

核准日期：2007 年 03 月 09 日

修改日期：2007 年 12 月 11 日；2009 年 03 月 11 日；2011 年 04 月 20 日；2012 年 10 月 08 日；
2013 年 09 月 10 日；2013 年 11 月 07 日；2014 年 04 月 11 日；2014 年 09 月 12 日；2015 年 07
月 31 日

阿托伐他汀钙片说明书

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：阿托伐他汀钙片

商品名称：立普妥[®]（Lipitor[®]）

英文名称：Atorvastatin Calcium Tablets

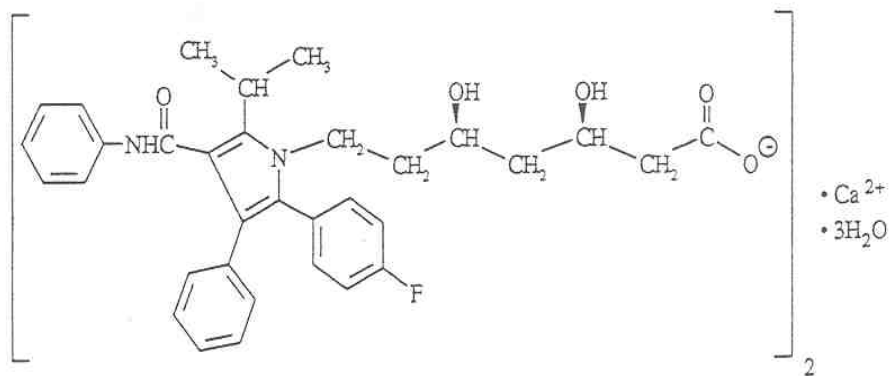
汉语拼音：Atuofatatinggai Pian

【成份】

本品主要成份为阿托伐他汀钙。

化学名称为：[R-(R*,R*)]-2-(4-氟苯基)-β,δ-二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯胺基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐(2:1)三水合物。

化学结构式：



分子式：(C₃₃H₃₄FN₂O₅)₂Ca•3H₂O

分子量：1209.42

【性状】

本品为白色椭圆形薄膜衣片。

【适应症】

高胆固醇血症

原发性高胆固醇血症患者，包括家族性高胆固醇血症(杂合子型)或混合性高脂血症(相当于Fredrickson 分类法的 IIa 和 IIb 型)患者，如果饮食治疗和其它非药物治疗疗效不满意，应用本品可治疗其总胆固醇（Total cholesterol, TC）升高、低密度脂蛋白胆固醇（Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C）升高、载脂蛋白 B（Apolipoprotein B, Apo B）升高和甘油三酯（Triglycerides, TG）升高。

在纯合子家族性高胆固醇血症患者，阿托伐他汀钙可与其它降脂疗法（如低密度脂蛋白血浆透析法）合用或单独使用（当无其它治疗手段时），以降低总胆固醇（TC）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）。

冠心病

冠心病或冠心病等危症（如：糖尿病，症状性动脉粥样硬化性疾病等）合并高胆固醇血症或混合型血脂异常的患者，本品适用于：降低非致死性心肌梗死的风险、降低致死性和非致死性卒中的风险、降低血管重建术的风险、降低因充血性心力衰竭而住院的风险、降低心绞痛的风险。

【规格】

(1) 10 mg; (2) 20 mg; (3) 40 mg

【用法用量】

病人在开始本品治疗前，应进行标准的低胆固醇饮食控制，在整个治疗期间也应维持合理膳食。应根据低密度脂蛋白胆固醇基线水平、治疗目标和患者的治疗效果进行剂量的个体化调整。

常用的起始剂量为 10 mg 每日一次。剂量调整时间间隔应为 4 周或更长。本品最大剂量为 80 mg 每日一次。阿托伐他汀每日用量可在一天内的任何时间一次服用，并不受进餐影响。

对于心血管事件的低危患者治疗目标是低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）<4.14 mmol/L (或<160 mg/dL) 和总胆固醇（TC）<6.22 mmol/L (或<240 mg/dL)，中危患者治疗目标是低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）<3.37 mmol/L (或<130 mg/dL) 和总胆固醇（TC）<5.18 mmol/L (或<200 mg/dL)，高危患者治疗目标是低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）<2.59 mmol/L (或<100 mg/dL) 和总胆固醇（TC）<4.14 mmol/L (或<160 mg/dL)，极高危患者治疗目标是低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）<2.07 mmol/L (或<80 mg/dL) 和总胆固醇（TC）<3.11 mmol/L (或<120 mg/dL)。

原发性高胆固醇血症和混合性高脂血症的治疗

大多数患者服用阿托伐他汀钙 10 mg，每日一次，其血脂水平可得到控制。治疗 2 周内可见明显疗效，治疗 4 周内可见最大疗效。长期治疗可维持疗效。

杂合子型家族性高胆固醇血症的治疗

患者初始剂量应为 10 mg/日。应遵循剂量的个体化原则以每 4 周为间隔逐步调整剂量至 40 mg/日。如果仍然未达到满意疗效，可选择将剂量调整至最大剂量 80 mg/日或以 40 mg 每日一

次本品配用胆酸螯合剂治疗。

纯合子型家族性高胆固醇血症的治疗

在一项由 64 例患者参加的慈善性用药研究中，其中 46 例患者有确认的低密度脂蛋白（Low-density lipoprotein, LDL）受体信息。这 46 例患者的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）平均下降 21%。本品的剂量可增至 80 mg/日。

对于纯合子型家族性高胆固醇血症患者，本品的推荐剂量是 10~80 mg/日。阿托伐他汀钙应作为其它降脂治疗措施（如低密度脂蛋白（LDL）血浆透析法）的辅助治疗。或当无这些治疗条件时，本品可单独使用。

肾功能不全患者用药剂量

肾脏疾病既不会对本品的血浆浓度产生影响，也不会对其降脂效果产生影响，所以无需调整剂量。

【不良反应】

下列严重不良反应在本说明书其它部分另有详细描述：

横纹肌溶解与肌病（见【注意事项】）

肝酶异常（见【注意事项】）

临床不良反应

临床试验实施过程中受试者病情复杂，因此两种不同药物在临床研究中获得的不良反应发生率不能直接进行比较，同时可能不能反映临床实践中不良反应的发生率。

立普妥安慰剂对照临床试验共纳入 16066 名患者（立普妥 n=8755，安慰剂 n=7311，年龄从 10 岁到 93 岁，39%为女性；91%为高加索白人，3%为黑人，2%为亚洲人，4%为其他人种），中位治疗期为 53 周；在不考虑因果关系的情况下，立普妥组和安慰剂组分别有 9.7%和 9.5%患者因不良反应停药。导致患者停药且立普妥组发生率高于安慰剂组最常见的 5 种不良反应分别是：肌痛（0.7%）、腹泻（0.5%）、恶心（0.4%）、丙氨酸氨基转移酶（Alanine aminotransferase, ALT）升高（0.4%）和其他肝酶升高（0.4%）。

在不考虑因果关系的情况下，立普妥安慰剂对照试验（n=8755）中最常见（≥2%）且发生率高于安慰剂的不良反应依次为：鼻咽炎（8.3%）、关节痛（6.9%）、腹泻（6.8%）、四肢痛（6.0%）和泌尿道感染（5.7%）。表 1 总结了 17 项安慰剂对照试验中 8755 名接受立普妥治疗的患者发生率≥2%且高于安慰剂组的不良反应（不考虑因果关系）。

表 1. 任何剂量立普妥治疗的患者中发生率≥2%且高于安慰剂组的临床不良反应（不考虑因果关系，%）

不良反应*	所 有 剂 量 N=8755	10 mg N=3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	安慰剂 N=7311
鼻咽炎	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2

关节痛	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
腹泻	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
四肢痛	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
泌尿道感染	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
消化不良	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
恶心	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
骨骼肌痛	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
肌肉痉挛	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
肌痛	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
失眠	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
咽喉痛	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

* 任何剂量发生率 \geq 2%且高于安慰剂组

在安慰剂对照研究中报告的其它不良反应包括：

全身：身体不适、发热；

消化系统：腹部不适、嗝气、胃肠胀气、肝炎、胆汁淤积；

肌肉骨骼系统：骨骼肌痛、肌肉疲劳、颈痛、关节肿胀；

营养和代谢系统：天冬氨酸氨基转移酶（Aspartate aminotransferase, AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、肝功能检查异常、血碱性磷酸酶升高、肌酸磷酸激酶升高、高血糖；

神经系统：梦魇；

呼吸系统：鼻衄；

皮肤及附属物：荨麻疹；

特殊感觉：视物模糊、耳鸣；

泌尿生殖系统：尿白细胞阳性；

盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究（Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, ASCOT）

盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究（ASCOT）（参见【临床试验】）中包括 10305 名参与者（年龄范围 40~80 岁，19%女性；94.6%高加索白人，2.6%非洲人，1.5%南亚人，1.3%混合人种或其他人种），分别给予立普妥每日 10mg (N=5168) 或者安慰剂 (N=5137) 治疗。在中位值随访 3.3 年期间，立普妥治疗组的安全性和耐受性与安慰剂组是相当的。

阿托伐他汀糖尿病协作研究（Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS）

在阿托伐他汀糖尿病协作研究（CARDS）中(见【临床试验】)，共入选了 2838 名患有 2 型糖尿病的受试者（年龄范围 39~77 岁，32%女性；94.3%高加索白人，2.4%南亚人，2.3%加勒比黑人，1.0%其他人种），他们均接受立普妥每天 10 mg (n=1428) 或安慰剂 (n=1410) 治疗，在中位值为 3.9 年的随访期间，治疗组间整体的不良事件或严重不良事件的发生频率无差异，

也没有横纹肌溶解的报告。

治疗新目标研究 (Treating to New Targets Study, TNT)

治疗新目标研究 (TNT) (见【临床试验】)涉及了10001名有临床证据的冠心病患者 (年龄范围29~78岁, 19%女性; 94.1%高加索白人, 2.9%黑人, 1.0%亚洲人, 2.0%其他人种), 每日接受立普妥10 mg (n=5006) 或80 mg (n=4995) 治疗, 在随访中位值年限为4.9 年期间, 与低剂量组相比, 高剂量组严重不良事件和因不良事件而中断治疗者较多 (高剂量组分别为92, 1.8%; 497, 9.9%, 低剂量组分别为69, 1.4%; 404, 8.1%)。立普妥80 mg 治疗组有62例 (1.3%)发生天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和/或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 持续升高(在4~10天内2次超过正常上限 3 倍以上), 而阿托伐他汀10 mg组有9例 (0.2%)。肌酸激酶升高(超过正常上限10倍以上)总体较少, 但与低剂量阿托伐他汀组相比, 高剂量组发生率较高, 分别为6, 0.1%和13, 0.3%。

强化降脂进一步减少临床终点事件研究 (Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study, IDEAL)

强化降脂进一步减少临床终点事件研究 (IDEAL) (见【临床试验】)涉及了8888名患者 (年龄范围26~80岁, 19%女性; 99.3%高加索白人, 0.4%亚洲人, 0.3%黑人, 0.04%其他人种), 每日接受立普妥80 mg (n=4439) 或辛伐他汀20~40 mg (n=4449) 治疗, 在随访中位值年限为4.8 年期间, 两个治疗组不良事件或严重不良事件的总发生率没有差异。

强化降胆固醇治疗预防卒中研究 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)

强化降胆固醇治疗预防卒中研究 (SPARCL) 共纳入4731名无冠心病临床证据但近6个月内 有卒中或短暂性脑缺血发作 (Transient Ischemic Attack, TIA) 病史的受试者 (年龄21~92岁, 40% 女性; 93.3%高加索白人, 3.0%黑人, 0.6%亚洲人, 3.1%其他人种), 接受立普妥80mg (N=2365) 或安慰剂 (N=2366) 治疗, 随访中位值年限为4.9 年。阿托伐他汀组患者天冬氨酸氨基转移酶 (AST) 和/或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 持续升高 (在4~10天内2次超过正常上限 3 倍以上) 发生率 (0.9%) 高于安慰剂组 (0.1%)。肌酸激酶升高 (超过正常值上限10倍以上) 很罕见, 但阿托伐他汀组发生率 (0.1%) 高于安慰剂组 (0.0%)。糖尿病作为不良反应在阿托伐他汀组 和安慰剂组各有144名 (6.1%) 和89名 (3.8%) 例报告 (见【注意事项】)。

事后分析显示, 与安慰剂组相比, 立普妥80 mg组患者缺血性卒中发生率降低 (218/2365 [9.2%] vs. 274/2366 [11.6%]), 出血性卒中发生率升高 (55/2365 [2.3%] vs. 33/2366 [1.4%])。立普妥组和安慰剂组致死性出血性卒中发生率相似, 分别为17人和18人。阿托伐他汀组非致死性出血性卒中发生率显著高于安慰剂组, 分别为38人和16人。研究前有出血性卒中病史的患者可能在研究过程中导致出血性卒中发病风险增加 (立普妥组7人[16%] vs. 安慰剂组2人[4%])。

全因死亡率两组间无显著差异: 立普妥每日80 mg组216人 (9.1%), 安慰剂组211人 (8.9%)。立普妥80 mg组心血管死亡患者比例 (3.3%) 数值上低于安慰剂组 (4.1%)。立普妥80 mg组非

心血管死亡患者比例（5.0%）数值上高于安慰剂组（4.0%）。

上市后报告

以下不良反应来自立普妥批准上市应用后的报告。因为上市后不良反应报告为患者主动报告，并且不确定实际用药人群数量，因此无法计算这些不良反应的确切发生率，同时这些不良反应与药物之间的因果关系也无法确定。

在不考虑因果关系的情况下，立普妥上市后未在上述列出的相关不良反应包括：过敏反应、血管神经性水肿、大疱疹(包括多形性红斑，Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解)、横纹肌溶解、肌炎、疲劳感、肌腱断裂、致死性或非致死性肝功能衰竭、头晕、抑郁、外周神经病变及胰腺炎。

偶有与使用他汀有关的免疫介导性坏死性肌病的报告（见【注意事项】）。

他汀类药品的上市后监测中有高血糖反应、糖耐量异常、糖化血红蛋白水平升高、新发糖尿病、血糖控制恶化的报告，部分他汀类药品亦有低血糖反应的报告。

他汀类药品的国外上市后监测中有罕见的认知障碍的报道，表现为记忆力丧失、记忆力下降、思维混乱等，多为非严重、可逆性反应，一般停药后即可恢复。

儿童患者(年龄10~17岁)

在为期 26 周涉及 187 名年龄在 10~17 岁的杂合子型家族性高胆固醇血症或重度高胆固醇血症的男孩和初潮后女孩的对照研究中，阿托伐他汀 10mg~20 mg/日(n=140, 31%为女孩；92%高加索白人，1.6%黑人，1.6%亚洲人，4.8%其他人种)的安全性和耐受性与安慰剂相似(见【药理毒理】，【临床试验】，【注意事项】，和【儿童用药】)。

【禁忌】

- 1 活动性肝脏疾病，可包括原因不明的肝脏天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高。
- 2 已知对本品中任何成分过敏。
- 3 妊娠

本品禁止孕妇或可能受孕的育龄女性用药。孕妇服用本品时可能对胎儿造成损害。正常怀孕状态下体内血清总胆固醇（TC）和甘油三酯（TG）水平升高，而胆固醇或胆固醇衍生物是胎儿发育的必需物质。动脉粥样硬化为慢性病变过程，因此原发性高胆固醇血症患者在怀孕期间停用降脂药物治疗对动脉粥样硬化疾病长期转归影响甚微。目前缺乏足够的有关孕妇服用阿托伐他汀的对照研究；但偶有报告观察到宫内暴露于他汀类药物时可出现胎儿先天异常。大鼠与家兔繁殖研究未观察到阿托伐他汀具有致畸的证据。**对于育龄期妇女，只有那些极不可能受孕而且已被告知潜在危害者可以被处方立普妥。**患者用药期间受孕需立即停药，并考虑药物可能对胎儿的潜在危害（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

4 哺乳期妇女

阿托伐他汀能否从人类乳汁中分泌尚未可知；但该类其它药物可少量分泌到乳汁中。因为他汀类药物可能对接受哺乳的新生儿具有潜在的严重不良反应，因此服用本品的女性禁止哺乳

(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

【注意事项】

1. 骨骼肌

立普妥和其它他汀类药物偶有少数因横纹肌溶解引起肌红蛋白尿继发急性肾功能衰竭的病例报告。肾损害病史可能是出现横纹肌溶解的一个危险因素，这类患者需密切监测药物对骨骼肌的影响。

与其它他汀类药物一样，阿托伐他汀偶可引起肌病（肌病定义为肌肉疼痛或肌肉无力，同时伴有肌酸磷酸激酶（Creatine phosphokinase, CPK）超过正常值上限 10 倍以上）。高剂量阿托伐他汀与某些特定药物如环孢霉素或细胞色素 P450 3A4（Cytochrome P450 3A4, CYP 3A4）强抑制剂（如克拉霉素、伊曲康唑和人免疫缺陷病毒（Human immunodeficiency virus, HIV）蛋白酶抑制剂）联合用药可增加肌病或横纹肌溶解症的风险。

偶有与使用他汀有关的免疫介导性坏死性肌病（Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM）（一种自身免疫性肌病）的报告。免疫介导性坏死性肌病（IMNM）的特征为：近端肌无力和血清肌酸激酶升高（停用他汀后症状仍然存在）；肌肉活检显示为无显著炎症的坏死性肌病；应用免疫抑制剂后改善。

对于任何弥漫性肌痛、肌肉压痛或无力，和/或显著的肌酸磷酸激酶升高的患者应考虑为肌病。应建议患者立即报告原因不明的肌肉疼痛、肌肉压痛或肌肉无力，尤其是伴有不适或发热时或者肌肉体征和症状在停用立普妥后仍存在时。如果出现肌酸磷酸激酶水平显著升高或确诊/疑诊肌病，应中断立普妥治疗。

在他汀类药物（包括立普妥）治疗期间如果同时应用环孢霉素A、纤维酸衍生物（贝特类药物）、红霉素、克拉霉素、秋水仙碱、丙型肝炎蛋白酶抑制剂特拉匹韦、人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂联合应用（包括沙奎那韦+利托那韦、洛匹那韦+利托那韦、替拉那韦+利托那韦、地瑞那韦+利托那韦、福沙那韦、福沙那韦+利托那韦）、烟酸或咪唑类抗真菌药则增加肌病的危险。医生在考虑联合应用阿托伐他汀和纤维酸衍生物（贝特类药物）、红霉素、克拉霉素、沙奎那韦+利托那韦、洛匹那韦+利托那韦、地瑞那韦+利托那韦、福沙那韦、福沙那韦+利托那韦、咪唑类抗真菌药或调脂剂量的烟酸治疗时，应仔细权衡潜在的利益和风险，并应认真监测患者的任何肌肉疼痛、肌肉压痛或肌肉无力的体征和症状，尤其是在治疗开始的数月及任何一种药物剂量上调期间。当阿托伐他汀与前面提到的药物(见【药物相互作用】)同时应用时，应考虑降低阿托伐他汀的起始剂量和维持剂量。在上述联合用药的情况下，要考虑定期进行肌酸磷酸激酶的测定，但这样的监测并不能确保可以预防严重肌病的发生。

推荐处方用量及相互作用药物总结见表 2 所示（详见【用法用量】、【药物相互作用】、【药理毒理】）。

表 2. 引起阿托伐他汀肌病/横纹肌溶解风险增加的相互作用药物

相互作用药物	推荐处方用量
环孢霉素、人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂（替拉那韦+利托那韦）、丙型肝炎蛋白酶抑制剂（特拉匹韦）	避免使用阿托伐他汀
人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂（洛匹那韦+利托那韦）	谨慎使用，并使用最低必要剂量
克拉霉素，伊曲康唑，人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂（沙奎那韦+利托那韦*、地瑞那韦+利托那韦、福沙那韦、福沙那韦+利托那韦）	阿托伐他汀每日剂量不超过 20 mg
人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂（奈非那韦） 丙肝蛋白酶抑制剂（波西普韦）	阿托伐他汀每日剂量不超过 40 mg

*谨慎使用，并使用最低必要剂量（【药代动力学】）

阿托伐他汀与秋水仙碱联合应用时，有案例报道发生了包括横纹肌溶解在内的肌病，当联合应用阿托伐他汀和秋水仙碱时应谨慎(见【药物相互作用】)。

任何患者如有急性、严重情况预示肌病或有危险因素(例如严重急性感染、低血压、大的外科手术、创伤、严重代谢、内分泌和电解质紊乱、未控制的癫痫发作)易诱发继发于横纹肌溶解的肾功能衰竭，应暂停或中断立普妥治疗。

2. 肝功能异常

同其它降脂治疗一样，他汀类药物可引起肝功能生化指标异常。临床试验结果显示接受立普妥治疗的患者有 0.7%出现血清天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高（2 次或 2 次以上超过正常值上限 3 倍）。用药剂量为 10、20、40 和 80 mg 的患者天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）异常的发生率分别为 0.2%、0.2%、0.6%和 2.3%。

临床试验中服用立普妥的患者观察到以下结果。1 例患者出现黄疸，其它患者肝功能检查（Liver function tests, LFT）指标的升高与黄疸及其它临床体征或症状无关。降低用药剂量、药物中断或停止用药后，天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平恢复到或接近治疗前水平而无后遗症。30 例肝功能检查指标持续升高的患者 18 例在降低立普妥用药剂量的情况下继续治疗。

在开始立普妥治疗前，建议进行肝酶检测，并此后根据临床指征重复检测。在接受他汀类药物（包括阿托伐他汀）患者的上市后报告中，罕见发生致死性或非致死性肝功能衰竭。在使用立普妥治疗的过程中，如果发生严重的肝损伤伴有临床症状和/或高胆红素血症或黄疸，立即停止治疗。如果没有发现其他可能的病因，不要重新开始立普妥治疗。

立普妥应慎用于过量饮酒和/或曾有肝脏疾病史患者。活动性肝病或原因不明的天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高禁用本品（详见【禁忌】）。

3. 内分泌功能

有报道显示，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA）还原酶抑制剂（包括立普妥）的使用与糖化血红蛋白（Glycated haemoglobin A1C, HbA1c）和空腹血清葡萄糖水平升高相关。

他汀类药物能干扰胆固醇合成，从理论上说可抑制肾上腺和（或）性腺类固醇物质的合成。临床研究表明，立普妥不减少基础血浆皮质醇浓度或损害肾上腺储备。他汀类药物对男性生育能力的影响尚无足够的病例研究，对闭经前妇女垂体-性腺轴的影响目前尚不清楚。当他汀类药物与能够降低内源性类固醇激素水平或活性的药物如酮康唑，安体舒通和西咪替丁合用时应谨慎使用。

4. 中枢神经系统毒性

在一只给予阿托伐他汀120 mg/kg/日3个月的雌性犬中出现脑出血。增加剂量给予另一只雌性犬阿托伐他汀280 mg/kg/日11周后，在濒死状态处死，也发现脑出血和视神经空泡形成。每公斤体重120 mg的剂量如按人类最大给药量每日80 mg计算，则其全身暴露约为人血浆曲线下面积(AUC, 0~24 小时)的16倍。在一项为期2年的研究中，观察到2只雄性犬(一只给药为10 mg/kg/日，另一只为120 mg/kg/日)各出现一次强直性惊厥。在长期给药2年，剂量最大达400 mg/kg/日的小鼠和剂量达100 mg/kg/日的大鼠中未观察到中枢神经系统损害。按推荐的人类最大给药量每日80 mg计算，这些给药量是人体曲线下面积(0~24)的6~11倍(小鼠)和8~16倍(大鼠)。

在给予其它他汀类药物时，观察到犬中枢神经系统血管损害，特征为血管周围的出血，水肿和单核细胞血管周隙浸润。在临床正常的犬中，化学结构相似的另一本类药物血浆药物水平约高于推荐的人最大剂量 30 倍时，以剂量依赖性方式产生视神经变性(视网膜-膝状体纤维 Wallerian 变性)。

5. 在近期有卒中或短暂脑缺血发作患者中的应用

强化降胆固醇治疗预防卒中研究（SPARCL）共纳入 4731 名近 6 个月内有脑卒中或短暂性脑缺血发作但没有冠心病的患者，接受立普妥 80 mg 或安慰剂治疗。该研究事后分析显示，立普妥 80 mg 组患者出血性卒中发生率高于安慰剂组（分别为 55 人[2.3%]和 33 人[1.4%]；HR=1.68；95% CI: 1.09-2.59；p=0.0168），两组患者致死性出血性卒中发生率相似（阿托伐他汀和安慰剂组分别为 17 人和 18 人），阿托伐他汀组非致死性出血性卒中发生率（38 人，1.6%）高于安慰剂组（16 人，0.7%）。阿托伐他汀组出血性卒中发生率较高与研究开始时患者的某些基线特征（包括出血性卒中和腔隙性卒中）有关（见【不良反应】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

妊娠分类 X

禁止孕妇或可能受孕的育龄女性服用立普妥。正常怀孕状态下体内血清胆固醇和甘油三酯（TG）水平升高，而胆固醇或胆固醇衍生物是胎儿发育的必需物质。动脉粥样硬化为慢性病变过程，因此原发性高胆固醇血症患者在怀孕期间停用降脂药物治疗对动脉粥样硬化疾病长期转归影响甚微。

目前缺乏足够的立普妥在孕期应用的对照研究。罕见因宫内暴露于他汀类药物引起先天异常的报告。一项包含约 100 名暴露于其它他汀类药物的孕妇随访研究发现，先天性异常、自发性流产和胎儿死亡/死产的发生率未超过一般人群的预期值，但本研究仅能排除先天异常基础发病率 3~4 倍的风险，同时 89% 的患者怀孕前即开始用药，但获知怀孕后的 3 个月内停止用药。

阿托伐他汀通过大鼠的胎盘在胎鼠肝脏中达到与母体血浆相同的药物水平。当大鼠剂量高达 300 mg/kg/日，兔子剂量高达 100 mg/kg/日，阿托伐他汀未产生致畸作用。依据体表面积(mg/m²)计算，这些剂量约为人类暴露用量的 30 倍(大鼠) 或 20 倍(兔子)（见【禁忌】，妊娠）。

在一项研究中，大鼠的给药剂量是 20, 100, 或 225 mg/kg/日，从妊娠第 7 天至哺乳期第 21 天 (断奶)，母亲的给药剂量为 225 mg/kg/日时幼畜出生、新生、断奶和成熟期的存活率降低。母亲的给药剂量为 100 mg/kg/日，幼畜第 4 和 21 天的体重下降；母亲的给药剂量为 225 mg/kg/日，在出生，第 4 天，21 天和 91 天的幼畜体重下降；幼畜发育延迟(剂量为 100 mg/kg/日出现罗特尔综合症，而 225 mg/kg/日出现听觉惊跳反应；剂量为 225 mg/kg/日出现耳廓分离和眼裂)。这些剂量相当于人每日服用 80 mg 剂量时曲线下面积的 6 倍(100 mg/kg/日)和 22 倍(225 mg/kg/日)。

他汀类药物在给予妊娠女性时可能危害胎儿。育龄妇女只有在怀孕可能性极小和已被告知药物对孕妇的潜在危险时方可服用本品。服用本品的妇女一旦受孕，应立即停药并告知对胎儿的潜在危险，在怀孕期间继续用药缺少已知的临床获益。

哺乳期妇女

阿托伐他汀是否经人乳分泌尚不清楚，但另外一种同类药物能够少量分泌到乳汁中。被哺乳的幼鼠血浆和肝脏的阿托伐他汀药物浓度分别为母乳中药物浓度的 50% 和 40%。动物乳汁药物浓度水平可能不能准确反映人类乳汁药物浓度水平，因为另外一种同类药物可通过人类乳汁分泌，同时他汀类药物可能对接受哺乳的新生儿造成严重不良反应，因此服用本品的母亲不应哺乳（见【禁忌】）。

【儿童用药】

本品应只由专科医生在儿童/青少年中使用。本品在儿童/青少年的治疗经验仅限于少数(10 到 17 岁) 杂合子型家族性高脂血症。立普妥在儿童/青少年患者人群的推荐起始剂量为 10 mg/日，剂量在 20 mg/日以上的安全性和有效性尚未在儿童对照研究中进行，立普妥用于儿童/青少年时期治疗以减少成人时期的患病率和死亡率的长期有效性尚未被证实。尚无本品对该人群生

长发育的安全性资料。尚未进行立普妥用于青春期前或者小于 10 岁患者人群的对照临床试验。

【老年用药】

临床研究中39828名服用立普妥的患者，15813名（40%）≥65岁，2800名（7%）≥75岁。这两个人群与年轻受试者的整体安全性和有效性无差异。其它临床使用经验报告也显示老年人群和年轻人群没有差异。但不能除外某些老年患者对药物敏感性更高，高龄（≥65岁）是肌病的一个易感因素，因此立普妥应用于老年人群应谨慎。

【肝功能损害患者用药】

立普妥禁用于有活动性肝病的患者，包括不明原因的肝脏天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平持续升高 [见【禁忌】和【药代动力学】]。

【药物相互作用】

与他汀类可能产生相互作用的药物包括：人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂（如洛匹那韦、达芦那韦、利托那韦）、唑类抗真菌药（如伊曲康唑、酮康唑）、大环内酯类抗感染药（如红霉素、克拉霉素、泰利霉素）、贝特类调脂药（如吉非贝特、苯扎贝特）、烟酸、奈法唑酮、环孢素、胺碘酮、地尔硫卓、夫地西酸等。

在应用他汀类药物治疗期间，与下列药物合用可增加发生肌病的危险性，如：纤维酸衍生物、调脂剂量的烟酸、环孢霉素或细胞色素P450 3A4（CYP 3A4）强抑制剂（如克拉霉素、人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂及伊曲康唑）（见【注意事项】项中的“骨骼肌”和【药理毒理】）。

1. 细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）强抑制剂：立普妥通过细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）代谢。立普妥与细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）强抑制剂联合用药可引起阿托伐他汀血浆浓度升高。药物相互作用的程度和作用增强取决于不同产品对细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）的影响程度。

克拉霉素：与立普妥单独用药比较，立普妥80 mg与克拉霉素（500 mg，每日二次）联合用药时阿托伐他汀AUC显著增加（见【药理毒理】）。因此应用克拉霉素的患者，建议阿托伐他汀每日剂量不超过20 mg，立普妥用量>20 mg时应谨慎使用（见【注意事项】项中的“骨骼肌”和【用法用量】）。

蛋白酶抑制剂：与立普妥单独用药比较，立普妥与数个人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂组合联合用药以及与丙型肝炎蛋白酶抑制剂（特拉匹韦）联合用药时，阿托伐他汀AUC显著增加（见【药理毒理】）。因此，对于使用人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂替拉那韦+利托那韦、或丙型肝炎蛋白酶抑制剂特拉匹韦的患者，应避免联合应用立普妥。对于使用人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂洛匹那韦+利托那韦治疗的患者，应谨慎使用立普妥，并应使用最低必要剂量。对于使用人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂沙奎那韦+利托那韦、地瑞那韦+利托那韦、福沙那韦、或福沙那韦+利托那韦治疗的患者，

立普妥的使用剂量不应超过20 mg，并在使用时应谨慎。（见【注意事项】项中的“骨骼肌”和【用法用量】）。对于服用人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂奈非那韦或丙肝蛋白酶抑制剂波西普韦的患者，立普妥的使用剂量不应超过40 mg，并建议进行密切的临床监测。

伊曲康唑：立普妥40 mg与伊曲康唑200 mg联合用药时阿托伐他汀AUC显著增加（见【药理毒理】）。因此应用伊曲康唑的患者，建议阿托伐他汀每日剂量不超过20 mg，立普妥用量>20 mg时应谨慎使用（见【注意事项】项中的“骨骼肌”和【用法用量】）。

2. **葡萄柚汁：**包含抑制细胞色素P450 3A4（CYP 3A4）的一种或更多成分，能增加阿托伐他汀的血浆浓度，尤其当摄入大量柚子汁时（每天饮用超过1.2升）。
3. **环孢霉素：**阿托伐他汀及其代谢产物是有机阴离子转运多肽1B1（Organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1）载体的底物。有机阴离子转运多肽1B1（OATP1B1）抑制剂（如环孢霉素）能增加阿托伐他汀的生物利用度。与阿托伐他汀单独用药比较，立普妥10 mg 与环孢霉素5.2 mg/kg/日联合应用使阿托伐他汀的AUC显著增加（见【药理毒理】）。立普妥与环孢霉素应避免联合应用（见【注意事项】项中的“骨骼肌”）。
4. **吉非罗齐：**3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂与吉非罗齐进行联合应用时，造成肌病/横纹肌溶解发生的风险增高，因此立普妥与吉非罗齐应避免联合应用（见【注意事项】项中的“骨骼肌”）。
5. **其他贝特类药物：**已知3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂与其他贝特类药物联合应用会造成肌病的发生风险增高，当与贝特类药物进行联合应用时，立普妥的服用应谨慎（见【注意事项】项中的“骨骼肌”）。
6. **烟酸：**当立普妥与烟酸进行联合应用时，对骨骼肌造成影响的风险可能增高；在这一情况下，应考虑减低立普妥的服用剂量（见【注意事项】项中的“骨骼肌”）。
7. **利福平和其它细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）诱导剂：**立普妥与细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）诱导剂（如：依法韦仑、利福平）联合应用能使阿托伐他汀血浆浓度产生不同水平的降低。由于利福平的双重相互作用机制，在利福平给药后延迟给予立普妥与阿托伐他汀血浆浓度的显著降低有关，因此建议立普妥与利福平同时给药。
8. **地高辛：**当多剂量立普妥与地高辛合用时，地高辛的稳态血浆浓度增加约 20%，患者服用地高辛时应适当地监测。
9. **口服避孕药：**立普妥与口服避孕药合用时，分别增加炔诺酮和乙炔雌二醇（见【药理毒理】）的药时曲线下面积AUC约 30%和20%。当服用本品的妇女选择口服避孕药时应考虑到AUC的增加。
10. **华法林：**当患者接受华法林长期治疗时，立普妥对凝血酶原时间无临床显著影响。
11. **秋水仙碱：**虽然尚未进行有关阿托伐他汀和秋水仙碱相互作用的研究，但已有关于阿托伐他汀与秋水仙碱联合应用时肌病（包括横纹肌溶解）发生的报道，当对阿托伐他汀与秋水仙碱进行联合处方时应谨慎。

【药物过量】

本品过量尚无特殊治疗措施。一旦出现药物过量，患者应根据需要采取对症治疗及支持性治疗措施。由于立普妥与血浆蛋白广泛结合，血液透析不能明显增加立普妥的清除。

【临床试验】

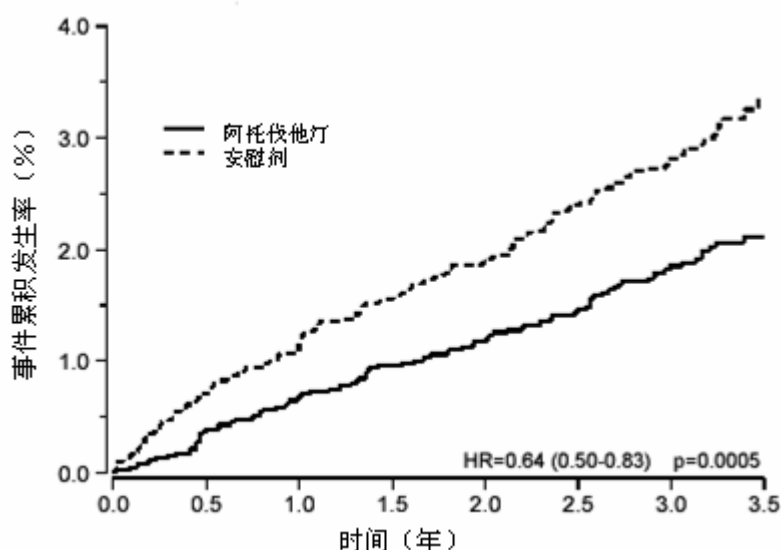
1. 心血管疾病的预防

英国的盎格鲁-斯堪地那维亚心脏终点研究（ASCOT）评估了立普妥对致死和非致死性冠心病的疗效。入选了 10,305 名年龄为 40~80 岁（平均 63 岁）的高血压患者，既往没有心肌梗死病史，总胆固醇（TC）水平 ≤ 251 mg/dL (6.5 mmol/L)。此外，所有患者至少有下列心血管危险因素中的 3 项：男性 (81.1%)，年龄 ≥ 55 岁 (84.5%)，吸烟 (33.2%)，糖尿病 (24.3%)，直系亲属有冠心病史 (26%)，总胆固醇(TC)/高密度脂蛋白比值大于 6 (14.3%)，外周血管疾病(5.1%)，左心室肥厚 (14.4%)，脑血管病史 (9.8%)，特异的心电图异常 (14.3%)，蛋白尿/白蛋白尿(62.4%)。在这项双盲、安慰剂对照研究中，患者均接受抗高血压治疗(非糖尿病患者目标血压低于 140/90 mm Hg，糖尿病患者目标血压低于 130/80 mmHg)并且随机分配接受立普妥 10 mg/日 (n=5168) 或安慰剂 (n=5137) 的治疗，使用适当的协变量调整的方法调整已入选患者的 9 个基线特征分布以减少这些特征在组间的不平衡。患者随访中位值年限是 3.3 年。

立普妥 10 mg/日对血脂水平的作用与以前的临床研究所观察的结果是类似的。

立普妥显著降低冠脉事件[致死性冠心病（安慰剂组 46 个事件，立普妥组 40 个事件）或非致死性心肌梗死（安慰剂组 108 个事件，立普妥组 60 个事件）]的发生率，相对危险降低 36% [(立普妥组发生率 1.9% ，安慰剂组为 3.0%) , $p=0.0005$ (见图 1)]。无论年龄，吸烟状况，肥胖或是否存在肾功能异常，危险降低都是一致的。无论基线低密度脂蛋白（LDL）水平如何，均可见立普妥的这一作用。由于事件数目较少，女性的结果不确定。

图 1. 立普妥 10 mg/日对非致死性心肌梗死或冠状动脉性心脏病死亡累计发生率的影响（盎格鲁-斯堪地那维亚心脏终点试验-降脂分支研究（Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA）



立普妥也显著降低血管重建术的相对危险达 42%。虽然致死性和非致死性卒中的降低没有

达到预定的显著水平($p=0.01$),但是观察到相对危险降低 26% 的良好趋势(立普妥组发生率是 1.7%,安慰剂组是 2.3%)。两个治疗组间心血管病死亡($p=0.51$)和非心血管病死亡($p=0.17$)没有显著差异。

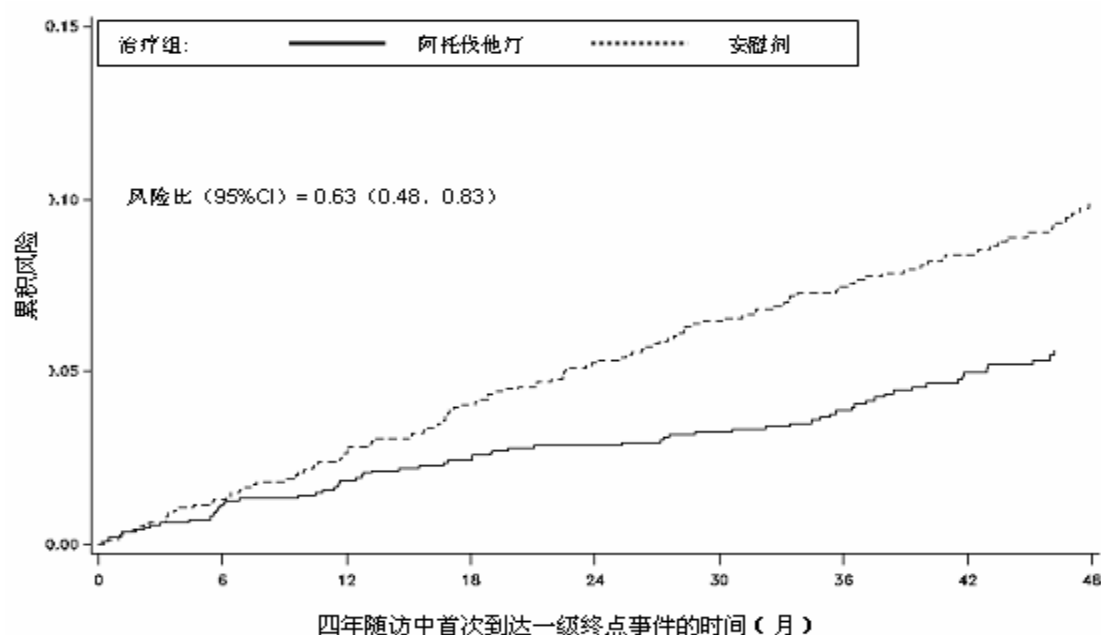
阿托伐他汀糖尿病协作研究(CARDS)评估了立普妥对心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)终点的作用。入选2838名(94% 是白人,68%为男性),年龄为40~75岁的以WHO 标准诊断为2型糖尿病的患者,无心血管疾病病史,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≤ 160 mg/dL,甘油三酯(TG) ≤ 600 mg/dL。除了糖尿病,所有患者至少有下列危险因素中的一项:正在吸烟(23%),高血压(80%),视网膜病(30%),微量白蛋白尿(9%)或大量白蛋白尿(3%)。本研究未入选血液透析的患者。在这项多中心,安慰剂对照,双盲临床研究中,患者按1:1比率随机接受立普妥10 mg/日($n=1,429$)或者安慰剂治疗($n=1,411$),随访中位值年限为3.9年。主要终点是任何主要心血管事件的发生:心肌梗死,急性冠心病死亡,不稳定型心绞痛,冠脉血运重建或卒中。主要分析是主要终点第一次发生的时间。

患者的基线特征是:平均年龄 62 岁,平均糖化血红蛋白 7.7%;中位值低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 120 mg/dL;中位值总胆固醇(TC) 207 mg/dL;中位值甘油三酯(TG) 151 mg/dL;中位值高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 52 mg/dL。

立普妥 10 mg/日对血脂水平的作用与以前的临床研究所观察的结果是类似的。

立普妥显著降低主要心血管事件(主要终点事件)的发生率(立普妥组 83 个事件,安慰剂组 127 个事件),相对危险降低 37%,风险比 0.63,95% 可信区间 (0.48,0.83) ($p=0.001$) (见图 2)。年龄,性别或基线血脂水平均未影响立普妥的作用。

图 2. 阿托伐他汀糖尿病协作研究(CARDS)中立普妥每日 10 mg 对主要心血管事件(心肌梗死,急性冠心病死亡,不稳定心绞痛,冠脉血运重建,或卒中)发生时间的影响。



立普妥显著降低卒中风险达 48%(立普妥组 21 个事件 vs 安慰剂组 39 个事件), HR 0.52, 95% CI (0.31, 0.89)($p=0.016$), 心肌梗死的风险率下降了 42%(立普妥组 38 个事件 vs 安慰剂组 64 个事件), HR 0.58, 95% CI (0.39, 0.86)($p=0.007$)。两组间心绞痛、血运重建术和急性冠脉死亡无显著差异。

立普妥组有 61 人死亡, 而安慰剂组 82 人死亡, (HR 0.73, $p=0.059$)。

在治疗新目标研究(TNT) 中, 评估立普妥 80 mg/日和 10 mg/日对降低心血管事件的作用, 入选了 10,001 名(94% 白人, 81% 男性, 38% ≥ 65 岁)有临床证据的冠心病患者, 且全部经过 8 周应用立普妥 10 mg/日的开放导入期治疗后, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平达到小于 130 mg/dL。患者随机接受立普妥 10 mg/日 或 80 mg/日治疗, 随访中位值年限为 4.9 年。主要终点是下列任何主要心血管事件(Main cardiovascular events, MCVE)的首次发生时间: 冠心病死亡, 非致死性心肌梗死, 心脏骤停复苏, 致死性和非致死性卒中。治疗 12 周后, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 非高密度脂蛋白和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 平均水平在立普妥 80 mg/日治疗组分别为 73, 145, 128, 98 和 47 mg/dL, 立普妥 10 mg/日治疗组分别为 99, 177, 152, 129 和 48 mg/dL。

立普妥 80 mg/日显著降低主要心血管事件发生率(80 mg/日组 434 个事件, 10 mg/日 组 548 个事件), 相对危险降低 22%, 风险比 0.78, 95%可信区间 (0.69,0.89), $p=0.0002$ (见图 3 和表 3)。总体危险降低在不同年龄(<65 , ≥ 65) 或性别是一致的。

图3. 比较立普妥80 mg/日和10 mg/日对主要心血管事件的发生时间的作用-治疗新目标研究 (TNT)

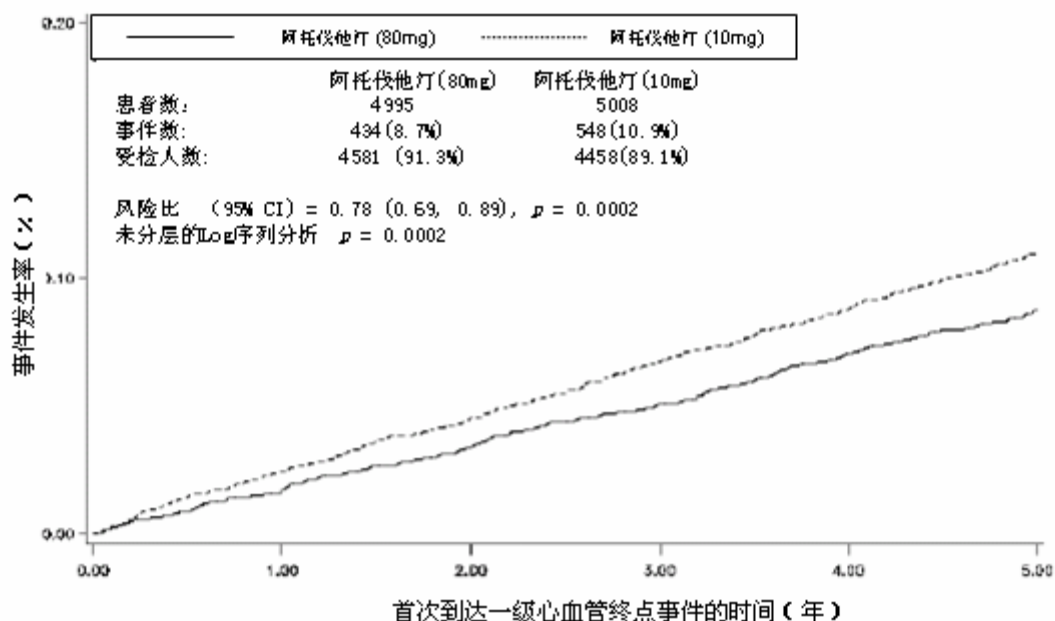


表 3. 治疗新目标研究（TNT）的疗效结果总结

终点	阿托伐他汀 10 mg (N=5006)		阿托伐他汀 80 mg (N=4995)		HR ^a (95%CI)
主要终点	n	(%)	n	(%)	
第一次主要心血管终点	548	(10.9)	434	(8.7)	0.78 (0.69, 0.89)
主要终点构成					
CHD 死亡	127	(2.5)	101	(2.0)	0.80 (0.61, 1.03)
非致死性，非血管操作相关的 心肌梗死	308	(6.2)	243	(4.9)	0.78 (0.66, 0.93)
心脏骤停复苏	26	(0.5)	25	(0.5)	0.96 (0.56, 1.67)
卒中（致死性和非致死性）	155	(3.1)	117	(2.3)	0.75 (0.59, 0.96)
次要终点*					
第一次因 CHF 住院	164	(3.3)	122	(2.4)	0.74 (0.59, 0.94)
第一次 PVD 终点	282	(5.6)	275	(5.5)	0.97 (0.83, 1.15)
第一次 CABG 或其它冠脉血运 重建术 ^b	904	(18.1)	667	(13.4)	0.72 (0.65, 0.80)
第一次确切的心绞痛终点 ^b	615	(12.3)	545	(10.9)	0.88 (0.79, 0.99)
全因死亡率	282	(5.6)	284	(5.7)	1.01 (0.85, 1.19)
全因死亡率组成					
心血管死亡	155	(3.1)	126	(2.5)	0.81 (0.64, 1.03)
非心血管死亡	127	(2.5)	158	(3.2)	1.25 (0.99, 1.57)
癌症死亡	75	(1.5)	85	(1.7)	1.13 (0.83, 1.55)
其它非 CV 死亡	43	(0.9)	58	(1.2)	1.35 (0.91, 2.00)
自杀，杀人和其它创伤性 非-CV 死亡	9	(0.2)	15	(0.3)	1.67 (0.73, 3.82)

^a 阿托伐他汀 80 mg: 阿托伐他汀 10 mg

^b 其它次要终点组成

* 次要终点不包括在主要终点中

HR=风险比（Hazard ratio）；CHD=冠心病（Coronary heart disease）；CI=可信区间（Confidence interval）；MI=心肌梗死（Myocardial infarction）；CHF=充血性心力衰竭（Congestive heart failure）；CV=心血管（Cardiovascular）；PVD=周围血管疾病（Peripheral vascular disease）；CABG=冠状动脉旁路移植术（Coronary artery bypass graft）

次要终点的可信区间未用多重比较进行调整

在主要有效性终点包含的事件中，立普妥80 mg/日治疗显著降低非致死性、非血管操作相关的心肌梗死及致死性和非致死性卒中的发生率，但没有降低冠心病死亡或心脏骤停复苏的发

生率(表3)。预定的次要终点中，立普妥80 mg/日治疗显著降低冠脉血运重建术、心绞痛和因心力衰竭住院的发生率，但没有降低周围血管疾病的发生率。因充血性心力衰竭住院发生率的降低只在既往有充血性心力衰竭病史的8%患者中观察到。

两个治疗组的全因死亡率没有显著差异(表 3)。立普妥 80 mg 治疗组发生心血管死亡，包括冠心病死亡和致死性卒中的患者在数字上少于立普妥 10 mg 治疗组。立普妥 80 mg 治疗组发生非心血管死亡的患者在数字上大于立普妥 10 mg 治疗组。

在强化降脂进一步减少临床终点研究(IDEAL)中，8888名80岁以下有冠心病病史的患者立普妥80 mg/日治疗与辛伐他汀20至40 mg/日治疗相比，评估是否能降低心血管危险。患者主要是男性(81%)，白人 (99%)，平均年龄61.7岁，随机时平均低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)是121.5 mg/dL；76%使用他汀治疗。在这项前瞻、随机、开放、盲终点(Blinded endpoint, PROBE)研究中无导入期，患者随访中位值年限是4.8年。治疗12周后，低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)，总胆固醇 (TC)，甘油三酯 (TG)，高密度脂蛋白和非高密度脂蛋白胆固醇 (Non-high-density lipoprotein cholesterol, Non-HDL-C) 平均水平在立普妥80 mg/日治疗组分别为78, 145, 115, 45和100 mg/dL，辛伐他汀每日20~40 mg治疗组分别为105, 179, 142, 47 和132 mg/dL。

两个治疗组主要终点，即首次主要冠脉事件发生率(致死性冠心病，非致死性心肌梗死和心脏骤停复苏)没有显著差异：立普妥80 mg/日治疗组为411 (9.3%)，辛伐他汀20-40 mg/日治疗组为463 (10.4%)，风险比0.89, 95% 可信区间 (0.78,1.01), p=0.07。

两个治疗组全因死亡率没有显著差异：立普妥80 mg/日治疗组为366 (8.2%)，辛伐他汀20~40 mg/日治疗组为374 (8.4%)。立普妥80 mg/日治疗组和辛伐他汀20~40 mg/日治疗组发生心血管或非心血管死亡的患者比例是类似的。

2. 高胆固醇血症(杂合子家族性或非家族性)及混合性高脂血症(Fredrickson IIa 和 IIb 型)

立普妥降低高胆固醇血症和混合型血脂异常患者的总胆固醇 (TC)，低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)，极低密度脂蛋白胆固醇，载脂蛋白 B (Apo B)，和甘油三酯 (TG)，并升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)。在两周内可见疗效，通常在治疗 4 周内达到最大疗效，长期治疗可维持疗效。

立普妥在各种高胆固醇血症的患者群，无论是否伴高甘油三酯 (TG) 血症，男性和女性及老年人均有效。在两项针对高胆固醇血症患者的多中心、安慰剂对照、观察剂量-效应的研究中，单一剂量的立普妥给药 6 周显著降低总胆固醇 (TC)，低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)，载脂蛋白 B (Apo B) 和甘油三酯 (TG) (汇总结果见表 4)。

表 4. 原发性高脂血症患者的剂量-效应关系(经调整自基线平均百分变化)^a

剂量	N	低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)				非高密度脂蛋白胆固醇 (Non-HDL-C)	
		总胆固醇 (TC)	白胆固醇 (LDL-C)	载脂蛋白 B (Apo B)	甘油三酯 (TG)	白胆固醇 (HDL-C)	/高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)
安慰剂	21	4	4	3	10	-3	7
10 mg	22	-29	-39	-32	-19	6	-34

20 mg	20	-33	-43	-35	-26	9	-41
40 mg	21	-37	-50	-42	-29	6	-45
80 mg	23	-45	-60	-50	-37	5	-53

^a 来自 2 项剂量-效应研究结果。

来自 24 项 *Fredrickson* IIa 和 IIb 型高脂蛋白血症患者对照研究的汇总数据表明，与基线相比，立普妥 10、20、40 和 80 mg 治疗对高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）的中位值（第 25 和第 75 个百分点）百分比变化分别是 6.4（-1.4、14），8.7（0、17），7.8（0、16），和 5.1（-2.7、15）。此外，汇总数据分析显示总胆固醇（TC），低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），甘油三酯（TG），总胆固醇（TC）/高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C），及低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）/高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）也一致地显著降低。

在三项多中心、双盲高脂血症患者的研究中，对立普妥和其它他汀进行了比较。随机后，患者接受 16 周的立普妥 10 mg/日治疗或固定剂量的对照药治疗（表 5）。

表 5. 与基线比较终点时的平均百分数变化（双盲，随机，活性药对照研究）

治疗 (每日剂量)	N	总胆固醇 (TC)	低密度脂 蛋白胆固 醇 (LDL-C)	载脂蛋白 B (Apo B)	甘油三酯 (TG)	高密度脂 蛋白胆固 醇 (HDL-C)	非高密度脂 蛋白胆固 醇 (Non-HDL- C) / 高密度脂 蛋白胆固 醇 (HDL-C)
研究 1							
阿托伐他汀 10 mg	707	-27 ^a	-36 ^a	-28 ^a	-17 ^a	+7	-37 ^a
洛伐他汀 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
95%的置信区间 ¹		-9.2,-6.5	-10.7,-7.1	-10.0,-6.5	-15.2,-7.1	-1.7,2.0	-11.1,-7.1
研究 2							
阿托伐他汀 10 mg	222	-25 ^b	-35 ^b	-27 ^b	-17 ^b	+6	-36 ^b
普伐他汀 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
95%的置信区间 ¹		-10.8,-6.1	-14.5,-8.2	-13.4,-7.4	-14.1,-0.7	-4.9,1.6	-11.5,-4.1
研究 3							
阿托伐他汀 10 mg	132	-29 ^c	-37 ^c	-34 ^c	-23 ^c	+7	-39 ^c
辛伐他汀 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
95%的置信区间 ¹		-8.7,-2.7	-10.1,-2.6	-8.0,-1.1	-15.1,-0.7	-4.3,3.9	-9.6,-1.9

¹ 治疗间差异的 95%置信区间的负值除了高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）外均可用阿托伐他汀来解释，不包含 0 在内的范围其表明具有统计学显著性差异。

^a. 与洛伐他汀比较的显著性差异 协方差分析， $P \leq 0.05$

^b.与普伐他汀比较的显著性差异 协方差分析, $P \leq 0.05$

^c.与辛伐他汀比较的显著性差异 协方差分析, $P \leq 0.05$

表 5 中各种治疗对脂质作用的差异性对临床结果的影响尚不清楚,表 5 未包含阿托伐他汀 10 mg 与较高剂量的洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀比较的数据。表中总结的研究中所比较的药物是不可互换的。

3. 高甘油三酯血症 (Fredrickson IV型)

在几项涉及 64 例单纯高甘油三酯血症患者的临床研究中,立普妥的疗效如下表。立普妥治疗的患者的甘油三酯基线水平为中值 565 (267-1502)。

表 6. 单纯甘油三酯升高患者的汇总数据: 与基线相比的中位值(最小, 最大)百分比变化

	安慰剂 (N=12)	阿托伐他汀(10 mg) (N=37)	阿托伐他汀(20 mg) (N=13)	阿托伐他汀(80 mg) (N=14)
甘油三酯 (TG)	-12.4(-36.6,82.7)	-41.0(-76.2,49.4)	-38.7(-62.7,29.5)	-51.8(-82.8,41.3)
总胆固醇 (TC)	-2.3(-15.5,24.4)	-28.2(-44.9,-6.8)	-34.9(-49.6,-15.2)	-44.4(-63.5,-3.8)
低密度脂蛋白胆 固醇 (LDL-C)	3.6(-31.3,31.6)	-26.5(-57.7,9.8)	-30.4(-53.9,0.3)	-40.5(-60.6,-13.8)
高密度脂蛋白胆 固醇 (HDL-C)	3.8(-18.6,13.4)	13.8(-9.7,61.5)	11.0(-3.2,25.2)	7.5(-10.8,37.2)
极低密度脂蛋白 胆固醇(Very low-density lipoprotein cholesterol, VLDL-C)	-1.0(-31.9,53.2)	-48.8(-85.8,57.3)	-44.6(-62.2,-10.8)	-62.0(-88.2,37.6)
非低密度脂蛋白 胆固醇 (Non-LDL-C)	-2.8(-17.6,30.0)	-33.0(-52.1,-13.3)	-42.7(-53.7,-17.4)	-51.5(-72.9,-4.3)

4. β 脂蛋白异常血症 (FredricksonIII型)

立普妥对 16 例 β 脂蛋白异常血症的 (FredricksonIII型) 患者 (基因型: 14 例载脂蛋白 E2/E2 (apoE2/E2) 和 2 例载脂蛋白 E3/E2 (apoE3/E2)) 的开放交叉研究结果见下表:

表 7. 对 16 例 β 脂蛋白异常血症（Fredrickson III 型）患者的开放交叉研究

	基线中位值（最小，最大） (mg/dL)	中值变化百分数（最小，最大）	
		阿托伐他汀 10 mg	阿托伐他汀 80 mg
总胆固醇（TC）	442(225,1320)	-37(-85,17)	-58(-90,-31)
甘油三酯（TG）	678(273,5990)	-39(-92,-8)	-53(-95,-30)
低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）+极低密度脂蛋白胆固醇（VLDL-C）	215(111,613)	-32(-76,9)	-63(-90,-8)
非高密度脂蛋白胆固醇（Non-HDL-C）	411(218,1272)	-43(-87,-19)	-64(-92,-36)

5. 纯合子家族性高胆固醇血症

在一项没有对照组的研究中，29 名年龄 6 至 37 岁的纯合子型家族性高胆固醇血症患者接受立普妥每日最大剂量 20 至 80 mg 的治疗。在这项研究中低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）平均降低 18%。25 名患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低的平均效应达 20%（范围为 7%至 53%，中位值为 24%）；剩余的 4 名患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）增加 7% 至 24%。29 名患者中有 5 名低密度脂蛋白（LDL）受体功能缺失。在这 5 名患者中，2 名有门静脉与腔静脉分流的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低不显著。剩余 3 名受体阴性的患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）平均降低 22%。

6. 杂合子家族性高脂血症儿童患者

在一项起始为双盲、安慰剂对照，之后为开放期的研究中，187 名年龄在 10~17 岁（平均年龄 14.1 岁）的杂合子型家族性高胆固醇血症或重度高胆固醇血症的男孩和初潮后的女孩随机接受立普妥（n=140）或安慰剂（n=47）治疗 26 周，然后所有患者接受立普妥治疗 26 周。入选标准包括 1) 基线低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平 ≥ 190 mg/dL 或 2) 基线低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平 ≥ 160 mg/dL 和家族性高胆固醇血症阳性家族史或在一级或二级亲属中有确诊的早发冠心病阳性家族史。立普妥组的基线平均低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）数值为 218.6 mg/dL（范围：138.5~385.0 mg/dL），安慰剂对照组为 230.0 mg/dL（范围：160.0~324.5 mg/dL）。立普妥的剂量（每日一次）第一个 4 周是 10 mg，如果低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平大于 130 mg/dL 则调整至 20 mg。4 周后在双盲治疗期立普妥组需要递增至 20 mg 的患者数为 78 (55.7%) 名。

在 26 周的双盲治疗期，立普妥显著降低血浆总胆固醇（TC），低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），甘油三酯（TG）和载脂蛋白 B（Apo B）水平（见表 8）。

表 8. 立普妥在杂合子家族性高胆固醇血症或严重高胆固醇血症青春期少年的调脂作用（在意向治疗人群自基线到终点的改变百分数）

剂量	N	低密度脂蛋白 高密度脂蛋白				
		总胆固醇 (TC)	低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)	高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)	甘油三酯 (TG)	载脂蛋白 B (Apo B)
安慰剂	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
立普妥	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

在 26 周的双盲期，立普妥组平均低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)达到 130.7 mg/dL (70.0~242.0 mg/dL) 而安慰剂组低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平为 228.5 mg/dL（152.0~385.0 mg/dL）。

立普妥剂量在 20 mg 以上的安全性和有效性尚未在儿童对照研究中进行，立普妥用于儿童时期治疗以减少成人时期的患病率和死亡率的长期有效性尚未被证实。

【药理毒理】

临床药理学

作用机制

立普妥是3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶的选择性、竞争性抑制剂。3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）的作用是将羟甲基戊二酸单酰辅酶A转化成甲羟戊酸，即包括胆固醇在内的固醇前体。临床研究、病理研究和流行病学研究显示，总胆固醇（TC），低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和载脂蛋白B（Apo B）血浆水平升高促进人动脉粥样硬化形成，是心血管疾病发生的危险因素，而高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平升高则与心血管疾病风险的降低相关。

在动物模型中，立普妥通过抑制肝脏内3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶及胆固醇的合成而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平，并通过增加肝脏细胞表面的低密度脂蛋白（LDL）受体数以增强低密度脂蛋白（LDL）的摄取和分解代谢；立普妥也降低低密度脂蛋白（LDL）生成和低密度脂蛋白（LDL）颗粒数。本品可以降低某些纯合子型家族性高胆固醇血症（Familial hypercholesterolemia, FH）患者的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平，通常其它降脂类药物对这类患者很少有临床疗效。

立普妥降低纯合子型和杂合子型家族性高胆固醇血症、非家族性高胆固醇血症和混合型血脂异常患者的总胆固醇（TC），低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、和载脂蛋白B（Apo B）水平。本品也降低极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)和甘油三酯（TG）水平，并可使高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）和载脂蛋白A-1（ApoA-1）水平有所升高。立普妥降低单纯高甘油三酯（TG）血症患者的总胆固醇（TC），低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），极低密度脂蛋白胆固醇（VLDL-C），载脂蛋白B（Apo B），甘油三酯（TG），和非高密度脂蛋白胆固醇（Non-HDL-C），并增加高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。立普妥可降低β脂蛋白异常血症患者的中间密度脂蛋白胆固醇。

药效学

立普妥及其一些代谢产物在人体内具有药理学活性。肝脏是胆固醇合成和低密度脂蛋白清除的基本作用位点和主要部位。给药剂量而不是系统药物浓度与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)降低更相关。个体化给药剂量应根据治疗的疗效而定(见【用法用量】)。

非临床毒理学

致癌、致畸、生殖损害

在大鼠进行的一项2年研究中,给予大鼠的剂量水平10、30和100 mg/kg/日,在高剂量的雌性大鼠肌肉中发现2个罕见的肿瘤:一个是横纹肌肉瘤,另一个是纤维肉瘤。这个剂量显示的血浆曲线下面积(0~24)值约为口服最大剂量80 mg后人类平均血浆药物暴露的16倍。

在小鼠进行的一项2年致癌性研究中,给药剂量是100、200或400 mg/kg/日,导致高剂量的雄性小鼠肝脏腺瘤和高剂量雌性小鼠肝癌显著增加。这些发现发生在血浆曲线下面积(0~24)值约为人体暴露80 mg口服剂量后平均血浆药物浓度的6倍。

在体外研究中,阿托伐他汀在下列有或无代谢活性的实验中无致突变或致畸:用鼠伤寒沙门氏杆菌和大肠埃希杆菌进行的Ames实验,在中国仓鼠肺细胞中进行的次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶症(Hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase, HGPRT)促突变测定分析,及在中国仓鼠肺细胞中进行的染色体畸变测定分析。阿托伐他汀在小鼠体内微核实验中是阴性的。

在大鼠中进行的剂量高达175 mg/kg/日(人体暴露量的15倍)的研究中,阿托伐他汀未对动物的生育能力产生任何影响。给予10只大鼠阿托伐他汀100 mg/kg/日(为给予人80 mg剂量时的曲线下面积的16倍),共3个月,其中有2只大鼠附睾发育不全和无精;30和100 mg/kg/日剂量组的睾丸重量显著下降,100 mg剂量组的附睾重量下降。在交配前给予雄性大鼠阿托伐他汀100 mg/kg/日,共11周,精子活动力和精子细胞头部浓度下降,而畸形精子增加。给予犬10、40或120 mg/kg/日阿托伐他汀两年,对精液参数或生殖器官的组织病理学未产生不良影响。

【药代动力学】

药代动力学和药物代谢

吸收:立普妥口服后吸收迅速;1~2小时内血浆浓度达峰(C_{max})。吸收程度随立普妥的剂量成正比例增加。立普妥(母体药物)的绝对生物利用度约为14%而3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A

(HMG-CoA)还原酶抑制活性的系统生物利用度约为30%。系统生物利用度较低的原因在于进入体循环前胃肠粘膜清除和/或肝脏首过效应。与早晨给药相比,晚上给药血浆浓度稍低(C_{max} 和AUC约30%)。然而,无论一天中何时给药,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的降低是相同的(见【用法用量】)。

分布:立普妥的平均分布容积约为381升。血浆蛋白结合率 $\geq 98\%$ 。血液/血浆比约0.25提示仅有少量药物渗透入红细胞内。根据在大鼠中的观察,立普妥可能分泌入人乳中(【禁忌】,【孕妇和哺乳期妇女用药】,【注意事项】,【哺乳期妇女】)。

代谢:立普妥广泛代谢成邻位和对位羟基衍生物及多种 β 氧化产物。体外实验中,邻位和对位羟基化代谢物对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的抑制作用与立普妥相当。对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的循环抑制活性约70%是由活性代谢产物产生。

体外研究显示了细胞色素P450 3A4（CYP 3A4）在立普妥代谢中的重要性，同时服用已知的同工酶抑制剂红霉素与人体内立普妥的血浆浓度增加相一致（见【注意事项】、【药物相互作用】）。在动物中，邻位-羟基代谢产物经过进一步的葡萄糖酸化过程。

排泄：立普妥及其代谢产物主要经肝脏和/或肝外代谢后经胆汁清除；但是立普妥似无明显的肝肠再循环。立普妥的人体平均血浆消除半衰期约为 14 小时，但因其活性代谢产物的作用，立普妥对 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制活性的半衰期约 20~30 小时。立普妥口服给药后，尿回收率不到给药量的 2%。

特殊人群

老年患者：在健康老年人群（年龄≥65岁）中，立普妥的血药浓度较青年人高（C_{max}约为40%，AUC约为30%）。临床数据显示，给予任意剂量的立普妥，在老年人群中其降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的程度要明显高于青年人（见【注意事项】，“老年用药”）。

儿童：儿童人群中药代动力学数据尚不充分。

性别：立普妥的血药浓度存在性别差异（就 C_{max} 而言女性比男性高约 20%，就 AUC 而言，女性较男性低 10%）。然而临床应用中，立普妥降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）作用不存在有临床意义的明显性别差异。

肾功能不全患者：肾脏疾病对立普妥的血药浓度和降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）作用无影响，因此，肾功能不全的患者无需调整剂量（见【用法用量】）。

血液透析的患者：尽管仍未对终末期肾病的患者进行研究，由于本品与血浆蛋白广泛结合，因此血透并不能显著提高立普妥的清除率。

肝功能不全患者：在慢性酒精性肝病的患者中，立普妥的血药浓度显著增加；在Childs-Pugh A 患者中，C_{max}和AUC均增加了4倍，而在Childs-Pugh B患者C_{max}和AUC分别增加了16倍和11倍（见【禁忌】）。

表9. 联合用药对阿托伐他汀药代动力学的影响

联合用药名称及用量	阿托伐他汀		
	剂量 (mg)	AUC变化 ^{&}	C _{max} 变化 ^{&}
[#] 环孢霉素5.2 mg/kg/日，稳定剂量	10 mg 每天一次， 28天	↑ 8.7 倍	↑ 10.7倍
[#] 替拉那韦500 mg 一天两次/ 利托那韦 200 mg 一天两次，7天	10 mg, 单次剂量	↑ 9.4 倍	↑ 8.6 倍
[#] 特拉匹韦 750 mg 每8小时一次, 10 天	20 mg, 单次剂量	↑ 7.88 倍	↑ 10.6 倍
^{#, ‡} 沙奎那韦400 mg 一天两次/ 利托那韦 400 mg 一天两次，15天	40 mg 每天一次， 4天	↑ 3.9 倍	↑ 4.3 倍
[#] 克拉霉素500 mg 一天两次，9天	80 mg 每天一次， 8天	↑ 4.4 倍	↑ 5.4 倍
[#] 地瑞那韦300 mg 一天两次/ 利托那韦	10 mg 每天一次，	↑ 3.4 倍	↑ 2.25 倍

100 mg 一天两次，9天	4天		
#伊曲康唑200 mg 每天一次，4天	40 mg, 单次剂量	↑ 3.3 倍	↑ 20%
#福沙那韦700 mg 一天两次/ 利托那韦	10 mg 每天一次，	↑ 2.53 倍	↑ 2.84 倍
100 mg 一天两次，14天	4天		
#福沙那韦1400 mg 一天两次，14天	10 mg 每天一次，	↑ 2.3 倍	↑ 4.04 倍
	4天		
#奈非那韦1250 mg 一天两次，14天	10 mg 每天一次，	↑ 74%	↑ 2.2 倍
	28天		
#葡萄柚汁240 ml 每天一次*	40 mg, 单次剂量	↑ 37%	↑ 16%
地尔硫卓240 mg 每天一次，28天	40 mg, 单次剂量	↑ 51%	无变化
红霉素500 mg 一天四次，7天	10 mg, 单次剂量	↑ 33%	↑ 38%
氨氯地平10 mg, 单次用药	80 mg, 单次剂量	↑ 15%	↓ 12 %
西咪替丁300 mg 一天四次，2周	10 mg 每天一次，2周	↓ <1%	↓ 11%
考来替泊10 mg 一天两次，28周	40 mg 每天一次，28周	未测定	↓ 26%**
Maalox 口服混悬液® 30 ml 每天一次，17天	10 mg 每天一次，15天	↓ 33%	↓ 34%
依非韦仑600 mg 每天一次，14天	10 mg 3 天	↓ 41%	↓ 1%
#利福平600 mg 每天一次，7天（联合给药） [†]	40 mg, 单次剂量	↑ 30%	↑ 2.7 倍
#利福平600 mg 每天一次，5天（单独给药） [†]	40 mg, 单次剂量	↓ 80%	↓ 40%
#吉非贝齐600 mg 一天两次，7天	40 mg, 单次剂量	↑ 35%	↓ <1%
#非诺贝特160 mg 每天一次，7天	40 mg, 单次剂量	↑ 3%	↑ 2%
波西普韦800 mg 一天三次，7天	40 mg, 单次剂量	↑ 2.30倍	↑ 2.66倍

& 表中x倍代表联合用药数值与阿托伐他汀单独给药数值之比（即1倍=无变化）；表中百分数

(%) 代表 (联合用药数值-单独给药数值)/单独给药数值 (即0%=无变化)

临床意义见【注意事项】和【药物相互作用】。

* 有报告显示葡萄柚汁用量过多 (每天超过750 毫升-1.2升) 会使AUC (最高达2.5倍) 和/或 C_{max} (最高达71%) 上升更显著。

** 给药后8~16小时取样检测。

† 利福平具有双重药物相互作用机制, 阿托伐他汀与利福平联合用药时推荐同时服用, 如果先服用利福平后服用阿托伐他汀可使后者血浆药物浓度显著降低。

‡ 本研究使用的沙奎那韦+利托那韦的应用剂量非临床使用剂量。当使用临床剂量时, 阿托伐他汀的暴露剂量的增高值很可能高于本研究中观察到的增高值。因此, 应用时应谨慎, 并使用最低必要剂量。

表10. 阿托伐他汀对联合应用药物的药代动力学影响

阿托伐他汀	联合用药名称及用量		
	药物/剂量 (mg)	AUC变化	C_{max} 变化
80 mg 每天一次, 15天	氨替比林600 mg 单次剂量	↑ 3%	↓ 11%
80 mg 每天一次, 14天	# 地高辛0.25 mg 每天一次, 20天	↑ 15%	↑ 20 %
40 mg 每天一次, 22天	口服避孕药每天一次, 2个月		
	- 炔诺酮 1 mg	↑ 28%	↑ 23%
	- 乙炔雌二醇35 μg	↑ 19%	↑ 30%
10 mg 每天一次	替拉那韦500 mg 一天两次/ 利托那韦200 mg 一天两次, 7天	无变化	无变化
10 mg 每天一次, 4天	福沙那韦1400 mg 一天两次, 14天	↓ 27%	↓ 18%
10 mg 每天一次, 4天	福沙那韦700 mg 一天两次/ 利托那韦 100 mg 一天两次, 14天	无变化	无变化

临床意义见【注意事项】和【药物相互作用】。

【贮藏】

遮光, 密封保存。

【包装】

铝/铝水泡眼包装; 盒装; 7 片/盒, 10 片/盒。

【有效期】

36 个月。

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20120141

【进口药品注册证号】

- (1) 进口小包装注册证号: 10 mg: H20140428; 20 mg: H20140429; 40 mg: H20140430
- (2) 进口大包装注册证号: 10 mg: H20140431; 20 mg: H20140432; 40 mg: H20140433

【分包装批准文号】

10 mg: 国药准字 J20130128; 20 mg: 国药准字 J20130129; 40 mg: 国药准字 J20130130

【生产企业】

企业名称:

Pfizer Pharmaceuticals LLC

Road 689, KM 1.9, Vega Baja, Puerto Rico 00693 (美国)

分装企业

企业名称: 辉瑞制药有限公司

生产地址: 辽宁省大连市大连经济技术开发区大庆路 22 号

邮政编码: 116600

电话号码: 0411-88011000

传真号码: 0411-87615444

产品咨询热线: 400 910 0055