

核准日期: 2011年09月07日  
修改日期: 2013年12月25日  
修改日期: 2014年04月24日  
修改日期: 2015年01月14日  
修改日期: 2015年03月22日  
修改日期: 2016年03月22日  
修改日期: 2019年12月01日  
修改日期: 2020年04月30日  
修改日期: 2021年01月26日



# 吡非尼酮胶囊说明书

## 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”。

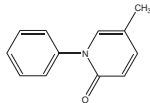
2、本品一定要在特发性肺间质纤维化专科医生的指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称: 吡非尼酮胶囊  
商品名称: 艾思瑞  
英文名称: Pirfenidone Capsules  
汉语拼音: Bifeinentong Jiaonang

### 【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: C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO  
分子量: 185.23

### 【性状】

本品为胶囊剂，内容物为白色至淡黄色粉末。

### 【适应症】

用于轻、中度特发性肺间质纤维化。

### 【规格】

100mg

### 【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，很可能会出现副作用，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，将维持用量调整在每次400mg（每日1200mg）以上。

### 【不良反应】

根据国外资料，在参与安全性评价试验的265例受试者中，有233例（87.9%）确认出现副作用。主要为光过敏反应137例（51.7%）、食欲不振61例（23.0%）、胃部不适37例（14%）、恶心53例（20.0%）。此外，安全性评价的256例试验对象中有120例出现了血液生化的异常。主要异常为有53例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，所以要定期进行定期的检查，确认异常情况发生时，要停止用药，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、喘息等。

（3）严重的光敏反应罕见，日光或紫外线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线的照射。外出时需涂抹防晒乳、穿戴防晒的服饰，以避免四肢和面部直接暴露于日光下。

#### 2、其他不良反应

出现以下不良反应时，进行必要的减量或者中止用药等适当的处理。

种类发生率	5%以上	1~5%	1%以下
皮肤	光过敏反应（51.7%）、皮疹	痤疮、红斑、湿疹、扁平苔藓、皮肤潮红或红皮病、皮肤干、嘴唇干、口腔溃疡	
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、逆流性食道炎、口腔内炎症、腹痛、口唇炎、食管炎	口腔溃疡
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、头晕、睡眠困难	
肝脏	Y-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		红细胞减少
其他	倦怠感	体重减少、发热、味觉异常、肌肉疼痛、面部发红、全身乏力、咽喉炎、鼻窦炎或肺部感染、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、在本品的临床试验中仅发现本品可以改善轻中度特发性肺间质纤维化患者的肺功能指标，尚未发现本品可以逆转肺纤维化，故重度特发性肺间质纤维化患者应用本品可能无法受益。

2、慎用（以下患者慎重使用）

（1）肝功能受损的患者，应用本品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；肝病患者在使用本品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本品数据，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）本品可导致严重的光敏反应，长期暴露于光线下，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）应用本品会发生嗜睡、头晕等相关情况，因此使用本药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，所以本品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、由于胶囊配方中有乳糖成分，故建议任何型糖尿病患者服用该药时都需密切观察血糖变化。

5、动物实验表明本品能透过血脑屏障，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。

6、吸烟可降低本药疗效，故服药前及用药期间需戒烟。

7、吡非尼酮可致体重降低，用药期间需密切观察体重变化。

8、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。

9、其他注意事项：

（1）在使用中国大鼠的肺部培养细胞做的光染色异常实验中，发现光照后会诱导染色体结构异常。但可导致光毒性（光线过敏症）的血浆中的药物浓度和可导致光遗传毒性的药物浓度之间无相关性。长期暴露在光线下，有导致皮肤癌的可能。

（2）在使用豚鼠进行光毒性试验时，确认有皮肤光毒性现象。使用SPF50+，PA++++的防晒霜能够预防光毒性的发生。

（3）在大鼠、小鼠长期致癌实验（104周）中发现，用药会增加肝细胞肿瘤（小鼠800mg/kg/日以上，大鼠750mg/kg/日以上）和子宫肿瘤（大鼠1500mg/kg/日）的发生率，但认为这是由啮齿类动物的特殊机制所导致的。另外，遗传毒性实验的结果呈阴性。

（4）在用大鼠和大进行的心血管的试验中，观察到血压降低（大鼠300mg/kg），心跳增加（大鼠和犬都是100mg/kg以上），心电图显示，有房室阻滞（大鼠100mg/kg以上）连续性的室性心律不齐（大鼠300mg/kg），QTc间隔异常（犬100mg/kg以上）。此外，在兔实验中，确认导致出现流产的试验中，确认了对于心肌活动电位和钾通道（hERG）电流影响较小。

### 【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本品，因尚不清楚本品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，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会发生致畸现象。

2、哺乳期妇女，在使用本药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】

本品对于低出生体重儿、新生儿、婴儿、幼儿、儿童和18岁以下的青少年的使用的安全性尚未确立。

### 【老年用药】

一般的老年人生理机能都有所下降，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或药剂师的建议。

2、其他药物相互作用事项

（1）本品与抗酸药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<sub>0-∞</sub>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】

尚未见本品药物过量中毒的临床病例。如发生大剂量中毒过量情况，除常用催胃、催吐外，视病情由医生决定采用何种有效解毒措施。

### 【临床试验】

1、根据国外资料，获批准的与安慰剂对照的双盲比较试验结果显示，服用吡非尼酮组与服用安慰剂组相比，吡非尼酮能抑制肺活量降低（数据见下文）。本试验的对象是临床确诊为特发性肺间质纤维化，用药前用运动平板试验机进行6分钟的步行实验时SpO<sub>2</sub>最低值是85%以上且与安静时的SpO<sub>2</sub>有5%以上差别的患者。

### 肺活量变化比较

分组	有效性评价例数	肺活量改变 (L)	标准偏差 (90%置信区间)	与安慰剂组比较 P值
吡非尼酮	1800mg/天	104	-0.09 0.02 (0.01,0.13)	0.0416
	1200mg/天	54	-0.08 0.03 (0.02,0.16)	0.0394
安慰剂	103	-0.16	0.02	--

2、耐受性试验：中国健康志愿者期耐受性试验结果表明

（1）单次给药最大耐受量：单次给药未出现不良反应最大剂量为400mg，未达到终止指标最大耐受量为800mg。

（2）多次给药最大耐受量：多次给药最大耐受量为每次600mg，1日3次，日累积量为1800mg。

### 【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-1β）炎症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聚集，减弱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累。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，未见对生育力和胎仔育的不良影响；大鼠1000mg/kg和家兔300mg/kg中未见致畸作用。大鼠在剂量≥450mg/kg时可见发情周期延长和周期不规律，≥1000mg/kg时可见孕期延长和胎仔发育迟缓。吡非尼酮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。作用机制研究结果显示，子宫癌的发生可能是多巴胺长期介导的激素失衡所致，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）空腹时单次给药：健康成年男性，每组6例，分别空腹单次口服200mg、400mg和600mg时，血浆中药物最大血药浓度（Cmax）、药时曲线下面积（AUC）值随给药量的增加按比例增加。（见下表）

低、中、高三个剂量组各12名中国健康志愿者，空腹条件下分别单次口服吡非尼酮胶囊低剂量200mg、中剂量400mg、高剂量600mg三个剂量组。人体药代动力学过程符合线性药代动力学特征，测得药代动力学参数

结果表明，本品吸收迅速，随着剂量的增加，Cmax、AUC<sub>0-12h</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>都成比例增加；血浆半衰期短。

给药量 (mg)	n	Cmax (μg/ml)	Tmax(hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/ml)	T <sub>1/2</sub> (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

（2）餐后给药对药代动力学的影响：健康成年男性，每组6例，在餐后或空腹时单次口服400mg之后，血浆中药物随进食Cmax、AUC会降低，达峰时间（Tmax）会延长。（见下表）

给药量 (mg)	n	Cmax (μg/ml)	Tmax (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (μg·hr/ml)	T <sub>1/2</sub> (hr)	
400	餐后空腹	6	4.88±1.72	1.83±0.75	22.13±10.63	1.77±0.55
		6	9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55

（3）多次给药：12例健康成年男性，按200mg、400mg以及600mg的逐步增加法每天早、午、晚三次，饭后服用，6天内（服用的第一天以及第六天的早、午一天2次）总计18天内连续口服药物之后各给药组第一天和第六天血浆中药物浓度分布都随时间呈同样的趋势，服用第一天的Cmax、AUC都随着服用量的增加，而按比例增加。

连续多次用量对吡非尼酮胶囊的药代动力学参数与单次餐后服药的药代动力学参数比较，无统计学差异，表明该药在人体内无明显蓄积现象。

根据动物和人体药代研究资料，本品组织分布、代谢和排泄情况如下：

1、组织分布：大鼠单次口服吡非尼酮（1°C）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。100%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人空腹下单次口服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。药物吸入入血后，血浆药物浓度迅速降低，代谢物浓度约经10分钟达峰。48个小时清除，原型药排泄率小于1%，主要经酸代谢物形式排出，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<sub>0-∞</sub>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】

密闭保存。

#### 【包装】

（1）药用塑料瓶，54粒/瓶。（2）铝塑包装，12粒/板，3板/盒。

#### 【有效期】

36个月。

【执行标准】国家食品药品监督管理局标准YBH04242013

【批准文号】国药准字H20133376

【制剂企业】上海睿星基因技术有限公司

【上市许可持有人】

企业名称：北京康蒂尼药业股份有限公司  
注册地址：北京市顺义区林河工业开发区顺康路6号  
邮政编码：101300  
电话号码：010-88863429（销售查询） 010-89498607（质量查询） 010-89498605（药物警戒专线）  
传真号码：010-88862248

#### 【生产企业】

企业名称：北京康蒂尼药业股份有限公司  
生产地址：北京市顺义区林河工业开发区顺康路6号  
邮政编码：101300  
电话号码：010-88863429（销售查询） 010-89498607（质量查询） 010-89498605（药物警戒专线）  
传真号码：010-88862248