

核准日期:2020年03月18日
修改日期:2020年12月01日



非那雄胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称:非那雄胺片

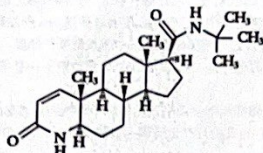
英文名称:Finasteride Tablets

汉语拼音:Feinaxiong'an Pian

【成份】本品主要成份为非那雄胺。

化学名称:N-叔丁基-3-氧代-4-氮杂-5 α -雄甾-17 β -甲酰胺。

化学结构式:



分子式: $C_{23}H_{36}N_2O_2$

分子量:372.55

【性状】本品为薄膜衣片,除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】本品适用于治疗男性秃发(雄激素性秃发),能促进头发生长并防止继续脱发。本品不适用于妇女和儿童。

【规格】1mg

【用法用量】口服。推荐剂量为每次1mg(1片),每天1次,可与或不与食物同服。一般在连续用药三个月或更长时间才能观察到头发生长增加、头发数目增加和/或防止继续脱发的效果。建议持续用药以取得最大疗效,停止用药后疗效可在12个月内发生逆转。

【不良反应】以下信息来自国外研究。临床试验经验 非那雄胺1mg治疗男性脱发的临床研究 在3项为期12个月,安慰剂对照的研究中,接受本品治疗的1.4%的男性患者(n=945)因药物相关的不良反应中止治疗(安慰剂组为1.6%,n=934)。非那雄胺和安慰剂组 $\geq 1\%$ 患者数的药物相关临床不良反应列于表1中。

表1:第一年非那雄胺1mg的药物相关不良反应(%)		
男性脱发		
	非那雄胺组 n=945	安慰剂组 n=934
性欲下降	1.8	1.3
勃起功能障碍	1.3	0.7
射精障碍(射精量减少)	1.2 (0.8)	0.7 (0.4)
因药物相关的生殖不良反应停药	1.2	0.9

在这些研究中,接受本品治疗的男性患者有 $\geq 1\%$ 的人出现下列与用药有关的不良反应:性欲减退(非那雄胺1.8%,安慰剂1.3%)及勃起功能障碍(非那雄胺1.3%,安慰剂0.7%)。此外,接受本品治疗的男性患者有0.8%出现射精量减少,安慰剂对照0.4%。中止非那雄胺治疗后这些不良反应消失,也有许多患者在继续用药过程中这些不良反应自行消失。在另一项研究中检测了本品对射精量的影响,发现与安慰剂无差异。全面临床不良反应统计显示在非那雄胺组的治疗过程中,945名男性中36人(3.8%)出现了1项或更多的不良反应,同期安慰剂组(p=0.04)中的数量为934人中的20人(2.1%)。因不良反应停止治疗的男性与继续治疗的患者出现差异。在非那雄胺给药五年后,上述每项不良反应的发生率均降低至 $\leq 0.3\%$ 。在一项针对健康男性的48周临床研究中,非那雄胺组每天给药1mg,射精量下降的中位数为0.3ml(-11%),同期安慰剂组为0.2ml(-8%)。两项其他研究显示当非那雄胺给药5倍剂量时(每日5mg),下降中位数接近0.5ml(-25%),与安慰剂组对比显著,不过这个结果在停药后可以得到逆转。在临床研究中,非那雄胺组和安慰剂组发生的乳房疼痛、肿大、过敏反应、睾丸疼痛不良反应差别不大。

非那雄胺5mg和度他雄胺治疗良性前列腺增生症的临床对照和长期开放性延伸研究 3040名45至78岁年龄的BPH和前列腺增大患者参加了为期4年的非那雄胺长期疗效和安全试验(PLESS),其中1524名患者给药非那雄胺每天5mg,1516名患者给安慰剂,3.7%(57名)给非那雄胺每天5mg的患者和2.1%(32名)给安慰剂的患者因上述报道的常见生殖功能不良反应而停药。

表2列出了仅与药物相关的临床不良反应,4年的研究中这些不良反应的发生率非那雄胺组中 $\geq 1\%$ 并且超过安慰剂组。在2到4年的研究中,阳痿、性欲下降、射精障碍的发生率在两组中无显著差别。

表2:非那雄胺5mg药物相关的不良反应				
良性前列腺增生				
	第一年		第二、三、四年*	
	非那雄胺5mg	安慰剂	非那雄胺5mg	安慰剂
阳痿	8.1	3.7	5.1	5.1
性欲下降	6.4	3.4	2.6	2.6
射精量减少	3.7	0.8	1.5	0.5
射精障碍	0.8	0.1	0.2	0.1
乳房增大	0.5	0.1	1.8	1.1
乳房疼痛	0.4	0.1	0.7	0.3
皮疹	0.5	0.2	0.5	0.1

*整合2-4年结果 N=1524和1516分别为非那雄胺和安慰剂。1年安慰剂对照,三期BPH研究,与非那雄胺5mg和PLESS的5年开放性延伸研究不良反应曲线是相似的。没有证据显示非那雄胺5mg持续给药治疗会增加生殖不良反应。最新报道显示持续治疗药物相关的生殖不良反应会下降。

乳腺癌 非那雄胺也在患有前列腺疾病的男性中进行了研究,但其所用剂量是治疗男性型脱发推荐剂量的5倍。在入选了3047名男性,为期4-6年,与安慰剂和对照药进行对照的前列腺症状药物治疗(MTOPS)研究中,接受5mg非那雄胺治疗的男性中有4例乳腺癌病例,未接受5mg非那雄胺治疗的男性中没有乳腺癌病例。在入选了3040名男性,为期4年,安慰剂对照的PLESS研究中,接受安慰剂治疗的男性中有2例乳腺癌病例,但接受5mg非那雄胺治疗的男性中没有乳腺癌病例。在入选了1882名男性,为期7年,安慰剂对照的前列腺预防实验(PCPT)中,接受5mg非那雄胺治疗的男性中有1例乳腺癌病例,接受安慰剂治疗的男性中有1例乳腺癌病例。已有关于使用非那雄胺1mg和5mg的男性中发生乳腺癌的上市后报告。非那雄胺的长期使用与男性乳腺肿瘤形成之间的关系尚未可知。

前列腺癌 入选1882名55岁以上健康男性(直肠指检正常并且PSA ≤ 3.0 ng/ml),为期7年,进行随机双盲安慰剂对照的前列腺预防实验(PCPT)。患者每日接受非那雄胺5mg或安慰剂治疗,并进行PSA和直肠指检年度评估。出现直肠指检异常或研究结束时,需采用活检评估PSA。格里森数值达8-10时,前列腺癌发生率非那雄胺组1.8%,比安慰剂组1.1%要高。在一项为期4年的另一个5 α 还原酶抑制剂(度他雄胺,AVODART)与安慰剂对照临床试验中,格里森数值达8-10时,前列腺癌发生情况类似(度他雄胺1%,安慰剂0.5%)。这些发现对于男性使用非那雄胺1mg的临床意义尚未可知。前列腺癌患者给药非那雄胺5mg未显示出临床效益,非那雄

胺5mg未被批准用于降低前列腺癌风险。

上市后经验 以下是非那雄胺上市后报道的不良反应,由于这些不良反应是规模不确定的人群自发报告的,因而有时不可能对其发生率进行可靠的评估,或者确定其与药物暴露之间的因果关系。过敏反应:包括皮疹、瘙痒、皮疹和面部肿胀(包括唇部、喉咙、舌头和面部肿胀)。生殖系统:在停止治疗后继续存在的性功能障碍,包括勃起功能障碍、性欲下降、射精异常和性高潮障碍。男性不育症和/或精液质量差(据报道停止治疗后精液质量有所改善或回归正常),睾丸疼痛。[见“不良反应(临床试验经验)”。]肿瘤:男性乳腺癌。乳腺疾病:乳房疼痛和肿大。神经系统/精神科:抑郁症。

【禁忌】本品不适用于妇女和儿童。对本品任何成份过敏者及孕妇或可能怀孕的妇女禁用本品。

【注意事项】1.女性直接接触:对男性胎儿的风险 本品不适用于女性使用。怀孕的或可能怀孕的妇女不得接触破碎的非那雄胺片,以免非那雄胺的吸收进而会对腹中的男性胎儿造成潜在危害。非那雄胺片有外层薄包衣,在药片未被损坏情况下以防止在正常操作中接触到药品的活性成分。2.对PSA(血清前列腺特异性抗原)的影响 对18至41岁男性的临床研究中,服用非那雄胺1mg12个月后血清前列腺特异性抗原(PSA)从0.7ng/ml的基础水平降至0.5ng/ml。此外,非那雄胺5mg在用于治疗患有良性前列腺增生(BPH)的老年男性脱发患者时,血清前列腺特异性抗原水平下降了接近50%。其他研究显示在前列腺癌患者中非那雄胺5mg同样可降低血清前列腺特异性抗原。这些发现可用来解释服用非那雄胺治疗的男性血清前列腺特异性抗原水平。在服用非那雄胺1mg中任何确定的血清前列腺特异性抗原升高,即便该数值对于未服用5α还原酶抑制剂的男性来说在合理的范围内,都需要进行评估,因其预示可能会出现前列腺癌。不遵守非那雄胺1mg治疗方案同样会影响血清前列腺特异性抗原检测结果。3.5α还原酶抑制剂提高高分化前列腺癌患病风险 在一项为期7年的前列腺癌预防试验(PCPT)中,对55岁以上男性通过常规直肠指检且PSA≤3.0ng/ml,给予非那雄胺5mg/天(给予非那雄胺片1mg的5倍剂量),格里森数值达8-10时,前列腺癌发生率非那雄胺组1.8%,比安慰剂组1.1%要高。在一项为期4年的另一个5α还原酶抑制剂(度他雄胺,AVODART)与安慰剂对照临床试验中,前列腺癌发生情况类似,度他雄胺组1%,而安慰剂组0.5%。这些发现对于男性使用非那雄胺1mg的临床意义尚未可知。5α还原酶抑制剂可能会提高高分化前列腺癌患病风险,但无论5α还原酶抑制剂是否会降低前列腺癌容量,还是相关研究的其他因素影响了结果,以上研究目前均未得到确定。4.没有数据显示非那雄胺对于驾驶和使用机器的能力有影响。5.使用本品期间,如出现任何不良事件和/或不良反应,请咨询医生。6.同时使用其他药品,请告知医生。7.请放置于儿童不能够触及的地方。8.肝肾功能异常的患者慎用。9.肾损伤患者使用本品无需调整剂量。

【孕妇及哺乳期妇女用药】本品不适用于妇女。本品禁用于孕妇或可能怀孕的妇女,因为II型5α-还原酶抑制剂会抑制某些组织中睾酮向双氢睾酮的转化,所以这类抑制剂(包括非那雄胺)如用于孕妇可引起男性胎儿外生殖器发育畸形。孕妇或可能怀孕的妇女不应接触破碎的非那雄胺片剂。因为药物可能被吸收进而对男性胎儿产生危害。完整的片剂有外层包膜,以防止在正常操作中接触到药品的活性成份。哺乳期妇女:尚不清楚非那雄胺是否随人乳分泌。

【儿童用药】本品不适用于儿童。尚未建立在儿童患者中的安全性和有效性考察。

【老年用药】尚未在65岁以上老年男性患者中建立临床研究。根据非那雄胺5mg的药代动力学研究结果,老年人不必减量用药,但非那雄胺1mg对老年患者脱发治疗的有效性尚未明确。

【药物相互作用】临床尚未发现重要的药物相互作用。非那雄胺不影响与细胞色素P450有关的药物代谢酶系。已在男性中研究过的药物包括替比林、地高辛、优降糖、替奈洛尔、茶碱和华法林,未发现相互作用。虽然尚未进行专门的相互作用研究,但在临床研究中,将1mg或大于1mg剂量的非那雄胺与血管紧张素转化酶抑制剂、对乙酰氨基酚、α受体阻断剂、苯二氮卓类、β受体阻断剂、钙通道阻滞剂、硝酸酯类、利尿剂、H₂受体拮抗剂、β-羟基-β-甲基戊二酰辅酶A还原酶抑制剂、前列腺素合成酶抑制剂及喹诺酮类合用,均未见重要的不良相互作用。

【药物过量】据文献报告,非那雄胺单次剂量达400mg或多次服药,每天总量达80mg,连续用药三个月,均未发生不良反应。本品过量时无推荐的特效治疗措施。

【药理毒理】药理作用 非那雄胺为一种合成的甾体类化合物,是雄激素睾酮代谢成为双氢睾酮过程中的细胞内酶II型5α还原酶的特异性抑制剂,能抑制睾酮向双氢睾酮转化,导致血清和组织中的双氢睾酮浓度显著降低。非那雄胺对雄激素受体没有亲和力,也没有雄激素样、抗雄激素样、雌激素样、抗雌激素样或促孕作用。对于脱发男性(雄激素性脱发),脱发区头皮内毛囊变小,并且双氢睾酮增加,给予非那雄胺可使这些患者头皮及血清中双氢睾酮浓度下降。非那雄胺在上述双氢睾酮浓度下降中的作用尚未明确。

毒理学研究 遗传毒性 非那雄胺Ames试验、哺乳动物细胞诱变试验、体外碱性洗脱试验、小鼠体内染色体畸变试验结果均为阴性。非那雄胺中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验结果阳性。

生殖毒性 雄性大鼠口服给予非那雄胺80mg/kg(相当于人推荐剂量的4344倍)连续12周,未见对生育力、精子计数和射精体积的影响。雄性大鼠口服给予非那雄胺80mg/kg(相当于人推荐剂量的488倍),给药6周或12周对生育力未见影响;但给药24或30周时可见生育力下降,伴有精囊和前列腺重量显著降低。上述改变停药6周后恢复。大鼠或兔中未见对睾丸或交配行为的影响。大鼠生育力下降是非那雄胺对前列腺和精囊影响所继发的,这些影响导致不能形成精液,而精液对于大鼠生育是必要的,但与人无关。大鼠胚胎胎仔发育毒性试验中,大鼠于妊娠6-17天经口给予非那雄胺0.1-100mg/kg(按AUC计算相当于人推荐剂量的约1-684倍),可见雄性子代出现尿道下裂的发生率剂量依赖性升高,发生率为3.6%-100%。妊娠大鼠在剂量为0.03mg/kg(按AUC计算相当于人推荐剂量的0.2倍)时,雄性子代前列腺和精囊重量降低、包皮剥离延迟和一次性乳头发育;在剂量为0.003mg/kg(按AUC计算相当于人推荐剂量0.02倍)时,雄性子代可见肛门生殖器官间距缩短,雌性子代未见异常。

雄性大鼠经口给予非那雄胺80mg/kg(按AUC计算相当于人推荐剂量的488倍),与未给药的雌性大鼠交配,未见发育相关异常。雌性大鼠产后期经口给予非那雄胺3mg/kg(按AUC计算相当于人推荐剂量的20倍),其雄性子代的生育力轻微降低,而雌性子代的生育力未见明显影响。免于妊娠6-18天经口给予非那雄胺剂量高达100mg/kg,未见雄性胎仔外生殖器异常或其他异常。恒河猴胚胎胎仔发育期(妊娠20-100天)静脉注射给予非那雄胺剂量高达800mg/天(估算的最大血清浓度为1.86ng/ml,按男性服药1mg/天计算,约为妊娠妇女通过精液接触到非那雄胺后浓度的930倍),雄性胎仔未见异常。为确认恒河猴模型与人胎发育的相关性,妊娠猴经口给予非那雄胺2mg/kg,按男性服药1mg/天计算,约为妊娠妇女通过精液接触到非那雄胺后浓度的1200倍),可见雄性胎仔出现外生殖器异常。雄性胎仔中未见其他异常,雌性胎仔中未见非那雄胺相关异常。致毒性 SD大鼠2年致毒性试验中,雄性大鼠与雌性大鼠给药剂量分别高达160mg/kg和320mg/kg,未见致毒证据。上述剂量时的暴露量(AUC)分别相当于男性患者服用推荐剂量1mg/天时暴露量的888倍和2192倍。CD-1小鼠19个月致毒性试验中,250mg/kg(相当于人暴露量的1824倍)时可见睾丸间质细胞瘤发生率显著增加(P<0.05)。小鼠在暴露量为人暴露量的184倍(25mg/kg/天)、大鼠在暴露量为人暴露量的312倍(大于40mg/kg/天)的剂量时,可见睾丸间质细胞瘤发生率增加。在给予高剂量非那雄胺的小鼠、大鼠中,已有证据显示间质细胞瘤增生和血清LH水平增加(超过对照组2至3倍)有正相关性。大鼠和犬分别经口给予人推荐剂量时暴露量的240和2800倍的剂量(分别为20mg/kg和45mg/kg)连续1年,及小鼠经口给予人推荐剂量18.4的剂量(2.5mg/kg)连续19个月,未见给药相关的间质细胞瘤改变。

【药代动力学】据文献资料:吸收:与静脉给药相比,非那雄胺口服给药的生物利用度约为65%。口服生物利用度不受食物影响。口服给药后约1-2个小时非那雄胺在血浆中的浓度达到峰值,峰值浓度平均为9.2ng/ml,0-24小时的药时曲线下面积为53ng·hr/ml。分布:血浆蛋白结合率约为90%。非那雄胺的分布容积约为76升。非那雄胺多剂量给药后会有个缓慢积累期。非那雄胺可通过血脑屏障。在一项6周,35名男子非那雄胺每天给药1mg的精液水平考察中,60%(35人中有21人)样本中未检测到非那雄胺(小于0.2ng/ml)。非那雄胺的检测平均值为0.26ng/ml,最高为1.52ng/ml。假设精液中含有最高值的非那雄胺,每天射精5ml且100%吸收,则从阴道吸收的暴露量为每天7.6ng,但依然低于非那雄胺影响男性双氢睾酮水平的限度(5μg)的650倍。代谢:非那雄胺主要在细胞色素P450 3A4酶系的催化下代谢,有两种代谢产物经N-甲基-2-羟-1-丙酮酸代谢物,具有抑制5α还原酶的活性,其活性不超过非那雄胺活性的20%。消除:血浆清除率约为165ml/min。血浆中平均消除半衰期为4.5小时。男子一次服用¹⁴C标记的非那雄胺后,39%的药物以代谢物形式经尿液排泄(实际上无原形药物经尿液排泄),57%的药物随粪便排泄。非那雄胺的消除速率随年龄增加而有所下降。在18至60岁的男子中,非那雄胺的平均消除半衰期约为5至6小时,70岁以上的男子,消除半衰期为8小时。病人特征:对于肝肾功能清除率为9-55ml/min的慢性肾功能损害病人,单剂量¹⁴C-非那雄胺的分布与健康志愿者相似。蛋白结合在肾功能损害病人中也没有不同。部分正常情况下通过肾脏排泄的代谢产物会随粪便排泄。因会出现与肾脏排泄减少相当的粪便排泄增加。故对肾功能受损但不作透析的患者不必调整用药量。对于肝损伤患者给药非那雄胺的药代动力学影响尚未进行。由于非那雄胺广泛地在肝脏中进行代谢,因此对于肝损伤患者服用非那雄胺1mg时需要注意。

【贮藏】遮光,密封保存。

【包装】聚四氟乙烯固体药用硬片、药用铝箔装:每板10片,每盒3板;每板10片,每盒9板;每板7片,每盒4板;每板7片,每盒12板。

【有效期】24个月。

【执行标准】YBH06222020

【批准文号】国药准字H20040519

【上市许可持有人】

名称:天方药业有限公司

注册地址:驻马店市驿城区光明路2号

【生产企业】

企业名称:天方药业有限公司

生产地址:驻马店市驿城区光明路2号

邮政编码:463000

电话号码:0396-3823623 0396-3823561(药品不良反应监测电话)

传真号码:0396-3815761

网址:http://www.topfond.com

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

【备注】

天方药业有限公司