



# 洛脂<sup>®</sup> 膠囊 300 毫克 (健菲布脂)

## Lopid<sup>®</sup> Capsules 300mg (GEMFIBROZIL)

衛署藥製字第 027676 號

### 1. 商品名

Lopid Capsules 300mg (GEMFIBROZIL)

### 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，以確定血脂濃度是持續異常的。使用 gemfibrozil 治療之前，應先嘗試控制血脂，包括適當的飲食，飲酒限制，運動以及對肥胖病人進行減肥，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。病人在 gemfibrozil 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，血脂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。每日劑量 900 毫克為單次劑量給藥，於晚餐前 30 分鐘服用。劑量 1200 毫克為分成兩次之劑量給藥，於早、晚餐前 30 分鐘服用（參閱 5.2 **藥動學特性**）。

肝功能不全病人使用 –（參閱 4.3 **禁忌**與 4.4 **警語及注意事項**）。

腎功能不全病人使用 –（參閱 4.3 **禁忌**與 4.4 **警語及注意事項**）。

兒童使用 – 用於兒童病人的安全性及療效性尚未確立。

#### 4.3 禁忌

肝功能不全或嚴重腎功能不全病人，先前已存在膽囊疾病，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
- rosuvastatin 40 毫克
- repaglinide
- dasabuvir
- selexipag

參閱 4.4 **警語及注意事項**、4.5 **藥物交互作用及其他交互作用**。

#### 4.4 警語及注意事項

##### 膽結石

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。若懷疑發生膽結石時，應檢查膽囊。但若發現有膽結石，則必須停用 gemfibrozil。使用 gemfibrozil 治療時曾有膽結石病例報告。

##### HMG-CoA 還原酶抑制劑

服用 gemfibrozil 時，禁止與 simvastatin 併用，以及禁止併用 rosuvastatin 40 毫克。Gemfibrozil 和低劑量 rosuvastatin 的併用療法，僅限使用於效益高於風險時。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（creatine kinase, CK）濃度明顯升高及肌球蛋白尿症（橫紋肌溶解症）。對大多數單獨使用兩種之一的藥品，而血脂反應不佳的病人而言，併用 gemfibrozil 及 HMG CoA 還原酶抑制劑治療的潛在效益不會大於發生嚴重的肌病變，橫紋肌溶解症及急性腎衰竭的風險（參閱 4.3 **禁忌**、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**、4.5 **藥物交互作用及其他交互作用**）。

##### 實驗室測試

在 gemfibrozil 治療期間罕有肝功能指數（LFTs）上升的情形，這些會出現異常之檢測包括肝轉胺酶（天門冬胺酸轉胺酶）[AST；血清麩胺草醋酸轉胺酶（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。罕有嚴重貧血、白血球減少症、血小板減少症、嗜酸性白血球增多症及骨髓發育不全等通報。因此，治療初期 12 個月內，應定期測量血球數目。

## 病人資訊

若病人為孕婦、授乳婦女或打算懷孕者，應主動告知醫師。

病人服用 gemfibrozil 時，應被告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

#### **抗凝血劑 (Anticoagulant)**

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，以及禁止併用 rosuvastatin 40 毫克。Gemfibrozil 和低劑量 rosuvastatin 的併用療法，僅限使用於效益高於風險時。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（橫紋肌溶解症）（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）。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 的藥物血中濃度曲線下面積 (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、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 禁止併用 selexipag（參閱 4.3 禁忌）。

當健康受試者在使用 gemfibrozil 600 毫克每天二次後接受單劑 enzalutamide 160 毫克時，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癲癇風險。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）。

## 膽酸 - 結合型樹脂

給予病人樹脂顆粒 (resin-granule) 類藥物時 (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。在老年病人及肝功能或腎功能不全的病人中, 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-葡萄糖醛酸苷轉移酶 (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

針對孕婦目前無充分且對照良好的研究。所以懷孕期間, 只有在治療效益明顯大於對胎兒的潛在風險時, 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

未知

## 4.8 不良反應

在赫爾辛基心臟研究 (Helsinki Heart Study) 的雙盲對照試驗中, 共有 2046 名病人服用 gemfibrozil 長達 5 年。該研究顯示, gemfibrozil 組的受試者在統計上較常發生的不良反應如下:

	Gemfibrozil (N = 2046)	安慰劑 (N = 2035)
	受試者 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
急性闌尾炎	1.2	0.6
心房顫動	0.7	0.1

受試者不良事件報告比率超過 1%, 但兩組之間的不良事件並無顯著差異如下:

	Gemfibrozil (N = 2046)	安慰劑 (N = 2035)
	受試者 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不良反應報告如下：

<u>身體系統 SOC</u>	<u>不良反應</u>
肝膽疾患	膽汁鬱滯性黃疸
腸胃道疾患	胰臟炎
神經系統疾患	頭昏、嗜眠、感覺異常、周邊神經炎、頭痛
精神疾患	性慾減退、抑鬱
眼睛疾患	視力模糊
生殖系統與乳房疾患	陽萎
肌肉骨骼系統與結締組織疾患	關節痛、滑膜炎、肌痛、肌病變、肌無力、四肢疼痛、橫紋肌溶解症
皮膚及皮下組織疾患	剝落性皮膚炎、皮疹、皮膚炎、搔癢症、血管水腫、蕁麻疹
呼吸、胸與縱隔疾患	咽喉水腫
血液與淋巴系統疾患	嚴重貧血、白血球減少症、血小板減少症、嗜酸性白血球增多症、骨髓發育不全（參閱 4.4 <b>警語及注意事項 - 造血系統</b> ）

其他已報告的不良反應亦包括光敏感性反應、禿髮、膽囊炎及膽結石（參閱 4.4 **警語及注意事項**）。

#### 4.9 過量

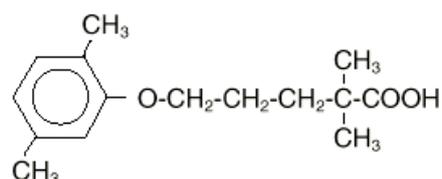
曾有發生 gemfibrozil 過量的報告。其過量的症狀有腹部痙攣、LFTs 異常、腹瀉、肌酸磷化酶（CPK）升高、關節及肌肉疼痛、噁心及嘔吐，之後病人會完全恢復。

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

Gemfibrozil 為 non-halogenated phenoxybutanoic acid，其結構式如下：



分子量=250.35

化學名為 5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoic acid，分子式為  $C_{15}H_{22}O_3$ 。

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，並減少肝臟萃取游離脂肪酸。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 的濃度，脂蛋白本體（apolipoprotein）AI 及 AII。動物試驗指出 gemfibrozil 會增加膽固醇從肝臟中的轉換（turnover）及排除。

Gemfibrozil 為一種血脂調節劑，不僅可以降低總膽固醇、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），一項大型、隨機分組、雙盲、安慰劑對照的初級預防試驗中，受試者為先前沒有心臟病史，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）的病人。結果顯示，gemfibrozil 治療可使血漿總三酸甘油酯濃度顯著降低，總膽固醇和低密度脂蛋白（LDL）中度降低，高密度脂蛋白（HDL）膽固醇濃度顯著升高。經過五年研究期，gemfibrozil 組的整體冠狀動脈心臟病（CHD）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（CHD）發生率超過 50%）。此外，gemfibrozil 組的非致命性心肌梗塞（MI）比率減少 37%，且心臟病死亡發生率也降低 26%。Gemfibrozil 組的冠狀動脈心臟病發生率的整體差異明顯低於安慰劑組（ $p < 0.02$ ，雙尾）。

## 5.2 藥動學特性

**吸收** - 口服 gemfibrozil 會在胃腸道被完全吸收。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，可顯著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，其藥物血中濃度曲線下面積（AUC）降低 14% 到 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% 到 60%。在這個研究，用餐與服用 gemfibrozil 時間，對 AUC 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

#### 致癌性、突變性、損害生育力

目前針對人類尚無充分且對照良好的研究。長期研究中，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（AUC）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 組雄鼠與雌鼠的胰腺腺瘤（pancreatic acinar adenomas）有增加；clofibrate 組雄鼠的肝癌與胰腺腺瘤、雌鼠的肝臟腫瘤節結有增加；Gemfibrozil 組雄鼠與雌鼠的肝臟腫瘤節結均有增加，且在這三組雄鼠的間質細胞睪丸瘤亦有增加。

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（AUC）計算），進行長期研究。結果顯示，實驗組與對照組之間的肝腫瘤發生率沒有統計顯著差異；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

Polysorbate 80, starch maize, magnesium stearate, silica gel, gelatin, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide, glycerine, erythrosine, new coccine, brilliant blue。

### 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：6-1000 粒，PE 瓶裝、鋁箔盒裝。

版 本：CDS 20200506-1

委託者：輝瑞大藥廠股份有限公司  
台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓

製造廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠  
新竹縣湖口鄉光復北路 45 號