

核准日期：2008 年 9 月 28 日

修改日期：2010 年 12 月 5 日

2012 年 7 月 13 日

2014 年 6 月 4 日

2014 年 9 月 13 日

匹伐他汀钙片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名：匹伐他汀钙片

商品名：力清之[®]（LIVALO KOWA[®]）

英文名：Pitavastatin Calcium Tablets

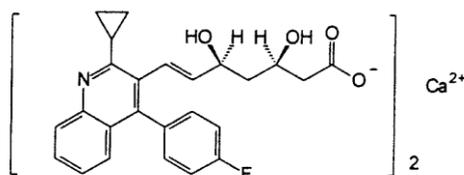
汉语拼音：Pifatatinggai Pian

【成份】

本品活性成份为匹伐他汀钙。

化学名称：(+)-顺式{(3R,5S,6E)-7-[2-环丙基-4-(4-氟苯基)-3-喹啉基]-3,5-二羟基-6-庚酸}钙

化学结构式：



分子式：C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈

分子量：880.98

【性状】

本品为淡粉色薄膜衣片，除去薄膜衣后显橙色。

【适应症】

高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症。

注意事项：

- 1.用前必须进行充分检查，确认患有高胆固醇血症、家族性高胆固醇血症后再考虑使用本制剂。
- 2.由于对家族性高胆固醇血症中纯合体没有使用经验，所以在治疗上只有判定为不得不使用的情况，才考虑作为 LDL-血液成分部分清除等非药物疗法的辅助治疗而考虑使用本制剂。

【规格】 2mg

【用法用量】

通常，成人 1 日 1 次，口服匹伐他汀钙 1~2mg。

按照年龄和治疗反应适宜增减剂量，在 LDL-胆固醇降低不充分的情况下可以增量，每日最大给

药量为 4mg。

注意事项:

1. 肝病患者给药时, 初始给药量为每日 1mg, 最大给药量为每日 2mg。(参照[慎重给药] [药代动力学]项)

2. 由于随着本制剂给药量(血药浓度的)的增加, 可能会有横纹肌溶解症有关的不良事件的发生, 因此增量至 4mg 时, 要充分注意 CK(CPK)升高、肌红蛋白尿、肌肉痛及无力感等横纹肌溶解症前期症状。[国外临床试验中 8mg 以上的给药由于横纹肌溶解症及相关不良事件的发生而终止。]

3. 中度和重度肾功能不全(分别是肾小球滤过率 30~59 ml/min/1.73m² 和 15~29 ml/min/1.73m² 不接受血液透析的)以及接受血液透析的终末期肾脏疾病的患者给药时, 初始给药量为一日一次, 每次 1mg, 最大给药量为一日一次, 每次 2mg。

【不良反应】

本药在日本批准上市前进行的临床试验, 886 例中有 197 例(22.2%)出现了不良反应。自(他)觉症状的不良反应 50 例(5.6%), 主要症状包括腹痛、皮疹、倦怠感、麻木、瘙痒等。临床检查值异常有 167 例(18.8%), 主要是γ-GTP 升高、CK(CPK)升高、血清 ALT(GPT)、血清 AST(GOT)升高等。

上市后的安全性监测中 19,921 例安全性解析对象中有 1,082 例(5.4%)出现了不良反应。(再审查结束时)

在中国实施的进口临床试验中, 在服用匹伐他汀的 227 例患者中, 有 23 例(10.1%)出现了不良反应。其中主要表现为胃肠功能障碍, 2mg 剂量组出现胃肠功能障碍的发生率为 6.3%, 0.9%的病人在使用中肝脏转氨酶升高超过 3 倍以上, 在 4mg 组有 1 例(1/109)出现 CK 大于 10 倍的升高。

1. 严重不良反应

- 1) 横纹肌溶解症(发生率不明): 可能会出现以肌肉痛、乏力感、CK(CPK)升高、血及尿中的肌红蛋白升高为特征的横纹肌溶解症, 伴随横纹肌溶解症的发生, 可能会出现急性肾功能衰竭等严重的肾功能障碍, 出现这种情况时, 应停止给药。
- 2) 肌病(发生率不明): 可能会出现肌病, 所以如出现广泛的肌肉痛、肌肉压痛或明显 CK(CPK)升高时须停止给药。
- 3) 肝功能障碍、黄疸(不到 0.1%): 可能会出现伴随 AST(GOT)、ALT(GPT)显著升高的肝功能障碍、黄疸, 所以应定期进行肝功能检查, 发现异常应停止给药, 进行妥善处理。
- 4) 血小板减少(发生率不明): 可能会出现血小板减少, 所以应注意进行血液检查, 发现异常应停止给药, 进行妥善处理。
- 5) 间质性肺炎(发生率不明): 可能出现间质性肺炎, 所以即使长期给药, 如发现有发热、咳嗽、呼吸困难和胸部 X 光异常等情况出现时, 也应立即停止给药, 并通过给予皮质类固醇药物等进行妥善处理。

2. 其它不良反应:(日本资料)

	0.1%~2.0%	不到 0.1%	发生率不明
过敏症 ^{注1)}	皮疹、瘙痒	荨麻疹	红斑
消化系统	暖气、恶心、胃部不适	口渴、消化不良、腹痛、腹胀、便秘、口内炎、呕吐、食欲不振、舌炎、腹泻	
肝脏 ^{注2)}	AST(GOT)升高、ALT(GPT)升高、γ-GTP 升高、LDH 升高	胆红素升高、胆碱酯酶升高、ALP 升高	

肾脏		尿频、BUN 升高、血清肌酐升高	
肌肉 ^{注3}	CK(CPK)升高、肌肉痛、乏力感	肌肉痉挛、肌红蛋白升高	
精神神经系统	头痛、头重感、麻木、眩晕	僵硬感、困倦、失眠	
血液	贫血	血小板减少、粒细胞减少、白细胞减少、嗜酸细胞增多、白细胞增多、球蛋白上升、血清抗球蛋白试验阳性	
内分泌	睾酮降低	醛固酮降低、醛固酮升高、ACTH 升高、皮质醇升高	
其他	倦怠感、抗核抗体阳性	心悸、疲劳感、皮肤疼痛、潮热、关节痛、浮肿、视物模糊、视觉闪烁、耳闭塞感、尿潜血、尿酸值上升、血清 K 升高、血清 P 升高、味觉异常、着色尿	脱毛

注 1) 此时应停止给药。

注 2) 进行充分的观察、出现异常情况应作停止给药等妥善处理。

注 3) 有可能出现横纹肌溶解症的前期症状，所以应充分观察，必要时停止给药。

发生频率根据批准时及安全性监测的合计计算出来。

3、其他报告中他汀类药品的不良反应

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) 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】

1. 下列患者禁止给药：

- 1) 对本制剂成份有既往过敏史的患者。
- 2) 重症肝病患者或胆道闭塞的患者[这些患者服用本药可能导致血药浓度升高，不良反应发生频率增高。并有使肝功能进一步恶化的可能。]（参照[药代动力学]项）
- 3) 正服用环孢菌素的患者[可能导致血药浓度升高、不良反应发生频率增高。可能发生横纹肌溶解症等严重的不良反应]（参照[药物相互作用][药代动力学]项）
- 4) 孕妇及可能妊娠的妇女和哺乳期妇女。（参照[孕妇及哺乳期妇女用药]项）

2. 以下患者原则上禁止给药，但如有必要可慎重给药：

肾功能相关的临床检查值异常的患者，只限于判断本药与贝特类药物在临床上不得不合并用药的情况。[易引起横纹肌溶解症。]（参照[药物相互作用]项）

【注意事项】

1. 慎重给药（以下患者需慎重给药）

- 1) 肝病患者或有既往史的患者、酒精中毒者（本药物主要分布和作用于肝脏，有使肝功能进一步恶化的可能。另外，对酒精中毒者，有易出现横纹肌溶解症的报告。）
- 2) 肾病患者或有既往史的患者。（横纹肌溶解症的报告病例大多是有肾功能障碍的患者，另外发现伴随横纹肌溶解症可以发生急剧的肾功能恶化。）
- 3) 正在服用贝特类药物（苯扎贝特等）、烟酸的患者[易出现横纹肌溶解症](参照[药物相互作用])

项)。

- 4) 甲状腺功能低下症患者、遗传性肌疾病（肌营养不良等）或有家族史患者、药物性肌障碍的既往史患者[有易出现横纹肌溶解症的报告。]
- 5) 老年患者（参照[老年患者用药]

2. 重要的基本注意事项

在使用本药的情况下以下几点要充分注意。

- 1) 使用本药前，首先采用治疗高胆固醇血症的基本疗法—食物疗法，以及减少如高血压、吸烟等引起缺血性心脏病的危险因素和进一步运动疗法。
- 2) 从服药开始到 12 周之间至少要检查肝功能 1 次，以后定期（如半年 1 次）检查。
- 3) 服药过程中要定期检查血中脂质值，如发现对治疗无反应时应停止给药。
- 4) 已有报道提示 HMG-CoA 还原酶抑制剂（他汀类药物）增加糖化血红蛋白和空腹血糖水平。

3. 使用注意事项

交付患者本制剂时，指导患者将 PTP 包装的药剂从 PTP 板中取出后服用。（有由于误服 PTP 板，硬角刺入食道粘膜，引起穿孔，并发纵隔炎等严重合并症的报告。）

4. 其他注意事项

- 1) 有报告显示即使停止给药 HMG-CoA 还原酶抑制剂，仍然会出现特点为近位肌脱力、CK（CPK）升高、无炎症肌纤维坏死等的免疫性坏死性肌病，给药免疫抑制剂后恢复。
- 2) 狗的经口给药试验（3mg/kg/日以上 3 个月、1mg/kg/日以上 12 个月）发现有白内障的发生。但其他动物（大鼠、猴子）未见类似情况发生。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 孕妇或可能妊娠的妇女禁止给药。[关于妊娠中给药的安全性还未得到证实。动物实验(大鼠)的围产期和哺乳期给药试验（1mg/kg 以上）中，雌性动物在分娩前后出现死亡。另外在兔的器官形成期给药试验（0.3mg/kg 以上）中也发现雌性动物的死亡。给与大鼠大量的其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂时出现胎儿骨骼畸形的报告。还有人类似在妊娠 3 个月内服用了其他的 HMG-CoA 还原酶抑制剂后出现了胎儿先天性畸形的报告。]

2. 哺乳期禁止给药。[动物实验（大鼠）发现会向乳汁转移。]

【儿童用药】

儿童用药的安全性尚未得到证实（没有使用经验）。

【老年患者用药】

一般的高龄患者都生理功能下降，如发现不良反应则应注意减量使用。[有易出现横纹肌溶解症的报告]

【药物相互作用】

本制剂几乎不被肝的药物代谢酶 P450（CYP）代谢（CYP2C9 有极少的代谢）。

1. 合并用药禁忌（不要合并使用）

药物名称等	临床症状・处理方法	机制・危险因素
-------	-----------	---------

环孢（菌）素	易出现伴随急剧的肾功能恶化的横纹肌溶解症等严重不良事件。	由于环孢素使本药的血药浓度升高。（C _{max} 6.6 倍、AUC4.6 倍）
--------	------------------------------	---

2. 原则合并用药禁忌（原则上不合并使用）

肾功能检查值异常的患者，原则上是不能合并用药的，只有在临床上判断为不得不使用的情况下才可以慎重合并使用。

药物名称等	临床症状·处理方法	机制·危险因素
贝特类药物 苯扎贝特等	易出现伴随急剧肾功能恶化的横纹肌溶解症。如果发现有自觉症状（肌肉痛、乏力感）、CK（CPK）升高、血和尿中的肌红蛋白升高以及血清肌酐升高等情况，应立即停止使用本药。	危险因素：出现与肾功能相关的临床检验值的异常。

3. 合并用药注意事项（合并用药时须注意的事项）

药物名称等	临床症状·处理方法	机制·危险因素
贝特类药物 苯扎贝特等	易出现伴随急剧肾功能恶化的横纹肌溶解症。如果发现有自觉症状（肌肉痛、乏力感）、CK（CPK）升高、血及尿中的肌红蛋白升高以及血清肌酐升高等情况，应立即停止使用本药。	与有无肾功能障碍无关，两种制剂都有引起横纹肌溶解症的报告。
烟酸	因有使本药的血药浓度降低的可能性，故服用考来烯胺后需间隔充分时间后再服用本药。	危险因素：有肾病的情况。
考来烯胺	有出现伴随有急剧肾功能恶化的横纹肌溶解症的可能。如果发现有自觉症状（如肌肉痛、乏力感）、CK（CPK）升高、血及尿肌红蛋白升高以及血清肌酐升高等情况，应立即停止使用本药。联合使用本品的剂量不得超过每天 1mg。	左述药物可能会抑制本制剂的肝摄取（参照「药代动力学」项）
利福平	合并用药时，有报告发现匹伐他汀的血浆中浓度 C _{max} 增加到 2.0 倍，AUC 增加到 1.3 倍。联合使用本品的剂量不得超过每天 2mg。	

【药物过量】

药物过量尚无特殊治疗措施。一旦出现药物过量，应根据需要采取对症治疗及支持性治疗措施。由于大量匹伐他汀与血浆蛋白结合，血液透析不能明显加速匹伐他汀的清除。

【临床试验】

1. 临床疗效

以高胆固醇血症患者（包括家族性高胆固醇血症患者）为研究对象进行的临床试验（包括双盲对照试验）中，每日 1 次餐后给药匹伐他汀钙 1~4mg，给药 8~104 周，收集到的 862 例统计结果证实了其确切的血清脂质改善效果。给药 8 周时的总胆固醇降低率为 28%，LDL-胆固醇的降低率为 40%、给药前甘油三酯在 150 mg/dL 以上的患者，其甘油三酯的降低率为 26%。老年患者中总

胆固醇的降低率和非老年患者相比未见差异。以高胆固醇血症患者为研究对象进行的 28~52 周长期给药试验（1 日 1 次餐后给药 1~4mg）中，证实了该药持续稳定的血清脂质改善效果。以家族性高胆固醇血症患者为研究对象进行的 52~104 周长期给药试验（首先按 1 日 1 次餐后给药 2mg 持续 8 周，后增加给药至 4mg）中，也证实了其降低总胆固醇、LDL-胆固醇的效果。以高胆固醇血症的中国患者为研究对象，进行了随机化试验。通过应用匹伐他汀钙 2mg 或 4mg 进行 8 周的治疗，LDL-胆固醇的降低率分别为 32%、36%。接受匹伐他汀钙 2mg 治疗的中国高胆固醇血症患者中有 70% 以上、接受匹伐他汀钙 4mg 治疗的中国高胆固醇血症患者中有约 85% 以上 LDL-胆固醇和总胆固醇分别降低了 20% 以上。

本品对心血管死亡率和发病率的影响未经证实。

2. 对老年患者血中甾体激素的影响

以年龄在 70 岁以上的高胆固醇血症患者 34 例为对象，1 日 1 次连续 8 周餐后口服匹伐他汀钙 2mg，未发现血中甾体激素的异常变动。

【药理毒理】

匹伐他汀钙是通过拮抗性抑制合成胆固醇途径所必须的限速酶 HMG-CoA 还原酶，从而阻止肝脏内胆固醇的合成。其结果促进了肝脏内的 LDL 受体表达，使从血中到肝脏的 LDL 摄取增加，因此血浆总胆固醇下降。另外，由于肝脏内持续的胆固醇合成障碍，也导致了向血液中分泌的 VLDL 减少，从而血浆中的甘油三酯下降。

1. HMG-CoA 还原酶的抑制作用

匹伐他汀钙在利用大鼠的肝微粒体的试验中，对 HMG-CoA 还原酶具有拮抗性的阻断作用，阻断作用的 IC₅₀ 值为 6.8nM（体外试验）。

2. 胆固醇的合成抑制作用

匹伐他汀钙在利用人肝癌由来细胞（HepG2）的试验中，对于胆固醇合成的抑制作用呈浓度相关性（体外试验）。另外，经口给药时，胆固醇合成抑制作用选择性地作用于肝脏（大鼠）。

3. 降血脂作用

口服匹伐他汀钙可显著降低血浆中的总胆固醇和甘油三酯（狗、豚鼠）。

4. 抑制脂质蓄积和内膜肥厚的作用

匹伐他汀钙可以抑制载有氧化 LDL 的巨噬细胞（小鼠单球由来株细胞）内胆固醇酯的蓄积（体外试验）。另外，经口给药对于颈动脉磨损的模型也有明显的抑制内膜肥厚的作用（兔子）。

5. 作用机制

1) LDL 受体表达的促进作用

匹伐他汀钙对于 HepG2 细胞的 LDL 受体 mRNA 的表达起促进作用，增加 LDL 的结合量，摄取量，ApoB 的分解量（体外试验）。另外，经口给药时，与用量正相关地促进 LDL 受体的表达（豚鼠）。

2) VLDL 分泌降低作用

口服匹伐他汀钙，可显著地降低 VLDL-甘油三酯的分泌（豚鼠）。

6. 对心电图 QTc 的影响

在一项 174 名健康受试者参与的随机、双盲、安慰剂对照、4 组平行和莫西沙星阳性对照试验，本品每日剂量高达 16mg（每日最高推荐剂量的 4 倍）时，未导致有显著临床意义的 QTc 间期延长或心率改变。

7. 非临床毒理学

1) 致癌性、致突变性、生殖力损害

在小鼠 92 周的致癌性研究中，给予匹伐他汀 75mg/kg/日的最大耐受剂量，最大的全身暴露（基于 AUC）是 4mg/日临床最大剂量时的 26 倍，没有发生药物相关的肿瘤。在大鼠 92 周的致癌性研究中，匹伐他汀以 1、5、25mg/kg/日灌胃时，甲状腺滤泡细胞瘤的发病率在 25mg/kg/日（人

最大剂量 4mg/日的基于 AUC 全身暴露的 295 倍) 时显著增加。在转基因小鼠 (Tg rasH2) 26 周的致癌性研究中, 给予匹伐他汀以 30, 75 和 150mg/kg/日灌胃, 没有发现有临床意义的肿瘤。在有代谢激活的鼠伤寒沙门氏菌和大肠杆菌的 Ames 试验, 小鼠单次给药和大鼠多次给药后微核试验, 大鼠非程序 DNA 合成试验以及小鼠彗星试验中匹伐他汀都没有致突变性, 在染色体畸变试验中, 仅在所检测的最高剂量观察到染色体畸变, 这个剂量还引起了高水平的细胞毒性。匹伐他汀分别以 10mg 和 30mg/kg/日对雄性和雌性大鼠口服给药, 全身暴露分别为 4mg/日临床暴露 (基于 AUC) 的 56 倍和 354 倍, 对生殖力无不良影响。在一项生育力研究中, 匹伐他汀对家兔给药, 给予 1mg/kg/日 (基于 AUC, 临床全身暴露 4mg/日的 30 倍) 及更高剂量的雄性和雌性家兔死亡。尽管尚未确定死因, 但是家兔具有提示可能贫血的肾毒性 (肾脏发白) 的肉眼体征。低剂量 (15 倍于人体全身暴露) 在成年雄性和雌性动物中没有表现出明显的毒性。然而, 观察到植入减少, 再吸收增加, 胎仔的生存能力降低。

2) 中枢神经系统毒性

已在其他同类药对狗的实验中, 观察到中枢神经系统血管病变, 特征为血管周围出血, 水肿, 血管周隙单核细胞浸润。在狗中, 在血浆药物浓度水平比在人类最高推荐剂量服用的平均药物水平高出 30 倍左右的剂量下, 化学性质相似的同类药物产生了剂量依赖的视神经退行性病变 (视网膜膝状体神经纤维的 Wallerian 瓦勒氏变性)。而匹伐他汀未观察到 Wallerian 变性。治疗剂量为 1mg/kg/日 (基于 AUC 人类最大剂量 4mg/日的临床暴露水平的 9 倍) 对狗给药 52 周, 可观察到白内障和晶状体混浊。

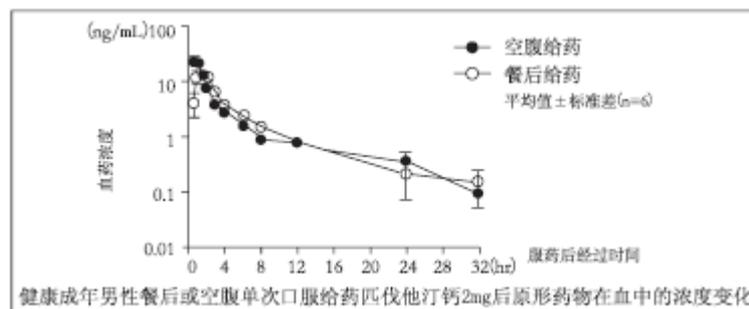
【药代动力学】

1. 健康成人的体内动态

1) 单次口服给药的血药浓度

日本健康成年男性各 6 名空腹单次口服匹伐他汀钙 2mg、4mg 时, 血浆中主要存在原形药物和其代谢产物内酯体。2mg 给药后的原形药物的药代动力学参数如下表所示。食物对于原形药物药代动力学的影响为, 餐后单次给药和空腹单次给药相比, 出现 Tmax 延迟和 Cmax 的下降, 但餐前和餐后给药对 AUC 无明显差异。

	Tmax(hr)	Cmax(ng/ml)	AUC(ng.hr/ml)
空腹	0.8	26.1	58.8
餐后	1.8	16.8	54.3



在对健康成年中国男性进行的匹伐他汀钙 1~8mg 用量范围的 I 期临床试验中, 和日本人比较, 虽血药浓度稍低, 但匹伐他汀的任一用量均在给药后迅速进入血浆, 达到最高血药浓度后, 呈 2 相或 3 相性衰减。本试验中, 未发现中国人和日本人药代动力学参数的明显差异, 也未发现饮食对药代动力学参数的影响。

2) 重复口服给药时的血药浓度

日本 6 名健康成年男性早餐后每日一次口服匹伐他汀钙 4mg, 连续 7 日重复给药, 药代动力学参数如下表所示, 重复给药引起的变动很小, $T_{1/2}$ 约为 11 小时。

	Tmax(hr)	Cmax(ng/ml)	Cmin(ng/ml)	AUC(ng.hr/ml)	$T_{1/2}$ (hr)
给药第一天	1.7	55.6	1.4	174	10.5
给药第七天	1.1	59.5	2.2	221	11.6

另外, 高龄者 6 名与非高龄者 5 名每日一次连续 5 天口服匹伐他汀钙 2mg 时, 两组的药代参数无明显差异。

在对健康成年中国男性进行的连续 7 日口服重复给药匹伐他汀钙 1~4mg 用量范围的 I 期临床试验中, 匹伐他汀在给药的第 2~3 天达到稳态, 几乎没有蓄积性。本试验中, 未发现中国人和日本人药代动力学参数的明显差异。

2. 肝功能障碍者的体内动态

1) 肝硬化患者 (非日本人数据)

肝硬化患者 12 名和健康成人 6 名单次口服匹伐他汀钙 2mg 时, 血浆中浓度与健康成人相比 Child-Pugh grade A 的患者其 C_{max} 为 1.3 倍、AUC 为 1.6 倍、Child-Pugh grade B 的患者其 C_{max} 为 2.7 倍、AUC 为 3.9 倍。

2) 脂肪肝

日本肝功能障碍者 (脂肪肝) 6 名与肝功能正常者 6 名 1 日 1 次连续 7 天口服匹伐他汀钙 2mg, 对于药物动态的影响很小。

3. 肾功能障碍患者的体内动态

日本有肾功能障碍 (血肌酐为正常值上限的 1.5~3 倍) 的高胆固醇血症患者 6 名与肾功能正常的高胆固醇血症者 6 名, 1 日 1 次连续 7 天口服匹伐他汀钙 2mg, 给药第 7 天的血浆中浓度, 肾功能障碍患者与肾功能正常患者相比, C_{max} 为其 1.7 倍, AUC 为其 1.9 倍。

4. 药物相互作用

1) 体外试验

匹伐他汀钙在对 CYP 分子类的模型基质的损伤试验中, 对 CYP2C9 的基质的甲苯磺丁脲、CYP3A4 的基质的睾酮的代谢没有影响。另外, 有机阴离子转运多肽 OATP1B1 (OATP-C/OATP2) 参与了匹伐他汀钙的肝脏内摄取, 环孢(菌)素、红霉素及利福平阻碍了摄取。

2) 临床试验

(1) 环孢(菌)素

对日本健康成年男性 6 例, 1 日 1 次, 口服给药匹伐他汀钙 2mg, 反复给药 6 天, 在第 6 天匹伐他汀钙给药前 1 小时, 单次口服给药环孢(菌)素 2mg/kg, 匹伐他汀的血浆中浓度 C_{max} 增加到 6.6 倍、AUC 增加到 4.6 倍。

(2) 红霉素 (非日本人数据)

对健康成人 18 例进行 1 日 4 次, 每次红霉素 500mg、连续 6 天的口服给药试验, 第 4 天早上合并用药 4mg 的匹伐他汀钙, 此时与单独服用匹伐他汀钙相比, 匹伐他汀的血浆中浓度 C_{max} 增加到 3.6 倍, AUC 增加到 2.8 倍。

(3) 利福平（非日本数据）

对健康成人 18 例，1 日 1 次，口服给药利福平 600mg，连续给药 15 天，第 11~15 天每天一次合并用药 4mg 的匹伐他汀钙时，与单独服用匹伐他汀钙时相比匹伐他汀的血浆中浓度 C_{max} 增加到 2.0 倍，AUC 增加到 1.3 倍。

(4) 贝特类药物（非日本数据）

对健康成人 24 例，1 日 1 次，口服给药匹伐他汀钙 4mg，连续给药 6 天，自第 8 天起，进行非诺贝特或吉非罗齐的 7 天联合给药时，匹伐他汀的血浆中浓度（AUC）在联用非诺贝特时增加到 1.2 倍、联用吉非罗齐时增加到 1.4 倍。

5. 尿中排泄

日本健康成年男性各 6 名分别单次口服匹伐他汀钙 2mg、4mg，其尿中的排泄率很低，原形药物不到 0.6%，内酯体不到 1.3%，合计也不到 2%。日本健康成年男性 6 名连续 7 天每日一次口服匹伐他汀钙 4mg，其尿中原形药物和内酯体的排泄率从第 1 次给药到第 7 天给药没有增加，随着停止给药而迅速减少。

6. 代谢

匹伐他汀钙在体内通过环化为内酯体、侧链的β 氧化、喹啉环的羟基化和葡萄糖醛酸或氨基乙磺酸内聚化等方法进行代谢，主要通过粪便排泄(大鼠、狗)。在人体内，发现血中有原形药物和其代谢产物内酯体，其他代谢产物如丙酸的衍生物，8 位羟基化体只发现极少量的存在。同样尿中也只发现极少量的原形药物、内酯体、脱氢内酯体、8 位羟基化体和它们的内聚体。

7. 药物代谢酶

匹伐他汀钙在采用人肝微粒体的代谢试验中，只有很少被代谢，主要由 CYP2C9 产生 8 位羟基体（体外试验）。

8. 血浆蛋白结合率

匹伐他汀钙血浆蛋白结合率很高，人血浆及 4% 人血清白蛋白中为 99.5%~99.6%、0.06% 人的 α₁ 酸性糖蛋白结合率为 94.3%~94.9%（体外试验）。

【贮藏】 遮光、密闭保存。

【包装】 PTP 包装，7 片/盒、10 片/盒。

【有效期】 36 个月

【执行标准】 进口药品注册标准 JX20100060

【批准文号】 进口药品注册证号 H20140417

【生产企业】

公司名称：兴和株式会社

公司地址：日本国名古屋市中区锦三丁目 6-29

网址：<http://www.kowa.co.jp/g/index.htm>

中国联络处：兴和（上海）医药咨询有限公司

地址：上海市黄浦区南京西路 128 号永新广场 17 楼

邮政编码：200003

电话：021-63403803 400-6653-100

传真：021-63403807