

核准日期：2008年09月22日
修改日期：2009年05月31日
修改日期：2014年01月04日
修改日期：2017年12月27日
修改日期：2018年04月08日
修改日期：2018年12月04日
修改日期：2020年02月04日
修改日期：2020年03月20日
修改日期：2020年12月14日

瑞舒伐他汀钙片



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：瑞舒伐他汀钙片
英文名称：Rosuvastatin Calcium Tablets
汉语拼音：Rushufaxiatingai Pian

【成分】

本品主要活性成份为瑞舒伐他汀钙。

化学结构式：双(1E,7E)-4-(氟苯基)

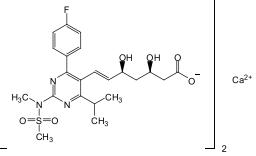
-5-丙基-2-甲基-1-(甲酰氨基)

-5'-硝基-4-[3-(5S,3S)-二羟

基庚-4-羟基-钙盐]-2(I型)

化学结构式：

分子量：410.13



【性状】本品为白色片剂，除去包衣后，显白色或类白色。

【适应症】

本品适用于经饮食控制和其它非药物治疗（如：治疗运动、减轻体重）仍不能适当控制血脂异常的原发性高胆固醇血症（I型），合并其它家族性高胆固醇血症或混合型高脂血症（IIb型）。

本品适用于纯合子家族性高胆固醇血症的患者，作为饮食控制和其它降脂措施（如LDL去除疗法）的辅助治疗，或在这些方法无法适用时。

【规格】按瑞舒伐他汀(Ca)计10mg

【用法用量】

在治疗开始前，应给予患者标准的降低胆固醇饮食控制，并在治疗期间保持饮食控制。本品的使用应遵循个体化原则，综合考虑患者的个体的胆固醇水平、预期的心血管危险性以及发生不良反应的潜在危险性。

口服。本品起始剂量为5mg，一日一次。起始剂量的选择综合考虑患者个体的胆固醇水平、预期的心血管危险性以及发生不良反应的潜在危险性。对于那些需要更有效地降低低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的患者，可以考虑10mg一日一次作为起始剂量，该剂量能控制大多数患者的血脂水平。如有必要，可在治疗4周后调整剂量至最高剂量，本品每日最大剂量为20mg。

本品可与一天中任何时间服药，可在进食或空腹时服用。

【肾功能损害患者用药】

轻度肾功能损害的患者无需调整剂量。重度肾功能损害的患者禁用本品的所有剂量。

【肝功能损害患者用药】

在Child-Pugh评分大于7分的受试者，瑞舒伐他汀的全剂量需要升高，在Child-Pugh评分8和9的受试者，观察到全身暴露量的升高。在这些患者中，应考虑对肾功能的评估。没有在Child-Pugh评分超过9的患者中使用本品的经验。本品禁用于患有活动性肝病的患者。

【人种】

已观察到亚洲人受试者的全身暴露量增加，在决定有亚洲人血统的患者的用药剂量时应考虑这点。

【具有明显易见因素的患者的用药剂量】

建议对有肌病易见因素的患者（见【注意事项】）患者的推荐起始剂量为5mg。

【不良反应】

本品所见的不良反应通常是轻度的和暂时性的。在国外对临床试验中，因不良事件而退出试验的患者不到4%。

【不良事件列表】

基于临床研究数据和广泛的上市后经验，下列表格列出瑞舒伐他汀的不良反应特征。依据发生频率和系统器官类别对以下不良事件分类。

不良事件的频率按如下次序排列：常见（≥1/100, <1/10）；偶见（≥1/1,000, <1/100）；罕见（≥1/10,000, <1/1,000）；十分罕见（<1/10,000）；未知（无法从现有数据估计）。

系统器官分类	常见	偶见	罕见	十分罕见	未知
血液和淋巴系统异常		血小板减少症			
免疫系统异常		过敏反应(包括血浆蛋白肿胀)			
内分泌失调		糖尿病			
精神异常				抑郁症	
神经系统异常	头痛 头晕		多发性神经痛 记忆丧失	周围神经病变 睡觉障碍(包括失眠和梦魇)	
呼吸、胸腔和纵隔异常				呼吸困难	
胃肠肠道异常		便秘 心悸腹痛	胰腺炎	腹痛	
肝胆异常			转氨酶升高	黄疸 肝炎	
皮肤和皮下组织异常		痤疮 皮疹 荨麻疹			Stevens-Johnson综合征
骨骼肌和结缔组织异常		肌痛	肌病(包括肌炎) 横纹肌溶解	关节痛	肌腱损伤,有时伴有破裂并发 症免疫介导坏死性肌病
肾脏和泌尿系统异常					血尿
生殖系统和乳腺异常					男子乳房发育
全身异常和用药部位不适		无力			水肿

*发生频率取决于有无风险因素(空腹血糖≥5.6 mmol/L、BMI>30 kg/m²、甘油三酯升高、高血压史)。

同其他HMG-CoA还原酶抑制剂一样，本品的不良反应发生率有随剂量增加而增加的趋势。

对肾脏的影响：在接受本品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。约1%

的患者在10mg和20mg治疗期间的某些时段，蛋白尿从无或微量升高至+或更多，在接受40mg治疗的患者中，这个比例约为3%。在20mg剂量治疗中，观察到蛋白尿从无或微量升高至+的程度。在大多数病例，继续治疗后蛋白尿自动减少或消失。根据临床试验和迄今为止的上市后的数据还不能确定蛋白尿急性或进展性肾脏疾病之间的因果关系。

在使用本品的患者中已经观察到血尿，来自临床试验的数据表明其发生率很低。

对骨骼肌的影响：在接受本品的患者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症，特别在使用剂量大于20mg的患者中。

在服用本品的患者中观察到磷酸激酶(CK)水平的升高程度相当性；大多数病例是轻度的、无症状的病例。若CK水平升高(>5×ULN)，且无上述伴随症状时，应立即停药(见【注意事项】)。

对肝脏的影响：同其他HMG-CoA还原酶抑制剂一样，在少数服用本品的患者中观察到剂量相关的转氨酶升高的报道，通常在治疗初期出现，无论剂量的大小和疗程的长短。

据报道，某些他汀类药物治疗中出现下列不良事件：

【功能损害】

间质性膀胱炎的特殊病例，尤其是接受长期治疗者。

儿科患者：接受瑞舒伐他汀治疗的10岁和青少年患者在治疗52周的临床试验中，发现其肌酸激酶值大于10×ULN，以及伴随或增强身体活动后观察到的肌肉症状，较少之在成人中进行的临床试验中观察到的频率要高。其它方面，瑞舒伐他汀用于儿童和青少年患者中的安全性与成人相似。

【药物禁忌】

1. 他汀类药物的上市后监测中报告高血糖症，糖尿病患者，高血红蛋白水平升高，新糖尿病，尿糖，血糖升高的报告。部分他汀类药物有高血糖症的报告。

2. 上市后经验：他汀类药物的上市后监测中罕见见的不良降酶的报道，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，一停药后即可恢复。

【禁忌】

本品禁用：

• 对瑞舒伐他汀或本品中任何成份过敏者。

• 活动性肝病患者，包括原因不明的血清转氨酶持续升高和任何血清转氨酶升高超过3倍正常值上限(ULN)的患者。

【注意事项】

对肾脏的作用

在高剂量时(40mg)，治疗的患者中，蛋白尿大多数来源于肾小管，在大多年龄段的患者中，蛋白尿未被确认为是急性或进展性肾病的前兆(见【不良反应】)。

对骨骼肌的作用

在接受本品的某些治疗的患者中，观察到蛋白尿(试纸法检测)，蛋白大多数来源于肾小管，在大多数年龄段的患者中，蛋白尿未被确认为是急性或进展性肾病的前兆(见【不良反应】)。

对肌酸激酶检测

不在治疗后或停药后存在引起CK升高的似而非的因素时检测肌酸激酶(CK)，这样会混淆对结果的解释。若CK基线值明显升高(>5×ULN)，应在5-7天内再进行检测确认。若重复检测确认患者CK基线值<5×ULN，则不必开始治疗。

【治疗前】

和其他HMG-CoA还原酶抑制剂一样，有肌痛/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：

• 肌痛或抽搐

• 单侧或双侧小腿疼痛

• 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

• 可能有生血药浓度升高的情况

对这些患者，应考虑治疗的可能利益与潜在危害的关系，建议给予临床监测。若患者CK基线值明显升高(>5×ULN)，则应开始治疗。

【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CK水平，若CK值明显升高(>5×ULN)或肌肉症状严重并引起起的(即使CK≤5×ULN)，应终止治疗。若症状未改善且CK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监测CK水平是不必要的。

罕见有使用他汀类药物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增高，且无论是否停止他汀类药物治疗症状持续性存在。肌炎和肌痛常为无明显征象的“正常”肌病，应用免疫抑制剂治疗改善。但在临床观察中，没有证据显示本品或其它治疗的患者中药物对骨骼肌的影响增加。但尚未发现，在某些情况下，HMG-CoA还原酶抑制剂与某些药物(包括非甾体抗炎药、环孢素、烟酸类抗痛风药、某些大环内酯类抗生素、长春碱类生物碱、别嘌呤醇、免疫抑制剂、尼扎替丁、普鲁卡因胺、吉非贝齐与一些HMG-CoA还原酶抑制剂同时使用，可能增加肌炎的发生率，但尚无证据支持本品与非贝齐类药物的应用。应慎重衡量本品与贝齐类药物联合使用。在接受这种联合用药的患者中有发生横纹肌溶解(包括死亡)的报告。(见【药物相互作用】)。

对任何怀疑为瑞舒伐他汀的急性肌病或肌痛发生于横纹肌溶解的患者(如血尿、低血压、大汗、外伤、严重的感染、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。

对肝脏的影响

同其它HMG-CoA还原酶抑制剂一样，过量饮酒或有肝病史的患者应慎用本品。建议在开始治疗及开始第3个月进行肝功能检测。若血清转氨酶超过正常值上限3倍，本品应停用或降低剂量。

【人种】

药代动力学研究显示，亚洲人受试者的药物暴露量高于高加索人。

【药物抑制剂】

观察，接受瑞舒伐他汀和不同蛋白酶抑制剂(与利托那韦合用)的受试者中，瑞舒伐他汀的全暴露量显著增加。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益处，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。

【乳糖不耐症】

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

【间质性肺病】

据报道，在一些治疗药物中出现间质性肺病的病例，尤其是长期治疗者。出现的特征包括：呼吸困难、干咳和体重及健康总状况恶化的波动(乏力、体重减轻和发热)。患者有发生疑似间质性肺病的倾向时，应停止他汀类药物治疗。

【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)的作用与糖化白蛋白升高(白蛋白糖化：HbA1c)和空腹血清葡萄糖水平升高相关。应按照相关指导原则要求，对风险患者(空腹血糖：5.6~9.9 mmol/L, BMI>30 kg/m², 甘油三酯升高、高血圧)进行临床和监测。

【儿科患者】

对年龄在10-17岁、儿童-分期处第二性征成熟期的儿科患者，根据线性增长(身高、体重、BMI)(体重组重)的评估服用瑞舒伐他汀的期限规定为一年。经过52周的研究治疗后，对生长、体重、BMI或性成熟方面没有影响。在儿童和儿科患者的临床试验经验中，瑞舒伐他汀对青春期患者的长期(大于1年)治疗效果尚未得。

接受瑞舒伐他汀治疗的儿童和青少年患者在为期 52 周的临床试验中，发现其肌酸激酶升高大于 10 XULN，以及随年龄增加而增强身体活动后观察到的肌肉症状，较之在成人中进行的临床试验中观察到的频率要高（见“不良反应”）。

对驾驶车辆和操纵机器的影响

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。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品禁用于孕妇及哺乳期妇女。

有可能怀孕的妇女应采取适当的避孕措施。

孕妇使用本品可能增加胎儿宫内发育迟缓的风险。来自 HMG-CoA 还原酶抑制剂的危险性超过了对治疗妊娠高血压疾病时，血管紧张素转换酶抑制剂或钙通道阻滞剂的危险性。若患者在使用本品过程中怀孕，应立即中止治疗。推荐孕妇口服摄入大量叶酸，尚无充分证据显示瑞舒伐他汀能分泌入人乳的量。

[儿童用药] 本品在 1 岁的安全部份年龄段人群中，临床研究中 1025 例服本品的患者，3159 例（31%） ≥ 65 岁，698 例（6.8%） ≥ 75 岁。这两个年龄与年轻患者的生物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患者和青年患者没有差异，但不能除外某些老年患者对药物敏感性更高，高龄是肌病的一个易感因素，因此应由老年人群谨慎。

【药物相互作用】

合并用药对瑞舒伐他汀的作用

转运蛋白抑制剂：瑞舒伐他汀是某些转运蛋白的底物，包括肝摄取转运蛋白 OATP1B1 和外排转运蛋白 BCRP。本品与上述转运蛋白和制剂的医疗产品联合使用时，可能导致瑞舒伐他汀血浆浓度升高和肌病（包括横纹肌溶解症）风险增加。尽管考虑本品替代替尼泊酸治疗时，可能同时中止产品治疗。上述药品与本品联合使用不可预测，应谨慎患者联合给药的获益与风险以及从本品进行剂量调整。

环孢素：本品与环孢素联合使用（瑞舒伐他汀）的 AUC 比在健康志愿者中所观察的平均高 7 倍（与服用本品相同的剂量）。合用不影响环孢素的血浆浓度。本品禁用于同时接受环孢素治疗的患者。

蛋白酶抑制剂：尽管蛋白酶抑制剂的代谢不尚明确，但同时服用蛋白酶抑制剂可能大增加瑞舒伐他汀的暴露量。在治疗代偿期研究中，健康志愿者同时服用本品 10 mg 与含有蛋白酶抑制剂的非那韦制剂（300mg 阿扎那韦 + 1100 mg 利托那韦），结果显示瑞舒伐他汀的 AUC 和 Cmax 值分别升高了 3 倍和 7 倍。基于预期的瑞舒伐他汀暴露量增加，调整本品剂量后，合用蛋白酶抑制剂的剂量请见【注意事项】。

吉非贝齐和其他脂蛋白产品：本品与吉非贝齐同用，可使瑞舒伐他汀的 Cmax 和 AUC 增加 2 倍。吉非贝齐的相互作用研究的数据，预计本品与非贝特类药代动力学相互作用，但可能发生药效学相互作用。

吉非贝齐、非贝特类，其它贝特类和胆汁酸类[剂量 (g/L) 1.5 g/L]的烟酸与 HMG-CoA 还原酶抑制剂合用使肌病发生的危险增加，这可能由于它们单独给药的可能引起肌病。

依折麦布：高密度脂蛋白受体试中，本品 10 mg 和依折麦布 10 mg 的合用导致瑞舒伐他汀 AUC 增加 1.2 倍，不能排除本品与依折麦布之间药效学相互作用可能出现的不良反应。

抗酸药：同时给本品和一种含氯化镁的抗酸药混悬液，可使瑞舒伐他汀的血浆浓度降低约 50%，如果在服用本品 2 小时后给予抗酸药，这种影响可减低。这种药物相互作用的临床意义尚未研究。

红霉素：本品与红霉素合用导致瑞舒伐他汀的 AUC 下降 20%、Cmax 下降 30%。这两种相互作用可能是由红霉素引起的胃肠道运动减弱所致。

细胞色素 P450 酶抑制剂：体外和体内研究的资料显示，瑞舒伐他汀既非细胞色素 P450 同工酶的抑制剂，也不是诱导剂。另外，瑞舒伐他汀是这些酶的弱底物，瑞舒伐他汀与氟康唑（CYP 2C9 和 CYP 3A4 的一种抑制剂）或酮康唑（CYP 2C9 和 CYP 3A4 的一种抑制剂）之间不存在具有临床相关性的相互作用。

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生包括横纹肌溶解症在内的严重的不良反应，建议避免。

与已增加本品暴露量的药物合用时，应进行剂量调整。预期暴露量 (AUC) 增加约 2 倍或更高时，本品的起始剂量为 5 mg 每日一次。

调整剂量的最小剂量增加量，以确保瑞舒伐他汀预期暴露量不超过最大推荐剂量下的暴露量。

已发表的试验中有关合用对瑞舒伐他汀剂量调整的用量 (AUC；按降序排序)

相互作用药物的给药方案	瑞舒伐他汀	瑞舒伐他汀
包泡剂 75 mg BD ^a 外 6 个月	10 mg OD, 10 天	7.1 倍 ^b

阿托伐他汀 300 mg/BID^c 利托那韦 100 mg OD, 8 天 Simeprevir 150mg OD, 7 天

洛匹那韦 400 mg/BID^c 利托那韦 100 mg BID, 17 天 氯地格雷 300 mg/BID^c 高危，24 小时后维替利特 75mg

吉非贝齐 600 mg BD, 7 天 艾曲泊帕 75 mg OD, 5 天

达芦那韦 600 mg/BID^c 利托那韦 200 mg BID, 7 天 替拉莫司 500 mg/BID^c 利托那韦 200 mg BID, 11 天 替米沙坦 400 mg/BID^c 利托那韦 200 mg BID, 11 天

依折麦布 10 mg OD, 14 天 福沙那韦 700 mg/BID^c 利托那韦 200 mg BID, 8 天 阿格列汀 Albiglutide 0.3 mg, 7 天

水飞腾素 140 mg TD, 7 天 非洛地平 77 mg OD, 7 天 利福平 450 mg OD, 7 天

酮康唑 200 mg BD, 7 天 奥美拉唑 200 mg OD, 11 天 红霉素 500 mg QD, 7 天 黄芩苷 50 mg OD, 14 天

^a文中所示的 x 倍变化是数据代表合并用药和单独使用瑞舒伐他汀的简单比值，文中所示 % 变化代表相对于单独使用瑞舒伐他汀的差异 %。

^b 分别以 “ \times ”、“ \ddagger ” 和 “ $\ddagger\ddagger$ ” 表示增加、不变和减少。

^c 已进行应用药品不同剂量的数据相互作用研究，本表所示数据为最显著值。

OD = 每日一次；QD = 每日两次；BD = 每日三次；TD = 每日四次。

瑞舒伐他汀对合用药物的作用

维生素 E 抗拮抗剂：同其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂一样，同时使用维生素 K 拮抗剂（如：华法林或其类似物抗凝剂）的患者，开始治疗本品或剂量增加本品剂量可能导致出血倾向增加（INR 升高）。本品与本品合用时，应监测 INR 降低。在这种情况下，适当检测 INR 是需要的。

口服避孕药 / 激素替代治疗 (HRT)：同时使用本品和口服避孕药，便可能雌激素和孕激素的 AUC 分别增加 26% 和 36%，并选择口服避孕药剂量时应考虑这些药物浓度的升高。尚无资料说明本品和 HRT 的受试者的代偿力学数据，因此，不能排除存在类似的相互作用。例如，在治疗试验中，这种联合用药很广泛，且由单用者引起。

其他药物：

根据目前专门的药物相互作用研究的数据，估计本品与他莫辛不存在有临床相关的相互作用。

西地那非：尚未开展瑞舒伐他汀与西地那非药物相互作用的研究。与其他他汀类药物一样，瑞舒伐他汀和西地那非合用的上市后研究中，已报告出现肌肉相关事件（包括横纹肌溶解症）。

因此，不准推荐瑞舒伐他汀与西地那非合用。如果可能，建议暂时停止瑞舒伐他汀治疗。如果合用不可避免，应密切观察患者进行监测。

其他的他汀类可能产生相互作用的药物包括：泰利霉素、奈法唑酮、胺碘酮等。

儿童患者：仅在成人实施了相关作用研究，有关儿童人群的相互作用信息尚未可知。

药物过量：本品过量时没有特殊的治疗方法。一旦发生过量，应给予对症治疗，需要时采用支持性措施。应监测肝功能和 CK 水平。血液透析可能没有明显疗效。

【药理毒理】

药理作用

瑞舒伐他汀是一种选择性、竞争性的 HMG-CoA 还原酶抑制剂。HMG-CoA 还原酶是 3-羟-3-甲戊二酰辅酶 A 转变成甲戊酸过程中的关键酶。甲戌丙酸是胆固醇的前体，动物试验与细胞培养试验结果显示，瑞舒伐他汀能降低肝细胞的总胆固醇、LDL-ApoB、非 HDL-C、TG、升高 HDL-C、TG 水平，对于纯合子与杂合子型高胆固醇血症患者、非家族性高胆固醇血症患者、混合型血脂异常患者，瑞舒伐他汀能降低总胆固醇、LDL-ApoB、非 HDL-C、TG 水平。瑞舒伐他汀能降低总胆固醇、TG、升高 HDL-C、TG 水平，对于纯合子与杂合子型高胆固醇血症患者、非家族性高胆固醇血症患者、混合型血脂异常患者，瑞舒伐他汀能增加细胞表面的肝 LDL 受体数量，由此增强对 LDL 的摄取和分解代谢，并抑制肝脏 VLDL 合成，从而减少 VLDL 和 LDL 的颗粒的数量。

对于纯合子与杂合子型高胆固醇血症患者、非家族性高胆固醇血症患者、混合型血脂异常患者，瑞舒伐他汀能降低总胆固醇、LDL-ApoB、非 HDL-C、TG 水平。瑞舒伐他汀能降低总胆固醇、TG、升高 HDL-C、TG 水平，对于纯合子与杂合子型高胆固醇血症患者、非家族性高胆固醇血症患者、混合型血脂异常患者，瑞舒伐他汀能增加细胞表面的肝 LDL 受体数量，由此增强对 LDL 的摄取和分解代谢，并抑制肝脏 VLDL 合成，从而减少 VLDL 和 LDL 的颗粒的数量。

对于纯合子与杂合子型高胆固醇血症患者、非家族性高胆固醇血症患者、混合型血脂异常患者，瑞舒伐他汀能降低总胆固醇、LDL-ApoB、非 HDL-C、TG 水平。瑞舒伐他汀能降低总胆固醇、TG、升高 HDL-C、TG 水平，对于纯合子与杂合子型高胆固醇血症患者、非家族性高胆固醇血症患者、混合型血脂异常患者，瑞舒伐他汀能增加细胞表面的肝 LDL 受体数量，由此增强对 LDL 的摄取和分解代谢，并抑制肝脏 VLDL 合成，从而减少 VLDL 和 LDL 的颗粒的数量。

药理研究

中枢神经系统活性

几个动物类别的大鼠试验中发现 CNS 血管损害，可见血管周围出血、水肿、血管周围单核细胞浸润。与本物种结构相似的一个药物，在大鼠全身暴露量相当于人每天推算剂量 4 倍时降低脑组织的剖面量，出现剂量相关的神经退化变性（如脑膜炎-脑脊髓炎 Wallerian 变性）。

1 只雄性大鼠口服给予瑞舒伐他汀 90 mg/kg 每天 (按 AUC 推算)，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 100 倍，第 24 天可见死亡而未见出血。可见脉络膜间质出血、出血和部分坏死。大鼠给予口服瑞舒伐他汀 60 mg/kg 每天 (按 AUC 推算)，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 20 倍，连续 52 周，可见角膜浑浊。大鼠给予给予瑞舒伐他汀 30mg/kg 每天 (按 AUC 推算)，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 60 倍，连续 12 周，可见白内障发生。大鼠给予给予瑞舒伐他汀 90 mg/kg 每天 (按 AUC 推算)，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 120 倍，连续 52 周，可见视网膜发育不良和视网膜脱落。大鼠给予给予瑞舒伐他汀 30mg/kg 每天 (按 AUC 推算)，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 300 倍 (按 AUC 推算)，全身体露量相当予人 40mg/kg 天的 20 倍和 10 倍。同类药物也可见类似副作用。

遗传毒性

瑞舒伐他汀在 Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、CHL 细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验中的结果均为阴性。

生殖毒性

在大鼠生育力试验中，雄性大鼠在交配前 9 周至交配期间、雌性大鼠在交配前 2 周至妊娠第 7 天经口给予 5.15-15.0 mg/kg 每天，最高剂量 (按 AUC 推算，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 10 倍)，未见生育力的不良影响。大鼠经口给予瑞舒伐他汀 30mg/kg 每天连续 1 周，睾丸内可见巨细胞细跑 (Spermatogonial cell)，瑞舒伐他汀给予瑞舒伐他汀 30mg/kg 每天连续 6 个月，可见精细胞萎缩、精子畸形、精子死亡。皮下剂量在大鼠中 \leq 25mg/kg 每天、家兔 \leq 3mg/kg 每天未见致畸性 (分别按 AUC 和体表面积推算，与人 40mg/kg 天暴露量相当)。

致突变性

在大鼠 10 周致突变试验中，经口给药剂量为 5.15-15.0 mg/kg 每天，高剂量 (按 AUC 推算，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 10 倍) 可见胎仔体重增加、骨化延迟。

大鼠自妊娠第 7 天至乳头第 21 天 (家兔) 经口给予 2.10-10.50 mg/kg 每天，高剂量 (按体表面积推算，大鼠于 40mg/kg 天的 12 倍) 可见幼鼠存活率降低、家兔自妊娠第 6 天至乳头第 18 天 (家兔) 经口给予 0.3-1.3 mg/kg 每天 (按体表面积推算，与人 40mg/kg 天相当)，可见胎仔存活率降低，母体动物死亡。瑞舒伐他汀在大鼠中在剂量 \leq 25mg/kg 每天、家兔 \leq 3mg/kg 每天未见致畸性 (分别按 AUC 和体表面积推算，与人 40mg/kg 天暴露量相当)。

致畸性

在大鼠 10 周致突变试验中，经口给药剂量为 2.10-10.50 mg/kg 每天，20.60-80.00 mg/kg 每天 (按 AUC 推算，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 20 倍) 剂量组雌性动物可见子宫重量发生显著升高，低剂量下未见发生率高。

在小鼠 107 周致畸性试验中，经口给药剂量为 10-60-200mg/kg 每天 (按 AUC 推算，全身体露量相当予人 40mg/kg 天暴露量的 20 倍) 剂量组动物可见肝细胞肿瘤/癌的发生率增加，低剂量下未见发生率高。

【药代动力学】

在国际范围的药代动力学研究结果：

吸收：本品吸收迅速，经口服吸收达到平衡，绝对生物利用度为 20%。

分布：瑞舒伐他汀在大鼠的分布半寿期为 12 小时，肝清除的主要部位。瑞舒伐他汀的分布半寿期在大鼠中 \approx 14 小时，瑞舒伐他汀的分布半寿期在人 (主要为白种人) 中 \approx 12 小时，肝清除的主要部位。

代谢：瑞舒伐他汀在人有有限的代谢 (约 10%)，用人肝细胞微粒体的生物活性研究显示，瑞舒伐他汀的代谢主要通过 CYP 450 代谢底物。参与代谢的主要同工酶为 CYP 2C9, 2C19, 3A4 和 2D6 参与代谢的程度较低。已知的代谢产物为 N 位去甲基和内酯代谢物，N 位去甲基代谢物的活性比瑞舒伐他汀低 50%。而内酯代谢物被认为在体内无活性。

排泄：约 90% 的瑞舒伐他汀以原形或经酶代谢 (即经吸收的未吸收的活性物质)，其余部分通过尿液排出，尿中约 5% 为原形。血浆消除半减期约为 19 小时。清半月消除半减期增加而延长，血浆消除半减期的平均时间为 50 小时 (变异系数为 21.7%)。和其它 HMG-CoA 还原酶抑制剂一样，肝脏对瑞舒伐他汀的摄取涉及转运蛋白 OATP-C 和转运蛋白 MDR2 对瑞舒伐他汀的清除起重要作用。

线性：瑞舒伐他汀的全身暴露量暴露量比例增加 50%，而给予后的药代动力学参数不变。

口服剂量中仅约 10% 的瑞舒伐他汀经肝代谢，主要是 N 位去甲基。

特殊人群：

年龄和性别：年龄或性别对于瑞舒伐他汀的药代动力学不产生有临床意义的影响。

肾功能不全：在一项对不同程度肾功能患者进行的研究中，没有证据显示 Child-Pugh 评分与肾功能不全相关的药物暴露量有升高。对于 Child-Pugh 评分 8 和 9 的患者，他们的瑞舒伐他汀暴露量比 Child-Pugh 评分 6 和 7 的患者增加 2 倍。对于那些 Child-Pugh 评分 12 或以上的患者，他们的瑞舒伐他汀暴露量比 Child-Pugh 评分 6 和 7 的患者增加 3 倍。1-N 位去甲基代谢物的血药浓度增加 9-10 倍。透析患者的瑞舒伐他汀的总暴露量浓度峰 (Cmax) 约为非透析患者血药浓度的 2 倍。人群药代动力学分析显示，在高加索人和黑人中，药代动力学几乎没有差异。

在中国进行的中国健康志愿者药代动力学研究的结果：

本研究对 10, 20 嘉善瑞舒伐他汀片单次给药和多次给药后的中国健康志愿者的药代动力学参数进行了测定。单次给药后，Imax 中位值的范围在 2.5-5 小时，随后半数降低。半衰期 (t_{1/2}) 为 11-12 小时左右，多次给药的第 3 天，血药浓度达到稳态，多次给药后的药物浓度极低，且与剂量无关。

本研究对之前在新加坡和美国完成的有关中国健康志愿者的药代动力学研究，确定了瑞舒伐他汀在中国健康志愿者的药代动力学参数。在这个研究中，瑞舒伐他汀的药代动力学参数相似。

【贮藏】

【包装】 采用铝箔袋、聚酰胺/聚丙烯/聚氯乙烯复合膜/铝复合膜/硬塑盒/聚丙烯冷压冲成固体/固体药用复合硬塑盒。

7 盒/板 (2 板/盒, 4 盒/板, 4 盒/盒, 5 盒/盒)。

【有效期】 36 个月。

【执行标准】 YH016242017

【批准文号】 国药准字 H20080670

【上市许可持有人】

公司名称：南京正大天晴制药有限公司

生产地址：南京经济技术开发区恒广路 9 号

邮政编码：210038

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85503122

网址：www.njcttc.com

【生产企业】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司

生产地址：南京经济技术开发区恒广路 9 号

邮政编码：210038

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85503122

网址：www.njcttc.com

【药品批准文号】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司

生产地址：南京经济技术开发区恒广路 9 号

邮政编码：210038

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85503122

网址：www.njcttc.com

【禁忌】

◎ 南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.