

核准日期：2023 年 12 月 26 日

修订日期：

## 瑞舒伐他汀依折麦布片（I）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用药品

### 【药品名称】

通用名称：瑞舒伐他汀依折麦布片（I）

英文名称：Rosuvastatin Calcium and Ezetimibe Tablets (I)

汉语拼音：Ruishufatating Yizhemaibu Pian (I)

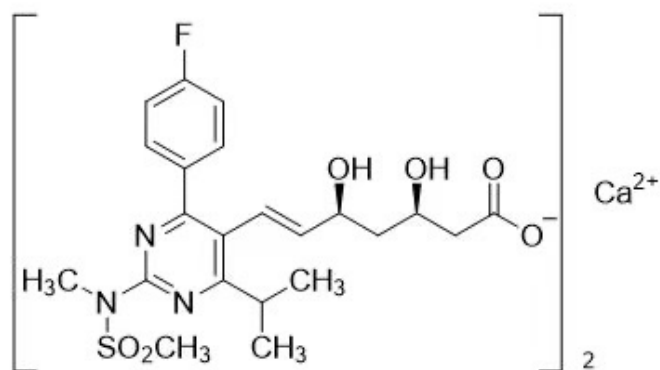
### 【成份】

本品为复方制剂，每片含瑞舒伐他汀钙 10mg（按瑞舒伐他汀计）与依折麦布 10mg。

瑞舒伐他汀钙

化学名称：双-[(E)-7-[4-(4-氟苯基)-6-异丙基-2-[甲基(甲磺酰基)氨基]-嘧啶-5-基] (3R,5S)-3,5-二羟基庚-6-烯酸]钙盐(2:1)

化学结构式：



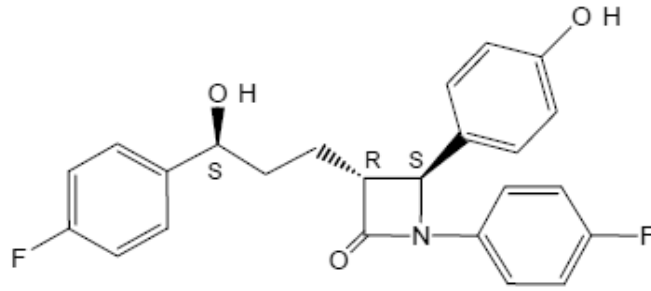
分子式：(C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S)<sub>2</sub>Ca

分子量：1001.13

依折麦布

化学名称：1-(4-氟苯基)-3(R)-[3-(4-氟苯基)-3(S)-羟丙基]-4(S)-  
-(4-羟苯基)-2-吡啶(氮杂环丁烷)酮

化学结构式：



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：409.4

辅料：乳糖、交联羧甲纤维素钠、十二烷基硫酸钠、聚维酮、硬脂酸镁、微晶纤维素、胶态二氧化硅、羟丙甲纤维素、聚乙二醇 6000、二氧化钛、滑石粉。

### 【性状】

本品为白色至类白色圆形双凸面薄膜衣片，除去包衣后显类白色至淡黄色圆形双凸面片芯。

### 【适应症】

#### 高胆固醇血症

本品适用于在饮食控制的基础上，治疗他汀类药物单药治疗 LDL-C 无法达标的成人原发性（杂合子型家族性或非家族性）高胆固醇血症或混合性高脂血症患者。

#### 纯合子型家族性高胆固醇血症（HoFH）

本品适用于在饮食控制的基础上，降低 HoFH 患者的 TC 和 LDL-C 水平。本品可作为其他降脂治疗（例如 LDL 血浆分离置换法）的辅助疗法，或尚无其他降脂治疗时，本品用于降低 HoFH 患者的 TC 和 LDL-C 水平。

### 【规格】

每片含瑞舒伐他汀钙 10mg（按瑞舒伐他汀计）与依折麦布 10mg。

### 【用法用量】

本品口服，推荐剂量为每日一次，每次一片。可在一天中的任意时间给药，可空腹或进食时候服用，随水送服。

患者应接受适宜的低脂饮食，并在本品治疗期间继续维持低脂饮食。

#### 与胆汁酸螯合剂合并给药

瑞舒伐他汀依折麦布片应在胆汁酸螯合剂给药前≥2 小时或给药后≥4 小时服用（参见【药物相互作用】）。

#### 肝损害

轻度肝损害（Child-Pugh 评分为 5-6）患者无需调整剂量。不建议中度（Child-

Pugh 评分为 7-9) 或重度 (Child-Pugh 评分>9) 肝功能损害患者使用瑞舒伐他汀依折麦布片治疗 (参见【注意事项】和【临床药理学】)。活动性肝病患者禁用瑞舒伐他汀依折麦布片 (参见【禁忌】)。

### 肾损害

轻度和中度肾损害患者无需剂量调整。重度肾损害患者禁用瑞舒伐他汀依折麦布片 (参见【禁忌】和【临床药理学】)。

### 【不良反应】

#### 安全性特征总结

既往依折麦布或瑞舒伐他汀单药报告的不良反应可能是瑞舒伐他汀依折麦布片的潜在不良反应。

在持续≤112 周的临床研究中, 2,396 例患者接受依折麦布 10 mg 每日一次单药治疗, 11,308 例患者接受他汀类药物, 185 例患者接受非诺贝特。

不良反应通常为轻度和短暂的。依折麦布和安慰剂之间不良反应的总发生率相似。同样, 依折麦布和安慰剂之间不良事件导致的停药率相当。

瑞舒伐他汀治疗后观察到的不良事件通常为轻度和短暂的。在对照临床试验中, 因不良事件而退出研究的瑞舒伐他汀治疗患者不超过 4%。

#### 不良反应列表

按照下列约定排列不良反应的频率: 非常常见 (≥1/10); 常见 (≥1/100 至 <1/10); 不常见 (≥1/1000 至 <1/100); 罕见 (≥1/10000 至 <1/1000); 非常罕见 (<1/10000); 未知 (无法根据现有数据估算)。

MedDRA 系统器官分类	频率	不良反应
血液及淋巴系统疾病	罕见	血小板减少症 <sup>2</sup>
	未知	血小板减少症 <sup>5</sup>
免疫系统疾病	罕见	超敏反应, 包括血管性水肿 <sup>2</sup>
	未知	超敏反应 (包括皮疹、荨麻疹、过敏反应和血管性水肿) <sup>5</sup>
内分泌系统疾病	常见	糖尿病 <sup>1,2</sup>
代谢及营养类疾病	不常见	食欲下降 <sup>3</sup>
精神疾病	未知	抑郁 <sup>2,5</sup>
各类神经系统疾病	常见	头痛 <sup>2,4</sup> 、头晕 <sup>2,5</sup>
	不常见	感觉异常 <sup>4,5</sup>
	非常罕见	多发性神经病 <sup>2</sup> 、记忆丧失 <sup>2</sup>
	未知	周围神经病 <sup>2</sup> 、睡眠障碍 (包括失眠和噩梦) <sup>2</sup> 、头晕 <sup>5</sup> ; 感觉异常 <sup>5</sup>
血管与淋巴管类疾病	不常见	潮热 <sup>3</sup> 、高血压 <sup>3</sup>
呼吸系统、胸及纵膈疾病	不常见	咳嗽 <sup>3</sup>
	未知	咳嗽 <sup>2</sup> 、呼吸困难 <sup>2,5</sup>

MedDRA 系统器官分类	频率	不良反应
胃肠系统疾病	常见	便秘 <sup>2</sup> 、恶心 <sup>2</sup> 、腹痛 <sup>2,3</sup> 、腹泻 <sup>3</sup> 、肠胃气胀 <sup>3</sup>
	不常见	消化不良 <sup>3</sup> ；胃食管反流病 <sup>3</sup> ；恶心 <sup>3</sup> 、口干 <sup>4</sup> ；胃炎 <sup>4</sup>
	罕见	胰腺炎 <sup>2</sup>
	未知	腹泻 <sup>2</sup> 、胰腺炎 <sup>5</sup> ；便秘 <sup>5</sup>
肝胆系统疾病	罕见	肝转氨酶升高 <sup>2</sup>
	非常罕见	黄疸 <sup>2</sup> 、肝炎 <sup>2,5</sup>
	未知	肝炎 <sup>5</sup> 、胆石症 <sup>5</sup> 、胆囊炎 <sup>5</sup>
皮肤及皮下组织类疾病	不常见	瘙痒 <sup>2,4</sup> 、皮疹 <sup>2,4</sup> 、荨麻疹 <sup>2,4</sup>
	未知	史蒂文斯-约翰逊综合征 <sup>2</sup> 、多形红斑 <sup>5</sup> 、药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS） <sup>2</sup>
各类肌肉骨骼与结缔组织疾病	常见	肌痛 <sup>2,4,5</sup>
	不常见	关节痛 <sup>3</sup> 、肌肉痉挛 <sup>3</sup> 、颈部疼痛 <sup>3</sup> 、背痛 <sup>4</sup> 、肌无力 <sup>4,5</sup> 、肢体疼痛 <sup>4</sup>
	罕见	肌病（包括肌炎） <sup>2,5</sup> 、横纹肌溶解 <sup>2,5</sup> 、类狼疮综合征、肌肉撕裂
	非常罕见	关节痛 <sup>2</sup>
	未知	免疫介导的坏死性肌病 <sup>2</sup> 、各种肌腱疾病，有时并发断裂 <sup>2</sup> 、肌痛 <sup>5</sup> 、肌病/横纹肌溶解 <sup>5</sup> （参见【注意事项】）
肾脏及泌尿系统疾病	非常罕见	血尿 <sup>2</sup>
生殖系统及乳腺疾病	非常罕见	男性乳腺发育 <sup>2</sup>
各类检查	常见	ALT 和/或 AST 升高 <sup>4</sup>
	不常见	ALT 和/或 AST 升高 <sup>3</sup> ；血 CPK 升高 <sup>3</sup> ；γ-谷氨酰转移酶升高 <sup>3</sup> ；肝功能检查异常 <sup>3</sup>
全身性疾病及给药部位各种反应	常见	虚弱 <sup>2</sup> 、疲乏 <sup>3</sup>
	不常见	胸痛 <sup>3</sup> 、疼痛 <sup>3</sup> 、虚弱 <sup>4</sup> 、外周水肿 <sup>4</sup>
	未知	水肿 <sup>2</sup> 、虚弱 <sup>5</sup>

<sup>1</sup> 频率取决于是否存在风险因素（空腹血糖 $\geq 5.6$  mmol/l，BMI $> 30$  kg/m<sup>2</sup>，甘油三酯升高，高血压病史）-适用于瑞舒伐他汀。

<sup>2</sup> 基于临床研究数据和/或广泛上市后经验的瑞舒伐他汀不良反应特征。

<sup>3</sup> 依折麦布单药治疗。在接受依折麦布治疗的患者中观察到不良反应（N=2 396），发生率高于安慰剂组（N=1 159）。

<sup>4</sup> 依折麦布与他汀类药物联合给药。在依折麦布与他汀类药物联合给药的患者中（N=11 308）观察到不良反应，发生率高于接受他汀类药物单独给药的患者（N=9 361）。

<sup>5</sup> 上市后经验中报告的依折麦布的其他不良反应（使用或不使用他汀类药物）。

**对骨骼肌的影响：**在所有剂量的瑞舒伐他汀治疗患者中已报告了对骨骼肌的影响，如肌痛、肌病（包括肌炎）以及罕见的横纹肌溶解伴和不伴急性肾衰竭，尤其是接受>20 mg 剂量给药的患者。

在使用瑞舒伐他汀的患者中观察到 CK 水平呈剂量相关性升高；大多数为轻度、无症状和短暂性病例。如果 CK 水平升高（ $>5\times\text{ULN}$ ），应停止治疗（参见【注意事项】）。

**对肾脏的影响：**在接受瑞舒伐他汀治疗的患者中观察到蛋白尿（通过试纸检测到，大部分为肾小管源性）。<1%的 10 mg 治疗组患者在治疗期间一些时间点观察到尿蛋白从无蛋白或微量变为++或更多。在大多数情况下，随着治疗持续，蛋白尿减少或自发消失。对迄今为止的临床试验数据和上市后经验进行审查，未发现蛋白尿与急性或进行性肾病之间存在因果关系。

在接受瑞舒伐他汀治疗的患者中观察到血尿，临床试验数据表明发生率低。

**对肝脏的影响：**与其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂一样，在少数服用瑞舒伐他汀的患者中观察到转氨酶呈剂量相关性升高；大多数为轻度、无症状和短暂性病例。

使用一些他汀类药物时报告了以下不良事件：

- 性功能障碍
- 间质性肺病的特殊病例，尤其是长期治疗（参见【注意事项】）

### 实验室检查值

在对照临床单药治疗试验中，依折麦布（0.5%）和安慰剂（0.3%）之间具有临床意义的血清转氨酶升高（ALT 和/或  $\text{AST}\geq 3\times\text{ULN}$ ，连续）的发生率相似。在合并给药试验中，接受依折麦布与他汀类药物合并给药的患者中发生率为 1.3%，接受他汀类药物单药治疗的患者中发生率为 0.4%。这种升高通常无症状，且与胆汁淤积无关，并在停止或继续治疗后均降到基线值（参见【注意事项】）。

临床试验中，接受依折麦布单独给药的 1,674 例患者中有 4 例（0.2%）、接受安慰剂的 786 例患者中有 1 例（0.1%）、接受依折麦布与他汀类药物联合给药的 917 例患者中有 1 例（0.1%）以及接受他汀类药物单独给药的 929 例（0.4%）患者中有 4 例报告了  $\text{CPK}>10\times\text{ULN}$ 。与相关对照组（安慰剂或他汀类药物单药治疗）相比，依折麦布组未见更多的肌病或横纹肌溶解病例（参见【注意事项】）。

### 儿童人群

尚未确定瑞舒伐他汀依折麦布片在 18 岁以下儿童中的安全性和疗效（参见【临床药理学】）。

瑞舒伐他汀：在一项为期 52 周的临床试验中，儿童和青少年比成人更常观

察到运动或体力活动增加后肌酸激酶升高 $>10\times\text{ULN}$  和肌肉症状。在其他方面，瑞舒伐他汀在儿童和青少年中的安全性特征与成人相似。

依折麦布：在一项涉及家族性或非家族性杂合子高胆固醇血症儿童（6 至 10 岁）患者（ $n=138$ ）的研究中，在 1.1%（1 例患者）的依折麦布治疗组患者和 0% 的安慰剂治疗组患者中观察到 ALT 和/或 AST 升高（ $\geq 3\times\text{ULN}$ ，连续）。未发生 CPK 升高（ $\geq 10\times\text{ULN}$ ）。未报告肌病病例。

在一项涉及家族性杂合子高胆固醇血症青少年（10 至 17 岁）患者（ $n=248$ ）的单独研究中，在 3%（4 例患者）的依折麦布/辛伐他汀治疗组患者和 2%（2 例患者）的辛伐他汀单药治疗组患者中观察到 ALT 和/或 AST 升高（ $\geq 3\times\text{ULN}$ ，连续）；在 2%（2 例患者）的依折麦布/辛伐他汀治疗组患者和 0% 的辛伐他汀单药治疗组患者中观察到 CPK 升高（ $\geq 10\times\text{ULN}$ ）。未报告肌病病例。

这些试验不适合罕见的药物不良反应的比较。

### 【禁忌】

- 对【成份】中所列的活性物质或任何辅料过敏。
- 妊娠期间、哺乳期间、以及有可能怀孕而未采用适当避孕措施的妇女。
- 活动性肝病或不明原因的血清转氨酶持续升高以及任何血清转氨酶升高超过 3 倍正常值上限（ULN）。
- 严重的肾功能损害的患者(肌酐清除率 $<30\text{ml}/\text{min}$ )。
- 肌病患者。
- 合并使用环孢素的患者。

### 【注意事项】

#### *对骨骼肌的影响*

在接受瑞舒伐他汀各种剂量治疗的患者中均有对骨骼肌产生影响的报道，如肌痛、肌病，以及罕见的横纹肌溶解。

在依折麦布的上市后经验中，报告了肌病和横纹肌溶解病例。但是，依折麦布单药治疗引起的横纹肌溶解报告非常罕见，在已知与横纹肌溶解风险增加相关的其他药物基础上加用依折麦布治疗引起的横纹肌溶解报告也非常罕见。

如果根据肌肉症状怀疑发生肌病，或者经肌酸磷酸激酶（CPK）水平证实发生肌病，应立即停用瑞舒伐他汀依折麦布片和患者同时使用的任何其他药物。对所有开始接受瑞舒伐他汀依折麦布片治疗的患者，应告知存在肌病风险，并告知患者如果发生任何不明原因的肌肉痛、触痛或无力，应立即报告（参见【不良反应】）。

在具有肌病易患因素患者中，瑞舒伐他汀的推荐起始剂量为 5 mg。固定剂量复方制剂不宜作为初始治疗。应使用单一组分制剂起始治疗或调整剂量。

#### *肌酸激酶检测*

不应在剧烈运动后或存在引起肌酸激酶升高的可能的因素时检测肌酸激酶（CK），这样会混淆对结果的解释。若肌酸激酶基础值明显升高（ $>5\times\text{ULN}$ ），应在

5~7 天内再进行检测确认。若重复检测确认患者肌酸激酶基础值 $>5\times\text{ULN}$ ，则不可以开始治疗。

#### 治疗前

和其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂一样，有肌病/横纹肌溶解症易患因素的患者使用本品时应慎重。这些因素包括：

- 肾功能损害
- 甲状腺机能减退
- 本人或家族史中有遗传性肌肉疾病
- 既往有其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂或贝特类的肌肉毒性史的
- 酒精滥用
- 年龄 $>70$  岁
- 可能发生血药浓度升高的情况
- 同时使用贝特类

对这些患者，应考虑治疗的可能利益与潜在危险的关系，建议给予临床监测。若患者肌酸激酶基础值明显升高 $(>5\times\text{ULN})$ ，则不应开始治疗。

#### 治疗中

应要求患者立即报告原因不明的肌肉疼痛、无力或痉挛，特别是在伴有不适和发热时。应检测这些患者的肌酸激酶水平。若肌酸激酶值明显升高 $(>5\times\text{ULN})$ 或肌肉症状严重并引起整天的不适(即使肌酸激酶 $\leq 5\times\text{ULN}$ )，应中止治疗。若症状消除且肌酸激酶水平恢复正常，可考虑重新给予本品或换用其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂的最低剂量，并密切观察。

对无症状的患者定期检测肌酸激酶水平是不需要的。

罕见有与使用他汀有关的免疫介导性坏死性肌病(IMNM)(一种自身免疫性肌病)的报告。IMNM 的特征为：近端肌无力和血清肌酸激酶升高，且无论是否中止他汀类药物该症状持续性存在。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。

在临床研究中，没有证据表明在少数同时使用本品和其它治疗的患者中药物对骨骼肌的影响增加。但是已经发现，在其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂与贝酸类衍生物(包括吉非贝齐)、环孢素、烟酸、吡咯类抗真菌药、蛋白酶抑制剂或大环内酯类抗生素合并使用的患者中，肌炎和肌病的发生率增高。吉非贝齐与一些 HMG-CoA 还原酶抑制剂同时使用，可增加肌病发生的危险。因此，不建议本品与吉非贝齐合用。应慎重权衡本品与贝特类或烟酸合用以进一步改善脂质水平的益处与这种合用的潜在危险。

对任何伴有提示为肌病的急性重症或易于发生继发于横纹肌溶解的肾衰(如败血症、低血压、大手术、外伤、严重的代谢、内分泌和电解质异常，或未经控制的癫痫)的患者，不可使用本品。

#### 肝酶

在接受依折麦布与他汀类药物联合给药患者的对照试验中，观察到转氨酶持续升高( $\geq 3\times$ 正常值上限 [ULN])。

建议在开始治疗前及开始后第 3 个月进行肝功能检测。若血清转氨酶升高超过正常值上限 3 倍，本品应停用或降低剂量。

对继发于甲状腺机能低下或肾病综合症的高胆固醇血症，应在开始本品治疗前治疗原发疾病。

鉴于尚不清楚依折麦布暴露量增加对中度或重度肝损害患者的影响，故不推荐此类患者使用瑞舒伐他汀依折麦布片（参见【临床药理学】）。

### **肝病和酒精**

与其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂一样，过量饮酒和/或有肝病史的患者应慎用瑞舒伐他汀。

### **对肾脏的影响**

在高剂量瑞舒伐他汀特别是 40mg 治疗的患者中，观察到蛋白尿(试纸法检测)，蛋白大多数来源于肾小管，在大多数病例，蛋白尿是短暂的或断断续续的。蛋白尿未被认为是急性或进展性肾病的前兆（参见【不良反应】）。

### **糖尿病**

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（包括本品）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。应按照相关指南要求，对风险患者(空腹血糖：5.6~6.9mmol/L，BMI >30kg/m<sup>2</sup>，甘油三酯升高、高血压)进行临床和生化监测。

### **间质性肺病**

据报道，在一些他汀类药物中出现间质性肺疾病的罕见病例，尤其是长期治疗者。出现的特征包括：呼吸困难、无痰干咳和健康总体状况衰退(乏力、体重减轻和发热)。患者发生疑似间质性肺疾病时，应中止他汀类药物。

### **重度皮肤不良反应**

已报告与瑞舒伐他汀依折麦布片治疗相关的药物反应伴嗜酸粒细胞增多和全身性症状（DRESS）和史蒂文斯-约翰逊综合征（SJS）。应告知患者严重皮肤表现的症状和体征，并密切监测。在首次出现皮疹、粘膜病变或任何其他皮肤过敏反应时必须停止治疗。

### **蛋白酶抑制剂**

据观察，接受瑞舒伐他汀和不同蛋白酶抑制剂合并用药(与利托那韦合用)的受试者中，瑞舒伐他汀的全身暴露量增加。应充分考虑接受蛋白酶抑制剂治疗的 HIV 患者使用本品的降脂获益，以及合用蛋白酶抑制剂治疗时，瑞舒伐他汀血浆浓度升高的可能性。除非调整本品剂量，否则不建议与蛋白酶抑制剂合用。

### **贝特类药物**

目前依折麦布与除非诺贝特外其他贝特类联合应用的安全性及有效性尚未确立，故不推荐此两种药物联合应用（非诺贝特除外）。

#### **非诺贝特**

如怀疑服用依折麦布和非诺贝特的患者有胆结石，提示应进行胆囊方面的检查，并应考虑应用其他药物进行降脂治疗（参见【不良反应】和非诺贝特的说明



书)。

### **环孢霉素**

使用环孢霉素期间应谨慎使用本品。对接受本品与环孢霉素联合治疗的病人，应监测环孢霉素浓度。

### **抗凝剂**

如果瑞舒伐他汀依折麦布片作为华法林(另一种香豆素类抗凝剂)的添加治疗，则应适当监测国际标准化比值(INR)(参见【药物相互作用】)。

### **夫西地酸**

瑞舒伐他汀依折麦布片不得与全身性夫西地酸制剂合并给药，或在停止夫西地酸治疗后7天内给药。在必须使用全身性夫西地酸的患者中，应在夫西地酸治疗期间停止他汀类药物治疗。接受夫西地酸和他汀类药物联合治疗的患者中有横纹肌溶解报告(包括一些死亡病例)(参见【药物相互作用】)。如果患者出现任何肌无力、疼痛或触痛症状，应建议其立即就医。

可在夫西地酸末次给药后7天重新开始他汀类药物治疗。

在特殊情况下，如果需要长时间使用全身性夫西地酸，如为了治疗重度感染，应根据具体情况并在密切的医疗监督下考虑联合使用瑞舒伐他汀依折麦布片和夫西地酸的需要。

### **人种**

药代动力学研究显示，亚洲人受试者的瑞舒伐他汀暴露量高于高加索人(见【药代动力学】)。亚裔患者的瑞舒伐他汀推荐起始剂量为5 mg。

### **儿科患者群体**

由于安全性和疗效数据不足，不建议将瑞舒伐他汀依折麦布片用于18岁以下儿童和青少年。

### **瑞舒伐他汀依折麦布片含有乳糖一水合物和钠**

患有罕见的遗传性半乳糖不耐受性、乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等患者不应服用本品。

每片本品含<1 mmol (23 mg)的钠，即基本上可认为是“无钠”。

### **对驾驶车辆和使用机器能力的影响**

确定本品对驾驶车辆和操纵机器的影响的研究尚未进行。然而，根据药效学特性，本品不大可能影响这些能力。在驾驶车辆和操纵机器时，应考虑到治疗中可能会发生头晕。

### **【妊娠及哺乳期妇女用药】**

妊娠期和哺乳期禁用瑞舒伐他汀依折麦布片(参见【禁忌】)。有生育能力的女性使用瑞舒伐他汀依折麦布片时应采取适当的避孕措施。

### **妊娠期**

尚无关于孕期使用依折麦布临床资料。动物实验表明，本品对妊娠、胚胎及胎儿发育、分娩及出生后新生儿发育均无直接或间接的不良影响。但孕妇仍应谨慎应用本品。在对孕期鼠类的研究中，依折麦布与洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀联合应用未发生胚胎或胎儿致畸作用。在对孕期家兔的研究中，

可见少量的骨骼畸形发生。

由于胆固醇和其它胆固醇生物合成产物对胚胎的发育很重要，来自 HMG-CoA 还原酶抑制的危险性超过了对孕妇治疗的益处。动物研究提供了有限的生殖毒性的证据。若患者在使用本品过程中怀孕，应立即中止治疗。

### 哺乳期

动物研究显示，依折麦布能分泌至大鼠乳汁。尚不清楚依折麦布是否能分泌至人乳汁。

瑞舒伐他汀亦能分泌至大鼠乳汁。尚不清楚瑞舒伐他汀是否能分泌至人乳汁。

### 生育力

目前尚无依折麦布或瑞舒伐他汀对人类生育力影响的临床试验数据。依折麦布对雄性或雌性大鼠的生育力没有影响，但较高剂量的瑞舒伐他汀在猴和犬中显示出了睾丸毒性。

## **【儿童用药】**

尚未确定瑞舒伐他汀依折麦布片在 18 岁以下儿童中的安全性和疗效。

## **【老年用药】**

在 >70 岁的患者中，瑞舒伐他汀的推荐起始剂量为 5 mg (参见【注意事项】)。复方制剂不宜作为初始治疗。

## **【药物相互作用】**

### 禁忌组合：

**环孢素：**由于含瑞舒伐他汀，禁止瑞舒伐他汀依折麦布片与环孢素联合给药（参见【禁忌】）。在瑞舒伐他汀和环孢素联合治疗期间，瑞舒伐他汀 AUC 值平均为健康志愿者的 7 倍（见表 1）。联合给药不影响环孢素的血浆浓度。

在一项包含 8 例肾移植后（肌酐清除率 >50 mL/min）接受稳定剂量环孢素治疗的患者研究中，与另一项研究中依折麦布单独给药的健康对照人群相比，10 mg 依折麦布单次给药导致总依折麦布的 AUC 均值增加，为健康受试者的 3.4 倍（范围：2.3-7.9 倍）（n=17）。在一项不同的研究中，重度肾功能不全肾移植患者接受环孢素和多种其他药物治疗，总依折麦布暴露量是单独接受依折麦布的同期对照的 12 倍。在包含 12 例健康受试者的 2 周期交叉研究中，与环孢菌素 100 mg 单次给药相比，受试者持续 8 天接受 20 mg 依折麦布每日给药，第 7 天接受环孢素 100 mg 单次给药，导致环孢素 AUC 平均增加 15%（范围：-10%至+51%）。尚未在肾移植患者中进行依折麦布联合给药对环孢素暴露影响的对照研究。

### 不推荐使用的联合药物：

**贝特类药物和其他降脂药：**对于接受非诺贝特和依折麦布的患者，医生应向其说明胆石症和胆囊疾病的可能风险（参见【注意事项】和【不良反应】）。如果怀疑接受依折麦布和非诺贝特的患者发生胆石症，应该进行胆囊检查，并应停

止该治疗（参见【不良反应】）。联合使用非诺贝特或吉非罗齐可适度增加总依折麦布浓度（分别约为 1.5 倍和 1.7 倍）。

尚未进行依折麦布与其他贝特类药物联合给药的研究。贝特类药物可能导致排泄至胆汁的胆固醇增加，导致胆石症。在动物研究中，依折麦布有时会增加胆囊胆汁中的胆固醇，但并非所有种属（参见【药理毒理】）。不能排除与依折麦布治疗性用途相关的致结石风险。

联合使用瑞舒伐他汀和吉非罗齐导致瑞舒伐他汀  $C_{max}$  和 AUC 增加 2 倍（参见【注意事项】）。

根据特定相互作用研究的数据，预期不会与非诺贝特发生药代动力学相关相互作用，但可能发生药效学相互作用。与 HMG-CoA 还原酶抑制剂联合给药时，吉非罗齐、非诺贝特、其他贝特类和降脂剂量（ $\geq 1$  g/天）烟酸可导致肌病风险增加，可能是因为这些药物单独给药时可产生肌病。（参见【禁忌】与【注意事项】）。

**蛋白酶抑制剂：**尽管尚不清楚这种相互作用的确切机制，但合并使用蛋白酶抑制剂可能会显著增加瑞舒伐他汀的暴露量（参见表 1）。在一项药代动力学研究中，健康志愿者接受瑞舒伐他汀 10 mg 与两种蛋白酶抑制剂复方制剂（300 mg 阿扎那韦/100 mg 利托那韦）联合给药，导致瑞舒伐他汀 AUC 和  $C_{max}$  分别约增加为其单独给药时的 3 倍和 7 倍。基于瑞舒伐他汀预期增加的暴露量，在仔细考虑瑞舒伐他汀剂量调整后，可考虑联合使用瑞舒伐他汀和某些蛋白酶抑制剂复方制剂（见【用法用量】、【注意事项】和表 1）。

**转运蛋白抑制剂：**瑞舒伐他汀是一些转运蛋白的底物，包括肝摄取转运蛋白 OATP1B1 和外排转运蛋白 BCRP。当瑞舒伐他汀依折麦布片与可能由于与这些转运蛋白产生相互作用而增加瑞舒伐他汀血浆浓度的某些药物（例如环孢素和某些蛋白酶抑制剂，包括利托那韦与阿扎那韦、洛匹那韦和/或替拉那韦的复方制剂同时给药时，肌病（包括横纹肌溶解）的风险增加。

如果可能，应考虑使用替代药物；如有必要，应考虑暂时停止瑞舒伐他汀依折麦布片治疗。如果无法避免这些药物与瑞舒伐他汀依折麦布片联合给药，应仔细考虑合并治疗的风险和获益，并适当调整瑞舒伐他汀剂量。

**夫西地酸：**全身性夫西地酸与他汀类药物合并给药可能会增加肌病（包括横纹肌溶解）风险。尚不清楚该相互作用的机制（是否为药效学或药代动力学，或二者兼有）。在接受该联合治疗的患者中已有横纹肌溶解（包括一些死亡病例）的报告。

如果必须使用全身性夫西地酸治疗，应在夫西地酸治疗期间停止瑞舒伐他汀治疗。另见【注意事项】。

#### 其他相互作用

**细胞色素 P450 酶：**体外和体内研究结果表明，瑞舒伐他汀既不是细胞色素 P450 同工酶的抑制剂，也不是细胞色素 P450 同工酶的诱导剂。此外，瑞舒伐他汀是这些同工酶的弱底物。因此，细胞色素 P450 介导的代谢预期不会引起药物相互作用。未观察到瑞舒伐他汀与氟康唑（CYP2C9 和 CYP3A4 抑制剂）或酮康唑（CYP2A6 和 CYP3A4 抑制剂）之间存在临床相关的相互作用。

在临床前研究中，依折麦布不会诱导细胞色素 P450 药物代谢酶。依折麦布与已知经细胞色素 P450 1A2、2D6、2C8、2C9 和 3A4 或 N-乙酰转移酶代谢的药物之间未观察到具有临床意义的药代动力学相互作用。

**抗酸药：**抗酸剂联合给药导致依折麦布的吸收速率降低，但对依折麦布的生物利用度没有影响。认为吸收速率降低不具有临床意义。

瑞舒伐他汀与含氢氧化铝和氢氧化镁的抗酸混悬剂同时给药导致瑞舒伐他汀血浆浓度约降低 50%。在瑞舒伐他汀给药后 2 小时使用抗酸剂能缓解这种效应。尚未对这一相互作用的临床意义进行过研究。

**考来烯胺：**联合使用考来烯胺导致总依折麦布（依折麦布+依折麦布葡糖苷酸）的平均药时曲线下面积（AUC）降低约 55%。在考来烯胺中添加依折麦布导致低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低的幅度增加可能会由于这种相互作用而减少（参见【用法用量】）。

**抗凝药、维生素 K 拮抗剂：**在一项包含 12 例健康成年男性的研究中，合并使用依折麦布（10 mg 每日一次）对华法林的生物利用度和凝血酶原时间没有显著影响。但是，在接受依折麦布联合华法林或氟茚二酮治疗的患者中，已有关于国际标准化比值（INR）升高的上市后报告。如果在华法林、其他香豆素抗凝剂或氟茚二酮治疗基础上加用依折麦布，应适当监测 INR（参见【注意事项】）。

与其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂一样，在联合接受维生素 K 拮抗剂（如华法林或其他香豆素类抗凝剂）治疗的患者中，开始瑞舒伐他汀治疗或剂量上调可能导致国际标准化比值（INR）升高。瑞舒伐他汀停药或剂量下调可能导致 INR 降低。在这种情况下，应该适当监测 INR。

**替格瑞洛：**替格瑞洛会导致肾功能不全，也可能影响瑞舒伐他汀的肾脏排泄，增加瑞舒伐他汀蓄积的风险。在某些情况下，替格瑞洛和瑞舒伐他汀合并给药会导致肾功能下降、CPK 水平升高和横纹肌溶解。

**氯吡格雷：**已证明在接受 300 mg 氯吡格雷给药后，患者的瑞舒伐他汀暴露量增加 2 倍（AUC）和 1.3 倍（ $C_{max}$ ），而在接受 75 mg 氯吡格雷重复给药后，患者的瑞舒伐他汀暴露量增加 1.4 倍（AUC），对  $C_{max}$  无影响。

**红霉素：**联合使用瑞舒伐他汀和红霉素导致瑞舒伐他汀  $AUC_{(0-t)}$  降低 20%， $C_{max}$  降低 30%。这种相互作用可能是由于红霉素引起的肠蠕动增加所致。

**口服避孕药/激素替代疗法（HRT）：**联合使用瑞舒伐他汀和口服避孕药导致炔雌醇和炔诺孕酮的 AUC 分别增加 26% 和 34%。在选择口服避孕药剂量时，应考虑到上述药物血浆水平升高的可能性。目前还没有同时接受瑞舒伐他汀和 HRT 的女性患者的药代动力学数据，因此不能排除相似的效应。但是，这种联合用药已在临床试验中广泛用于女性受试者，且耐受良好。

**秋水仙碱：**有报告包括瑞舒伐他汀在内的 HMG-CoA 还原酶抑制剂与秋水仙碱合用时发现包括横纹肌溶解在内的肌病，因此，本品与秋水仙碱合用要谨慎。

**其他药物：**根据特定相互作用研究的数据，预期不会与地高辛发生临床相关相互作用。在临床相互作用研究中，与依折麦布同时给药对氨苯砜、右美沙芬、地高辛、口服避孕药（炔雌醇和左炔诺孕酮）、格列吡嗪、甲苯磺丁脲或咪达唑

仑的药代动力学无影响。西咪替丁与依折麦布联合给药对依折麦布的生物利用度没有影响。

需要调整瑞舒伐他汀剂量的相互作用（见表 1）：已知会增加瑞舒伐他汀暴露量至超过最大推荐剂量的任何药品均不应与瑞舒伐他汀依折麦布片联合给药。

**表 1 已发表临床试验提供的联合给药的药品对瑞舒伐他汀暴露量的影响（AUC；按幅度降序排列）**

相互作用的药物给药方案	瑞舒伐他汀给药方案	瑞舒伐他汀 AUC 的变化*
环孢素 75 mg BID 至 200 mg BID, 6 个月	10 mg OD, 10 天	7.1 倍↑
阿扎那韦 300 mg/利托那韦 100 mg OD, 8 天	10 mg, 单次给药	3.1 倍↑
瑞戈非尼 160 mg OD, 14 天	5 mg, 单次给药	3.8 倍↑
维帕他韦 100 mg OD	10 mg, 单次给药	2.7 倍↑
奥比他韦 25 mg/帕利瑞韦 150 mg/利托那韦 100 mg OD/达塞布韦 400 mg BID, 14 天	5 mg, 单次给药	2.6 倍↑
格拉瑞韦 200 mg/艾尔巴韦 50 mg OD, 11 天	10 mg, 单次给药	2.3 倍↑
格卡瑞韦 400 mg/哌仑他韦 120 mg OD, 7 天	5 mg OD, 7 天	2.2 倍↑
洛匹那韦 400 mg/利托那韦 100 mg BID, 17 天	20 mg OD, 7 天	2.1 倍↑
氯吡格雷 300 mg 负荷剂量给药, 24 小时时继以 75 mg 给药	20 mg, 单次给药	2 倍↑
氯吡格雷 300 mg, 负荷剂量给药, 随后 75 mg OD, 7 天	40 mg, OD	2 倍↑, 1.4 倍↑
吉非罗齐 600 mg BID, 7 天	80 mg, 单次给药	1.9 倍↑
艾曲泊帕 75 mg OD, 5 天	10 mg, 单次给药	1.6 倍↑
达芦那韦 600 mg/利托那韦 100 mg BID, 7 天	10 mg OD, 7 天	1.5 倍↑
替拉那韦 500 mg/利托那韦 200 mg BID, 11 天	10 mg, 单次给药	1.4 倍↑
决奈达隆 400 mg BID	不可用	1.4 倍↑
伊曲康唑 200 mg OD, 5 天	10 mg, 单次给药	**1.4 倍↑
福沙那韦 700 mg/利托那韦 100 mg BID, 8 天	10 mg, 单次给药	↔
阿格列扎 0.3 mg, 7 天	40 mg, 7 天	↔
水飞蓟素 140 mg TID, 5 天	10 mg, 单次给药	↔
非诺贝特 67 mg TID, 7 天	10 mg, 7 天	↔
利福平 450 mg QD, 持续 7 天	20 mg, 单次给药	↔

相互作用的药物给药方案	瑞舒伐他汀给药方案	瑞舒伐他汀 AUC 的变化*
酮康唑 200 mg BID, 7 天	80 mg, 单次给药	↔
氟康唑 200 mg OD, 11 天	80 mg, 单次给药	↔
红霉素 500 mg QID, 7 天	80 mg, 单次给药	20% ↓
黄芩苷 50 mg TID, 14 天	20 mg, 单次给药	47% ↓

\*以 X 倍数变化给出的数据表示联合给药和瑞舒伐他汀单独给药之间的简单比值。以 % 变化表示的数据表示联合给药相对于瑞舒伐他汀单独给药的 % 差异。  
“↑”表示增加，“↔”表示无变化，“↓”表示降低。  
\*\*已在不同瑞舒伐他汀剂量水平下进行了几项相互作用研究，该表格显示了最显著的比值  
OD = 每日 1 次；BID = 每日 2 次；TID = 每日 3 次；QID = 每日 4 次

仅在成人中实施了相互作用研究，有关儿童人群的相互作用信息尚未可知。

### 【药物过量】

如果发生药物过量，应采取对症治疗和支持性措施。

#### 瑞舒伐他汀

应监测肝功能和 CK 水平。血液透析不太可能产生获益。

#### 依折麦布

在临床研究中，15 例健康受试者接受依折麦布 50 mg/天最长 14 天给药，或 18 例原发性高胆固醇血症患者接受 40 mg/天最长给药 56 天，大体上耐受良好。在动物中，大鼠和小鼠接受 5,000 mg/kg 依折麦布单次经口给药后未观察到毒性，犬接受 3,000 mg/kg 单次经口给药后未观察到毒性。

已报告了少数依折麦布用药过量病例：大多数与不良事件无关。报告的不良事件均不严重。

### 【临床药理学】

#### 药效学

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀可使升高的 LDL 胆固醇、总胆固醇和甘油三酯降低，同时升高 HDL 胆固醇水平。瑞舒伐他汀还能降低 ApoB、非 HDL-C、VLDL-C、VLDL-TG 水平，并升高 ApoA-I 水平（见表 2）。瑞舒伐他汀还能降低 LDL-C/HDL-C 比值、总胆固醇/HDL-C 比值、非 HDL-C/HDL-C 比值以及 ApoB/ApoA-I 比值。

表 2：原发性高胆固醇血症（IIa 和 IIb 型）患者中的剂量效应（校正后的相对于基线的平均百分比变化）

剂量	N	LDL-C	总胆固醇	HDL-C	TG	非 HDL 胆固醇	载脂蛋白 B	载脂蛋白-A1
安慰剂	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	0

剂量	N	LDL-C	总胆固醇	HDL-C	TG	非 HDL 胆固醇	载脂蛋白 B	载脂蛋白-A1
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

在治疗开始后 1 周内能产生疗效，2 周内能实现最大治疗缓解的 90%。通常在治疗 4 周时实现最大缓解，之后能够继续维持。

### 依折麦布

已经进行了一系列临床前研究，确定依折麦布抑制胆固醇吸收的选择性。依折麦布抑制 [<sup>14</sup>C]-胆固醇的吸收，同时对甘油三酯、脂肪酸、胆汁酸、孕酮、炔雌醇或脂溶性维生素 A 和 D 吸收没有影响。

流行病学研究已经确定，心血管疾病患病率和死亡率与总胆固醇和 LDL-C 水平具有正相关性，但是与 HDL-C 水平则存在负相关性。

在合并有冠心病和 ACS 事件病史的患者中，依折麦布与一种他汀类药物联合给药能够有效降低心血管事件的风险。

### 药代动力学

该固定剂量制剂的两种组分之间不存在实质性药代动力学相互作用。

瑞舒伐他汀 10 mg 和依折麦布 10 mg 单药治疗组和联合给药组之间总依折麦布和瑞舒伐他汀的平均 AUC 和 C<sub>max</sub> 值无差异。

### 吸收

#### 瑞舒伐他汀

口服给药后，瑞舒伐他汀血浆浓度约 5 小时达峰。其绝对生物利用度约为 20%。

#### 依折麦布

口服给药后，依折麦布迅速吸收，并且广泛结合形成具有药理学活性的酚化葡萄糖苷酸（依折麦布-葡萄糖苷酸）。依折麦布-葡萄糖苷酸在 1-2 小时内达到平均最大血浆浓度（C<sub>max</sub>），依折麦布达峰时间是 4-12 小时。由于该化合物几乎不溶于注射用水性介质，因此无法确定依折麦布的绝对生物利用度。

依折麦布 10 mg 片剂与食物（高脂肪或非脂肪餐）联合给药对依折麦布的口服生物利用度无影响。依折麦布可与食物或不与食物服用。

### 分布

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀被肝脏广泛吸收，肝脏是胆固醇合成和 LDL-C 清除的主要部位。瑞舒伐他汀的分布容积约为 134 L。大约 90% 的瑞舒伐他汀与血浆蛋白质结合，主要与白蛋白结合。

#### 依折麦布

依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷酸的人血浆蛋白结合率分别是 99.7% 和 88%-92%。

## 代谢

### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀发生的代谢程度有限（约 10%）。使用人肝细胞进行的体外代谢研究表明，瑞舒伐他汀是细胞色素 P450 代谢的弱底物。CYP2C9 是主要相关同工酶，2C19、3A4 和 2D6 的相关性较低。鉴定的主要代谢产物为 N-去甲基和内酯代谢产物。N-去甲基代谢产物的活性比瑞舒伐他汀约低 50%，而内酯形式代谢产物无临床活性。瑞舒伐他汀占循环 HMG-CoA 还原酶抑制剂活性的 90%以上。

### 依折麦布

依折麦布主要通过葡糖苷酸结合（II 相反应）在小肠和肝脏中代谢，随后经胆汁排泄。在评价的所有种属中均观察到极轻微的氧化代谢（I 相反应）。依折麦布和依折麦布-葡糖苷酸是检出的血浆主要药物衍生化合物，分别约占血浆总药物的 10%-20%和 80%-90%。依折麦布和依折麦布-葡糖苷酸均从血浆中缓慢消除，并有明显的肠肝循环现象。依折麦布和依折麦布-葡糖苷酸的半衰期约为 22 小时。

## 消除

### 瑞舒伐他汀

约 90%的瑞舒伐他汀给药剂量以原型药物形式经粪便排泄（包括已吸收和未吸收的活性物质），剩余部分经尿液排泄，其中约 5%为原型药物。血浆消除半衰期约为 19 小时。在剂量水平升高不会影响消除半衰期。血浆清除率的几何均值约为 50 L/h（变异系数为 21.7%）。与其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂一样，瑞舒伐他汀的肝摄取涉及膜转运体蛋白 OATP-C。该转运体蛋白对瑞舒伐他汀经肝脏消除具有重要意义。

线性：瑞舒伐他汀的全身暴露水平随剂量呈比例增加。多次每日给药后，药代动力学参数无变化。

### 依折麦布

受试者口服 <sup>14</sup>C-依折麦布（20 mg）后，总依折麦布约占血浆总放射活性的 93%。在 10 天采集期内，粪便和尿液的放射活性回收率分别大约为 78%和 11%。48 小时后，血浆即不再检出放射活性。

### 特殊人群：

#### 肝损害

### 瑞舒伐他汀

在一项不同程度肝损害受试者的研究中，无证据表明 Child-Pugh 评分为 7 或以下的受试者的瑞舒伐他汀暴露量增加。但是，与 Child-Pugh 评分较低的受试者相比，Child-Pugh 评分为 8 和 9 的 2 例受试者的全身暴露量均增加至少 2 倍。目前还没有 Child-Pugh 评分超过 9 的受试者的用药经验。

### 依折麦布

依折麦布 10 mg 单次给药后，与健康受试者相比，轻度肝损害（Child Pugh 评分为 5 或 6）患者的总依折麦布 AUC 均值增加，约为健康受试者的 1.7 倍。在一项中度肝损害（Child Pugh 评分为 7-9）患者的 14 天、多次给药（每日 10 mg）



研究中，与健康受试者相比，第 1 天和第 14 天总依折麦布的 AUC 均值增加，约为健康受试者的 4 倍。轻度肝损害患者无需进行剂量调整。在中度或重度（Child Pugh 评分>9）肝损害的患者中，尚不清楚依折麦布暴露增加的影响，因此不建议这些患者使用依折麦布（参见【注意事项】）。

### 肾损害

#### 瑞舒伐他汀

在不同程度肾损害受试者的一项研究中，轻度至中度肾病对瑞舒伐他汀或 N-去甲基代谢产物的血浆浓度没有影响。与健康志愿者相比，重度肾损害（CrCl <30 ml/min）受试者的瑞舒伐他汀血浆浓度升高为健康受试者的 3 倍，N-去甲基代谢产物浓度升高为健康受试者的 9 倍。在接受血液透析的受试者中，瑞舒伐他汀的稳态血浆浓度比健康志愿者高约 50%。

#### 依折麦布

重度肾病患者（n=8；平均 CrCl≤30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>）接受依折麦布 10 mg 单次给药后，与健康受试者（n=9）相比，总依折麦布的 AUC 均值增加，约为健康受试者的 1.5 倍。上述结果无临床意义。肾损害患者无需调整剂量。

本研究还有 1 例患者（肾移植后和接受多种药物治疗，包括环孢素）的总依折麦布暴露量增加，为健康受试者的 12 倍。

### 年龄和性别

#### 瑞舒伐他汀

年龄或性别对瑞舒伐他汀的成人药代动力学特征没有临床相关影响。

#### 依折麦布

在老年患者（≥65 岁）中，总依折麦布血浆浓度约为年轻患者（18-45 岁）的 2 倍。老年和年轻受试者接受依折麦布治疗后，LDL-C 的降低幅度和安全性特征相近。因此，在老年患者中无需调整剂量。

女性的总依折麦布血浆浓度略高于男性（约 20%）。男性和女性接受依折麦布治疗后，LDL-C 的降低幅度和安全性特征相近。因此，无需根据性别调整剂量。

### 儿童人群

#### 瑞舒伐他汀

在 10-17 或 6-17 岁家族性杂合子高胆固醇血症儿童患者（共 214 例患者）中进行的两项瑞舒伐他汀（片剂）药代动力学研究表明，儿童患者的暴露量似乎与成人患者相当或低于成人患者。在 2 年内，瑞舒伐他汀暴露量在剂量和时间方面是可预测的。

#### 依折麦布

6 岁以上儿童与成人之间的依折麦布药代动力学相似。尚未获得在小于 6 岁儿童患者中的药代动力学数据。在儿童和青少年患者中的临床经验包括患有 HoFH、HeFH 或谷固醇血症的患者。

### 人种

#### 瑞舒伐他汀

药代动力学研究显示，与白人相比，亚裔受试者（日本人、中国人、菲律宾人、越南人和韩国人）的 AUC 和 C<sub>max</sub> 中位值升高，约为 2 倍。亚裔-印第安人的 AUC 和 C<sub>max</sub> 中位值升高，约为 1.3 倍。群体药代动力学分析显示，白人和黑人之间的药代动力学特征没有临床相关差异。

## 遗传药理学

### 基因多态性

#### 瑞舒伐他汀

HMG-CoA 还原酶抑制剂(包括瑞舒伐他汀)的处置涉及 OATP1B1 和 BCRP 转运蛋白。在 SLCO1B1 (OATP1B1) 和/或 ABCG2 (BCRP) 基因多态性患者中，存在瑞舒伐他汀暴露增加的风险。SLCO1B1 c.521CC 和 ABCG2 c.421AA 的个体多态性导致的瑞舒伐他汀暴露(AUC)高于 SLCO1B1 c.521TT 或 ABCG2 c.421CC 基因型。虽然目前临床实践尚未确定具体的基因分型，但对于已知有此类多态性的患者，推荐使用较低的瑞舒伐他汀日剂量。

## 【临床试验】

### 瑞舒伐他汀

#### 临床疗效

瑞舒伐他汀能够有效治疗成人高胆固醇血症，伴或不伴高甘油三酯血症（无论人种、性别或年龄如何），和特殊人群（如糖尿病）或家族性高胆固醇血症患者。

根据汇总的 III 期数据，已证明瑞舒伐他汀可有效治疗大多数 IIa 和 IIb 型高胆固醇血症患者（平均基线 LDL-C 约为 4.8 mmol/L），使其 LDL-C 达到欧洲动脉粥样硬化学会（EAS；1998）指南推荐的目标水平；约 80% 的 10 mg 剂量治疗患者的 LDL-C 水平均达到了 EAS 目标（<3 mmol/L）。

在一项大规模研究中，435 例杂合子家族性高胆固醇血症患者按照强制剂量递增设计接受瑞舒伐他汀 20 mg 至 80 mg 给药。所有剂量瑞舒伐他汀均显著改善血脂参数并提升血脂达标率。在剂量递增至 40 mg 日剂量（治疗 12 周）后，LDL-C 降低 53%。有 33% 的患者达到 EAS 指南的 LDL-C 水平（<3 mmol/L）。

在另一项强制滴定剂量、开放标签试验中，评价了 42 例纯合子家族性高胆固醇血症患者接受瑞舒伐他汀 20-40 mg 的治疗效果。结果显示，在总体人群中，平均 LDL-C 降幅为 22%。

### 依折麦布

#### 临床疗效

在临床对照研究中，依折麦布单药治疗或与他汀类药物联合治疗可使高胆固醇血症患者的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白 B（ApoB）和甘油三酯（TG）水平显著降低，并显著提升高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。

在一项为期 8 周的双盲、安慰剂对照研究中，769 例已经接受他汀类药物单药治疗，但未达到国家胆固醇教育计划（NCEP）LDL-C 目标水平（2.6-4.1

mmol/l[100-160 mg/dL], 取决于基线特征)的高胆固醇血症患者, 在目前进行的其他汀类药物治疗方案基础上, 随机加用依折麦布 10 mg 或安慰剂。

在接受他汀类药物治疗后基线 LDL-C 仍未达目标水平的患者中 (~82%), 与随机分配至安慰剂组的患者相比, 随机分配至依折麦布组的患者达到 LDL-C 目标水平的患者显著增加, 分别为 72%和 19%。LDL-C 相应下降幅度具有显著性差异(依折麦布 vs.安慰剂, 分别为 25%和 4%)。此外, 与安慰剂相比, 在他汀类药物治疗的基础上加用依折麦布后, 可显著降低总胆固醇、ApoB、TG 水平并升高 HDL-C 水平。他汀类治疗加用依折麦布或安慰剂之后, 中位 C 反应蛋白分别较基线降低 10%或 0%。

在 2 项包含 1,719 例原发性高胆固醇血症患者的双盲、随机化、安慰剂对照、12 周研究中, 与安慰剂相比, 依折麦布 10 mg 使总胆固醇(13%)、LDL-C(19%)、ApoB (14%) 和 TG (8%) 显著降低, HDL-C 升高 (3%)。此外, 依折麦布对脂溶性维生素 A、D 和 E 的血浆浓度没有影响, 对凝血酶原时间没有影响, 与其他降脂药物一样, 依折麦布不会损害肾上腺皮质激素生成。

#### 瑞舒伐他汀/依折麦布联合治疗

##### 临床疗效和安全性

瑞舒伐他汀与依折麦布 10 mg 联合治疗后 LDL-C 水平降低的幅度更大, 达到 LDL-C 目标水平的患者更多。一项纳入 469 例患者(随机接受瑞舒伐他汀单药治疗或瑞舒伐他汀与依折麦布联合治疗 6 周)的临床研究证明了这一点。

瑞舒伐他汀和依折麦布联合给药引起的 LDL 胆固醇水平降低幅度显著大于瑞舒伐他汀治疗 (3.4 mmol/L vs. 2.8 mmol/L)。瑞舒伐他汀/依折麦布还显著 ( $p < 0.001$ ) 改善了脂质/脂蛋白谱的其他组分。两种治疗的总体耐受性良好。

在另一项为期 6 周的随机化、双盲、平行组临床试验中, 评价了在瑞舒伐他汀稳定治疗的基础上加用依折麦布 (10 mg) 与瑞舒伐他汀剂量从 5 mg 上调至 10 mg 或从 10 mg 上调至 20 mg 的安全性和疗效。

研究人群包括 440 例 LDL-C 水平高于国家胆固醇教育计划成人治疗组 III 建议(无动脉粥样硬化性血管疾病的中高风险/高风险受试者  $< 100$  mg/dL; 有动脉粥样硬化性血管疾病的高风险受试者  $< 70$  mg/dL) 的冠心病中高风险/高风险受试者。总体数据表明, 在瑞舒伐他汀 5 mg 或 10 mg 稳定治疗的基础上加用依折麦布后, LDL-C 降低 21%。而瑞舒伐他汀剂量加倍至 10 mg 或 20 mg 后, LDL-C 仅降低 5.7%。分组来看, 依折麦布联合瑞舒伐他汀 5 mg 比瑞舒伐他汀 10 mg 更能降低 LDL-C, 并且依折麦布联合瑞舒伐他汀 10 mg 也比瑞舒伐他汀 20 mg 更能降低 LDL-C。与瑞舒伐他汀剂量上调相比, 依折麦布加入治疗后, 受试者 LDL-C 达标率显著升高; 总胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇和 ApoB 降低幅度也显著更高; 且联合治疗对其他血脂参数也产生相似的影响。总之, 与瑞舒伐他汀剂量上调至双倍相比, 瑞舒伐他汀 5 mg 或 10 mg 稳定治疗加用依折麦布 10 mg 治疗后, 很多血脂参数均出现更大幅度的改善。

在 452 例原发性高胆固醇血症患者中进行了一项多中心、随机、双盲、双模拟、平行组、活性对照研究 (LPS15021), 这些患者的心血管疾病 (CVD) 为高

风险（HR）或极高风险（VHR）且接受 10 mg 或 20 mg 稳定日剂量瑞舒伐他汀或等效他汀类药物（无任何其他调脂治疗（LMT））治疗后仍未得到充分控制。

6 周双盲治疗期间：

- 208 例 HR 患者随机接受瑞舒伐他汀 10 mg/依折麦布 10 mg 固定剂量复方制剂（FDC）（R10/E10, n=104），或瑞舒伐他汀 20 mg（R20, n=104）。
- 244 例 VHR 患者随机接受瑞舒伐他汀 20 mg/依折麦布 10 mg FDC（R20/E10, n=82），或瑞舒伐他汀 40 mg/依折麦布 10 mg FDC（R40/E10, n=79），或瑞舒伐他汀 40 mg（R40, n=83）。

主要终点为改良意向治疗（mITT）人群中从基线至第 6 周 LDL-C 计算值的百分比变化。

在 VHR 分层中，R40/E10 组 LDL-C 从基线至第 6 周的 LS（最小二乘）平均变化为-34.28%，R20/E10 组为-26.90%，R40 组为-14.62%。FDC（R40/E10 或 R20/E10）相对于 R40 的优效性可从 LS 均值差异（分别为-19.66%（ $p < 0.001$ ）和-12.28%（ $p = 0.015$ ））方面得到证实。

在 HR 分层中，观察到 FDC 从基线至第 6 周 LDL-C 的降幅更大：R10/E10 组的 LS 平均变化为-27.02%，R20 组为-21.82%。尽管无法证明 R10/E10 与 R20 相比具有统计学优效性（LS 均值差异为 -5.20%； $p = 0.306$ ），但仍观察到 R10/E10 组的 LDL-C 出现具有临床意义的降低。

排除 R10/E10 组 1 例离群值受试者的数据后，治疗组之间的 LDL-C 百分比变化差异在 HR 分层中具有统计学显著性（LS 均值差异：R10/E10 对比 R20：-8.84%； $p = 0.026$ ）。

在使用所有三种规格的瑞舒伐他汀依折麦布片患者中观察到的总体安全性结果与瑞舒伐他汀和依折麦布的已知安全性特征一致。

在中国完成了一项随机、双盲、双模拟、活性对照、平行设计 III 期临床研究。该研究的主要目的是证实与 R10 相比，接受 R10/E10 FDC 8 周之后降低 LDL-C 的优效性。在该研究中，证明了瑞舒伐他汀/依折麦布固定剂量复方制剂治疗中国成人原发性高胆固醇血症患者的疗效和安全性。

在双盲期，对所有 305 例受试者进行随机分组（R10/E10 组：153 例受试者，R10 组：152 例受试者）；其中，R10/E10 组的 1 例（0.7%）受试者进行随机化但未接受研究干预治疗。所有受试者均为患有原发性高胆固醇血症的亚洲受试者，这些受试者接受 10 mg 稳定日剂量瑞舒伐他汀或等效他汀类药物（无任何其他调脂治疗（LMT））治疗后仍未得到充分控制。与 R10 组相比，R10/E10 组 LDL-C 从基线至第 8 周的变化为-13.85%（ $p < 0.0001$ ），证明其具有优效性。R10/E10 组 LDL-C 水平从基线至第 8 周的百分比变化为-21.98%，R10 组为-8.12%。第 8 周时，R10/E10 组 LDL-C < 2.6 mmol/L（100 mg/dL）的受试者比例（54.1%）明显高于 R10 组（29.2%）。该比较的优势比（OR）为 2.80（ $p < 0.0001$ ）。

双盲治疗期间报告了经治疗出现的不良事件，两个干预组的发生率相似且无非预期发现。观察到的总体安全性结果与瑞舒伐他汀和依折麦布的已知安全性特征一致。

## 【药理毒理】

### 药理作用

血浆胆固醇来自于肠道吸收和内源性合成。瑞舒伐他汀依折麦布片为含有瑞舒伐他汀和依折麦布二种作用机制互补的降脂药，通过抑制胆固醇的吸收和合成，降低血浆总胆固醇（T-C）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-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）的水平，并能提高高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀是 HMG-CoA 还原酶（将 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 转化为胆固醇前体甲羟戊酸的限速酶）抑制剂。瑞舒伐他汀可增加细胞表面肝脏 LDL 受体的数量，增强 LDL 的摄取和分解代谢，并抑制 VLDL 的肝脏合成，从而减少 VLDL 和 LDL 颗粒的总数。

#### 依折麦布

依折麦布通过抑制小肠对胆固醇吸收来减少血液中胆固醇水平。目前已表明依折麦布的分子靶点为甾醇载体 Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1)，这种载体与胆固醇和植物甾醇的肠内吸收有关。依折麦布附着在小肠绒毛上皮的刷状缘，抑制胆固醇的吸收，从而减少小肠中胆固醇向肝脏转运，使得肝脏胆固醇贮量降低从而增加血液中胆固醇的清除。

### 毒理研究

#### 遗传毒性：

瑞舒伐他汀的 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验以及小鼠微核试验结果均为阴性。

依折麦布的 Ames 试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性：

尚未进行瑞舒伐他汀和依折麦布联合给药的生殖毒性研究。大鼠或兔器官发生期经口给药，依折麦布与多种他汀联合给药后出现生殖毒性的剂量较单药组更低。

瑞舒伐他汀：在大鼠生育力试验中，雄性大鼠自交配前 9 周至交配期间、雌性大鼠交配前 2 周至妊娠第 7 天经口给予瑞舒伐他汀 5、15、50mg/kg/天，50mg/kg/天剂量（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 30 倍）时，未见对生育力的影响。犬连续 1 个月经口给予瑞舒伐他汀 30mg/kg/天，睾丸中可见巨精细胞（Spermatidic giant cell）。猴连续 6 个月经口给予瑞舒伐他汀 30mg/kg/天，可见巨精细胞、输精管上皮空泡化。按体表面积推算，犬与猴的上述剂量分别相当于人 10mg/天的 80 倍和 40 倍。同类药物也可见类似现象。

瑞舒伐他汀可通过大鼠和兔胎盘屏障。大鼠妊娠第 16 天单次经口给予瑞舒伐他汀 25mg/kg，胎仔组织和羊水中瑞舒伐他汀浓度相当于母体动物血浆浓度的

3%、20%。兔妊娠第 18 天单次经口给予瑞舒伐他汀 1mg/kg，可见更高的胎仔组织分布（母体动物血浆浓度的 25%）。雌性大鼠交配前 2 周至妊娠第 7 天经口给予瑞舒伐他汀 5、15、50mg/kg/天，50mg/kg/天剂量（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 30 倍）时，可见骨化延迟以及雌性胎仔体重降低。大鼠经口给予瑞舒伐他汀 25 mg/kg/天及以下剂量，兔经口给予瑞舒伐他汀 3mg/kg/天及以下剂量时（按 AUC 和体表面积推算，分别相当于人 10mg/天的 3 倍和 4 倍），未见致畸性。大鼠妊娠第 7 天至哺乳第 21 天经口给予瑞舒伐他汀 2、10、50mg/kg/天，50mg/kg/天剂量（按体表面积推算，剂量相当于人 10mg/天的 48 倍）时可见幼仔存活率降低。兔妊娠第 6 天至哺乳第 18 天经口给予瑞舒伐他汀 0.3、1、3mg/kg/天，3mg/kg/天剂量（按体表面积推算，剂量为人 10mg/天的 4 倍），可见胎仔存活率降低，母体动物死亡。

依折麦布：大鼠经口给予依折麦布 1000mg/kg/天（按总依折麦布的 AUC<sub>0-24hr</sub> 计，暴露量约临床 10mg/天剂量时暴露量的 7 倍）时，未见对雌雄大鼠生育力的影响。胚胎-胎仔发育毒性试验中，大鼠（妊娠第 6 天至第 15 天）或兔（妊娠第 7 天至第 19 天）经口给予依折麦布 250、500、1000mg/kg/天（按总依折麦布的 AUC<sub>0-24hr</sub> 计，大鼠和兔暴露量相当于临床 10mg/天时暴露量的 10 和 150 倍），未见母体毒性或胚胎致死性，但 1000mg/kg/天剂量时，大鼠胎仔可见骨骼异常发生率升高，包括多肋、短肋、颈椎中心骨化不全；兔胎仔可见多肋发生率升高。大鼠和兔胚胎-胎仔毒性试验未见反应剂量（NOEL）的暴露量分别相当于临床 10mg/天暴露量的 6 倍和 134 倍。依折麦布可通过胎盘屏障。大鼠（妊娠第 20 天）或兔（妊娠第 22 天）经口给予依折麦布 1000mg/kg/天，胎仔-母体动物血浆暴露比分别为 1.5 和 0.03。依折麦布可分泌至大鼠乳汁，大鼠哺乳期第 12 天经口给药，新生鼠血浆中依折麦布的浓度相当于母体动物血药浓度的 0.5 倍。大鼠妊娠第 6 天至哺乳期第 21 天经口给予依折麦布 100、300、1000mg/kg/天（按总依折麦布的 AUC<sub>0-24h</sub> 计，暴露量相当于临床 10mg/天暴露量的 17 倍），未见母体动物毒性以及对新生鼠生长发育的影响。

#### 致癌性：

尚未进行瑞舒伐他汀和依折麦布联合给药的致癌性试验。

瑞舒伐他汀：在大鼠 104 周致癌性试验中，经口给药剂量为 2、20、60、80mg/kg/天。80mg/kg/天（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 60 倍）剂量组雌性动物可见子宫息肉发生率显著升高，其它低剂量组未见息肉发生率升高。在小鼠 107 周致癌性试验中，经口给药剂量为 10、60、200mg/kg/天。200mg/kg/天（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 60 倍）剂量组动物可见肝细胞腺瘤/癌的发生率增加，其它低剂量组未见肝细胞腺瘤/癌的发生率升高。

依折麦布：大鼠连续 104 周掺食法经口给予依折麦布，雄性大鼠剂量达 1500 mg/kg/天，雌性大鼠剂量达 500 mg/kg/天（按总依折麦布 AUC<sub>0-24hr</sub> 计，暴露量约临床 10mg/天暴露量的 20 倍）；小鼠连续 104 周掺食法经口给予依折麦布 500 mg/kg/天（按总依折麦布 AUC<sub>0-24hr</sub> 计，暴露量约临床 10mg/天暴露量的 150 倍），

未见肿瘤发生率的增加。

其他毒性

中枢神经系统毒性：

瑞舒伐他汀的同类药物可见犬 CNS 血管损伤，血管周围出血、水肿、血管周围单核细胞浸润。瑞舒伐他汀类似结构药物的研究中，犬血药浓度高于人最大推荐剂量下平均浓度 30 倍时，出现剂量依赖性视神经退变（视网膜-膝状体纤维 Wallerian 变性）。

1 只雌性犬经口给予瑞舒伐他汀 90mg/kg/天（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 300 倍），第 24 天由于濒死而安乐死，可见脉络丛间质水肿、出血、部分坏死。犬经口给予瑞舒伐他汀 6mg/kg/天（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 60 倍），连续 52 周，可见角膜浑浊。犬连续 12 周经口给予瑞舒伐他汀 30mg/kg/天（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 180 倍），可见白内障发生。犬连续 4 周经口给予瑞舒伐他汀 90mg/kg/天（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 300 倍），可见视网膜发育不良和视网膜脱落。30mg/kg/天（按 AUC 推算，全身暴露量相当于人 10mg/天暴露量的 180 倍）及以下剂量连续给药 1 年，未见对犬视网膜的影响。

#### 【贮藏】

避光，密封，不超过 30℃干燥处保存。

#### 【包装】

吸入粉雾剂用铝塑泡罩、药用铝箔包装。7 片/盒；30 片/盒；90 片/盒。

#### 【有效期】

36 个月

#### 【执行标准】

JX20230140

#### 【批准文号】

国药准字 HJ20230147

#### 【上市许可持有人】

名称：Sanofi-Aventis Ireland Limited T/A SANOFI

注册地址：Citywest Business Campus, Dublin 24, Ireland

#### 【生产企业】

企业名称：Sanofi Ilac Sanayi ve Ticaret Anonim Sirketi

生产地址：Kucukkaristiran Mahallesi Merkez Sokak No:223/A 39780

Buyukkaristiran/Luleburgaz Kirklareli Turkey

#### 【境内联系人】

名称：赛诺菲（中国）投资有限公司

注册地址：北京市朝阳区建国路 112 号 7 层

电话号码：800（400）-820-8884

网址：[www.sanofi.cn](http://www.sanofi.cn)