



普拉固®
普伐他汀钠片



核准日期：2006年12月12日

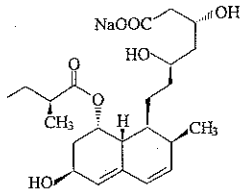
普伐他汀钠片说明书
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：普伐他汀钠片
商品名称：普拉固
英文名称：Pravastatin Sodium Tablets
汉语拼音：Pufatatingna Pian

【成份】

本品主要成份为普伐他汀钠，其化学名称为：{1S-[1α(βs*, δs*), 2α, 6α, 8β(R*), 8αα]}-1, 2, 6, 7, 8, 8a-六氢-β,δ,δ-三羟-2-甲基-8-(2-甲基-1-氧丁氧基)-1-萜烯羧酸钠盐。
化学结构式：



分子式：C₂₃H₃₈NaO₇
分子量：446.52

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

适用于饮食限制仍不能控制的原发性高胆固醇血症或合并有高甘油三酯血症患者(IIa型和IIb型)。

【规格】

(1) 5mg; (2) 10mg; (3) 20mg;

【用法用量】

成人开始剂量为10mg-20mg，一日1次，临睡前服用，一日最大剂量40mg。

【不良反应】

本品不良反应轻微、短暂，因不良反应中止治疗者少见，多为无症状的血清转氨酶升高以及轻度非特异性胃肠道不适。其他较为常见的不良事件为：

- 心血管系统：胸痛，心绞痛。
- 皮肤：皮疹。
- 胃肠道：恶心、呕吐、腹泻、腹痛、便秘、胃肠胀气、胃灼热感、消化不良。
- 肌肉与骨骼：局部疼痛、肌痛、骨酸痛(包括关节痛)。
- 神经系统：头痛、头晕、睡眠不良、抑郁、焦虑/紧张。
- 肾脏/泌尿系统：排尿异常(排尿困难、尿频、夜尿)。
- 呼吸系统：感冒、鼻炎、咳嗽、呼吸困难。
- 特殊感觉器官：视觉障碍(包括视物模糊、复视)。

其他：疲劳。

长期临床研究中，很可能、可能与普伐他汀有关或关系不确定的，其发生率<1.0%的不良事件：

皮肤：痒疹症，皮炎，皮肤干燥，头皮头发异常(包括脱发)，荨麻疹。

内分泌/代谢：性功能障碍，性欲改变。

胃肠道：食欲减退。

一般反应：发热，潮红。

免疫系统：过敏反应，头颈部水肿。

肌肉与骨骼：肌肉无力。

神经系统：感觉异常，眩晕，失眠，记忆损害，震颤，神经病(包括周围神经疾患)。

特殊感觉器官：晶状体浑浊，味觉障碍。

其他罕见的与药物相关性不明的不良事件包括：

- 肌肉与骨骼：肌病，横纹肌溶解症。
- 神经系统：一些颅神经的功能障碍(包括味觉改变，眼球外肌肉运动的障碍、面瘫)，周围神经麻痺。
- 过敏：过敏反应，红斑狼疮样综合症，多肌痛，风湿病，皮肤肌炎，结节性脉管炎，紫癜，溶血性贫血抗核抗体阳性，血沉增加，关节炎，关节痛，无力，光敏反应，寒战，不逞，毒性表皮坏死，多型性红斑，包括Stevens-Johnson综合症。
- 胃肠道：胰腺炎，肝炎，包括慢性活动性肝炎，胆汁淤积型黄疸，脂肪肝，肝硬化，暴发性肝坏死，肝细胞癌。
- 皮肤病：多种皮肤改变(如小结节，色素沉着，粘膜炎，脱发，指甲改变)。
- 生殖：男子女性型乳房。

实验室检查异常：血清转氨酶(ALT, AST)水平升高，肌酸磷酸激酶CPK水平升高，无症状性嗜酸性粒细胞增多，尿素氮和血清肌酐上升少见。此外，HMG-CoA还原酶抑制剂可引起贫血，血小板减少和白细胞的减少已有报告。

【禁忌】

对本品过敏者，活动性肝炎或肝功能试验持续升高者，以及妊娠及哺乳期的妇女禁用。

【注意事项】

1. 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，禁用普伐他汀。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，使用普伐他汀需谨慎。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，需肝功能复验，直到肝功能恢复正常。若AST或ALT持续超出正常值上限二倍或三倍以上，则停用普伐他汀。
2. 普伐他汀和其他同类药物，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。普伐他汀可引起无并发症的肌痛。肌痛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，停用普伐他汀。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，如血尿、低血压、大手术、创伤；重症代谢性、内分泌疾病，电解质紊乱；未控制的癫痫等情况，暂停使用普伐他汀。
3. 同时使用红霉素、环孢霉素、烟酸、贝特类药物，可增加其他HMG-CoA还原酶抑制剂引起肌病的可能性。临床试验发现，联合药物治疗患者的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。单用贝特类药物治疗偶有肌病发生。除非联合用药的降脂作用的益处明显大于它们的危害，一般情况下，普伐他汀不应与贝特类药物合用。
4. 纯合子家族性高胆固醇血症患者：本品的效果尚未确定。有报告认为该类患者由于缺乏LDL受体，故疗效较差。
5. 肾功能不良的患者每日口服本品20mg，虽未见明显药代动力学变化，但AUC及半衰期有轻微升高。若肾功能不良患者以该剂量服用应予以严密观察。
6. 内分泌功能：HMG-CoA还原酶抑制剂干扰胆固醇的合成并使血液中胆固醇的浓度降低，理论上可能会影响肾上腺和类固醇性激素的合成。临床试验中，本品对男性和绝经期妇女的类固醇性激素合成影响不同。在一项21名男性参加的试验中，经16周本品40mg治疗后睾丸酮对绒毛膜促性腺激素的反应显著下降(P<0.004)。然而≥50%的患者睾丸酮水平并未下降。对精子生成及生育的影响尚无足够的研究资料。使用本品后内分泌功能下降的患者应以适当的评价，与其他可能降低类固醇激素水平的药物合用时更应特别注意。

【孕妇及哺乳期妇女用药】 禁用。如在治疗期间发现受孕，应立即停药。

【儿童用药】 虽国外已有在8-18岁儿童和青少年中评价本品每天剂量在40mg疗效和安全性的研究，但尚未建立在中国18岁以下人群中资料。因此，目前对18岁以下患者暂不推荐使用。

【老年用药】 老年人口服普伐他汀平均AUC比健康年轻人稍高(25-50%)，但是平均C_{max}、T_{max}和半衰期在这两组中均无差别。未见普伐他汀在老年人中产生明显的蓄积作用。

【药物相互作用】 1. 同时使用红霉素、环孢霉素等免疫抑制剂、烟酸、贝特类药物，会增加其他HMG-CoA还原酶抑制剂引起肌病的可能性。虽在普伐他汀与吉非贝齐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LDL降低疗效。由于已有HMG-CoA还原酶抑制剂，与免疫抑制剂、吉非贝齐、红霉素和降血脂剂量的烟酸联合用药后，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. 细胞色素P450 3A4抑制剂: 体外和体内实验数据表明普伐他汀对细胞色素P450 3A4代谢的程度很低, 没有临床意义。细胞色素P450 3A4抑制剂包括地尔硫卓、伊曲康唑、酮康唑、钙通道阻滞剂维拉帕米和红霉素。
3. 地尔硫卓: 地尔硫卓是一个已知的细胞色素P450 3A4弱抑制剂, 在其血液浓度达到稳态期间, 对普伐他汀的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。
4. 伊曲康唑: 伊曲康唑是一个已知的细胞色素P450 3A4强抑制剂, 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}的增加主要是由于其生物利用度的增加, 而不是因其清除降低。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。另一个已知的能抑制细胞色素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。
5. 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。
6. 考来烯胺/考来替泊: 本品与胆酸结合树脂(如考来烯胺、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%。因此普伐他汀应服用考来烯胺一小时前或四小时后服用; 或者在服用考来替泊和进餐一小时前服用。
7. 华法令: 华法令与40mg普伐他汀同时服用对凝血酶原时间不会产生影响。
8. 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。
9. 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。
10. 环孢素: 至今为止, 已有一些环孢素与普伐他汀(剂量高达20mg)合用的临床资料, 这些资料没有显示环孢素的药物浓度会受到普伐他汀的影响。在单剂量研究中发现, 器官移植患者服用环孢素会增加普伐他汀的血药浓度。因此环孢素的患者, 若与普伐他汀同时使用, 应注意普伐他汀的起始剂量为10mg, 每日睡前服用, 并谨慎逐步递增至更高剂量。大多数进行这种联合用药的患者, 普伐他汀的最大剂量为每日20mg。
11. 吉非贝齐: 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。
12. 其他: 与阿司匹林、抗酸剂(服用本品1小时后)、西咪替丁、烟酸合用药物动力学无明显差异。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、受体阻滞剂和硝酸甘油合用无明显药物相互作用。

【药物过量】 迄今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, 按常规建立支持性监测方法。不宜超过最大推荐剂量。

【药理毒理】

【药理作用】 本品为3-羟基3-甲基戊二酰辅酶A (HMG-CoA)还原酶竞争性抑制剂, HMG-CoA还原酶是催化胆固醇生物合成初期阶段HMG-CoA转化为甲羟戊酸的限速酶, 本品可逆性地抑制HMG-CoA还原酶, 从而抑制胆固醇的生物合成。本品通过二方面发挥其降脂作用。第一为可逆性地抑制HMG-CoA还原酶活性使细胞内胆固醇的合成有一定程度的降低, 导致细胞表面的低密度脂蛋白(LDL)受体数量的增加, 从而加强了由受体介导的LDL-C的分解代谢和血液中LDL-C的清除。第二, 通过抑制LDL-C前体-极低密度脂蛋白(VLDL-C)在肝脏中的合成从而抑制LDL-C的合成。研究表明总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(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; 同样, 降低高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与其转运复合物载脂蛋白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危险因素。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率或病死率有何影响目前尚无定论, 在健康志愿者与高密度脂蛋白血症患者中, 用本品治疗后可降低总胆固醇、LDL与载脂蛋白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危险因素的影响效果尚不明确。临床研究表明, 对伴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。普伐他汀呈亲水性, 这一特性与其药效和安全性的关系不明。

【毒理作用】

普伐他汀25mg/kg/日可引起中枢的血管性损伤, 表现为血管周围出血和水肿, 血管周围间隙内单核细胞的浸润。按AUC计算, 相当于人80mg/日的59倍。同类药物也会产生相似的中枢的血管性损伤, 另一个结构相似的同类药物可引起正常的视神经进行性病变(Wallcrian视网膜纤维变性)。这种作用呈剂量依赖性, 其最低剂量为60mg/kg/日, 根据其抑制活性计算, 相当于人最大推荐剂量的30倍。该药物180mg/kg/日14周可引起药物性耳蜗Wallcrian样变性和视网膜神经节细胞染色质溶解, 按平均血药浓度计算引起该反应的剂量为60mg/kg/日。大鼠长期每日口服普伐他汀10, 30和100mg/kg, 最大剂量组雌性大鼠的肝细胞癌的发生率明显增高(p<0.01)。出现肝细胞癌的大鼠用药剂量, 根据体表面积转换是人推荐最高剂量80mg的12倍; 根据AUC转换, 是人推荐最高剂量的4倍。小鼠口服普伐他汀100, 250和500mg/kg/日, 250mg和500mg组雄性和雌性大鼠的肝细胞癌的发生率明显增高(p<0.0001)。250mg和500mg组雌性动物的肺腺癌的发生率明显增高(p=0.013), 100mg/kg组未见药物引起的肿瘤发生。按AUC计算, 小鼠口服100mg/kg, 250 mg/kg和500mg/kg分别相当于人每天80mg的剂量的2, 15和23倍。体外实验, 包括鼠伤寒沙门菌或大肠埃希菌的突变菌株的微生物回复致突变试验, 小鼠淋巴瘤L5178Y TK⁺/前向基因突变试验, 仓鼠染色体畸变试验, 酿酒酵母基因转化试验, 无论加或不加大鼠肝代谢物, 均未发现普伐他汀有致突变性, 此外, 在小鼠显性致死试验或小鼠微核试验亦未发现致突变性。大鼠口服普伐他汀每天剂量高达500mg/kg未发现在生育力和繁殖能力方面的不良反应。然而, 在其他有关HMG-CoA还原酶抑制剂的研究中发现在不同剂量水平, 雌性大鼠生育力降低, 以生精上皮的坏死和消失为特点的输精管退变, 和狗耳药物相关的睾丸萎缩、降低精子生成、引起精母细胞退变、巨大细胞的形成。这些结果的临床意义不明。

【药代动力学】

普伐他汀口服吸收快, 达峰时间为1-1.5小时。根据同位素标记药物在尿液中的回收率计算, 平均普伐他汀口服吸收率为34%, 绝对生物利用度为17%。虽食物影响其吸收, 降低其生物利用度, 但进餐时服药或餐前一小时服药, 其降脂活性无明显变化。本品有明显的肝脏首过效应(相关系数为0.66), 肝脏是胆固醇合成、LDL清除的主要器官, 也是本品发挥药理作用的主要部位。体外实验表明, 普伐他汀主要是进入肝脏细胞。尽管有明显的肝脏首过效应, 普伐他汀血浆浓度不一定与其降脂活性完全相关。普伐他汀血浆浓度[包括: 曲线下面积(AUC)、峰浓度(C_{max})、稳态最低浓度(C_{min})]与服用剂量呈直接比例相关。睡前服用普伐他汀的生物利用度比上午服用的生物利用度要低60%。尽管睡前服用普伐他汀的生物利用度低, 其疗效却反而高(统计学分析显著性在临床水平)。这表明肝脏在晚间摄取药物多。因此, AUC降低表示药物在肝脏浓度高; 疗效也强。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, 都没有在体内蓄积。血浆中药物约50%与血浆蛋白结合。人服用单剂量¹⁴C-标记普伐他汀, 其放射活性清除半衰期(t_{1/2}) (普伐他汀及其代谢产物)为77小时。如同其他HMG-CoA还原酶抑制剂, 普伐他汀的生物利用度个体间差异较大, AUC的变异系数为50%-60%。成人空腹服用20mg普伐他汀, C_{max}和AUC的几何平均数分别为23.3-26.3 ng/mL和54.7-62.2 ng·hr/mL。此外, 肝硬化患者的AUC和C_{max}变异较正常人更明显, 肝硬化患者的平均AUC间有18倍的差异; 而在正常人, 其AUC的变异为5倍。同样, 普伐他汀的峰浓度在肝硬化患者中, 差异为47倍; 而在正常人中其差异为6倍。约有20%的同位素标记的药物在尿中排泄, 70%经粪便排泄。正常志愿者静脉注射同位素标记普伐他汀, 约有47%的药物是经由肾脏排泄, 其余的53%通过胆汁排泄和生物转化。因为有两排泄途径, 所以伴有肝脏或肾脏功能减退的患者, 此药物可透过其他途径排泄。普伐他汀转化的途径为: (a)6-表普伐他汀的异构体和普伐他汀3a-羟基异构体(SQ31,906), (b)经环氧化成SQ31,945, (c)脂链的ω-1氧化, (d)经脂链的β氧化, (e)环氧化和芳构化, (f)羟基氧化成酮基, (g)共轭化。其主要降解产物为3a-羟基异构体代谢物。此代谢物抑制HMG-CoA还原酶的活性是普伐他汀的1/10-1/40。普伐他汀的血浆清除半衰期约为1.5-2小时。老年男性(65-75岁)与年轻男性(19-31岁)比较, 服用单剂量普伐他汀20mg, 前者AUC较后者增加27%, 平均累计尿排泄量(CUE)减少19%。老年女性(65-78岁)与年轻女性(18-38岁)比较, 前者AUC约增加46%, 平均累计尿排泄量(CUE)减少18%。C_{max}, T_{max}和t_{1/2}在这两项研究中不随年龄改变。每日口服20mg普伐他汀, 儿童(8-11岁, n=14)和青年人(12-16岁, n=10)两周后AUC的几何平均数分别为80.7(CV44%)和44.8(CV89%) ng·hr/mL, 相应的C_{max}分别为42.4 (CV54%)和18.6ng/mL (CV100%)。因为试验样本量较小且变异较大, 其结论尚不能确定。

【贮藏】

遮光, 密封保存。
【包装】 铝箔包装。5mg, 每盒14片; 10mg, 每盒7片或28片; 20mg, 每盒5片。
【有效期】 24个月。
【执行标准】 WS1-(X-065)-2004Z
【批准文号】 5mg: 国药准字H10950314 10mg: 国药准字H10950315 20mg: 国药准字H20033215
【生产企业】 企业名称: 中美上海施贵宝制药有限公司
 生产地址: 上海市闵行区剑川路1315号 邮政编码: 200240
 电话号码: (021) 64302740
 医学咨询电话: 800 820 8790 (周一至周五上午9点—下午5点)
 传真号码: (021) 64301498 网 址: www.bms.com.cn