

核准日期：2008 年 05 月 22 日
修改日期：2010 年 10 月 01 日
修改日期：2014 年 02 月 24 日
修改日期：2015 年 12 月 01 日

辛伐他汀片说明书

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：辛伐他汀片

英文名称：Simvastatin Tablets

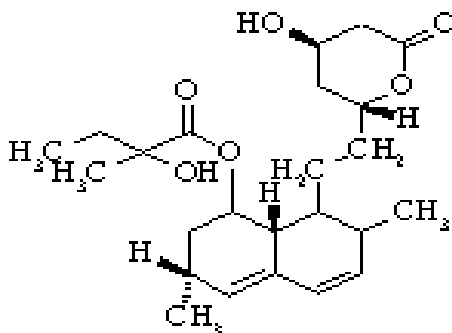
汉语拼音：Xinfatating Pian

【成份】

本品活性成份为辛伐他汀。

化学名称：2,2-二甲基丁酸-8-[(4R,6R)-6-{2-[(1S,2S,6R,8S,8aR)-1,2,6,7,8,8a-六氢-8-羟基-2,6-二甲基-1-萘基]乙基}四氢-4-羟基-2H-吡喃-2-酮)酯

化学结构式：



分子式： $C_{25}H_{38}O_5$

分子量：418.57

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

【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。

在高胆固醇血症和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肌血管再通手术(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 10mg，晚间顿服。对于胆固醇水平轻至中度升高的患者，起始剂量为每天 5mg。若需调整剂量，应间隔四周以上，最大剂量为每天 40mg，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 20mg/日为起始剂量，如需调整剂量，应间隔四周以上，最大剂量为每天 40mg，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为 5mg/天，且不超过 10mg/天。

4. 肾功能不全的病人：

由于辛伐他汀主要经胆汁排泄，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（肌酐清除率小于 30ml/分）的患者应慎用本品，此类病人的起始剂量应为 5mg/天，当剂量超过 10mg/天时，应严密监测。

【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。

3、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，与药物有关的发生率 $\geq 1\%$ 的不良反应有：腹痛、便秘、胃肠胀气，发生率在 0.5%~0.9%的不良反应有疲乏无力、头痛。

4、肌病的报告很罕见。

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导：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。

5、实验室检查发现：血清转氨酶显著和持续升高的情况罕有报导。曾报道有碱性磷酸酶 γ -谷氨酸转氨酶升高的情况。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。

【禁 忌 】

以下情况禁用：

- 对本品任何成分过敏者。
- 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，在平均 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（ $\geq 1g/天$ ）的烟酸（尼克酸）。

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 还原酶抑制剂的血药水平，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）减少由药物相互作用（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肌病。

应避免辛伐他汀与贝特类或烟酸联合用药，除非脂质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，合并用药）。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，可暂停使用辛伐他汀。应避免辛伐他汀与标明有潜在的 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。

2. 肝脏作用

临床研究中，少数接受辛伐他汀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，没有过敏的表现。其中部分患者在辛伐他汀治疗前肝功能检查异常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，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。

4. 高甘油三酯血症

辛伐他汀仅有中等程度降低甘油三酯的作用，不适合治疗以甘油三酯升高为主的异常情况（如 I、IV、及 V 型高脂血症）。

5. 大量饮酒和/或有肝脏病史的患者，应慎用本品。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

尚无孕妇应用辛伐他汀的资料。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甚少。胆固醇及其生物合成途径的其他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他产物的合成，

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(LDL)胆固醇的效果与其他人群的结果相似，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】

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。

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：HIV 蛋白酶抑制剂(如洛匹那韦、达芦那韦)，唑类抗真菌药(如伊曲康唑、酮康唑)、大环内酯类抗感染药(如红霉素、克拉霉素、泰利霉素)，贝特类调脂药(如吉非贝齐、苯扎贝特、米贝地尔)、烟酸、奈法唑酮、环孢素、胺碘酮、地尔硫卓、夫地西酸等(请参阅注意事项，肌肉作用)。

辛伐他汀对 CYP3A4 酶比较敏感，应禁止与 HIV 或 HCV 蛋白酶抑制剂合用。

葡萄柚汁中含有一种或多种抑制 CYP3A4 的成分，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 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效果：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从 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量，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】

有少量服药过量的报道，病人无特殊症状，所有病人均康复且无后遗症。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。

【药理毒理】

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(ApoB)也明显下降。因为每个 LDL 微粒含有一分子 ApoB，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 ApoB，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。辛伐他汀对脂蛋白(a)、纤维蛋白原和冠心病的其他的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 或兔 10mg/kg, 未见致畸性。两剂量均为人暴露体表面积(mg/m^2) 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, 为人最大暴露水平的 4 倍) 共 34 周, 雄性大鼠生育力降低。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/天时 (这一剂量以体表面积计, 比人用剂量 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 计约为人类暴露剂量 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, 雄性组最高发生率为 90%。中和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 100mg/kg/天组甲状腺滤泡细胞癌增多。其他 HMG-CoA 还原酶抑制剂均出现甲状腺肿瘤发生率增高。其血药浓度 (AUC) 相当于人每日剂量 80mg 平均血浆药物暴露水平的 7 和 15 倍 (雄性) 和 22 和 25 倍 (雌性)。

【药代动力学】

男性成人口服 ^{14}C 标记的辛伐他汀后, 血浆总放射活性 (辛伐他汀和 ^{14}C -代谢物) 达峰浓度时间为 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他非靶性组织, 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】遮光, 密封, 阴凉处保存 (不超过 20℃)。

【包装】铝塑包装, 7 片/板/盒、10 片/板/盒、10 片/板×2 板/盒、12 片/板/盒、12 片/板×2 板/盒。

【有效期】24 个月

【批准文号】国药准字 H20083426

【执行标准】《中国药典》2015 年版二部

【生产企业】

企业名称: 江苏福邦药业有限公司

生产地址: 江苏省连云港市灌南县新安镇人民东路 3 号

邮政编码: 222500

电话号码: 0518-83228917

传真号码: 0518-83231027

网 址: www.fbpharm.com