

"生達" 脂佳[®] 膠囊300公絲 (健菲布脂)

Lipdown[®] Capsules 300mg (Gemfibrozil) "Standard"

衛署藥製字第041332號

1. 學名

Gemfibrozil Capsules 300 mg

2. 成分

每膠囊含有gemfibrozil 300毫克。

3. 劑型

膠囊劑。

4. 臨床特性

4.1 適應症

高脂血症

4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

一般

應先不只一次的檢測血脂濃度，以確定血脂是持續異常的。使用gemfibrozil治療之前，應先嘗試以非藥物的方法控制血脂，包括適當的飲食，飲酒限制，運動及肥胖患者應減肥，並且控制其他可能造成血脂異常的疾病，例如糖尿病或甲狀腺機能低下。病患在治療期間應保持低膽固醇標準飲食。接受gemfibrozil治療時應定期檢測血脂濃度。若經三個月治療後，反應不佳時應停止用藥或增加其輔助療法。

每日建議劑量為900-1200毫克，每日最大劑量為1500毫克。

成人單次劑量為900毫克，於晚餐前30分鐘服用。成人建議劑量為每日1200毫克，分成2次，於早、晚餐前30分鐘服用。(參閱5.3

臨床藥理學)

肝功能不全患者使用(參閱4.3禁忌與4.4警語及注意事項)

腎功能不全患者使用(參閱4.3禁忌與4.4警語及注意事項)

兒童使用

用於兒童患者的安全性及療效性尚未確立。

4.3禁忌(依文獻刊載)

肝功能不全或嚴重腎功能不全患者，先前已存在的膽囊疾病，及對gemfibrozil或其他內含成分過敏者禁用。

服用gemfibrozil時，禁止與下列任一項併用：

- simvastatin
- repaglinide
- dasabuvir
- selexipag

參閱4.4警語及注意事項與4.5藥物交互作用及其他交互作用。

4.4警語及注意事項(依文獻刊載)

膽石病

Gemfibrozil可能會促進膽固醇排泄至膽汁中，而提高形成膽結石的可能性。若懷疑發生膽石病時，應檢查膽囊。但若發現有膽結石，則必須停用gemfibrozil。使用gemfibrozil治療時曾有膽石病病例報告。

HMG-CoA還原酶抑制劑

服用gemfibrozil時，禁止與simvastatin併用。有報告指出，同時服用gemfibrozil及HMG CoA還原酶抑制劑，會引起嚴重的肌炎伴隨肌胺酸激酶(creatin kinase, CK)濃度明顯升高及肌球蛋白尿症(橫紋肌溶解)。對大多數單獨使用兩種藥品，且血脂反應不佳的患者而言，併用gemfibrozil及HMG CoA治療會發生嚴重的肌病變，橫紋肌溶解及急性腎衰竭的危險性大於潛在效益。(參閱4.3禁忌與4.5藥物交互作用及其他交互作用)

抗凝血劑(Anticoagulants)

Gemfibrozil與warfarin併用時應小心謹慎。應減少warfarin的劑量，以維持適當的凝血酶原時間(prothrombin time)，避免發生出血併發症；並且經常檢查凝血酶原時間，直到確定凝血酶原時間之檢測值穩定為止。

CYP2C8受質

Gemfibrozil是CYP2C8抑制劑，因此與CYP2C8受質併用時可能提升其暴露量(參閱4.3禁忌與4.5藥物交互作用及其他交互作用)。

檢查值

在gemfibrozil治療期間罕有肝功能指數(LFTs)上升的情形，這些會異常之檢測包括肝轉胺酶(天門冬胺轉胺酶[AST；血清麩胺草酮轉胺酶(SGOT)]、丙胺酸轉胺酶[ALT；血清麩胺丙酮酸轉胺酶(SGPT)]、鹼性磷酸酶、乳酸脫氫酶(LDH)、肌胺酸激酶(CK)和膽紅素升高。停藥後通常可以恢復正常。因此，建議定期檢測肝功能，如果肝功能持續異常，則應停止gemfibrozil治療。

造血系統(Hematopoietic)

在gemfibrozil治療初期，偶爾有血紅素、紅血球容積和白血球數輕微降低的現象；但在長期治療後會漸趨穩定。嚴重貧血、白血球減少症、血小板減少症、嗜伊紅血球增多及骨髓發育不全等很少發生。因此，治療初期12個月內，應定期測量血球數目。

病患教育

若病患為孕婦、授乳婦女或打算懷孕者，應主動告知醫師。病患服用gemfibrozil時，應被告知知其遵照醫囑的重要性，血脂監測的重要性及回報任何不良反應的重要性。

4.5藥物交互作用及其他交互作用(依文獻刊載)

抗凝血劑(Anticoagulants)

Gemfibrozil與warfarin併用時應小心謹慎。應減少warfarin的劑量，以維持適當的凝血酶原時間(prothrombin time)，避免發生出血併發症；並且經常檢查凝血酶原時間，直到凝血酶原時間穩定為止。

HMG-CoA還原酶抑制劑

服用gemfibrozil時，禁止與simvastatin併用。有報告指出，同時服用gemfibrozil及HMG CoA還原酶抑制劑，會引起嚴重的肌炎及肌球蛋白尿症(橫紋肌溶解)。(參閱4.3禁忌與4.4警語及注意事項)

CYP2C8受質

Gemfibrozil是CYP2C8抑制劑，可能會增加主要由CYP2C8代謝的藥物(例如dabrafenib、enzalutamide、loperamide、montelukast、paclitaxel、pioglitazone、rosiglitazone)的暴露量(參閱4.4警語及注意事項一節)。因此，主要由CYP2C8酵素代謝的藥物若與gemfibrozil併用，可能必須調降前者的劑量。

在健康受試者中，併用gemfibrozil會使repaglinide的曲線下面積(AUC)和血中最高濃度(C_{max})分別增至8.1倍和2.4倍。在同一項研究中，併用gemfibrozil和itraconazole會使repaglinide的AUC和C_{max}分別增至19.4倍和2.8倍。此外，無論併用gemfibrozil或併用gemfibrozil和itraconazole，都會延長其降血糖效果。因此，併用gemfibrozil和repaglinide會增加發生嚴重低血糖的風險，故為使用禁忌(參閱4.3禁忌與4.4警語及注意事項)。

Gemfibrozil與dasabuvir併用時，由於CYP2C8受到抑制，因此會提升dasabuvir的AUC和C_{max}(比值分別為11.3和2.01)。較高的dasabuvir暴露量可能提高QT間期延長的風險，因此禁止併用gemfibrozil與dasabuvir(參閱4.3禁忌與4.4警語及注意事項)。

合併給予gemfibrozil及selexipag會使selexipag的暴露量(AUC)加倍，且使活性代謝物ACT-333679的暴露量(AUC)增加約11倍。Gemfibrozil不得併用selexipag(參閱4.3禁忌)。

當健康志願者在gemfibrozil 600 mg每天二次後接受單劑enzalutamide 160 mg時，enzalutamide加上活性代謝物(N-desmethyl enzalutamide)的AUC增加2.2倍，相關C_{max}則降低16%。Enzalutamide暴露量升高可能會增加癱瘓風險。若認為需要合併給藥，應降低enzalutamide的劑量。(參閱4.4警語及注意事項)

膽汁酸-結合型樹脂

給予病患投與resin-granule藥時(例如colestipol)會降低gemfibrozil的生體可用率。因此建議這類藥物須間隔2小時或以上後再投與。

Colchicine

併用colchicine與gemfibrozil，可能提升神經肌肉毒性與橫紋肌溶解症的相關風險。老年患者及肝功能或腎功能不全的患者，風險也可能增加。

Colchicine停藥後，症狀通常會持續1週至數個月。建議進行臨床與生物性監測，尤其是在剛開始合併治療時。

CYP酵素、UGTA酵素及OATP1B1運輸蛋白的體外研究
體外研究顯示gemfibrozil是CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、有機陰離子運輸多肽(OATP) 1B1及UDP-葡萄糖苷酸甘轉移酶(UGT)1A1和1A3的抑制劑(參閱4.4警語及注意事項)。

4.6 生育力、懷孕與授乳(依文獻刊載)

針對孕婦目前無足夠完整且控制良好的研究。所以懷孕期間，只有在治療效益明顯大於對胎兒的潛在危險時，才能使用gemfibrozil。對授乳婦女的安全性尚未建立。目前尚不知gemfibrozil是否會分泌至人類乳汁中。由於許多藥物都會分泌至乳汁中，因此在開始gemfibrozil治療前應先停止授乳。

4.7 對駕車及操作機器之影響(依文獻刊載)

不明。

4.8 副作用(依文獻刊載)

在赫爾辛基心臟研究初級預防研究的雙盲對照試驗中，共有2046名患者服用gemfibrozil長達5年。該研究顯示，服用gemfibrozil的患者在統計上較常發生的副作用如下：

	Gemfibrozil (N = 2046)	對照組 (N = 2035)
	發生頻率的百分比	
胃腸道反應	34.2	23.8
消化不良	19.6	11.9
腹部疼痛	9.8	5.6
急性盲腸炎	1.2	0.6
心房顫動	0.7	0.1

副作用報告比率超過1%，但兩組之間並無明顯差異的副作用如下：

Gemfibrozil (N = 2046)	對照組 (N = 2035)	
發生頻率的百分比		
腹瀉	7.2	6.5
疲倦	3.8	3.5
噁心/嘔吐	2.5	2.1
濕疹	1.9	1.2
皮疹	1.7	1.3
眩暈	1.5	1.3
便秘	1.4	1.3
頭痛	1.2	1.1

其他與gemfibrozil治療有可能之因果關係的副作用報告如下：

系統	副作用
肝膽障礙	膽汁鬱滯性黃疸
腸胃道障礙	胰臟炎
神經系統障礙	頭昏、嗜眠、感覺異常、 周邊神經炎、頭痛
精神障礙	性欲減退、抑鬱
眼睛障礙	視力模糊
生殖系統與胸部障礙	陽萎
肌肉骨骼系統與結締組織障礙	關節痛、滑膜炎、肌痛、 肌病變、肌無力、四肢疼痛、 橫紋肌溶解
皮膚與皮下組織障礙	剝落性皮膚炎、皮疹、 皮膚炎、搔癢、血管水腫、 蕁麻疹
呼吸、胸與縱隔障礙	咽喉水腫
血液與淋巴系統障礙	嚴重貧血、白血球減少、 血小板減少、嗜伊紅血球過 多、骨髓發育不全 (參閱4.4警語及注意事項檢查 值、造血系統)

其他副作用報告亦包括光敏感性反應、禿髮、膽囊炎及膽石病。(參閱4.4警語及注意事項)

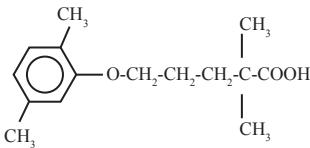
4.9 過量(依文獻刊載)

曾有發生gemfibrozil過量的報告。其症狀有腹部痙攣、LFTs異常、腹瀉、肌酸磷酸化酶(CPK)升高、關節及肌肉疼痛、噁心及嘔吐。之後病患會完全恢復。一旦發生過量情形，必須依照症狀給予支持性治療。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性(依文獻刊載)

Gemfibrozil為非鹵化羧酸，其結構式如下：



分子量=250.35

化學名為5-(2,4-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid，分子式為C₁₅H₂₀O₃。Gemfibrozil是白色的固體，它在水及酸中的溶解度為0.0019%，在弱鹼中則大於1%，熔點為58°C~61°C，Gemfibrozil在一般環境下是穩定的。

作用機轉

Gemfibrozil的作用機轉尚未完全確立。Gemfibrozil在人體中能抑制周邊組織之脂肪溶解作用，並減少肝臟及取游離脂肪酸，使肝臟中的三酸甘油酯合成減少。Gemfibrozil也可藉由抑制脂蛋白本體B(apolipoprotein B-攜帶極低密度脂蛋白(VLDL)之物質)的合成，並促進其清除，進而減少VLDL的生成。Gemfibrozil會提升高密度脂蛋白(HDL)的次群HDL2及HDL3，以及apolipoproteins AI及AII。動物試驗指出gemfibrozil會增加膽固醇從肝臟中的排除及回收(turnover)。

Gemfibrozil為一種血脂調節劑，不僅可以降低血中膽固醇、低密度脂蛋白(LDL)膽固醇、極低密度脂蛋白(VLDL)膽固醇及三酸甘油酯(triglycerides)，也可提升高密度脂蛋白(HDL)膽固醇。在赫爾辛基心臟研究(Helsinki Heart Study)以隨機分組、雙盲、安慰劑對照的方式所做的初級預防研究中，受試者為沒有冠狀動脈心臟病史，而且血清非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL Cholesterol)超過200 mg/dL (5.2 mmol/L)的患者。結果顯示，gemfibrozil治療可使血漿總三酸甘油酯濃度顯著降低，LDL-膽固醇濃度中度降低，HDL-膽固醇濃度顯著升高。經過五年的研究追蹤，gemfibrozil組的冠狀動脈心臟病發生率減少34%(在研究的第4及第5年中，其降低冠狀動脈心臟病發生率超過50%)。

此外，gemfibrozil組的非致命性心肌梗塞比率減少37%，且心臟死亡發生率也降低26%。Gemfibrozil組的冠心病發生率明顯低於安慰劑組(p<0.02, two-tailed)。

5.2 藥動學特性(依文獻刊載)

吸收-口服gemfibrozil會被完全吸收，服用多次劑量之後，其血漿半衰期為1.5小時，並於口服後1-2小時達到最高血中濃度。血中濃度與投與劑量成比例且並不會隨時間在多次劑量投與後發生累積的現象。Gemfibrozil的藥物動力學分佈會受用餐與服用藥物的相對時間影響。有一研究顯示，gemfibrozil在用餐前半小時服用，可增加其吸收的速度及吸收量。當gemfibrozil在用餐後服用，與在用餐前半小時服用比較，其平均藥物血中濃度曲線下面積(AUC)降低14%-44%。在另一個後續的研究顯示，gemfibrozil在用餐前半小時服用，吸收的速度可達最大，同時其血中最高濃度(C_{max})比在用餐時服用或禁食時服用增加50%-60%。在這個研究，用餐前或用餐後服用gemfibrozil，對藥物血中濃度曲線下面積沒有明顯的影響。(參閱4.2用法用量)

分佈-Gemfibrozil與血漿蛋白會高度結合並可能將其他藥品從中置換出來。(參閱4.4警語及注意事項)

代謝-Gemfibrozil在甲基環進行氧化代謝，而形成hydroxymethyl及carboxyl代謝物。

排泄-口服後約有70%劑量由尿液排出，大部分為glucuronide結合物，僅有不到2%是以gemfibrozil之原型排出。6%劑量由糞便中排出。

5.3 臨床前安全性資料(依文獻刊載)

致癌性、突變性、損害生育力

目前針對人類尚無足夠完整且控制良好的研究。長期實驗中，給予大鼠相當於0.2及1.3倍人體暴露量(依藥物血中濃度曲線下面積計算)。結果發現，在高劑量雄鼠組中，良性肝節結及肝癌的發生率明顯增加。在高劑量雌鼠組中，良性及惡性肝腫瘤的合併發生率明顯增加。

在一大鼠試驗中進行三類藥物的比較研究：Fenofibrate (10毫克/公斤及60毫克/公斤；0.3及1.6倍人體劑量)、clofibrate (400毫克/公斤；1.6倍人體劑量)及gemfibrozil (250毫克/公斤；1.7倍人體劑量)。Fenofibrate組雄鼠與雌鼠的胰臟腺腺瘤(pancreatic acinar adenomas)有增加；clofibrate組雄鼠的肝臟與胰臟腺腺瘤、雌鼠的肝臟新生節結有增加；Gemfibrozil組雄鼠與雌鼠的肝臟新生節結均有增加且在這三組雄鼠的間質細胞羣丸瘤亦有增加。

給予小鼠相當於0.1及0.7倍人體暴露量(依藥物血中濃度曲線下面積計算)，進行長期實驗。結果顯示，實驗組與對照組之間的肝腫瘤發生率之差異並沒有統計意義；但然而此種致癌性研究的測試劑量是低於其他fibrates的致癌劑量。

給予雄大鼠約2倍人體劑量(依體表面積計算) 10週後，會導致與劑量呈相關性的生育力降低。後續的研究顯示，這種效應約在停藥8週後復原，而且不會遺傳給後代。在高劑量下會使胎兒出生體重偏低之現象顯示有輕微的胎兒毒性。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

Talc、Crosscarmellose Sodium、Magnesium Stearate、Gelatin、Sodium Lauryl Sulfate、Purified Water、Titanium Dioxide、Glycerin、Erythrosine、New Coccine、Brilliant Blue FCF。

6.4 儲存

請儲存於25°C以下，避免接觸光線及潮濕。

6.5 包裝

每膠囊中含有Gemfibrozil 300毫克；8-1000粒塑膠膠囊裝、鋁箔盒裝。

藥商/製造廠



PIC/S GMP藥廠
生達化學製藥股份有限公司
STANDARD CHEM. & PHARM. CO., LTD.
台南市新營區三庫里土庫6之20號