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：阿托伐他汀钙片

英文名称：Atorvastatin Calcium Tablets

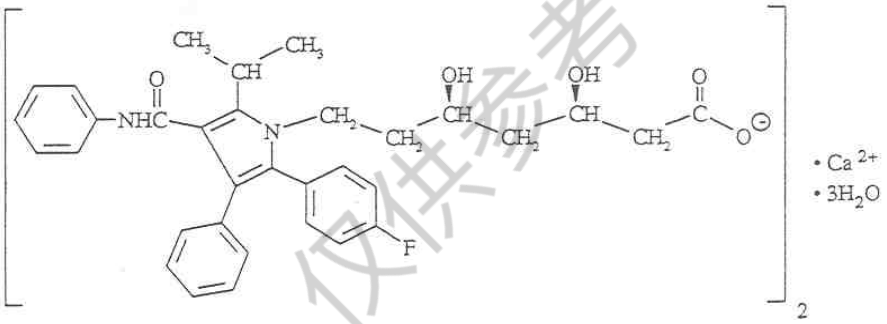
汉语拼音：Atuofatatinggai Pian

【成份】

本品主要成份为阿托伐他汀钙。

化学名称为：[R-(R*,R*)]-2-(4-氟苯基)-β,δ-二羟基-5-(1-甲基乙基)-3-苯基-4-[(苯胺基)羰基]-1H-吡咯-1-庚酸钙盐(2:1)三水合物。

化学结构式：



分子式：$(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca\bullet 3H_2O$

分子量：1209.42

【性状】

本品为白色至类白色的薄膜包衣片，一侧刻有“10/20/40”字样，除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

<u>高胆固醇血症</u>

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疗效不满意，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，阿托伐他汀钙可与其它降脂疗法（如低密度脂蛋白血浆透析法）合用或单独使用（当无其它治疗手段时），以降低总胆固醇（TC）和低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）。

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疾病等）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】

以 $C_{33}H_{35}FN_2O_5$ 计 （1）10mg；（2）20mg；（3）40mg

【用法用量】

病人在开始本品治疗前，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。

常用的起始剂量为 10 mg 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 80 mg 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钙 10 mg，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。

纯合子型家族性高胆固醇血症的治疗

对于纯合子型家族性高胆固醇血症患者，本品的推荐剂量是 10~80 mg/日。阿托伐他汀钙应作为其它降脂治疗措施（如低密度脂蛋白（LDL）血浆透析法）的辅助治疗。或当无这些治疗条件时，本品可单独使用。

肾功能不全患者用药剂量

肾脏疾病既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。

患者服用环孢素、克拉霉素、伊曲康唑、乐特莫韦或特定蛋白酶抑制剂患者的剂量

在使用环孢素或人免疫缺陷病毒（Human immunoddficiency virus, HIV）蛋白酶抑制剂

（替拉那韦+利托那韦）或丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus，HCV）蛋白酶抑制剂（格来瑞韦+匹仑司韦）或乐特莫韦与环孢素联合用药治疗的患者中，应避免使用阿托伐他汀钙治疗。在使用洛匹那韦联合利托那韦治疗的人免疫缺陷病毒患者中，使用最低必要剂量的阿托伐他汀钙。对于使用克拉霉素、伊曲康唑、依巴司韦+格佐普韦，或使用沙奎那韦联合利托那韦、地瑞那韦联合利托那韦、福沙那韦、福沙那韦联合利托那韦或乐特莫韦治疗人免疫缺陷病毒的患者，阿托伐他汀钙的治疗剂量应限于 20mg 之内，并推荐进行适当的临床评估，以确保使用阿托伐他汀钙的最低必要剂量。在使用人免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂奈非那韦的患者中，阿托伐他汀钙的治疗剂量限制于40mg之内。当阿托伐他汀与其他蛋白酶抑制剂配合使用时，建议应进行适当的临床评估以保证使用的阿托伐他汀钙剂量是所需的最低剂量（见【注意事项】和【药物相互作用】）。

【不良反应】

下列严重不良反应在本说明书其它部分另有详细描述：

横纹肌溶解与肌病（见【注意事项】）

肝酶异常（见【注意事项】）

临床试验经验

临床试验实施过程中受试者病情复杂，因此两种不同药物在临床试验中获得的不良反应发生率不能直接进行比较，同时可能不能反映临床实践中不良反应的发生率。

阿托伐他汀钙安慰剂对照临床试验共纳入 16066 名患者（阿托伐他汀钙 n=8755，安慰剂 n=7311，年龄从 10 岁到 93 岁，39%为女性；91%为高加索白人，3%为黑人，2%为亚洲人，4%为其他人种），中位治疗期为 53 周；在不考虑因果关系的情况下，阿托伐他汀钙组和安慰剂组分别有 9.7%和 9.5%患者因不良反应停药。导致患者停药且阿托伐他汀钙组发生率高于安慰剂组最常见的 5 种不良反应分别是：肌痛（0.7%）、腹泻（0.5%）、恶心（0.4%）、丙氨酸氨基转移酶（Alanine aminotransferase, ALT）升高（0.4%）和其他肝酶升高（0.4%）。

在不考虑因果关系的情况下，阿托伐他汀钙安慰剂对照试验（n=8755）中最常见（≥2%）且发生率高于安慰剂的不良反应依次为：鼻咽炎（8.3%）、关节痛（6.9%）、腹泻（6.8%）、四肢痛（6.0%）和泌尿道感染（5.7%）。表 1 总结了 17 项安慰剂对照试验中 8755 名接受阿托伐他汀钙治疗的患者发生率≥2%且高于安慰剂组的不良反应（不考虑因果关系）。

表 1. 任何剂量阿托伐他汀钙治疗的患者中发生率≥2%且高于安慰剂组的临床不良反应（不考虑因果关系，%）

不良反应*	所有剂量 N=8755	10 mg N=3908	20 mg N=188	40 mg N=604	80 mg N=4055	安慰剂 N=7311

鼻咽炎	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2
关节痛	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
腹泻	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
四肢痛	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
泌尿道感染	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
消化不良	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
恶心	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
骨骼肌痛	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
肌肉痉挛	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
肌痛	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
失眠	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
咽喉痛	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

* 任何剂量发生率≥2%且高于安慰剂组

在安慰剂对照研究中报告的其它不良反应包括：

*全身：*身体不适、发热；

*消化系统：*腹部不适、嗳气、胃肠胀气、肝炎、胆汁淤积；

*肌肉骨骼系统：*骨骼肌痛、肌肉疲劳、颈痛、关节肿胀；

*营养和代谢系统：*天冬氨酸氨基转移酶（Aspartate aminotransferase, AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高、肝功能检查异常、血碱性磷酸酶升高、肌酸磷酸激酶升高、高血糖；

*神经系统：*梦魇；

*呼吸系统：*鼻衄；

*皮肤及附属物：*荨麻疹；

*特殊感觉：*视物模糊、耳鸣；

*泌尿生殖系统：*尿白细胞阳性。

盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究（Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial, ASCOT）

盎格鲁-斯堪的那维亚心脏终点研究（ASCOT）中包括 10305 名参与者（年龄范围 40～80 岁，19%女性；94.6%高加索白人，2.6%非洲人，1.5%南亚人，1.3%混合人种或其他人种），分别给予阿托伐他汀钙每日 10mg (N=5168) 或者安慰剂 (N=5137) 治疗。在中位值随访 3.3 年期间，阿托伐他汀钙治疗组的安全性和耐受性与安慰剂组是相当的。

阿托伐他汀糖尿病协作研究（Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS）

在阿托伐他汀糖尿病协作研究（CARDS）中，共入选了 2838 名患有 2 型糖尿病的受试者（年龄范围 39～77 岁，32%女性；94.3%高加索白人，2.4%南亚人，2.3%加勒比黑人，1.0%其他人种），他们均接受阿托伐他汀钙每天 10 mg (n=1428) 或安慰剂 (n=1410) 治疗，在中

位值为 3.9 年的随访期间，治疗组间整体的不良事件或严重不良事件的发生频率无差异，也没有横纹肌溶解的报告。

治疗新目标研究（Treating to New Targets Study, TNT）

治疗新目标研究（TNT）涉及了10001名有临床证据的冠心病患者（年龄范围29～78岁，19%女性；94.1%高加索白人，2.9%黑人，1.0%亚洲人，2.0%其他人种），每日接受阿托伐他汀钙10 mg (n=5006)或80 mg (n=4995) 治疗，在随访中位值年限为4.9 年期间，与低剂量组相比，高剂量组严重不良事件和因不良事件而中断治疗者较多（高剂量组分别为92, 1.8%；497, 9.9%，低剂量组分别为69, 1.4%；404, 8.1%）。阿托伐他汀钙80 mg治疗组有62例(1.3%)发生天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高(在4～10天内2次超过正常上限3倍以上)，而阿托伐他汀10 mg组有9例(0.2%)。肌酸激酶升高(超过正常上限10倍以上)总体较少，但与低剂量阿托伐他汀组相比，高剂量组发生率较高，分别为6, 0.1%和13, 0.3%。

强化降脂进一步减少临床终点事件研究（Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering Study, IDEAL）

强化降脂进一步减少临床终点事件研究（IDEAL）涉及了8888名患者（年龄范围26～80岁，19%女性；99.3%高加索白人，0.4%亚洲人，0.3%黑人，0.04%其他人种），每日接受阿托伐他汀钙80 mg (n=4439)或辛伐他汀20～40 mg(n=4449) 治疗，在随访中位值年限为4.8年期间，两个治疗组不良事件或严重不良事件的总发生率没有差异。

强化降胆固醇治疗预防卒中研究（Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL）

强化降胆固醇治疗预防卒中研究（SPARCL）共纳入4731名无冠心病临床证据但近6个月内有卒中或短暂性脑缺血发作(Transient Ischemic Attack, TIA)病史的受试者（年龄21～92岁，40%女性；93.3%高加索白人，3.0%黑人，0.6%亚洲人，3.1%其他人种），接受阿托伐他汀钙80mg（N=2365）或安慰剂（N=2366）治疗，随访中位值年限为4.9年。阿托伐他汀组患者天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高（在4～10天内2次超过正常上限3倍以上）发生率（0.9%）高于安慰剂组（0.1%）。肌酸激酶升高（超过正常值上限10倍以上）很罕见，但阿托伐他汀组发生率（0.1%）高于安慰剂组（0.0%）。糖尿病作为不良反应在阿托伐他汀组和安慰剂组各有144名（6.1%）和89名（3.8%）例报告（见【注意事项】）。

事后分析显示，与安慰剂组相比，阿托伐他汀钙80mg组患者缺血性卒中发生率降低

（218/2365 [9.2%] vs.274/2366 [11.6%]），出血性卒中发生率升高（55/2365 [2.3%] vs.33/2366 [1.4%]）。阿托伐他汀钙组和安慰剂组致死性出血性卒中发生率相似，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显著高于安慰剂组，分别为38人和16人。研究前有出血性卒中病史的患者可能在研究过程中导致出血性卒中发病风险增加（阿托伐他汀钙组7人[16%] vs. 安慰剂组2人[4%]）。

全因死亡率两组间无显著差异：阿托伐他汀钙每日80mg组216人（9.1%），安慰剂组211人（8.9%）。阿托伐他汀钙80mg组心血管死亡患者比例（3.3%）数值上低于安慰剂组（4.1%）。阿托伐他汀钙80mg组非心血管死亡患者比例（5.0%）数值上高于安慰剂组（4.0%）。

儿童患者阿托伐他汀钙临床研究中的不良反应

在一项对患有杂合子型家族性高胆固醇血症的男孩和初潮后女孩（年龄为 10 岁至 17 岁）（n=140，31%为女孩；92%为高加索人，1.6%为黑人，1.6%为亚洲人，4.8%为其他）进行的 26 周对照研究中，阿托伐他汀钙 10 mg～20 mg/日（作为饮食疗法的辅助治疗，以降低总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和载脂蛋白 B 水平）的安全性和耐受性与安慰剂相似（见【药代动力学】,【注意事项】和【儿童用药】）。

上市后报告

以下不良反应来自阿托伐他汀钙批准上市应用后的报告。因为上市后不良反应报告为患者主动报告，并且不确定实际用药人群数量，因此无法计算这些不良反应的确切发生率，同时这些不良反应与药物之间的因果关系也无法确定。

在不考虑因果关系的情况下，阿托伐他汀钙上市后未在上述列出的相关不良反应包括：过敏反应、血管神经性水肿、大疱疹(包括多形性红斑，Stevens-Johnson 综合征和中毒性表皮坏死松解)、横纹肌溶解、肌炎、疲劳感、肌腱断裂、致死性或非致死性肝功能衰竭、头晕、抑郁、外周神经病变、胰腺炎及间质性肺病。

偶有与使用他汀有关的免疫介导性坏死性肌病的报告（见【注意事项】）。

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。

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。认知障碍开始时间不确定（一天至数年），缓解时间也不确定（中位时间为三周）。

【禁忌】

1. 活动性肝脏疾病，可包括原因不明的肝脏天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基

转移酶（ALT）持续升高。

2. 已知对本品中任何成分过敏。

3. 妊娠（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

4. 哺乳期妇女（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

1. 骨骼肌

阿托伐他汀钙和其它他汀类药物偶有少数因横纹肌溶解引起肌红蛋白尿继发急性肾功能衰竭的病例报告。肾损害病史可能是出现横纹肌溶解的一个危险因素，这类患者需密切监测药物对骨骼肌的影响。

与其它他汀类药物一样，阿托伐他汀偶可引起肌病（肌病定义为肌肉疼痛或肌肉无力，同时伴有肌酸磷酸激酶（Creatine phosphokinase, CPK）超过正常值上限 10 倍以上）。高剂量阿托伐他汀与某些特定药物如环孢素或细胞色素 P450 3A4（Cytochrome P450 3A4, CYP 3A4）强抑制剂（如克拉霉素、伊曲康唑和人免疫缺陷病毒（Human immunoddficiency virus, HIV)和丙型肝炎病毒（Hepatitis C virus，HCV）蛋白酶抑制剂）联合用药可增加肌病或横纹肌溶解症的风险。

偶有与使用他汀有关的免疫介导性坏死性肌病（Immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM）（一种自身免疫性肌病）的报告。免疫介导性坏死性肌病（IMNM）的特征为：近端肌无力和血清肌酸激酶升高（停用他汀后症状仍然存在）；肌肉活检显示为无显著炎症的坏死性肌病；应用免疫抑制剂后改善。

对于任何弥漫性肌痛、肌肉压痛或无力，和/或显著的肌酸磷酸激酶升高的患者应考虑为肌病。应建议患者立即报告原因不明的肌肉疼痛、肌肉压痛或肌肉无力，尤其是伴有不适或发热时或者肌肉体征和症状在停用阿托伐他汀钙后仍存在时。如果出现肌酸磷酸激酶水平显著升高或确诊/疑诊肌病，应中断阿托伐他汀钙治疗。

在他汀类药物（包括阿托伐他汀钙）治疗期间如果同时应用表2中所列药物则增加肌病的危险。医生在考虑联合应用阿托伐他汀钙和任何上述药物治疗时，应仔细权衡潜在的利益和风险，并应认真监测患者的任何肌肉疼痛、肌肉压痛或肌肉无力的体征和症状，尤其是在治疗开始的数月及任何一种药物剂量上调期间。当阿托伐他汀与前面提到的药物(见【药物相互作用】)同时应用时，应考虑降低阿托伐他汀的起始剂量和维持剂量。在上述联合用药的情况下，要考虑定期进行肌酸磷酸激酶的测定，但这样的监测并不能确保可以预防严重肌病的发生。

推荐处方用量及相互作用药物总结见表 2 所示（见【用法用量】、【药物相互作用】、【药理毒理】）。

表 2. 引起阿托伐他汀肌病/横纹肌溶解风险增加的相互作用药物

相互作用药物	推荐处方用量
环孢素、替拉那韦+利托那韦、格来瑞韦+匹仑司韦、特拉匹韦、乐特莫韦与环孢素联合用药	避免使用阿托伐他汀
克拉霉素、伊曲康唑、沙奎那韦+利托那韦*、达鲁那韦+利托那韦、福沙那韦、福沙那韦+利托那韦、依巴司韦+格佐普韦、乐特莫韦	阿托伐他汀每日剂量不超过 20 mg
奈非那韦、波西普韦	阿托伐他汀每日剂量不超过 40 mg
洛匹那韦+利托那韦、西咪匹韦、纤维酸衍生物、红霉素、唑类抗真菌药、脂类调节剂量烟酸、秋水仙碱	谨慎使用，并使用最低必要剂量

*使用最低必要剂量(【药代动力学】)

不建议阿托伐他汀和夫地西酸合并给药，因此建议在夫地西酸治疗期间暂停阿托伐他汀治疗。

任何患者如有急性、严重情况预示肌病或有危险因素(例如严重急性感染、低血压、大的外科手术、创伤、严重代谢、内分泌和电解质紊乱、未控制的癫痫发作)易诱发继发于横纹肌溶解的肾功能衰竭，应暂停或中断阿托伐他汀钙治疗。

2. 肝功能异常

同其它降脂治疗一样，他汀类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钙治疗的患者有 0.7%出现血清天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）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 的患者天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）异常的发生率分别为 0.2%、0.2%、0.6%和 2.3%。**

临床试验中服用阿托伐他汀钙的患者观察到以下结果。1 例患者出现黄疸，其它患者肝功能检查（Liver function tests, LFT）指标的升高与黄疸及其它临床体征或症状无关。降低用药剂量、药物中断或停止用药后，天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平恢复到或接近治疗前水平而无后遗症。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钙用药剂量的情况下继续治疗。

在开始阿托伐他汀钙治疗前，建议进行肝酶检测，并此后根据临床指征重复检测。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，罕见发生致死性或非致死性肝功能衰竭。在使用阿托伐他汀钙治疗的过程中，如果发生严重的肝损伤伴有临床症状和/或高胆红素血症或黄疸，立即停止治疗。如果没有发现其他可能的病因，不要重新开始阿托伐

他汀钙治疗。

阿托伐他汀钙应慎用于过量饮酒和/或曾有肝脏疾病史患者。活动性肝病或原因不明的天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）持续升高禁用本品（详见【禁忌】）。

3. 内分泌功能

有报道显示，3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A（3-hydroxy-3-methyl glutaryl coenzyme A, HMG-CoA）还原酶抑制剂（包括阿托伐他汀钙）的使用与糖化血红蛋白（Glycated haemoglobin A1C, HbA1c）和空腹血清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。临床研究表明，阿托伐他汀钙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无足够的病例研究，对闭经前妇女垂体一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，安体舒通和西咪替丁合用时应谨慎使用。

4. 中枢神经系统毒性

在一只给予阿托伐他汀120 mg/kg/日3个月的雌性犬中出现脑出血。增加剂量给予另一只雌性犬阿托伐他汀280 mg/kg/日11周后，在濒死状态处死，也发现脑出血和视神经空泡形成。每公斤体重120 mg的剂量如按人类最大给药量每日80 mg计算，则其全身暴露约为人血浆曲线下面积(AUC, 0～24小时)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10 mg/kg/日，另一只为120 mg/kg/日)各出现一次强直性惊厥。在长期给药2年，剂量最大达400 mg/kg/日的小鼠和剂量达100 mg/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80 mg计算，这些给药量是人体曲线下面积(0～24)的6～11倍(小鼠)和8～16倍(大鼠)。

在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隙浸润。在临床正常的犬中，化学结构相似的另一本类药物血浆药物水平约高于推荐的人最大剂量 30 倍时，以剂量依赖性方式产生视神经变性(视网膜-膝状体纤维 Wallerian 变性)。

5. 在近期有卒中或短暂脑缺血发作患者中的应用

强化降胆固醇治疗预防卒中研究（SPARCL）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，接受阿托伐他汀钙 80mg 或安慰剂治疗。该研究事后分析显示，阿托伐他汀钙 80mg 组患者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（38 人，1.6%）高于安慰剂组（16 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（包括出血性卒中和腔隙性卒中）有关（见【不良反应】）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠

风险总结

尚未确定阿托伐他汀钙在妊娠期女性中的安全性，而且降脂药物在妊娠期间没有明显的益处，因此阿托伐他汀钙禁用于妊娠女性。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，并且有可能降低其他具有生物活性的胆固醇衍生物的合成，因此妊娠女性服用阿托伐他汀钙可能对胎儿造成损害。一旦确认为妊娠，应立即停用阿托伐他汀钙（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。在大鼠和兔生殖研究中，当最高剂量分别为人类暴露量（即人最大推荐剂量（MRHD，80 mg））的 30 倍和 20 倍时（依据体表面积（mg/m^2）计算），未见胚胎-胎仔毒性或先天性畸形的证据。在妊娠和哺乳期间使用阿托伐他汀的大鼠中，当剂量大于或等于 6 倍人最大推荐剂量时观察到产后幼崽生长和发育下降（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。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 15–20%。

数据

人体数据

已发表的关于阿托伐他汀钙的观察性研究、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。病例数量足以排除先天异常率的增加超过于 3 倍多到 4 倍背景发生率的可能。在 89%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

哺乳期内应禁用阿托伐他汀钙（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用信息。目前尚不清楚阿托伐他汀是否存在于人乳中，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，应告知女性在使用阿托伐他汀钙治疗期间不建议哺乳。

女性和男性生育力

避孕

妊娠女性服用阿托伐他汀钙，可能危害胎儿。应告知具有生育力的女性在接受阿托伐他汀钙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】

杂合子型家族性高胆固醇血症

推荐阿托伐他汀钙起始剂量为 10 mg/日，常用剂量为 10 mg/日-20 mg/日。

阿托伐他汀钙的安全性和有效性已在一些 10 岁至 17 岁的杂合子型家族性高胆固醇血症儿童患者身上得到确认。在经过充分的饮食治疗试验，以辅助治疗降低总胆固醇（TC），低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和载脂蛋白 B 水平后，并存在以下情况之一：

- LDL-C ≥ 190 mg/dL，或
- LDL-C ≥ 160 mg/dL 且
  - 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
  - 存在两个或以上其他心血管疾病的危险因素。

支持阿托伐他汀钙用于此适应症的证据来源于以下研究（见【用法用量】、【不良反应】、【药代动力学】）：

- 在 187 名男孩和初潮后女孩（10 岁至 17 岁）中进行的一项为期 6 个月的安慰剂对照临床试验。接受阿托伐他汀钙 10 mg 或 20 mg/日治疗的患者与接受安慰剂治疗的患者出现的不良反应情况基本相似。在此条件有限的对照研究中，阿托伐他汀对男孩的成长和性成熟或对女孩的月经周期无明显影响。
- 一项纳入 163 名杂合子型家族性高胆固醇血症儿童患者（10 岁至 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 < 130 mg/dL 的目标。阿托伐他汀钙起始剂量为 10 mg /日，最大剂量为 80 mg /日。尽管非对照研究设计具有局限性，但阿托伐他汀钙在降低 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 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钙在 10 岁以下纯合子型家族性高胆固醇血症儿童患者中的安全性和疗效。

【老年用药】

临床研究中39828名服用阿托伐他汀钙的患者，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群没有差异。但不能除外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，因此阿托伐他汀钙应用于老年人群应谨慎。

【肝功能损害患者用药】

阿托伐他汀钙禁用于有活动性肝病的患者，包括不明原因的肝脏天冬氨酸氨基转移酶（AST）和/或丙氨酸氨基转移酶（ALT）水平持续升高（见【禁忌】和【药代动力学】）。

【药物相互作用】

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（如吉非贝特、苯扎贝特）、烟酸、奈法唑酮、环孢素、胺碘酮、地尔硫卓、夫地西酸等。

在应用他汀类药物治疗期间，与下列药物合用可增加发生肌病的危险性，如：纤维酸衍生物、调脂剂量的烟酸、环孢素或细胞色素P450 3A4（CYP 3A4）强抑制剂（如克拉霉素、人免疫缺陷病毒（HIV）和丙型肝炎病毒（HCV）蛋白酶抑制剂及伊曲康唑）(见【注意事项】和【药理毒理】)。

1. **细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）强抑制剂：**阿托伐他汀钙通过细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）代谢。阿托伐他汀钙与细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）强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细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）的影响程度。

   克拉霉素：与阿托伐他汀钙单独用药比较，阿托伐他汀钙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【药理毒理】）。因此应用克拉霉素的患者，建议阿托伐他汀每日剂量不超过20mg，阿托伐他汀钙用量>20mg时应谨慎使用（见【用法用量】和【注意事项】）。

   蛋白酶抑制剂：阿托伐他汀钙与数个蛋白酶抑制剂组合联合用药以及与特拉匹韦联合用药时，阿托伐他汀AUC显著增加（见【药代动力学】）。对于使用替拉那韦+利托那韦或

格来瑞韦+匹仑司韦、或特拉匹韦的患者，应避免联合应用阿托伐他汀钙。对于使用洛匹那韦+利托那韦或西咪匹韦治疗的患者，应使用最低必要剂量的阿托伐他汀钙。对于使用沙奎那韦+利托那韦、地瑞那韦+利托那韦、福沙那韦、福沙那韦+利托那韦治疗或依巴司韦+格佐普韦的患者，阿托伐他汀钙的使用剂量不应超过20 mg。对于服用剂奈非那韦或波西普韦的患者，阿托伐他汀钙的使用剂量不应超过40 mg，并建议进行密切的临床监测（见【用法用量】和【注意事项】）。

伊曲康唑：阿托伐他汀钙40mg与伊曲康唑200mg联合用药时阿托伐他汀AUC显著增加（见【药代动力学】）。因此应用伊曲康唑的患者，建议阿托伐他汀每日剂量不超过20mg，阿托伐他汀钙用量>20mg时应谨慎使用（见【用法用量】和【注意事项】）。

2. **葡萄柚汁：**包含抑制细胞色素P450 3A4（CYP 3A4）的一种或更多成分，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）。
3. **环孢素：**阿托伐他汀是肝脏转运蛋白的底物，其代谢产物是有机阴离子转运多肽1B1（Organic anion transporting polypeptide 1B1, OATP1B1）载体的底物。有机阴离子转运多肽1B1（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，阿托伐他汀钙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【药理毒理】）。阿托伐他汀钙与环孢素应避免联合应用（见【注意事项】）。
4. **乐特莫韦：**阿托伐他汀20 mg和乐特莫韦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【药代动力学】）。乐特莫韦抑制外排转运蛋白P-gp、BCRP、MRP2、OAT2和肝脏转运蛋白OATP1B1/1B3，因此可增加阿托伐他汀的暴露量。每天的阿托伐他汀钙剂量不应超过20 mg（见【用法用量】）。

   当乐特莫韦与环孢素联合使用时，CYP3A和OATP1B1/1B3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乐特莫韦的患者中不建议使用阿托伐他汀钙。
5. **格来瑞韦+匹仑司韦；依巴司韦+格佐普韦**

   同时服用格来瑞韦+匹仑司韦或依巴司韦+格佐普韦时，可能会增加阿托伐他汀的血浆浓度，并增加肌病风险。

   同时服用格来瑞韦+匹仑司韦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、OATP1B1/1B3和CYP3A抑制作用；因此，不建议使用含有格来瑞韦+匹仑司韦的伴随药物的患者同时服用阿托伐他汀钙。

同时服用依巴司韦+格佐普韦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、OATP1B1/1B3和CYP3A抑制作用；因此，服用含有依巴司韦+格佐普韦的伴随药物的患者每天的阿托伐他汀钙剂量不应超过20 mg（见【用法用量】、【注意事项】和【药理毒理】）。

6. **吉非罗齐：**3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂与吉非罗齐进行联合应用时，造成肌病/横纹肌溶解发生的风险增高，因此阿托伐他汀钙与吉非罗齐应避免联合应用（见【注意事项】）。
7. **其他贝特类药物：**已知3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制剂与其他贝特类药物联合应用会造成肌病的发生风险增高，当与贝特类药物进行联合应用时，阿托伐他汀钙的服用应谨慎（见【注意事项】）。
8. **烟酸：**当阿托伐他汀钙与烟酸进行联合应用时，对骨骼肌造成影响的风险可能增高；在这一情况下，应考虑减低阿托伐他汀钙的服用剂量（见【注意事项】）。
9. **利福平和其它细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）诱导剂：**阿托伐他汀钙与细胞色素 P450 3A4（CYP 3A4）诱导剂(如：依法韦仑、利福平)联合应用能使阿托伐他汀血浆浓度产生不同水平的降低。由于利福平的双重相互作用机制，在利福平给药后延迟给予阿托伐他汀钙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钙与利福平同时给药。
10. **地高辛：**当多剂量阿托伐他汀钙与地高辛合用时，地高辛的稳态血浆浓度增加（见【药理毒理】）。患者服用地高辛时应适当地监测。
11. **口服避孕药：**阿托伐他汀钙与口服避孕药合用时，分别增加炔诺酮和乙炔雌二醇(见【药理毒理】)的药时曲线下面积 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，阿托伐他汀钙对凝血酶原时间无临床显著影响。
13. **秋水仙碱：**虽然尚未进行有关阿托伐他汀和秋水仙碱相互作用的研究，但已有关于阿托伐他汀与秋水仙碱联合应用时肌病（包括横纹肌溶解）发生的报道，当对阿托伐他汀与秋水仙碱进行联合处方时应谨慎。

【药物过量】

本品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。由于阿托伐他汀钙与血浆蛋白广泛结合，血液透析不能明显增加阿托伐他汀钙的清除。

【药理毒理】

药理作用

阿托伐他汀是HMG-CoA还原酶的一选择性、竞争性抑制剂，HMG-CoA还原酶为一限速酶，该酶将3-羟基-3-甲基-戊二酰基辅酶A转化为甲羟戊酸（包括胆固醇在内的固醇的前体）。极低密度脂蛋白（VLDL）在肝脏内生成，其运载甘油三酯和胆固醇，释放到血浆中以进一步输送至周围组织。低密度脂蛋白（LDL）由极低密度脂蛋白（VLDL）转化而来，大多数低密度脂蛋白（LDL）是由肝细胞内和肝外的受体进行分解和代谢。

阿托伐他汀通过抑制肝脏内HMG-CoA还原酶及胆固醇的生物合成从而降低血浆中胆固醇和血清脂蛋白浓度，并通过增加肝脏细胞表面的LDL受体以增强LDL的摄取和代谢。

阿托伐他汀降低低密度脂蛋白生成和低密度脂蛋白颗粒数。阿托伐他汀导致低密度脂蛋白受体活性显著和持久性增加，进而循环中的低密度脂蛋白颗粒质量发生有益变化。阿托伐他汀可有效降低纯合子家族性高胆固醇血症患者的低密度脂蛋白胆固醇水平，通常降脂类药物对这类患者的疗效不佳。

毒理研究

遗传毒性：

阿托伐他汀鼠伤寒沙门氏杆菌和大肠埃希杆菌Ames试验、中国仓鼠肺细胞HGPRT突变试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验和小鼠体内微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

雄性大鼠给予阿托伐他汀达175 mg/kg/日(人体暴露量的15倍)，雌性大鼠给予阿托伐他汀达225mg/kg（人体暴露量的56倍），未见对生育力的明显影响。10只大鼠经口给予阿托伐他汀100 mg/kg/日(为人80 mg剂量时AUC的16倍)，共3个月，有2只大鼠附睾发育不全和无精；30和100mg/kg/日组大鼠睾丸重量显著下降，100 mg/kg/日组附睾重量下降。雄性大鼠在交配前经口给予阿托伐他汀100mg/kg/日，共11周，精子活动力和精子细胞头部浓度下降，畸形精子增加。犬经口给予阿托伐他汀10、40、或120 mg/kg/日，给药2年，未见对精液参数或生殖器官组织形态学的明显影响。

妊娠大鼠在器官形成期经口给予阿托伐他汀达300 mg/kg/日（按体表面积换算，为MRHD的30倍），未见胎仔畸形；300 mg/kg/日可见母体着床后丢失增加以及胎仔体重下降。

妊娠兔在器官形成期经口给予阿托伐他汀达100 mg/kg/日（按体表面积换算，为MRHD的20倍），未见胎仔畸形；50和100 mg/kg/日可见母体着床后丢失增加，100 mg/kg/日可见胎仔体重下降。

妊娠大鼠从妊娠第7天至哺乳期第20天（离乳）给予阿托伐他汀20、100、225mg/kg/日，

100 mg/kg/日（按AUC计，为MRHD的6倍）幼仔体重下降至产后21天，发育延迟，可见罗特尔综合征；225 mg/kg/日（按AUC计，为MRHD的22倍）幼仔体重下降至产后91天，发育延迟，可见听觉惊跳反应、耳廓分离和眼裂。

致癌性：

在大鼠进行的一项2年研究中，大鼠经口给药剂量为10、30、和100 mg/kg/日，在高剂量的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AUC值约为人体口服最大剂量80 mg平均AUC的16倍。小鼠2年致癌性研究，给药剂量100、200、或400 mg/kg/日，高剂量组雄性小鼠肝脏腺瘤和高剂量雌性小鼠肝癌显著增加，AUC约为人体口服剂量80 mg平均AUC的6倍。

【药代动力学】

药代动力学和药物代谢

吸收：阿托伐他汀钙口服后吸收迅速；1~2小时内血浆浓度达峰(C_{max})。吸收程度随阿托伐他汀钙的剂量成正比例增加。阿托伐他汀钙(母体药物)的绝对生物利用度约为14%，而3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑制活性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胃肠粘膜清除和/或肝脏首过效应。与早晨给药相比，晚上给药血浆浓度稍低(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（LDL-C）的降低是相同的（见【用法用量】）。

分布：阿托伐他汀钙的平均分布容积约为381升。血浆蛋白结合率≥98%。血液/血浆比约0.25提示仅有少量药物渗透入红细胞内。根据在大鼠中的观察，阿托伐他汀钙可能分泌入人乳中（【禁忌】和【孕妇和哺乳期妇女用药】）。

代谢：阿托伐他汀钙广泛代谢成邻位和对位羟基衍生物及多种β氧化产物。体外实验中，邻位和对位羟基化代谢物对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶的抑制作用与阿托伐他汀钙相当。对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶的循环抑制活性约70%是由活性代谢产物产生。体外研究显示了细胞色素P450 3A4（CYP 3A4）在阿托伐他汀钙代谢中的重要性，同时服用已知的同工酶抑制剂红霉素与人体内阿托伐他汀钙的血浆浓度增加相一致（见【注意事项】和【药物相互作用】）。在动物中，邻位-羟基代谢产物经过进一步的葡萄醛酸化过程。

排泄：阿托伐他汀钙及其代谢产物主要经肝脏和/或肝外代谢后经胆汁清除；但是阿托伐他汀钙似无明显的肝肠再循环。阿托伐他汀钙的人体平均血浆消除半衰期约为14小时，但因其活性代谢产物的作用，阿托伐他汀钙对3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶抑

制活性的半衰期约20～30小时。阿托伐他汀钙口服给药后，尿回收率不到给药量的2%。

特殊人群

老年患者：在健康老年人群（年龄≥65岁）中，阿托伐他汀钙的血药浓度较青年人的高（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钙，在老年人群中其降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的程度要明显高于青年人（见【注意事项】）。

儿童：由于体重是阿托伐他汀群体药代动力学模型（在一项8周开放性研究中，包括儿童杂合子型家族性高胆固醇血症患者[10岁至17岁，n=29]使用的数据）中唯一具有显著性的协变量，当按体重进行异速比例调整后，阿托伐他汀在儿童受试者中的表观口服清除率表现与成人受试者相似。

性别：阿托伐他汀钙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，阿托伐他汀钙降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）作用不存在有临床意义的明显性别差异。

肾功能不全患者：肾脏疾病对阿托伐他汀钙的血药浓度和降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）作用无影响，因此，肾功能不全的患者无需调整剂量（见【用法用量】）。

血液透析的患者：尽管仍未对终末期肾病的患者进行研究，由于本品与血浆蛋白广泛结合，因此血透并不能显著提高阿托伐他汀钙的清除率。

肝功能不全患者：在慢性酒精性肝病的患者中，阿托伐他汀钙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C_{max}和AUC分别增加了16倍和11倍（见【禁忌】）。

药物相互作用研究

阿托伐他汀是肝脏转运体(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体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率。

表3. 联合用药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&	C_{max}比率&
#环孢素5.2 mg/kg/日，稳定剂量	10 mg 每天一次，28天	8.69	10.66
#替拉那韦500 mg一天两次/利托那韦200 mg一天两次，7天	10 mg，单次剂量	9.36	8.58
#格来瑞韦400 mg 每天一次/匹仑司韦120 mg每天一次, 7天	10 mg 每天一次，7天	8.28	22.00
#特拉匹韦 750 mg 每8小时一次, 10 天	20 mg，单次剂量	7.88	10.60

#,‡沙奎那韦400 mg 一天两次/利托那韦400mg 一天两次，15天	40 mg 每天一次，4天	3.93	4.31
#依巴司韦 50 mg 每天一次/格佐普韦200 mg 每天一次, 13天	10 mg, 单次剂量	1.94	4.34
#西咪匹韦150 mg 每天一次, 10 天	40 mg, 单次剂量	2.12	1.70
#克拉霉素500 mg 一天两次，9天	80 mg 每天一次，8天	4.54	5.38
#地瑞那韦300 mg 一天两次/利托那韦100mg 一天两次，9天	10 mg 每天一次，4天	3.45	2.25
#伊曲康唑200 mg 每天一次，4天	40 mg, 单次剂量	3.32	1.20
#乐特莫韦 480 mg 每天一次，10 天	20 mg, 单次剂量	3.29	2.17
#福沙那韦700 mg 一天两次/利托那韦100mg 一天两次，14天	10 mg 每天一次，4天	2.53	2.84
#福沙那韦1400 mg 一天两次，14天	10 mg 每天一次，4天	2.30	4.04
#奈非那韦1250 mg 一天两次，14天	10 mg 每天一次，28天	1.74	2.22
#葡萄柚汁240 ml 每天一次*	40 mg, 单次剂量	1.37	1.16
地尔硫卓240 mg 每天一次，28天	40 mg, 单次剂量	1.51	1.00
红霉素500 mg 一天四次，7天	10 mg, 单次剂量	1.33	1.38
氨氯地平10 mg，单次用药	80 mg, 单次剂量	1.18	0.91
西咪替丁300 mg 一天四次，2周	10 mg 每天一次，2周	1.00	0.89
考来替泊10 g 一天两次，24周	40 mg 每天一次，8周	NA	0.74**
Maalox®（氢氧化铝/氢氧化镁） 口服混悬液30 ml 每天一次，17天	10 mg 每天一次，15天	0.66	0.67
依非韦仑600 mg 每天一次，14天	10 mg 3 天	0.59	1.01
#利福平600 mg 每天一次，7天（联合给药）†	40 mg，单次剂量	1.12	2.90
#利福平600 mg 每天一次，5天（单独给药）†	40 mg，单次剂量	0.20	0.60
#吉非贝齐600 mg 一天两次，7天	40mg，单次剂量	1.35	1.00
#非诺贝特160 mg 每天一次，7天	40mg，单次剂量	1.03	1.02
波西普韦800 mg 一天三次，7天	40 mg，单次剂量	2.32	2.66

& 代表治疗比率（与阿托伐他汀联合用药/与阿托伐他汀单独给药）。

临床意义见【注意事项】和【药物相互作用】。

* 有报告显示葡萄柚汁用量过多（每天超过750毫升-1.2升）会使AUC（AUC比率最高达2.5）和/或C_{max}（C_{max}比率最高达1.71）上升更显著。

** 给药后8～16小时取样检测的比率。

† 利福平具有双重药物相互作用机制，阿托伐他汀与利福平联合用药时推荐同时服用，如果先服用利福平后服用阿托伐他汀可使后者血浆药物浓度显著降低。

‡ 本研究中使用的沙奎那韦+利托那韦的应用剂量非临床使用剂量。当使用临床剂量时，阿托伐他汀的暴露剂量的增高值很可能高于本研究中观察到的增高值。因此，应用时应谨

慎，并使用最低必要剂量。

表4. 阿托伐他汀对联合应用药物的药代动力学影响

阿托伐他汀	联合用药名称及用量		
	药物/剂量 (mg)	**AUC比率**	**C_{max}比率**
80 mg 每天一次，15天	氨替比林600 mg 单次剂量	1.03	0.89
80 mg 每天一次，10天	# 地高辛0.25 mg 每天一次，20天	1.15	1.20
40 mg 每天一次，22天	口服避孕药每天一次，2个月		
	- 炔诺酮 1 mg	1.28	1.23
	- 乙炔雌二醇35 μg	1.19	1.30
10 mg 每天一次	替拉那韦500 mg 一天两次/ 利托那韦200 mg 一天两次，7天	1.08	0.96
10 mg 每天一次，4天	福沙那韦1400 mg 一天两次，14天	0.73	0.82
10 mg 每天一次，4天	福沙那韦700 mg 一天两次/ 利托那韦 100 mg 一天两次，14天	0.99	0.94

临床意义见【药物相互作用】。

【贮藏】密闭保存。