核准日期：2021年01月05日
修改日期：

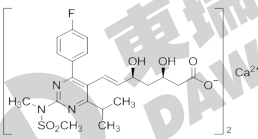
東瑞制藥 DAWNRAYS

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：Ruishufatatinggai Pian

【成份】
本品活性成份为瑞舒伐他汀钙。
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：$(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$
分子量：1001.14

【性状】
本品为粉红色薄膜衣片，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：运动治疗，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（Ⅱa型，包括杂合子家族性高胆固醇血症）或混合型血脂异常症（Ⅱb型）。
本品也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，或在这些方法不适用时使用。

【规格】
10mg（按$C_{22}H_{28}FN_3O_6S$计）

【用法用量】
在治疗开始前，应给予患者标准的降胆固醇饮食控制，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。本品常用起始剂量为5mg，一日一次。起始剂量的选择应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。对于那些需要更强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周后调整剂量至高一级的剂量水平。本品每日最大剂量为20mg。
本品可在一天中任何时候给药，可在进食或空腹时服用。

肾功能不全患者用药
轻度和中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评分不高于7的受试者，瑞舒伐他汀的全身暴露量不升高。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。在决定有亚裔人血统的患者的用药剂量时应考虑该因素。

具有肌病易患因素患者的用药剂量
建议具有肌病易患因素（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。在国外对照临床试验中，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
血液与淋巴系统异常			血小板减少症		
免疫系统异常			过敏反应（包括血管性水肿）		
内分泌失调	糖尿病[1]				
精神异常					抑郁症
神经系统异常	头痛 头晕			多发性神经病 记忆丧失	周围神经病变 睡眠障碍（包括失眠和梦魇）
呼吸、胸廓和纵隔异常					咳嗽 呼吸困难
胃肠道异常	便秘 恶心 腹痛		胰腺炎		腹泻
肝胆异常			转氨酶升高	黄疸 肝炎	
皮肤和皮下组织异常		瘙痒 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	肌腱损害，有时还有破裂并发症 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

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

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+的轻度升高。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和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，特别是在使用剂量大于20mg的患者中。
在服用本品的患者中观察到肌酸激酶（CK）水平的升高成剂量相关性；大多数病例是轻度的、无症状的和短暂的。若CK水平升高（>5×ULN），应中止治疗（见【注意事项】）。
对肝脏的影响：同其它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；大多数病例是轻度的、无症状的和短暂的。
儿科患者人群：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×ULN，以及伴随运动或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。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。
他汀类药品：
1.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。
2.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。
3.据报道，某些他汀类药物治疗中出现下列不良事件：性功能障碍;间质性肺疾病的特殊病例，尤其是接受长期治疗者。

【禁忌】
本品禁用于：
•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倍的正常值上限（ULN）的患者。
•严重的肾功能损害的患者（肌酐清除率＜30ml/min）。
•肌病患者。
•同时使用环孢素的患者。
•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。

【注意事项】
对肾脏的作用
在高剂量特别是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（见【不良反应】）。
对骨骼肌的作用
在接受本品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，特别是在使用剂量大于20mg的患者中。依折麦布与HMG-CoA还原酶抑制剂合用时有极罕见的横纹肌溶解症的报告。不排除药效的相互影响，这些药物合用时应慎重。
肌酸激酶检测
不应在剧烈运动后或存在引起CK升高的似是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基础值明显升高（>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基础值>5×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CK基础值明显升高（>5×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CK水平，若CK值明显升高（>5×ULN）或肌肉症状严重并引起整天的不适（即使CK≤5×ULN），应中止治疗。若症状消除且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检测CK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治疗该症状持续性存在。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。
不推荐瑞舒伐他汀与夫西地酸合用。在接受此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。
对肝脏的影响
同其它HMG-CoA还原酶抑制剂一样，过量饮酒和/或有肝病史者应慎用本品。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。
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。
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。
乳糖不耐症
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。
间质性肺疾病
据报道，在一些他汀类药物治疗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。应按照相关指导原则要求，对风险患者（空腹血糖：5.6～6.9mmol/L，BMI>30 kg/m²，甘油三酯升高、高血压）进行临床和生化监测。
儿科患者群体
对年龄在10-17岁、Tenner分期处于第二性征成熟期的儿科患者，根据线性增长（身高）、体重、BMI（体重指数）的评估服用瑞舒伐他汀的期限限定为一年。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。在儿童和儿科患者中的临床试验经验有限，瑞舒伐他汀对青春期患者的长期（大于1年）治疗效果尚未得知。
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×ULN，以及伴随运动或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该采取适当的避孕措施。
由于胆固醇和其它胆固醇生物合成产物对胚胎发育很重要，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。瑞舒伐他汀能分泌入大鼠乳汁。尚无有关瑞舒伐他汀分泌入人乳

的资料。

【儿童用药】

本品在儿童的安全性和有效性尚未建立。儿科使用的经验局限于少数（年龄≥8岁）纯合子家族性高胆固醇血症的患儿。因此，目前不建议儿科使用本品。

【老年用药】

无需根据年龄调整剂量。临床研究中10275服用本品的患者，3159名（31%）≥65岁，698名（6.8%）≥75岁。这两个人群与年轻受试者的整体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人群和年轻人群没有差异。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，因此应用于老年人群应谨慎。

【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抑制剂的医药产品联合使用时，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）风险增加。尽可能考虑采用替代用药，需要时，可暂时中止本品治疗。上述药品与本品联合用药不可避免时，应谨慎考虑联合给药的获益与风险以及对本品进行剂量调整。

环孢素：本品与环孢素合并使用时，瑞舒伐他汀的AUC比在健康志愿者中所观察到的平均高7倍（与服用本品同样剂量的相比）。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：尽管药物相互作用的机制尚不明确，但同时服用蛋白酶抑制剂可能大大增加瑞舒伐他汀的暴露量。在药代动力学研究中，健康志愿者同时服用本品10mg与含有两种蛋白酶抑制剂的复方制剂（300mg阿扎那韦/100mg利托那韦），结果显示瑞舒伐他汀的AUC和C_{max}值分别升高了约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，合并使用蛋白酶抑制剂应谨慎（见【注意事项】）。

吉非贝齐和其它降脂产品：本品与吉非贝齐同时使用，可使瑞舒伐他汀的C_{max}和AUC增加2倍。

根据专门的相互作用研究的资料，预计本品与非诺贝特无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、非诺贝特、其它贝特类和降脂剂量（≥1g/天）的烟酸与HMG-CoA还原酶抑制剂合用使肌病发生的危险增加，这可能是由于它们单独给药时能引起肌病。

依折麦布：高胆固醇血症受试者中，本品10mg和依折麦布10mg的合并用药导致瑞舒伐他汀AUC增加11.2倍。不能排除本品与依折麦布之间发生药效相互作用而出现不良反应。

抗酸药：同时给予本品和一种含氢氧化铝镁的抗酸药混悬液，可使瑞舒伐他汀的血浆浓度降低约50%，如果在服用本品2小时后再给予抗酸药，这种影响可减轻。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%、C_{max}下降30%。这种相互作用可能是由红霉素引起的胃肠运动增加所致。

细胞色素P450酶抑制剂：体外和体内研究的资料都显示，瑞舒伐他汀既非细胞色素P450同工酶的抑制剂，也不是酶诱导剂。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 2A6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在内的肌病，因此，本品与秋水仙碱合用要谨慎。

需调整瑞舒伐他汀剂量的相互作用：

与已知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。

应调整本品的每日最大剂量，以使瑞舒伐他汀预期暴露量不超过最大推荐剂量下的暴露水平。

已发表临床试验中有关合并用药对瑞舒伐他汀暴露量的作用（AUC；按照降序顺序）

相互作用药物的给药方案	瑞舒伐他汀给药方案	瑞舒伐他汀 AUC 的变化*
环孢素 75 mg BID～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，单剂量	3.1 倍↑
Simeprevir 150mg OD，7 天	10mg，单剂量	2.8 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 300mg 负荷，24 小时后维持剂量 75mg	20mg，单剂量	2 倍↑
吉非贝齐 600 mg BID，7 天	80 mg，单剂量	1.9 倍↑
艾曲泊帕 75 mg OD，5 天	10 mg，单剂量	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，单剂量	1.4 倍↑
决奈达隆 400 mg BID	不适用	1.4 倍↑
伊曲康唑 200 mg OD，5 天	10 mg，单剂量	1.4 倍↑**
依折麦布 10 mg OD，14 天	10 mg，OD，14 天	1.2 倍↑**
福沙那伟 700 mg/利托那韦 100 mg BID，8 天	10 mg，单剂量	↔
阿格列扎 Aleglitazar0.3 mg，7 天	40 mg，7 天	↔
水飞蓟素 140 mg TID，5 天	10 mg，单剂量	↔
非诺贝特 67 mg TID，7 天	10 mg，7 天	↔
利福平 450 mg OD，7 天	20 mg，单剂量	↔
酮康唑 200 mg BID，7 天	80 mg，单剂量	↔
氟康唑 200 mg OD，11 天	80 mg，单剂量	↔
红霉素 500 mg QID，7 天	80 mg，单剂量	20%↓
黄芩苷 50 mg TID，14 天	20 mg，单剂量	47%↓

*文中所示的x倍变化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%。

分别以“↑”、“↔”和“↓”表示增加、无变化和减少。

**已进行应用本品不同剂量的数项相互作用研究，本表所示数据为最显著比值。

OD = 每日一次；BID = 每日两次；TID = 每日三次；QID = 每日四次

瑞舒伐他汀对合并用药的作用

维生素K拮抗剂：同其它HMG-CoA还原酶抑制剂一样，对同时使用维生素K拮抗剂（如：华法林或其他香豆素类抗凝剂）的患者，开始使用本品或逐渐增加本品剂量可能导致国际标准化比率（INR）升高。停用本品或逐渐降低本品剂量可导致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，使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这些血药浓度的升高。尚无同时使用本品和HRT的受试者的药代动力学数据，因此，不能排除存在类似的相互作用。但是，在临床试验中，这种联合用药很广泛，且被患者良好耐受。

其他药物：

根据来自专门的药物相互作用研究的数据，估计本品与地高辛不存在有临床相关性的相互作用。

夫西地酸：尚未开展瑞舒伐他汀和夫西地酸药物相互作用的研究。与其他他汀类药物一样，瑞舒伐他汀和夫西地酸合用的上市后经验中，已报告出现肌肉相关事件（包括横纹肌溶解）。

因此，不推荐瑞舒伐他汀与夫西地酸合用。如果可能，建议暂时停止瑞舒伐他汀治疗。如果合用不能避免，应密切对患者进行监测。

其他与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。

儿童患者人群：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】

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转变成甲羟戊酸过程中的限速酶，甲羟戊酸是胆固醇的前体。动物试验与细胞培养试验结果显示，瑞舒伐他汀被肝脏摄取率高，并具有选择性，肝脏是降低胆固醇的作用靶器官。体内、体外试验结果显示，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颗粒的总数量。

对于纯合子与杂合子家族性高胆固醇血症患者、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-C、ApoB、非HDL-C水平。瑞舒伐他汀也能降低TG、升高HDL-C水平。对于单纯高甘油三酯血症患者，瑞舒伐他汀能降低总胆固醇、LDL-C、VLDL-C、ApoB、非HDL-C、TG水平，并升高HDL-C水平。尚未确定瑞舒伐他汀对心血管发生率与死亡率的影响。

毒理研究

中枢神经系统毒性

几个同类药物的犬试验中发现CNS血管损伤，可见血管周围出血、水肿、血管周围单核细胞浸润。与本类药物结构相似的一个药物，在犬血浆药物浓度高于人最大推荐剂量下平均浓度30倍的剂量时，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40mg/天暴露量的100倍），第24天由于濒死而安乐死，可见脉络丛间质水肿、出血和部分坏死。犬经给口给予瑞舒伐他汀6mg/kg/天（按AUC推算，全身暴露量相当于人40mg/天暴露量的20倍），连续52周，可见角膜浑浊。犬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40mg/天暴露量的60倍），连续12周，可见白内障发生。犬经给口给予瑞舒伐他汀90mg/kg/天（按AUC推算，全身暴露量相当于人40mg/天暴露量的100倍），连续4周，可见视网膜发育不良和视网膜脱落。犬在剂量≤30mg/kg/天（按AUC推算，全身暴露量相当于人40mg/天暴露量的60倍）时，连续给药1年，未见对视网膜的影响。

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、50mg/kg/天，最高剂量下（按AUC推算，全身暴露量相当于人40mg/天暴露量的10倍），未见对生育力的不良影响。犬经口给予瑞舒伐他汀30mg/kg/天连续1个月，睾丸中可见巨精细胞（Spermatidic giant cell）。猴经口给予瑞舒伐他汀30mg/kg/天连续6个月，可见巨精细胞、输精管上皮空泡化。犬与猴的上述剂量按体表面积推算分别相当于人40mg/天的20倍和10倍。同类药物也可见类似现象。

雌性大鼠在交配前至交配后7天经口给予5、15、50mg/kg/天，高剂量组（按AUC推算，全身暴露量相当于人40mg/天暴露量的10倍）可见胎仔体重减轻、骨化延迟。

大鼠自妊娠第7天至哺乳第21天（离乳）经口给予2、10、50mg/kg/天，高剂量组（按体表面积推算，大于等于人40mg/天的12倍）可见幼仔存活率降低。家兔自妊娠第6天至哺乳第18天（离乳）经口给予0.3、1、3mg/kg/天（按体表面积推算，与人40mg/天相当），可见胎仔存活率降低，母体动物死亡。瑞舒伐他汀剂量在大鼠中≤25mg/kg/天、家兔≤3mg/kg/天未见致畸性（分别按AUC和体表面积推算，与人40mg/天的暴露量相当）。

致癌性

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40mg/天暴露量的20倍）剂量组雌性动物可见子宫息肉发生率显著升高，低剂量下未见发生率升高。

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40mg/天暴露量的20倍）剂量组动物可见肝细胞腺瘤/癌的发生率增加，低剂量下未见发生率升高。

【药代动力学】

在国外完成的药代动力学研究结果：

吸收：本品口服5小时后血药浓度达到峰值。绝对生物利用度为20%。

分布：瑞舒伐他汀被肝脏大量摄取，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134L。瑞舒伐他汀的血浆蛋白结合率（主要为白蛋白）约为90%。

代谢：瑞舒伐他汀发生有限的代谢（约10%）。用人肝细胞进行的体外代谢研究显示，瑞舒伐他汀是细胞色素P450代谢的弱底物。参与代谢的主要的同工酶是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临床上无活性。对循环中的HMG-CoA还原酶的抑制活性，90%以上来自瑞舒伐他汀。

排泄：约90%的瑞舒伐他汀以原形随粪便排出（包括吸收的和未吸收的活性物质），其余部分通过尿液排出。尿中约5%为原形。血浆清除半减期约为19小时。清除半减期不随剂量增加而延长，血浆清除率的几何平均值为50L/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膜转运子OATP-C。该转运子在肝脏对瑞舒伐他汀的清除中很重要。

线性：瑞舒伐他汀的全身暴露量随剂量成比例增加。多次给药后的药代动力学参数不变。

口服剂量中仅约10%的瑞舒伐他汀发生代谢，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：在国外一项对不同程度肾功能损害患者进行的研究中，轻度和中度肾脏疾病对瑞舒伐他汀或N-去甲基代谢物的血浆浓度没有影响。但是与健康志愿者相比，严重肾功能损害（肌酐清除率<30mL/min）患者的血药浓度增加3倍，N-去甲基代谢物的血药浓度增加9倍。血液透析患者的瑞舒伐他汀的稳态血药浓度比健康志愿者高约50%。

肝功能不全：在国外一项对不同程度肝功能损害患者进行的研究中，没有证据表明Child-Pugh评分不超过7的受试者的暴露量有升高。但2例Child-Pugh评分为8和9的患者，他们的瑞舒伐他汀暴露量比那些Child-Pugh评分值低的患者增高至少2倍。尚无Child-Pugh评分超过9的受试者的使用经验。

遗传多态性：HMG-CoA还原酶抑制剂（包括瑞舒伐他汀）的分解代谢涉及OATP1B1和BCRP转运蛋白。SLCO1B1（OATP1B1）和/或ABCG2（BCRP）遗传多态性的患者中，存在瑞舒伐他汀暴露量增加风险。与SLCO1B1 c.521TT或ABCG2 c.421CC基因型患者相比，SLCO1B1 c.521CC和ABCG2 c.421AA基因多态性患者出现瑞舒伐他汀暴露量（AUC）升高的可能性较大。虽然在临床实践中还尚未建立该特殊基因分型特征，但是对于具有上述已知基因多态性的患者，建议降低本品日剂量。

人种：国外的药代动力学研究显示，亚洲人（包括中国人）受试者的血药浓度－时间曲线下面积（AUC）中位值和峰浓度（C_{max}）约为西方高加索人受试者的2倍。人群药代动力学分析显示，在高加索人和黑人组中，药代动力学无临床相关的差异。

在中国进行的中国人健康志愿者药代动力学研究的结果：

本研究对5、10、20毫克瑞舒伐他汀钙片单次给药和多次给药后的中国人健康志愿者的药代动力学参数进行了测定。单次给药后，t_{max}中位值的范围在2.5-5小时，随后呈指数降低。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。多次给药后的药物蓄积很少，且与剂量无关。

本研究与此前在新加坡和美国完成的有关中国人健康志愿者的药代动力学研究，确定了瑞舒伐他汀钙在中国人健康志愿者中的药代动力学特性。在这三个研究中，瑞舒伐他汀钙的药代动力学参数相似。

【贮藏】密封，在干燥处保存。

【包装】本品采用双铝泡罩包装，6片x1板/盒，7片x1板/盒，7片x2板/盒，14片x1板/盒，14片x2板/盒，14片x4板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品标准YBH14812020

【批准文号】国药准字H20213006

【药品上市许可持有人】

企业名称：福建东瑞制药有限公司

地　　址：福建省莆田市荔城区西天尾镇荔涵西大道1399号

邮政编码：351131

电话号码：0594-2883952

传真号码：0594-2886068

网　　址：http://www.fj-dawnrays.com

【生产企业】

生产企业：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

邮政编码：351131

电话号码：0594-2883952

传真号码：0594-2886068

网　　址：http://www. fj-dawnrays.com