



一次）对华法林的生物利用度和凝血酶原时间没有显著影响。但是，在接受依折麦布联合华法林或氟氯丁二酮治疗的患者中，有关国际标准化比值（INR）升高上市后报告。如果在华法林、其他香豆素抗凝剂或氟氯丁二酮治疗基础上再用依折麦布，应适当监测INR（参见注意事项）。

在其他HMG-CoA还原酶抑制剂一样，在联合接受维生素K拮抗剂（如华法林或其他香豆素类抗凝剂）治疗的患者中，瑞舒伐他汀治疗或剂量上调可导致国际标准化比值（INR）升高。联合使用他汀类药物剂量下调可导致INR降低。在这种情况下，应适当监测INR。

替格瑞洛：替格瑞洛会导致药效不全，也可能影响瑞舒伐他汀的肾脏排泄，增加瑞舒伐他汀蓄积的风险。在某些情况下，替格瑞洛和瑞舒伐他汀联合给药会导致肾功能下降。CPK水平升高和横纹肌溶解。氯吡格雷：已证明在接受300mg氯吡格雷给药后，患者的瑞舒伐他汀暴露量增加2倍（AUC<sub>0-24</sub>和1.3倍C<sub>max</sub>），而在接受75mg氯吡格雷重复给药后，患者的瑞舒伐他汀暴露量增加1.4倍（AUC<sub>0-24</sub>无影响，C<sub>max</sub>降低5%）。理由是：联合使用瑞舒伐他汀和红霉素导致瑞舒伐他汀AUC<sub>0-24</sub>降低20%，C<sub>max</sub>降低30%。这种相互作用可能是由于红霉素引起的肠蠕动增加所致。

口服避孕药/激素替代疗法（HRT）：联合使用瑞舒伐他汀和口服避孕药导致炔雌醇和炔诺孕酮的AUC分别增加26%和34%。在选择口服避孕药剂量时，应考虑上述药物血液水水平升高的可能性。目前还没有同时接受瑞舒伐他汀和HRT的女性患者的药代动力学数据，因此不能排除相似的效应。但是，这种联合用药已在临床试验中用于女性受试者，且耐受良好。

秋水仙碱：有报告包括瑞舒伐他汀在内的HMG-CoA还原酶抑制剂与秋水仙碱合用时发现横纹肌溶解病的病例，因此，本品与秋水仙碱合用需谨慎。

其他药物：根据特定相互作用研究的数据，预期不会与地高辛发生临床相关相互作用。在临床相互作用研究中，与依折麦布同时给药对氯苯胺、右美沙芬、地高辛、口服避孕药（炔雌醇和左炔诺孕酮）、格列齐尔、甲磺酸二甲酯或咪唑啉类的药代动力学无影响；五味子丁与依折麦布联合给药对依折麦布的生物利用度没有影响。

**需要调整瑞舒伐他汀剂量的相互作用（见表1）**：已知会增加瑞舒伐他汀暴露量至超过最大推荐剂量的任何药品均应与瑞舒伐他汀联合给药

相互作用药物/给药方案	瑞舒伐他汀给药方案	瑞舒伐他汀AUC的变化 <sup>*</sup>
环孢素75mg BID至200mg BID, 6个月	10mg OD, 10天	7.1倍↑
阿托那布300mg/利托那布100mg OD, 8天	10mg, 单次给药	3.1倍↑
瑞克非尼160mg OD, 14天	5mg, 单次给药	3.8倍↑
维帕他韦100mg OD	10mg, 单次给药	2.7倍↑
奥比帕韦25mg/帕利瑞韦150mg/利托那韦100mg OD/达塞布韦400mg BID, 14天	5mg, 单次给药	2.6倍↑
格拉瑞韦200mg/艾尔巴韦50mg OD, 11天	10mg, 单次给药	2.3倍↑
格卡瑞韦400mg/哌仑他韦120mg OD, 7天	5mg OD, 7天	2.2倍↑
洛匹那韦400mg/利托那韦100mg BID, 17天	20mg OD, 7天	2.1倍↑
氯吡格雷300mg负电荷剂给药, 24小时时服用75mg给药	20mg, 单次给药	2.0倍↑
氯吡格雷300mg, 负电荷剂给药, 随后75mg OD, 7天	40mg, OD	2倍↑, 1.4倍↑
吉非罗齐600mg BID, 7天	80mg, 单次给药	1.9倍↑
艾曲泊帕75mg OD, 5天	10mg, 单次给药	1.6倍↑
达芦那韦600mg/利托那韦100mg BID, 7天	10mg OD, 7天	1.5倍↑
替拉那韦500mg/利托那韦200mg BID, 11天	10mg, 单次给药	1.4倍↑
伊索拉隆400mg BID	不可用	1.4倍↑
伐奇唑嗪200mg OD, 5天	10mg, 单次给药	**1.4倍↑
福沙那韦700mg/利托那韦100mg BID, 8天	10mg, 单次给药	↔
阿格列扎0.3mg, 7天	40mg, 7天	↔
水飞蓟素140mg TID, 5天	10mg, 单次给药	↔
非诺特罗67mg TID, 7天	10mg, 7天	↔
利福平450mg QD, 持续7天	20mg, 单次给药	↔
酮康唑200mg BID, 7天	80mg, 单次给药	↔
氟康唑200mg OD, 11天	80mg, 单次给药	↔
红霉素500mg QID, 7天	80mg, 单次给药	20% ↓
黄苁苕50mg TID, 14天	20mg, 单次给药	47% ↓

<sup>\*</sup>以X轴变化得出的数据表示联合给药和瑞舒伐他汀单独给药之间的简单比例。以%变化表示的数据表示联合给药相对于瑞舒伐他汀单独给药的%差异。

<sup>\*</sup>\* 表示增加，\*\*+ 表示变化，- - 表示降低。

<sup>\*\*</sup>已在不同瑞舒伐他汀剂量水平下进行了几项相互作用研究，该表格显示了最显著的变化。TID=每日3次；BID=每日2次；OD=每日3次；QID=每日4次

仅在成人中实施了相互作用研究，有关儿童患者的相互作用信息尚未知。

## 【药物过量】

如果发生药物过量，应采取对症治疗和支持性措施。

### 瑞舒伐他汀

应监测肝功能和CK水平。血液透析不太可能产生获益。

### 依折麦布

在临床研究中，15例健康受试者接受依折麦布50mg/天或最长14天给药，或18例原发性高胆固醇血症患者接受40mg/天依折麦布56天，未大上耐受良好。在动物中，大鼠和小鼠接受5,000mg/kg依折麦布单次给药后未观察到毒性，大鼠接受3,000mg/kg单次给药后未观察到毒性。

已报告了少数依折麦布相互作用过量病例；大多数与不良事件无关。报告的不良事件均不严重。

## 【临床药理学】

### 药效学

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀可升高高的LDL胆固醇、总胆固醇和甘油三酯降低，同时升高HDL胆固醇水平。瑞舒伐他汀还能降低ApoB、非HDL-C、VLDL-C、VLDL-TG水平，并升高ApoA-I水平（见附表）。瑞舒伐他汀还能降低LDL-C/HDL-C比值、总胆固醇/HDL-C比值、非HDL-C/HDL-C比值以及ApoB/ApoA-I比值。

**表2：原发性高胆固醇血症（Ia和IIb型）患者中的剂量效应（校正后的相对于基线的平均百分比变化）**

剂量	N	LDL-C	总胆固醇	HDL-C	TG	非HDL胆固醇	基线LDL-C	载脂蛋白-A1
安慰剂	13	-7	-5	3	-3	-7	-3	
5	17	-45	-33	13	-35	-44	-38	4
10	17	-52	-36	14	-10	-48	-42	4
20	17	-55	-40	8	-23	-51	-46	5
40	18	-63	-46	10	-28	-60	-54	0

在治疗开始后1周内能产生疗效，2周内能实现最大治疗缓解的90%。通常在治疗4周时实现最大缓解，之后能够继续维持。

### 依折麦布

已经进行了一系列临床前研究，确定依折麦布抑制胆固醇吸收的选择性。依折麦布抑制[<sup>14</sup>C]-胆固醇的吸收，同时对甘油三酯、脂肪酸、胆汁酸、牛磺胆、炔雌醇或脂溶性维生素A和D吸收没有影响。进行药理学研究已经确定，心血管疾病患病率和死亡率与总胆固醇和LDL-C水平具有正相关性，但与HDL-C水平存在负相关性。

在合并有冠心病和ACS事件病史的患者中，依折麦布与一种他汀类药物联合给药能够有效降低心血管事件的风险。

### 药代动力学

该固定剂量制剂的两种组分之间不存在实质性药代动力学相互作用。

瑞舒伐他汀10mg和依折麦布10mg联合给药组和联合给药组之间总依折麦布和瑞舒伐他汀的平均AUC和C<sub>max</sub>无差异。

### 吸收

#### 瑞舒伐他汀

口服给药后，瑞舒伐他汀血浆浓度约5小时达峰。其对生物利用度约为20%。

#### 依折麦布

口服给药后，依折麦布迅速吸收，并且给药结合形成具有药理学活性的葡糖苷葡萄糖（依折麦布-葡萄糖苷）。依折麦布-葡萄糖苷在1-2小时内达到平均最大血浆浓度（C<sub>max</sub>），依折麦布达峰时间是4-12小时。由于该化合物几乎完全于注射用水性介质，因此无法确定依折麦布的吸收的生物利用度。

依折麦布10mg剂片和依折麦布（脂肪或非脂肪餐）联合给药对依折麦布的口服生物利用度无影响。依折麦布可与食物或不与食物服用。

### 分布

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀被肝脏广泛吸收，肝脏是胆固醇合成和LDL-C清除的主要部位。瑞舒伐他汀的分布容积约为134L。大约90%的瑞舒伐他汀与血浆蛋白质结合，主要以白蛋白结合。

依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷的人血浆蛋白结合率分别是99.7%和88%-92%。

### 代谢

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀发生的代谢程度有限（约10%）。使用人肝细胞进行的体外代谢研究表明，瑞舒伐他汀是细胞色素P450代谢的底物。CYP2C9是主要代谢相关同工酶。2C19、3A4和2D6的相关性较弱。鉴定的主要代谢产物为N-去甲基和N-甲基代谢产物。N-去甲基代谢产物的活性比瑞舒伐他汀约低50%，而N-甲基代谢产物无临床活性。瑞舒伐他汀占循环HMG-CoA还原酶抑制剂活性的90%以上。

依折麦布主要通过葡萄糖苷结合（II相反应）在小肠和肝脏中代谢，随后经胆汁排泄。在评价的所有物种中均观察到极轻微的药物代谢（II相反应）。依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷是检出的主要药物活性化合物。约占总血浆总药物活性的20%-80%的90%。依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷均从血液中缓慢清除，并有明显的肠肝循环现象。依折麦布和依折麦布-葡萄糖苷的半衰期均为22小时。

### 消除

#### 瑞舒伐他汀

约90%的瑞舒伐他汀给药剂量以原型药物形式经粪便排泄（包括已吸收和未吸收的活性物质），剩余部分经尿液排泄，其中约5%为原型药物，以肾清除半衰期约为19小时。在剂量水平升高不会影响消除半衰期。血浆清除率的约1/3约等于50L/h（肾清除率为21.7%）。与其他HMG-CoA还原酶抑制剂一样，瑞舒伐他汀的肝摄取及膜转运蛋白OATP-C<sub>3</sub>。该转运蛋白对瑞舒伐他汀经肝脏消除具有重要作用。

活性：瑞舒伐他汀的全身暴露量随剂量呈比例增加。多次给药后，药代动力学参数无变化。

### 依折麦布

受试者口服<sup>14</sup>C-依折麦布（20mg）后，总依折麦布约占总血浆放射性活性的93%。在10天采集期时，粪便和尿液的放射性回收率分别大约为78%和11%。48小时后，血浆即不再检出放射性活性。

### 特殊人群：

#### 肝损害

#### 瑞舒伐他汀

在一项不同程度肝损害受试者的研究中，无证据表明Child-Pugh评分为7或以下的受试者的瑞舒伐他汀暴露量增加。但是，与Child-Pugh评分较低的患者相比，Child-Pugh评分为8和9的2例受试者的全身暴露量均增加至约2倍。目前还没有Child-Pugh评分≥9的受试者的用药经验。

#### 依折麦布

依折麦布10mg单次给药，与健康受试者相比，轻度肝损害（Child Pugh评分为5或6）患者的总依折麦布AUC均值增加，约为健康受试者的1.7倍。在“中度肝损害（Child Pugh评分为7-9）患者”的14天、多次给药（每日10mg）研究中，与健康受试者相比，在第一和第十四次依折麦布给药均增加，均为健康受试者的4倍。轻度肝损害患者无需进行剂量调整。在中度或重度（Child Pugh评分≥9）肝损害的患者中，尚不清楚依折麦布暴露增加的影响，因此不建议这些患者使用依折麦布（参见【注意事项】）。

#### 肾损害

#### 瑞舒伐他汀

在不同程度肾损害受试者的一项研究中，轻度至中度肾损害对瑞舒伐他汀/天-N-去甲基代谢产物的血浆浓度没有影响。与健康受试者相比，重度肾功能减退（CrCl<30ml/min）受试者的瑞舒伐他汀血浆浓度升高为健康受试者的3倍，N-去甲基代谢产物浓度升高为健康受试者的9倍。在接受血液透析的受试者中，瑞舒伐他汀的稳态血浆比健康志愿者高50%。

#### 依折麦布

轻度肾病患者（n=8；平均CrCl≤30ml/min/1.73m<sup>2</sup>）接受依折麦布10mg单次给药后，与健康受试者相比，总依折麦布的AUC均值增加，约为健康受试者的1.5倍。上述结果无临床意义。肾功能患者无需调整剂量。

本研究还有1例患者（肾移植后和接受多种药物治疗，包括环孢素）的总依折麦布暴露量增加，为健康受试者的12倍。

### 年龄和性别

#### 瑞舒伐他汀

年龄或性别对瑞舒伐他汀的成人药代动力学特征没有临床相关影响。

#### 依折麦布

在老年患者（≥65岁）中，总依折麦布血浆浓度约为年轻患者（18-45岁）的2倍。老年和年轻受试者接受依折麦布治疗后，LDL-C的降低幅度和安全性特征相近。因此，在老年患者中无需调整剂量。

女性的总依折麦布血浆浓度略高于男性（约20%）。男性和女性接受依折麦布治疗后，LDL-C的降低幅度和安全性特征相近。因此，无需根据性别调整剂量。

### 儿童人群

在17或16-17岁家族性杂合子高胆固醇血症儿童患者（共214例患者）中进行的两项瑞舒伐他汀（剂量）药代动力学研究表明，儿童患者的暴露量似乎与成人患者相当或低于成人患者。在2年内，瑞舒伐他汀暴露量在剂量和时间方面是可预测的。

### 暴露量

6岁以上儿童与成人之间的依折麦布药代动力学相似。尚未获得在小于6岁儿童患者中的药代动力

学数据。在儿童和青少年患者中的临床给药包括患有HoFH、HeFH或谷固醇血症的患者。

### 人种

#### 瑞舒伐他汀

药代动力学研究显示，与白人相比，亚裔受试者（日本人、中国人、菲律宾人、越南人和韩国人）的AUC<sub>0-24</sub>和C<sub>max</sub>中位值升高，约为2倍；亚裔-印第安人AUC<sub>0-24</sub>和C<sub>max</sub>中位值升高，约为1.3倍。群体药代动力学分析显示，白人和黑人之间的药代动力学特征没有临床相关差异。

### 遗传药理学

### 多态性

#### 瑞舒伐他汀

HMG-CoA还原酶抑制剂（包括瑞舒伐他汀）的处置涉及OATP1B1和BCRP转运蛋白。在SLCO1B1（OATP1B1）和/或ABCG2（BCRP）基因多态性患者中，存在瑞舒伐他汀暴露增加的风险。SLCO1B1（S212L）和/或ABCG2\_c421A4A的个体多态性基因的瑞舒伐他汀暴露（AUC）高于SLCO1B1\_c521IT或/或ABCG2\_c421C基因型。虽然在前期临床实践尚未确定具体的基因分型，但对于可能有此类多态性的患者，推荐使用较低的基础瑞舒伐他汀剂量。

### 【临床试验】

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀能够有效治疗成人高胆固醇血症，伴或不伴高甘油三酯血症（无论人种、性别或年龄如何），和特殊人群（如糖尿病患者或家族性高胆固醇血症患者）。

根据汇总的III期数据，已证明瑞舒伐他汀可有效治疗大多数Ia和Iib型纯胆固醇血症患者（平均基线LDL-C约为480mg/dL），使其LDL-C达到欧洲动脉粥样硬化性心脏病（EAS）指南推荐的目标水平；约80%的10mg剂量治疗患者的LDL-C水平均达到了EAS目标（<3mmol/L）。

在一项大规模研究中，435例杂合子家族性高胆固醇血症患者按照强制剂量递增设计接受瑞舒伐他汀20mg至80mg给药。所有剂量瑞舒伐他汀均显著改善血脂参数并提升LDL-C达标率。在剂量增至40mg日剂量（治疗12周）后，LDL-C降低53%。有33%的患者达到了EAS指南的LDL-C目标（<3mmol/L）。

在另一项强制递增剂量、开放标签临床试验中，评价了42例纯合子家族性高胆固醇血症患者接受瑞舒伐他汀10-40mg的治疗疗效。结果显示，在总体人群中，平均LDL-C降低为22%。

### 依折麦布

#### 临床疗效

在临床对照研究中，依折麦布单药治疗或与他汀类药物联合治疗可使高胆固醇血症患者的总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白B（ApoB）和甘油三酯（TG）水平显著降低，并显著提升高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。

在一项为期8周的双盲、安慰剂对照研究中，769例已经接受他汀类药物单药治疗，但未达到国家胆固醇教育计划（NCEP）LDL-C目标水平（2.6-4.1mmol/L）患者，与随机分配至接受非调脂的他胆固醇血症患者，在目前进行的他汀类药物治疗方案基础上，随机加用依折麦布10mg或安慰剂。

在接受他汀类药物治疗后基线LDL-C仍未达标水平的患者中（-82%），与随机分配至安慰剂组的患者相比，随机分配至依折麦布组的患者达到LDL-C目标水平的患者显著增加，分别为12%和19%。LDL-C相应下降幅度具有显著性差异（依折麦布vs.安慰剂，分别为25%和4%）。此外，与安慰剂相比，在他汀类药物治疗的基础上加用依折麦布，可显著降低总胆固醇、ApoB、TG水平并升高HDL-C水平。依折麦布加用依折麦布安慰剂2-后，中心区域不同类别载脂蛋白降低10%或0%。

在依折麦布1,719例原发性高胆固醇血症患者的双盲、随机化、安慰剂对照、12周研究中，与安慰剂相比，依折麦布10mg使总胆固醇（43%）、LDL-C（19%）、ApoB（14%）和TG（8%）显著降低，HDL-C升高（3%）。此外，依折麦布对脂溶性维生素A、D、E的血液浓度没有影响，对凝血酶原时间没有影响，与其他降低胆固醇的依折麦布（与依折麦布在改善肝肾功能或尿酸血症方面）。

### 瑞舒伐他汀/依折麦布联合治疗

#### 临床疗效和安全性

瑞舒伐他汀与依折麦布10mg联合治疗后LDL-C水平降低的幅度更大，达到LDL-C目标水平为患者更多。一项纳入469例患者（随机接受瑞舒伐他汀单药治疗或瑞舒伐他汀与依折麦布联合治疗6周）的临床研究证明了这一点。

瑞舒伐他汀和依折麦布联合给药对起始的LDL胆固醇水平降低幅度显著高于瑞舒伐他汀治疗（3.4 mmol/L vs. 2.8mmol/L）。瑞舒伐他汀/依折麦布还显著（p<0.001）改善了脂质谱/脂蛋白谱的其他组分。两种治疗的总体耐受性良好。

在另一项为期6周随机化、双盲、平行组临床试验中，评价了在瑞舒伐他汀稳定治疗的基础上加用依折麦布（10mg）与瑞舒伐他汀剂量从5mg上调至10mg或从10mg上调至20mg的安全性和疗效。

研究人群包括440例LDL-C水平高于国家胆固醇教育计划成人治疗组III建议（无动脉粥样硬化性血管疾病的高风险/高风险受试者<100mg/dL；有动脉粥样硬化性血管疾病的高风险受试者<70 mg/dL或无心血管高风险/高风险受试者）。临床数据显示，瑞舒伐他汀75mg或10mg稳定治疗的基础上加用依折麦布后，LDL-C降低19%，而瑞舒伐他汀剂量加倍至10mg或20mg后，LDL-C仅降低5.7%。分组合来，依折麦布联合瑞舒伐他汀75mg比瑞舒伐他汀10mg更降低LDL-C，并且依折麦布联合瑞舒伐他汀10mg也比瑞舒伐他汀20mg更降低LDL-C。与瑞舒伐他汀剂量上调相比，依折麦布联合治疗后，受试者LDL-C达标率显著升高；总胆固醇、非高密度脂蛋白胆固醇和ApoB降低幅度也显著更高；且联合治疗对其他血脂参数也产生积极的影响。总之，与瑞舒伐他汀剂量上调至双倍相比，瑞舒伐他汀75 mg或10mg稳定治疗加用依折麦布10mg治疗后，很多血脂参数受到更大幅度的改善。

在452例原发性高胆固醇血症患者中进行了一项多中心、随机、双盲、双模拟、平行组、活性对照研究（LPS15021），这些患者的心血管疾病（CVD）为高风险（HR）或极高危治疗（VHR）且接受10 mg或20 mg稳定日剂量瑞舒伐他汀或等效他汀类药物（无任何其他调脂治疗（LMT））治疗后仍未得到充分控制。

### 6周双盲治疗期间：

-208例HtR患者随机接受瑞舒伐他汀10mg/依折麦布10mg固定剂量复方制剂（FDC）（R10/E10，n=104），或瑞舒伐他汀20mg（R20，n=104），或依折麦布10mg（R10，n=82），或瑞舒伐他汀40mg（R40，n=83）。

在VHR分层中，R40/E10组LDL-C从基线至第6周LDL-C计算的平均百分比变化为-34.28%，R20/E10组为-26.90%，R40组为-14.62%，FDC（R40/E10或R20/E10）相对于R40的有效性可来自LS均值差异（分别为-19.66%（p<0.001）和-12.28%（p=0.015））方面得到证实。

在HR分层中，观察到FDC从基线至第6周LDL-C的降低幅度为：R10/E10组（LS平均变化为-27.02%，R20为1-21.82%。尽管无法证明R10/E10与R20相比在统计学上具有显著性（LS均值差异为-5.20%；p<0.30），但仍观察到R10/E10组LDL-C的显现具有临床意义的降低。

排除R10/E10组1例离群值受试者的数据后，治疗组之间的LDL-C百分比变化差异在HR分层中具有统计学显著性（LS均值差异：R10/E10对R20：-8.84%；p=0.026）。

在使用所有三种剂型的瑞舒伐他汀/依折麦布片患者中观察到的总体安全性结果与瑞舒伐他汀和依折麦布片的已知安全性特征一致。

与R10相比完成了一项随机、双盲、双模拟、活性对照、平行设计III期临床试验。该研究的主要目的证实和验证了依折麦布10mg/FDC（R40/E10）20mg/依折麦布10mg FDC（R40，n=83）。

在双盲期，对所有305例受试者进行基因组分析（R10/E10<sub>153</sub>例受试者，R10组：152例受试者）；其中，R10/E10组的10%（7.0%）受试者进行了随机化但未接受研究干预治疗。所有受试者均患有原发性高胆固醇血症的亚洲亚裔群体。这些受试者接受10mg稳定日剂量瑞舒伐他汀或等效他汀类药物（无任何其他调脂治疗（LMT））治疗后仍未得到充分控制。与R10组相比，R10/E10组LDL-C从基线至第8周的变化为-13.85%（p<0.001），证明其具有有效性。R10/E10组LDL-C水平从基线至第8周的变化为-21.98%，R10组为-8（1.2%）。第8周时，R10/E10组LDL-C<2.6mmol/L（100mg/dL）的受试者比例（54.1%）明显高于R10组（29.2%）。该比较的优势比（OR）为2.0（p<0.0001）。

整个治疗期间报告了经治疗出现的不良事件，两个干预组的发生率相似且无非预期发现。观察到总体安全性结果与瑞舒伐他汀和依折麦布片的已知安全性特征一致。

### 【药理学】

#### 药代作用

血浆胆固醇来自于肠吸收和肝脏合成。瑞舒伐他汀/依折麦布片为含有瑞舒伐他汀和依折麦布二种作用机制互补的脂肪药，通过抑制胆固醇的吸收和合成，降低血浆总胆固醇（TC）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白B（Apo B）、甘油三酯（TG）和非高密度脂蛋白胆固醇（non-HDL-C）的水平，并能提高高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平。

#### 瑞舒伐他汀

瑞舒伐他汀是HMG-CoA还原（3-羟基-3-甲基-二乙酰辅酶A转化为胆固醇前体甲羟戊酸的限速酶）抑制剂。瑞舒伐他汀可增加细胞膜胆固醇的活性，增强LDL的摄取和分解代谢，并抑制VLDL的肝脂合成，从而减少VLDL和LDL颗粒的总数。

#### 依折麦布

依折麦布通过抑制小肠对胆固醇吸收来减少血液中胆固醇水平。目前已表明依折麦布分子靶点为葡萄糖载体Niemann-Pick C1-like 1（NPC1L1）。这种载体与胆固醇和甘油酯的肠内吸收有关。依折麦布刺激在小肠绒毛-L型的刷状缘，抑制胆固醇的吸收，从而减少小肠中胆固醇向肝脏转运，使得肝脏胆固醇浓度降低从而增加血液中胆固醇的清除。

### 毒理学研究

#### 遗传毒性：

瑞舒伐他汀的Ames试验、小鼠淋巴瘤试验、中国仓鼠肺细胞染色体畸变试验以及小鼠微核试验结果均为阴性。

依折麦布的Ames试验、人外周血淋巴细胞染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性。

#### 生殖毒性：

尚不清楚瑞舒伐他汀和依折麦布联合给药的生殖毒性研究。大鼠或免器官发生期经给药，依折麦布与多种他汀联合给药后出现生殖毒性的剂量单独组更高。

瑞舒伐他汀：在大鼠生育力试验中，雄性大鼠自交配前9周至交配期间、雌性大鼠交配前2周至妊娠第7天经口服给予瑞舒伐他汀5、15、50mg/kg/天，50mg/kg/天剂量，全身暴露量相当于人10mg/天暴露量的30倍时，未见对生育力的影响。女连续1个月经口服给予瑞舒伐他汀30mg/kg/天，大鼠未出现巨精细胞（Spermatidic giant cell）、连续两个月经口服给予瑞舒伐他汀730mg/kg/天，可见巨细胞。除输精管上皮空化、按体表面积推算，大鼠与猴的上述剂量分别相当于人10mg/天的8倍和40倍。同类药物也可可见类似现象。