

核准日期：2007年05月14日
修改日期：2009年06月19日
修改日期：2013年11月12日
修改日期：2014年01月26日

辛伐他汀滴丸说明书

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：辛伐他汀滴丸

商品名称：剑之亭

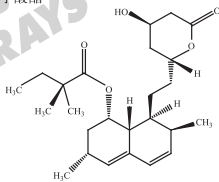
英文名称：Simvastatin Pills

汉语拼音：Xinfatating Diwan

【成份】主要成份为辛伐他汀

化学名称：{1S-[1α, 3α, 7β, 8β (2S*, 4S*) 8αβ]}-1, 2, 3, 7, 8, 8α-六氢-3, 7-二甲基-8-[2-(4-羟-6-氧代-2H-吡喃-2-基)乙基]-1-萘基-2, 2-二甲基丁酸酯

化学结构式：



分子式：C₂₅H₃₈O₅

分子量：418.57

【性状】本品为类白色丸

【适应症】

高胆固醇血症

对于原发性高胆固醇血症患者，当饮食控制及其它非药物治疗不理想时，可予辛伐他汀治疗，辛伐他汀不但可降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白B和甘油三酯，而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。

在高胆固醇血症与高甘油三酯血症并存而以高胆固醇血症为主的患者，辛伐他汀可降低胆固醇水平。

冠心病

对于冠心病合并高胆固醇血症的患者，辛伐他汀适用于：

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；

降低因冠脉事件需要进行心血管再通手术（冠状动脉搭桥术及经皮气囊冠状动脉成形术）的几率；

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。

【规格】10mg

【用法用量】病人在接受辛伐他汀治疗以前应接受标准降胆固醇饮食并在治疗过程中继续维持。

1. 高胆固醇血症

一般起始剂量为每天10 mg（1丸），晚间顿服。对于胆固醇水平轻-中度升高的患者，起始剂量为每天5mg（半丸）。如需调整剂量，应间隔四周以上，最大剂量为每天40mg（4丸），晚间顿服。

应定期监测胆固醇水平，如果胆固醇水平明显低于目标范围，应考虑减少辛伐他汀的剂量。

2. 冠心病

冠心病患者可以每天20mg（2丸）为起始剂量。如需调整剂量，应间隔四周以上，最大剂量为每天40mg（4丸），晚间顿服。

3. 合并用药

辛伐他汀单独应用或与胆酸螯合剂协同应用时均有效。一般情况下应避免与贝特类或烟酸类药物同时应用。同时服用免疫抑制剂（如环孢菌素）的患者，辛伐他汀的起始剂量应为每天5mg（半丸），且不超过每天10mg（1丸）。若患者与本品一起服用胺碘酮或维拉帕米，本品剂量不应超过每天20mg（2丸）。

4. 肾功能不全的病人

由于辛伐他汀主要通过胆汁排泄，经肾脏排泄的量很少，故中度肾功能不全病人不必调整剂量。严重肾功能不全（肌酐清除率<30ml/分）的患者应慎用本品，此类病人的起始剂量应为每天5mg（半丸），当剂量超过每天10mg（1丸）时，应严密监测。

【不良反应】辛伐他汀一般耐受性良好，大部分不良反应轻微且为一过性。在临床对照研究中不足2%的病人因辛伐他汀的不良反应而中途停药。

在临床对照研究中，与药物有关且发生率≥1%的不良反应有腹痛、便秘和胃肠胀气，发生率在0.5-0.9%的不良反

应有乏力与头痛。

肌病的报道很罕见。

在临床观察、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。横纹肌溶解和肝炎/黄疸罕有发生。包括下列一项或多项症状的明显的过敏反应综合征罕有报道：血管神经性水肿、狼疮样综合征、风湿性多发性肌痛、脉管炎、血小板减少症、嗜酸性粒细胞增多、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：血清转氨酶显著者持续升高的情况罕有报道。曾报道有碱性磷酸酶和γ-谷氨酰转肽酶升高的情况。肝功能检查异常一般为轻微或一过性的。来源于骨骼肌的血清肌酸激酶（CK）升高的情况已有报道。

他汀类药品的上市后监测中有高血糖反应、糖尿病异常、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。

上市后经验：他汀类药品的国外上市后监测中有罕见的认知障碍的报道，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，一般停药后即可恢复。

【禁忌】

对本品任何成份过敏者；

活动性肝病或无法解释的血清转氨酶持续升高者；

怀孕及哺乳期妇女；

禁止与四氢酚类钙通道阻滞剂米贝地尔合用。

【注意事项】

1. 肌肉作用

HMG-CoA还原酶抑制剂偶尔会引起肌病，表现为肌肉疼痛或无力并伴有CK显著升高（高于正常值上限的10倍）。伴有或不伴有继发性肌红蛋白尿症的急性肾功能衰竭的横纹肌溶解罕见报道。北欧辛伐他汀生存研究中，在中位数5.4年期间，1399名每天服用辛伐他汀20mg的患者中出现1例肌病，而822名每天服用辛伐他汀40mg的患者中没有出现肌病。在两项为期6个月的临床对照研究中，436名服用辛伐他汀40mg的患者中出现1例肌病，而699名服用辛伐他汀80mg的患者中出现5例肌病。辛伐他汀与某些药物合并治疗会增加肌病的危险，上述研究设计排除了其中的部分药物。

药物相互作用引起的肌病：

HMG-CoA还原酶抑制剂与单独用药即可引起肌病的药物合并使用时，会增加肌病的发生率和严重程度，这些药物包括吉非贝齐和其它贝特类，以及降脂剂量（≥1g/天）的烟酸（尼克酸）。

胺碘酮或维拉帕米与辛伐他汀合用会增加辛伐他汀引起横纹肌溶解的风险，且这种风险的发生几率与辛伐他汀剂量相关。正在接受胺碘酮治疗的患者辛伐他汀日剂量不能超过20mg，或考虑使用其他他汀类药物代替辛伐他汀。

此外，血浆中HMG-CoA还原酶抑制剂活性的增高也会增加肌病的危险。辛伐他汀和其它HMG-CoA还原酶抑制剂由细胞色素P450的同工酶3A4（CYP3A4）所代谢。一些在治疗剂量对此代谢途径有明显抑制作用的药物能增高HMG-CoA还原酶抑制剂的血液水平，因而可能增加肌病的危险。这些药物包括环孢菌素、抗真菌唑类伊曲康唑和酮康唑、大环内酯类抗生素红霉素和克拉霉素、HIV蛋白酶抑制剂以及抗抑郁药奈法唑酮。

降低肌病的危险性：

（1）一般措施：

应在开始辛伐他汀治疗时，将肌病的危险告知患者并嘱咐他们及时报告原因不明的肌肉疼痛、触痛或无力。患者的CK水平高于正常值上限10倍并伴有原因不明的肌肉症状即表明是肌病。如果诊断或怀疑为肌病，应终止辛伐他汀治疗。对于大多数病例，及时终止治疗后，肌肉症状和CK增高都会恢复。

很多横纹肌溶解患者有合并症病史。一些患者有肾功能不全史，这通常是长期糖尿病的继发病。对这样的患者，增加剂量时应慎重。同时，由于不能确知短期中断治疗的不良继发病，在较大的外科手术前数天以及发生较严重的急性内科或外科疾病时，应停止辛伐他汀治疗。

（2）减少药物相互作用（见上述）引起肌病危险的措施

在打算用辛伐他汀与其它任何有相互作用的药物做联合治疗时应权衡利弊，并且应仔细监测患者的肌肉疼痛、触痛或无力的体征和症状，尤其是在治疗的最初几个月以及增加剂量期间。在这种情况下，可考虑定期检查CK，但这样并不能确保可以预防肌病。

应避免辛伐他汀与贝特类或烟酸联合用药，除非脂水平改变的益处很可能超过这种联合用药所增加的危险性。在小规模、短期并谨慎监测的临床研究中，小剂量的辛伐他汀与贝特类或烟酸合用未引起肌病。HMG-CoA还原酶抑制剂与这些药物合用通常不会使低密度脂蛋白胆固醇降低更多，但可以进一步降低甘油三酯，以及升高高密度脂蛋白胆固醇。临床实践表明：辛伐他汀与烟酸合用发生肌病的危险性低于与贝特类合用者。

由于较大剂量时发生肌病的危险性会明显增加，对同时服用环孢菌素、贝特类或烟酸的患者，辛伐他汀的剂量一般不得超过10mg/天（请参阅用法用量，协同治疗）。不推荐辛伐他汀与伊曲康唑、酮康唑、红霉素和克拉霉素、HIV蛋白酶抑制剂或奈法唑酮等合用。由于目前尚没有因短期停药而对长期降脂疗效产生不良影响的报道，所以当必须使用伊曲康唑、酮康唑、红霉素或克拉霉素等进行短期治疗时，可暂时停用辛伐他汀。应避免辛伐他汀与标明的有潜在的CYP3A4抑制作用的其它药物合用，除非合并治疗的益处超过所增加的危险性。

同时服用胺碘酮或维拉帕米的患者，辛伐他汀的剂量不能超过20mg。联合应用时，除非带来的临床益处超过肌病增加的危险，应避免辛伐他汀的剂量超过每天20mg。

2. 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持续的血清转氨酶显著升高（高于正常值上限的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至治疗前水平。这种转氨酶升高不伴有黄疸或其它临床症状或体征，没有过激的表现。其中部分患者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。

建议所有患者在治疗开始前及开始后的第一年和剂量调高后的一年内定期（如半年一次）进行肝功能检查。对血清转氨酶升高的患者，应及时复查肝功能，并增加检查频率。如果转氨酶水平表现为上升趋势，尤其是上升到正常值上限的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，应慎用该药。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，但往往是一过性的，不伴有任何症状，不需要中断治疗。

3. 眼科检查

即使在没有任何药物治疗时，随着年龄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】因为动脉粥样硬化是慢性过程，所以妊娠期停用降脂药对原发性高胆固醇血症的长期治疗效果影响很小。而且，胆固醇及其生物合成途径的其它产物是胎儿发育的必需成份，包括类固醇和细胞膜的合成。因为HMG-CoA还原酶抑制剂如辛伐他汀能降低胆固醇及其生物合成途径的其它产物的合成，所以孕妇禁用辛伐他汀。在育龄妇女中，辛伐他汀只能用于那些怀孕可能性很小的妇女。若妇女在服药过程中怀孕，则应立即停用辛伐他汀并被告知对胎儿可能造成的损伤。

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，且可能引起严重不良反应，所以服用辛伐他汀的妇女不宜哺乳（请参阅禁忌症）。

【儿童用药】儿童用药的安全性和有效性尚未确定。辛伐他汀目前不推荐给儿童服用。

【老年用药】在老年患者（>65岁）应用辛伐他汀的临床对照研究中，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】

与其它类可能产生相互作用的药物包括：HIV蛋白酶抑制剂（如洛匹那韦、达芦那韦、利托那韦）、唑类抗真菌药（如伊曲康唑、酮康唑）、大环内酯类抗生素（如红霉素、克拉霉素、泰利霉素）、贝特类调脂药（如吉非贝特、苯扎贝特）、烟酸、奈法唑酮、环孢素、胺碘酮、地尔硫卓、夫地西酸等。

吉非贝齐和其它贝特类药物，降脂剂量（≥1g/天）的烟酸（尼克酸）

这些药物与辛伐他汀合用时发生肌病的危险性增加，可能是因为这些药物单独使用时均能引起肌病发生（请参阅注意事项，肌肉作用）。尚无证据显示这些药物对辛伐他汀的药代动力学有影响。

胺碘酮或维拉帕米

与辛伐他汀合用会增加辛伐他汀引起横纹肌溶解的风险，且这种风险的发生几率与辛伐他汀的剂量有关。正在接受胺碘酮治疗的患者辛伐他汀的日剂量不能超过20mg，或考虑使用其他他汀类药物代替辛伐他汀。

与CYP3A4的相互作用

辛伐他汀无CYP3A4抑制活性，因此，推测它不影响其它经CYP3A4代谢的药物的血浆水平。然而，辛伐他汀本身是CYP3A4的底物。在辛伐他汀治疗期内，CYP3A4的强抑制剂可能通过增加血浆HMG-CoA还原酶抑制活性水平而增加肌病发生的危险性。这些强抑制剂包括环孢菌素、伊曲康唑、酮康唑、红霉素、克拉霉素、HIV蛋白酶抑制剂及奈法唑酮（请参阅注意事项，肌肉作用）。

由于辛伐他汀对CYP3A4酶比较敏感，辛伐他汀禁止与HIV（人类免疫缺陷病毒）和HCV（丙型肝炎病毒）蛋白酶抑制剂合用。

葡萄柚汁中含有一种或多种抑制CYP3A4的成份，并能增加经CYP3A4代谢的药物的血浆水平，常规饮用量（每日一杯250ml）所产生的效果很小（通过测量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，如在辛伐他汀治疗期内大量饮用（每日超过1升），则明显增加血浆HMG-CoA还原酶抑制活性水平，应加以避免（请参阅注意事项，肌肉作用）。

香豆素衍生物

在一项健康志愿者和另一项高胆固醇血症病人参加的临床研究中，服用辛伐他汀20-40mg/天，能中度提高香豆素类抗凝剂的抗凝活性：以凝血酶原时间国际标准化比率（INR）计，健康志愿者组从基线的1.7延长到1.8秒，高胆固醇血症患者组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定，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，病人无特殊症状，所有病人都康复且无后遗症。其中最大服用剂量为450mg。一般采取常规措施来处理服药过量。

【药理作用】

药理作用

辛伐他汀可降低正常的和升高的低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平。低密度脂蛋白（LDL）由极低密度脂蛋白（VLDL）生成，主要通过高亲和力的LDL受体被分解代谢。辛伐他汀通过降低VLDL胆固醇浓度、诱导LDL受体的生成而降低LDL，从而导致LDL-C的产生减少和/或分解代谢增加。在辛伐他汀治疗期间载脂蛋白B（Apo B）也明显下降。因为每个LDL微粒含有一分子Apo B，而在主要以LDL-C升高（不伴随VLDL升高）患者别的脂蛋白中发现了很少的Apo B，提示辛伐他汀不仅可从LDL除去胆固醇，而且可降低循环LDL微粒的浓度。另外，辛伐他汀可降低VLDL和甘油三酯（TG），并升高HDL-C。辛伐他汀对于脂蛋白（a）、纤维蛋白原和冠心病的其他生化指标的影响尚不明确。

毒理研究

遗传毒性：微生物致突变实验（Ames），体外大鼠肝细胞碱洗脱分析、哺乳动物V-79细胞正向致突变研究、体外CHO细胞染色体突变研究或体内小鼠骨髓细胞染色体突变分析实验，均未发现致突变作用。

生殖毒性：辛伐他汀大鼠每日剂量25mg/kg或免10mg/kg，未见致畸性。两剂量均为大鼠暴露体表面积（mg/m²）的3倍。然而，在另一个结构相关的HMG-CoA还原酶抑制剂的研究中，发现大鼠和小鼠的骨骼畸形。给予辛伐他汀25mg/kg（以病人剂量80mg/天的AUC计，为最大暴露水平的4倍），共34周，雌性大鼠生育力降低。但在随后的一个雄性大鼠服用同样剂量的辛伐他汀共11周（精子发育的完整周期，包括附睾发育成熟）的生育力实验中，未观察到对生育力的影响。这两个实验显微镜下均未观察到大鼠睾丸的改变。180mg/kg/天（这一剂量以体表面积计，比人用药量80mg/kg/天的最大暴露水平高22倍）观察到输精管变性（生精上皮的坏死和损伤）。狗服用10mg/kg/天（以AUC计均为人暴露剂量80mg/天的2倍），可见发生与药物相关的睾丸萎缩、精子产生减少、精母细胞变性和巨细胞形成。尚不明确以上发现的临床意义。

致癌性：小鼠给予辛伐他汀25、100和400mg/kg/天，时间为72周的致癌性实验表明，平均血药浓度分别高于人口服80mg平均血药浓度的约1、4和8倍（以AUC作为总抑制活性）。在高剂量雌性组和中、高剂量雄性组，肝癌发生率显著升高，雌性组最高发生率为90%。中、高剂量雌性组肝腺瘤的发生率显著升高。雌性和雄性中和高剂量组肺腺瘤的发生率也显著升高。高剂量雄性组与对照组相比，副泪腺（啮齿类动物眼睛的腺体）腺瘤显著增多。25mg/kg/天组未见对致癌性的影响。小鼠给予剂量达25mg/kg/天的92周研究中，未见其致癌性作用（通过AUC计算，平均血浆药物浓度高于人口服80mg辛伐他汀血药浓度的一倍）。大鼠给予辛伐他汀25mg/kg/天连续两年，雌性大鼠甲状腺滤泡腺瘤的发生率有统计学意义地显著升高，通过AUC计算，其暴露水平较人服用辛伐他汀80mg高11倍。大鼠连续两年，剂量为50和100mg/kg/天的致癌性研究，发现肝细胞腺瘤和癌（在雌性的两个剂量组和雄性100mg/kg/天组）。在雄性和雌性的两个剂量组中，甲状腺滤泡细胞腺瘤增多，雌性的100mg/kg/天组甲状腺滤泡细胞癌增多。其他HMG-CoA还原酶抑制剂均发现甲状腺肿瘤发生率增高。其血浆药物浓度（AUC）相当于人每日剂量80mg平均血浆药物暴露水平约15倍（雄性和22和25倍（雌性））。

【药代动力学】男性成人口服¹⁴C标记的辛伐他汀后，血浆总放射性（辛伐他汀和¹⁴C-代谢物）达峰浓度为4小时，以后迅速降低，在给药后12小时降至峰值的10%。在两种动物进行了辛伐他汀口服给药试验，其口服给药的绝对生物利用度约为85%。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，肝脏是辛伐他汀的主要作用部位，大部分辛伐他汀在肝脏被首过摄取，进入体循环的辛伐他汀低于服药剂量的5%，而其中95%与血浆蛋白结合。本品主要经胆汁排泄。

【贮藏】密封，置阴凉干燥处（不超过20℃）保存

【包装】（1）塑料瓶包装，14L/瓶；（2）塑料瓶包装，20L/瓶；（3）塑料瓶包装，28L/瓶

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品标准WS-（X-092）-2006Z-2012

【批准文号】国药准字H20060813

【上市许可持有人】福建东瑞制药有限公司

上市许可持有人地址：福建省莆田市荔城区西天尾镇荔涵西大道1399号

【生产企业】

企业名称：福建东瑞制药有限公司

生产地址：福建省莆田市荔城区西天尾镇荔涵西大道1399号 邮 编：351131

电话号码：0594-2883952（质量部）

传真号码：0594-2886068

网 址：www.fj-dawnrays.com