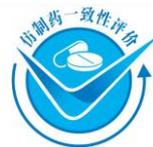


核准日期：2020 年 04 月 23 日

修改日期：2020 年 11 月 20 日



吡非尼酮片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【警示语】

1. 药物光遗传毒性试验结果显示会引起染色体结构异常，光照后有导致皮肤致癌的可能，该点需要向患者进行充分说明，在得到理解以及确认的基础上，才可应用本品，详见「注意事项」。

2. 本品一定要在特发性肺间质纤维化专科医生的指导下使用。

【药品名称】

通用名称：吡非尼酮片

英文名称：Pirfenidone Tablets

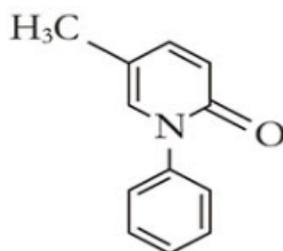
汉语拼音：BifeinitongPian

【成份】

本品主要成份为：吡非尼酮

化学名称：5-甲基-1-苯基-2(1H)-吡啶酮

化学结构式：



分子式：C₁₂H₁₁NO

分子量：185.23

【性状】

本品为淡黄色至淡黄褐色薄膜衣片，除去包衣后显类白色。

【适应症】

用于轻、中度特发性肺间质纤维化。

【规格】

200mg

【用法用量】

本品按剂量递增原则逐渐增加用量，因空腹服用本品时，吡非尼酮在血液中浓度会明显升高，很可能会出现不良反应，因而餐后服用为宜。

本品的初始用量为每次 200mg，每日 3 次，希望能在两周的时间内，通过每次增加 200mg 剂量，最后将本品用量维持在每次 600mg(每日 1800mg)；应密切观察患者用药耐受情况，若出现明显胃肠道症状、对日光或紫外线灯的皮肤反应、肝功能酶学指标的显著改变和体重减轻等现象时，可根据临床症状减少用量或者停止用药，在症状减轻后，可再逐步增加给药量，最好将维持用量调整在每次 400mg(每日 1200mg)以上。

【不良反应】

根据吡非尼酮国外资料，在参与安全性评价试验的 265 例受试者中，有 233 例 (87.9%) 确认出现不良反应。主要为光过敏症 137 例(51.7%)、食欲不振 61 例(23.0%)、胃部不适 37 例(14%)、恶心 32 例(12.1%)。有 120 例受试者出现血液生化指标的异常，主要异常为 53 例受试者的 γ 谷氨酰转肽酶(γ -GTP)升高(20.0%)。

1. 严重不良反应

(1) 肝功能损害、黄疸(0.1%-1%)：随天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)等的升高而出现的肝功能损害，甚至可能会发生肝功能衰竭，所以要认真进行定期的检查。确认异常情况发生时，应停止用药，并进行适当的处理。

(2) 严重的过敏反应(超敏反应)，如面部肿胀、喉头水肿、呼吸困难、喘憋等。

(3) 严重的光敏反应罕见，日光或紫外灯照射可致严重皮肤光敏反应，如水疱和/或明显的剥脱。在服药期间需尽量避开日光或紫外灯的照射。外出时需涂抹防晒乳、穿戴防晒的服饰，以避免四肢和头面部直接暴露于日光下。

(4) 粒细胞减少症、白细胞减少、中性粒细胞减少(频率不明)：有可能引起粒细胞减少症、白细胞减少、中性粒细胞减少，因此，应定期进行血液学检查，发现异常时，采取停止给药等措施。

2. 其他不良反应

出现以下不良反应时，应减量或停止给药等处理。

种类/发生率	5% 以上	1~5%	1%以下	频率不明
皮肤	光过敏症 (51.7%)、 皮疹	瘙痒、红斑、湿疹、扁平 苔藓、皮肤潮红或红皮 肤、皮肤干燥、晒斑		
消化系统	食欲不振 (23.0%)、胃 部不适 (14.0%)、恶心 (12.1%)、腹泻、胸口 有灼烧感、消化不良	腹胀、呕吐、便秘、胃食 管反流、口腔内炎症、腹 痛、口唇炎、反酸	口唇糜烂	
循环系统		心动过速		
精神神经系 统	嗜睡、晕眩、行走不稳 感	头痛、头重、睡眠困难		抑郁、焦 虑、失眠
肝脏	γ -GTP 升高 (20.0%)、 AST 升高、ALT 升高、 碱性磷酸酶(ALP)升高、 乳酸脱氢酶(LDH)升高	胆红素上升		
血液		白细胞增多、嗜酸性粒细 胞增多、白细胞减少	血小板减 少	
其他	倦怠感	体重减少、发热、味觉异 常、肌肉骨骼疼痛、面部 发红、全身乏力、咽喉 炎、鼻窦炎、肺部感染、 膀胱炎、咳嗽、胸痛		

【禁忌】

对本品任何成份过敏的患者禁用；

重度肝病患者禁用；

妊娠及哺乳期患者禁用；

患有严重的肾病或需透析治疗者禁用；

需同时服用氟伏沙明者（一种治疗抑郁症或强迫性精神障碍的药物）。

【注意事项】

1、在吡非尼酮的临床试验中仅发现吡非尼酮可以改善轻中度特发性肺间质纤维化患者的肺功能指标，尚未发现吡非尼酮可以逆转肺纤维化，故重度特发性肺间质纤维化患者应用吡非尼酮可能无法受益。

2、慎用(以下患者慎重使用)

(1) 肝功能受损的患者，应用吡非尼酮可能会进一步损害肝功能或者使之恶化，轻度或中度肝功能不全患者慎用；重度肝病者禁用；肝病者在使用吡非尼酮前及使用过程中均应定期检查肝功能。

(2) 尚缺少肾功能受损的患者使用吡非尼酮的数据，患有严重的肾病或需透析治疗者禁用。

(3) 高龄者请详见「老年患者的使用」。

3、重要的基本注意事项

(1) 吡非尼酮可导致严重的光敏反应，长期暴露在光线下，有导致皮肤癌的可能。使用时要事先对患者进行详细说明，包括：

①外出时应穿长袖衣服、戴帽子、使用遮阳伞、使用防晒效果好的防晒霜，避免直接暴露接触紫外线。

②如出现皮疹、瘙痒等，立刻与医生联系。

③尽量避免合并使用其他药物，如四环素抗生素类药物(多西环素)等，因其可增加光敏反应的机率。

(2) 应用吡非尼酮会发生嗜睡、头晕等相关情况，因此使用吡非尼酮的患者不要驾车或从事危险的机器操作。若患者在服药期间不得不参加某些依赖反应力、动作协调能力而完成的运动，则需特别注意其影响。

(3) 由于肝功能损伤可引起AST、ALT等的升高和黄疸，所以在使用中要定期进行肝功能检查，并认真观察患者的症状和体征。

4、动物实验表明吡非尼酮能透过血脑屏障，故建议发作性脑部疾病患者(局灶性兴奋或发作性睡眠)应密切观察脑电图的病理变化，咨询医生后慎用。

5、吸烟可降低吡非尼酮疗效，故服药前及用药期间需戒烟。

6、吡非尼酮可致体重降低，用药期间需密切观察体重变化。

7、服药期间请勿饮用葡萄柚汁，葡萄柚汁可干扰吡非尼酮的疗效。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1、不推荐孕妇或者可能怀孕的妇女应用吡非尼酮，因尚不清楚吡非尼酮对未出生婴儿的风险。在大鼠实验中，确认出现使怀孕周期延长或导致出生率低下，并有向胎儿转移现象出现。另外，在兔实验中，确认导致出现流产或早产现象。总之，在很多动物实验中都发生致畸现象。

2、哺乳期妇女，在使用吡非尼酮期间要避免母乳喂养。在大鼠实验中，可在母乳中检测到有药物分泌。哺乳期使用，会抑制新生儿的体重增加。

【儿童用药】

18岁以下儿童及青少年患者用药的安全有效性尚未确立。

【老年用药】

一般老年人的生理机能有所下降，且目前尚无专门在老年人中进行的大规模临床试验，故建议高龄患者慎用。

【药物相互作用】

1、请注意下列药物可影响吡非尼酮的治疗效果：

(1) 增加吡非尼酮不良反应的药物：环丙沙星、胺碘酮、普罗帕酮。

(2) 降低吡非尼酮疗效的药物：奥美拉唑、利福平。

服用上述药物前请听取医生建议。

2、其他药物相互作用事项

(1) 吡非尼酮与抗酸药 Mylanta II(主要含有氢氧化镁和氢氧化铝)合用，其药物代谢动力学特征不受影响。

(2) 吡非尼酮与 CYP1A2 强抑制剂氟伏沙明合用时，可导致明显药物相互作用，其清除率可显著降低。联合使用氟伏沙明 10 日，可使吡非尼酮 $AUC_{0-\infty}$ 增加约 6 倍。因此，吡非尼酮不应与 CYP1A2 中效或强效抑制剂联合使用。

(3) 吡非尼酮可被多种 CYP 酶(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1)所代谢，故与其他药物合用时，较易受其他药物所引发的 CYP 酶活性抑制或诱导的影响。

【药物过量】

尚未见吡非尼酮药物过量中毒的临床病例。如发生大剂量中毒过量情况，除常用灌胃、催吐外，视病情由医生决定采用何种有效解毒措施。

【药理毒理】

药理作用

特发性肺纤维化与肿瘤坏死因子 TNF- α 和白介素 1(IL-1 β)炎症细胞因子合成和释放引起的慢性纤维化和炎症有关。吡非尼酮的作用机制尚不完全清楚。研究结果显示，吡非尼酮能减少对多种刺激引起的炎症细胞积聚，减弱成纤维细胞受到细胞生长因子如转化生长因子 β (TGF- β)和血小板衍生生长因子(PDGF)刺激后引起的细胞增殖、纤维化相关蛋白和细胞因子产生以及细胞外基质的合成和积聚。动物肺纤维化模型(博来霉素和移植导致的纤维化)试验结果显示，吡非尼酮具有抗纤维化和抗炎作用。

毒理研究

遗传毒性：吡非尼酮 Ames 试验、CHL 细胞染色体畸变试验、大鼠肝细胞 UDS 试验、小鼠微核试验结果均为阴性。CHL 细胞光致突变试验中，紫外光存在下，吡非尼酮结果阳性。

生殖毒性：雄性和雌性大鼠经口给予吡非尼酮 50、150、450、1000mg/kg，未见对生育力或胎仔发育的不良影响；大鼠 1000mg/kg 和家兔 300mg/kg 中未见致畸作用。大鼠在剂量 ≥ 450 mg/kg 时可见发情周期延长和周期不规律， ≥ 1000 mg/kg 时可见孕期延长和胎仔发育迟缓，吡非尼酮和/或其代谢物在哺乳期大鼠乳汁中排出，且乳汁中吡非尼酮和/或其代谢物具有潜在的蓄积效应。

致癌性：B6C3F1 小鼠与 F344 大鼠 104 周致癌性试验中，掺食法分别给予吡非尼酮 800、2000、5000mg/kg 或 375、750、1500mg/kg。小鼠中可见肝细胞肿瘤发生率增加。大鼠中可见肝细胞肿瘤发生率增加，子宫癌发生率升高。作用机制研究结果提示，子宫癌的发生可能是多巴胺长期介导的性激素失衡所致，为大鼠体内特有的一种激素机制。小鼠和大鼠肝癌发生率增加可能与肝微粒体酶诱导有关，在人体中没有相关现象。

豚鼠经口给予吡非尼酮后暴露于 UVA/UVB 光下，可见光毒性和刺激性。

【药代动力学】

1.血药浓度

(1)空腹血药浓度

据文献报道，成年健康男性空腹单次口服吡非尼酮 200mg、400mg 和 600mg(各 6 例)时的血浆药物浓度和药代动力学参数如下表所示。 C_{max} 、AUC 与给药剂量几乎成比例升高。

空腹单次口服时的药代动力学参数(健康成人)

剂量 (mg)	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48hr} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	3.88±0.82	0.75±0.27	13.97±2.71	2.10±0.45
400	6	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
600	6	10.57±1.78	0.83±0.26	37.03±11.97	1.76±0.40

(检测方法: HPLC) (mean±S.D.)

(2)重复给药

12例健康成年男性以逐渐增量法分别在早、午、晚三餐餐后重复口服吡非尼酮 200 mg、400 mg 和 600 mg, 1日3次, 每个剂量均服用6日(给药第1日和第6日早、午给药、1日2次), 共计18日, 其药代动力学参数如下表所示。

各剂量在给药第1日和第6日的血浆药物浓度显示出了几乎相同的变化, 给药第1日的C_{max}、AUC均随着给药剂量的增加而成比例增大。

餐后重复口服吡非尼酮时的药代动力学参数(健康成人)

单次剂量 (mg)	n	给药日 (合计)	C _{max0-4h} ^{a)} (μg/mL)	T _{max0-4h} ^{a)} (hr)	C _{max+24h} ^{b)} (μg/mL)	T _{max+24h} ^{b)} (hr)	AUC _{0-24h} ^{c)} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	12	1	2.71±0.91	1.08±0.47	2.83±1.12	6.04±1.05	19.17±6.46	2.17±0.30
		6	3.06±1.28	1.08±0.82	2.70±0.51	6.29±0.96	22.03±5.47	2.25±0.29
400		1 (7)	4.94±1.29	1.79±0.89	6.22±1.59	5.79±1.36	46.13±10.01	2.42±0.48
		6 (12)	6.19±1.89	1.17±0.54	5.91±2.09	6.38±1.15	48.69±11.21	2.36±0.38
600		1 (13)	8.20±1.29	1.25±0.45	9.21±1.97	6.33±1.15	77.22±15.44	2.53±0.42
		6 (18)	8.19±1.54	1.71±0.54	10.00±1.70	6.13±1.00	82.31±16.50	2.55±0.45

a) : 早晨给药时的值

b) : 中午给药时的值

c) : 1日给药2次时的值

(检测方法: HPLC) (mean±S.D.)

2.进食的影响

6例健康成年男性餐后和空腹单次口服吡非尼酮 400 mg 时的血浆药物浓度和药代动力学参数如下表所示。由于进食的影响, C_{max}、AUC明显降低, T_{max}明显延迟。(交叉方差分析)

餐后和空腹单次口服时的药代动力学参数(健康成人)

剂量 (mg)	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-48hr} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
400	餐后	4.88±1.72	1.83±0.75	22.13±10.63	1.77±0.55
	空腹	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
P值		0.0024**	0.0179*	0.0307*	0.1373

*: P<0.05, **: p<0.01(交叉方差分析) (检测方法: HPLC) (mean±S.D.)

3.根据动物和人体药代研究资料, 吡非尼酮组织分布、代谢和排泄情况如下:

组织分布

1.组织分布：大鼠单次口服吡非尼酮(¹⁴C)100mg/kg，比血浆中药物浓度高的脏器组织依次是，肝脏、肾脏、脾脏。大部分的脏器组织中药物浓度在服用后的5~30分钟达到最高，消除半衰期4-7小时。

吡非尼酮在脑中亦有较高分布，脑组织中也可测到原形及代谢物，说明该药能透过血脑屏障。

2.血浆蛋白结合率：国外用超滤法对健康成年人空腹下单剂量口服600mg后的血浆进行测定。结果表明，1小时和3小时给药后，血清蛋白结合率为54%~62%。而对中国健康志愿者的空白血浆所进行的该项研究结果则表明，吡非尼酮的人血浆蛋白结合率为66%~78%。

人体代谢

1.吡非尼酮在体内迅速转化为代谢物，主要代谢物为：5-羧基-吡非尼酮、5-羟甲基-吡非尼酮及5-羧基-吡非尼酮的葡萄糖醛酸结合物。药物吸收入血后，血浆药物浓度迅速降低，代谢物浓度约经10分钟达峰值。48个小时消除，原型药尿排泄率小于1%，主要经羧酸代谢物形式排出，且此代谢物5-羧基-吡非尼酮无活性。

2.对人肝微粒体进行的体外研究结果表明，吡非尼酮可被多种细胞色素P450同工酶CYP酶(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1)代谢，其主要经CYP1A2(将近48%)代谢，其他CYP酶代谢的比率则相对较低(每种<13%)。由于代谢与多种CYP酶有关，所以认为其较易受其他药物所致CYP活性抑制或诱导的影响。

3.与非吸烟人群比较，吸烟患者有较高CYP1A2酶活性，吡非尼酮在吸烟人群的清除率明显增加。故吸烟可使吡非尼酮和5-羧基-吡非尼酮的AUC_{0-∞}降低约43%和30%。

药物排泄

健康成年男性，每组6例。分别空腹单次口服200mg、400mg和600mg本品时，各组48小时内的尿液中原型药物的尿排泄率小于1%。吡非尼酮-5-羧酸(主要代谢物)约90%左右。

【贮藏】密封保存。

【包装】铝塑泡罩包装：3片/板，7板/盒；6片/板，7板/盒；9片/板，1板/盒；9片/板，2板/盒；9片/板，3板/盒；9片/板，7板/盒；9片/板，10板/盒；10片/板，10板/盒；10片/板，20板/盒；12片/板，7板/盒；12片/板，10板/盒；20片/板，10板/盒；20片/板，5板/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】YBH01942019

【批准文号】国药准字H20193259

【上市许可持有人】

企业名称：北京凯因科技股份有限公司

注册地址：北京市北京经济技术开发区荣京东街6号3号楼

邮政编码：100176

电话号码：010-87120888

传真号码：010-67872896

医学咨询热线：4006-610-910

网 址：www.kawin.com.cn

【生产企业】

企业名称：北京凯因科技股份有限公司

生产地址：北京市北京经济技术开发区荣昌东街7号201栋、203栋