



核准日期: 2006年10月16日

修改日期: 2009年08月11日 2014年07月13日 2014年11月17日 2015年03月22日 2015年06月04日 2015年12月01日 2017年07月25日 2020年07月01日 2020年12月30日 2021年10月21日 2022年10月27日
2023年01月03日 2023年11月27日



普伐他汀钠片说明书

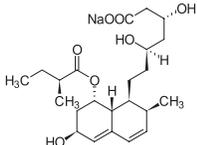
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 普伐他汀钠片
商品名称: 美百乐镇®
英文名称: Pravastatin Sodium Tablets
汉语拼音: Pufatatingna Pian

【成份】

化学名称: $\{1S-[1\alpha(\beta S^*, \delta S^*), 2\alpha, 6\alpha, 8\beta(R^*), 8\alpha\alpha]\}-1, 2, 6, 7, 8, 8a$ -六氢- $\beta, \delta, 6$ -三羧-2-甲基-8-(2-甲基-1-氧丁氧基)-1-萘庚酸单钠盐
化学结构式:



分子式: $C_{23}H_{35}NaO_7$

分子量: 446.52

【性状】

本品为淡红色片。

【适应症】

高脂血症、家族性高胆固醇血症。

【规格】

(1) 10mg (2) 20mg (3) 40mg

【用法用量】

成人开始剂量为10~20mg, 一日1次, 睡前服用。应随年龄及症状适当增减, 一日最高剂量40mg。

【不良反应】

总病例11,224例中, 329例(2.93%), 本项包括不能计算发生率的不利反应出现不良反应(包括临床检验值异常), 主要有皮疹(0.11%)、腹泻(0.08%)、胃部不适(0.07%)等。

1. 临床重要的不良反应(发生率不详)

- 横纹肌溶解症: 出现肌肉痛、乏力、CPK升高、血中及尿中肌红蛋白升高为特征的横纹肌溶解症, 随之引起急性肾功能衰竭等严重损害, 若出现此类症状应立即停药。
- 肝功能障碍: 可能出现伴有黄疸、显著AST及ALT升高等肝功能障碍, 故应注意观察, 此种情况应立即停药并给予适当处理。
- 血小板减少: 可能出现血小板减少, 故应注意观察, 并采取适当的处理准备。(有伴有紫癜和皮下出血症状的血小板减少报告)。
- 间质性肺炎: 可能出现间质性肺炎。即使是长期用药, 若发现以下症状, (如发热、咳嗽、呼吸困难、胸部X光影像异常等), 应立即停药并给予适当处理, 如给予皮质类固醇药物治疗。
- 肌病: 有出现肌病的报告。
- 周围神经障碍: 有出现周围神经疾病的报告。
- 过敏症状: 有出现荨麻疹样综合征、血管炎等过敏症状的报告。
- 有报道出现免疫介导的坏死性肌病, 其特征为: 近端肌肉无力和CK水平升高, 无炎症肌纤维坏死以及抗HMG-CoA还原酶(HMGCR)抗体阳性等, 停止治疗仍然持续, 接受免疫抑制剂治疗后可改善。
- 重症肌无力、眼肌衰弱: 重症肌无力、眼肌衰弱可能发生或加重。
- 其他不良反应

	发生率		发生率不详
	≥1%	<1%	
皮肤 ⁽¹⁾	皮疹、瘙痒、荨麻疹	红斑、脱发、光线过敏、湿疹	
消化系统	胃部不适、腹泻、腹痛	恶心/呕吐、便秘、口腔黏膜炎、消化不良、腹胀感、厌食、舌炎	
肝脏	AST 升高、ALT 升高、γ-GTP 升高	LDH 升高、ALP 升高	肝功能疾病、胆红素升高
肾脏			BUN 增加、血清肌酐升高
肌肉 ⁽²⁾	CK 升高		肌无力、肌肉痛、肌痉挛
精神神经系统			头晕、头痛、失眠
血液系统 ⁽³⁾			血小板减少、贫血、白细胞减少
其他	血尿酸值升高、尿潜血阳性	耳鸣、关节痛、味觉障碍、疲乏、水肿、麻木、面部潮热	

注1) 发现时应停药。

注2) 有可能为横纹肌溶解症的前驱症状, 因此应注意观察, 必要时停药。

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。上市后罕见有他汀类药物(包括普伐他汀)用药患者发生严重肝衰竭的报告。

【禁忌】

对本品或本品中任何成份有过敏症既往史患者。

【注意事项】

- 在接受本品治疗前, 应先进行饮食控制, 这是高脂血症的基本治疗方法。同时, 还应充分考虑运动治疗和降低缺血性心脏病危险因素, 如高血压和吸烟。
- 在本品治疗过程中, 应定期监测血脂水平。如果对治疗没有反应, 应停止服药。
- 与其他HMG-CoA还原酶抑制剂类似, 本品可能升高碱性磷酸酶及转氨酶的水平。建议在治疗前, 调整剂量前或其他需要时, 应测定肝功能。伴有活动性肝脏疾病或不明原因的持续性转氨酶升高的患者, 禁用本品。对近期患过肝脏疾病, 提示有肝脏疾病(例如, 不明原因的持续性转氨酶升高, 黄疸)、酗酒的患者, 需谨慎使用。对于这些患者, 宜从最小推荐剂量开始, 逐步调整到有效治疗剂量, 并需密切观察。治疗期间, 患者若出现转氨酶升高或者肝脏疾病的症状或体征, 需肝功能复检, 直到肝功能恢复正常。若AST或ALT持续超出正常值上限三倍或三倍以上, 则停用本品。

上市后罕见有他汀类药物(包括普伐他汀)用药患者发生严重肝衰竭的报告。如果普伐他汀治疗期间发生严重肝损伤伴临床症状和/或高胆红素血症或黄疸, 应立即中断治疗。如果未明确由其它病因导致, 切勿重新使用普伐他汀。

4. 本品罕见引起横纹肌溶解症继发于肌红蛋白尿的急性肾功能衰竭, 可引起无并发症的肌痛。肌病表现为肌肉压痛或者关节附近肌无力, 并有肌酸磷酸激酶(CPK)升高达正常上限的10倍以上。有弥散性肌痛、肌肉压痛或者肌无力, 和/或CPK显著升高的患者, 需考虑肌病的可能性。若出现肌肉疼痛、压痛或肌肉无力, 特别是伴有乏力或发热, 需立即向医生报告。如果出现CPK明显升高, 怀疑有肌病或者确诊有肌病, 停用本品。若患者出现急性或严重的会导致发生继发于横纹肌溶解的急性肾功能衰竭, 如败血症、低血压、大手术、创伤; 重症代谢性、内分泌病, 电解质紊乱; 未控制的癫痫等情况, 暂停使用本品。当本品与氯贝特类药物合用时, 临床上可能有肾功能异常, 因此仅在临床确有必要时方可应用。

他汀类药物(包括普伐他汀)与夫西地酸系统性治疗剂型合并使用时, 出现肌病(包括横纹肌溶解)风险可能升高。该相互作用的机制(药理学和/或药理学)尚不明确。接受这两种药物联合给药的患者曾报告发生横纹肌溶解(包括一些死亡病例)。如果必须进行系统性夫西地酸治疗, 则在整个治疗期间以及夫西地酸治疗停止后7天内, 应停用普伐他汀。如果患者出现肌无力、疼痛或压痛症状, 应立即就医。在某些例外情况下, 如需延长系统性夫西地酸治疗时间, 如治疗重度感染, 应酌情考虑普伐他汀与夫西地酸联合使用, 并进行密切医学观察。

5. 下述患者应慎重用药:

- 有严重肝损害或既往史患者。
- 有严重肾损害或既往史患者。
- 正在服用贝特类药物(苯扎贝特等)、免疫抑制剂(环孢素等)、烟酸的患者。
- 甲状腺功能减退患者, 有遗传性肌病或有遗传性肌病家族史(如肌营养不良)的患者, 有药物诱导肌病的患者易发生横纹肌溶解。
- 对于酒精中毒患者, 由于普伐他汀主要在肝脏代谢并发挥作用, 可能会加重肝功能疾病, 并易发生横纹肌溶解。
- 有报道显示, 其他HMG-CoA还原酶抑制剂的使用与糖化血红蛋白(HbA1c)和空腹血糖葡萄糖水平升高相关。尚缺乏充分证据证明任何HMG-CoA还原酶抑制剂都不会增加易感人群的新发糖尿病风险。对于有风险的患者, 使用他汀类药物治疗前以及过程中, 建议监测血糖代谢障碍相关的临床表现和生化指标。
- 重症肌无力和眼肌衰弱: 在少数病例中, 他汀类药物可诱导新发或加重已有的重症肌无力或眼肌衰弱。在症状加重的情况下, 应停用普伐他汀。有报道称, 当再次服用相同或不同的他汀类药物时会复发。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

- 尚未确立妊娠期用药的安全性, 因此孕妇或可能妊娠的妇女, 仅在治疗的益处大于风险时方可给药。
- 哺乳期妇女避免用药, 不得已给药时, 应停止哺乳。

【儿童用药】

尚未确立小儿用药的安全性。

【老年用药】

老年患者应考虑高龄引起肾功能降低的可能，应定期检查肾功能，观察患者症状，慎重给药。

【药物相互作用】

与他汀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、大西地酸等。

1. 同时使用红霉素、环孢素等免疫抑制剂、烟酸、贝特类药物，会增加 HMG-CoA 还原酶抑制剂引起肌病的风险。虽在普伐他汀与普罗布考或吉非贝齐合用的试验中，未见不良事件与单用普伐他汀有差异，但未见增加降低LDL疗效。由于已有 HMG-CoA 还原酶抑制剂与免疫抑制剂、吉非贝齐、红霉素、降血脂剂的烟酸联合用药后，出现肌病和横纹肌溶解症(伴有或不伴有急性肾衰竭)的报告，所以建议HMG-CoA还原酶抑制剂不与这些药物进行联合用药。

2. 同时使用克拉霉素和本品会增加引发肌病/横纹肌溶解症的风险。使用克拉霉素的患者应限制普伐他汀钠用量，不超过每日40mg。

3. 细胞色素P450 3A4抑制剂：经体内和体外实验证实，本品不经细胞色素P450 3A4代谢，因此不会与其他由细胞色素P450系统代谢的药物(如茶妥英钠、奎尼丁等)产生明显的相互作用。

4. 地尔硫卓：地尔硫卓是一个已知的细胞色素P450 3A4弱抑制剂，在其血浓度达到稳态期间，对普伐他汀的药物代谢动力学没有影响。但试验表明，另一经细胞色素P450 3A4代谢的HMG-CoA还原酶抑制剂，其AUC和C_{max}可被地尔硫卓分别增加3.6和4.3倍。

5. 伊曲康唑：伊曲康唑是一个已知的细胞色素P450 3A4强效抑制剂，它能抑制p-糖蛋白转运体。伊曲康唑可使普伐他汀的平均AUC和C_{max}分别增加1.7和2.5倍。普伐他汀的平均半衰期t_{1/2}不受伊曲康唑的影响，由于伊曲康唑是p-糖蛋白转运体抑制剂，因此该结果提示普伐他汀AUC和C_{max}的轻度增加主要是由于其生物利用度的增加，而不是因为其清除降低。p-糖蛋白转运体影响包括普伐他汀在内的HMG-CoA还原酶抑制剂的生物利用度和排泄。另一个已知的能被细胞色素P450 3A4代谢的HMG-CoA还原酶抑制剂，与伊曲康唑同时服用，其AUC和C_{max}可分别增加19和17倍。

6. 安替比林：同时服用普伐他汀对安替比林的清除没有影响，按此推理，普伐他汀和其他经相同肝脏细胞色素同功酶代谢的药物也不会发生相互作用。

7. 考来烯醇/考来替泊：本品与胆酸结合树脂(如考来烯醇、考来替泊)合用可增强降低总胆固醇和LDL-C的效果，但应注意，普伐他汀与此类药物同时服用可降低普伐他汀的平均AUC约40%-50%。因此普伐他汀应用考来烯醇一小时前或四小时服用；或者在服用考来替泊和进餐一小时前服用。

8. 华法林：华法林与40mg普伐他汀同时服用对凝血酶原时间不会产生影响。

9. 西咪替丁：单用普伐他汀0-12小时的AUC和普伐他汀与西咪替丁合用时的0-12小时的AUC没有区别。单用普伐他汀或普伐他汀与西咪替丁合用的AUC与普伐他汀与抗酸药合用时的AUC具显著差异。

10. 地高辛：在一项18名健康男性的交叉研究中，0.2mg地高辛与20mg普伐他汀合用9天，地高辛的生物利用度未发生改变；普伐他汀的AUC有增高趋势，但普伐他汀与其代谢产物SQ31,906和SQ31,945合并生物利用度没有发生改变。

11. 环孢素：普伐他汀与环孢素合用导致普伐他汀系统暴露的增加。对肾功能受损患者，这种影响可能更大。建议对合用普伐他汀和环孢素的患者进行临床和生化监测。使用环孢素的患者，若同时使用普伐他汀，应注意普伐他汀的起始剂量为10mg，并谨慎递增至更高剂量，普伐他汀的最大剂量为每日20mg。

12. 吉非贝齐：HMG-CoA还原酶抑制剂与吉非贝齐合用时肌病/横纹肌溶解症的风险增加。临床试验发现，普伐他汀与吉非贝齐合用，CPK水平升高和因骨骼肌肉症状而停药的发生率，与安慰剂对照组、单用吉非贝齐组、单用普伐他汀组相比，有升高的趋势，普伐他汀的尿排泄量及其蛋白结合均减少，同时普伐他汀代谢物SQ31,906的AUC、C_{max}值明显增加，T_{max}延长。建议普伐他汀不要和吉非贝齐联合使用。

13. 秋水仙碱：有报道本品与秋水仙碱合用时发生肌病包括横纹肌溶解，合用应谨慎。

14. 与HCV蛋白酶抑制剂：普伐他汀单次剂量40mg与波普瑞韦60mg每日三次联合治疗6天，导致本品AUC增长63%，C_{max}值增加49%。

15. 与HIV蛋白酶抑制剂：普伐他汀20mg每日一次与Kaletra(400/100mg)每日两次联合治疗14天，导致本品AUC增长33%，C_{max}值增加26%。普伐他汀单次剂量40mg与达芦那韦600mg/利托那韦100mg每日两次联合治疗7天，导致本品AUC增长81%，C_{max}值增加63%。

16. 其他：与阿司匹林、抗酸剂(服用本品1小时后)、西米替丁合用药代动力学无明显差异。与利尿剂、抗高血压药、洋地黄、血管紧张素转换酶抑制剂、钙通道阻滞剂、β-受体阻滞剂及硝酸甘油合用

无明显药物相互作用。

【药物过量】

迄今在关于普伐他汀过量的报告中，未见明显临床症状与相关的临床实验室异常。如果发生过量服用，应该进行系统治疗，按要求建立支持性监测方法。

【药理毒理】

1. 药理作用

本品为3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶抑制剂。选择性地作用于合成胆固醇的主要脏器肝脏和小肠，迅速且强力降低血清胆固醇值，改善血清脂质。

本品通过二方面发挥其降脂作用。第一为可逆性抑制 HMG-CoA 还原酶活性使细胞内胆固醇的量有一定程度的降低，导致细胞表面的低密度脂蛋白(LDL)受体数的增加，从而加强了由受体介导的低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的分解代谢和血液中LDL-C的清除。第二，通过抑制 LDL-C的前体一极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)在肝脏中的合成从而抑制LDL-C的生成。

研究表明总胆固醇(TC)、LDL-C及载脂蛋白B(Apo B)的升高可促使人体动脉粥样硬化的形成；同时，降低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与其转运冠脉载脂蛋白A(Apo A)的水平，也与动脉粥样硬化形成相关。心血管患病率与死亡率随总胆固醇水平的升高而升高，随HDL水平的升高而降低。虽然甘油三酯水平的升高时常与低HDL水平伴随出现，但不能作为冠心病的独立风险因素。单纯升高HDL或降低甘油三酯对冠状动脉疾病与心血管疾病的发病或死亡率有何影响目前尚无定论，在健康志愿者与高胆固醇血症患者中，用本品治疗后可降低TC、LDL与Apo B，并降低VLDL和甘油三酯，升高HDL及Apo A，对其他诸如Lp(a)、纤维蛋白原等冠心病独立患病因素的影响效果尚不明确。临床研究表明，对原有不同程度胆固醇升高的患者，本品能减少心血管疾病的发病率和死亡率。

2. 毒理作用

SD 系大鼠给予普伐他汀钠(混合给予10、30、100mg/千克/日，24个月)实验中，100mg/千克/日给药组(最大临床用量的250倍)中仅雄鼠发生的肝肿瘤较对照组明显，但雌鼠未发生。狗给予普伐他汀钠(12.5、50、200mg/千克/日、5周、口服及12.5、25、50、100mg/千克/日、13周、口服)实验中，100mg/千克/日给药组见到脑微血管渗出性出血等。

【药代动力学】

1. 吸收、分布及代谢：本品为水溶性HMG-CoA还原酶抑制剂，主要从十二指肠吸收，口服后吸收迅速，高浓度分布于胆固醇生物合成旺盛的肝脏及小肠等，而在脑、肾上腺、生殖器等脏器的分布极低。本品给药后1-2小时即达最大血药浓度，血药浓度随给药量的增加而依线性增加。半衰期约为1.5小时，分布容积为830.0L，血清蛋白结合率为53.1%，AUC为(14.0±3.9ng×hr/mL)。本品主要经肝脏代谢，但不经细胞色素P450 3A4代谢，稳态AUCs、C_{max}和C_{min}分析均提示本品(普伐他汀)无论是每日一次或每日二次服用，体内都没有蓄积。

2. 排泄：本品通过肝、肾双通道进行清除；以粪中排泄为主(80%以上)，尿中排泄为2-13%。所以肾或肝功能不全的患者可通过代偿性改变排泄途径而清除。

【贮藏】

遮光，密封保存。

【包装】

聚氯乙烯固体药用硬片，药用铝箔。7片/板/盒；7片/板×2板/盒；7片/板×4板/盒。

【有效期】

36个月。

【执行标准】

YBH00802004-2015Z，中国药典2020年版二部

【批准文号】

普伐他汀钠片10mg：国药准字H20040100

普伐他汀钠片20mg：国药准字H20040101

普伐他汀钠片40mg：国药准字H20060271

【上市许可持有人】

企业名称：第一三共制药(上海)有限公司

注册地址：中国(上海)自由贸易试验区居里路500号

热线电话：400-656-3228

【生产企业】

企业名称：第一三共制药(上海)有限公司

生产地址：上海市浦东新区张江高科技园区居里路500号

邮政编码：201203

热线电话：400-656-3228

传真号码：021-60397399

网 址：<http://www.daiichisankyo.com.cn>