

核准日期:2023年01月31日
修改日期:2023年02月03日
2023年03月14日
2023年05月23日

二十碳五烯酸乙酯软胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

【药品名称】

通用名称:二十碳五烯酸乙酯软胶囊
英文名称:Icosapent Ethyl Soft Capsules
汉语拼音:Ershitanwuxisuanyizhi Ruanjiaonang

【成份】

本品活性成份为二十碳五烯酸乙酯。
化学名称:全顺式-5,8,11,14,17-二十碳五烯酸乙酯
化学结构式:



分子式:C₂₂H₃₄O₂

分子量:330.50

内容物辅料:无。

软胶囊壳辅料:胶囊用明胶、甘油、山梨醇、纯化水。

【性状】

本品内容物为无色至微黄色的澄清油状液体,略有鱼腥味。

【适应症】

在控制饮食的基础上,本品用于降低重度高甘油三酯血症(≥500mg/dL)成年患者的甘油三酯(TG)水平。

尚未评估本品对重度高甘油三酯血症患者发生胰腺炎风险的影响。

【规格】1.0g

【用法用量】4g/日,与食物同服,一次2粒,一日2次。

使用注意事项:

在开始治疗前先评估甘油三酯水平。识别其它导致高甘油三酯血症的原因(如糖尿病、甲状腺功能减退、或药物引起),并进行适当管理。

患者在接受本品治疗前应合理饮食、适当运动,并应在治疗期间继续维持。

随餐服用,整粒吞服,不可破开、压碎、溶解和咀嚼。

对肝损伤患者,应在开始使用本品治疗前和治疗期间的适当时间间隔,定期监测丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST)水平。

【不良反应】

临床试验不良反应

由于临床试验是在不同的条件下开展,其不良反应发生率不能和其它临床试验药物相比,并且可能无法反映药物实际使用过程中发生的不良反应发生率。

与二十碳五烯酸乙酯相关的最常见不良反应是出血、外周水肿、房颤、便秘、肌肉骨骼疼痛、痛风、皮疹、关节痛和口咽痛。最常见的出血事件是消化道出血、挫伤、血尿和鼻出血。

高甘油三酯血症试验:

在甘油三酯水平为200-2000mg/dL的患者中进行的两项随机双盲安慰剂对照试验中,二十碳五烯酸乙酯软胶囊治疗12周,比安慰剂组发生比例高1%以上的不良反应有关节痛和口咽痛。

心血管结局试验:

在一项双盲、随机、安慰剂对照的心血管结局试验中,将8179例接受他汀治疗的患者随机接受二十碳五烯酸乙酯软胶囊或安慰剂治疗,中位随访4.9年,基线中位年龄64岁,女性29%,白人90%,亚裔5%,黑人2%,西班牙裔4%。常见的不良反应(二十碳五烯酸乙酯软胶囊的发生率≥3%,且比安慰剂的发生率高1%以上)包括出血(11.8%)、外周水肿(7.8%),房颤(5.8%)、便秘(5.4%),肌肉骨骼疼痛(4.3%),痛风(4.3%)和皮疹(3.0%)。最常见的出血事件是消化道出血(3.1%)、挫伤(2.5%)、血尿(1.9%)和鼻出血(1.5%)。

上市后经验

在二十碳五烯酸乙酯软胶囊上市后还发现了其他不良反应。但由于这些自发报告的不良反应来自不确定数量的人群,因此无法可靠地估计其发生率以及建立不良反应与药物暴露之间的因果关系。

所报道的其他不良反应如下:腹泻、血甘油三酯水平升高、腹部不适、四肢疼痛。

【禁忌】

对本品活性成分或任何辅料过敏者禁用。

【注意事项】

房颤或房扑

二十碳五烯酸乙酯软胶囊与需要住院治疗的房颤或房扑风险增加相关。在一项8179例接受他汀类药物治疗的确诊患有心血管疾病或糖尿病合并心血管风险因素的患者参与的双盲、安慰剂对照研究中,二十碳五烯酸乙酯软胶囊治疗组有127例(3%)患者发生了需要24小时或更长时间住院治疗房颤或房扑,安慰剂组为84例(2%)。有房颤或房扑既往史的患者房颤发生率更高。应监测患者(尤其是有相关病史的患者)是否有房颤或房扑的临床证据(例如呼吸困难、心悸、晕厥/头晕、胸部不适、血压变化或脉搏不规则)。当有临床指征时,应进行心电图评价。

对鱼类和/或贝类过敏

二十碳五烯酸乙酯是从鱼油中提取的。目前尚不清楚对鱼类和/或贝类过敏的患者对二十碳五烯酸乙酯的过敏反应风险是否会增加。已知对鱼类和/或贝类具有超敏反应的患者应慎用二十碳五烯酸乙酯。请告知已知对鱼和/或贝类过敏的患者关于可能会发生过敏反应的潜在可能,并建议其如果发生任何反应,应停止使用,立即就医。

出血

二十碳五烯酸乙酯软胶囊与出血风险增加相关。一项8179例患者参加的双盲安慰剂对照心血管事件研究中,二十碳五烯酸乙酯软胶囊组和安慰剂组分别有482例(11.8%)、404例(9.9%)患者发生了出血事件,分别有111例(3.4%)和85例(2.6%)患者发生严重出血事件。同时服用抗血小板药物,包括阿司匹林、氯吡格雷和/或华法林等抗凝药的患者中,出血的风险增加。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

孕妇服用二十碳五烯酸乙酯的数据有限。最好避免在妊娠期间服用二十碳五烯

酸乙酯,除非使用的益处大于对胎儿的潜在风险。

哺乳

已发表的研究表明可在人乳汁中检测到EPA在内ω-3脂肪酸。口服补充ω-3脂肪酸的哺乳期妇女乳汁中ω-3脂肪酸含量更高。无关于ω-3脂肪酸乙酯对母乳喂养婴儿或产奶量影响的数据。不能排除对哺乳儿童的风险。

服用二十碳五烯酸乙酯软胶囊时是否母乳喂养,需平衡考虑母乳喂养对胎儿发育和健康的好处、二十碳五烯酸乙酯软胶囊治疗对母亲的益处、二十碳五烯酸乙酯软胶囊或潜在母体状况对母乳喂养婴儿的潜在不良作用,决定是停止母乳喂养还是停止二十碳五烯酸乙酯治疗。

【儿童用药】

目前尚未建立儿童使用本品的安全性和有效性数据。

【老年用药】

二十碳五烯酸乙酯软胶囊开展的临床试验中,65岁以上患者占比为45%。65岁及以上人群和65岁以下人群在安全性和有效性上并未表现出差异。其它已报告的临床试验也没有发现老年人和年轻人存在差异。

【药物相互作用】

抗凝剂或其它影响凝血的药物

一些研究证明ω-3脂肪酸可延长出血时间,研究中出血时间延长并未超过正常上限,未引起具有临床意义的出血事件。对合并服用二十碳五烯酸乙酯软胶囊与抗血小板药物,包括阿司匹林、氯吡格雷和/或华法林等抗凝药的患者,应监测出血情况。

【药物过量】

二十碳五烯酸乙酯过量服用时没有特殊的治疗方法。如果用药过量,应根据需要,对患者进行对症治疗并采取支持措施。

【临床药理】

作用机制

二十碳五烯酸乙酯是ω-3脂肪酸二十碳五烯酸(EPA)的稳定乙酯。研究表明,EPA可降低肝脏极低密度脂蛋白甘油三酯(VLDL-TG)的合成和/或分泌,并提高循环VLDL颗粒中TG的清除率。潜在的作用机制包括增加β-氧化;抑制乙酰辅酶A:1,2-二酰甘油酰基转移酶(DGAT)活性;降低肝脏脂肪生成;增加血浆脂蛋白脂酶活性。

二十碳五烯酸乙酯有助于减少心血管事件的作用机理尚未完全了解,但可能是多因素的。EPA治疗后观察到颈动脉斑块样本中EPA脂成分的升高和循环EPA/花生四烯酸比值的升高。在某些体外条件下EPA可抑制血小板聚集。

药理学

在两项Ⅲ期研究中观察到血浆或红细胞(RBC)中的EPA水平与TG降低之间存在线性关系。

药代动力学

吸收:

口服给药后,二十碳五烯酸乙酯在吸收过程中被去酯化。其活性代谢物EPA在小肠吸收,并主要由胸导管淋巴系统进入体循环。口服二十碳五烯酸乙酯软胶囊后约5小时,EPA的血浆浓度达到峰值。

二十碳五烯酸乙酯软胶囊的所有临床研究均为与饭同食或饭后食用,未进行食

物对其影响的研究。

分布:

EPA稳态时的平均分布容积约为88L。循环血浆中的EPA主要结合于磷脂、甘油三酯和胆固醇酯,<1%以非酯化脂肪酸的形式存在。超过99%的非酯化EPA与血浆蛋白结合。

代谢:

与饮食中的脂肪酸类似,EPA主要在肝脏通过β-氧化代谢。β-氧化将EPA的长碳链裂解代谢为乙酰辅酶A,后者通过三羧酸循环转化为能量。细胞色素P450所介导的代谢是EPA消除的次要途径。

排泄

稳态时EPA的总血浆清除率为684 mL/hr。EPA的血浆消除半衰期(t_{1/2})约为89小时。二十碳五烯酸乙酯不经肾脏排泄。

特殊人群

性别

在临床试验中使用二十碳五烯酸乙酯软胶囊时,男女血浆总EPA浓度无明显差异。

儿童

尚未在儿童患者中开展药代动力学研究。

肝或肾功能不全

尚未在肝损伤或肾损伤患者中开展药代动力学研究。

药物-药物相互作用

奥美拉唑

在一项28例健康成人受试者参与的药物相互作用研究中,4 g/天的二十碳五烯酸乙酯软胶囊达稳态情况下对奥美拉唑的稳态(以40 mg/天的剂量联合给药至稳态)AUC_t或C_{max}未产生显著改变。

罗格列酮

在一项28例健康成人受试者参与的药物相互作用研究中,4 g/天的二十碳五烯酸乙酯软胶囊达稳态情况下对单次给药8 mg 罗格列酮的AUC或C_{max}未产生显著改变。

华法林

在一项25例健康成人受试者参与的药物相互作用研究中,二十碳五烯酸乙酯软胶囊与25 mg外消旋华法林共同给药时,4 g/天的二十碳五烯酸乙酯软胶囊达稳态情况下对单次给药25 mg R-和S华法林的AUC或C_{max},及华法林的抗凝药效学均未产生显著影响。

阿托伐他汀

在一项26例健康成人受试者参与的药物相互作用研究中,与80 mg/天的阿托伐他汀合用时,4 g/天的二十碳五烯酸乙酯软胶囊达稳态情况下对阿托伐他汀、2-羟基阿托伐他汀或4-羟基阿托伐他汀的稳态AUC_t或C_{max}未产生显著改变。

遗传药理学

无遗传药理学相关研究数据。

【临床试验】

严重高甘油三酯血症

一项针对严重高甘油三酯血症患者(76名服用二十碳五烯酸乙酯,75名服用安慰剂)的随机双盲安慰剂对照平行研究,评估了二十碳五烯酸乙酯4g/天的疗效。纳入患者的基线TG水平在500-2000 mg/dL之间,治疗时间为12周。入选患者基线的TG和LDL-C中位数分别为684 mg/dL和86 mg/dL,基线HDL-C中位数为27 mg/dL。入选患者大部分为白种人(88%)和男性(76%)。平均年龄53岁,平均BMI指数为31 kg/m²。25%的患者伴随他汀治疗,28%伴有糖尿病,39%的患者TG水平>750 mg/dL。主要血脂参数结果详见下表:

表1 严重高甘油三酯血症(≥500 mg/dL)患者血脂参数的基线水平以及变化百分比

参数	二十碳五烯酸乙酯 4g/天 (N=76)		安慰剂 (N=75)		差异 (95%置信区间)
	基线	%改变	基线	%改变	
TG (mg/dL)	680	-27	703	+10	-33* (-47, -22)
LDL-C (mg/dL)	91	-5	86	-3	-2 (-13, +8)
Non-HDL-C (mg/dL)	225	-8	229	+8	-18 (-25, -11)
TC (mg/dL)	254	-7	256	+8	-16 (-22, -11)
HDL-C (mg/dL)	27	-4	27	0	-4 (-9, +2)
VLDL-C (mg/dL)	123	-20	124	+14	-29** (-43, -14)
Apo B (mg/dL)	121	-4	118	+4	-9** (-14, -3)

注: %改变 = 与基线相比的中位数变化百分比;

差异 = [二十碳五烯酸乙酯组的%改变 - 安慰剂组的%改变]的中位数;

Wilcoxon rank-sum 检测计算P值;

*p-value < 0.001 (主要药效终点);

**p-value < 0.05 (关键次要药效终点)。

与安慰剂相比,二十碳五烯酸乙酯4g/天可减少中位TG、VLDL-C和ApoB水平。与安慰剂相比,二十碳五烯酸乙酯使TG降低的同时,没有升高LDL-C水平。

【药理毒理】

药理作用

二十碳五烯酸(EPA)是鱼类、海栖哺乳类等脂肪中富含的ω-3系多价不饱和脂肪酸的一种,可以减少肝脏极低密度脂蛋白甘油三酸酯(VLDL-TG)的合成和/或分泌,并增加循环VLDL中的TG清除。作用机制包括促进β-氧化;抑制酰基辅酶A:1,2-二酰基甘油酰基转移酶(DGAT)活性;抑制肝脏脂肪生成;增加血浆脂蛋白脂酶的活性。

EPA对心血管的作用机制尚未明确。经EPA治疗后,可观察到颈动脉斑块样本中EPA脂成分增加,循环EPA/花生四烯酸比率增加。EPA在某些离体条件下会抑制血小板聚集,但其临床意义尚不明确。

毒理研究:

遗传毒性

二十碳五烯酸乙酯的Ames试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性;中国仓鼠卵巢(CHO)细胞染色体畸变实验结果为阳性。

生殖毒性

雄性大鼠在交配前9周,雌性大鼠从交配前14天到妊娠后第7天,分别经口给予二十碳五烯酸乙酯0.3、1、3 g/kg/天。在3 g/kg/天剂量下(按体表面积折算,暴露量相当于人临床剂量4 g/天的7倍),雌性幼鼠肛门-生殖器间距离和颈动脉均呈现增加。

致癌性

大鼠连续24个月经口给予二十碳五烯酸乙酯0.09、0.27、0.91 g/kg/天,雄性大鼠未出现与药物相关肿瘤,而雌性大鼠在剂量为人临床最大给药剂量4g/天时,药物吸收部位肠系膜淋巴结出现血管瘤和血管肉瘤,全部血管组织的血管瘤和血管肉瘤发生率未见增高。

Tg₁rasH2转基因小鼠连续6个月经口给予二十碳五烯酸乙酯0.5、1、2、4.6 g/kg/天,在4.6g/kg/天剂量下,雄性小鼠尾部皮肤与皮下组织出现与药物相关性良性鳞状细胞乳头状瘤。该乳头状瘤被认为是继发于排出油状便后对近端尾部的慢性刺激,与临床不相关。在0.5-4.6 g/kg/天剂量下,雌性小鼠未见与药物相关性肿瘤。

【贮藏】遮光,密封,不超过25°C保存。

【包装】

聚氯乙烯固体药用硬片和药用铝箔,外加聚酯/铝/聚乙烯药用复合膜、袋,4粒/板×7板/袋×1袋/盒,7粒/板×2板/袋×1袋/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】国家药品监督管理局YBH00562023

【批准文号】国药准字H20233110

【生产企业】

企业名称:四川国为制药有限公司

生产地址:眉山市经济开发区新区

【药品上市许可持有人】

企业名称:四川国为制药有限公司

注册地址:眉山经济开发区新区

邮政编码:620000

电话号码:028-86180098-603(销售)028-38662609(质量与药物警戒)

传真号码:028-85125108-810

邮箱:scgwzlb@cdgowell.com

网址:http://www.cdgowell.com



立瑞®

二十碳五烯酸乙酯软胶囊
Icosapent Ethyl Soft Capsules