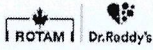


核准日期: 2024 年 03 月 29 日 (5mg/10mg)
2024 年 06 月 04 日 (5mg/20mg)
修改日期: 2024 年 09 月 10 日



氨氯地平阿托伐他汀钙片说明书

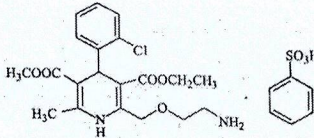
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 氨氯地平阿托伐他汀钙片
英文名称: Amlodipine Besylate and Atorvastatin Calcium Tablets
汉语拼音: Anluodiping Atuofatenggai Pian

【成份】

本品为复方制剂, 主要成份为苯磺酸氨氯地平和阿托伐他汀钙。
苯磺酸氨氯地平的化学名称: (±)-2-[(2-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氯苯基)-6-甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸-3-乙酯-5-甲磺酸盐
化学结构式:

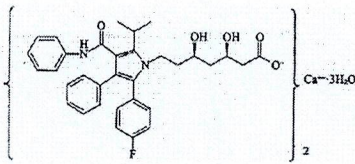


分子式: $C_{20}H_{25}ClN_2O_7S$

分子量: 567.05

阿托伐他汀钙的化学名称: (3R, 5R)-7-[2-(4-氯苯基)-3-苯基-4-(苯基氨基羰基)-5-异丙基吡咯-1-基]-3,5-二羧基吡咯三水合物

化学结构式:



分子式: $(C_{38}H_{54}FNO_6)_2 \cdot Ca \cdot 3H_2O$

分子量: 1209.42

辅料: 微晶纤维素、预胶化淀粉、交联羧甲基纤维素钠、羟丙纤维素、羧酸钙、聚山梨酯 80、脂肪二氯化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂(胃溶型)。

第1页/共28页

【性状】

本品为薄膜衣片, 除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

本品(氨氯地平和阿托伐他汀)适用于需氨氯地平和阿托伐他汀联合治疗的患者。

氨氯地平

1、高血压

氨氯地平适用于高血压的治疗。可单独应用或与其它抗高血压药物联合应用。

2、冠心病(CAD)

慢性稳定性心绞痛

氨氯地平适用于慢性稳定性心绞痛的对症治疗。可单独应用或与其它抗心绞痛药物联合应用。

血管痉挛性心绞痛(Prinzmetal's 或变异型心绞痛)

氨氯地平适用于确诊或可疑的血管痉挛性心绞痛的治疗。可单独应用也可与其它抗心绞痛药物联合应用。

经血管造影证实的冠心病

近期经血管造影证实为冠心病, 但射血分数 $\geq 40\%$ 且无心衰的患者, 氨氯地平可减少因心绞痛住院的风险以及降低冠状动脉重建术的风险。

阿托伐他汀

1、高胆固醇血症

原发性高胆固醇血症患者, 包括家族性高胆固醇血症(杂合子型)或混合型高脂血症(相当于Fredrickson 分类法的 IIa 和 IIb 型)患者, 如果饮食治疗和其它非药物治疗无效, 应用本品可治疗其总胆固醇(Total cholesterol, TC)升高、低密度脂蛋白胆固醇(Low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)升高、载脂蛋白 B (Apolipoprotein B, Apo B) 升高和甘油三酯 (Triglycerides, TG) 升高。

在纯合子家族性高胆固醇血症(Homozygous familial hypercholesterolaemia, HoFH)患者, 阿托伐他汀可与其它降脂疗法(如 LDL 血浆置换法)联合或单独使用(当无其它治疗手段时), 以降低总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇。

2、冠心病

冠心病或冠心病等危症(如: 糖尿病, 症状性动脉粥样硬化性心脏病)合并高胆固醇血症或混合型血脂异常的患者, 本品适用于: 降低非致死性心肌梗死的风险、降低致死性和非致死性卒中的风险、降低血管重建术的风险、降低因充血性心力衰竭而住院的风险、降低心绞痛的风险。

【规格】5mg/10mg (以氨氯地平/阿托伐他汀计)

5mg/20mg (以氨氯地平/阿托伐他汀计)

【用法用量】

本品

在使用本品治疗高血压或心绞痛合并高脂血症时, 必须考虑到治疗剂量的个体化, 根据患者对于每一种成分的治疗效果和耐受性而相应调整, 分别选择氨氯地平和阿托伐他汀的剂量。

本品与单独使用它的两种组成成份的作用相当, 可以相互替换, 可给予患者等同于两种组成成份单药剂量的药物, 或者为增加抗心绞痛、降血压或降脂作用, 也可在单药剂量基础上增加氨氯地平或阿托伐他汀或两者同时加量。

本品可用于已经使用阿托伐他汀或氨氯地平其中一种药物而需要增加另一种药物治疗的患者。本品可用于高血压或心绞痛伴有高脂血症的患者的初始治疗, 推荐的起始剂量应根据每一种单药成分的推荐剂量进行适当组合。

氨氯地平和阿托伐他汀的用法与用量详细信息参照以下部分。

氨氯地平

通常氨氯地平治疗高血压的起始剂量为 5mg, 每日一次, 最大剂量为 10mg, 每日一次。

体型较小的成人、虚弱、老年, 或作肝功能损害患者, 起始剂量为 2.5mg, 每日一次; 此剂量也可作为氨氯地平联合其它抗高血压药物治疗的剂量。

剂量调整应根据血压目标进行, 一般来说应在 7-14 天后, 如临床需要, 在对患者进行严密监测的情况下, 也可以快速地进行剂量调整。

心绞痛: 治疗慢性稳定性或血管痉挛性心绞痛的推荐剂量是 5-10mg, 每日一次, 老年及肝功能损害的患者建议使用较低剂量治疗, 大多数人的有效剂量为 10mg, 每日一次。

第2页/共28页

冠心病: 治疗冠心病的推荐剂量为 5-10mg, 每日一次。临床研究中, 大多数的患者需要 10mg, 每日一次的剂量(见【临床试验】)。

儿童: 年龄 6-17 岁的儿童患者, 治疗高血压的推荐口服剂量为 2.5mg 至 5mg, 每日一次。在儿童患者中尚未有 5mg 以上剂量的研究(见【临床试验】及【临床药理】)。

阿托伐他汀(高脂血症)

病人在开始阿托伐他汀治疗前, 应进行标准的低胆固醇饮食控制, 在整个治疗期间也应维持合理膳食。应根据低密度脂蛋白胆固醇基线水平、治疗目标和患者的治疗效果进行剂量的个体化调整。

阿托伐他汀常用的起始剂量为 10mg 每日一次。剂量调整时间间隔应为 4 周或更长。本品最大剂量为 80mg 每日一次。阿托伐他汀每日用量可在一天内的任何时间一次服用, 并不受进餐影响。

原发性高胆固醇血症和混合型高脂血症的治疗

大多数患者服用阿托伐他汀 10mg 每日一次, 其血脂水平可得到控制。治疗 2 周内可见明显疗效, 治疗 4 周内可见最大疗效。长期治疗可维持疗效。

杂合子家族性高胆固醇血症(Heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)的治疗

患者初始剂量应为 10mg/日。应遵循剂量的个体化原则以每 4 周为间隔逐步调整剂量至 40mg/日。如果仍然未达到满意疗效, 可选择将剂量调整至最大剂量 80mg/日或以 40mg 每日一次本品服用脂酸螯合剂治疗。

纯合子家族性高胆固醇血症的治疗

在一项由 64 例患者参加的随机性对照研究中, 其中 46 例患者有确认的 LDL 受体信息。这 46 例患者的 LDL-C 平均下降 21%。氨氯地平阿托伐他汀钙片的剂量可增至 80mg/日。

对于纯合子家族性高胆固醇血症患者, 本品的推荐剂量是 10-80mg/日。阿托伐他汀应作为其它降脂治疗措施(如 LDL 血浆置换法)的辅助治疗。或当无这些治疗条件时, 本品可单独使用。

肾功能损害患者用药剂量

肾脏疾病不会对本品的血浆浓度产生影响, 也不会对其降脂效果产生影响, 所以无需调整剂量。

【不良反应】

氨氯地平阿托伐他汀钙片的安全性在一项入选了 1092 例高血压合并高脂血症患者的双盲、安慰剂对照研究中得到评估。氨氯地平阿托伐他汀钙片在治疗中有良好的耐受性。对大多数患者, 不良反应为轻到中度。在氨氯地平阿托伐他汀钙片的临床研究中, 未见与该复方制剂相关的特殊不良反应。不良反应的性质、程度和发生频率同氨氯地平和阿托伐他汀已有的报告相似(请参见下面相应的不良事件表)。

在对临床研究中, 接受氨氯地平和阿托伐他汀的患者中仅 5.1% 的患者由于临床不良事件或实验室检查异常需要停药, 接受安慰剂的患者中这一比例为 4.0%。

下表按国际医学用语词典(MedDRA)系统器官分类和频率单独列出氨氯地平和阿托伐他汀的不良事件。

十分常见: $\geq 1/10$, 常见: $\geq 1/100$ 但 $< 1/10$, 不常见: $\geq 1/1000$ 但 $< 1/100$, 罕见: $\geq 1/10,000$ 但 $< 1/1000$, 非常罕见: $< 1/10,000$, 未知(无法根据现有数据估计)。

表1. 不良反应表

MedDRA 系统器官分类	不良反应	频率	
		氨氯地平	阿托伐他汀
感染及炎症	鼻咽炎	-	常见
	白细胞减少症	非常罕见	-
	血小板减少症	非常罕见	罕见
血液与淋巴系统异常	过敏反应	非常罕见	罕见
	过敏反应	-	非常罕见
免疫系统异常	低血糖	-	不常见
	高血糖*	非常罕见	常见
	体重增加	不常见	不常见
	体重下降	不常见	-
代谢和营养异常	厌食	-	不常见
	失眠	不常见	不常见
精神障碍	情绪变化(包括焦虑)	不常见	-

第3页/共28页

神经系统异常	恶梦	-	不常见
	抑郁	不常见	未知
	意识混乱	罕见	-
	嗜睡	常见	-
	头晕	常见	不常见
	头痛(尤其在治疗开始时)	常见	常见
	震颤	不常见	-
	感觉减退、感觉异常	不常见	不常见
	紧张	不常见	-
	张力亢进	非常罕见	-
	周围神经病变	非常罕见	罕见
	失眠	-	不常见
	味觉障碍	不常见	不常见
	锥体外系综合征	未知	-
	视力模糊	-	不常见
耳与迷路疾病	听觉障碍(包括复视)	常见	罕见
	耳鸣	不常见	不常见
	听力丧失	-	非常罕见
心脏异常	心悸	常见	-
	心律不齐(包括心动过缓、室性心动过速和心室颤动)	不常见	-
	心绞痛	罕见	-
	心肌梗死	非常罕见	-
血管异常	面部潮红	常见	-
	低血压	不常见	-
	血管炎	非常罕见	-
	咽喉疼痛	-	常见
呼吸道、胸部及纵膈异常	鼻咽	-	常见
	呼吸困难	常见	-
	鼻炎	不常见	-
	咳嗽	不常见	-
	间质性肺炎, 尤其是在长期治疗中	-	未知
	牙龈增生	非常罕见	-
	恶心	常见	常见
	上腹部和下腹痛	常见	不常见
	呕吐	不常见	不常见
	消化不良	常见	常见
胃肠道异常	排便习惯改变(包括腹泻和便秘)	常见	-
	口干	不常见	-
	味觉障碍	不常见	-
	腹泻、便秘、胀气	-	常见
	胃炎	非常罕见	-
	胰腺炎	非常罕见	不常见
	便秘	-	不常见
	肝炎	非常罕见	不常见
	胆汁郁积	-	罕见
	肝功能衰竭	-	非常罕见

第4页/共28页

任何患者如有急性、严重情况提示肌病或有危险因素（如严重急性感染、低血压、大手术、创伤、严重代谢、内分泌和电解质紊乱、未控制的癫痫发作）易诱发发生于横纹肌溶解症的肾功能衰竭，应暂停或中断使用本品治疗。

肝肾功能异常

他汀类药物，如阿托伐他汀，与一些其它降脂药物，可引起肝功能生化指标异常。临床试验结果显示接受阿托伐他汀治疗的患者有0.7%出现血清转氨酶持续升高（2次或2次以上超过正常值上限3倍），用药剂量为10、20、40和80mg的患者转氨酶异常的发生率分别为0.2%、0.2%、0.6%和2.3%。

阿托伐他汀临床试验中1例患者出现黄疸，其他患者肝功能检查（LFT）指标的升高与黄疸及其他临床症状或症状无关。降低用药剂量、药物中断或停止用药后，转氨酶水平恢复到或接近治疗前水平而无症状。30例肝功能检查指标持续升高的患者18例在降低阿托伐他汀用药剂量的情况下继续随访。

对于出现肝损伤体征或症状的患者，在开始阿托伐他汀治疗前，推荐进行肝酶检测，此后应根据临床体征重复检测。若转氨酶水平升高，应进行监测直至转氨酶水平正常为止。若ALT或AST持续超过正常上限（ULN）三倍以上，应中断治疗。对于有肝功能损害的患者，氨氯地平的非预期延长且AUC值较高；尚未确定建议剂量。在接受他汀类药物治疗（包括阿托伐他汀）患者的上市后报告中，罕有发生致死性或非致死性肝功能衰竭的报道。在使用本品治疗的过程中，如果发生严重的肝损伤伴有临床体征和/或高胆红素血症或黄疸，应立即停止治疗。如果没有发现其他可能的病因，不要重新开始使用本品治疗。

阿托伐他汀应慎用于过量饮酒和/或曾有肝脏疾病患者。活动性肝病或因不明转氨酶持续升高禁用本品（详见【禁忌】）。

心绞痛加重和心肌梗死

在开始使用氨氯地平或增加氨氯地平剂量后可能会发生心绞痛加重和急性心肌梗死，尤其是伴有严重阻塞性冠状动脉疾病的患者。

心力衰竭

心力衰竭的患者应慎用本品。一项针对严重心力衰竭（NYHA III级和IV级）患者的长期安慰剂对照研究表明，氨氯地平治疗组的肺水肿发生率高于安慰剂组。患有充血性心力衰竭的患者，应慎用包含氨氯地平在内的钙通道阻滞剂，因为它们可能会增加未来心血管事件的风险和死亡率。

低血压

使用氨氯地平可能发生症状性低血压，尤其是在伴有严重大动脉狭窄的患者中。由于作用是逐渐发挥的，因此低血压不太可能发生。

内分泌功能

有报道显示，HMG-CoA还原酶抑制剂（包括阿托伐他汀）的使用与HbA1c和空腹血糖葡萄糖水平升高相关。

他汀类药物能干扰胆固醇合成，从理论上说可抑制肾上腺和（或）性腺类固醇物质的合成。临床研究未表明，阿托伐他汀不减少基础血浆皮质醇浓度或损害肾上腺储备。他汀类药物对男性生育能力的影响尚不足以明确的病例。对闭经前妇女垂体、性腺轴的影响目前尚不清楚。当他汀类药物与能够降低内源性类固醇激素水平或活性的药物如酮康唑、安体舒通和氟咪唑丁合用时应谨慎使用。

中枢神经系统毒性

在一只给予阿托伐他汀120mg/kg/日3个月的雌性犬中未出现脑出血。增加剂量给予另一只雌性犬阿托伐他汀280mg/kg/日11周后，在濒死状态处死，也发现脑出血和神经细胞空泡形成。每公斤体重120mg的剂量按按人类最大给药量每日80mg计算，则其全身暴露约为人类血浆曲线下面积（AUC₀₋₂₄）的16倍。在一项为期2年的研究中，观察到2只雄性犬（一只给药为10mg/kg/日，另一只120mg/kg/日）各出现一次急性直接性脑膜。在长期给药2年，剂量最大达400mg/kg/日的小鼠和剂量达100mg/kg/日的大鼠中未观察到中枢神经系统损害。按推荐的人类最大给药量每日80mg计算，这些剂量是小鼠血浆曲线下面积（0-24）的6~11倍和小鼠和8~16倍（大鼠）。

除给予其它他汀类药物时，观察到犬中枢神经系统血管损害，特征为血管周围的出血、水肿和单核细胞血管周围浸润。在临床正常的大鼠中，化学结构相似的另一类他汀类药物血浆药物水平约为推荐的人类最大剂量30倍时，以剂量依赖性方式产生视神经变性（视网膜-球状体纤维Wallerian变性）。

出血性卒中

SPARCL研究（强化降脂治疗预防卒中研究）共纳入4731名近6个月内有脑卒中或短暂性脑缺血发作但没有冠心病的患者，接受阿托伐他汀80mg或安慰剂治疗。该研究事后分析显示，阿托伐他汀80mg持续1年的临床疗效（见【临床试验】）。

第9页/共28页

阿托伐他汀

已发表的关于阿托伐他汀的长期研究、荟萃分析和病例报告数据有限，现有数据没有显示出严重先天性畸形或流产的风险增加。在罕见报告中，观察到其他3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂在子宫内暴露后出现胎儿先天异常。一篇综述报道了前瞻性随访大约100例服用辛伐他汀或洛伐他汀的妊娠女性，结果显示先天异常、自发性流产及胎儿死亡/死产的发生率未超过一般人群的预期发生率。病例数量足以排除与异常率的增加超过3倍多到4倍倍量发生率的的可能。在80%的前瞻性随访妊娠中，药物在妊娠前开始使用，在发现妊娠的头三个月的某个时间点停药。

哺乳期

风险总结

本品禁用于哺乳期女性。

阿托伐他汀

哺乳期应禁用阿托伐他汀（见【禁忌】）。尚缺乏关于本品对母乳喂养婴儿或对泌乳产生影响的可利用信息。目前尚不清楚阿托伐他汀是否存在于乳汁中，但研究已表明，另外一种同类药物可进入人乳且阿托伐他汀存在于大鼠乳汁中。由于本品可能对母乳喂养婴儿造成严重不良反应，应告知女性在服用本品治疗期间不建议哺乳。

氨氯地平

一项已发表的临床药理学研究的有限可用数据表明，母乳中氨氯地平的相对婴儿剂量估计平均值为4.2%。尚未观察到氨氯地平对母乳喂养婴儿有不良影响。尚无关于氨氯地平对乳汁生成影响的可用信息。

具有生育力的女性和男性避孕

妊娠女性服用阿托伐他汀，可能危害胎儿。对于育龄期妇女，只有那些极不可能受孕且已被告知潜在危害者可以接受本品。应告知具有生育力的女性在服用本品治疗期间使用有效的避孕措施（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【儿童用药】

本品在儿童的安全性和有效性尚未确定。

氨氯地平

氨氯地平（每天2.5至5mg）可有效降低6至17岁儿童的血压（见【临床试验】）。氨氯地平在不足6岁的患者中对血压的作用尚不清楚。

阿托伐他汀

联合于家族性高胆固醇血症（HeFH）已在符合以下条件的10岁-17岁的HeFH患者中确立当给予充分的饮食治疗试验后，阿托伐他汀作为膳食辅助降低胆固醇、LDL-C和apoB水平的安全性和有效性：

- LDL-C≥190mg/dL，或

- LDL-C≥160mg/dL，且

o 存在阳性的家族性高胆固醇血症家族史或者一级或二级亲属中存在早发性心血管疾病（Cardiovascular disease CVD），或

o 存在两个或以上其他心血管疾病的风险因素。

支持阿托伐他汀用于此适应症证据（见【用法用量】、【不良反应】、【临床药理】及【临床试验】）。

在187名男孩和初潮后女孩（10至17岁）中进行的为期6个月的安慰剂对照临床试验。接受阿托伐他汀10mg或20mg/日治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者出现的不利反应情况基本相似。在此条件下有限的对照研究中，阿托伐他汀对男孩的成长和性成熟或女孩的月经周期无明显影响。

一项纳入163名联合于家族性高胆固醇血症儿童患者（10至15岁）的为期三年的开放性非对照试验。患者逐渐增加剂量以达到LDL-C<130mg/dL的目标。尽管非对照研究设计具有局限性，但氨氯地平阿托伐他汀钙片在降低LDL-C方面的安全性和疗效与在成人患者中观察到的结果基本一致。如果适合于初潮后女孩患者，应向其提供避孕建议（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

阿托伐他汀剂量在20mg/日以上的安全性和有效性尚未在儿童对照研究中进行，阿托伐他汀用于儿童时期治疗以减少成人时期的患病率和死亡率的长期有效性尚未被证实。

尚未证实阿托伐他汀在10岁以下联合于家族性高胆固醇血症儿童患者中的安全性和疗效。联合于家族性高胆固醇血症（HeFH）在对包括8名儿童在内的联合于家族性高胆固醇血症患者进行的非对照研究中，评价了每天服

第11页/共28页

伐他汀80mg组患者由出血性卒中发生率高于安慰剂组（分别为55人[2.3%]和33人[1.4%]；HR=1.68；95%CI：1.09-2.59；p=0.0168），两组患者致死性出血性卒中发生率相似（阿托伐他汀和安慰剂组分别为17人和18人），阿托伐他汀组非致死性出血性卒中发生率高于安慰剂组（阿托伐他汀和安慰剂组分别为16人和18人，0.7%）。阿托伐他汀组出血性卒中发生率较高与研究开始时患者的某些基线特征（包括出血性卒中和既往性卒中）有关（见【不良反应】）。对于有出血性卒中或既往性卒中病史的患者，尚无法权衡80mg剂量阿托伐他汀治疗的风险和益处，开始治疗前应认真考虑出血性卒中的潜在风险。

间质性肺病

曾有接受他汀类药物治疗的患者发生间质性肺病的特例报告，尤其是在长期治疗中（见【不良反应】）。间质性肺病可引起呼吸困难、无痰干咳嗽和一般健康恶化（乏力、消瘦和发热）。如果怀疑患者出现间质性肺病，应停止他汀类药物治疗。

糖尿病

一些证据表明，他汀类药物可提升血糖浓度，对于未来有较高风险发生糖尿病的患者，在正规的糖尿病护理适当的情况下产生高血糖。但是，这种风险被他汀类药物带来的血管风险下降相互抵消，因此不应作为停止他汀类药物治疗的理由。应根据国家指南对高危患者（空腹血糖5.6至6.9mmol/L，BMI>30kg/m²、甘油三酯升高、高血压）进行临床和生化监测。

对驾驶和操作机器能力的影响

尚未进行过旨在确定本品对驾驶和操作机器能力影响的相关研究。本品中的阿托伐他汀成分对驾驶和操作机器能力的影响可忽略不计。

然而基于本品中氨氯地平成分的药理学特性，在驾驶和操作机器时需要考虑可能会出现头晕、头痛、疲乏或恶心等状况（见【不良反应】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

本品禁用于妊娠女性。

阿托伐他汀

尚未确定阿托伐他汀在妊娠期女性的安全性，而且降脂药物在妊娠期间使用没有明显的益处，因此阿托伐他汀禁用于妊娠女性。由于3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂会降低胆固醇合成，并且有可能降低衍生自胆固醇的其他具有生物活性的固醇衍生物物质的合成，因此妊娠女性服用本品时可能对胎儿造成损害。一旦妊娠得到确认，应立即停用本品（见【禁忌】）。由于已发表的阿托伐他汀使用的数据有限，不足以确定其具有严重先天性畸形或流产的药物相关风险。在大鼠和兔中研究证明，当最高剂量分别为人类暴露量（即人体最大推荐剂量80mg）的30倍和20倍时（依据体表面积（mg/m²）计算），未见胚胎-胎仔发育毒性或先天性畸形的证据。在妊娠和哺乳期使用阿托伐他汀的大鼠中，当剂量大于或等于6倍人体最大推荐剂量时观察到产后的幼崽生长和发育下降（见数据）。

氨氯地平

由于氨氯地平在孕妇中使用的上市后报告的数据有限，不足以揭示其具有重大出生缺陷和流产等药物相关风险。如果孕妇的高血压未能得到有效控制，孕妇和胎儿都存在风险（见临床考虑）。在动物生殖研究中，妊娠大鼠和兔子在器官形成期间经口给予马来酸氨氯地平（即人体最大推荐剂量的10倍和20倍），未见不良发育影响的证据。然而，大鼠具有数量显著降低（约50%），且宫内死亡数量显著增加（约5倍）。研究表明，氨氯地平在该剂量下能够延长大鼠的妊娠期和分娩持续时间（见数据）。

对于符合适应症的人群，出现重大出生缺陷和流产的预计背景风险未知。所有妊娠都存在背景风险，如出生缺陷、流产或其他不良结果。在美国普通人群中，临床确认妊娠中发生重大出生缺陷和流产的预计背景风险分别为2.4%和13.2%。

临床考虑

与妊娠相关的母体和胎儿风险

患有高血压的孕妇会增加母体发生先兆子痫、妊娠期糖尿病、早产和分娩并发症（例如需要剖宫产和产后出血等）的风险。高血压会增加胎儿宫内生长受限和宫内死亡的风险。因此，对患有高血压的孕妇应进行认真的监测和管理。

数据

人体数据

第10页/共28页

用阿托伐他汀80mg持续1年的临床疗效（见【临床试验】）。

【老年用药】

本品在老年人群的安全性和有效性尚未确定。

氨氯地平

氨氯地平的临床研究没有足够数量65岁以上的受试者以确定老年受试者是否与年轻受试者的反应不同。其它的临床应用中未发现老年患者与年轻者在反应上的差别。一般来说，考虑到多数情况下老年人肝、肾功能减退及并发其它疾病或合用其它药物的可能更大，老年患者的剂量选择要谨慎，通常开始用剂量范围内的低剂量。老年患者对氨氯地平的清除率降低，导致曲线下面积（AUC）增加约40~60%，因此宜从小剂量起始（见【用法用量】）。

阿托伐他汀

临床研究中39828名服用阿托伐他汀的患者，15813名（40%）≥65岁，2800名（7%）≥75岁。这两个人群与年轻受试者的整体安全性和有效性无差异。其它临床使用经验报告也显示老年人群和年轻人没有差异。但不能排除某些老年患者对药物敏感性更高，高龄（≥65岁）是肌病的一个易感因素。

【药物相互作用】

氨氯地平10mg和阿托伐他汀80mg在健康受试者中药物相互作用的研究资料表明：二者合用时氨氯地平的药代动力学未发生改变，氨氯地平对阿托伐他汀的药代动力学显示对最大血浆浓度（C_{max}）无影响，91%（90%可信区间：80~103%），但与氨氯地平合用时，阿托伐他汀的曲线下面积（AUC）增加18%（90%可信区间：109~127%），无临床意义。

尚无本品和其它药物的相互作用研究，但氨氯地平和阿托伐他汀单一成分与其它药物相互作用研究结果如下：

氨氯地平

1. 其他药物对氨氯地平的影响

CYP3A4 抑制剂

与CYP3A4抑制剂（中强度和强强度）合用导致氨氯地平全身性暴露量增加，并可能需要减少剂量。氨氯地平与CYP3A4抑制剂同时服用时，应监测低血压及水肿症状，以确定是否需要调整剂量（见【临床药理】）。

CYP3A4 诱导剂

目前没有CYP3A4诱导剂对氨氯地平作用的相关数据。氨氯地平与CYP3A4诱导剂同时服用时应密切监测血压水平。

西柚果汁

当西柚果汁和氨氯地平合用时，应监测低血压状况（见【药理毒理】）。

性激素治疗（输注）

动物研究证实，雄激素和雌激素注射丹曲林给药后，出现与高钾相关的致命性心律失常和心血管性虚脱，由于存在高钾风险，疑似恶性高热或恶性高热患者不建议合并使用钙通道阻滞剂（例如氨氯地平）。

应避免同时使用氨氯地平和平血药。

2. 氨氯地平对其他药物的影响：氨氯地平会增强其他抗高血压药物的降压效果，出现叠加效应。

免疫抑制剂

合用时，氨氯地平可增加环孢素或他克莫司的全身性暴露量。建议对环孢素和他克莫司的血水平经常监测，并在适当的时候调整剂量（见【临床药理】）。

阿托伐他汀

与他汀类可能产生相互作用的药物包括：人免疫缺陷病毒（HIV）蛋白酶抑制剂（如洛匹那韦、达沙那韦、利托那韦）、唑类抗真菌药（如伊曲康唑、氟康唑）、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、苯胺唑啉、环孢素、胺碘酮、地尔硫卓、大环内酯等。

在应用他汀类药物期间，与下列药物合用可增加发生肌病的风险性，如：纤维酸衍生物、调脂药类的烟酸、环孢素或CYP3A4抑制剂（如克拉霉素、HIV和HCV蛋白酶抑制剂及伊曲康唑）（见【注意事项】和【临床药理】）。

3. CYP3A4 抑制剂：阿托伐他汀通过CYP3A4代谢。阿托伐他汀与CYP3A4抑制剂联合用药可引起阿托伐他汀血浆浓度升高。药物相互作用的程度和作用增强取决于不同产品对CYP3A4的

第12页/共28页

影响程度。

克拉霉素：与阿托伐他汀单独用药比较，阿托伐他汀 80mg 与克拉霉素（500mg，每日二次）联合用药时阿托伐他汀 AUC 显著增加（见【临床药理学】）。因此应用克拉霉素的患者，应避免阿托伐他汀用量 >20mg（见【注意事项】）。

与蛋白酶抑制剂联合应用阿托伐他汀与数个 HIV 蛋白酶抑制剂联合应用以及 HCV 蛋白酶抑制剂（特拉西韦）联合用药时，阿托伐他汀 AUC 显著增加（见【临床药理学】）。对于使用替拉韦+阿托伐他汀、替拉韦+依司韦或替拉韦+阿托伐他汀的患者，应谨慎使用阿托伐他汀，并避免联合应用阿托伐他汀。对于使用洛匹那韦+利托那韦或洛匹那韦+阿托伐他汀的患者，应使用最低必要剂量的阿托伐他汀。对于使用沙奎那韦+利托那韦、地拉韦韦+利托那韦、福沙那韦+利托那韦或依司韦+格伐普韦的患者，阿托伐他汀的使用剂量不应超过 20mg。对于服用奈非那韦或波西韦的患者，阿托伐他汀的使用剂量不应超过 40mg，并建议进行密切的临床监测（见【注意事项】）。

伊曲康唑：阿托伐他汀 40mg 与伊曲康唑 200mg 联合用药时阿托伐他汀 AUC 显著增加（见【临床药理学】）。因此应用伊曲康唑的患者，应避免阿托伐他汀用量 >20mg（见【注意事项】）。

4. 葡萄柚汁：包含抑制细胞色素 P4503A4（CYP3A4）的一种或多种成分，能增加阿托伐他汀的血浆浓度，尤其当摄入大量葡萄柚汁时（每天饮用超过 1.2 升）。

5. 转运体抑制剂

阿托伐他汀是肝细胞转运蛋白的底物，其代谢产物是 OATP1B1 的底物（见【临床药理学】）。环孢素：OATP1B1 抑制剂（如环孢素）能增加阿托伐他汀的生物利用度。与阿托伐他汀单独用药比较，阿托伐他汀 10mg 与环孢素 5.2mg/kg/日联合应用使阿托伐他汀的 AUC 显著增加（见【临床药理学】）。

应避免阿托伐他汀与环孢素联合应用（见【注意事项】）。

阿托伐他汀 20mg 与奈韦美韦 480mg 每日一次联合用药导致阿托伐他汀的暴露量增加（AUC 的比值：3.29）（见【临床药理学】）。奈韦美韦抑制外排转运蛋白 P-gp、BCRP、MRP2、OAT2 和肝细胞转运蛋白 OATP1B1/3，因此可增加阿托伐他汀的暴露量。阿托伐他汀每日剂量不应超过 20mg。

当奈韦美韦与环孢素联合使用时，CYP3A4 和 OATP1B1/3 介导的联合用药相关药物相互作用的程度可能不同。在联合使用环孢素和奈韦美韦的患者中不建议使用阿托伐他汀（见【注意事项】）。同时服用格列本脲+环孢素或依司韦+格列本脲时，可能会增加阿托伐他汀的血浆浓度并增加肌肉风险。

同时服用格列本脲+环孢素和阿托伐他汀可使阿托伐他汀的血浆浓度增加 8.3 倍，一部分是因为 BCRP、OATP1B1/3 和 CYP3A4 抑制作用；因此，不建议使用含有格列本脲+环孢素的伴随药物的患者同时服用阿托伐他汀。

同时服用依司韦+格列本脲和阿托伐他汀可使阿托伐他汀的血浆浓度增加 1.9 倍，一部分是因为 BCRP、OATP1B1/3 和 CYP3A4 抑制作用；因此，服用含有依司韦+格列本脲的伴随药物的患者每天的阿托伐他汀剂量不应超过 20mg（见【注意事项】和【临床药理学】）。

6. 竞争性抑制：HMG-CoA 还原酶抑制剂与吉非罗齐进行联合应用时，造成肌肉横纹肌溶解症发生的风险增加，因此阿托伐他汀与吉非罗齐应避免联合应用（见【注意事项】）。

7. 其他竞争性药物：已知 HMG-CoA 还原酶抑制剂与其他竞争性药物联合应用会造成肌肉病的发生风险增加（见【注意事项】）。

8. 吸烟：当阿托伐他汀与吸烟进行联合应用时，对骨骼肌造成影响的增加可能增加；在这种情况下，应考虑减少阿托伐他汀的服用剂量（见【注意事项】）。

9. 妊娠：阿托伐他汀与 CYP3A4 诱导剂（如：依沙吖啶、利福平）联合应用可能使阿托伐他汀的血浆浓度产生不同水平的降低，由于利福平的强诱导作用机制，在利福平给药后延迟给予阿托伐他汀与阿托伐他汀血浆浓度的显著降低有关，因此建议阿托伐他汀与利福平同时给药。

10. 避孕药：当多剂量阿托伐他汀与避孕药联合应用时，避孕药的稳态血浆浓度增加（见【临床药理学】）。患者服用避孕药时应监测避孕水平。

11. 口服避孕药：阿托伐他汀与口服避孕药联合应用时，分别增加炔诺酮和乙炔雌二醇（见【临床药理学】）的约时曲线下面积 AUC 约 30% 和 20%。当服用本品的妇女选择口服避孕药时应考虑到 AUC 的增加。

12. 华法林：当患者接受华法林长期治疗时，阿托伐他汀对凝血酶原时间无临床显著影响。

13. 秋水仙碱：虽然尚未进行阿托伐他汀与秋水仙碱的相互作用研究，但已有阿托伐他汀与秋水仙碱联合应用时肌病发生的报道。所以在开阿托伐他汀与秋水仙碱的处方时应谨慎。

第13页共28页

环核苷酸活性约 70% 是由活性代谢物产生。体外研究显示了细胞色素 P4503A4 在阿托伐他汀代谢中的重要性，同时服用已知的同工酶抑制剂红霉素与体内阿托伐他汀的血浆浓度增加一致（见【注意事项】）。【药物相互作用】：在动物中，邻位-羟基代谢物经过进一步的葡萄糖醛化过程。

排泄

阿托伐他汀：阿托伐他汀及其代谢产物主要经肾脏和/或经外代谢后经胆汁清除；但是阿托伐他汀在体内无明显的手肠再循环。阿托伐他汀在人体平均血浆清除率半衰期约为 14 小时，但其活性代谢产物的作用，阿托伐他汀对 HMG-CoA 还原酶抑制活性的半衰期约 20-30 小时。阿托伐他汀口服给药后，尿回收率不到给药量的 2%。

特殊人群

老年患者

阿托伐他汀：老年患者的阿托伐他汀清除率降低，可使 AUC 增加约 40%~60%，因此可能需要较低的初始剂量。

阿托伐他汀：在健康老年人群（年龄≥65 岁）中，阿托伐他汀的血药浓度较年轻人高（C_{max} 约为 40%，AUC 约为 30%）。临床数据显示，给予任意剂量的阿托伐他汀，在老年人群中其降低 LDL-C 的程度明显高于青年人（见【老年用药】）。

儿童患者

阿托伐他汀：62 例年龄为 6~17 岁的高血压患者，给予 1.25mg~20mg 的阿托伐他汀治疗。按体重计算的清除率和分布容积与成年人相似。

阿托伐他汀：由于体重是阿托伐他汀群体药代动力学模型中（在二项 8 周开放性研究中，包括儿童和青少年患者）具有显著性的协变量，因此阿托伐他汀在儿童患者中的表现口服清除率与成人受试者相似。

性别

阿托伐他汀：阿托伐他汀的血药浓度存在性别差异（就 C_{max} 而言女性比男性高约 20%，就 AUC 而言，女性较男性低 10%）。然而临床应用中，阿托伐他汀降低 LDL-C 作用不存在有临床意义的明显性别差异。

肾功能损害患者

阿托伐他汀：肾功能损害对阿托伐他汀的血药动力学无显著影响。因此肾功能损害的患者可接受常规初始剂量。

阿托伐他汀：肾脏疾病对阿托伐他汀的血药浓度和降低 LDL-C 作用无影响。因此，肾功能损害的患者无需调整剂量（见【用法用量】和【注意事项】警告项下“肾损伤”）。

血液透析的患者

阿托伐他汀：尽管尚未对终末期肾病的患者进行研究，由于阿托伐他汀与血浆蛋白广泛结合，因此血液透析并不能显著提高阿托伐他汀或阿托伐他汀的清除率。

肝功能损害患者

阿托伐他汀：有活动性肝病或胆道阻塞者禁用阿托伐他汀。

阿托伐他汀：老年和肝功不全的患者，由于阿托伐他汀的清除率降低，可使 AUC 增加约 40%~60%。

阿托伐他汀：在慢性酒精性肝病的患者中，阿托伐他汀的血药浓度显著增加；在 Childs-Pugh A 患者中，C_{max} 和 AUC 均增加了 4 倍，而在 Childs-Pugh B 患者中阿托伐他汀的 C_{max} 和 AUC 分别增加了 16 倍和 11 倍（见【禁忌】）。

有活动性肝病或胆道阻塞者禁用阿托伐他汀。

心功能不全患者

阿托伐他汀：中到重度心衰的患者，阿托伐他汀的 AUC 增加程度与老年和肝功能损害患者的改变相似。

其他药物对本品的作用

阿托伐他汀：与西咪替丁、铋和铝的氢氧化物抗酸药、西地那非和葡萄柚汁联合用药不影响阿托伐他汀暴露量。

CYP3A4 抑制剂：在老年高血压患者中剂量 180mg 地尔硫卓与 50mg 阿托伐他汀钙片同服，导致阿托伐他汀全身暴露量增加 60%。阿托伐他汀钙片在健康患者中与红霉素同服未

第15页共28页

秋水仙碱联合应用时肌病发生的报道。所以在开阿托伐他汀与秋水仙碱的处方时应谨慎。

【药物过量】

在人体尚无本品服用过量的资料。

氨氯地平

严重过量可能导致外周血管过度扩张以及可能的反射性心动过速。人体研究中，氨氯地平有意过量的资料有限。

曾有明显和可能长时间的全身性低血压以及包括休克在内的致命性病例报告。分别给予小鼠和大鼠等价的 40mg 氨氯地平/kg 和 100mg 氨氯地平/kg 的马来酸氨氯地平单次口服剂量致死，给予犬等价的氨氯地平 4 或 10 mg/kg 或更高的马来酸氨氯地平（根据 mg/m² 换算，为人类最大推荐剂量的 11 或更多倍）单次口服剂量引起明显的周围血管扩张和低血压。

如服用氨氯地平过量，应开始积极进行心肺监测。进行频繁的血压测量。如果发生低血压，应给予血管支持治疗，包括将四肢抬高以及补液。如果应用这些保守治疗，低血压仍然不缓解，可考虑给予血管收缩剂（如：肾上腺素），注意循环液体量和尿量。由于氨氯地平与血浆蛋白结合率高，所以透析治疗是无益的。

阿托伐他汀

阿托伐他汀药物过量尚无特殊治疗措施。一旦出现药物过量，患者应根据需要采取对症治疗及支持性治疗措施。由于阿托伐他汀与血浆蛋白广泛结合，血液透析不能明显增加阿托伐他汀的清除。

【临床药理学】

作用机制

阿托伐他汀阿托伐他汀钙片为氨氯地平和阿托伐他汀的复方制剂。氨氯地平是二氢吡啶类钙离子拮抗剂（钙离子拮抗剂或钙通道阻滞剂）。阿托伐他汀是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（HMG-CoA）还原酶抑制剂。阿托伐他汀可抑制钙离子跨膜内进入血管平滑肌和心肌，而阿托伐他汀是 HMG-CoA 还原酶（他汀）的选择性、竞争性抑制剂。HMG-CoA 还原酶的作用是将 HMG-CoA 还原酶作用成甲羟戊酸，即包括胆固醇在内的固醇前体。

药理学

无相关药理学数据。

药代动力学

吸收

阿托伐他汀：阿托伐他汀口服后，在 6~12h 内达到血药峰浓度，绝对生物利用度约在 64%~90% 之间。

阿托伐他汀：阿托伐他汀口服后吸收迅速，1~2 小时内血药浓度达峰（C_{max}）。吸收程度随阿托伐他汀的剂量成正比增加。阿托伐他汀（母体药物）的绝对生物利用度约为 14% 而 HMG-CoA 还原酶抑制剂的系统生物利用度约为 30%。系统生物利用度较低的原因在于进入体循环前经肠黏膜清除或经肝脏首过效应。与早晨给药相比，晚上给药血药浓度稍低（C_{max} 和 AUC 约 30%）。然而，无论一天中何时给药，低密度脂蛋白胆固醇的降低是相同的（见【用法用量】）。

本品：口服本品后，氨氯地平和阿托伐他汀的血药浓度达峰时间分别为 6~12h 和 1~2h，两者的吸收率和程度（生物利用度）与单独给药时并无明显差异（见上）。

食物不影响氨氯地平阿托伐他汀钙片中的氨氯地平的生物利用度。氨氯地平阿托伐他汀钙片中的阿托伐他汀的吸收率和吸收度受食物影响分别降低约 32% 和 11%。但同单独服用时相似，食物对其阿托伐他汀成分降低 LDL-C 的作用无影响。

分布

阿托伐他汀：体内研究表明，在高血压患者中氨氯地平的血浆蛋白结合率约为 93%。连续用药 7~8 天后，氨氯地平可达稳态血药浓度。

阿托伐他汀：阿托伐他汀的平均分布容积约为 381 升，血浆蛋白结合率约 98%，血液/血浆比约 0.25 提示仅有少量药物渗透入红细胞内。根据在犬只中的观察，阿托伐他汀可能部分渗入入乳中（见【禁忌】项下“孕妇及哺乳期妇女”和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

代谢

阿托伐他汀：阿托伐他汀经肝脏广泛代谢，大多数（约 90%）转化成无活性代谢产物。

阿托伐他汀：阿托伐他汀广泛代谢部位和对位羟基衍生物及多种 β 氧化产物，体外实验中，邻位-羟基衍生物对 HMG-CoA 还原酶的抑制作用与阿托伐他汀相当。对 HMG-CoA 还原酶的抑制作用与阿托伐他汀相当。

第14页共28页

显著影响阿托伐他汀全身暴露量。但是 CYP3A4 强抑制剂（如伊曲康唑、克拉霉素）可能较大程度增加阿托伐他汀的血浆浓度（见【药物相互作用】）。

阿托伐他汀

阿托伐他汀：阿托伐他汀是肝细胞转运蛋白（OATP1B1 和 OATP1B3）的底物。阿托伐他汀的代谢产物是 OATP1B1 的底物。阿托伐他汀也是外排转运蛋白 BCRP 的底物，后者可能会限制阿托伐他汀的肠道吸收和胆汁清除。

表 3 列出了其他药物对阿托伐他汀药代动力学的影响。

联合用药名称及用量		阿托伐他汀		
		剂量 (mg)	AUC 比 率 ^a	C _{max} 比 率 ^a
*环孢素 5.2mg/kg/日，稳定剂量		10mg 每天一次， 28 天	8.69	10.66
*替拉韦 500mg 一天两次/利托那韦 200mg 一天两次，7 天		10mg 单次剂量	9.36	8.58
*格列本脲 400mg 每天一次/依司韦 120mg 每天一次，7 天		10mg 每天一次， 7 天	8.28	22.00
*特拉西韦 750mg 每 8 小时一次，10 天		20mg 单次剂量	7.88	10.60
*沙奎那韦 400mg 一天两次/利托那韦 400mg 一天两次，15 天		40mg 每天一次， 4 天	3.93	4.31
*依巴司韦 50mg 每天一次/格洛昔韦 200mg 每天一次，13 天		10mg 单次剂量	1.95	4.34
*西咪替韦 150mg 每天一次，10 天		40mg 单次剂量	2.12	1.70
*克拉霉素 500mg 一天两次，9 天		80mg 每天一次， 8 天	4.51	5.38
*地拉韦 300mg 一天两次/利托那韦 100mg 一天两次，9 天		10mg 每天一次， 4 天	3.45	2.25
*伊曲康唑 200mg 每天一次，4 天		40mg 单次剂量	3.32	1.20
*乐得莫韦 480mg 每天一次，10 天		20mg 单次剂量	3.29	2.17
*福沙那韦 700mg 一天两次/利托那韦 100mg 一天两次，14 天		10mg 每天一次， 4 天	2.53	2.84
*福沙那韦 1400mg 一天两次，14 天		10mg 每天一次， 4 天	2.30	4.04
*奈非那韦 1250mg 一天两次，14 天		10mg 每天一次， 28 天	1.74	2.22
葡萄柚汁 240mL 每天一次		40mg 单次剂量	1.37	1.16
*地尔硫卓 240mg 每天一次，28 天		40mg 单次剂量	1.51	1.00
*红霉素 500mg 一天四次，7 天		10mg 单次剂量	1.33	1.38
*氨氯地平 10mg，单次用药		80mg 单次剂量	1.18	0.91
*西咪替丁 300mg 一天四次，2 周		10mg 每天一次， 2 周	1.00	0.89

第16页共28页

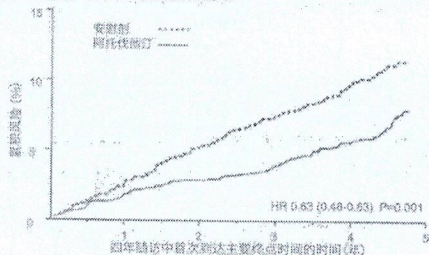
阿托伐他汀降低血脂作用研究 (CARDS) 评估了阿托伐他汀对心血管疾病 (CVD) 终点的作用。入选 2838 名 (94% 为白人, 68% 为男性), 年龄为 40-75 岁的以 WHO 标准诊断为 2 型糖尿病的患者, 无心血管疾病史, 低密度脂蛋白 $\geq 160\text{mg/dL}$, 甘油三酯 $\geq 200\text{mg/dL}$ 。除了糖尿病, 所有患者至少有下列危险因素中的一项: 正在吸烟 (23%), 高血压 (80%), 视网膜病 (30%), 微量白蛋白尿 (9%) 或大量白蛋白尿 (3%)。本研究未入选血液透析的患者。在这项多中心, 双盲随机对照, 双盲临床研究中, 患者按 1:1 随机接受阿托伐他汀 10mg/日 (n=1,429) 或者安慰剂治疗 (n=1,411)。随访中位值为 3.9 年。主要终点是任何主要心血管事件的发生: 心肌梗死, 急性冠脉综合征, 不稳定型心绞痛, 缺血性卒中或卒中。主要分析是主要终点第一次发生的时间。

患者的基线特征是: 平均年龄 62 岁, 平均糖化血红蛋白 7.7%; 中位值低密度脂蛋白胆固醇 120mg/dL; 中位值总胆固醇 207mg/dL; 中位值甘油三酯 151mg/dL; 中位值高密度脂蛋白胆固醇 52mg/dL。

阿托伐他汀 10mg/日对血脂水平的作用与以前的临床研究所观察的结果是类似的。

阿托伐他汀显著降低主要心血管事件 (主要终点事件) 的发生率 (阿托伐他汀组 83 个事件, 安慰剂组 127 个事件), 相对危险降低 37%, 风险比 0.63, 95% 可信区间 (0.48, 0.83) ($p=0.001$) (见图 4)。年龄, 性别或基线血脂水平均未影响阿托伐他汀的作用。

图 4. CARDS 研究中阿托伐他汀每日 10mg 对主要心血管事件 (心肌梗死, 急性冠脉综合征, 不稳定型心绞痛, 缺血性卒中或卒中) 发生时间的影响



阿托伐他汀显著降低卒中风险达 48% (阿托伐他汀组 21 个事件 vs 安慰剂组 39 个事件), HR 0.52, 95% CI (0.31, 0.89) ($p=0.016$), 心肌梗死的风险率下降了 42% (阿托伐他汀组 38 个事件 vs 安慰剂组 64 个事件), HR 0.58, 95% CI (0.39, 0.86) ($p=0.007$)。两组间心绞痛、血运重建术和急性冠脉综合征无显著差异。

阿托伐他汀组有 61 人死亡, 而安慰剂组 82 人死亡, (HR 0.73, $p=0.059$)。

在治疗新目标研究 (TNT) 中, 评估阿托伐他汀 80mg/日和 10mg/日对降低心血管事件的作用, 入选了 10,001 名 (94% 白人, 81% 男性, 38% ≥ 65 岁) 有临床证据的冠心病患者, 且全部经 8 周应用阿托伐他汀 10mg/日的开放导入期治疗后, 低密度脂蛋白胆固醇水平达到 $< 130\text{mg/dL}$ 。患者随机接受阿托伐他汀 10mg/日或 80mg/日治疗, 随访中位值为 4.9 年。主要终点是下列任何主要心血管事件 (MACE) 的首次发生时间: 冠心病死亡, 非致死性心肌梗死, 心脏骤停, 致死性和非致死性卒中。治疗 12 周后, 低密度脂蛋白胆固醇, 总胆固醇, 甘油三酯, 非高密度脂蛋白和低密度脂蛋白胆固醇平均水平在阿托伐他汀 80mg/日治疗组分别为 73, 145, 128, 98 和 47mg/dL, 阿托伐他汀 10mg/日治疗组分别为 99, 177, 152, 129 和 48mg/dL。

阿托伐他汀 80mg/日显著降低主要心血管事件发生率 (80mg/日组 434 个事件, 10mg/日组 548 个事件), 相对危险降低 22%, 危险比 0.78, 95% 可信区间 (0.69, 0.89), $p=0.0002$ (见图 5 和表 6)。总体危险降低在不同年龄 (< 65 , ≥ 65) 或性别是一致的。

第21页/共28页

图 5. 比较阿托伐他汀 80mg/日和 10mg/日对主要心血管事件的发生时间的作用 (TNT)

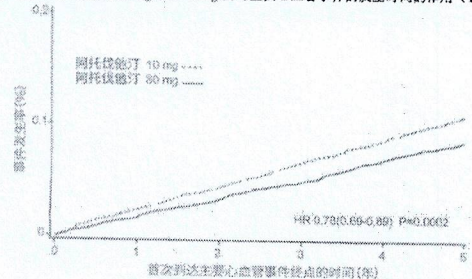


表 6. TNT 研究的疗效结果总结

终点	阿托伐他汀 10mg (N=5006)	阿托伐他汀 80mg (N=4995)	HR* (95% CI)
主要终点	n (%)	n (%)	
第一次主要心血管终点	548 (10.9)	434 (8.7)	0.78 (0.69, 0.89)
主要终点构成			
CHD 死亡	127 (2.5)	101 (2.0)	0.80 (0.61, 1.03)
非致死性, 非血管操作相关的心肌梗死	308 (6.2)	243 (4.9)	0.78 (0.66, 0.93)
心脏骤停复苏	26 (0.5)	25 (0.5)	0.96 (0.56, 1.67)
卒中 (致死性和非致死性)	155 (3.1)	117 (2.3)	0.75 (0.59, 0.96)
次要终点*			
第一次因 CHF 住院	164 (3.3)	122 (2.4)	0.74 (0.59, 0.94)
第一次 PVD 终点	282 (5.6)	275 (5.5)	0.97 (0.83, 1.15)
第一次 CABG 或冠状动脉搭桥术	904 (18.1)	667 (13.4)	0.72 (0.65, 0.80)
第一次明确的心绞痛终点	615 (12.3)	545 (10.9)	0.88 (0.79, 0.99)
全因死亡率	282 (5.6)	284 (5.7)	1.01 (0.85, 1.19)
心血管死亡	155 (3.1)	126 (2.5)	0.81 (0.64, 1.03)
非心血管死亡	127 (2.5)	158 (3.2)	1.25 (0.99, 1.57)
癌症死亡	75 (1.5)	85 (1.7)	1.13 (0.83, 1.55)
其它非 CV 死亡	43 (0.9)	58 (1.2)	1.35 (0.91, 2.00)

第22页/共28页

自杀, 杀人和其它创伤 非-CV 死亡	9 (0.2)	15 (0.3)	1.67 (0.73, 3.82)
------------------------	---------	----------	-------------------

a 阿托伐他汀 80mg; 阿托伐他汀 10mg

b 其它次要终点构成

*次要终点不包括在主要终点中

HR=风险比; CHD=冠心病; CI=可信区间; MI=心肌梗死; CHF=充血性心力衰竭; CV=心血管; PVD=周围血管疾病; CABG=冠状动脉搭桥术。

在主要有效性终点包含的事件中, 阿托伐他汀 80mg/日治疗显著降低非致死性, 非血管操作相关的心肌梗死及致死性和非致死性卒中的发生率, 但没有降低冠心病死亡或心脏骤停发生率 (表 6)。预定的次要终点中, 阿托伐他汀 80mg/日治疗显著降低缺血性卒中、心绞痛和因心力衰竭住院的发生率, 但没有降低周围血管疾病的发生率。因充血性心力衰竭住院发生率的降低只在既往有充血性心力衰竭病史的 8% 患者中观察到。

两个治疗组的全因死亡率没有显著差异 (表 6)。阿托伐他汀 80mg 治疗组发生心血管死亡, 包括冠心病死亡和致死性卒中的患者在数字上少于阿托伐他汀 10mg 治疗组。阿托伐他汀 80mg 治疗组发生非心血管死亡的患者在数字上大于阿托伐他汀 10mg 治疗组。

在强化降脂进一步减少临床终点研究 (IDEAL) 中, 8888 名 80 岁以下有冠心病史的患者阿托伐他汀 80mg/日治疗与辛伐他汀 20-40mg/日治疗相比, 评估是否降低心血管危险。患者主要是男性 (81%), 白人 (99%), 平均年龄 61.7 岁。随机时平均低密度脂蛋白胆固醇是 121.5mg/dL; 76% 使用他汀治疗。在这项前瞻、随机、开放、盲终点 (PROBE) 研究中无早期入组, 患者随访中位值为 4.8 年。治疗 12 周后, 低密度脂蛋白胆固醇, 总胆固醇, 甘油三酯, 高密度脂蛋白和非高密度脂蛋白胆固醇平均水平在阿托伐他汀 80mg/日治疗组分别为 78, 145, 115, 45 和 100mg/dL, 辛伐他汀每日 20-40mg 治疗组分别为 105, 179, 142, 47 和 132mg/dL。

两个治疗组主要终点, 即首次主要心血管事件发生率 (致死性冠心病, 非致死性心肌梗死和心脏骤停) 没有显著差异; 阿托伐他汀 80mg/日治疗组为 411 (9.3%), 辛伐他汀 20-40mg/日治疗组为 463 (10.4%), 风险比 0.89, 95% 可信区间 (0.78, 1.01), $p=0.07$ 。

两个治疗组全因死亡率没有显著差异; 阿托伐他汀 80mg/日治疗组为 366 (8.2%), 辛伐他汀 20-40mg/日治疗组为 374 (8.4%)。阿托伐他汀 80mg/日治疗组和辛伐他汀 20-40mg/日治疗组发生心血管或非心血管死亡的患者比例是相似的。

7. 阿托伐他汀在高脂血症及混合型高脂血症 (Fredrickson IIa 和 IIb 型) 中的研究

阿托伐他汀降低高脂血症 (杂合子家族性或非家族性) 和混合型高脂血症 (Fredrickson IIa 和 IIb 型) 患者的总胆固醇 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C)、载脂蛋白 B (ApoB) 和甘油三酯 (TG), 并升高高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C), 在两周内即可观察到, 通常在治疗 4 周内达到最大疗效, 长期治疗可维持疗效。

阿托伐他汀在各种高脂血症患者中, 无论是男性或女性及老年人均有效。在两项针对高脂血症患者的多中心, 安慰剂对照, 双盲随机对照研究, 单一剂量的阿托伐他汀给药 6 周显著降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、载脂蛋白 B 和甘油三酯 (汇总结果见表 7)。

表 7. 原发性高脂血症患者的剂量-效应关系 (经调整至基线平均百分比变化)*

剂量	N	TC	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	Non-HDL-C/HDL-C
安慰剂	21	4	4	3	10	-3	7
10mg	22	-29	-39	-32	-19	6	-34
20mg	20	-33	-43	-35	-26	9	-41
40mg	21	-37	-50	-42	-29	6	-45
80mg	23	-45	-60	-50	-37	5	-53

*来自 2 项剂量-效应研究结果

来自 24 项 Fredrickson IIa 和 IIb 型高脂血症患者对照研究的汇总数据表明, 与基线相比, 阿托伐他汀 10、20、40 和 80mg 治疗对高密度脂蛋白胆固醇的中位值 (第 25 和第 75 个百分点数) 百分

第23页/共28页

比变化分别是 6.4 (-1.4, 14), 8.7 (0, 17), 7.8 (0, 16) 和 8.1 (-2.7, 15)。此外, 汇总数据分析显示总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、甘油三酯、总胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇及低密度脂蛋白胆固醇/高密度脂蛋白胆固醇也一致地显著降低。

在三项多中心、双盲高脂血症患者的研究中, 对阿托伐他汀和其它他汀进行了比较。随机后, 患者接受 16 周的阿托伐他汀 10mg/日治疗或固定剂量的对照治疗 (表 8)。

表 8. 与基线比较终点的平均百分数变化 (双盲, 随机, 活性药对照研究)

治疗 (每日剂量)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	Non-HDL-C/HDL-C
研究 1							
阿托伐他汀 10mg	707	-27 ^a	-36 ^a	-28 ^a	-17 ^a	+7	-37 ^a
洛伐他汀 20mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
95% 置信区间		-9.2-6.5	-10.7-7.1	-10.0-6.5	-15.2-7.1	-17.2-0	-11.1-7.1
研究 2							
阿托伐他汀 10mg	222	-25 ^b	-35 ^b	-27 ^b	-17 ^b	+6	-36 ^b
普伐他汀 20mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
95% 置信区间		-10.8-6.1	-14.5-8.2	-13.4-7.4	-14.1-0.7	-4.9-1.6	-11.5-4.1
研究 3							
阿托伐他汀 10mg	132	-29 ^c	-37 ^c	-34 ^c	-23 ^c	+7	-39 ^c
辛伐他汀 10mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
95% 置信区间		-8.7-2.7	-10.1-2.6	-8.0-1.1	-15.1-0.7	-4.3-3.9	-9.6-1.9

1 治疗组差异的 95% 置信区间的负值除了 HDL-C 外均可用阿托伐他汀来解释, 不包含 0 在内的范围其表明具有统计学显著性差异。

a. 与洛伐他汀比较的显著性差异 ANCOVA, $P \leq 0.05$

b. 与普伐他汀比较的显著性差异 ANCOVA, $P \leq 0.05$

c. 与辛伐他汀比较的显著性差异 ANCOVA, $P \leq 0.05$

表 8 中各种治疗对脂代谢作用的差异性对临床结果的影响尚不清楚, 表 8 未包含阿托伐他汀 10mg 与较高剂量的洛伐他汀, 普伐他汀和辛伐他汀比较的数据。表中总结的研究中所比较的药物是不可互换的。

8. 阿托伐他汀在高甘油三酯血症中的作用

在几项涉及 64 例单纯高甘油三酯血症患者 (Fredrickson IV 型) 的临床研究中, 阿托伐他汀的疗效如下表 (表 9)。阿托伐他汀治疗的患者的甘油三酯基线水平为中值 565 (最低值-最高值: 267-1502) (mg/dL)。

表 9. 单纯高甘油三酯血症患者的汇总数据: 与基线相比的中位值 (最小, 最大) 百分比变化

	安慰剂 (N=12)	阿托伐他汀 (10mg) (N=37)	阿托伐他汀 (20mg) (N=13)	阿托伐他汀 (80mg) (N=14)
--	------------	---------------------	---------------------	---------------------

第24页/共28页

甘油三酯	-12.4 (-36.6, 82.7)	-41.0 (-76.2, 49.4)	-38.7 (-62.7, 29.5)	-51.8 (-82.8, 41.3)
Total-C	-2.3 (-15.5, 24.4)	-28.2 (-44.9, 6.8)	-34.9 (-49.6, 15.2)	-44.4 (-63.5, 3.8)
LDL-C	3.6 (-31.3, 31.6)	-26.5 (-57.7, 9.8)	-30.4 (-53.9, 0.3)	-40.5 (-60.6, 13.8)
HDL-C	3.8 (-18.6, 13.4)	13.8 (-9.7, 61.5)	11.0 (-3.2, 25.2)	7.5 (-10.8, 37.2)
VLDL-C	-1.0 (-31.9, 53.2)	-48.8 (-85.8, 57.3)	-44.6 (-62.2, 10.8)	-62.0 (-88.2, 37.6)
非-LDL-C	-2.8 (-17.6, 30.0)	-33.0 (-52.1, 13.3)	-42.7 (-53.7, 17.4)	-51.5 (-72.9, 4.3)

9、阿托伐他汀在β脂蛋白异常血症中的作用：
阿托伐他汀对16例β脂蛋白异常血症的(FredricksonII型)患者(基因型：14例apoE2/E2和2例apoE3/E2)的开放交叉研究结果见下表：

表 10 对 16 例 β 脂蛋白异常血症 (FredricksonII 型) 患者的开放交叉研究

	基线中值 (最小, 最大)	中值变化百分数 (最小, 最大)	阿托伐他汀 10mg	阿托伐他汀 80mg
	(mg/dL)			
总胆固醇 (TC)	442 (225, 1320)		-37 (-85, 17)	-58 (-90, -31)
甘油三酯 (TG)	678 (273, 5990)		-39 (-92, -8)	-53 (-95, -30)
低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) + 极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C)	215 (111, 613)		-32 (-76, 9)	-63 (-90, -8)
非高密度脂蛋白胆固醇 (Non-HDL-C)	411 (218, 1272)		-43 (-87, -19)	-64 (-92, -36)

10、阿托伐他汀在纯合子家族性高胆固醇血症中的作用：
在一项没有对照的研究中，29 名年龄 6 岁至 37 岁的纯合子家族性高胆固醇血症患者接受阿托伐他汀每日最大剂量 20 至 80mg 的治疗。在这项研究中低密度脂蛋白胆固醇平均降低 18%。25 名患者低密度脂蛋白胆固醇降低的平均效应达 20% (范围为 7%至 53%，中位值为 24%)；剩余的 4 名患者低密度脂蛋白胆固醇增加 7%至 24%。29 名患者中有 5 名低密度脂蛋白受体功能缺失。在这 5 名患者中，2 名有门静脉与腔静脉分流的低密度脂蛋白胆固醇降低不显著。剩余 3 名受体阴性患者低密度脂蛋白胆固醇平均降低 22%。

11、阿托伐他汀在杂合子家族性高胆固醇血症儿童患者中的作用：
在一项起始为双盲、安慰剂对照，之后为开放期的研究中，187 名年龄在 10 岁-17 岁 (平均年龄 14.1 岁) 的杂合子家族性高胆固醇血症或重度高胆固醇血症的男孩和初潮后的女孩随机接受阿托伐他汀 (n=140) 或安慰剂 (n=47) 治疗 26 周，然后所有患者接受阿托伐他汀治疗 26 周。入选标准包括：1) 基线低密度脂蛋白胆固醇水平≥190mg/dL 或 2) 基线低密度脂蛋白胆固醇水平≥160mg/dL 和家族性高胆固醇血症阳性家族史或在一级或二级亲属中有确诊的早发冠心病阳性家族史。阿托伐他汀的基线平均低密度脂蛋白胆固醇数值为 121.6mg/dL (范围：18.5-385.0mg/dL)，安慰剂对照组为 125.5mg/dL (范围：18.5-385.0mg/dL)。

第25页/共28页

5mg	1.0	-37.6	-41.2	-43.8	-47.3
10mg	-1.4	-35.5	-37.5	-42.1	-48.0

【药理毒理】
药理作用
阿托伐他汀为阿托伐他汀钙片为阿托伐他汀的复方制剂。阿托伐他汀是二氢吡啶类钙离子拮抗剂 (钙离子拮抗剂或钙通道阻滞剂)。阿托伐他汀是 3-羧基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂。阿托伐他汀可抑制钙离子跨膜进入血管平滑肌和心肌，而阿托伐他汀是 HMG-CoA 还原酶 (他汀) 的选择性、竞争性抑制剂。HMG-CoA 还原酶的作用是将羟甲戊二酰辅酶 A 转化为甲羟戊酸，即包括胆固醇在内的固醇前体。
氯氮地平：
氯氮地平与二氢吡啶及非二氢吡啶的结合位点均可结合。心肌和血管平滑肌的收缩过程依赖于细胞外钙离子通过钙通道进入细胞内来完成。氯氮地平可选择性抑制钙离子跨膜转运，对血管平滑肌细胞的作用要比心肌细胞的作用强。体外试验可观察到氯氮地平存在负性肌力作用，但临床治疗剂量在活体动物试验中未观察到这一作用。氯氮地平不影响血清钙的浓度。
氯氮地平是一个外周动脉血管扩张剂，它直接作用于血管平滑肌，从而降低外周血管阻力和血压。氯氮地平能够缓解心绞痛的具体机制尚未完全确定，但考虑与以下因素有关：
1) 舒张性心绞痛：氯氮地平通过降低外周血管阻力 (心脏后负荷) 使心室收缩压降低，实现不同运动量时的心肌氧耗量的下降。
2) 舒张性心绞痛：氯氮地平在动物试验以及体外冠状血管试验中已被证实：可以抑制血管痉挛，恢复冠状动脉以及小动脉的血流灌注，从而减轻冠状动脉痉挛。冠状动脉痉挛 A2 冠脉结构的变化。在血管痉挛型 (Prinzmetal's 或变异型) 心绞痛中，氯氮地平的作用主要来自于其对冠状动脉痉挛的抑制。
阿托伐他汀：
阿托伐他汀是 HMG-CoA 还原酶的选择性竞争性抑制剂。HMG-CoA 还原酶是将 3-羧基-3-甲基戊二酰辅酶 A 转化为甲羟戊酸的限速酶，而甲羟戊酸是胆固醇 (包括胆固醇) 的前体。在动物模型中，阿托伐他汀通过抑制肝内 HMG-CoA 还原酶及胆固醇的合成而降低血浆胆固醇和脂蛋白水平，并通过增加肝细胞表面的 LDL 受体数以增强 LDL 的摄取和分解代谢；阿托伐他汀也降低 LDL 生成和 LDL 颗粒数。
毒理研究
遗传毒性：
阿托伐他汀：基因和染色体水平均未见与药物相关的遗传毒性。
阿托伐他汀：Ames 试验、中国仓鼠肺细胞中进行的 HGPRT 突变试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性。
生殖毒性：
阿托伐他汀：
大鼠 (雄性大鼠交配前 64 天起，雌性大鼠交配前 14 天起) 经口给予阿托伐他汀 10mg/kg/天 (根据 mg/m² 计算，为人最大推荐剂量 (MRHD) 的 8 倍)，未见对生育力的明显影响。
妊娠大鼠及妊娠兔在主要器官形成期经口给予马来酸氯氮地平 (相当于氯氮地平达 10mg/kg/天，根据 mg/m² 计算，分别为 MRHD 的 10 倍和 20 倍)，未见明显的胚胎-胎仔生长发育毒性。大鼠在交配前、整个交配过程和妊娠期间经口给予马来酸氯氮地平 (相当于氯氮地平 10mg/kg/天) 持续 14 天，可见可见明显减少 (大约 50%)，子宫内死亡数量增加 (约 5 倍)，已证明马来酸氯氮地平在该剂量下延长大鼠的受孕期和分娩持续时间。
阿托伐他汀：
雌性大鼠经口给药剂量达 225mg/kg (人体暴露量的 56 倍)，雄性大鼠经口给药剂量达 175mg/kg (人体暴露量的 15 倍)，均未对生育力产生明显影响。10 只大鼠经口给予阿托伐他汀 100mg/kg/天 (为人 80mg/kg/天剂量的 16 倍)，共 3 个月，有 2 只大鼠附睾发育不全和囊肿；30 和 100mg/kg/天剂量的大鼠附睾重量显著下降，100mg/kg/天剂量组附睾重量下降。雄性大鼠在交配前经口给予阿托伐他汀 100mg/kg/天，共 11 周，精子活力和精子细胞头部浓度下降，畸形精子增加。大鼠经口给予阿托伐他汀 10、40、120mg/kg/天，给药 2 年，未见对精液参数或生殖器官组织形态学有明显影响。阿托伐他汀通过大量的胎盘在胎鼠肝前达到与母体血浆相同的药物水平。妊娠大鼠和妊娠兔在器官形成期经口给予阿托伐他汀分别达 300mg/kg/天和 100mg/kg/天，均未见畸形发生，根据 mg/m² 计算，分别约为 MRHD 的 30 倍和 20 倍。大鼠的母体毒性剂量 300mg/kg 可见着床后丢失增加以及胎仔体重下降。兔的母体毒性剂量 50 和 100mg/kg/天可见着床后丢失增加，100mg/kg/天还可可见胎仔体重下降。
在一项研究中，大鼠妊娠第 7 天至哺乳期第 20 天 (断奶) 经口给予阿托伐他汀 10、100、225mg/kg，高剂量组幼仔在出生、出生后第 4 天、断奶和断奶后的存活率降低，且可见母体毒性。中剂量组在出生后第 21 天，高剂量组在出生后第 91 天，幼仔体重下降。幼仔发育延迟 (剂量为 100mg/kg/天可见罗特综合征，225mg/kg/天可见听觉脑干反射；剂量为 225mg/kg/天可见耳蜗高和眼裂)。中、高剂量 (100、225mg/kg/天) 根据 AUC 计算，分别相当于 MRHD 的 6 倍和 22 倍。
致畸性：
氯氮地平：大鼠和小鼠经口给予氯氮地平 0.5、1.25、2.5mg/kg/天，连续 2 年，未见致畸作用。小鼠的最大给药剂量按 mg/m² 计算相当于 MRHD。大鼠的最大给药剂量按 mg/m² 计算，约为 MRHD 的 2 倍。
阿托伐他汀：在大鼠 2 年致畸性研究中，大鼠给予阿托伐他汀 10、50、100mg/kg/天，在高剂量组雌性大鼠肌肉中发现 2 个罕见的肿瘤：一个是横纹肌肉瘤，另一个是纤维肉瘤。高剂量血浆 AUC (0-24) 值约为人口服剂量 80mg 平均血浆暴露量暴露量的 16 倍。
在小鼠 2 年致畸性研究中，小鼠给予阿托伐他汀 100、200、400mg/kg/天，高剂量组雌性小鼠肝肿瘤和高剂量组雄性小鼠肝肿瘤显著增加，高剂量血浆 AUC (0-24) 值约为人口服剂量 80mg 平均血浆暴露量暴露量的 6 倍。
【贮藏】 遮光，密闭保存。
【包装】 HDPE 瓶包装：28 片/瓶，1 瓶/盒；铝塑泡罩包装：7 片/板，1 板/盒；7 片/板，2 板/盒；7 片/板，4 板/盒；7 片/板，8 板/盒。
【有效期】 24 个月
【执行标准】 YBH03802024 (5mg/10mg) YBH0672024 (5mg/20mg)
【批准文号】 国药准字 H20243383 (5mg/10mg) 国药准字 H20243945 (5mg/20mg)
【上市许可持有人】
名称：昆山龙灯瑞迪制药有限公司
注册地址：江苏省昆山市开发区黄浦江中路 2158 号
邮政编码：215300
电话号码：0512-57707202/57702217
传真号码：0512-57711634
网址：www.rotunreddy.com
【生产企业】
企业名称：昆山龙灯瑞迪制药有限公司
生产地址：江苏省昆山市开发区黄浦江中路 2158 号
邮政编码：215300
电话号码：0512-57707202/57702217
传真号码：0512-57711634
网址：www.rotunreddy.com

230.0mg/dL 范围：(160.0-324.5mg/dL)，阿托伐他汀的剂量 (每日一次) 第一个 4 周是 10mg，如果低密度脂蛋白胆固醇水平大于 130mg/dL 则调整至 20mg，4 周后在双盲治疗期阿托伐他汀剂量调整至 20mg 的患者数为 78 (55.7%) 名。
在 26 周的双盲治疗期，阿托伐他汀显著降低低密度脂蛋白胆固醇，低密度脂蛋白胆固醇。甘油三酯和载脂蛋白 B 水平 (见表 11)。

表 11 阿托伐他汀在杂合子家族性高胆固醇血症或严重高胆固醇血症青春少年的调脂作用 (在意向治疗人群基线到终点的改变百分数)

剂量	N	Total-C	LDL-C	HDL-C	TG	Apo B
安慰剂	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
阿托伐他汀	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

在 26 周的双盲期，阿托伐他汀组平均 LDL-C 达到 130.7mg/dL (70.0-242.0mg/dL) 而安慰剂组 LDL-C 水平为 228.5mg/dL (152.0-385.0mg/dL)。

一项纳入 163 名杂合子家族性高胆固醇血症患者 (10 岁至 15 岁，82 名男孩，81 名女孩) 为期三年的开放性非对照试验也对阿托伐他汀进行了研究。所有患者均具有经遗传分析证实 (如果尚未得到家族史证实) 的杂合子家族性高胆固醇血症临床诊断。大约有 98% 为高加索人，不到 1% 为黑人或亚洲人。基线时的平均低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 为 232mg/dL。阿托伐他汀的起始剂量为 10mg，每日一次，之后调整剂量以达到低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) <130mg/dL 的目标。试验的各年龄组中低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 相对于基线的下降基本一致，并且与成人和儿童安慰剂对照试验中的既往临床研究基本一致。

阿托伐他汀剂量在 20mg 以上的安全性和有效性尚未在儿童对照研究中进行，阿托伐他汀用于儿童时期治疗以减小成人时期的患病率和死亡率的有效性尚未被证实。

12、本品对高血压及血脂异常的作用：
在一项双盲、安慰剂对照研究中，共 1660 例同时患有高血压和血脂异常的患者每日接受 8 种不同剂量氯氮地平 (5mg 或 10mg)，或单用阿托伐他汀 (10mg、20mg、40mg 及 80mg) 或安慰剂。除了同时有高血压和血脂异常，15% 的患者有糖尿病，22% 的患者吸烟，14% 的患者有心血管疾病家族史。8 周时，所有 8 个氯氮地平及阿托伐他汀联合治疗组与安慰剂组相比在收缩压、舒张压、低密度脂蛋白胆固醇有显著的剂量相关性的降低 (表 12)。

表 12 氯氮地平降低血压及阿托伐他汀降低 LDL-C 的疗效

血压 (mmHg)	阿托伐他汀
氯氮地平	0mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg
0mg	0mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg
5mg	0mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg
10mg	0mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg
LDL-C (%变化)	阿托伐他汀
氯氮地平	0mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg
0mg	0mg, 10mg, 20mg, 40mg, 80mg

第26页/共28页

