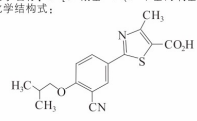
核准日期：2023年03月21日
修改日期：2023年04月04日
2023年04月25日

非布司他片说明书

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：非布司他片
英文名称：Febuxostat Tablets
汉语拼音：Feibusita Pian
【成份】
本品主要成份为非布司他。
化学名称：2-[3-氰基-4-(2-甲基丙氧基)苯基]-4-甲基噻唑-5-羧酸
化学结构式：

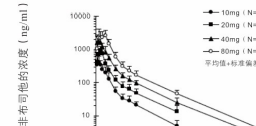


分子式：$C_{16}H_{16}N_2O_3S$
分子量：316.37
辅料：乳糖、预胶化淀粉、羟丙纤维素、交联羧甲纤维素钠、硬脂酸镁、胃溶型薄膜包衣预混剂。
【性状】
本品为薄膜衣片，单面一字刻痕，除去包衣后显白色或类白色。
【适应症】
适用于痛风患者高尿酸血症的长期治疗。不推荐用于无临床症状的高尿酸血症。
【规格】
（1）20mg（2）40mg
【用法用量】
在降尿酸药物治疗初期可能导致血尿酸值急速降低诱发痛风性关节炎（痛风发作），故推荐本品初始剂量为20mg每日1次，且可在给药开始4周后根据血尿酸值逐渐增加用量，每次增量20mg，每日最大剂量为80mg，血尿酸值达标（＜6mg/dL或＜360μmol/L）后，维持最低有效剂量。
给药时，无需考虑食物和抗酸剂的影响。
特殊人群
肝功能不全者：轻、中度肝功能不全（Child-Pugh A、B级）的患者无需调整剂量。尚未进行重度肝功能不全者（Child-Pugh C级）使用非布司他的疗效及安全性研究，因此此类患者应慎用非布司他。
肾功能不全者：轻、中度肾功能不全（CL 30-89ml/min）的患者无需调整剂量。尚无严重肾功能不全（CL＜30ml/min）患者的充足研究数据，因此此类患者应慎用非布司他。
痛风发作
由于本品为降尿酸药物，在痛风性关节炎（痛风发作）发作时使用本品可使血尿酸值降低，加重痛风性关节炎（痛风发作），故在使用本品前有痛风性关节炎的患者，在症状稳定前，不可使用本品。另外，在使用本品过程中发现有痛风性关节炎（痛风发作）时，可不改变本品用量继续用药，亦可根据具体症状合用秋水仙碱、非类固醇抗炎药、肾上腺皮质激素等药物。
【不良反应】
以下信息为国外文献报道：
1.临床试验经验
由于临床试验是在广泛多样的条件下进行的，所以在临床试验中观察到的某种药物的不良反应发生率不能与临床试验中的另一种药物进行直接比较，也不能反映临床实践中的发生率。
在临床研究中，2757例痛风的高尿酸血症患者分别接受每次40 mg或80mg，每日一次非布司他的治疗。40mg剂量组中，559例患者治疗期≥6个月。80mg剂量组中，1377例患者治疗期≥6个月，674例患者治疗期≥1年，515例患者治疗期≥2年。
常见不良反应
三项随机对照临床试验中，在持续6～12个月治疗期内，医生判定与试验药物有关的不良反应如下：

表1 非布司他常见不良反应#

不良反应	安慰剂	非布司他		别嘌醇*
	（N＝134）	40 mg/d（N＝757）	80 mg/d（N＝1279）	（N＝1277）
肝功能异常	0.7%	6.6%	4.6%	4.2%
恶心	0.7%	1.1%	1.3%	0.8%
关节痛	0%	1.1%	0.7%	0.7%
皮疹	0.7%	0.5%	1.6%	1.6%

#常见不良反应：非布司他治疗组发生率至少为1%，并且高于安慰剂组至少0.5%的不良反应。
*根据肾功能不全的情况分别给予不同剂量的别嘌醇，其中100mg 10例，200mg 145例，300mg 1122例。
导致中止治疗最常见的不良反应是肝功能异常，中止治疗发生率分别为：非布司他40mg组1.8%、80mg组1.2%、别嘌醇组0.9%。
除了表1中的不良反应，尽管头晕在非布司他治疗组中发生率超过了1%，但高于安慰剂组不足0.5%。
偶见不良反应
在Ⅱ期和Ⅲ期临床研究中，在给药剂量40～240mg范围内，以下不良反应在受试者中发生率低于1%：血液和淋巴系统：贫血、特发性血小板减少性紫癜、白血球增多/减少、中性粒细胞减少、全血细胞减少、脾肿大、血小板减少。
心脏：心绞痛、心房颤动/心房扑动、心脏杂音、心电图异常、心悸、窦性心动过缓、心动过速。
耳和迷路：耳聋、耳鸣、眩晕。
眼：视力模糊。
胃肠道：腹胀、腹痛、便秘、口干、消化不良、肠胃胀气、大便频繁、胃肠不适、胃炎、胃食管反流病、牙龈痛、咯血、胃酸过多、便血、口腔溃疡、胰腺炎、消化性溃疡、呕吐。
全身和给药部位：虚弱、胸痛/胸部不适、水肿、疲劳、感觉异常、步态异常、流行性感冒类症状、肿块、疼痛、口渴。
肝胆系统：胆结石/胆囊炎、肝脂肪变性、肝炎、肝肿大。
免疫系统：过敏反应。
感染：带状疱疹。
并发症：挫伤。
代谢及营养：厌食、食欲降低/增加、脱水、糖尿病、高胆固醇血症、高血糖、高血脂、高甘油三酯血症、低钾血症、体重减轻/增加。
肌肉骨骼和结缔组织：关节炎、关节僵硬、肌肉痉挛/抽搐/紧张/无力、骨骼痛/僵硬、肌痛。
神经系统：味觉异常、平衡异常、脑血管意外、Guillain-Barr综合征、头痛、轻偏瘫、感觉迟钝、嗅觉减退、脂肪性脑梗塞、昏睡、精神障碍、偏头痛、感觉异常、嗜睡、短暂性脑缺血发作、震颤。
精神疾病：烦躁、焦虑、抑郁、失眠、易怒、性欲减退、神经过敏、急性焦虑症、人格改变。
泌尿系统：血尿症、肾结石、尿频、蛋白尿、肾功能衰竭、肾功能不全、尿急、尿失禁。
生殖系统和乳房：乳房疼痛、勃起功能障碍、男性乳房发育症。
呼吸、胸、纵隔：支气管炎、咳嗽、呼吸困难、鼻衄、鼻腔干燥、鼻窦分泌过多、咽部水肿、呼吸道充血、感冒、咽喉炎症、上呼吸道感染。
皮肤及皮下组织：脱发、血管性水肿、皮炎、皮肤划痕症、瘀斑、湿疹、毛发颜色改变、毛发生长异常、多汗症、脱皮、瘀点、光过敏、瘙痒症、紫癜、皮肤变色/色素沉着、皮损、皮肤气味异常、荨麻疹。
血管：潮红、潮热、高血压、低血压。
实验室指标：活化部分凝血活酶时间延长、肌酸升高、碳酸氢盐减少、钠增多、脑电图异常、血糖升高、胆固醇升高、甘油三酯升高、淀粉酶升高、钾增多、促甲状腺激素升高、血小板计数降低、红细胞比容降低、血红蛋白降低、红细胞平均体积增加、红细胞减少、肌酐升高、血尿素升高、血尿素氮/肌酐比值升高、肌酸磷酸激酶增加、碱性磷酸酶升高、乳酸脱氢酶升高、前列腺特异性抗原增加、尿量增多/减少、淋巴细胞计数减少、中性粒细胞计数减少、白细胞升高/降低、凝血试验异常、低密度脂蛋白增高、凝血酶原时间延长、管型尿、尿白细胞阳性、尿蛋白阳性、C-反应蛋白升高。
心血管安全性
在随机对照及长期扩展性研究中，心血管事件和死亡是APTC（Anti-Platelet Trialists' Collaborations）预先确定的终点（包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中）之一。在随机对照的Ⅱ期试验中，每100例患者－年APTC事件的发生率分别是：安慰剂组0（95%CI0.00~6.16）、非布司他40mg组0（95%CI0.00~1.08）、非布司他80 mg组1.09（95%CI0.44~2.24）、别嘌醇组0.60（95%CI0.16~1.53）。
在长期扩展性研究中，APTC事件的发生率分别是：非布司他80mg组0.97（95%CI0.57~1.56），别嘌醇组0.58（95%CI0.02~3.24）。
总之，相比于别嘌醇组，非布司他治疗组具有较高的APTC事件发生率，但与非布司他的因果关系还未确定。服药时应监测心肌梗死和卒中的症状和体征。
在伴有心血管疾病的痛风患者中进行了一项上市后心血管结局研究（双盲非劣效性临床试验）[CARES]，评估非布司他的心血管（CV）风险。非布司他治疗组入组3098名患者，别嘌醇治疗组入组3092名患者，研究的中位随访时间为2.6年。结果表明非布司他组主要终点（由心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性卒中和行紧急冠状动脉血运重建术的不稳定型心绞痛组成的复合终点）非劣于别嘌醇组。但次要终点之一的心血管死亡发生率，非布司他组和别嘌醇组分别为4.3%（134/3,098）和3.2%（100/3,092），非布司他组风险较高（HR 1.34, 95% CI 1.03～1.73）。在心血管死亡中，两组最常见的原因均为心源性猝死（非布司他组2.7%（83/3,098）、别嘌醇组1.8%（56/3,092）。此外，全因死亡的发生率非布司他组和别嘌醇组分别为7.8%（243/3,098）和6.4%（199/3,092），非布司他组风险也较高（HR 1.22, 95% CI 1.01～1.47）。
2.产品上市后经验
对非布司他上市后使用中的不良反应进行了甄别。由于这些不良反应是从未知数量的患者中自发报告的，因此不可能准确评估其发生频率或判定其与药物的因果关系。
血液和淋巴系统疾病：粒细胞缺乏症，嗜酸粒细胞增多症。
肝胆异常：肝功能衰竭（有些是致命的）、黄疸、肝功能检查结果严重异常、肝脏疾病。
免疫系统：过敏、过敏反应。
肌肉骨骼和结缔组织：横纹肌溶解症。
精神异常：包括攻击性倾向的精神病行为。
泌尿系统：肾小管间质性肾炎。
皮肤和皮下组织：全身性皮疹、Stevens Johnson综合征、皮肤过敏反应、多形性红斑、嗜酸性粒细胞增多及全身症状的药物反应、中毒性表皮坏死松解症。
【禁忌】
1）对本品成份有过敏史的患者。
2）正在使用巯嘌呤或硫唑嘌呤的患者［参照【药物相互作用】项］。
【注意事项】
1）由于使用经验少尚未确立本品在有重度肾损害患者中的安全性，应慎重用药。
2）已有患者服用非布司他后出现致死性和非致死性肝脏衰竭的上市后报告，但这些报告中的信息尚不足以确定与本品的因果关系。在随机对照研究中，观察到氨基转移酶可升高至正常范围值上限（ULN）的3倍以上［非布司他和别嘌醇组天门冬氨酸氨基转移酶（AST）升高：2%，2%；丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高：3%，2%］。这些氨基转移酶升高无剂量-效应关系。
首次使用非布司他之前患者应该进行一次肝功能测试（血清ALT、AST、碱性磷酸酶和总胆红素），将此结果作为基线水平。
对报告有疲劳、食欲减退、右上腹不适、酱油色尿或黄疸等可能表明肝损害症状的患者应及时进行肝功能检测。在临床方面，如果患者被发现有肝功能异常（ALT超过参考范围上限的3倍以上），应该中止服药，并调查以确定与药物的因果关系。非布司他不应重新用于这些肝功能检查异常且没有其他合理解释的患者。
若患者的血清ALT超过参考范围的3倍以上，并且其血清总胆红素超过参考范围的2倍以上，同时排除其他的病因，则该患者此时正处于严重的药物诱发性肝损害的危险之中，这些患者不应再重新使用非布司他。对于那些血清ALT或胆红素升高幅度较小且有其他合理解释的患者，采用非布司他治疗需慎重。
3）在随机对照研究中，相比使用别嘌醇，使用非布司他治疗的患者发生心血管血栓事件（包括心血管死亡、非致死性心肌梗死、非致死性脑卒中）的概率较高，其中非布司他为0.74/100例患者-年（95%CI：0.36~1.37），别嘌醇为0.60/100例患者-年（95%CI：0.16~1.53）。尚未确定非布司他与心血管血栓事件的因果关系。用药时注意监测心肌梗死和脑卒中的症状及体征。
在以伴有心血管疾病的痛风患者为目标人群的CARES研究中，与别嘌醇组相比，非布司他组中心血管死亡的发生率较高。因此，伴有心血管疾病的痛风患者应慎用本品。如经临床医生评估患者使用本品的获益大于风险，使用本品期间应密切关注原有心血管疾病恶化和新发心血管疾病，一旦发生以上情况须及时进行医疗救治。
4）由于本品为降尿酸药物，在痛风性关节炎（痛风发作）发作时使用本品可使血尿酸值降低，加重痛风性关节炎（痛风发作），故在使用本品前有痛风性关节炎的患者，在症状稳定前，不可使用本品。另外，在使用本品过程中发现有痛风性关节炎（痛风发作）时，可不改变本品用量继续用药，亦可根据具体症状合用秋水仙碱、非类固醇抗炎药、肾上腺皮质激素等药物。
5）已有患者服用非布司他后出现严重的皮肤反应和过敏反应的报告，包括Stevens-Johnson综合征、嗜酸性粒细胞增多及全身症状的药物反应（DRESS）和中毒性表皮坏死松解症（TEN）。如怀疑发生严重的皮肤反应，应中止使用非布司他。许多这样的患者曾在使用别嘌醇时报告过类似的皮肤反应。在这些患者中应慎重使用非布司他。
6）尚无本品应用于继发性高尿酸血症患者（包括器官移植受体）的研究，因此不建议将本品应用于尿酸盐大量升高的患者（如恶性疾病、Lesch-Nyhan综合征）。少数病例显示，尿中黄嘌呤浓度明显升高后可在泌尿道沉积。
7）本品使用过程中观察有无甲状腺相关症状，发现异常时，需进行甲状腺功能相关的检查。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
1）孕妇或可能怀孕的妇女仅在确认治疗上的益处大于危险性的情况下方可给药［有关怀孕期间用药的安全性尚未确立］。
2）哺乳期妇女使用本品给药期间应停止哺乳。
【儿童用药】
尚未确定本品治疗18岁以下患者的安全性和有效性。
【老年用药】
老年患者无需调整剂量。据国外文献报道，在非布司他临床研究中，65岁及以上者占受试者总数的16%，75岁及以上者占4%。比较不同年龄组的受试者，在有效性和安全性方面无临床显著性差异，但不排除有些老年患者对本品较敏感。老年受试者（65岁及以上）多次口服非布司他后，C_{max}、AUC_{0-24h}与年轻受试者（18～40岁）相似。
【药物相互作用】
1.硫唑嘌呤、巯嘌呤
由于非布司他同类药物（别嘌醇）可抑制黄嘌呤氧化酶，非布司他与硫唑嘌呤或巯嘌呤同服会使巯嘌呤的血药浓度升高，从而导致其骨髓抑制等不良反应增强。因此非布司他禁用于正在接受硫唑嘌呤或巯嘌呤治疗的患者。
2.茶碱
非布司他同类药物（别嘌醇）可抑制黄嘌呤氧化酶。根据一项在健康受试者中开展的药物相互作用研究，非布司他改变茶碱（黄嘌呤氧化酶的底物）在人体内的代谢。因此，非布司他与茶碱联用时应谨慎。
3.阿糖胞苷
由于非布司他同类药物（别嘌醇）可抑制黄嘌呤氧化酶，非布司他与阿糖胞苷（黄嘌呤氧化酶的底物）同服时可能导致幻觉、震颤、神经障碍等阿糖胞苷不良反应增强。因此，非布司他与阿糖胞苷合用时应谨慎。
4.去羟肌苷
由于非布司他同类药物（别嘌醇）可抑制黄嘌呤氧化酶。根据一项在健康受试者和HIV患者开展的药物间相互作用研究，非布司他可使去羟肌苷（黄嘌呤氧化酶底物）的C_{max}和AUC升高。因此与本品合用时，应注意去羟肌苷的给药量。
5.细胞毒类化疗药物
未进行非布司他与细胞毒类化疗药物的相互作用研究。用细胞毒类药物化疗期间使用非布司他的安全性数据未知。
6.体内药物相互作用研究
基于在健康受试者体内进行的药物相互作用研究，非布司他与秋水仙碱、萘普生、吲哚美辛、氢氯噻嗪、华法林、地昔帕明合用时无显著相互作用。因此，非布司他可与这些药物联用。
【药物过量】
对健康受试者的研究表明，在连续服用300mg/d的非布司他7天时未发现剂量限制性毒性。临床研究中尚无本品过量的报道。如病人服用本品过量应接受对症治疗以及支持疗法。
【药理毒理】
药理作用
非布司他为2-芳基噻唑衍生物，是一种黄嘌呤氧化酶抑制剂，通过抑制尿酸合成降低血清尿酸浓度。
非布司他常规治疗浓度下不会抑制其他参与嘌呤和嘧啶合成与代谢的酶。
毒理研究
重复给药毒性：在12个月Beagle犬毒性试验中，15mg/kg剂量时（约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的4倍）在肾脏中有黄嘌呤结晶沉淀及结石。类似的情况也出现在大鼠6个月试验中，在48mg/kg（约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的35倍）剂量时有黄嘌呤结晶沉淀。
遗传毒性：非布司他在有或无代谢活化时，CHL细胞染色体畸变试验结果阳性。非布司他Ames试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、L5178Y小鼠淋巴瘤细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验、大鼠程序外DNA合成试验、大鼠骨髓细胞微核试验结果均为阴性。
生殖毒性：非布司他经口给药剂量达48mg/kg/d（约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量的35倍）时，对雄雌大鼠生育力和生殖行为未见明显影响。
妊娠大鼠与兔器官形成期经口给予非布司他剂量达到48mg/kg（约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量40-51倍），未见致畸作用。妊娠大鼠围产期经口给予48mg/kg（约为人用剂量80mg/d时血浆暴露量40-51倍），可见幼仔出生先正常增加、体重降低。
致癌性：F344大鼠和B6C3F1小鼠为期两年的致癌试验中，雄性大鼠和雌性小鼠分别在剂量为24mg/kg（约为人用剂量80mg/d时的血浆暴露量的25倍）和18.75mg/kg（约为人用剂量80mg/d时的血浆暴露量的12.5倍）时可见移行细胞乳头状瘤和膀胱癌。膀胱癌是肾脏和膀胱结石所继发的。
【药代动力学】
据国内外文献报道：
1.血药浓度
（1）单次给药
日本健康成年男性30例，在禁食状态下单次口服非布司他10、20、40和80 mg时，血浆中非布司他的浓度变化及药代动力学参数如下所示。



用量	药代动力学参数			
	AUC_{inf}（ng·hr/ml）	C_{max}（ng/ml）	$t_{1/2}$（hr）	t_{max}（hr）
10 mg（N=8）	1537.0±430.9	496.2±166.0	6.2±0.9	1.4±1.1
20 mg（N=8）	3296.2±751.9	1088.3±178.9	6.2±1.1	1.3±0.5
40 mg（N=8）	7085.2±1341.2	2270.3±866.7	7.3±1.8	1.2±0.8
80 mg（N=6）	13300.5±3032.3	3765.3±1008.3	6.9±1.8	1.9±1.0

（2）重复给药 （平均值±标准偏差）
日本健康成年男性6例，早餐后口服以非布司他计40mg每日1次，连续用药7日，血浆中非布司他的浓度在给药开始后3日达稳定状态，未见重复给药的药物蓄积性。

用量	观察日	C_{max}（ng/ml）	t_{max}（hr）	AUC_{0-24hr}（ng·hr/ml）	$t_{1/2}$（hr）
40mg/日（N=6）	第1天	1019.1±343.2	1.8±0.8	3658.5±625.6	6.3±1.6
	第7天	1299.8±312.6	1.5±0.3	4442.1±729.5	8.8±2.2

（平均值±标准偏差）
（3）重复给药（高尿酸血症患者）
日本高尿酸血症患者10例，早餐后每日1次口服以非布司他计10mg/日连续2周，之后为20mg/日连续4周时，给药开始后6周的药代动力学参数如下所示。

给药组	C_{max}（ng/ml）	t_{max}（hr）	AUC_{0-24hr}（ng·hr/ml）	$t_{1/2}$（hr）
20mg/日（N=10）	541.8±227.8	2.2±1.6	2092.3±463.2	8.2±2.4

（平均值±标准偏差）
（4）饮食影响
日本健康成年人16例，在饮食后单次口服以非布司他计40mg时，与空腹时给药相比较，C_{max}及AUC_{inf}分别降低了28%及18%。

给药组	C_{max}（ng/ml）	t_{max}（hr）	AUCinf（ng·hr/ml）	$t_{1/2}$（hr）
禁食状态下给药（N=16）	2049.1±782.3	1.2±0.8	6538.3±1263.0	6.8±1.7
饮食后给药（N=16）	1456.0±514.8	1.8±1.0	5321.6±910.4	6.3±1.5

（平均值±标准偏差）
2.特殊人群的药代动力学
（1）肾损害的患者
在肾损害（定义为正常：Cl_{cr}>80 ml/min，轻度：Cl_{cr} 50-80ml/min，中度：Cl_{cr} 30-49ml/min，重度：Cl_{cr} 10-29ml/min）的患者中，日本轻度（5例）及中度（7例）肾损害的患者在早餐后服用以非布司他计20mg每日1次连续用药7日，轻度肾损害组给药后7日非布司他的C_{max}与肾功能正常组（9例）间没有变化，但AUC、$t_{1/2}$与肾功能正常组相比较增加了53%。中度肾损害组的C_{max}及AUC_{0-240h}与肾功能正常组相比较分别增加了26%及68%。
美国轻度（6例）、中度（7例）及重度（7例）的肾损害患者在早餐前服用以非布司他计80mg每日1次连续用药7日，用药后7日非布司他的C_{max}及AUC_{0-24h}与肾功能正常组（11例）相比分别上升了41%及48%、2%及48%、4%及76%。
（2）肝损害的患者
美国轻度（8例）及中度（8例）肝损害的患者（Child Pugh A、B）在早餐前服用以非布司他计80mg每日1次连续用药7日，轻度肝损害组给药后7日非布司他的C_{max}及AUC_{0-24h}与肝功能正常组（11例）相比分别上升了24%及30%。中度肝损害组的C_{max}及AUC_{0-24h}分别上升了53%及55%。
（3）老年人及性别的影响
美国老年人（65岁以上、24例）和青年人（18～40岁、24例）在早餐前服用以非布司他计80mg每日1次连续用药7日，用药开始后7日老年人的C_{max}及AUC_{0-24h}较青年人分别降低1%和上升12%。另外，国外文献报道，多次口服非布司他后，女性比男性的非布司他C_{max}和AUC_{0-24h}分别高出30%和14%。然而进行体重矫正后，C_{max}与AUC在两性别中相似。此外，性别间的血清尿酸浓度下降率也相似。无需根据性别进行药物剂量调整。
3.蛋白结合率
非布司他（添加0.4～10μg/ml时）的人血浆蛋白结合率为97.8～99.0%，主要结合蛋白为白蛋白（体外试验）。
4.代谢和排泄
（1）非布司他的主要代谢途径为葡糖醛酸化反应。另外，有其他多种氧化代谢物，以其硫酸化合体及葡糖醛酸结合物的形式进一步代谢。未见非布司他对CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19及CYP3A4/5的抑制。另外，非布司他的CYP2C8及CYP2D6的Ki值分别为20 μmol/L及40μmol/L（人肝微粒体的体外试验）。
非布司他对CYP1A1/2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及CYP3A4/5无诱导（人初代肝细胞的体外试验）。
（2）日本健康成年男性24例在禁食状态下单次口服非布司他10 mg、20 mg及40mg，给药后24小时和96小时内相对给药量，非布司他的尿中排泄率分别为2.1%～3.8%和2.2%～3.9%。另外，给药后24和96小时内，非布司他的葡糖醛酸结合物的尿中排泄率分别为46.7%～49.7%及49.0%～51.6%。
（3）美国健康成年男性6例在禁食状态下单次口服^{14}C非布司他80mg的液体，给药后4小时内的血浆中总放射性，非布司他及其葡糖醛酸结合物的比例分别为83.8%～95.8%及2.3%～6.8%。给药后48小时内非布司他的尿中排泄率（相对给药量之比，下同）为21.1%～3.5%，给药后120小时内粪中排泄率为7.8%～15.8%。另外，包括代谢物在内的总放射性给药后216小时内在尿和粪中排泄率分别为49.1%及44.9%。
5.药物的相互作用
（1）茶碱
本品与茶碱同时服用时无需调整给药剂量。本品（80mg每日一次）与茶碱同服将导致茶碱的C_{max}和AUC分别增大6%和6.5%。茶碱的这两个参数变化被认为是无统计学意义或不显著。但是，试验表明，本品对黄嘌呤氧化酶的抑制作用导致经尿排泄1-甲基黄嘌呤（茶碱的一种主要代谢物）含量增大约400倍。关于人体长期暴露1-甲基黄嘌呤的安全性，目前未开展相关试验研究。在决定同服本品与茶碱时，应考虑到1-甲基黄嘌呤的体内蓄积。
（2）秋水仙碱
本品和秋水仙碱联合给药时，二者都无需进行剂量调整。本品（40mg，每日一次）与秋水仙碱（0.6mg，每日两次）联合给药，导致非布司他C_{max}和AUC_{0-24h}分别增加12%和7%。此外，秋水仙碱（0.6mg，每日两次）与本品（每日120mg）联合给药，导致上午和下午给药后C_{max}或AUC出现小于11%的变化。这些变化不具临床意义。
（3）萘普生
本品和萘普生联合给药，二者都无需进行剂量调整。本品（80mg，每日一次）与萘普生（500mg，每日两次）联合给药，导致非布司他C_{max}和AUC分别增加28%和40%。该增加无临床意义。而且，萘普生的C_{max}或AUC均无显著变化（<2%）。
（4）吲哚美辛
本品和吲哚美辛联合给药时，二者都无需进行剂量调整。本品（80mg，每日一次）和吲哚美辛（50mg，每日两次）联合给药，非布司他或吲哚美辛的C_{max}或AUC未产生任何显著变化（<7%）。
（5）氢氯噻嗪
本品与氢氯噻嗪联合给药时，无需进行剂量调整。本品（80mg）与氢氯噻嗪（50mg）联合给药，非布司他的C_{max}或AUC未产生任何有临床意义的变化（<4%），而且血清尿酸浓度未受显著影响。
（6）华法林
华法林与本品联合给药无需进行剂量调整。本品（80mg，每日一次）与华法林联合给药，对健康受试者华法林药动力学无影响。本品给药也未对国际标准化比值（INR）和凝血因子VII活性产生影响。
（7）地昔帕明
CYP2D6底物（如地昔帕明）与本品联合给药，无需进行剂量调整。体外和体内试验表明非布司他是CYP2D6的弱抑制剂。非布司他（120mg，每日一次）与地昔帕明(25mg)联合给药导致地昔帕明的C_{max}（16%）和AUC（22%）增加，这与2-羟基地昔帕明的代谢比率下降17%有关（根据AUC）。
6.中国的药代动力学试验
通过在中国健康志愿者体内的开放性单次和多次给药的临床药代动力学试验，确定各剂量组单次与多次给药间无差异，且多次服用非布司他片后，在体内无蓄积作用。本研究所获得的药代动力学参数如下所示。

组别	主要参数	C_{max} (ng/ml)	AUC_{inf} (ng·h/ml)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
20mg（n=10）	单次（第1天）	1169.5±210.0	4136.0±558.1	1.8±1.2	6.9±2.6
	多次（第11天）	1013.1±307.6	3476.3±676.6	1.4±1.0	7.4±5.8
40mg（n=10）	单次（第1天）	2203.9±868.3	7362.9±2521.6	1.2±1.1	6.0±1.9
	多次（第11天）*	1569.1±388.3	5631.2±1253.9	1.8±1.1	5.7±2.1
60mg（n=10）	单次（第1天）	3569.8±1360.1	11824.9±3341.3	1.0±0.5	6.8±2.0
	多次（第11天）	2793.8±796.3	10018.1±3302.9	1.7±0.6	8.0±3.6
80mg（n=10）	单次（第1天）	5165.9±1989.1	16756.6±6564.6	1.6±1.8	6.9±1.8
	多次（第11天）	4358.2±1368.3	16240.9±6414.5	1.5±1.0	7.6±1.7

（平均值±标准偏差）
*：40mg组有10例受试者完成单次给药试验，9例受试者完成多次给药试验。
【贮藏】
密闭保存。
【包装】
20mg：铝塑泡罩包装，7片/板，2板/盒。
40mg：铝塑泡罩包装，7片/板，1板/盒，2板/盒，3板/盒。
【有效期】
24个月
【执行标准】
YBH02212023
【批准文号】
20mg：国药准字H20233302
40mg：国药准字H20233303
【上市许可持有人】
名　称：青岛黄海制药有限责任公司
注册地址：青岛市崂山区科苑经四路17号
邮政编码：266101
电话号码：4007089177 0532-88704020
传　真：0532-88704120 88704300
网　址：www.qdhuanghai.com
【生产企业】
企业名称：青岛黄海制药有限责任公司
生产地址：青岛市崂山区科苑经四路17号
邮政编码：266101
电话号码：4007089177 0532-88704020
传　真：0532-88704120 88704300
网　址：www.qdhuanghai.com