

红霉素	有出现伴有急剧肾功能恶化的横纹肌溶解症的可能。如果发现有自觉症状(如肌肉痛、乏力感)、CK升高、血及尿肌红蛋白升高以及血清肌肝升高等肾功能恶化的情况，立刻停止使用本药。联合使用本品的剂量不得超过每天1mg。	左述药物可能会抑制本制剂的肝摄取(参照「药代动力学」项)
利福平	合并用药时，有报告发现匹伐他汀的血浆中浓度Cmax增加到2.0倍，AUC增加到1.3倍。联合使用本品的剂量不得超过每天2mg。	

【药物过量】

药物过量尚无特殊治疗措施。一旦出现药物过量，应根据需要采取对症治疗及支持性治疗措施。由于大量匹伐他汀与血浆蛋白结合，血液透析不能明显加速匹伐他汀的清除。

【临床试验】

1. 临床疗效

1.1 日本国内综合临床结果(成人)

以高胆固醇血症患者(包括家族性高胆固醇血症患者)为研究对象进行的临床试验(包括双盲对照试验)中，每日1次给药匹伐他汀钙1~4mg，给药8~104周各种临床试验共进行了862例的统计结果证实了其确切的血清脂质改善效果。给药8周时的总胆固醇降低率为28%，LDL-胆固醇的降低率为40%、给药前甘油三酯在150mg/dL以上的患者，其甘油三酯的降低率为26%。老年患者中总胆固醇的降低率和非老年患者相比未见差异。

1.2 日本国内长期给药试验(成人)1

以高胆固醇血症患者(包括家族性高胆固醇血症患者)为研究对象，每日1次晚餐后给药匹伐他汀钙2mg，连续给药8周后，边考虑4周时的总胆固醇值，边调整用药剂量为3个(1mg、2mg、4mg)，然后继续给药至52周。在有效性合集对象310例中，总胆固醇及LDL-胆固醇从4周开始显著下降，之后直至52周在-27.2~-29.1%及-38.8~-40.9%的范围内持续稳定的变化(单样本t检验(月0周相比较)p<0.01)。不良反应有64/310(20.6%)例。

1.3 日本国内长期给药试验(成人)2

对家族性高胆固醇血症患者每日1次晚餐后给药匹伐他汀钙2mg，连续给药8周，之后调整用药剂量为4mg，最长给药至104周。在有效性合集对象36例中，总胆固醇及LDL-胆固醇从4周开始呈显著下降，之后在-30.6~-37.0%及-39.9~-49.5%的范围内持续稳定的变化(单样本t检验(月0周相比较)p<0.01)。观察到不良反应4/36例(11.1%)。

1.4 中国临床试验(成人)

在中国开展的临床试验中，以高胆固醇血症的中国患者为研究对象，进行了随机化试验。通过应用匹伐他汀钙2mg或4mg进行8周的治疗，LDL-胆固醇的降低率分别为32%、36%。接受匹伐他汀钙2mg治疗的中国高胆固醇血症患者中有70%以上、接受匹伐他汀钙4mg治疗的中国高胆固醇血症患者中有约85%以上LDL-胆固醇和总胆固醇分别降低了20%以上。

本品对心血管死亡率和发病率的影响未经证实。

【药理毒理】

匹伐他汀钙是通过拮抗性抑制合成胆固醇途径所必须的限速酶HMG-CoA还原酶，从而阻止肝脏内胆固醇的合成。其结果促进了肝脏内的LDL受体表达，使从血中到肝脏的LDL摄取增加，因此血浆总胆固醇下降。另外，由于肝脏内持续的胆固醇合成障碍，也导致了向血液中分泌的VLDL减少，从而血浆中的甘油三酯下降。

1. HMG-CoA还原酶的抑制作用

匹伐他汀钙在利用大鼠的肝微粒体的试验中，对HMG-CoA还原酶具有拮抗性的阻断作用，阻断作用的IC₅₀值为6.8nM(体外试验)。

2. 胆固醇的合成抑制作用

匹伐他汀钙在利用人肝癌由来细胞(HepG2)的试验中，对于胆固醇合成的抑制作用呈浓度相关性(体外试验)。另外，经口给药时，胆固醇合成抑制作用选择性地作用于肝脏(大鼠)。

3. 降血脂作用

口服匹伐他汀钙可显著降低血浆中的总胆固醇和甘油三酯(狗、豚鼠)。

4. 抑制脂质蓄积和内膜肥厚的作用

匹伐他汀钙可以抑制载有氧化LDL的巨噬细胞(小鼠单球由来株细胞)内胆固醇酯的蓄积(体外试验)。另外，经口给药对于颈动脉磨损的模型也有明显的抑制内膜肥厚的作用(兔子)。

5. 作用机制

1) LDL受体表达的促进作用

匹伐他汀钙对于HepG2细胞的LDL受体mRNA的表达起促进作用，增加LDL的结合量，摄取量，ApoB的分解量(体外试验)。另外，经口给药时，与用量正相关地促进LDL受体的表达(豚鼠)。

2) VLDL分泌降低作用

口服匹伐他汀钙，可显著地降低VLDL-甘油三酯的分泌(豚鼠)。

6. 对心电图QTc的影响

在一项174名健康受试者参与的随机、双盲、安慰剂对照、4组平行和莫西沙星阳性对照试验，本品每日剂量高达16mg(每日最高推荐剂量的4倍)时，未导致有显著临床意义的QTc间期延长或心率改变。

7. 非临床毒理学

1) 致癌性、致突变性、生殖力损害

在小鼠92周的致癌性研究中，给予匹伐他汀75mg/kg/日的最大耐受剂量，最大的全身暴露(基于AUC)是4mg/日临床最大剂量时的26倍，没有发生药物相关的肿瘤。在大鼠92周的致癌性研究中，匹伐他汀以1、5、25mg/kg/日灌胃时，甲状腺滤泡细胞瘤的发病率在25mg/kg/日(人最大剂量4mg/日的基于AUC全身暴露的295倍)时显著增加。在转基因小鼠(Tg.rasH2)26周的致癌性研究中，给予匹伐他汀以30、75和150mg/kg/日灌胃，没有发现有临床意义的肿瘤。在有无代谢激活的鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌的Ames试验，小鼠单次给药和大量多次给药后微核试验，大鼠非程序DNA合成试验以及小鼠彗星试验中匹伐他汀都没有致突变性。在染色体畸变试验中，仅在所检测的最高剂量观察到染色体畸变，这个剂量还引起了高水平的细胞毒性。匹伐他汀分别以10mg和30mg/kg/日对雄性和雌性大鼠口服给药，全身暴露分别为4mg/日临床暴露(基于AUC)的56倍和354倍，对生殖力无不良影响。在一项生育力研究中，匹伐他汀对家兔给药，给予1mg/kg/日(基于AUC，临床全身暴露4mg/日的30倍)及更高剂量的雄性和雌性家兔死亡。尽管尚未确定死因，但是家兔具有提示可能贫血的肾毒性(肾脏发白)的肉眼特征。低剂量(15倍于人体全身暴露)在成年雄性和雌性动物中没有表现出明显的毒性。然而，观察到植入减少，再吸收增加，胎仔的生存能力降低。

2) 中枢神经系统毒性

已在其他同类药对狗的实验中，观察到中枢神经系统血管病变，特征为血管周围出血，水肿，血管周隙单核细胞浸润。在狗中，在血浆药物浓度水平比在人类最高推荐剂量服用的平均药物水平高出30倍左右的剂量下，化学性质相似的同类药物产生了剂量依赖的视神经退行性病变(视网膜膝状体神经纤维的Wallerian瓦勒氏变性)。而匹伐他汀未观察到Wallerian变性。治疗剂量为1mg/kg/日(基于AUC人类最大剂量4mg/日的临床暴露水平的9倍)对狗给药52周，可观察到白内障和晶状体混浊。

【药代动力学】

1. 健康成人的体内动态

1) 单次口服给药的血药浓度

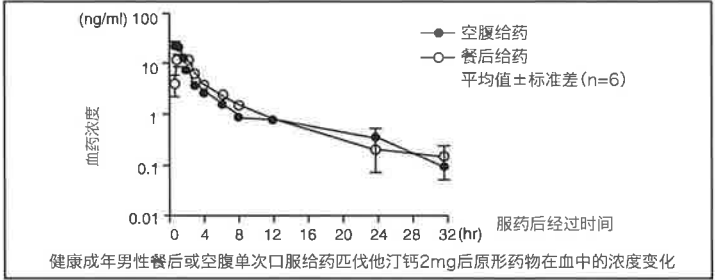
日本健康成年男性各6名空腹单次口服匹伐他汀钙2mg、4mg时，血浆中主要存在原形药物和其代谢产物内酯体。2mg给药后的原形药物的药代动力学参数如下表所示。食物对于原形药物药代动力学的影响为，餐后单次给药和空腹单次给药相比，出现Tmax延迟和Cmax的下降，但餐前和餐后给药对AUC无明显差异。

表 重复口服给药匹伐他汀钙2mg时的药代动力学参数(健康成年男性)

	Tmax(hr)	Cmax(ng/ml)	AUC(ng.hr/ml)
空腹	0.8±0.1	26.1±2.82	58.8±6.3
餐后	1.8±0.3	16.8±2.29	54.3±4.6

平均值±标准误差(n=6)

图 单次口服给药匹伐他汀钙2mg时的药代动力学参数(健康成年男性)



在对健康成年中国男性进行的匹伐他汀钙1~8mg用量范围的I期临床试验中，和日本人比较，虽血药浓度稍低，但匹伐他汀的任一用量均在给药后迅速进入血浆，达到最高血药浓度后，呈2相或3相性衰减。本试验中，未发现中国人和日本人药代动力学参数的明显差异，也未发现饮食对药代动力参数的影响。

2) 重复口服给药时的血药浓度

日本6名健康成年男性早餐后每日一次口服匹伐他汀钙4mg，连续7日重复给药，药代动力学参数如下表所示，重复给药引起的变动很小，T_{1/2}约为11小时。

	Tmax(hr)	Cmax(ng/ml)	Cmin(ng/ml)	AUC(ng.hr/ml)	T _{1/2} (hr)
给药第一天	1.7±0.5	55.6±8.8	1.4±0.1	174±25	10.5±1.1
给药第七天	1.1±0.2	59.5±9.1	2.2±0.4	221±32	11.6±0.6

平均值±标准误差(n=6)

另外，高龄者6名与非高龄者5名每日一次连续5天口服匹伐他汀钙2mg时，两组的药代参数无明显差异。

在对健康成年中国男性进行的连续7日口服重复给药匹伐他汀钙1~4mg用量范围的I期临床试验中，匹伐他汀在给药的第2~3天达到稳态，几乎没有蓄积性。本试验中，未发现中国人和日本人药代动力学参数的明显差异。

2. 肝功能障碍者的体内动态

1) 肝硬化患者(非日本人数据)

肝硬化患者12名和健康成人6名单次口服匹伐他汀钙2mg时，血浆中浓度与健康成人相比Child-Pugh grade A的患者其Cmax为1.3倍、AUC为1.6倍、Child-Pugh grade B的患者其Cmax为2.7倍、AUC为3.9倍。

2) 脂肪肝

日本肝功能障碍者(脂肪肝)6名与肝功能正常者6名1日1次连续7天口服匹伐他汀钙2mg，对于药物动态的影响很小。

3. 肾功能障碍患者的体内动态

日本有肾功能障碍(血肌酐为正常值上限的1.5~3倍)的高胆固醇血症患者6名与肾功能正常的高胆固醇血症者6名，1日1次连续7天口服匹伐他汀钙2mg，给药第7天的血浆中浓度，肾功能障碍患者与肾功能正常患者相比，Cmax为其1.7倍，AUC为其1.9倍。

4. 药物相互作用

1) 体外试验

匹伐他汀钙在对CYP分子类的模型基质的损伤试验中，对CYP2C9的基质的甲苯磺丁脲、CYP3A4的基质的鞣酐的代谢没有影响。另外，有机阴离子转运多肽OATP1B1(OATP-C/OATP2)参与了匹伐他汀钙的肝脏内摄取，环孢(菌)素、红霉素及利福平阻碍了摄取。

2) 临床试验

(1) 环孢(菌)素

对日本健康成年男性6例，1日1次，口服给药匹伐他汀钙2mg，反复给药6天，在第6天匹伐他汀钙给药前1小时，单次口服给药环孢(菌)素2mg/kg，匹伐他汀的血浆中浓度Cmax增加到6.6倍，AUC增加到4.6倍。

(2) 红霉素(非日本人数据)

对健康成人18例进行1日4次，每次红霉素500mg、连续6天的口服给药试验，第4天早上合并用药4mg的匹伐他汀钙，此时与单独服用匹伐他汀钙相比，匹伐他汀的血浆中浓度Cmax增加到3.6倍，AUC增加到2.8倍。

(3) 利福平(非日本人数据)

对健康成人18例，1日1次，口服给药利福平600mg，连续给药15天，第11~15天每天一次合并用药4mg的匹伐他汀钙时，与单独服用匹伐他汀钙时相比匹伐他汀的血浆中浓度Cmax增加到2.0倍，AUC增加到1.3倍。

(4) 贝特类药物(非日本人数据)

对健康成人24例，1日1次，口服给药匹伐他汀钙4mg，连续给药6天，自第8天起，进行非诺贝特或吉非罗齐的7天联合给药时，匹伐他汀的血浆中浓度(AUC)在联用非诺贝特时增加到1.2倍、联用吉非罗齐时增加到1.4倍。

5. 尿中排泄

日本健康成年男性各6名分别单次口服匹伐他汀钙2mg、4mg，其尿中的排泄率很低，原形药物不到0.6%，内酯体不到1.3%，合计也不到2%。日本健康成年男性6名连续7天每日一次口服匹伐他汀钙4mg，其尿中原形药物和内酯体的排泄率从第1次给药到第7天给药没有增加，随着停止给药而迅速减少。

6. 代谢

匹伐他汀钙在体内通过环化为内酯体、侧链的β氧化、喹啉环的羟基化和葡萄糖醛酸或氨基乙磺酸内聚化等方法进行代谢，主要通过粪便排泄(大鼠、狗、家兔)。在人体内，发现血中有原形药物和其主要代谢产物内酯体，其他代谢产物如丙酸的衍生物，8位羟基化体只发现极少量的存在。同样尿中也只发现极少量的原形药物、内酯体、脱氢内酯体、8位羟基化体和它们的内聚体。

7. 药物代谢酶

匹伐他汀钙在采用人肝微粒体的代谢试验中，只有很少被代谢，主要由CYP2C9产生8位羟基体(体外试验)。

8. 血浆蛋白结合率

匹伐他汀钙血浆蛋白结合率很高，人血浆及4%人血清白蛋白中为99.5%~99.6%、0.06%人的α₂酸性糖蛋白结合率为94.3%~94.9%(体外试验)。

【贮藏】遮光、密封保存。

【包装】2mg：PTP包装，7片/盒、10片/盒。7片/板×2板/盒。7片/板×4板/盒。
4mg：PTP包装，7片/盒、10片/盒。

【有效期】36个月

【执行标准】JX20200066

【批准文号】2mg：国药准字HJ20140417
4mg：国药准字HJ20140101

【上市许可持有人】

公司名称：Kowa Company, Ltd.

公司地址：6-29, Nishiki 3-chome, Naka-ku, Nagoya, Aichi, JAPAN

【生产企业】

企业名称：Kowa Company, Ltd., Nagoya Factory

生产地址：18-57, Hatooka 2-chome, Kita-ku, Nagoya, Aichi, JAPAN

【分包装企业】

企业名称：兴和制药(中国)有限公司

包装厂地址：江苏省常州市新北区紫苏路1号

【境内责任人】

名 称：兴和制药(中国)有限公司

地 址：江苏省常州市新北区紫苏路1号

邮政编码：213125

联系方式：400-611-0046

网 址：http://www.kowashanghai.cn