

核准日期：2007 年 04 月 27 日

修改日期：2010 年 06 月 05 日；2012 年 09 月 25 日；2013 年 10 月 29 日；2014 年 07 月 11 日；  
2014 年 12 月 29 日；2015 年 07 月 01 日；2016 年 01 月 16 日；2016 年 09 月 02 日；2017 年 09  
月 18 日；2018 年 04 月 02 日；2019 年 08 月 26 日；2020 年 01 月 08 日；2020 年 05 月 12 日；  
2020 年 05 月 26 日；2020 年 07 月 01 日；2020 年 12 月 01 日；2021 年 07 月 29 日；2022 年 08  
月 01 日；2023 年 08 月 22 日；2024 年 04 月 23 日

## 阿托伐他汀钙片说明书

请仔细阅读说明书并在医师或药师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：阿托伐他汀钙片

商品名称：立普妥®

英文名称：Atorvastatin Calcium Tablets

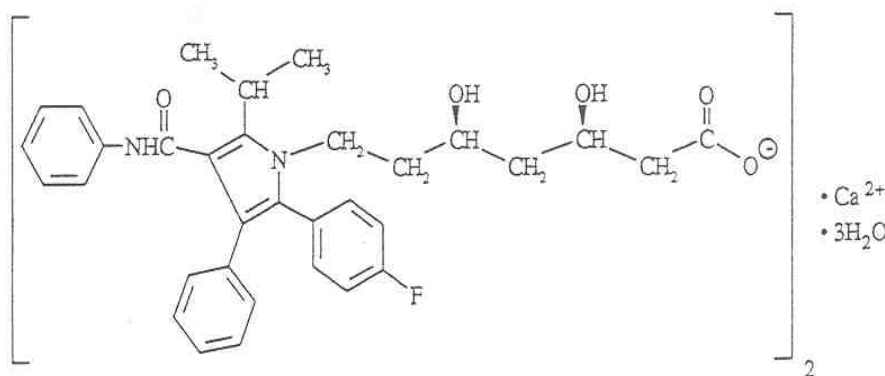
汉语拼音：Atuofatatinggai Pian

### 【成份】

本品活性成份为阿托伐他汀钙。

化学名称：[R-(R\*,R\*)]-2-(4-氟苯基)-β,δ-二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯胺基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐(2:1)三水合物。

化学结构式：



分子式：(C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Ca•3H<sub>2</sub>O

分子量：1209.42

辅料：碳酸钙、微晶纤维素、乳糖一水合物、交联羧甲基纤维素钠、聚山梨酯 80、羟丙基纤维素、硬脂酸镁、欧巴代白色 YS-1-7040 (羟丙甲纤维素，聚乙二醇，滑石粉，二氧化钛)、

二甲基硅油乳液、小烛树蜡。

## 【性状】

本品为白色椭圆形薄膜衣片。

## 【适应症】

### **高胆固醇血症**

原发性高胆固醇血症患者，包括家族性高胆固醇血症(杂合子型)或混合型高脂血症(相当于Fredrickson分类法的IIa和IIb型)患者，如果饮食治疗和其它非药物治疗疗效不满意，应用本品可治疗其总胆固醇(Total cholesterol, TC)升高、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高、载脂蛋白B(Apolipoprotein B, Apo B)升高和甘油三酯(Triglycerides, TG)升高。

在纯合子家族性高胆固醇血症(Homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH)患者，阿托伐他汀钙可与其它降脂疗法(如低密度脂蛋白血浆透析法)合用或单独使用(当无其它治疗手段时)，以降低总胆固醇(TC)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。

### **冠心病**

冠心病或冠心病等危症(如：糖尿病，症状性动脉粥样硬化性疾病等)合并高胆固醇血症或混合型血脂异常的患者，本品适用于：降低非致死性心肌梗死的风险、降低致死性和非致死性卒中的风险、降低血管重建术的风险、降低因充血性心力衰竭而住院的风险、降低心绞痛的风险。

## 【规格】

(1) 10mg; (2) 20mg; (3) 40mg (按C<sub>33</sub>H<sub>35</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>计)

## 【用法用量】

病人在开始本品治疗前，应进行标准的低胆固醇饮食控制，在整个治疗期间也应维持合理膳食。应根据低密度脂蛋白胆固醇基线水平、治疗目标和患者的治疗效果进行剂量的个体化调整。

常用的起始剂量为10 mg 每日一次。剂量调整时间间隔应为4周或更长。本品最大剂量为80 mg 每日一次。阿托伐他汀每日用量可在一天内的任何时间一次服用，并不受进餐影响。

### 原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症的治疗

大多数患者服用阿托伐他汀钙10 mg，每日一次，其血脂水平可得到控制。治疗2周内可见明显疗效，治疗4周内可见最大疗效。长期治疗可维持疗效。

### 纯合子型家族性高胆固醇血症的治疗

对于纯合子型家族性高胆固醇血症患者，本品的推荐剂量是10~80 mg/日。阿托伐他汀钙应作为其它降脂治疗措施(如低密度脂蛋白(LDL)血浆透析法)的辅助治疗。或当无这些治

疗条件时，本品可单独使用。

#### 肾功能不全患者用药剂量

肾脏疾病既不会对本品的血浆浓度产生影响，也不会对其降脂效果产生影响，所以无需调整剂量。

#### 患者服用环孢素，克拉霉素、伊曲康唑、乐特莫韦或特定蛋白酶抑制剂患者的剂量

在使用环孢素或人免疫缺陷病毒（Human immunodeficiency virus, HIV）蛋白酶抑制剂（替拉那韦+利托那韦）或丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus, HCV）蛋白酶抑制剂（格来瑞韦+匹仑司韦）或乐特莫韦与环孢素联合用药治疗的患者中，应避免使用立普妥治疗。在使用洛匹那韦联合利托那韦治疗的人免疫缺陷病毒患者中，使用最低必要剂量的立普妥。对于使用克拉霉素、伊曲康唑、依巴司韦+格佐普韦，或使用沙奎那韦联合利托那韦、达芦那韦联合利托那韦、福沙那韦、福沙那韦联合利托那韦或乐特莫韦治疗人免疫缺陷病毒的患者，立普妥的治疗剂量应限于 20 mg 之内，并推荐进行适当的临床评估，以确保使用立普妥的最低必要剂量。在使用人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂奈非那韦或波西普韦的患者中，立普妥的治疗剂量限制于 40 mg 之内（见【注意事项】和【药物相互作用】）。

### 【不良反应】

下列重要不良反应在下文和标签的其他部分进行描述：

肌病与横纹肌溶解（见【注意事项】）

免疫介导的坏死性肌病（见【注意事项】）

肝酶异常（见【注意事项】）

糖化血红蛋白（HbA1c）和空腹血清葡萄糖水平升高（见【注意事项】）

### 临床试验经验

临床试验实施过程中受试者病情复杂，因此两种不同药物在临床试验中获得的不良反应发生率不能直接进行比较，同时可能不能反映实践中不良反应的发生率。

立普妥安慰剂对照临床试验共纳入 16066 名患者（立普妥 n=8755，安慰剂 n=7311，年龄从 10 岁到 93 岁，39%为女性；91%为白人，3%为黑人，2%为亚洲人，4%为其他人种），中位治疗期为 53 周。导致患者停药且立普妥组发生率高于安慰剂组最常见的 5 种不良反应分别是：肌痛（0.7%）、腹泻（0.5%）、恶心（0.4%）、丙氨酸氨基转移酶（Alanine aminotransferase, ALT）升高（0.4%）和其他肝酶升高（0.4%）。

表 1 总结了 17 项安慰剂对照试验中 8755 名接受立普妥治疗的患者发生率≥2%且高于安慰剂组的不良反应。

表 1. 任何剂量立普妥治疗的患者中发生率≥2%且高于安慰剂组的临床不良反应

不良反应*	%安慰剂 N=7311	% 10 mg N=3908	% 20 mg N=188	% 40 mg N=604	% 80 mg N=4055	%所有剂 量 N=8755
鼻咽炎	8.2	12.9	5.3	7.0	4.2	8.3

关节痛	6.5	8.9	11.7	10.6	4.3	6.9
腹泻	6.3	7.3	6.4	14.1	5.2	6.8
四肢痛	5.9	8.5	3.7	9.3	3.1	6.0
泌尿道感染	5.6	6.9	6.4	8.0	4.1	5.7
消化不良	4.3	5.9	3.2	6.0	3.3	4.7
恶心	3.5	3.7	3.7	7.1	3.8	4.0
骨骼肌痛	3.6	5.2	3.2	5.1	2.3	3.8
肌肉痉挛	3.0	4.6	4.8	5.1	2.4	3.6
肌痛	3.1	3.6	5.9	8.4	2.7	3.5
失眠	2.9	2.8	1.1	5.3	2.8	3.0
咽喉痛	2.1	3.9	1.6	2.8	0.7	2.3

在安慰剂对照研究中报告的其它不良反应包括：

**全身：** 身体不适、发热；

**消化系统：** 腹部不适、嗝气、胃肠胀气、肝炎、胆汁淤积；

**肌肉骨骼系统：** 骨骼肌痛、肌肉疲劳、颈痛、关节肿胀；

**营养和代谢系统** 天冬氨酸氨基转移酶（Aspartate aminotransferase, AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、肝功能检查异常、血碱性磷酸酶升高、肌酸磷酸激酶升高、高血糖；

**神经系统：** 梦魇；

**呼吸系统：** 鼻衄；

**皮肤及附属物：** 荨麻疹；

**特殊感觉：** 视物模糊、耳鸣；

**泌尿生殖系统：** 尿白细胞阳性。

#### 肝酶检查值升高

在临床试验中，服用立普妥治疗的患者中有 0.7% 的患者血清转氨酶持续升高（定义为 2 次或以上超过正常上限[U<sub>LN</sub>] 3 倍以上）。这些异常的发生率在 10、20、40 和 80 mg 剂量下分别为 0.2%、0.2%、0.6% 和 2.3%。

在临床试验中，1 名患者发生黄疸。其他肝酶检查值升高的患者没有发现与其相关的黄疸或其它临床体征或症状。减量、中断药物治疗或停药之后，转氨酶水平恢复到或接近治疗前水平，并且无后遗症。在 30 名患者中，18 名肝酶持续升高的患者继续接受减量的立普妥治疗。

#### 治疗新目标研究 (Treating to New Targets Study, TNT)

治疗新目标研究 (TNT) (见【临床试验】) 涉及了 10001 名有临床证据的冠心病患者 (年龄范围 29-78 岁, 19% 为女性; 94% 为白人, 3% 为黑人, 1% 为亚洲人, 2% 为其他), 每日接受立普妥 10 mg (n=5006) 或 80 mg (n=4995) 治疗。在随访中位值年限为 4.9 年期间, 高剂量立普妥组中发生严重不良反应 (1.8%) 和因不良反应停药 (9.9%) 的患者多

于低剂量组（分别为 1.4% 和 8.1%）。立普妥 80 mg 治疗组有 1.3% 的患者发生转氨酶持续升高（在 4-10 天内 2 次达到或超过正常上限 3 倍），而立普妥 10 mg 组有 0.2% 的患者。高剂量立普妥组中肌酸激酶升高（达到或超过正常上限 10 倍）的发生率（0.3%）高于低剂量立普妥组（0.1%）。

#### *强化降胆固醇治疗预防卒中研究 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)*

强化降胆固醇治疗预防卒中研究（SPARCL）共纳入4731名无冠心病临床证据但近6个月内有卒中或短暂性脑缺血发作(Transient Ischemic Attack, TIA)病史的患者（年龄21~92岁，40%为女性；93%为白人，3%为黑人，1%为亚洲人，3%为其他），接受立普妥80mg（N=2365）或安慰剂（N=2366）治疗，随访中位值年限为4.9年。立普妥组患者天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高（在4~10天内2次超过正常上限 3 倍以上）发生率（0.9%）高于安慰剂组（0.1%）。肌酸激酶升高（超过正常值上限10倍以上）很罕见，但立普妥组发生率（0.1%）高于安慰剂组（0.0%）。糖尿病作为不良反应在立普妥组和安慰剂组分别有6.1%和3.8%报告（见【注意事项】）。

事后分析显示，与安慰剂组相比，立普妥80mg组患者缺血性卒中发生率降低（9.2% vs. 11.6%），出血性卒中发生率升高（2.3% vs. 1.4%）。立普妥组和安慰剂组致死性出血性卒中发生率相似，分别为17人和18人。立普妥组非致死性出血性卒中发生率显著高于安慰剂组，分别为38人和16人。研究前有出血性卒中病史的患者可能在研究过程中导致出血性卒中发病风险增加（立普妥组16% vs. 安慰剂组4%）。

#### **杂合子型家族性高胆固醇血症（HeFH）儿童患者立普妥临床研究中的不良反应**

在一项对 HeFH 儿童患者（年龄为 10 岁至 17 岁）（n=140，31%为女孩；92%为白人，1.6%为黑人，1.6%为亚洲人，4.8%为其他）进行的 26 周对照研究中，立普妥 10 mg~20 mg/日（作为饮食疗法的辅助治疗，以降低总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和载脂蛋白 B 水平）的安全性和耐受性与安慰剂相似（见【药代动力学】，【临床试验】，【注意事项】和【儿童用药】）。

#### **上市后报告**

以下不良反应来自立普妥批准上市应用后的报告。因为上市后不良反应报告为患者主动报告，并且不确定实际用药人群数量，因此无法计算这些不良反应的确切发生率，同时这些不良反应与药物之间的因果关系也无法确定。

*胃肠道系统疾病：胰腺炎*

*全身性疾病：疲劳*

*肝胆系统疾病：致死性和非致死性肝衰竭*

*免疫系统疾病：速发严重过敏反应*

*损伤：肌腱断裂*

*各种肌肉骨骼及结缔组织疾病：横纹肌溶解、肌炎。*

偶有与使用他汀类药物有关的免疫介导性坏死性肌病的报告。

**神经系统疾病：**头晕、外周神经病变。

有与所有他汀类药物使用相关的认知功能障碍（例如，记忆力减退、健忘、失忆、记忆障碍、意识模糊）的罕见报告。认知功能障碍通常不严重，并且停用他汀类药物可以恢复，症状发生的时间（1 天至数年）和症状消退的时间（中位时间为 3 周）不等。

**精神病类：**抑郁

**呼吸系统疾病：**间质性肺病

**皮肤及皮下组织类疾病：**血管神经性水肿、大疱疹（包括多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症）

**内分泌系统疾病：**他汀类药品的上市后监测中有高血糖反应、糖耐量异常、糖化血红蛋白水平升高、新发糖尿病、血糖控制恶化的报告，部分他汀类药品亦有低血糖反应的报告

### 【禁忌】

1. 急性肝衰竭或失代偿性肝硬化（见【注意事项】）
2. 对阿托伐他汀或立普妥任何辅料过敏。已有超敏反应的报告，包括速发严重过敏反应、血管神经性水肿、多形性红斑、Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解症

### 【注意事项】

#### 1. 肌病与横纹肌溶解

立普妥可引起肌病（肌肉痛、压痛或无力伴肌酸激酶（CK）升高和横纹肌溶解）。使用他汀类药物（包括立普妥）后已发生因横纹肌溶解引起的继发于肌红蛋白尿的急性肾损伤罕见导致死亡。

#### 肌病的风险因素

肌病的风险因素包括年龄  $\geq 65$  岁、未控制的甲状腺功能减退症、肾功能损害、与某些其他药物（包括其他降脂治疗）合并使用和立普妥剂量升高（见【药物相互作用】和【老年用药】）。

#### 预防或降低肌病和横纹肌溶解风险的措施

由于细胞色素 P450 酶 3A4 (CYP3A4) 和/或转运蛋白（例如乳腺癌耐药蛋白[BCRP]、有机阴离子转运多肽 [OATP1B1/OATP1B3] 和 P 糖蛋白 [P-gp]）受到抑制，立普妥暴露量可能因药物相互作用而增加，导致肌病和横纹肌溶解的风险增加。不建议环孢素、吉非罗齐、替拉那韦+利托那韦、格来瑞韦+匹仑司韦、特拉匹韦与立普妥联合用药。对于使用某些抗病毒、唑类抗真菌药或大环内酯类抗生素药物的患者，建议调整立普妥剂量（见【用法用量】）。阿托伐他汀与调剂量的烟酸 ( $> 1$  g/天)、贝特类、秋水仙碱和雷迪帕韦加索非布韦联合给药时，报告了肌病/横纹肌溶解病例。应考虑使用这些药物的获益是否超过肌病和横纹肌溶解的风险增加（见【药物相互作用】）。

在服用立普妥的患者中，不建议同时摄入大量（每日超过 1.2 L）葡萄柚汁（见【药物相互作用】）。

如果发生 CK 水平显著升高或确诊或疑似肌病，则停用立普妥。如果停用立普妥，肌肉症

状和 CK 升高可能会消退。如果患者存在急性或严重疾病（例如，脓毒症；休克；重度血容量不足；大手术；创伤；重度代谢、内分泌或电解质紊乱；或不受控制的癫痫），发生继发于横纹肌溶解的肾衰竭风险较高，应暂时停用立普妥。

告知患者在开始或增加立普妥剂量时存在肌病和横纹肌溶解的风险。指导患者及时报告任何不明原因的肌肉痛、压痛或无力，尤其是伴有不适或发热时。

## 2. 免疫介导的坏死性肌病

偶有与使用他汀有关的免疫介导性坏死性肌病（Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM）（一种自身免疫性肌病）的报告，包括给予相同或不同他汀类药物时复发的报告。IMNM 的特征为：近端肌无力和血清肌酸激酶升高（停用他汀后症状仍然存在）；抗 羟甲基戊二酰辅酶 A（HMG CoA）还原酶抗体阳性；肌肉活检显示坏死性肌病；应用免疫抑制剂治疗后改善。可能需要进行额外的神经肌肉和血清学检查。可能需要免疫抑制剂治疗。如果疑似出现 IMNM，则停用立普妥。

## 3. 肝功能异常

已有使用立普妥后血清转氨酶升高的报告（见【不良反应】）。在大多数情况下，这些变化在开始给药后不久出现，是一过性的，不伴有症状，随着继续治疗或短暂治疗中断后消退或改善。在临床试验中，服用立普妥治疗的患者中约有 0.7% 的患者血清转氨酶持续升高至超过正常上限（ULN）3 倍以上。在接受他汀类药物治疗（包括立普妥）患者的上市后报告中，罕见发生致死性或非致死性肝功能衰竭。

过量饮酒和/或曾有肝脏疾病史患者发生肝损伤的风险可能增加，应慎用。

开始立普妥治疗之前以及之后有临床指征时，考虑进行肝酶检测。急性肝衰竭或失代偿性肝硬化患者禁用立普妥（见【禁忌】）。如果发生严重的肝损伤伴有临床症状和/或高胆红素血症或黄疸，应立即停用立普妥。

在慢性酒精性肝病中，立普妥的血浆浓度显著增加。在 Childs-Pugh A 患者中，C<sub>max</sub> 和 AUC 均增加了 4 倍。在 Childs-Pugh B 患者中，C<sub>max</sub> 和 AUC 分别增加了 16 倍和 11 倍。急性肝衰竭或失代偿性肝硬化患者禁用立普妥（见【禁忌】和【药代动力学】-特殊人群）。

## 4. HbA1c 和空腹血清葡萄糖水平升高

有报道显示，他汀类药物（包括立普妥）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。患者应优化生活方式，包括定期锻炼、保持健康体重和选择健康食物。

## 5. 肾功能不全

肾功能不全是肌病和横纹肌溶解的风险因素。监测所有肾功能不全患者是否出现肌病。肾功能不全不影响立普妥的血浆浓度，因此肾功能不全患者无需调整剂量（见【药代动力学】-特殊人群）。

## 6. 近期有出血性卒中的患者接受立普妥 80 mg 治疗后出血性卒中的风险增加

强化降胆固醇治疗预防卒中研究（SPARCL）共纳入 2365 名近 6 个月内有脑卒中或短暂性脑缺血发作但没有冠心病的成人患者，接受立普妥 80mg 治疗。该研究事后分析显示，立普妥 80mg 组患者出血性卒中发生率高于安慰剂组（分别为 55 人[2.3%]和 33 人[1.4%]；HR=1.68；95% CI: 1.09-2.59；p=0.0168），两组患者致死性出血性卒中发生率相似（立普妥和安慰剂组分别为 17 人和 18 人），立普妥组非致死性出血性卒中发生率（38 人，1.6%）高于安慰剂组（16 人，0.7%）。立普妥组出血性卒中发生率较高与研究开始时患者的某些基线特征（包括出血性卒中和腔隙性卒中）有关（见【不良反应】）。在近期有出血性卒中的患者中应考虑使用立普妥 80 mg 治疗的风险/获益。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

**妊娠可能对胎儿造成损害。使用立普妥治疗期间不建议哺乳。**

#### 妊娠

##### 风险总结

确认妊娠后停用立普妥。或者考虑具体患者的持续治疗需求。立普妥可降低胆固醇合成，并可能降低衍生自胆固醇的其他生物活性物质的合成；因此，根据其作用机制，妊娠女性服用立普妥时可能对胎儿造成损害。此外，妊娠期间通常不需要治疗高脂血症。动脉粥样硬化是一种慢性过程，在妊娠期间停用降脂药物对大多数患者原发性高脂血症的长期治疗结果影响应该不大。

过去数十年中，根据妊娠女性使用他汀类药物的病例系列和前瞻性与回顾性观察性队列研究的现有数据，未发现重大先天性畸形的药物相关风险。妊娠女性使用立普妥的前瞻性和回顾性观察性队列研究的已发表数据不足以确定是否存在药物相关的流产风险（见数据）。在动物生殖研究中，妊娠大鼠或兔子经口给予阿托伐他汀，当最高剂量分别为人类暴露量（即人最大推荐剂量（MRHD，80 mg））的 30 倍和 20 倍时（依据体表面积（ $\text{mg}/\text{m}^2$ ）计算），未观察到不良发育影响。在妊娠和哺乳期间使用阿托伐他汀的大鼠中，当剂量大于或等于 6 倍人最大推荐剂量时观察到产后幼崽生长减慢和发育迟缓（见数据）。

对于符合适应症的人群，出现重大出生缺陷和流产的预计背景风险未知。在美国普通人群中，临床确认妊娠中发生重大出生缺陷和流产的预计背景风险分别为 2 - 4% 和 15 - 20%。

#### 数据

##### 人体数据

在一项比较 1152 名暴露于他汀类药物的妊娠女性与 886996 名对照的 Medicaid 队列关联研究中，使用基于倾向评分的方法调整潜在混杂因素（包括产妇年龄、糖尿病、高血压、肥胖、饮酒和烟草使用）后，未发现产妇在妊娠早期使用他汀类药物具有显著的致畸作用。在控制混杂因素（尤其是既存糖尿病）后，妊娠早期使用他汀类药物组与未使用他汀类药物组之间



先天性畸形的相对风险为 1.07（95% 置信区间：0.85-1.37）。控制混杂因素后，评估的任何器官特定畸形也没有统计显著性增加。在大多数妊娠中，他汀类药物在妊娠前开始使用，在发现妊娠的头三个月的某个时间点停药。研究的局限性包括依赖医生编码来判定是否存在畸形，缺乏对某些混杂因素（例如体重指数）的控制，使用处方配药验证他汀类药物的使用，以及缺乏非活产的信息。

## 哺乳期

### 风险总结

目前尚无阿托伐他汀是否存在于人乳中、药物对母乳喂养婴儿产生影响或对泌乳产生影响的信息。但研究已表明，另外一种同类药物可进入人乳。大鼠研究表明，哺乳期大鼠的乳汁中存在阿托伐他汀和/或其代谢物。当一种药物存在于动物乳汁中时，该药物很可能也会存在于人乳中（见数据）。他汀类药物（包括立普妥）可降低胆固醇合成，并可能降低衍生自胆固醇的其他生物活性物质的合成，因此可能对母乳喂养的婴儿造成伤害。

由于根据其作用机制，母乳喂养婴儿可能会发生严重不良反应，告知患者在使用立普妥治疗期间不建议哺乳。

### 数据

对哺乳期大鼠单次经口给予 10 mg/kg 放射性阿托伐他汀后，测定总放射性浓度。阿托伐他汀和/或其代谢物在乳汁和幼仔血浆中测得的比例为 2:1（乳汁:血浆）。

## 【儿童用药】

在 HeFH 10 岁及以上儿童患者中已经确定立普妥作为饮食疗法的辅助治疗降低 LDL-C 的安全性和有效性。立普妥用于该适应症的依据是一项在 187 名 HeFH 10 岁及以上儿童患者中进行的双盲、安慰剂对照临床试验。在此有限对照研究中，立普妥对男孩或女孩的生长或性成熟或对女孩的月经周期没有显著影响。

在 HoFH 10 岁及以上儿童患者中已经确定立普妥作为其他降 LDL-C 疗法的辅助治疗降低 LDL-C 的安全性和有效性。立普妥用于该适应症的依据是一项在 8 名 HoFH 10 岁及以上儿童患者中进行的无同期对照组的试验（见【临床试验】）。

尚未确定立普妥在 HeFH 或 HoFH 10 岁以下儿童患者或在其他类型高脂血症（除 HeFH 和 HoFH 外）儿童患者中的安全性和有效性。

## 【老年用药】

临床试验中接受立普妥治疗的所有患者中，15813名（40%）≥65岁，2800名（7%）≥75岁。这两个人群与年轻患者的整体安全性和有效性无差异。

高龄（≥65 岁）是立普妥相关肌病和横纹肌溶解的风险因素。鉴于老年患者肝肾或心功能下降、伴随疾病或其他药物治疗的频率较高，且肌病风险较高，老年患者的剂量选择应谨慎。监测接受立普妥治疗的老年患者是否存在更高的肌病风险（见【注意事项】和【药代动力学】）。

## 【药物相互作用】

### 1. 可增加立普妥肌病和横纹肌溶解危险的药物相互作用

立普妥是 CYP3A4 和转运蛋白（例如 OATP1B1/1B3、P-gp 或 BCRP）的底物。与 CYP3A4 和转运蛋白抑制剂合并给药时，立普妥的血浆水平可显著升高。表 2 列出了合并使用时可能增加立普妥暴露量并可能增加肌病和横纹肌溶解危险的药物列表以及对其进行预防或管理的说明（见【注意事项】和【药理毒理】）。

表 2. 可增加立普妥肌病和横纹肌溶解危险的药物相互作用

环孢素或吉非罗齐	
临床影响:	立普妥与 CYP3A4 和 OATP1B1 抑制剂环孢素联合给药时，阿托伐他汀的血浆水平显著升高（见【药理毒理】）。吉非罗齐单独给药时可能引起肌病。环孢素或吉非罗齐与立普妥合并使用时，肌病和横纹肌溶解的危险增加。
干预:	不建议环孢素或吉非罗齐与立普妥合并给药。
抗病毒药物	
临床影响:	立普妥与多种抗病毒药物（CYP3A4 和/或转运蛋白抑制剂，如 BCRP、OATP1B1/1B3、P-gp、MRP2 和/或 OAT2）联合给药时，阿托伐他汀的血浆水平显著升高（见【药理毒理】）。雷迪帕韦+索非布韦与立普妥合并使用时曾报告肌病和横纹肌溶解病例。
干预:	<ul style="list-style-type: none"><li>• 不建议替拉那韦+利托那韦、格来瑞韦+匹仑司韦、或特拉匹韦与立普妥合并使用。</li><li>• 在接受洛匹那韦+利托那韦或西咪匹韦的患者中，考虑与阿托伐他汀同时使用的风险/获益。</li><li>• 在接受沙奎那韦+利托那韦、达芦那韦+利托那韦、福沙那韦、福沙那韦+利托那韦、依巴司韦+格佐普韦或乐特莫韦的患者中，立普妥服用剂量不得超过 20 mg。</li><li>• 在接受奈非那韦或波西普韦的患者中，立普妥服用剂量不得超过 40 mg（见【用法用量】）。</li><li>• 考虑雷迪帕韦+索非布韦与立普妥同时使用的风险/获益。</li><li>• 监测所有患者是否出现肌病的体征和症状，尤其是在治疗开始和任一药物剂量上调期间。</li></ul>
示例:	替拉那韦+利托那韦、格来瑞韦+匹仑司韦、特拉匹韦、洛匹那韦+利托那韦、西咪匹韦、沙奎那韦+利托那韦、达芦那韦+利托那韦、福沙那韦、福沙那韦+利托那韦、依巴司韦+格佐普韦、乐特莫韦、奈非那韦、波西普韦和雷迪帕韦+索非布韦。
特定唑类抗真菌药或大环内酯类抗生素	
临床影响:	由于对 CYP3A4 和/或转运蛋白的抑制，立普妥与特定的唑类抗真菌药或大环内酯类抗生素联合给药时阿托伐他汀的血浆水平显著升高（见【药理毒理】）。
干预:	在使用克拉霉素或伊曲康唑的患者中，立普妥服用剂量不得超过 20 mg（见【用法用量】）。考虑立普妥与其他唑类抗真菌药或大环内酯类抗生素合并使

	用的风险/获益。监测所有患者是否出现肌病的体征和症状，尤其是在治疗开始和任一药物剂量上调期间。
示例:	红霉素、克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑、泊沙康唑和伏立康唑。
<b>烟酸</b>	
临床影响:	在调脂剂量烟酸 (> 1 g/天烟酸) 和立普妥合并使用时，观察到肌病和横纹肌溶解病例。
干预:	考虑调脂剂量烟酸和立普妥合并使用的获益是否超过肌病和横纹肌溶解的危险增加。如果决定合并用药，应监测患者是否出现肌病的体征和症状，尤其是在治疗开始和任一药物剂量上调期间。
<b>贝特类药物（吉非罗齐除外）</b>	
临床影响:	贝特类药物单独给药时可能引起肌病。贝特类药物与立普妥合并使用时，肌病和横纹肌溶解的危险增加。
干预:	考虑贝特类药物与立普妥合并使用的获益是否超过肌病和横纹肌溶解的危险增加。如果决定合并用药，应监测患者是否出现肌病的体征和症状，尤其是在治疗开始和任一药物剂量上调期间。
<b>秋水仙碱</b>	
临床影响:	秋水仙碱与立普妥合并使用时报告了肌病和横纹肌溶解病例。
干预:	考虑立普妥与秋水仙碱合并使用的风险/获益。如果决定合并用药，应监测患者是否出现肌病的体征和症状，尤其是在治疗开始和任一药物剂量上调期间。
<b>葡萄柚汁</b>	
临床影响:	饮用葡萄柚汁，尤其是过量（每日超过 1.2 L）饮用，可升高阿托伐他汀的血浆水平，并可能增加肌病和横纹肌溶解的危险。
干预:	服用立普妥时，避免摄入大量（每日超过 1.2 L）葡萄柚汁。

## 2. 可能降低立普妥暴露量的药物相互作用

表 3 列出了可能降低立普妥暴露量的药物相互作用以及对其进行预防或管理的说明。

**表 3. 可能降低立普妥暴露量的药物相互作用**

<b>利福平</b>	
临床影响:	立普妥与细胞色素 P450 3A4 诱导剂和 OATP1B1 抑制剂利福平合并给药可导致阿托伐他汀血浆浓度出现不同程度的降低。由于利福平的双重相互作用机制，利福平给药后立普妥延迟给药与阿托伐他汀血浆浓度显著降低相关。
干预:	立普妥和利福平同时给药。

## 3. 立普妥对其他药物的影响

表 4 列出了立普妥对其他药物的影响以及对其进行预防或管理的说明。

**表 4. 立普妥对其他药物的影响**

<b>口服避孕药</b>	
临床影响:	立普妥与口服避孕药联合给药增加了炔诺酮和炔雌醇的血浆浓度（见【药理毒理】）。
干预:	对于服用立普妥的患者，在选择口服避孕药时应考虑到这一点。

地高辛	
临床影响:	当立普妥和地高辛多次联合给药时，稳态血浆地高辛浓度升高（见【药理毒理】）。
干预:	适当监测服用地高辛的患者。

### 【药物过量】

本品过量尚无特殊治疗措施。一旦出现药物过量，患者应根据需要采取对症治疗及支持性治疗措施。由于立普妥与血浆蛋白广泛结合，血液透析不能明显增加立普妥的清除。

### 【临床药理】

#### 药代动力学

#### 药代动力学和药物代谢

**吸收:** 立普妥口服后吸收迅速：1~2 小时内血浆浓度达峰( $C_{max}$ )。吸收程度随立普妥的剂量成正比例增加。立普妥(母体药物)的绝对生物利用度约为14%而3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A (HMG-CoA) 还原酶抑制活性的系统生物利用度约为30%。系统生物利用度较低的原因在于进入体循环前胃肠粘膜清除和/或肝脏首过效应。与早晨给药相比，晚上给药血浆浓度稍低( $C_{max}$  和AUC约30%)。然而，无论一天中何时给药，低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的降低是相同的（见【用法用量】）。

**分布:** 立普妥的平均分布容积约为381升。血浆蛋白结合率 $\geq$ 98%。血液/血浆比约0.25提示仅有少量药物渗透入红细胞内。

#### 消除

**代谢:** 立普妥广泛代谢成邻位和对位羟基衍生物及多种 $\beta$ 氧化产物。体外实验中，邻位和对位羟基化代谢物对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A (HMG-CoA) 还原酶的抑制作用与立普妥相当。对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A (HMG-CoA) 还原酶的循环抑制活性约70%是由活性代谢产物产生。体外研究显示了细胞色素P450 3A4 (CYP 3A4) 在立普妥代谢中的重要性，同时服用已知的同工酶抑制剂红霉素与人体内立普妥的血浆浓度增加相一致（见【注意事项】和【药物相互作用】）。在动物中，邻位-羟基代谢产物经过进一步的葡萄糖酸化过程。

**排泄:** 立普妥及其代谢产物主要经肝脏和/或肝外代谢后经胆汁清除；但是立普妥似无明显的肝肠再循环。立普妥的人体平均血浆消除半衰期约为 14 小时，但因其活性代谢产物的作用，立普妥对 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制活性的半衰期约 20~30 小时。立普妥口服给药后，尿回收率不到给药量的 2%。

#### 特殊人群

**老年患者:** 在健康老年人群（年龄 $\geq$ 65岁）中，立普妥的血药浓度较青年人的高（ $C_{max}$  约为 40%，AUC约为30%）。

**儿童:** 由于体重是阿托伐他汀群体药代动力学模型（在一项 8 周开放性研究中，包括儿童杂合子型家族性高胆固醇血症患者[10 岁至 17 岁，n=29]使用的数据）中唯一具有显著性的协变量，当按体重进行异速比例调整后，阿托伐他汀在儿童受试者中的表观口服清除率表现与成人受试

者相似。

**性别：**立普妥的血药浓度存在性别差异（就  $C_{max}$  而言女性比男性高约 20%，就 AUC 而言，女性较男性低 10%）。然而临床应用，立普妥降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）作用不存在有临床意义的明显性别差异。

**肾功能不全患者：**肾脏疾病对立普妥的血药浓度和降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）作用无影响（见【用法用量】和【注意事项】-肾功能不全）。

尽管仍未对终末期肾病的患者进行研究，由于本品与血浆蛋白广泛结合，因此血透并不能显著提高立普妥的清除率。

**肝功能不全患者：**在慢性酒精性肝病的患者中，立普妥的血药浓度显著增加；在 Childs-Pugh A 患者中， $C_{max}$ 和AUC均增加了4倍，而在 Childs-Pugh B 患者 $C_{max}$ 和AUC分别增加了16倍和11倍（见【禁忌】和【注意事项】-肝功能不全）。

### 药物相互作用

阿托伐他汀是肝脏转运体(OATP1B1和OATP1B3)的底物。阿托伐他汀的代谢产物是OATP1B1的底物。阿托伐他汀也是外排转运体BCRP的底物，后者可能会限制阿托伐他汀的肠道吸收和胆汁清除率。

表5. 联合用药对阿托伐他汀药代动力学的影响

联合用药名称及用量	阿托伐他汀		
	剂量 (mg)	AUC比率 <sup>&amp;</sup>	$C_{max}$ 比率 <sup>&amp;</sup>
#环孢素5.2 mg/kg/日，稳定剂量 28天	10 mg 每天一次， 28天	8.69	10.66
#替拉那韦500 mg一天两次/利托那韦 200 mg一天两次，7天	10 mg, 单次剂量	9.36	8.58
#格来瑞韦400 mg 每天一次/匹仑司韦 120 mg每天一次，7天	10 mg 每天一次， 7天	8.28	22.00
#特拉匹韦 750 mg 每8小时一次，10 天	20 mg 单次剂量	7.88	10.60
#,‡沙奎那韦400 mg 一天两次/利托那韦 400mg 一天两次，15天	40 mg 每天一次， 4天	3.93	4.31
#依巴司韦 50 mg 每天一次/格佐普韦 200 mg 每天一次，13天	10 mg 单次剂量	1.94	4.34
#西咪匹韦150 mg 每天一次，10 天	40 mg 单次剂量	2.12	1.70
#克拉霉素500 mg 一天两次，9天	80 mg 每天一次， 8天	4.54	5.38
#达芦那韦300 mg 一天两次/利托那韦 100mg 一天两次，9天	10 mg 每天一次， 4天	3.45	2.25

#伊曲康唑200 mg 每天一次, 4天	40 mg 单次剂量	3.32	1.20
#乐特莫韦480 mg 每天一次, 10天	20 mg 单次剂量	3.29	2.17
#福沙那韦700 mg 一天两次/利托那韦 100mg 一天两次, 14天	10 mg 每天一次, 4天	2.53	2.84
#福沙那韦1400 mg 一天两次, 14天	10 mg 每天一次, 4天	2.30	4.04
#奈非那韦1250 mg 一天两次, 14天	10 mg 每天一次, 28天	1.74	2.22
#葡萄柚汁240 ml 每天一次*	40 mg 单次剂量	1.37	1.16
地尔硫卓240 mg 每天一次, 28天	40 mg 单次剂量	1.51	1.00
红霉素500 mg 一天四次, 7天	10 mg 单次剂量	1.33	1.38
氨氯地平10 mg, 单次用药	80 mg 单次剂量	1.18	0.91
西咪替丁300 mg 一天四次, 2周	10 mg 每天一次, 2周	1.00	0.89
考来替泊10 g 一天两次, 24周	40 mg 每天一次, 8周	NA	0.74**
Maalox® (氢氧化铝/氢氧化镁) 口服 混悬液30 ml 每天一次, 17天	10 mg 每天一次, 15天	0.66	0.67
依非韦仑600 mg 每天一次, 14天	10 mg 3 天	0.59	1.01
#利福平600 mg 每天一次, 7天 (联合 给药) †	40 mg 单次剂量	1.12	2.90
#利福平600 mg 每天一次, 5天 (单独 给药) †	40 mg 单次剂量	0.20	0.60
#吉非罗齐600 mg 一天两次, 7天	40 mg 单次剂量	1.35	1.00
#非诺贝特160 mg 每天一次, 7天	40 mg 单次剂量	1.03	1.02
波西普韦800 mg 一天三次, 7天	40 mg 单次剂量	2.32	2.66

& 代表治疗比率 (与阿托伐他汀联合用药/与阿托伐他汀单独给药)。

# 临床意见见【注意事项】和【药物相互作用】。

\* 有报告显示葡萄柚汁用量过多 (每天超过750 毫升-1.2升) 会使AUC (AUC比率最高达2.5) 和/或C<sub>max</sub> (C<sub>max</sub>比率最高达1.71) 上升更显著。

\*\* 给药后8~16小时取样检测的比率。

† 利福平具有双重药物相互作用机制, 阿托伐他汀与利福平联合用药时推荐同时服用, 如果先服用利福平后服用阿托伐他汀可使后者血浆药物浓度显著降低。

‡ 本研究中使用的沙奎那韦+利托那韦的应用剂量非临床使用剂量。当使用临床剂量时, 阿托伐他汀的暴露剂量的增高值很可能高于本研究中观察到的增高值。因此, 应用时应谨慎, 并使用最低必要剂量。

表6. 阿托伐他汀对联合应用药物的药代动力学影响

阿托伐他汀	联合用药名称及用量		
	药物/剂量 (mg)	AUC比率	C <sub>max</sub> 比率
80 mg 每天一次, 15天	氨替比林600 mg 单次剂量	1.03	0.89
80 mg 每天一次, 10天	# 地高辛0.25 mg 每天一次, 20天	1.15	1.20
40 mg 每天一次, 22天	口服避孕药每天一次, 2个月		
	- 炔诺酮 1 mg	1.28	1.23
	- 乙炔雌二醇35 μg	1.19	1.30
10 mg 每天一次	替拉那韦500 mg 一天两次/ 利托那韦200 mg 一天两次, 7天	1.08	0.96
10 mg 每天一次, 4天	福沙那韦1400 mg 一天两次, 14天	0.73	0.82
10 mg 每天一次, 4天	福沙那韦700 mg 一天两次/ 利托那韦 100 mg 一天两次, 14天	0.99	0.94

# 临床意义见【药物相互作用】。

立普妥对接受长期华法林治疗的患者的凝血酶原时间无具有临床意义的影响。

## 【临床试验】

### 1. 心血管疾病的预防:

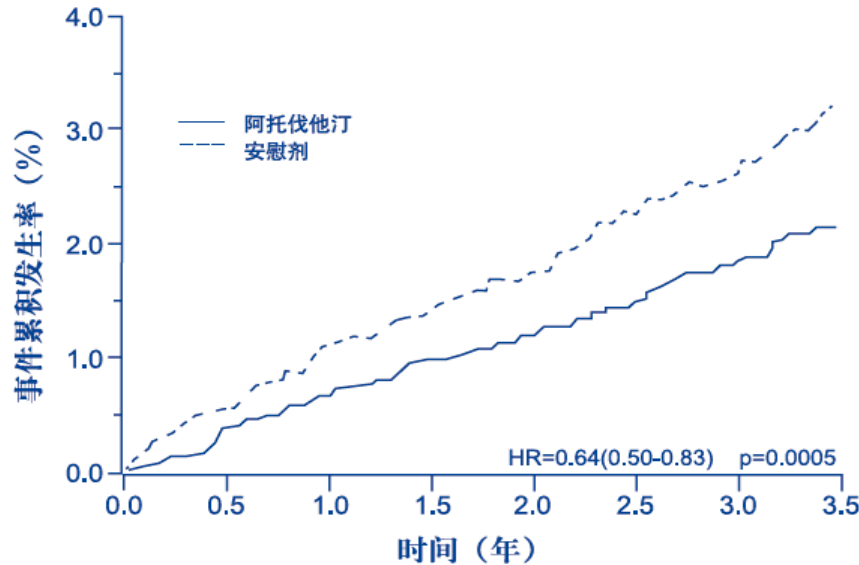
英国的盎格鲁-斯堪地那维亚心脏终点研究 (ASCOT) 评估了立普妥对致死和非致死性冠心病的疗效。入选了 10,305 名年龄为 40~80 岁 (平均 63 岁; 19% 为女性; 95% 为白人, 3% 为黑人, 1% 为南亚人, 1% 为其他) 的高血压患者, 既往没有心肌梗死病史, 总胆固醇 (TC) 水平  $\leq 251$  mg/dL。此外, 所有患者至少有下列心血管风险因素中的 3 项: 男性 (81%)、年龄  $> 55$  岁 (85%)、吸烟 (33%)、糖尿病 (24%)、直系亲属有冠心病史 (26%)、总胆固醇/高密度脂蛋白比值大于 6 (14%)、外周血管疾病 (5%)、左心室肥厚 (14%)、脑血管病史 (10%)、特定心电图异常 (14%) 和蛋白尿/白蛋白尿 (62%)。在这项双盲、安慰剂对照试验中, 患者均接受抗高血压治疗 (非糖尿病患者目标血压低于 140/90 mm Hg, 糖尿病患者目标血压低于 130/80 mmHg) 并且随机分配接受立普妥 10 mg/日 (n=5168) 或安慰剂 (n=5137) 的治疗, 使用适当的协变量调整的方法调整已入选患者的 9 个基线特征分布以减少这些特征在组间的不平衡。患者随访中位值年限是 3.3 年。

立普妥 10 mg/日对血脂水平的作用与以前的临床研究所观察的结果是类似的。

立普妥显著降低冠脉事件 [致死性冠心病 (安慰剂组 46 个事件, 立普妥组 40 个事件) 或非致死性心肌梗死 (安慰剂组 108 个事件, 立普妥组 60 个事件)] 的发生率, 相对危险降低 36% [(立普妥组发生率 1.9%, 安慰剂组为 3.0%),  $p=0.0005$  (见图 1)]。无论年龄, 吸烟状况, 肥胖或是否存在肾功能异常, 危险降低都是一致的。无论基线低密度脂蛋白 (LDL) 水平如何, 均可

见立普妥的这一作用。

图 1. 立普妥 10 mg/日对非致死性心肌梗死或冠状动脉性心脏病死亡累计发生率的影响（盎格鲁-斯堪地那维亚心脏终点试验-降脂分支研究（Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm, ASCOT-LLA）



立普妥也显著降低血管重建术的相对危险达 42%(立普妥组发生率是 1.4%，安慰剂组是 2.5%)。虽然致死性和非致死性卒中的降低没有达到预定的显著水平( $p=0.01$ )，但是观察到相对危险降低 26% 的良好趋势(立普妥组发生率是 1.7%，安慰剂组是 2.3%)。两个治疗组间心血管病死亡( $p=0.51$ )和非心血管病死亡( $p=0.17$ )没有显著差异。

阿托伐他汀糖尿病协作研究（CARDS）评估了立普妥对心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)终点的作用。入选2838名 (94% 是白人，2% 为黑人，2% 为南亚人，1% 为其他；68% 为男性)，年龄为40~75岁的以WHO 标准诊断为2型糖尿病的患者，无心血管疾病病史，低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C） $\leq 160$  mg/dL，甘油三酯（TG） $\leq 600$  mg/dL。除了糖尿病，所有患者至少有下列危险因素中的一项：正在吸烟(23%)，高血压(80%)，视网膜病(30%)，微量白蛋白尿(9%)或大量白蛋白尿(3%)。本试验未入选血液透析的患者。在这项多中心，安慰剂对照，双盲临床研究中，患者按1:1比率随机接受立普妥10 mg/日 ( $n=1,429$ )或者安慰剂治疗( $n=1,411$ )，随访中位值年限为3.9年。主要终点是任何主要心血管事件的发生：心肌梗死，急性冠心病死亡，不稳定型心绞痛，冠脉血运重建或卒中。主要分析是主要终点第一次发生的时间。

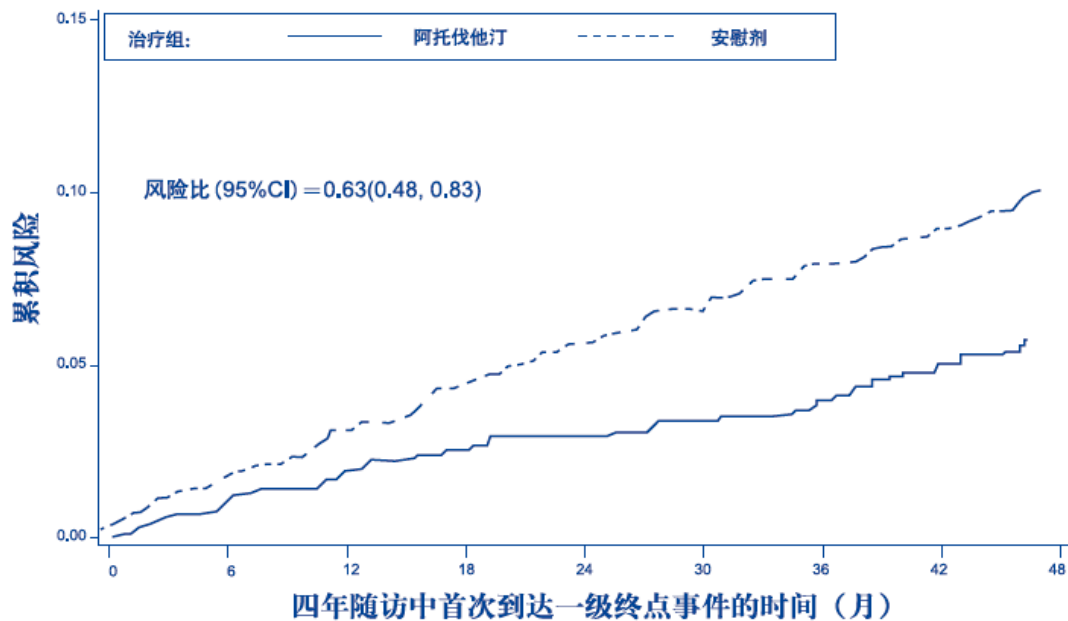
患者的基线特征是：平均年龄 62 岁，平均糖化血红蛋白 7.7%；中位值低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）120 mg/dL；中位值总胆固醇（TC）207 mg/dL；中位值甘油三酯（TG）151 mg/dL；中位值高密度脂蛋白胆固醇（High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C）52 mg/dL。

立普妥 10 mg/日对血脂水平的作用与以前的临床研究所观察的结果是类似的。

立普妥显著降低主要心血管事件（主要终点事件）的发生率(立普妥组 83 个事件，安慰剂组 127 个事件)，相对危险降低 37%，风险比 0.63，95% 可信区间 (0.48,0.83) ( $p=0.001$ ) (见图 2)。年龄，性别或基线血脂水平均未影响立普妥的作用。



图 2. 阿托伐他汀糖尿病协作研究 (CARDS) 中立普妥每日 10 mg 对主要心血管事件 (心肌梗死, 急性冠心病死亡, 不稳定心绞痛, 冠脉血运重建, 或卒中) 发生时间的影响。



立普妥显著降低卒中风险达 48% (立普妥组 21 个事件 vs 安慰剂组 39 个事件), HR 0.52, 95% CI (0.31, 0.89) ( $p=0.016$ ), 心肌梗死的风险率下降了 42% (立普妥组 38 个事件 vs 安慰剂组 64 个事件), HR 0.58, 95% CI (0.39, 0.86) ( $p=0.007$ )。两组间心绞痛、血运重建术和急性冠心病死亡无显著差异。

立普妥组有 61 人死亡, 而安慰剂组 82 人死亡, (HR 0.73,  $p=0.059$ )。

在治疗新目标研究 (TNT) 中, 评估立普妥 80 mg/日和 10 mg/日对降低心血管事件的作用, 入选了 10,001 名 (94% 白人, 81% 男性, 38%  $\geq 65$  岁) 有临床证据的冠心病患者, 且全部经过 8 周应用立普妥 10 mg/日的开放导入期治疗后, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 水平达到小于 130 mg/dL。患者随机接受立普妥 10 mg/日 或 80 mg/日治疗, 随访中位值年限为 4.9 年。主要终点是下列任何主要心血管事件 (Main cardiovascular events, MCVE) 的首次发生时间: 冠心病死亡, 非致死性心肌梗死, 心脏骤停复苏, 致死性和非致死性卒中。治疗 12 周后, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 非高密度脂蛋白和高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 平均水平在立普妥 80 mg/日治疗组分别为 73, 145, 128, 98 和 47 mg/dL, 立普妥 10 mg/日治疗组分别为 99, 177, 152, 129 和 48 mg/dL。

立普妥 80 mg/日显著降低主要心血管事件发生率 (80 mg/日组 434 个事件, 10 mg/日组 548 个事件), 相对危险降低 22%, 风险比 0.78, 95% 可信区间 (0.69, 0.89),  $p=0.0002$  (见图 3 和表 7)。总体危险降低在不同年龄 ( $< 65$ ,  $\geq 65$ ) 或性别是一致的。

图 3. 比较立普妥 80 mg/日和 10 mg/日对主要心血管事件的发生时间的作用 - 治疗新目标研究

## (TNT)

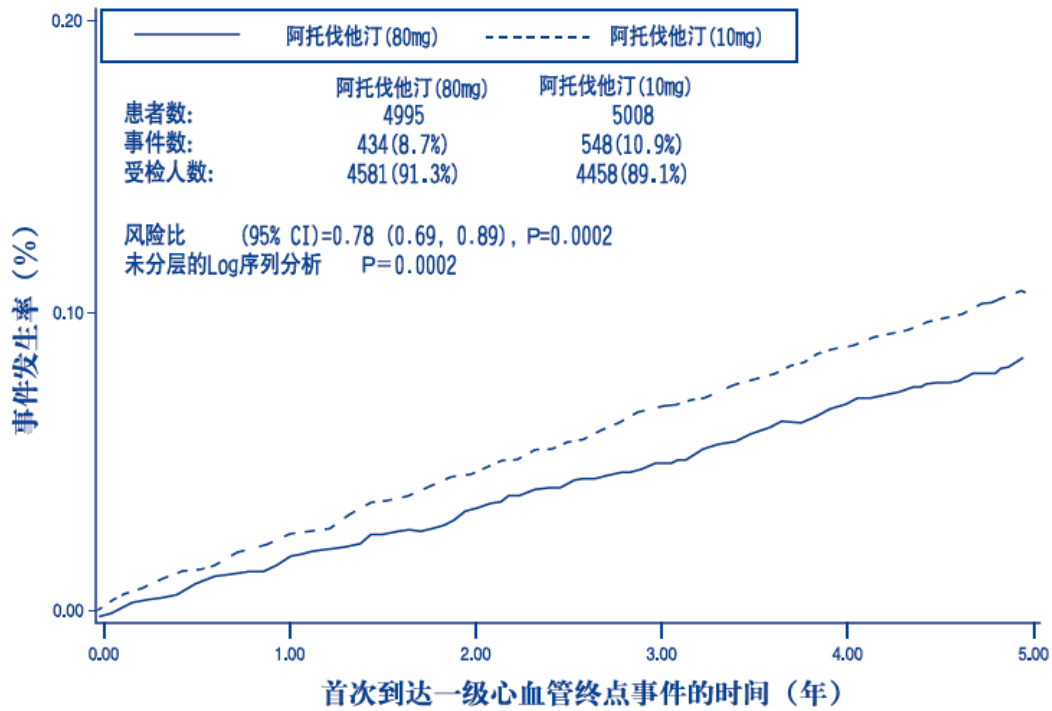


表 7. 治疗新目标研究 (TNT) 的疗效结果总结

终点	阿托伐他汀 10		阿托伐他汀 80		HR <sup>a</sup> (95%CI)
	mg		mg		
	(N=5006)		(N=4995)		
主要终点	n	(%)	n	(%)	
第一次主要心血管终点	548	(10.9)	434	(8.7)	0.78 (0.69, 0.89)
<b>主要终点构成</b>					
CHD 死亡	127	(2.5)	101	(2.0)	0.80 (0.61, 1.03)
非致死性, 非血管操作相关的 心肌梗死	308	(6.2)	243	(4.9)	0.78 (0.66, 0.93)
心脏骤停复苏	26	(0.5)	25	(0.5)	0.96 (0.56, 1.67)
卒中 (致死性和非致死性)	155	(3.1)	117	(2.3)	0.75 (0.59, 0.96)
<b>次要终点*</b>					
第一次因 CHF 住院	164	(3.3)	122	(2.4)	0.74 (0.59, 0.94)
第一次 PVD 终点	282	(5.6)	275	(5.5)	0.97 (0.83, 1.15)
第一次 CABG 或其它冠脉血运 重建术 <sup>b</sup>	904	(18.1)	667	(13.4)	0.72 (0.65, 0.80)
第一次确切的心绞痛终点 <sup>b</sup>	615	(12.3)	545	(10.9)	0.88 (0.79, 0.99)
全因死亡率	282	(5.6)	284	(5.7)	1.01 (0.85, 1.19)

全因死亡率组成					
心血管死亡	155	(3.1)	126	(2.5)	0.81 (0.64, 1.03)
非心血管死亡	127	(2.5)	158	(3.2)	1.25 (0.99, 1.57)
癌症死亡	75	(1.5)	85	(1.7)	1.13 (0.83, 1.55)
其它非 CV 死亡	43	(0.9)	58	(1.2)	1.35 (0.91, 2.00)
自杀, 杀人和其它创伤性非-CV 死亡	9	(0.2)	15	(0.3)	1.67 (0.73, 3.82)

<sup>a</sup> 阿托伐他汀 80 mg: 阿托伐他汀 10 mg

<sup>b</sup> 其它次要终点组成

\* 次要终点不包括在主要终点中

HR=风险比 (Hazard ratio); CHD=冠心病 (Coronary heart disease); CI=可信区间(Confidence interval); MI=心肌梗死 (Myocardial infarction); CHF=充血性心力衰竭 (Congestive heart failure); CV=心血管 (Cardiovascular); PVD=周围血管疾病 (Peripheral vascular disease); CABG=冠状动脉旁路移植术 (Coronary artery bypass graft) 次要终点的可信区间未用多重比较进行调整

在主要有效性终点包含的事件中, 立普妥80 mg/日治疗显著降低非致死性、非血管操作相关的心肌梗死及致死性和非致死性卒中的发生率, 但没有降低冠心病死亡或心脏骤停复苏的发生率(表7)。预定的次要终点中, 立普妥80 mg/日治疗显著降低冠脉血运重建术、心绞痛和因心力衰竭住院的发生率, 但没有降低周围血管疾病的发生率。因充血性心力衰竭住院发生率的降低只在既往有充血性心力衰竭病史的8%患者中观察到。

两个治疗组的全因死亡率没有显著差异(表 7)。立普妥 80 mg 治疗组发生心血管死亡, 包括冠心病死亡和致死性卒中的患者在数字上少于立普妥 10 mg 治疗组。立普妥 80 mg 治疗组发生非心血管死亡的患者在数字上大于立普妥 10 mg 治疗组。

## 2. 成人原发性高脂血症

立普妥降低高胆固醇血症 (杂合子家族性或非家族性) 和混合型高脂血症患者的总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、载脂蛋白 B (Apo B) 和甘油三酯 (TG), 并升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 在两周内可见疗效, 通常在治疗 4 周内达到最大疗效, 长期治疗可维持疗效。

在两项针对高胆固醇血症患者的多中心、安慰剂对照、观察剂量-效应的试验中, 单一剂量的立普妥给药 6 周显著降低总胆固醇 (TC), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 载脂蛋白 B (Apo B) 和甘油三酯 (TG) (汇总结果见表 8)。

**表 8. 原发性高脂血症患者的剂量-效应关系(经调整自基线平均百分变化)<sup>a</sup>**

剂量	N	低密度脂蛋			高密度脂蛋	
		总胆固醇 (TC)	白胆固醇 (LDL-C)	载脂蛋白 B (Apo B)	甘油三酯 (TG)	白胆固醇 (HDL-C)

安慰剂	21	4	4	3	10	-3
10 mg	22	-29	-39	-32	-19	6
20 mg	20	-33	-43	-35	-26	9
40 mg	21	-37	-50	-42	-29	6
80 mg	23	-45	-60	-50	-37	5

<sup>a</sup> 来自 2 项剂量-效应研究结果。

在三项多中心、双盲高脂血症患者的试验中，对立普妥和其它他汀进行了比较。随机后，患者接受 16 周的立普妥 10 mg/日治疗或固定剂量的对照药治疗(表 9)。

**表 9. 与基线比较终点时的平均百分数变化（双盲，随机，活性药对照研究）**

治疗 (每日剂量)	N	低密度脂 蛋白胆固醇			高密度脂 蛋白胆固醇	
		总胆固醇 (TC)	载脂蛋白 C (LDL-C)	载脂蛋白 B (Apo B)	甘油三酯 (TG)	载脂蛋白 C (HDL-C)
研究 1						
阿托伐他汀 10mg	707	-27 <sup>a</sup>	-36 <sup>a</sup>	-28 <sup>a</sup>	-17 <sup>a</sup>	+7
洛伐他汀 20mg	191	-19	-27	-20	-6	+7
95%的置信区间 <sup>1</sup>		-9.2,-6.5	-10.7,-7.1	-10.0,-6.5	-15.2,-7.1	-1.7,2.0
研究 2						
阿托伐他汀 10mg	222	-25 <sup>b</sup>	-35 <sup>b</sup>	-27 <sup>b</sup>	-17 <sup>b</sup>	+6
普伐他汀 20mg	77	-17	-23	-17	-9	+8
95%的置信区间 <sup>1</sup>		-10.8,-6.1	-14.5,-8.2	-13.4,-7.4	-14.1,-0.7	-4.9,1.6
研究 3						
阿托伐他汀 10mg	132	-29 <sup>c</sup>	-37 <sup>c</sup>	-34 <sup>c</sup>	-23 <sup>c</sup>	+7
辛伐他汀 10mg	45	-24	-30	-30	-15	+7
95%的置信区间 <sup>1</sup>		-8.7,-2.7	-10.1,-2.6	-8.0,-1.1	-15.1,-0.7	-4.3,3.9

<sup>1</sup> 治疗间差异的 95%置信区间的负值除了高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）外均可用阿托伐他汀来解释，不包含 0 在内的范围其表明具有统计学显著性差异。

<sup>a</sup>.与洛伐他汀比较的显著性差异 协方差分析， $P \leq 0.05$

<sup>b</sup>.与普伐他汀比较的显著性差异 协方差分析， $P \leq 0.05$

<sup>c</sup>.与辛伐他汀比较的显著性差异 协方差分析， $P \leq 0.05$

表 9 未包含阿托伐他汀 10mg 与较高剂量的洛伐他汀、普伐他汀和辛伐他汀比较的数据。表中总结的研究中所比较的药物是不可互换的。

### 3. 成人高甘油三酯血症

在几项涉及 64 例单纯高甘油三酯血症患者的临床研究中，立普妥的疗效如下表。立普妥治疗的患者的甘油三酯基线水平中位值为 565（最低值-最高值：267-1502）(mg/dL)。

**表 10. 单纯甘油三酯升高患者的汇总数据：与基线相比的中位值(最小，最大)百分比变化**

	阿托伐他汀 (80			
	安慰剂 (N=12)	阿托伐他汀(10 mg) (N=37)	阿托伐他汀(20 mg) (N=13)	mg) (N=14)
甘油三酯 (TG)	-12.4(-36.6,82.7)	-41.0(-76.2,49.4)	-38.7(-62.7,29.5)	-51.8(-82.8,41.3)
总胆固醇 (TC)	-2.3(-15.5,24.4)	-28.2(-44.9,-6.8)	-34.9(-49.6,-15.2)	-44.4(-63.5,-3.8)
低密度脂蛋白胆 固醇 (LDL-C)	3.6(-31.3,31.6)	-26.5(-57.7,9.8)	-30.4(-53.9,0.3)	-40.5(-60.6,-13.8)
高密度脂蛋白胆 固醇 (HDL-C)	3.8(-18.6,13.4)	13.8(-9.7,61.5)	11.0(-3.2,25.2)	7.5(-10.8,37.2)
非高密度脂蛋白 胆固醇 (Non- HDL-C)	-2.8(-17.6,30.0)	-33.0(-52.1,-13.3)	-42.7(-53.7,-17.4)	-51.5(-72.9,-4.3)

#### 4. 成人 $\beta$ 脂蛋白异常血症

立普妥对 16 例  $\beta$  脂蛋白异常血症的患者（基因型：14 例载脂蛋白 E2/E2 (apoE2/E2) 和 2 例载脂蛋白 E3/E2 (apoE3/E2)）的开放交叉试验结果见下表：

**表 11. 对 16 例  $\beta$  脂蛋白异常血症 (Fredrickson III 型) 患者的开放交叉研究**

	基线中位值 (最小，最大) (mg/dL)	中值变化百分数 (最小，最大)	
		阿托伐他汀 10 mg	阿托伐他汀 80 mg
总胆固醇 (TC)	442(225,1320)	-37(-85,17)	-58(-90,-31)
甘油三酯 (TG)	678(273,5990)	-39(-92,-8)	-53(-95,-30)
低密度脂蛋白胆固 醇 (LDL-C) + 极 低密度脂蛋白胆固 醇 (VLDL-C)	215(111,613)	-32(-76,9)	-63(-90,-8)
非高密度脂蛋白胆 固醇 (Non-HDL- C)	411(218,1272)	-43(-87,-19)	-64(-92,-36)

## 5. HoFH成人和儿童患者

在一项没有对照组的试验中，29名（平均年龄22岁，年龄中位值24岁，31% <18岁）HoFH患者接受立普妥每日最大剂量20至80mg的治疗。在这项试验中低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）平均降低18%。25名患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低的平均效应达20%（范围为7%至53%，中位值为24%）；剩余的4名患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）增加7%至24%。29名患者中有5名低密度脂蛋白（LDL）受体功能缺失。在这5名患者中，2名有门静脉与腔静脉分流的患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）降低不显著。剩余3名受体阴性的患者低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）平均降低22%。

在对包括8名儿童在内的纯合子型家族性高胆固醇血症患者进行的非对照研究中，评价了每天服用阿托伐他汀80mg持续1年的临床疗效。

## 6. HeFH儿童患者

在一项双盲、安慰剂对照，之后为开放期的试验中，187名年龄在10岁~17岁（平均年龄14.1岁；31%为女孩；92%为白人，1.6%为黑人，1.6%为亚洲人，4.8%为其他）的杂合子型家族性高胆固醇血症或重度高胆固醇血症的男孩和初潮后的女孩随机接受立普妥（n=140）或安慰剂（n=47）治疗26周，然后所有患者接受立普妥治疗26周。入选标准包括1) 基线低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平≥190mg/dL或2) 基线低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平≥160mg/dL和家族性高胆固醇血症阳性家族史或在一级或二级亲属中有确诊的早发冠心病阳性家族史。立普妥组的基线平均低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）数值为219mg/dL（范围：139~385mg/dL），安慰剂对照组为230mg/dL（范围：160~325mg/dL）。立普妥的剂量（每日一次）第一个4周是起始剂量10mg，如果低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平大于130mg/dL则调整至20mg。最大剂量为80mg/日。4周后在双盲治疗期立普妥组需要递增至20mg的患者数为78（56%）名。

在26周的双盲治疗期，立普妥显著降低血浆总胆固醇（TC），低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C），甘油三酯（TG）和载脂蛋白B（Apo B）水平（见表12）。

**表 12. 立普妥在杂合子型家族性高胆固醇血症或严重高胆固醇血症青春期少年的调脂作用**  
(在意向治疗人群自基线到终点的改变百分数)

剂量	N	低密度脂蛋白胆固醇		高密度脂蛋白胆固醇		甘油三酯 (TG)	载脂蛋白 B (Apo B)
		总胆固醇 (TC)	白胆固醇 (LDL-C)	白胆固醇 (HDL-C)			
安慰剂	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7	
立普妥	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0	

在26周的双盲期，立普妥组平均低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）达到130.7mg/dL（70.0~242.0mg/dL）而安慰剂组低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平为228.5mg/dL（152.0~385.0mg/dL）。

一项纳入163名杂合子型家族性高胆固醇血症患者（10岁至15岁，82名男孩，81名女孩）

的为期三年的开放性非对照试验也对阿托伐他汀进行了研究。所有患者均具有经遗传分析证实（如果尚未得到家族史证实）的杂合子型家族性高胆固醇血症临床诊断。大约有 98% 为白人，不到 1% 为黑人或亚洲人。基线时的平均低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）为 232 mg/dL。阿托伐他汀的起始剂量为 10 mg，每日一次，之后调整剂量以达到低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C） < 130 mg/dL 的目标。试验的各年龄组中低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）相对于基线的下降基本一致，并且与成人和儿童安慰剂对照试验中的既往临床试验基本一致。

阿托伐他汀剂量在 20mg 以上的安全性和有效性尚未在儿童对照研究中进行。

## 【药理毒理】

### 药理作用

阿托伐他汀是HMG-CoA还原酶的一选择性、竞争性抑制剂，HMG-CoA还原酶为一限速酶，该酶将3-羟基-3-甲基-戊二酰基辅酶A转化为甲羟戊酸（包括胆固醇在内的固醇的前体）。极低密度脂蛋白（VLDL）在肝脏内生成，其运载甘油三酯和胆固醇，释放到血浆中以进一步输送至周围组织。低密度脂蛋白（LDL）由极低密度脂蛋白（VLDL）转化而来，大多数低密度脂蛋白（LDL）是由肝细胞内和肝外的受体进行分解和代谢。

阿托伐他汀通过抑制肝脏内HMG-CoA还原酶及胆固醇的生物合成从而降低血浆中胆固醇和血清脂蛋白浓度，并通过增加肝脏细胞表面的LDL受体以增强LDL的摄取和代谢。

阿托伐他汀降低低密度脂蛋白生成和低密度脂蛋白颗粒数。阿托伐他汀导致低密度脂蛋白受体活性显著和持久性增加，进而循环中的低密度脂蛋白颗粒质量发生有益变化。阿托伐他汀可有效降低纯合子家族性高胆固醇血症患者的低密度脂蛋白胆固醇水平，通常降脂类药物对这类患者的疗效不佳。

### 毒理研究

#### 遗传毒性：

阿托伐他汀鼠伤寒沙门氏杆菌和大肠埃希杆菌Ames试验、中国仓鼠肺细胞HGPRT突变试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性：

雄性大鼠给予阿托伐他汀达175 mg/kg/日(人体暴露量的15倍)，雌性大鼠给予阿托伐他汀达225 mg/kg（人体暴露量的56倍），未见对生育力的明显影响。10只大鼠经口给予阿托伐他汀100 mg/kg/日(为人80 mg剂量时AUC的16倍)，共3个月，有2只大鼠附睾发育不全和无精；30和100 mg/kg/日组大鼠睾丸重量显著下降，100 mg/kg/日组附睾重量下降。雄性大鼠在交配前经口给予阿托伐他汀100 mg/kg/日，共11周，精子活动力和精子细胞头部浓度下降，畸形精子增加。犬经口给予阿托伐他汀10、40、或120 mg/kg/日，给药2年，未见对精液参数或生殖器官组织形态学的明显影响。

妊娠大鼠在器官形成期经口给予阿托伐他汀达300 mg/kg/日（按体表面积换算，为MRHD的30倍），未见胎仔畸形；300 mg/kg/日可见母体着床后丢失增加以及胎仔体重下降。

妊娠兔在器官形成期经口给予阿托伐他汀达100 mg/kg/日（按体表面积换算，为MRHD的20

倍)，未见胎仔畸形；50和100 mg/kg/日可见母体着床后丢失增加，100 mg/kg/日可见胎仔体重下降。

妊娠大鼠从妊娠第7天至哺乳期第20天（离乳）给予阿托伐他汀20、100、225 mg/kg/日，100 mg/kg/日（按AUC计，为MRHD的6倍）幼仔体重下降至产后21天，发育延迟，可见罗特尔综合征；225 mg/kg/日（按AUC计，为MRHD的22倍）幼仔体重下降至产后91天，发育延迟，可见听觉惊跳反应、耳廓分离和眼裂。

#### **致癌性：**

在大鼠进行的一项2年研究中，大鼠经口给药剂量为10、30、和100 mg/kg/日，在高剂量的雌性大鼠肌肉中发现2个罕见的肿瘤：一个是横纹肌肉瘤，另一个是纤维肉瘤。高剂量AUC值约为人体口服最大剂量80 mg平均AUC的16倍。小鼠2年致癌性研究，给药剂量100、200、或400 mg/kg/日，高剂量组雄性小鼠肝脏腺瘤和高剂量雌性小鼠肝癌显著增加，AUC约为人体口服剂量80 mg平均AUC的6倍。

#### **【贮藏】**

密封保存。

#### **【包装】**

铝/铝水泡眼包装；盒装；10mg，20mg，40mg：7片/盒，10片/盒，28片/盒。

高密度聚乙烯瓶包装；瓶装；10mg：500片/瓶；20mg：500片/瓶；40mg：300片/瓶。

#### **【有效期】**

36个月。

#### **【执行标准】**

YBH14212020

#### **【批准文号】**

10mg：国药准字 H20051407

20mg：国药准字 H20051408

40mg：国药准字 H20051409

#### **【上市许可持有人】**

名称：晖致制药（大连）有限公司

注册地址：辽宁省大连经济技术开发区大庆路22号



**【生产企业】**

企业名称：晖致制药（大连）有限公司

生产地址：辽宁省大连经济技术开发区大庆路 22 号

邮政编码：116600

联系方式：0411-88011000

传真：0411-87615444

产品咨询热线：400 910 8830

网址：<https://www.viatris.cn>