

【核准日期】 2008 年 11 月 04 日

【修改日期】 2012 年 06 月 05 日

2014 年 08 月 04 日

## 匹伐他汀钙片说明书

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：匹伐他汀钙片

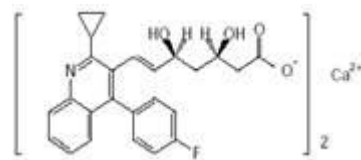
英文名称：Pitavastatin Calcium Tablets

汉语拼音：Pifatatinggai Pian

### 【成份】

本品活性成份为匹伐他汀钙，其化学名称为 (+)-双{(3R,5S,6E)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)-3-喹啉基]-3,5-二羟基-6-庚酸}单钙盐。

化学结构式：



分子式：C<sub>50</sub>H<sub>46</sub>Ca F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>

分子量：880.98

### 【性状】

本品为白色薄膜衣片，除去薄膜衣后显白色或类白色。

### 【适应症】

高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症。

### 注意事项：

1、用前必须进行充分检查，确认患有高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症后再考虑使用本品。

2、由于对家族性高胆固醇血症中纯合体没有使用经验，所以在治疗上只有判定为不得不使用的情况，才考虑作为 LDL-血液成分部分清除等非药物疗法的辅助治疗而考虑使用本品。

### **【规格】**

(1) 1mg      (2) 2mg

### **【用法用量】**

通常，成人一日 1 次，晚饭后口服匹伐他汀钙 1~2mg。

按照年龄和治疗反应适当增减剂量，在 LDL 胆固醇降低不充分的情况下可以增量，每日最大给药量为 4mg。

### **【注意事项】**

1、肝病患者给药时，初始给药量为每日 1mg，最大给药量为每日 2mg。（参照【注意事项】中慎重给药、【药代动力学】）

2、由于随着匹伐他汀钙给药量（血药浓度）的增加，会有横纹肌溶解症有关的不良事件发生，因此增量至 4mg 时，要充分注意 CK（CPK）升高、肌红蛋白尿、肌肉痛及无力感等横纹肌溶解症前期症状。（国外临床试验中 8mg 以上的给药由于横纹肌溶解症及相关不良事件的发生而终止。）

### **【不良反应】**

匹伐他汀钙片在国外（日本）批准上市前进行的临床试验，886 例患者中有 197 例（22.2%）出现了不良反应。自（他）觉症状的不良反应 50 例（5.6%），主要症状包括腹

痛、药疹、倦怠感、麻木、瘙痒等。临床检查值异常有 167 例 ( 18.8% ) , 主要是  $\gamma$ -GTP 升高、CK ( CPK ) 升高、血清 ALT ( GPT ) 、血清 AST ( GOT ) 升高等。

日本上市后的安全性监测中 20002 例中有 1210 例 ( 6.0% ) 出现了不良反应 ( 第 5 次安全性定期报告 ) 。

### 1、严重不良反应

( 1 ) 横纹肌溶解症 ( 发生率不明 ) : 可能会出现以肌肉痛、乏力感、CK ( CPK ) 升高、血及尿中的肌球蛋白升高为特征的横纹肌溶解症。伴随横纹肌溶解症的发生, 可能会出现急性肾功能衰竭等严重的肾功能障碍, 出现这种情况时, 应停止给药。

( 2 ) 肌病 ( 发生率不明 ) : 可能会出现肌病, 所以如出现广泛的肌肉痛、肌肉压痛或明显 CK ( CPK ) 升高时须停止给药。

( 3 ) 肝功能障碍、黄疸: 可能会出现伴随 ALT ( GPT ) 、AST ( GOT ) 显著升高的肝功能障碍、黄疸, 所以应定期进行肝功能检查, 发现异常应停止给药, 进行妥善处理。

( 4 ) 血小板减少 ( 发生率不明 ) : 可能会出现血小板减少, 所以应注意进行血液检查, 发现异常应停止给药, 进行妥善处理。

### 2、其他不良反应 ( 日本资料 )

	0.1% ~ 2.0%	不到 0.1%	发生率 不明
过敏症 <sup>注(1)</sup>	出疹、瘙痒	荨麻疹	红斑
消化系统	暖气、恶心、胃不快感、 腹泻	口渴、消化不良、腹痛、腹胀、便秘、口内炎、呕吐、食欲不振、舌炎	

肝脏 <sup>(2)</sup>	AST(GOT)升高、 ALT(GPT)升高、 $\gamma$ -GTP 升高、AL-P 升高、LDH 升高	胆红素升高、胆碱酯酶升高	
肾脏		尿频、BUN 升高、血清肌酐上升	
肌肉 <sup>(3)</sup>	CK(CPK)升高、肌肉痛、 乏力感	肌肉痉挛	
精神神经系统	头痛、头重感、麻木、眩 晕	僵硬感、困倦、失眠	
血液	贫血	血小板减少、粒细胞减少、白细胞 减少、嗜酸细胞增多、白细胞增 多、球蛋白上升、血清抗球蛋白试 验阳性化	
内分泌	睾酮降低	醛固酮降低、醛固酮升高、ACTH 升高、皮质醇升高	
其他	倦怠感、抗核抗体阳性化	心悸、疲劳感、皮肤疼痛、潮热、 关节痛、浮肿、视物模糊、视觉闪 烁、耳闭塞感、尿潜血、尿酸值上 升、血清 K 上升、血清 P 上升、味 觉异常	

注(1) 此时应停止给药。

注(2) 进行充分的观察、出现异常情况应作停止给药等妥善处理。

注（3）有可能出现横纹肌溶解症的前期症状，所以应充分观察，必要时停止给药。

发生频率根据日本批准时及安全性监测的合计计算出来。

上市后经验：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。

## **【禁忌】**

### **1、下列患者禁止给药**

（1）对本品成分有既往过敏史的患者。

（2）重症肝病患者或胆道闭塞的患者（这些患者服用本药可能导致血药浓度升高，不良反应发生频率增高，并有使肝功能进一步恶化的可能。）。（参照【药代动力学】）

（3）正服用环孢菌素的患者（可能导致血药浓度升高，不良反应发生频率增高。可能发生横纹肌溶解症等严重的不良反应）。（参照【药物相互作用】、【药代动力学】）

（4）孕妇及可能妊娠的妇女和哺乳期妇女。（参照【孕妇及哺乳期妇女用药】）

### **2、以下患者原则上禁止给药，但如有必要可慎重给药**

肾功能相关的临床检查值异常的患者，只限于判断本药与贝特类药物在临床上不得不合并用药的情况（易引起横纹肌溶解症）。（参照【药物相互作用】）

## **【注意事项】**

### **1、慎重给药（以下患者需慎重给药）**

（1）肝病患者或有既往史的患者、酒精中毒者（本药物主要分布和作用于肝脏，有使肝功能进一步恶化的可能。另外，对酒精中毒者，有易出现横纹肌溶解症的报告。）。

（2）肾病患者或有既往史的患者（横纹肌溶解症的报告病例大多是有肾功能障碍的患者，另外发现伴随横纹肌溶解症可以发生急剧的肾功能恶化。）。

(3) 正在服用贝特类药物(苯扎贝特等), 烟酸的患者(易出现横纹肌溶解症)。

(参照【药物相互作用】项)

(4) 甲状腺机能低下症患者、遗传性肌疾病(肌营养障碍等)或有家族史患者、药物性肌障碍的既往史患者(有易出现横纹肌溶解症的报告)。

(5) 老年患者(参照【老年用药】)。

## 2、重要的基本注意事项

在使用本药的情况下以下几点要充分注意。

(1) 使用本药前, 首先采用治疗高脂血症的基本疗法—食物疗法, 以及减少如高血压、吸烟等引起缺血性心脏病的危险因素和进一步运动疗法。

(2) 从服药开始到 12 周之间至少要检查肝功能 1 次, 以后定期(如半年 1 次)检查。

(3) 服药过程中要定期检查血中脂质值, 如发现对治疗无反应时应停止给药。

## 3、使用注意事项

交付患者本品时, 指导患者将药片从双铝泡罩包装中取出后服用。(有由于误服双铝泡罩包装板, 硬角刺入食道粘膜, 引起穿孔, 并发纵隔炎等严重合并症的报告。)

## 4、其他注意事项

狗的经口给药试验(3mg/kg/日以上 3 个月, 1mg/kg/日以上 12 个月)发现有白内障的发生。但其他动物(大鼠、猴子)未见类似情况发生。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

1、孕妇或可能妊娠的妇女禁止给药。〔关于妊娠中给药安全性还未得到证实。动物实验(大鼠)的围产期和哺乳期给药试验(1mg/kg 以上)中, 雌性动物在分娩前后出现死亡。另外在兔的器官形成期给药试验(0.3mg/kg 以上)中也发现雌性动物的死亡。给

予大鼠大量的其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂时有出现胎儿骨骼畸形的报告。还有人类在妊娠 3 个月内服用了其他的 HMG-CoA 还原酶抑制剂后出现了胎儿先天性畸形的报告。]

2、哺乳期禁止给药。〔动物试验（大鼠）发现会向乳汁转移。〕

### 【儿童用药】

儿童用药的安全性尚未得到证实（没有使用经验）。

### 【老年用药】

一般的高龄患者都生理功能下降，如发现不良反应则应注意减量使用。（有易出现横纹肌溶解症的报告）

### 【药物相互作用】

匹伐他汀的主要代谢途径为经过肝脏葡萄糖苷酸转移酶（UGTs）糖酯化作用形成匹伐他汀内酯。

本制剂几乎不被肝的药物代谢酶 P450（CYP）代谢（CYP2C9 有很少的代谢）。

与他汀类可能产生相互作用的药物包括：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。

匹伐他汀与 HIV 蛋白酶抑制剂（如洛匹那韦、达芦那韦、利托那韦）合用时，无剂量限值。

### 1、合并用药禁忌（不要合并使用）

药物名称	临床症状·处理方法	机制·危险因素
------	-----------	---------

环孢（菌）素	易出现伴随急剧的肾功能恶化的横纹肌溶解症等严重不良事件。	由于环孢素使本药的血药浓度上升。（ $C_{max}$ 6.6 倍，AUC 4.6 倍）
--------	------------------------------	--

## 2、原则合并用药禁忌（原则上不合并使用）

肾功能检查值异常的患者，原则上是不能合并用药的，只有在临床上判断为不得不使用的情况下才可以慎重合并使用。

药物名称	临床症状·处理方法	机制·危险因素
贝特类药物 苯扎贝特等	易出现伴随急剧肾功能恶化的横纹肌溶解症。如果发现有自觉症状（肌肉痛、乏力感）、CK（CPK）升高、血和尿中的肌球蛋白升高以及血清肌酐升高等肾功能恶化的情况，应立刻停止使用本药。	危险因素：出现与肾功能相关的临床检验值的异常。

## 3、合并用药注意事项（合并用药时须注意的事项）

药物名称	临床症状·处理方法	机制·危险因素
贝特类药物 苯扎贝特等	易出现伴随急剧肾功能恶化的横纹肌溶解症。如果发现有自觉症状（肌肉痛、乏力感）、CK（CPK）升高、血及尿中的肌球蛋白升高以及血清肌酐升高等肾功能恶化的情况，应立刻停止使用本药。	与有无肾功能障碍无关，两种药物都有引起横纹肌溶解症的报告。
烟酸		危险因素：有肾病的情况。



考来西胺	因有使本药的血液浓度降低的可能性，故服用考来西胺后需间隔充分时间后再服用本药。	同时给药可能会降低本药的吸收。
------	---	-----------------

### 【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。

### 【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 IC<sub>50</sub> 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，在一定浓度下对于胆固醇合成有抑制作用（体外试验）。

另外，经口给药的肝脏抑制胆固醇的合成作用是有选择性的（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的 LDL 巨嗜细胞（小鼠单球由来株细胞）内胆甾醇酯的蓄积（体外试验）。另外，经口服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，口服时，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，可明显地降低 VLDL-甘油三酯的分泌（豚鼠）。

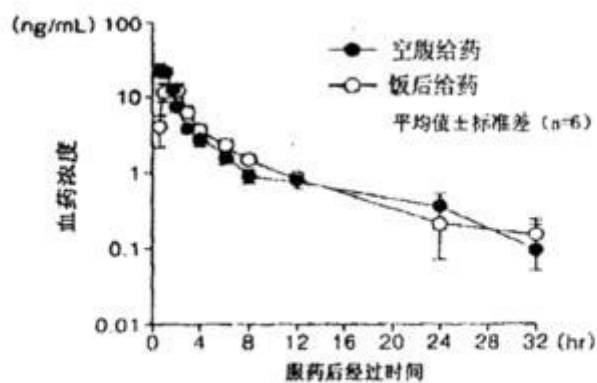
## 【药代动力学】

### 1、国外健康成人的体内动态

#### （1）单次口服给药的血药浓度

国外文献资料显示，日本健康成年男子各 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  $T_{max}$  延迟和  $C_{max}$  的下降，但餐前和餐后给药的 AUC 无明显差异。

	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC(ng·h/mL)
空腹	0.8	26.1	58.8
餐后	1.8	16.8	54.3



健康成年男子饭后或空腹单次服给予匹伐他汀钙 2mg 后原型药物在血中的浓度变化

## (2) 重复口服给药的血药浓度

国外文献资料显示，日本 6 名健康成年男子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。

	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$C_{min}$ (ng/mL)	AUC(ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
给药第一天	1.7	55.6	1.4	174	10.5
给药第七天	1.1	59.5	2.2	221	11.6

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。

## (3) 与环孢素合并用药时的血药浓度 (国外数据)

6 名健康成年男子 1 日 1 次连续 6 天口服匹伐他汀钙 2mg，第 6 天匹伐他汀钙给药前 1 小时，单次口服给药环孢素 2mg/kg，血浆中浓度 AUC 增加到 4.6 倍， $C_{max}$  增加到 6.6 倍。

## (4) 与贝特类药物合并用药时的血药浓度 (国外数据，非日本人)

24 名健康成人 1 日 1 次连续 6 天口服匹伐他汀钙 4mg，从第 8 天开始与非诺贝特和吉非罗齐合并用药 7 天，血浆中浓度（AUC）非诺贝特增加到 1.2 倍，吉非罗齐增加到 1.4 倍。

## 2、国内健康成人的体内动态

### （1）单次口服给药的血药浓度

中国健康成人的药代动力学研究显示，本品 1mg、2mg、4mg 单次空腹口服后（n=10）吸收迅速，吸收程度随剂量增加而成比例增加（在 1~4mg 剂量范围内符合线性药代动力学特征）。

餐后单次给药和空腹单次给药相比（n=10），出现  $T_{max}$  延迟和  $C_{max}$  下降，但空腹和餐后给药的 AUC 无明显差异。

与日本人药代动力学参数相比，本品的  $T_{max}$  和  $C_{max}$  无明显差异，AUC 较高。食物对药代动力学的影响与国外（日本）文献报道一致。

### （2）重复口服给药的血药浓度

中国健康成人的药代动力学研究显示，本品 2mg 一日一次早餐后服用（n=10），连续 7 天，药代动力学无明显改变，未见药物蓄积现象。

## 3、肝功能障碍者的体内动态（国外资料）

### （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 患者的  $C_{max}$  为健康成人的 1.3 倍，AUC 为 1.6 倍，Child-Pugh grade B 患者的  $C_{max}$  为健康成人的 2.7 倍，AUC 为 3.9 倍。

### （2）脂肪肝

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，对药物动态的影响很小。

#### 4、尿中排泄（国外数据）

健康成年男性各6名分别单次口服匹伐他汀钙2mg、4mg，尿中的药物排泄率很低，原形药物不到0.6%，内酯体不到1.3%，总计不到2%。

健康成年男性6名连续7天每日一次口服匹伐他汀钙4mg，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，并随着停止给药而迅速减少。

#### 5、代谢

匹伐他汀钙在体内通过环化为内酯体，侧链的 $\beta$ 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）。

在人体内，发现血中有原形药物和其代谢产物内酯体，其他代谢产物如丙酸的衍生物，8-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-羟基化体和它们的内聚体。

#### 6、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）。

在对于CYP分子种类的模型基质的抑制试验中，CYP2C9的基质甲苯磺丁脲，CYP3A4的基质睾酮的代谢没有影响（体外试验）。

#### 7、血浆蛋白结合率

匹伐他汀钙血浆蛋白结合率很高，在人血浆及4%人血清白蛋白中的结合率为99.5~99.6%，在0.06%人 $\alpha_1$ 酸性糖蛋白中的结合率为94.3%~94.9%（体外试验）。

#### **【贮藏】**

遮光，密封保存。

**【包装】**

双铝泡罩包装，每盒 7 片。

**【有效期】**

24 个月

**【执行标准】**

YBH13162008

**【批准文号】**

1mg：国药准字 H20080736      2mg：国药准字 H20080737

**【生产企业】**

企业名称：华润双鹤药业股份有限公司

生产地址：北京市朝阳区双桥东路 2 号

邮政编码：100121

联系电话：010-85399188

传真号码：010-85390635

网 址：[www.dcp.com.cn](http://www.dcp.com.cn)