



万邦医药 FOSUN PHARMA 复星医药成员企业

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】

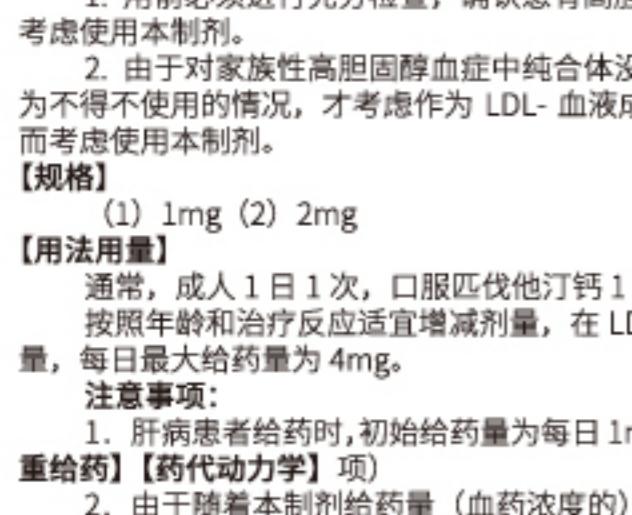
通用名称：匹伐他汀钙片
英文名称：Pitavastatin Calcium Tablets
汉语拼音：Pifatatingai Pian

【成分】

本品活性成分为匹伐他汀钙。

化学名称：(+)-双{(3R,5S,6E)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)-3-喹啉基]-3,5-二羟基-6-庚烯酸}钙

化学结构式：



分子式： $C_{20}H_{26}CaF_2N_2O_8$

分子量：880.98

【性状】

本品为薄膜衣片，除去薄膜衣后显橙色。

【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制剂。

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制剂。

【规格】

(1) 1mg (2) 2mg

【用法用量】

通常，成人 1 日 1 次，口服匹伐他汀钙 1 ~ 2mg。

按照年龄和治疗反应适宜增减剂量，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【慎重给药】[药代动力学] 项）

2. 由于随着本制剂给药量（血药浓度的）的增加，可能会有横纹肌溶解症有关的不良事件的发生，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。]

3. 中度和重度肾功能不全（分别是肾小球滤过率 30 ~ 59 ml/min/1.73m² 和 15 ~ 29 ml/min/1.73m² 不接受血液透析的）以及接受血液透析的终末期肾脏疾病的患者给药时，初始给药量为一日一次，每次 1mg，最大给药量为一日一次，每次 2mg。

【不良反应】

本药在日本批准上市前进行的临床试验，886 例中有 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、皮疹、倦怠感、麻木、瘙痒等。临床检查值异常有 167 例（18.8%），主要是 Y-GTP 升高、CK(CPK) 升高、血清 ALT(GPT)、血清 AST(GOT) 升高等。

上市后的安全性监测中 19,921 例安全性解析对象中有 1,082 例（5.4%）出现了不良反应。（再审查结束时）

在中国实施的进口临床试验中，在服用匹伐他汀的 227 例患者中，有 23 例（10.1%）出现了不良反应。其中主要表现为肾脏功能障碍，2mg 剂量组出现肾脏功能障碍的发生率为 6.3%，0.9% 的病人在使用中肝脏转氨酶升高超过 3 倍以上，在 4mg 组有 1 例（1/109）出现 CK 大于 10 倍的升高。

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、血及尿中的肌红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（不到 0.1%）：可能会出现伴随 AST(GOT)、ALT(GPT) 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。

5) 间质性肺炎（发生率不明）：可能出现间质性肺炎所以即使长期给药，如发现有发热、咳嗽、呼吸困难和胸部 X 光异常等情况出现时，也应立即停止给药，并通过给予皮质类固醇药物等进行妥善处理。

2. 合并用药注意事项（合并用药时须注意的事项）

| 药物名称等 | 临床症状·处理方法 | 机制·危险因素 |
|----------------|--|--|
| 贝特类药物 苯扎贝特等 | 易出现伴随急症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、血及尿中的肌红蛋白升高以及血清肌酐升高等肾功能恶化的症状，立刻停止使用本药。 | 两种药物都有引起横纹肌溶解症的报告。 危险因子：出现与肾功能相关的临床检验值的异常 |
| 烟酸 | 同时给药可能会降低本药的吸收。 | 危险因子：有肾病的情况。 |
| 考来烯胺 | 因有使本药的血药浓度降低的可能性，故服用考来烯胺后需间隔充分时间后再服用本药。 | 左述药物可能会抑制本制剂的肝摄取（参照【药代动力学】项） |
| 红霉素 | 有可能伴随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 (CPK) 升高、血及尿肌红蛋白升高以及血清肌酐升高等肾功能恶化的症状，立刻停止使用本药。联合使用本品的剂量不得超过每天 1mg。 | |
| 利福平 | 合用并用时，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

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 150 mg/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。以高胆固醇血症患者为研究对象进行的长期给药试验（一日 1 次餐后给药 1 ~ 4mg）（28 ~ 52 周）中，证实了该药持续稳定的血清脂质改善效果。以家族性高胆固醇血症患者为研究对象进行的 52 ~ 104 周长期给药试验（首先按 1 日 1 次餐后给药 2mg 持续 8 周，后增加给药至 4mg）中，也证实了其降低总胆固醇、LDL- 胆固醇的效果。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尚未证实。

2. 对老年患者血中甾体激素的影响

以年龄在 70 岁以上的高胆固醇血症患者 34 例为对象，1 日 1 次连续 8 周餐后口服匹伐他汀钙 2mg，未发现血中甾体激素的异常变动。

【药理毒理】

匹伐他汀钙是通过拮抗酶合成胆固醇羟化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. 抑制胆汁酸蓄积和内膜肥厚作用

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）内胆甾醇的蓄积（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）。

3. 对心电图 QTc 的影响

在一項 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，甲状腺滤泡癌的发病率在 25mg/kg/ 日（人最大剂量 4mg/ 日）的基础上增加到 295 倍时显著增加。在转基因小鼠（Tg-rash2）26 周的致突变性研究中，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。在有无代谢激活的脂伤寒沙门氏菌和大肠杆菌的 Ames 试验，小鼠单次给药和大鼠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。在一項生育力研究中，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脏（膀胱发白）的肉眼征体。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，血管周界单核细胞浸润。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浓度高出 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（视网膜轴突状神经纤维的 Wallerian 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。

3) 药代动力学

1) 成年人的体内动态

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主要代谢产物内酯体。2mg 给药后的原形药物的药代动力参数如

6) 免疫性坏死性肌病（发生率不明）：由于观察到有免疫性坏死性肌病的发生，因此在进行充分的观察，发现有异常的时候应立即停止用药，并进行适当的处置。
2. 其它不良反应：（日本资料）

| 过敏症 ^① | 0.1% ~ 2.0% | 不到 0.1% | 发生率不明 |
|------------------|---|---|-------|
| 皮疹、痤疮 | 荨麻疹 | 红斑 | |
| 消化系统 | 暖气、恶心、胃部不适 | 口渴、消化不良、腹痛、腹泻、便秘、口内炎、呕吐、食欲不振、舌炎、腹泻 | |
| 肝胆 ^② | AST(GOT) 升高、ALT(GPT) 升高、γ-GTP 升高、LDH 升高 | 胆红素升高、胆碱酯酶升高、ALP 升高 | |
| 肾脏 | | 尿频、BUN 升高、血清肌酐上升 | |
| 肌肉 ^③ | CK(CPK) 升高、肌肉痛、乏力感 | 肌肉痉挛、肌红蛋白升高 | |
| 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、血清球蛋白试验阳性 | |
| 内分泌 | 睾酮降低 | 雄激素降低、醛酮升高、ACTH 升高、皮质醇升高 | |
| 其他 | 倦怠感、抗核抗体阳性 | 心悸、疲劳感、皮肤疼痛、潮热、关节痛、浮肿、视物模糊、视觉闪炼、耳闭塞感、尿潜血、尿蛋白上升、血清 K 升高、血清 P 升高、味觉异常、着色尿 | 脱发 |

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) 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。

发生频率根据批准时及安全性监测的合计计算出来。