AUC 与半衰期增加，但肾功能不全的 3 组中，结果相似。肾功能不全者平均非布司他 AUC 值是正常者的 1.8 倍，3 种活性代谢物的平均 C_{max} 和 AUC 分别增加到 2 倍和 4 倍。但是，肾功能不全者的血清尿

酸下降率与正常者类似（正常者是 58%，重度肾功能不全者是 55%）。

轻度至中度肾功能不全者的药物剂量无需调整。非布司他的推荐起始剂量为 40 mg，每日一次。服用 2 周后血清尿酸未达到 6 mg/dl 以下者，推荐服用 80 mg。重度肾功能不全者数据不充分，请谨慎使用。

非布司他在肾功能损害末期需要进行透析的患者中未进行研究。

肝功能不全：轻度（Child-Pugh A 级）或者中度（Child-Pugh B 级）肝功能不全者，相对于正常肝功能者，多次服用 80 mg 的非布司他， $C_{\max}$ 与 AUC_{24} （总量与游离态）平均增加了 20%~30%。在不同的组别中，血清尿酸浓度下降率类似（健康组 62%，轻度肝功能不全组 49%，中度肝功能不全组 48%）。轻度与中度肝功能不全者的药物剂量无需调整。尚未对重度肝功能损害者（Child-Pugh C 级）进行研究，此类患者应谨慎使用。

性别：多次口服非布司他，女性比男性的非布司他 $C_{\max}$ 和 AUC_{24} 分别高出 30%和 14%。然而进行体重校正后， $C_{\max}$ 与 AUC 在两性别中相似。此外，性别间的血清尿酸浓度下降率也相似。无需根据性别进行药物剂量调整。

种族：尚未对不同种族进行特殊药代动力学的研究。

药物相互作用：

非布司他对其它药物的影响：

黄嘌呤氧化酶底物类药物-硫唑嘌呤、巯嘌呤和茶碱：非布司他是一个黄嘌呤氧化酶抑制剂。一项以健康受试者为试验对象、旨在评估本品对茶碱药代动力学影响的试验表明，本品与茶碱同时服用将导致尿中茶碱的主要代谢物之一 1-甲基黄嘌呤的含量增大 400 倍。由于人体长期暴露于 1-甲基黄嘌呤的安全性尚不明确，故非布司他与茶碱同时给药时应谨慎。

本品与通过黄嘌呤氧化酶代谢的药物(如硫唑嘌呤和巯嘌呤)的相互作用未进行研究。本品对黄嘌呤氧化酶的抑制可能会导致这些药物血浆浓度升高，进而产生毒性。本品禁用于正在接受硫唑嘌呤、巯嘌呤治疗的患者[见禁忌和药物相互作用]。

硫唑嘌呤和巯嘌呤通过三个主要代谢途径进行代谢，其中一个由黄嘌呤氧化酶介导。虽然未进行本品与硫唑嘌呤和巯嘌呤药物相互作用的研究，但是别嘌呤醇(一个黄嘌呤氧化酶抑制剂)与硫唑嘌呤或巯嘌呤同时给药已发现这些药物血药浓度有显著升高。因为本品是一个黄嘌呤氧化酶抑制剂，所以它可以抑制硫唑嘌呤和巯嘌呤由黄嘌呤氧化酶介导的代谢，导致硫唑嘌呤或巯嘌呤血药浓度升高，可能导致严重毒性。

P450 底物药物：体外研究表明非布司他临床相关浓度时不会抑制 P450 酶 CYP1A2、2C9、2C19、2D6 或 3A4，它也不会诱导 CYP1A2、2B6、2C9、2C19

或 3A4。因此，本品与通过这些 CYP 酶代谢的药物之间不可能有药代动力学相互作用。

其它药物对非布司他的影响：

非布司他通过多种代谢酶以结合和氧化两种方式代谢。每个酶亚型的相关作用还不清楚。本品和抑制或诱导某一特定酶亚型的药物之间一般不会有相互作用。

体内药物相互作用研究：

茶碱：本品与茶碱同时服用时无需调整给药剂量。本品(80mg 每日一次)与茶碱同服将导致茶碱的 C_{max} 和 AUC 分别增大 6%和 6.5%。茶碱的这两个参数变化被认为是无统计学意义或不显著。但是，试验表明，本品对黄嘌呤氧化酶的抑制作用导致经尿排泄的 1-甲基黄嘌呤(茶碱的一种主要代谢物)含量增大约 400 倍。关于人体长期暴露于 1-甲基黄嘌呤的安全性，目前未开展相关试验研究。在决定同服本品与茶碱时，应考虑到 1-甲基黄嘌呤的体内蓄积。

秋水仙素：本品和秋水仙素联合给药时，二者都无需进行剂量调整。本品(40mg，每日一次)与秋水仙素(0.6mg，每日两次)联合给药，导致非布司他 C_{max} 和 AUC₂₄ 分别增加 12%和 7%。此外，秋水仙素(0.6mg，每日两次)与本品(每日 120mg)联合给药，导致 AM 和 PM 给药后 C_{max} 或 AUC 出现小于 11%的变化。这些变化不具临床意义。

萘普生：本品和萘普生联合给药，二者都无需进行剂量调整。本品(80mg，每日一次)与萘普生(500mg，每日两次)联合给药，导致非布司他 C_{max} 和 AUC 分别增加 28%和 40%。该增加无临床意义。而且，萘普生的 C_{max} 或 AUC 均无显著变化(<2%)。

吲哚美辛：本品和吲哚美辛联合给药时，二者都无需进行剂量调整。本品(80mg，每日一次)和吲哚美辛(50mg，每日两次)联合给药，非布司他或吲哚美辛的 C_{max} 或 AUC 未产生任何显著变化(<7%)。

氢氯噻嗪：本品与氢氯噻嗪联合给药时，无需进行剂量调整。本品(80mg)与氢氯噻嗪(50mg)联合给药，非布司他的 C_{max} 或 AUC 未产生任何有临床意义的变化(<4%)，而且血清尿酸浓度未受显著影响。

华法林：华法林与本品联合给药无需进行剂量调整。本品(80mg，每日一次)与华法林联合给药，对健康受试者华法林药代动力学无影响。本品给药也未对 INR 和凝血因子 VII 活性产生影响。

地昔帕明：CYP2D6 底物(如地昔帕明)与本品联合给药，无需进行剂量调整。体外和体内试验表明非布司他是 CYP2D6 的弱抑制剂。非布司他(120mg，每日一次)与地昔帕明(25mg)联合给药导致地昔帕明的 C_{max} (16%)和 AUC(22%)增

加，这与 2-羟基地昔帕明与地昔帕明的代谢比率下降 17%有关(根据 AUC)。

【贮藏】

遮光，密封，不超过 25℃保存。

【包装】

铝塑泡罩包装。

40 mg: 8 片/板，2 板/盒。

80 mg: 6 片/板，1 板/盒。

【有效期】

18 个月

【执行标准】

国家食品药品监督管理局标准 YBH02382013

【批准文号】

40mg 规格: 国药准字 H20130058

80mg 规格: 国药准字 H20130059

【生产企业】

企业名称: 江苏万邦生化医药股份有限公司

生产地址: 江苏省徐州市金山桥开发区综合区洞山南侧

邮政编码: 221004

电话号码: 0516-83817033

传真号码: 0516-83817060

咨询电话: 800-8285865

网 址: www.chianwanbang.com