

核准日期：2006 年 11 月 12 日

修改日期：2007 年 12 月 21 日 2008 年 5 月 15 日 2010 年 5 月 21 日

2011 年 7 月 25 日 2013 年 12 月 5 日

# 依折麦布片说明书

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：依折麦布片

商品名称：益适纯®EZETROL®

英文名称：Ezetimibe Tablets

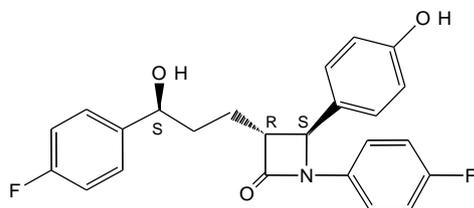
汉语拼音：Yizhemaibu Pian

## 【成份】

本品主要成份为：依折麦布

化学名称：1-(4-氟苯基)-3(R)-[3-(4-氟苯基)-3(S)-羟丙基]-4(S)-(4-羟苯基)-2-吡啶(氮杂环丁烷)酮

化学结构式：



分子式：C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>

分子量：409.4

【性状】本品为白色或类白色片。

## 【适应症】

### 原发性高胆固醇血症

本品作为饮食控制以外的辅助治疗,可单独或与 HMG-CoA 还原酶抑制剂(他汀类)联合应用于治疗原发性(杂合子家族性或非家族性)高胆固醇血症,可降低总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、载脂蛋白 B(Apo B)。

### 纯合子家族性高胆固醇血症(HoFH)

本品与他汀类联合应用，可作为其他降脂治疗的辅助疗法（如 LDL-C 血浆分离置换法），或在其他降脂治疗无效时用于降低 HoFH 患者的 TC 和 LDL-C 水平。

#### **纯合子谷甾醇血症（或植物甾醇血症）**

本品作为饮食控制以外的辅助治疗，用于降低纯合子家族性谷甾醇血症患者的谷甾醇和植物甾醇水平。

**【规格】** 10mg。

#### **【用法用量】**

患者在接受本品治疗的过程中，应坚持适当的低脂饮食。

本品推荐剂量为每天一次，每次 10mg，可单独服用、或与他汀类联合应用、或与非诺贝特联合应用。本品可在一天之内任何时间服用，可空腹或与食物同时服用。

#### **药物在老年患者中的应用**

老年患者不需要调整剂量。

#### **药物在儿童患者中的应用**

年龄大于等于 10 岁的儿童及青少年：不需要调整剂量。

小于 10 岁儿童：不推荐应用本品。

#### **药物用于肝功能受损患者**

轻度肝功能受损患者不需要调整剂量（Child-Pugh 评分在 5 或 6）（见【药代动力学】）。

#### **药物用于肾功能受损患者**

肾功能受损患者不需要调整剂量。

#### **与胆酸螯合剂合用**

应在服用胆酸螯合剂之前 2 小时以上或在服用之后 4 小时以上服用本品。

#### **【不良反应】**

在为期 112 周的临床研究中，患者每天单独（n=2396）或与他汀类(n=11,308)或非诺贝特(n=185)联合应用本品 10mg，研究结果表明：患者普遍对本品耐受性良好，不良反应轻微且呈一过性，其副作用的总体发生率与安慰剂相似，试验组由不良反应导致的试验终止率与安慰剂组相当。

在单独应用本品的患者（n=2396）中常见的（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）或不常见的（ $\geq 1/1000$ ， $< 1/100$ ）与药物相关的不良反应发生率比安慰剂组（n=1159）高、与他汀类联合应用的患者（n=11, 308）不良反应发生率高于单独应用他汀的患者（n=9361）。

单独应用本品：

各类检查：

不常见的：ALT 和/或 AST 升高；血液 CPK 升高； $\gamma$ -谷氨酰基转移酶增加；肝功能检测异常。

呼吸、胸部及纵隔障碍：

不常见的：咳嗽。

消化系统异常：

常见的：腹痛；腹泻；肠胃气胀。

不常见的：消化不良；胃食管返流；恶心。

肌肉骨骼和结缔组织方面的异常：

不常见的：关节疼痛；肌肉痉挛；颈部疼痛。

代谢和营养方面异常：

不常见的：食欲不振。

血管异常：

不常见的：潮热；高血压。

全身性异常和用药部位异常：

常见的：疲倦。

不常见的：胸部疼痛；全身疼痛。

与他汀类联合应用：

各类检查：

常见的：ALT 升高、AST 升高。

神经系统异常：

常见的：头痛

不常见的：感觉异常

消化系统异常：

不常见的：口干；胃炎。

皮肤和皮下组织异常：

不常见的：瘙痒；皮疹；风疹。

肌肉骨骼和结缔组织方面的异常：

常见的：肌痛。

不常见的：背痛；肌性肌无力；肢体疼痛。

全身性异常和用药部位异常：

常见的：乏力；周围性水肿。

#### **本品与非诺贝特联合用药：**

消化系统异常：

常见的：腹部疼痛。

在对混合高脂血症患者进行的多中心，双盲，安慰剂对照的临床研究中，625 名患者治疗达 12 周，576 名患者再延续治疗 48 周。联合应用依折麦布和非诺贝特的耐受性良好。此项研究没有设计对治疗组间进行罕见事件比较。在非诺贝特单独使用及本品与非诺贝特联合用药时，血清转氨酶有临床显著升高(持续的>正常值上限 3 倍)的发生率(95% 可信区间)分别为 4.5%(1.9, 8.8) 和 2.7%(1.2, 5.4)（根据治疗情况调整）。相应的胆囊切除发生率分别为 0.6% (0.0, 3.1) 和 1.7% (0.6, 4.0)（见注意事项）。该研究中依折麦布或非诺贝特单独用药或两者联合用药的患者数量不足以评价胆囊疾病的风险，此项研究中，在各项治疗组中均未出现 CPK 升高>正常值上限 10 倍的情况。

#### **实验室指标：**

在本品单独应用的对照临床研究中，本品（0.5%）与安慰剂(0.3%)造成的转氨酶升高（ALT 和/或 AST $\geq$ 正常值上限 3 倍）发生率相近。在本品与他汀类联合应用研究中，联合应用本品与他汀类的患者中转氨酶升高的发生率为 1.3%，单独应用他汀类的患者中的发生率为 0.4%。但这种转氨酶升高并无临床表现，且与胆汁郁积无关，且在中断或继续治疗后均降到正常值。

单独应用本品或与他汀类联合应用所造成的 CPK 的升高（ $\geq$ 正常值上限 10 倍）分别与服用安慰剂或单独应用他汀类相似。

本品上市后报告的不良反应(忽略因果关系评价)：

血液和淋巴系统的异常：血小板减少症

神经系统异常：头晕；感觉异常。

消化系统异常：胰腺炎；便秘。

皮肤和皮下系统异常：多形性红斑。

肌肉骨骼和结缔组织方面的异常：肌痛；肌病/横纹肌溶解症（见注意事项）。

全身性异常和用药部位异常：无力。

免疫系统异常：超敏反应，包括过敏反应、血管神经性水肿、皮疹和荨麻疹。

肝脏系统异常：肝炎；胆结石；胆囊炎。

精神异常：抑郁。

#### 【禁忌】

对本品任何成份过敏者。

活动性肝病，或不明原因的血清转氨酶持续升高的患者

所有 HMG-CoA 还原酶抑制剂被限制使用于怀孕及哺乳期妇女。当本品与此类药物联合用药于有潜在分娩可能性的妇女时，应参考 HMG-CoA 还原酶抑制剂产品说明书（见孕妇及哺乳期妇女用药）。

#### 【注意事项】

当本品与他汀类或非诺贝特联合应用时，请参考该他汀类及或非诺贝特药物的使用说明书。

#### 肝酶作用

在本品与他汀类联合应用的对照研究中，曾发现血清转氨酶持续性升高（ $\geq$ 正常值上限 3 倍）。因此，当本品与他汀类联合应用时，治疗前应进行肝功能测定，同时参照他汀类的产品说明书。

#### 骨骼肌

在临床研究中，与对照组相比（安慰剂或单独使用他汀类药物），本品引起肌病与横纹肌溶解症未增加。而肌病与横纹肌溶解症是他汀类药物和其它降脂药物已知的不良反应。本品引起 CPK 大于正常值上限 10 倍的发生率为 0.2%，安慰剂发生率为 0.1%，本品与他汀类药物联用发生率为 0.1%，单独使用他汀类药物发生率为 0.4%。本品上市后，已报告了肌病与横纹肌溶解症的病例（肌病与横纹肌溶解症是否与药物相关尚不明确）。大多数出现横纹肌溶解症的病人服用本品前正在服用他汀类药物。但单独使用本品及本品与已知增加横纹肌溶解症危险性的相关药物合用时，则很少报告横纹肌溶解症的病例。所有病人在开始本品的治疗时，应被告知肌病发生的危险性，并被告知要迅速报告任何不明原因的肌痛、触痛或无力。如果被患者诊断为或疑似肌病时，应立即停用本品以及正在合用的任何一种他汀类药物。出现以上的症状以及肌酸磷酸激酶（CPK）水平 $>10$ ULN 时表明发生肌病。

#### 肝功能不全

鉴于依折麦布长期应用对中度或重度肝功能不全患者的影响尚未明确，故不推荐此类患者应用本品（见【药代动力学】）。

#### 贝特类

目前本品与除非诺贝特外其他贝特类联合应用的安全性及有效性尚未确立，故不推荐此两种药物联合应用（非诺贝特除外）。

### **环孢霉素**

使用环孢霉素期间应谨慎使用本品。对接受本品与环孢霉素联合治疗的病人，应监测环孢霉素浓度。

### **抗凝剂**

如本品与华法令，其它香豆素类抗凝剂或氟茚二酮合用时，应适当监测国际标准化比值 (INR)。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

尚无关于孕期用药临床资料。动物实验表明，本品对妊娠、胚胎及胎儿发育、分娩及出生后新生儿发育均无直接或间接的不良影响。然而，孕妇仍应谨慎应用本品。

在对孕期鼠类的研究中，本品与洛伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、阿托伐他汀联合应用未发生胚胎或胎儿致畸作用。在对孕期家兔的研究中，可见少量的骨骼畸形发生。

对大鼠的研究发现，依折麦布可由大鼠母乳分泌。目前尚不确定依折麦布是否可经人类母乳分泌，因此，除非能够证明其潜在益处大于对婴儿的潜在的危险性，本品不宜用于哺乳期妇女。

### **【儿童用药】**

在儿童和青少年（10~18岁）人群中本品的吸收及代谢与成年患者相近。根据总依折麦布的血浆浓度，青少年与成年人药代动力学并无差异。尚无小于10岁的儿童人群的药代动力学资料。儿童及青少年患者（9~17岁）的临床资料仅限于在 HoFH 及谷甾醇血症患者中。

### **【老年用药】**

老年患者（大于65岁）总依折麦布的血浆浓度是年轻患者（18~45岁）的两倍。用药后 LDL-C 的降低量和安全性在老年患者与年轻患者中无显著差别。因此，老年患者无需调整用药剂量。

### **【药物相互作用】**

临床前研究表明本品无诱导细胞色素 P450 药物代谢酶的作用。未发现本品与已知的可被细胞色素 P450、1A2、2D6、2C8、2C9、3A4 或转 N-乙酰酶代谢的药物之间有临床意义的药代动力学相互作用。

本品与氨苯砜、右美沙芬、地高辛、口服避孕药（乙炔雌二醇和左炔诺孕酮）、格列吡嗪、甲苯磺丁脲或咪达唑仑等药物联合应用时，未发现本品影响上述药物的药代动力学。西咪替丁与本品联合应用时，西咪替丁不影响本品的生物利用度。

**抗酸药:** 同时服用抗酸药可降低本品的吸收速度但并不影响其生物利用度。此吸收速率的降低无临床意义。

**消胆胺:** 同时服用消胆胺可降低总依折麦布（依折麦布+依折麦布葡萄糖苷酸）平均 AUC 约 55%。在消胆胺基础上加用本品来增强降低 LDL-C 的作用时，其增强效果可能会因为上述相互作用而降低。

**环孢霉素:** 在一项研究中，8 名经过肾移植的患者其肌酐清除 $>50\text{ml}/\text{min}$  并在稳定服用环孢霉素，单次服用 10mg 依折麦布后，总依折麦布的平均 AUC 值与另一研究中（ $n=17$ ）健康人群相比增加了 3.4 倍（从 2.3 到 7.9 倍）。在另一研究中，一名肾移植患者严重肾功能不全（肌酐清除  $13.2\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ ）并接受多种药物治疗，包括环孢霉素，其总依折麦布暴露量与对照组相比增加了 12 倍。在对 12 个健康受试者进行的二阶段交叉研究中，每人每日服用 20mg 本品 8 天，单剂量应用 100mg 环孢霉素 7 天后，与单独应用环孢霉素相比，环孢霉素平均 AUC 值增加 15%（范围是-10%~+51%）。

**贝特类:** 本品与除非诺贝特外其他贝特类药物联合用药的研究还未进行。

贝特类可增加胆汁中胆固醇的浓度，造成胆石症发生。在狗的临床前研究中，发现本品可增加胆汁中胆固醇的含量。在进行相关研究前暂不推荐本品与除非诺贝特外的贝特类药物联用。

**非诺贝特:** 在药代动力学研究中，本品与非诺贝特联合用药时，非诺贝特增加总依折麦布浓度约 1.5 倍。如果患者接受本品与非诺贝特联合治疗时怀疑出现胆结石，则需进行胆囊检查，并考虑选择其他降脂治疗。

**吉非罗齐:** 在药代动力学研究中，本品与吉非罗齐联合用药时，吉非罗齐增加总的依折麦布浓度约 1.7 倍。目前尚无临床数据。

**他汀类:** 本品与阿托伐他汀、辛伐他汀、普伐他汀、洛伐他汀、氟伐他汀、瑞舒伐他汀联用未见有临床意义的药代动力学的相互作用。

**抗凝剂:** 在 12 个健康男性中的研究表明，本品（10mg/天）与华法令或氟茚二酮联合给药并未显著影响华法令的生物利用度及凝血时间。本品上市后，在与华法令联合使用的病人中，有国际标准化比值增加的报告。这些病人中大多数也正在接受其他药物治疗。

#### 【药物过量】

临床研究中，15 名健康受试者连续 14 天每天服用本品 50mg，18 名原发性高胆固醇血症患者连续 56 天每天服用本品 40mg，27 名纯合子谷甾醇血症患者连续 26 周每天服用本品 40mg，普遍耐受良好。

有少数服用本品过量的报道，绝大多数未出现不良反应，所报道的不良反应均不严重。药物过量事件中，应进行对症及支持治疗。

### 【临床试验】

国外临床研究资料显示：

#### 原发性高胆固醇血症

##### 单独用药

在两项多中心、双盲、安慰剂对照、为期 12 周的研究中，1719 名原发性高胆固醇血症患者接受了每天 10mg 的本品治疗。结果表明，试验组较对照组的 TC，LDL-C，Apo B，TG 有明显的降低，并增加 HDL-C（见表 1）。在不同年龄、性别、种族和基础 LDL-C 水平的患者中，LDL-C 降低具有一致性。本品对脂溶性维生素 A、D、E 的血浆浓度无影响；对凝血酶原时间无影响；不影响肾上腺皮质类固醇的生成。

表 1 原发性高胆固醇血症患者接受本品治疗后的各指标变化均值  
(与基线值比较的平均变化量%)

	治疗组	N	TC	LDL-C	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C
试验 1	安慰剂	205	+1	+1	-1	-1	-1
	本品	622	-12	-18	-15	-7	+1
试验 2	安慰剂	226	+1	+1	-1	+2	-2
	本品	666	-12	-18	-16	-9	+1
总数据 (试验 1 & 2)	安慰剂	431	0	+1	-2	0	-2
	本品	1288	-13	-18	-16	-8	+1

a 对 TG, 为与基线值比较变化量%的中位数。

#### 本品与他汀类联合用药

##### 治疗初期本品即与他汀类联合应用

在 4 项多中心、双盲、安慰剂对照、为期 12 周的研究中，1187 名原发性高胆固醇血症患者接受了每天单独应用本品 10mg 治疗或联合应用阿托伐他汀,辛伐他汀,普伐他汀,洛伐他汀的治疗。联合用药的患者 LDL-C 降低程度与他汀类药物的种类和剂量无关。本品与最小剂量他汀类药物联合应用降低 LDL-C 的作用优于大剂量单独应用他汀类药物（见表 2）。

表 2 与基线值相比较，联合用药患者的 LDL-C 血浆浓度平均变化量%

	阿托伐他汀 研究	辛伐他汀 研究	普伐他汀 研究	洛伐他汀 研究
安慰剂	+4	-1	-1	0
本品	-20	-19	-20	-19

10 mg 他汀类	-37	-27	-21	-20
本品 + 10 mg 他汀类	-53	-46	-34	-34
20 mg 他汀类	-42	-36	-23	-26
本品 + 20 mg 他汀类	-54	-46	-40	-41
40 mg 他汀类	-45	-38	-31	-30
本品 + 40 mg 他汀类	-56	-56	-42	-46
80 mg 他汀类	-54	-45	-	-
本品 + 80 mg 他汀类	-61	-58	-	-
总数据: 所有他汀类剂量	-44	-36	-25	-25
总数据: 所有本品 + 他汀类剂量	-56	-51	-39	-40

本品与他汀类药物联合应用的总体分析中，本品对 TC，Apo B，TG 均有降低作用，而对 HDL-C 有升高作用（表 3）。

表 3 与基线值比较，TC，ApoB，TG，HDL-C 在汇总分析中的平均变化量%。

	TC	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C
本品+ 阿托伐他汀	-41	-45	-33	+7
单独用阿托伐他汀	-32	-36	-24	+4
本品+ 辛伐他汀	-37	-41	-29	+9
单独用辛伐他汀	-26	-30	-20	+7
本品 + 普伐他汀	-27	-30	-21	+8
单独用普伐他汀	-17	-20	-14	+7
本品+ 洛伐他汀	-29	-33	-25	+9
单独用洛伐他汀	-18	-21	-12	+4

a 对 TG，为变化量%的中位数。

#### 在应用他汀类药物治疗过程中加入本品

在一项多中心、双盲、安慰剂对照为期 8 周的临床研究中，共有 769 名原发性高胆固醇血症患者参加。这些患者正在单独使用他汀类药物治疗，但尚未达到 NCEP 指定的 LDL-C 水平（100 至 160mg/dl，根据基线水平），在其进行的他汀类药物治疗中随机加服本品或安慰剂。

在基线应用他汀类药物未达到 LDL-C 控制标准的患者中（约 82%），在研究终点 LDL-C 达到控制标准的患者在本品组及安慰剂组分别为 72%和 19%。

此研究表明，在应用他汀类药物治疗过程中加入本品的方案可明显降低 TC，LDL-C，Apo B，TG 血浆浓度，而提高 HDL-C 血浆浓度（见表 4）。本品与各类他汀类药物联合应用后降低 LDL-C 的效果相近。

表 4 正在进行他汀治疗<sup>a</sup>的原发性高胆固醇血症患者加用本品后的各指标变化均值（与基线值比较的平均变化量%）

治疗	N	TC	LDL-C	Apo B	TG <sup>b</sup>	HDL-C
----	---	----	-------	-------	-----------------	-------

### (口服)

正在服用他汀+安慰剂	390	-2	-4 (-6 mg/dl <sup>c</sup> )	-3	-3	+1
正在服用他汀+本品	379	-17	-25 (-36 mg/dl <sup>c</sup> )	-19	-14	+3

a 应用各种他汀的患者比例：40%阿托伐他汀，31%辛伐他汀，29%其他（普伐他汀，氟伐他汀，西立伐他汀，洛伐他汀）

b 对 TG，为与基线值比较变化量%的中位数。

c 与基线值相比较，LDL-C 变化量（他汀类药物+本品组的基础 LDL-C 值为 138mg/dl，他汀类药物+安慰剂组的基础 LDL-C 值为 139mg/dl）

在一项多中心、双盲、安慰剂对照、为期 14 周的研究中，621 位正在服用阿托伐他汀且 LDL-C 大于 130mg/dl 的原发性高胆固醇血症患者被随机分为两组，一组接受每天阿托伐他汀 20mg 治疗，另一组接受每天阿托伐他汀 10mg+本品 10mg 的治疗。在未达控制指标的患者中（控制指标设定为 LDL-C 小于 100mg/dl），单独应用阿托伐他汀的患者可将用药剂量提高至 80mg，在联合应用阿托伐他汀和本品的患者，阿托伐他汀用量可提高到 40mg。在这组患者中，平均基线 LDL-C 为 187mg/dl，且其中 60%患者为杂合子家族性高胆固醇血症（HeFH）。研究结束时，单独用药组有 7%患者达到控制目标，联合用药组有 22%达到控制目标，差异非常显著。在第 4 周，两组 LDL-C 降低的程度已具有明显的差异（联合用药组降低率为 24%，单独用药组降低率为 9%）。在这些患者中，杂合子家族性高胆固醇血症的亚组患者在接受两种不同治疗方案后，控制 LDL-C 的效果同样符合上述研究结果。

在一项设计方案类似的研究中，100 位患者接受辛伐他汀 20mg 治疗后未达到 LDL-C 的控制目标，将其分成两组，其中一组接受辛伐他汀+本品 10mg 的治疗，另一组只接受了辛伐他汀治疗。其结果与上述阿托伐他汀研究相似。例如，在达到 LDL-C 控制目标上有显著差异（单独应用辛伐他汀的患者达标率为 3%，联合用药的患者达标率为 27%）。单独用药的患者 LDL-C 的降低率平均为 11%，联合用药的患者 LDL-C 的降低率平均为 24%。

### 与非诺贝特联合用药

在对混合性高脂血症患者进行的多中心，双盲，安慰剂对照的临床研究中，625 名患者治疗达 12 周，576 名患者再延续治疗 48 周。在 12 周的研究中患者随机接受安慰剂、单独使用本品、单独使用非诺贝特 160 mg 或接受本品与 160 mg 非诺贝特联合用药。12 周研究完成后，符合条件的患者被安排到本品与非诺贝特合用或非诺贝特单独使用组再治疗 48 周。

本品与非诺贝特联合用药与单独使用非诺贝特相比，能显著降低 TC,LDL-C,ApoB 及非-HDL-C。本品与非诺贝特联合用药与单独非诺贝特用药相比，TG 降低百分数及 HDL-C 升高百分数相当，见表 5。

表 5:本品与非诺贝特联合用药对混合性高脂血症的作用  
(治疗 12 周与基线值 b 比较的平均变化量%<sup>a</sup>)

治疗 (口服)	N	TC	LDL-C	Apo B	TG <sup>a</sup>	HDL-C	Non- HDL-C
安慰剂	63	0	0	-1	-9	+3	0
本品	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
非诺贝特 160 mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
本品 + 非诺贝特 160 mg	183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

a 甘油三酯,距基线的平均变化量%

b 基线 - 未用降酯药物

治疗 48 周后脂质终点的改善与上述 12 周时的数据一致。

### 纯合子家族性高胆固醇血症

在一项用于评估本品对纯合子家族性高胆固醇血症的治疗效果的双盲、随机、为期 12 周的研究, 50 位分别通过临床或基因型诊断为纯合子家族性高胆固醇血症的患者入选, 这组患者的 LDL-C 并非全都异常, 且均已接受了阿托伐他汀 (40mg) 或辛伐他汀 (40mg) 治疗。这些患者被分为三组, 一组接受阿托伐他汀 (40mg) 或辛伐他汀 (80mg), 一组接受本品 10mg+阿托伐他汀 (40mg) 或辛伐他汀 (40mg), 还有一组接受本品 10mg+阿托伐他汀 (80mg) 或辛伐他汀 (80mg)。结果见表 6。研究结果表明, 本品与阿托伐他汀 (40 或 80mg) 或辛伐他汀 (40 或 80mg) 联合应用, 其降低 LDL-C 的效果明显优于辛伐他汀或阿托伐他汀单独治疗 (剂量 40mg-80mg)。

表 6 纯合子家族性高胆固醇血症患者接受联合用药方案后的各指标变化均值 (与基线值比较的平均变化量%)

治疗 (日剂量)	N	LDL-C
阿托伐他汀 (80 mg) 或 辛伐他汀 (80 mg)	17	-7
本品 + 阿托伐他汀 (40, 80 mg) 或 辛伐他汀 (40, 80 mg)	33	-21
亚组分析: 本品+ 阿托伐他汀 (80 mg) 或辛伐他汀 (80 mg)	17	-27

### 纯合子谷甾醇血症 (植物甾醇血症)

一项研究评价了本品治疗纯合子谷甾醇血症的疗效。在此多中心、双盲、安慰剂对照、为期 8 周的研究中，37 位患纯合子谷甾醇血症的患者被随机分到试验组（服用本品 10mg，n=30）和对照组（服用安慰剂，n=7）。本品可明显降低谷甾醇（降低 21%）和菜油固醇（24%）在血中的含量。然而，接受安慰剂的患者，血中谷甾醇及菜油固醇含量分别升高了 4% 和 3%。在研究中，本品逐渐降低谷甾醇及植物甾醇含量。

接受本品同时接受胆汁酸螯合剂的患者（n=8）与只接受本品的患者（n=21），谷甾醇及菜油固醇降低程度无差别。

### 【药理毒理】

本品是一种口服、强效的降脂药物，其作用机制与其它降脂药物不同（如：他汀类，胆酸螯合剂（树脂类），苯氧酸衍生物和植物性固醇酯化物）。

本品附着于小肠绒毛刷状缘，抑制胆固醇的吸收，从而降低小肠中的胆固醇向肝脏中的转运，使得肝脏胆固醇贮量降低从而增加血液中胆固醇的清除。本品不增加胆汁分泌（如胆酸螯合剂），也不抑制胆固醇在肝脏中的合成（如他汀类）。

与安慰剂比较，本品抑制小肠对胆固醇吸收的 54%。他汀类减少肝脏合成胆固醇。两种药物合用可以进一步降低胆固醇水平，优于两种药物的单独应用。

本品选择性抑制胆固醇吸收的同时并不影响小肠对甘油三酯、脂肪酸、胆汁酸、孕酮、乙炔雌二醇及脂溶性维生素 A、D 的吸收。本品和 HMG-CoA 还原酶抑制剂联合使用与任何一种药物单独治疗相比能有效改善血清中 TC, LDL-C, ApoB, TG 及 HDL-C 水平。依折麦布单独使用或与 HMG-CoA 还原酶抑制剂联合使用对心血管疾病发病率与死亡率的效果还未建立。

### 【药代动力学】

#### 吸收

口服后，依折麦布被迅速吸收，并广泛结合成具药理活性的酚化葡萄糖苷酸（依折麦布-葡萄糖苷酸）。依折麦布-葡萄糖苷酸结合物在服药后 1~2 小时内达到平均血浆峰浓度（C<sub>max</sub>），而依折麦布则在 4~12 小时出现平均血浆峰浓度。因依折麦布不溶于注射用水性介质中，故无法测得其绝对生物利用度。

10mg 依折麦布片同食物（高脂或无脂饮食）一起服用并不影响其口服生物利用度。本品可以与食物一起或分开服用。

#### 分布

依折麦布及依折麦布-葡萄糖苷酸结合物与血浆蛋白结合率分别为 99.7% 及 88~92%。

#### 代谢

依折麦布主要在小肠和肝脏与葡萄糖苷酸结合（II 相反应），并随后由胆汁及肾脏排出。在所有研究过的种属中，有极少量依折麦布进行氧化代谢（I 相反应）。依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷酸结合物是血浆中检测到的主要药物衍生物，分别占血浆中总药物浓度的 10~20% 和 80~90%。血浆中依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷酸结合物的清除较为缓慢，提示有明显肠肝循环。依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷酸结合物的半衰期约为 22 小时。

### 清除

受试者口服  $^{14}\text{C}$ -依折麦布(20mg)后，总依折麦布约占血浆总放射性的 93%。在 10 天的收集期内，从粪便和尿液中分别约可回收服用放射性的 78% 和 11%。48 小时后，血浆中检测不到放射性。

### 肝功能不全

轻度肝功能不全患者（Child-Pugh 评分 5 或 6）服用单剂量依折麦布 10mg 后，总依折麦布曲线下面积（AUC）较正常人群增加约 1.7 倍。在对中度肝功能不全（Child-Pugh 评分 7~9）的患者进行的为期 14 天的多次给药研究中，患者每天服用本品 10mg，在第 1 天及第 14 天总依折麦布的曲线下面积较正常人群高出 4 倍。轻度肝功能不全患者无需调整用药剂量。鉴于依折麦布暴露量增加对中度和重度肝功能不全（Child-Pugh 评分 >9）患者的影响尚未明确，因此不推荐依折麦布用于这些患者。（见禁忌症及注意事项，肝功能不全）

### 肾功能不全

严重肾功能不全（ $n=8$ ；平均  $\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）患者单剂量应用 10mg 依折麦布后，其总依折麦布曲线下面积较正常人群（ $n=9$ ）增加 1.5 倍。此结果并无临床显著性意义。故在肾功能损害患者中无须调整剂量。

但该研究中的一名患者（接受肾移植并接受多种药物，包括环孢菌素）的总依折麦布暴露量较正常人群高出 12 倍。

### 性别

女性总依折麦布血浆浓度较男性轻度升高（升高值 <20%）。男性和女性患者用药安全性及用药后 LDL-C 降低程度相近。故不需要根据性别调整剂量。

### 种族

根据药代动力学荟萃分析，在黑种人及白种人中间，药代动力学无差别。

【贮藏】遮光，密封保存（30℃ 以下）。

【包装】铝塑包装，5 片、10 片/盒。

【有效期】36 个月。

【执行标准】进口药品注册标准：JX20070201

【批准文号】进口药品注册证号：H20130837

【生产企业】

公司名称：MSD Pharma (Singapore) Pte. Ltd.

地 址：150 Beach Road #31-00 Gateway West Singapore 189720

生产厂名称：MSD International GmbH (Singapore Branch)

地 址：70 Tuas West Drive Singapore 638414

包装厂名称：Schering-Plough Labo N.V.

地 址：Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg Belgium

国内联系地址：上海市静安区南京西路 1601 号越洋国际广场 43 楼

邮政编码：200040

电话：(86 21) 2211 2588

传真：(86 21) 3251 8900

经美国先灵葆雅公司授权生产