

核准日期：2007 年 3 月 12 日

修改日期：2007 年 9 月 7 日

修改日期：2008 年 4 月 15 日

修改日期：2008 年 5 月 28 日

修改日期：2009 年 1 月 4 日

修改日期：2009 年 2 月 19 日

修改日期：2010 年 7 月 5 日

## 辛伐他汀片说明书

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：辛伐他汀片

商品名称：舒降之®

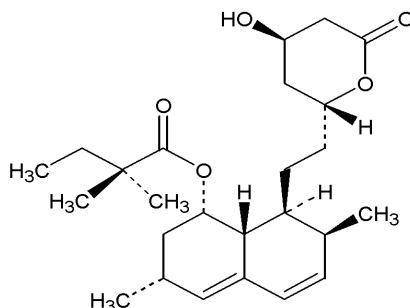
英文名称：Simvastatin Tablets

汉语拼音：Xinfatating Pian

### [成份]

本品主要成份及其化学名称为：辛伐他汀， $[(1S)-(1\alpha, 3\alpha, 7\beta, 8\beta (2S^*, 4S^*) 8\alpha\beta)]$ -1, 2, 3, 7, 8, 8a-六氢-3, 7-二甲基-8-[2-(四氢-4-羟基-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙基]-1-萘基-2, 2-二甲基丁酸酯。

结构式：



分子式： $C_{25}H_{38}O_5$

分子量：418.57

[性状] 本品为桃红色椭圆形薄膜衣片，一面刻有 MSD749；除去薄膜衣后显白色或类白色。

[适应症]

**高脂血症**

对于原发性高胆固醇血症包括杂合子家族性高胆固醇血症、高脂血症或混合性高脂血症的患者，当饮食控制及其它非药物治疗不理想时，结合饮食控制，本品可用于降低升高的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B 和甘油三酯，且可升高高密度脂蛋白胆固醇，从而降低低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇及总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇的比率。

对于纯合子家族性高胆固醇血症患者，结合饮食控制及非饮食疗法，本品可用于降低升高的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和载脂蛋白 B。

**冠心病**

对于冠心病合并高胆固醇血症的患者，本品适用于：

降低死亡的危险性

降低冠心病死亡及非致死性心肌梗塞的危险性

降低中风和短暂性脑缺血的危险性

降低心脏血管重建手术(冠状动脉搭桥术及经皮腔内冠状动脉成形术)的危险性

延缓冠状动脉粥样硬化的进程，包括减少新病灶及全堵塞的形成

**患有杂合子家族性高胆固醇血症儿童患者**

对于患有杂合子家族性高胆固醇血症的 10-17 岁的青春期男孩和女孩（至少初潮 1 年后），结合饮食控制，本品可用于降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B 和甘油三酯。

[规格]           40mg

[用法用量]

患者接受本品治疗以前，应接受标准的降胆固醇饮食并在治疗过程中继续维持。

推荐的起始剂量为每天 20mg，晚间一次服用。对于因存在冠心病、糖尿病、周围血管疾病、中风或其它脑血管疾病史而属于 CHD 事件高危人群的患者，推荐的起始剂量为 20-40 mg/天。对于只需中度降低低密度脂蛋白胆固醇的患者，起始剂量为 10mg。对于同时服用环孢菌素、达那唑、贝特类(非诺贝特除外)或烟酸类药物，胺碘酮，维拉帕米以及严重肾功能不全的病人，其推荐剂量如下。

推荐剂量范围为每天 5-80mg，晚间一次服用，所用剂量应根据基础低密度脂蛋白胆固醇水平、推荐的治疗目标和患者反应进行个体化调整。调整剂量应间隔 4 周或以上。

应定期监测胆固醇水平，当低密度脂蛋白胆固醇水平降至 75mg/dL (1.94mmol/L) 或血浆总胆固醇水平降至 140mg/dL (3.6mmol/L) 以下时，应考虑减少本品的服用剂量。

#### ----纯合子家族性高胆固醇血症

根据一项对照临床研究的结果，对纯合子家族性高胆固醇血症患者，本品的推荐剂量为每天 40mg，晚间一次服用；或每天 80mg，分 20mg、20mg 和晚间 40mg 三次服用。本品可与其它降脂疗法联合应用(如低密度脂蛋白提取法)，当无法使用这些方法时，也可单独使用本品。

#### ----服用环孢菌素

本品与环孢菌素同时服用时(见注意事项中的肌肉作用和药物相互作用)，治疗的起始剂量为 5mg/天，不应超过 10mg/天。

#### ----协同治疗

本品单独应用或与胆酸螯合剂协同应用时均有效。

若病人在服用本品时，同时应用环孢菌素、达那唑、吉非贝齐、其它贝特类(非诺贝特除外)或降脂剂量的烟酸( $\geq 1$  克/天)，本品的剂量不应超过每天 10mg。若病人与本品一起同时服用胺碘酮或维拉帕米，本品的剂量不应超过每天 20mg。(见注意事项，*肌病/横纹肌溶解和药物相互作用*)。

——肾功能不全的患者

由于本品经肾脏排泄不明显，故轻、中度肾功能不全患者不需调整剂量。然而，对于严重肾功能不全的患者(肌酐清除率 $<30\text{ml/分钟}$ )应慎用本品，此类患者的起始剂量应为每天 5mg，并密切监测。

——杂合子家族性高胆固醇血症儿童患者（10-17 岁）

对杂合子家族性高胆固醇血症 10-17 岁的儿童患者，本品推荐的起始剂量为每天 10mg，晚间一次服用。推荐的剂量范围为每天 10-40mg，推荐的最大剂量为每天 40mg。所用剂量应根据推荐的治疗目标进行个体化调整（见药理毒理；临床试验）。

**[不良反应]**

本品一般耐受性良好，大部分不良反应轻微且为一过性。在对照临床研究中不足 2%的病人因本品的不良反应而中途停药。

在上市前的对照临床研究中，研究者认为与药物有关(分为可能、很可能或肯定)且发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应有腹痛、便秘和胃肠胀气；发生率为 0.5-0.9%的不良反应有疲乏无力和头痛。

肌病的报道很罕见。

在 HPS 研究中(见临床试验)，共有 20536 名患者每日服用本品 40mg ( $n=10269$ ) 或安慰剂( $n=10267$ )，平均观察时间为 5 年，两组间的安全性相似。这项大型试验只记录了严重不良反应和因副作用而退出研究的人数。两组间因不良反应退出的比例是相似的(辛伐他汀组 4.8%，安慰剂 5.1%)。辛伐他汀组中的肌病发生率小于 0.1%。辛伐他汀组和安慰剂组的转氨酶升高(重复检查中，超过正常值上限 3 倍以上)的比例分别为 0.21% ( $n=21$ ) 和 0.09% ( $n=9$ )。

在北欧辛伐他汀生存研究(4S)中，4444 名患者每天服用本品 20-40mg ( $n=2221$ ) 或安慰剂( $n=2223$ )，随访时间的中位数为 5.4 年，两组间的安全性及耐受性相似。

在无对照临床研究或上市后的应用中报道过下列不良反应：恶心、腹泻、皮疹、消化不良、瘙痒、脱发、晕眩、肌肉痉挛、肌痛、胰腺炎、感觉异常、外周神经病

变、呕吐和贫血。极少发生横纹肌溶解和肝炎/黄疸，极罕见有肝衰竭的发生。包括下列一项或多项症状的明显的过敏反应综合症罕有报道：血管神经性水肿、狼疮样综合征、风湿性多发性肌痛、皮肤肌炎、脉管炎、血小板减少症、嗜酸性细胞增多、ESR 升高、关节炎、关节痛、荨麻疹、光敏感、发烧、潮红、呼吸困难以及不适。

#### 实验室检查发现

血清转氨酶显著和持续性升高的情况罕有报道。曾报道过碱性磷酸酶和  $\gamma$ -谷氨酸转氨酶升高的情况。肝功能检查异常为轻微和一过性的。来源于骨骼肌的血清肌酸激酶(CK)升高的情况已有报道(见注意事项)。

#### 儿童患者（年龄 10-17 岁）

在一项包括年龄 10-17 岁的儿童杂合子家族性高胆固醇血症患者的研究中（n=175），ZOCOR 治疗组的安全性和耐受性总体与安慰剂治疗组类似。（见注意事项；儿童用药；临床试验）。

#### **[禁忌]**

- 对本品任何成份过敏者
- 活动性肝脏疾病或无法解释的血清转氨酶持续升高者
- 怀孕和哺乳期妇女（见注意事项、怀孕和哺乳期妇女用药）

#### **[注意事项]**

##### 肌病/横纹肌溶解

与其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂一样，辛伐他汀偶尔能引起肌病，表现为肌肉痛、触痛或乏力，并伴随肌酸激酶(CK)升高，超过正常上限的 10 倍。肌病有时形成横纹肌溶解，伴或不伴继发于肌红蛋白尿的急性肾衰，由此发生的致命性事件极少。血浆中 HMG-CoA 还原酶抑制剂水平很高时肌病的危险增加。

辛伐他汀与下列药物同时应用可增加肌病/横纹肌溶解的危险：

CYP3A4 抑制剂：伊曲康唑、酮康唑、红霉素、克拉霉素、Telithromycin（泰利霉素）、HIV 蛋白酶抑制剂，或奈法唑酮，尤其在和高剂量的辛伐他汀合用时危险性增加（见药物相互作用，*CYP3A4 相互作用*）

### **其它药物：**

吉非贝齐和其它贝特类（非诺贝特除外），或降脂剂量（≥1 克/天）的烟酸，尤其与高剂量的辛伐他汀合用时（见药物相互作用中的与单独应用能引起肌病的降脂药物的相互作用）。当非诺贝特与辛伐他汀合用时，没有证据显示肌病的危险超过它们单独使用时发生的危险总和。

环孢菌素或达那唑，尤其在和高剂量的辛伐他汀合用时（见药物相互作用，*其它药物相互作用*）。

胺碘酮或维拉帕米，与高剂量的辛伐他汀同用时危险增加（见药物相互作用，*其它药物相互作用*）。在一项正在进行的临床试验中，同时服用辛伐他汀 80mg 和胺碘酮的病人发生肌病的报道为 6%。

地尔硫卓：同时服用地尔硫卓和辛伐他汀 80mg 会导致肌病的发生轻微增加。这种病人肌病发生的危险性约为 1%。在临床试验中，服用辛伐他汀 40mg 的同时无论是否合用地尔硫卓，病人发生肌病的危险性相似。（见药物相互作用，*其他药物相互作用*）。

夫西地酸：同时服用夫西地酸和辛伐他汀会导致肌病的发生增加。（见药物相互作用，*其他药物相互作用*；药代动力学）。

与其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂相似，肌病/横纹肌溶解的危险是与剂量相关的。有 41050 名服用本品的临床试验数据库中共有 24747 名患者（约 60%）服用本品至少 4 年，病人在被仔细监测和排除一些相互作用的药物应用外，20mg 的辛伐他汀肌病的发生率大约为 0.02%，40mg 为 0.08%，80mg 为 0.53%。

**因此：**

**1. 使用辛伐他汀时，要避免同时应用 CYP3A4 抑制剂（如伊曲康唑、酮康唑、红霉素、克拉霉素、Telithromycin（泰利霉素）、HIV 蛋白酶抑制剂或奈法唑**

酮)。如果不可避免的与伊曲康唑、酮康唑、红霉素、克拉霉素或 Telithromycin (泰利霉素) 同用, 在这些药物治疗期间要暂停辛伐他汀的应用。如果与说明书上所列的对 CYP3A4 有抑制作用的其它药物同用, 要避免治疗剂量的应用, 除非联合治疗的益处大于增加的危险。

2. 同时服用环孢菌素、达那唑、吉非贝齐、其它贝特类(非诺贝特除外)或降脂剂量( $\geq$ 每天 1 克)的烟酸的病人, 辛伐他汀的剂量不能超过每天 10mg。应避免辛伐他汀与吉非贝齐联合应用, 除非联合治疗的益处超过增加的危险。接受其它贝特类(非诺贝特除外)、烟酸、环孢菌素或达那唑治疗的病人, 在服用辛伐他汀时, 应仔细权衡降脂的益处和联合应用带来的危险。因非诺贝特和辛伐他汀单独使用时都可能引起肌病, 这两种药物的联合治疗应慎用。贝特类或烟酸与辛伐他汀相加通常不会进一步降低 LDL-C, 但可能会进一步降低 TG 和增加 HDL-C。在小规模, 短期的临床研究中, 经仔细监测, 贝特类或烟酸与低剂量的 辛伐他汀的联合应用没有肌病的发生。

3. 同时服用胺碘酮或维拉帕米的病人, 辛伐他汀的剂量不应超过每天 20mg。联合应用时, 除非带来的临床益处超过肌病增加的危险, 应该避免辛伐他汀的剂量超过每天 20mg。

4. 同时服用夫西地酸和辛伐他汀的病人应该密切监测, 可能要考虑暂时中止辛伐他汀治疗。

5. 所有病人在开始辛伐他汀治疗或增加辛伐他汀剂量时, 要告知病人肌病的危险。若有任何不能解释的肌肉痛、触痛或乏力时, 要及时报告。如果诊断或可疑为肌病, 要立即中止辛伐他汀治疗。存在这些症状, 和/或 CK 水平大于正常上限的 10 倍提示为肌病。在多数病例中, 当病人及时中止治疗后, 肌肉症状和 CK 增加会恢复。开始用辛伐他汀治疗或增加剂量的病人, 要定期测定 CK 水平, 但这样的监测不能保证防止肌病的发生。

6. 许多用辛伐他汀治疗发展为横纹肌溶解的病人病史复杂, 包括肾功能不全, 通常是长期糖尿病的后果。这样的病人应密切监测。用辛伐他汀治疗的病人在进行择期大手术之前和任何其它比较严重的内科或外科情况变化下应暂时停用几天。

## 肝脏作用

临床研究中，少数接受辛伐他汀治疗的成年患者出现血清转氨酶持续升高(高于正常值上限 3 倍)。这些患者间断或终止用药后，转氨酶水平通常缓慢地降低到治疗前水平。这种转氨酶升高不伴有黄疸或其它的症状或体征，没有过敏的表现，这些患者中的一部分人在辛伐他汀治疗前肝功能检查异常和/或饮用过大量的酒精。

在北欧辛伐他汀生存研究中，整个研究期间有一种以上转氨酶升高超过正常值上限 3 倍的患者数，在辛伐他汀组和安慰剂组之间没有显著差[14(0.7%):12(0.6%)]。辛伐他汀组 SGPT(ALT) 单项升高达到正常值上限 3 倍的出现频率在研究的第一年中明显较高(20: 8, P=0.023)，但此后就不再明显。转氨酶的升高导致辛伐他汀治疗组(n=2221)中 8 名患者及安慰剂组(n=2223)中 5 名患者停药。4S 研究中，用辛伐他汀治疗的 1986 名患者在基线时肝功能检查(LFTs)正常，仅有 8 人(0.4%) 在 5.4 年(中位随访期)中转氨酶连续超过正常值上限 3 倍和/或由于转氨酶升高而停药。此研究中所有患者辛伐他汀的起始剂量均为 20mg，其中 37%的患者在治疗过程中调整到 40mg。

在包括 1105 名患者的 2 项对照临床研究中，认为与药物有关的肝转氨酶持续升高 6 个月的发生率，在 40mg 和 80mg 剂量组分别为 0.7%和 1.8%。

在 HPS 研究中，20536 名患者被随机分配服用辛伐他汀每日 40mg 或安慰剂，转氨酶升高超过正常值上限 3 倍的发生率在辛伐他汀组和安慰剂组分别为 0.21%和 0.09%。

建议在治疗开始前和随后的有临床指征时进行肝功能检查。对剂量调整到 80mg 的患者应在增量开始前，增量至 80mg 后的 3 个月以及随后的第一年治疗中定期（比如半年）增加一次检查。对剂量调整到 80mg 的患者在 3 个月时应增加一次检查。应特别注意出现血清转氨酶升高的患者，对这些患者应及时重复测定并于此后增加肝功能检查的频率。如果转氨酶水平表现为上升趋势，尤其是转氨酶值上升到正常值上限 3 倍并持续不降时，应停药。

对饮用大量酒精和/或有既往肝脏病史的患者，应谨慎使用该药。辛伐他汀禁用于活动性肝脏疾病或原因不明的转氨酶升高的患者。

与其它降脂药一样，辛伐他汀治疗后有血清转氨酶中度(低于正常上限的 3 倍)升高的报道。这些变化在辛伐他汀治疗开始后很快出现，但往往是暂时的，不伴有任何症状并且不需要中断治疗。

### 眼科检查

即使在没有任何药物治疗时，随着年龄的增长晶状体混浊的发病率也会增加。长期临床研究资料显示，辛伐他汀对人的晶状体无不良影响。

## **[孕妇及哺乳期妇女用药]**

### 妊娠期妇女

妊娠期妇女禁用本品。

尚未有妊娠期妇女服用辛伐他汀的安全性数据。在妊娠妇女中尚未进行辛伐他汀的对照临床试验。由于在孕期使用 HMG-CoA 而导致的先天缺陷也很少有报道。但是，在对大约 200 名孕期的前三个月使用过辛伐他汀或其他密切相关的 HMG-CoA 抑制剂的患者回顾性分析时发现，先天缺陷的发生率与普通人群相似。这种回顾的患者数在统计学上已经能够排除先天缺陷的发生率不高于普通发生的 2.5 倍或更高。

尽管没有明确的证据能说明怀孕妇女使用辛伐他汀会造成先天缺陷发生增多，但是辛伐他汀能降低胎儿的甲羟戊酸(胆固醇生物合成的前体)水平。动脉粥样硬化是慢性过程，所以妊娠期停用降脂药对治疗原发性高胆固醇血症的长期效果影响甚小。因此妊娠期妇女、准备怀孕或可能怀孕的妇女禁用本品。在怀孕期间应暂停使用本品(见禁忌)。

### 哺乳期妇女

目前还不了解辛伐他汀及其代谢产物是否经人乳分泌，因为许多药物经人乳分泌且可能引起的严重不良反应，服用本品的妇女不宜哺乳(见禁忌)。

## **[儿童用药]**

辛伐他汀在年龄 10-17 岁的杂合子家族性高胆固醇血症患者中的安全性和有效性已在在一个在青春期男孩和女孩(至少初潮 1 年后)中进行的对照试验得到评价。辛伐

他汀治疗组患者的不良事件总体与安慰剂组类似。在此人群中未进行剂量大于 40mg 的研究。在这个有限的对照研究中，未发现辛伐他汀对青春期男性或女性的生长或性成熟有明显的影响，或对青春期女性的月经周期长度有影响。（见用法用量；不良反应；临床试验）建议青春女性辛伐他汀治疗时采用适当的避孕方法。（见禁忌；注意事项；孕妇及哺乳期妇女用药）未在年龄小于 10 岁的患者及月经初潮前的女孩中进行辛伐他汀的研究。

### **[老年用药]**

在老年患者(>65 岁)应用辛伐他汀的对照临床研究中，其降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇的效果与其它人群的结果相似，不良反应和实验室检查异常的发生率也无明显增多。

### **[药物相互作用]**

#### 与CYP3A4 相互作用

辛伐他汀通过 CYP3A4 代谢但没有 CYP3A4 抑制活性；因此它不会影响通过 CYP3A4 代谢的其它药物的血浆浓度。有效的 CYP3A4 抑制剂(如下)通过减少辛伐他汀的消除而增加肌病的危险(见注意事项，*肌病/横纹肌溶解*)

**伊曲康唑**

**酮康唑**

**红霉素**

**克拉霉素**

**Telithromcin (泰利霉素)**

**HIV 蛋白酶抑制剂**

**奈法唑酮**

与其它单独应用能引起肌病的降脂药物的相互作用

与下列降脂药物合用肌病的危险增加，这些药物虽不是有效的 CYP3A4 抑制剂，但是单独应用能引起肌病。

见注意事项，肌病/横纹肌溶解。

吉非贝齐

其它贝特类（非诺贝特除外）

当非诺贝特与辛伐他汀合用时，没有证据显示肌病的危险超过它们单独使用时发生的危险总和。

烟酸（≥每天 1 克），

#### 其它药物相互作用

环孢菌素或达那唑：同时与环孢菌素或达那唑合用会增加肌病/横纹肌溶解的危险，特别是与大剂量辛伐他汀合用时（见注意事项，*肌病/横纹肌溶解*）。

胺碘酮或维拉帕米：胺碘酮或维拉帕米同时与大剂量辛伐他汀合用会增加肌病/横纹肌溶解的危险（见注意事项，*肌病/横纹肌溶解*）

地尔硫卓：同时服用地尔硫卓和辛伐他汀 80mg 的病人，其肌病发生的危险性会轻微增加。（见注意事项，*肌病/横纹肌溶解*）

夫西地酸：同时服用夫西地酸和辛伐他汀的病人，其肌病发生的危险性可能会增加。（见注意事项，*肌病/横纹肌溶解*；药代动力学）。

#### 其他相互作用

葡萄柚汁含有一种或多种抑制 CYP3A4 的成份，能增加经 CYP3A4 代谢的药物的血浆水平。常规饮用量（每日一杯 250ml）所产生的影响很小（通过测定浓度-时间曲线下面积，血浆 HMG-CoA 还原酶抑制活性增加了 13%）且无临床意义。然而，在辛伐他汀治疗期间，大量的饮用（每天超过 1 升）则显著增加血浆 HMG-CoA 还原酶抑制剂的活性，应加以避免（见注意事项，*肌病/横纹肌溶解*）。

#### 香豆素衍生物

在一项健康志愿者和另一项高胆固醇血症患者参加的临床研究中，每天服用辛伐他汀 20-40mg，能中度提高香豆素类抗凝剂的抗凝效果，以凝血酶原时间国际标准化比率（INR）计，健康志愿者组的凝血酶原时间从基线的 1.7 延长到 1.8 秒，高胆固醇

血症患者组从 2.6 延长到 3.4 秒。对于使用香豆素抗凝剂的患者，应在使用辛伐他汀之前测定其凝血酶原时间，并在治疗初期经常测量，以保证凝血酶原时间无明显变化。一旦记录下稳定的凝血酶原时间，应建议患者在服用香豆素类抗凝剂期间定期监测凝血酶原时间。如调整辛伐他汀剂量或停药，应重复以上步骤。对于未服用香豆素类抗凝剂的患者，出血或凝血酶原时间变化与服用辛伐他汀无关。

### **[药物过量]**

有少数服药过量的报道；最大服用剂量为 3.6g。所有病人均康复且无后遗症。一般采取常规措施来处理服药过量。

### **[临床试验]**

在北欧辛伐他汀生存研究(4S)中，观察辛伐他汀治疗的总死亡率。共观察了 4444 名患有冠心病的病人，基线总胆固醇水平为 212—309mg/dl (5.5—8.0mmol/l)，中位随访时间是 5.4 年。在这项多中心、随机、双盲、安慰剂对照的研究中，辛伐他汀分别降低总死亡率、冠心病死亡率、和经医院证明的非致死性心肌梗塞的风险分别达 30%、42%和 37%。辛伐他汀降低 37%的需进行心肌血管再通术(冠状动脉旁路移植术或经皮腔内冠脉成型术)的危险性。在糖尿病人中，辛伐他汀可以降低 55%的主要冠脉事件发生的风险。此外，辛伐他汀显著降低致死/非致死脑血管事件(中风和一过性脑缺血)的发生，达 28%。

在心脏保护研究(HPS)中，评价了辛伐他汀的治疗效果。共观察了 20536 名病人，平均观察时间为 5 年。这些病人伴有或不伴有高脂血症，由于患糖尿病、中风史或其他脑血管疾病、外周血管疾病或冠心病，是冠心病事件的高危人群。在基线时，33%病人的 LDL 水平低于 116mg/dL，25%的病人在 116mg/dL—135mg/dL 之间，42%的病人高于 135mg/dL。

在这项多中心、随机、双盲、安慰剂对照研究中，与安慰剂相比，每天使用辛伐他汀 40mg，能降低冠心病导致的死亡率(18%)，从而使总死亡危险性降低 13%。同时，辛伐他汀降低主要冠脉事件(非致死性心梗或冠心病死亡)的危险性、需要进行冠脉再通术(冠状动脉旁路移植术和经皮冠状动脉成型术)和需要外周及其他非冠脉血管

再通术的比例分别为 27%、30%和 16%。辛伐他汀能降低中风危险性达 25%，降低心绞痛导致的住院危险性 17%。在伴有或不伴有冠心病的病人中，包括糖尿病和外周血管病、心脑血管病，辛伐他汀能降低主要冠脉事件和主要血管事件(主要冠脉事件、中风或血管再通术)的危险性达 25%。此外，在伴有糖尿病的病人组里，辛伐他汀能降低大血管并发症发展(包括进行外周血管再通术、下肢切除或腿部溃疡)的风险达 21%。无论病人的年龄、性别、基础 LDL-C、HDL-C、TG、Apo A-1、apo B 水平、是否伴有高血压、入选时肌酶水平达 2.3mg/dL、基线是否服用心血管药物(阿司匹林、β 受体阻断剂、ACE 抑制剂或钙通道拮抗剂)、吸烟、饮酒、肥胖状况如何，辛伐他汀降低主要血管事件和主要冠脉事件的危险发生率都是显著而且一致的。到 5 年时，32%的安慰剂组病人同时服用了他汀类药物(治疗方案外用药)，所以观察到的危险降低情况要低于辛伐他汀的实际效果。

在一项多中心、安慰剂对照的临床研究中，采用定量冠脉造影术共观察了 404 名病人，结果证明辛伐他汀能减慢动脉粥样硬化的进展，降低新的损伤和闭塞的进展。而在接受标准治疗的病人中，动脉粥样硬化造成的损伤在 4 年中持续恶化。

两项共计 147 名高甘油三酯血症病人(Fredrickson IV 型高脂血症)的亚组研究结果表明，每天使用辛伐他汀 20 到 80mg 能降低 TG21%-39%(安慰剂-11%至-13%)、LDL-C23%-35%(安慰剂+1%至+3%)、非 HDL-C26%-43%(-1%至-3%)，增高 HDL-C9%-14%(安慰剂 3%)。

分析另一个 7 名血 β 脂蛋白异常的病人亚组的结果(Fredrickson III 型高脂血症)，每天使用辛伐他汀 80mg 能降低 LDL-C(包括中等密度脂蛋白(IDL))降低达 51%(安慰剂：8%)，降低 VLDL-C+IDL 降低达 60%(安慰剂：4%)。

儿童患者中进行的临床研究(10-17 岁)

在一项双盲、安慰剂对照研究中，175 名(99 名青春期男孩和 76 名初潮后女孩)10-17 岁患有杂合子家族性高胆固醇血症(heFH)的儿童患者被随机分组接受为期 24 周的安慰剂或本品治疗(基线研究)。入选进入本研究的标准还包括：基线 LDL-C 在 160-400mg/dL 之间，且其父母至少有一方的 LDL-C>189 mg/dL。本品最初 8

周的剂量（晚间一次服用）为 10mg，第二个八周的剂量为 20mg，随后是 40mg 服八周。在 24 周后，144 名患者继续服用本品 40mg 或安慰剂。

本品能显著降低血浆总胆固醇、LDL-C、TG、和 Apo B 水平。延长至 48 周的试验结果与在基线研究中观察到的结果相似。

24 周的治疗后，本品 40mg 剂量组的平均 LDL-C 达到 124.9mg/dL（范围为 64.0–289.0mg/dL），而安慰剂组为 207.8mg/dL（范围为 128.0–334.0mg/dL）。

与基线时的平均值比较，本品可降低总胆固醇 26.5%（安慰剂：与基线值相比升高 1.6%）、降低 LDL-C 36.8%（安慰剂：与基线值相比升高 1.1%）、降低 TG 7.9%（placebo: 3.2%），平均降低 Apo B 水平 32.4%（安慰剂：0.5%），并平均升高 HDL-C 8.3%（安慰剂：3.6%）。

每天剂量超过 40mg 以上时的安全性和有效性尚未在患有杂合子家族性高胆固醇血症的儿童患者体内进行研究。儿童患者服用本品是否降低成年时的患病率和死亡率的长期疗效尚未建立。

### **[药理毒理]**

辛伐他汀能降低正常及升高的低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的浓度。LDL 由极低密度脂蛋白 (VLDL) 形成，主要通过高亲和力的 LDL 受体分解代谢。辛伐他汀降低 LDL-C 的机制主要包括：降低 VLDL-胆固醇的浓度，诱导 LDL 受体，导致 LDL 胆固醇的减少并增加 LDL-C 的分解代谢。辛伐他汀治疗期间，载脂蛋白 B (apo B) 的水平也显著下降。由于每个 LDL 微粒含有一分子的 apo B，而且 apo B 也很少会出现在其他的脂蛋白中，这也提示了辛伐他汀不仅能使胆固醇从 LDL 中丢失，同时还能降低循环中的 LDL 微粒的浓度。此外，辛伐他汀能升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 的浓度和降低血浆甘油三酯 (TG)。这些均可以导致总胆固醇/HDL-C 及 LDL-C/HDL-C 的降低。

动物试验、病理学和临床研究都已经证明了 LDL-C 在动脉粥样硬化中的作用。流行病学的研究表明高浓度的总胆固醇、LDL-C、apo B 是冠心病的危险因素，而较高的 HDL-C 和 apo A-I 水平会降低风险。

辛伐他汀的口服 LD<sub>50</sub> 在小鼠中约为 3.8g/kg，在大鼠中约为 5g/kg。

给多种动物服用大剂量辛伐他汀以及相关的类似物，显示出一些组织改变。鉴于使用的剂量很大，而且这些药物具有抑制甲羟戊酸合成的功效，同时靶酶在维持细胞内环境稳态中起着基本作用，因此这些改变的出现并非意外。从这些改变中获得的大量资料表明，它们是这些药物的生化作用在量效曲线高端上的超常表现。因此，大鼠肝脏的形态学改变，大鼠和小鼠贲门窦鳞状上皮增生，以及家兔的肝脏毒性，全都被证实与 HMG-CoA 还原酶受到抑制直接相关。

用狗进行的研究发现，高剂量辛伐他汀会引起白内障，尽管发生率非常低。虽然在血清脂质水平下降的程度与白内障的生成之间没有明显的联系，但是已经观察到在辛伐他汀和有关的 HMG-CoA 还原酶抑制剂引发白内障与药物的高血清水平之间存在着一致的关系。

对狗给予辛伐他汀最小致白内障剂量一日 50mg/kg，药物的血清浓度(以总抑制剂表示)比人预期接受最大治疗剂量 1.6mg/kg (按 50kg 体重男子每日服用 80mg 计算)时的血清浓度高 5 倍。

在接受了辛伐他汀的狗中观察到血清转氨酶水平升高。约有 10--40%接受了该受试药物的狗出现这种情况，血清转氨酶或以缓慢的低水平形式升高或一过性的急速升高。在这些出现转氨酶水平升高的狗中未发现任何疾病的症状；尽管继续给药，转氨酶水平的升高也没有导致明显的肝脏坏死。在所有接受了辛伐他汀处理的狗中，未观察到它们的肝脏有任何组织病理学方面的改变。

用狗进行的两项辛伐他汀安全性研究中发现有睾丸变性。由于这些作用的重复性差而且与剂量、血清胆固醇水平或处理的持续时间无关，因此，为阐明这些变化而设计的特殊研究并未获得成功。对狗给予辛伐他汀一日 50mg/kg 长达 2 年的研究中未发现任何对睾丸的影响。

在一项给予大鼠辛伐他汀 90mg/kg 每日两次的研究中，观察到骨骼肌的坏死，但对于大鼠而言，这一剂量是致死剂量。

### 生殖与发育的毒性

在对大鼠和家兔给予最大耐受剂量时，辛伐他汀没有引起胎儿畸形，而且对生育力、生殖功能或新生儿的发育也没有影响。然而，大鼠服用每日 60mg/kg 的辛伐他汀活性羟酸化代谢产物会导致母体体重下降、胎儿吸收增加和骨骼肌畸形增多。使用此代谢产物继续进行的研究发现，胎儿吸收和骨骼肌畸形是仅发生于啮齿类动物并属于母体毒性(前胃损害并伴有母体体重下降)的继发反应，极少的可能是直接作用于发育中的胎儿的结果。虽然没有使用辛伐他汀做过试验，但怀孕大鼠使用其他类似的 HMG-CoA 还原酶抑制剂每日 80mg/kg 和 400mg/kg (根据体表面积  $\text{mg}/\text{m}^2$ ，分别是最大治疗推荐剂量的 10 倍和 52 倍)的研究结果显示它能降低胎儿的血浆甲羟戊酸水平。

#### 遗传毒性以及致癌性

针对辛伐他汀及 L-654, 969 已经进行了一系列范围广泛的体外和体内遗传毒性试验。这些试验包括对微生物的诱变、哺乳类动物细胞的诱变、单链 DNA 断裂的分析和染色体畸变的试验。这些研究结果未能提供辛伐他汀或 L-654, 969 与遗传物质之间存在相互作用的证据，这些研究是在体外分析系统中受试的最高可溶性无细胞毒性的浓度下，或在体内最大耐受剂量下进行的。

起初在大鼠和小鼠中，对辛伐他汀的致癌性研究所采用的剂量范围为每日 1mg/kg 至每日 25mg/kg。在小鼠的任何组织中没有证据显示出现与用药相关的肿瘤类型。在每日接受辛伐他汀 25mg/kg (相当于人的最大推荐剂量的 16 倍)的雌性大鼠中，甲状腺滤泡细胞腺瘤的发病率有统计学显著性 ( $p \leq 0.05$ ) 的升高。这种良性肿瘤仅限于雌性大鼠；在雄性大鼠或接受较低剂量(最高到每日 5mg/kg)的雌性大鼠中未见有类似的改变。这些肿瘤是辛伐他汀介导雌性大鼠甲状腺激素清除率增高的继发性作用的反映。在接受辛伐他汀的大鼠的所有组织中都没有发现其它肿瘤的发生率有统计学显著性的升高。

这两项研究的资料表明，在所有剂量水平均发生了贲门窦的鳞状上皮细胞增生。胃的这些改变仅限于某种解剖学结构，此结构未在人中发现。但对其它部位的相同细胞(大鼠、小鼠和狗的食管以及肛直肠连接处)没有影响。

在接受辛伐他汀高达每日 400mg/kg (按人的体重为 50kg 计算, 相当于人的最大推荐剂量的 250 倍) 的小鼠中, 进行了另一项为期 73 周的致癌性研究, 结果显示肝细胞腺瘤和肝细胞癌、肺腺瘤以及副泪腺腺瘤的发生率升高。通过该研究以及另一项起初在小鼠中进行的 92 周致癌性研究所得结果确定了无作用剂量为每日 25mg/kg (相当于人的最大推荐剂量的 16 倍)。

在接受辛伐他汀剂量范围为每日 50mg/kg 至每日 100mg/kg (相当于人的最大推荐剂量的 31 至 63 倍) 的大鼠中进行了一项为期 106 周的致癌性研究, 结果表明肝细胞肿瘤的发生率表现出与用药相关的升高。无作用剂量每日 25mg/kg (相当于人的最大推荐剂量的 16 倍) 与以前进行的致癌性研究结果相同。同时, 还观察到甲状腺增生的发生率升高; 不过, 这一结果与以前的发现是一致的, 即这是一种种属特异性的反应, 它对人没有影响。

#### **[药代动力学]**

辛伐他汀经口服后对肝脏有高度的选择性, 其在肝脏中的浓度明显高于其它非靶性组织, 辛伐他汀的大部分在肝脏进行广泛的首过吸收, 主要作用在肝脏, 随后经胆汁排泄。只有低于 5% 剂量的辛伐他汀活性成份在外围中发现, 而其中 95% 可与血浆蛋白结合。

夫西地酸在肝脏的特定代谢途径尚不清楚, 但仍怀疑夫西地酸和经 CYP-3A4 代谢的 HMG-CoA 还原酶抑制剂有相互作用。

**[贮藏]** 密闭, 30℃ 以下保存。

**[包装]** 铝塑板, 5 片/盒, 7 片/盒, 7 片 X2 板/盒, 7 片 X4 板/盒

**[有效期]** 24 个月

**[执行标准]** JX20010323

**[批准文号]** 国药准字 J20090001

进口药品注册证号: H20080360

**[生产企业]**

**公司名称** Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.

**地址：** 54-68 Ferndell Street, South Granville, New South Wales 2142,  
Australia

**生产厂** Merck Sharp & Dohme Limited.

**地址：** SHOTTON LANE CRAMLINGTON NORTHUMBERLAND NE23 3JU, U. K.

**分包装厂** 杭州默沙东制药有限公司

**地址：** 杭州市莫干山路 864 号

**邮政编码：** 310011

**电话：** 021-22118888

**传真：** 021-22118500