核准日期:2021年07月28日

天依宁®

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:Anlüdiping Atuofatatinggai Pian

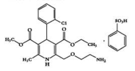
【成份】

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

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-甲酯苯磺酸盐。

化学结构式:

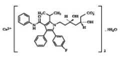


分子式:$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$
分子量:567.05

阿托伐他汀钙

化学名称: (3R, 5R) -7-[2- (4-氟苯基) -3-苯基-4- (苯基氨甲酰基) -5-异丙基吡咯-1-基]-3, 5二羟基庚酸钙三水合物。

化学结构式:



分子式:$C_{66}H_{68} Ca F_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$
分子量:1209.42

【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≥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。

和

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LDL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】

每片含苯磺酸氨氯地平5mg(按氨氯地平计)与阿托伐他汀钙(按阿托伐他汀计)10mg;

【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分的作用相当，可以相互替换。可给予患者等同于两种组成成分单药剂量的药物，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。推荐的起始剂量应该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、或伴肝功能损害患者，起始剂量为2.5mg，每日一次;此剂量也可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。

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。

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**【药代动力学】**)。

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钙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。

杂合子型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80 mg/日或以40 mg每日一次本品配用胆酸螯合剂治疗。

纯合子型家族性高胆固醇血症的治疗

在一项由64例患者参加的慈善性用药研究中，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%。本品的剂量可增至80 mg/日。

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10~80mg/日。阿托伐他汀钙应作为其它降脂治疗措施(如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。

肾功能损害患者用药剂量

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。

【不良反应】

本品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。本品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。在本品的临床研究中，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)。

在对照临床试验中，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反应。

十分常见:≥1/10，常见:≥1/100但<1/10，不常见:≥1/1000但<1/100，罕见:≥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
感染及侵染	鼻咽炎	-	常见
血液与淋巴系统异常	白细胞减少症	非常罕见	-
	血小板减少症	非常罕见	罕见
免疫系统异常	超敏反应	非常罕见	常见
	过敏反应	-	非常罕见
代谢和营养异常	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	-
	厌食	-	不常见
精神疾病	失眠	不常见	不常见
	情绪变化(包括焦虑)	不常见	-
	恶梦	-	不常见
	抑郁	不常见	未知
	意识错乱	罕见	-
神经系统异常	嗜睡	常见	-
	头晕	常见	不常见
	头痛(尤其是在治疗开始时)	常见	常见
	震颤	不常见	-
	感觉减退、感觉异常	不常见	不常见
	晕厥	不常见	-
	张力亢进	非常罕见	-
	周围神经病变	非常罕见	罕见
	失忆症	-	不常见
	味觉障碍	不常见	不常见
	锥体外系综合征	未知	-
眼部异常	视力模糊	-	不常见
	视觉障碍(包括复视)	常见	罕见
耳与迷路疾病	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、室性心动过速和心房颤动)	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	-
呼吸道、胸部及纵隔异常	咽喉疼痛	-	常见
	鼻衄	-	常见
	呼吸困难	常见	-
	鼻炎	不常见	-
	咳嗽	不常见	-
	间质性肺病，尤其是在长期治疗中	-	未知
胃肠道异常	牙龈增生	非常罕见	-
	恶心	常见	常见
	上腹痛和下腹痛	常见	不常见
	呕吐	不常见	不常见
	消化不良	常见	常见
	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
	嗳气	-	不常见
肝胆异常	肝炎	非常罕见	不常见
	胆汁郁积	-	罕见
	肝功能衰竭	-	非常罕见
	黄疸	非常罕见	-
皮肤和皮下组织异常	大疱性皮炎，包括多形性红斑	非常罕见	罕见
	昆克氏水肿	非常罕见	-
	多形性红斑	非常罕见	-
	脱发	不常见	不常见
	紫癜	不常见	-
	皮肤变色	不常见	-
	瘙痒症	不常见	不常见
	皮疹	不常见	不常见
	多汗症	不常见	-
	发疹	不常见	-
	荨麻疹	不常见	不常见
	血管神经性水肿	非常罕见	罕见
	剥脱性皮炎	非常罕见	-
	光过敏	非常罕见	-
	Stevens-Johnson 综合征	非常罕见	罕见
	中毒性表皮坏死溶解症	未知	罕见
肌肉骨骼和结缔组织疾病	关节肿胀(包括踝关节肿胀)	常见	常见
	肌肉痉挛、肌肉抽搐	常见	常见
	关节痛、肌痛(见**【注意事项】**)	不常见	常见
	背痛	不常见	常见
	颈痛	-	不常见
	四肢疼痛	-	常见
	肌肉疲劳	-	不常见
	肌炎(见**【注意事项】**)	-	罕见
	横纹肌溶解症、肌病(见**【注意事项】**)	-	罕见
	肌肉撕裂	-	罕见
	肌腱病，在罕见情况下肌腱断裂	-	罕见
	狼疮样综合征	-	非常罕见
	免疫介导性坏死性肌病	-	未知 (见**【注意事项】**)
肾脏和泌尿系统异常	排尿障碍、夜尿症、尿频	不常见	-
生殖系统及乳房疾病	阳萎	不常见	不常见
	男子女性型乳房	不常见	非常罕见
全身异常及给药部位状况	水肿	非常罕见	不常见
	外周性水肿	-	不常见
	疲劳	常见	不常见
	虚弱	常见	不常见
	胸痛	不常见	不常见
	疼痛	不常见	-
	不适	不常见	不常见
	发热	-	不常见
检查	肝酶升高、丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸转氨酶(大多数符合胆汁郁积)	非常罕见	常见
	血肌酸激酶升高(见**【注意事项】**)	-	常见
	尿白细胞阳性	-	不常见

*曾有报告，某些他汀类药物可引起糖尿病:发生频率将取决于是否存在风险因素(空腹血糖≥5.6mmol/L、BMI>30 kg/m²、甘油三酯升高、高血压病史)。

氨氯地平

氨氯地平的安全性在美国等国外的临床研究中已被证实，涉及患者超过11000名。总体而言，患者对于使用氨氯地平每日剂量达10mg有较好的耐受性。氨氯地平治疗过程中的不良反应，更多的是轻度或中度的报道。临床对照研究直接将氨氯地平10mg(N=1730)与安慰剂(N=1250)进行对比。氨氯地平组由于不良反应而被要求停药的仅有1.5%，对比安慰剂组(约1%)没有显著性的差别。与安慰剂相比，常被报道的副作用为头晕和水肿。

女性水肿、潮红、心悸和嗜睡的发生率比男性高。

在临床对照研究、开放式研究或上市后应用中，患者下列事件的发生率<1%但是>0.1%，其相关性尚不确定，在此列出以提醒医生关注:

心血管系统:心律失常(包括室性心动过速以及心房颤动)，心动过缓，胸痛，外周缺血，晕厥，心动过速，血管炎。
中枢及外周神经系统:感觉减退，周围神经病变，感觉异常，震颤，眩晕。
胃肠系统:厌食，便秘，吞咽困难，腹泻，胃肠胀气，胰腺炎，呕吐，牙龈增生。
全身:过敏反应，乏力**，背痛，潮热，不适，疼痛，寒战，体重增加，体重下降。
肌骨骼系统:关节痛，关节病，肌肉痛性痉挛**，肌痛。
精神病学:性功能障碍(男性**和女性)，失眠，神经质，抑郁，异常梦境，焦虑，人格解体。
呼吸系统:呼吸困难**，鼻衄。
皮肤及附属物:血管性水肿，多形性红斑，瘙痒**，皮疹**，红斑疹，斑丘疹。
特殊感觉:视觉异常，结膜炎，复视，眼痛，耳鸣。
泌尿系统:尿频，排尿异常，夜尿。
自主神经系统:口干，多汗。
营养代谢:高血糖，口渴。
造血系统:白细胞减少，紫癜，血小板减少。

**在安慰剂对照研究中，这些事件的发生率小于1%，但是在所有大剂量的研究中，这些副反应的发生率在1%至2%。

常规实验室检查数据在氨氯地平治疗中并没有临床显著性的变化。血钾、血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇(High-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、尿酸、尿素氮或肌酐均没有临床相关变化。

阿托伐他汀

阿托伐他汀安慰剂对照临床试验共纳入16066名患者(阿托伐他汀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%)、ALT升高(0.4%)和肝酶升高(0.4%)。

在不考虑因果关系的情况下，阿托伐他汀安慰剂对照试验(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%)。

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:转氨酶升高、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。

上市后报告

以下不良反应来自氨氯地平和阿托伐他汀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。

氨氯地平

下面原因不明的上市后事件罕有报道:男性乳房增大。在上市后应用中，有报道由于使用氨氯地平导致患者黄疸与肝酶增高(很可能由于胆汁淤积或肝炎)，对于病情严重者则需要住院治疗。

上市后报告还显示，锥体外系疾病和氨氯地平之间可能相互联系。

氨氯地平曾在以下患者中安全使用:慢性阻塞性肺病，代偿良好的充血性心力衰竭，冠心病，外周血管性疾病，糖尿病以及血脂异常。

阿托伐他汀

在不考虑因果关系的情况下，阿托伐他汀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)，横纹肌溶解症，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。

罕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。

【禁忌】

活动性肝脏疾病，可能包括原因不明的肝脏转氨酶持续升高。

已知对二氢吡啶类药物*和本品活性物质氨氯地平、阿托伐他汀或任一辅料过敏的患者应禁用。

* 氨氯地平为二氢吡啶类钙通道阻滞剂。

孕妇(见**【孕妇及哺乳期妇女用药】**)。

哺乳期妇女(见**【孕妇及哺乳期妇女用药】**)。

本品也禁用于下列患者:
-与伊曲康唑、酮康唑和泰利霉素结合使用(见**【药物相互作用】**)
-有严重低血压
-有休克(包括心源性休克)
-有左心室流出道梗阻(例如主动脉瓣重度狭窄)
-急性心肌梗死后出现血流动力学不稳的心力衰竭
-接受过丙型肝炎抗病毒药物格卡瑞韦/哌仑他韦(Glecaprevir/Pibrentasvir)治疗

【注意事项】

肌病与横纹肌溶解症

阿托伐他汀和其它同类药物偶有少数因横纹肌溶解症引起肌红蛋白血症和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症的一个危险因素，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P4503A4(CytochromeP4503A4,CYP3A4)强抑制剂(如克拉霉素、伊曲康唑、HIV和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。

不建议对接受他汀药物治疗的无症状患者进行CPK水平或其他肌酶的定期控制。对于存在横纹肌溶解症易感因素的患者，建议在开始他汀药物治疗前监测 CPK 水平，对那些在接受他汀药物治疗时出现肌肉症状的患者也应监测CPK 水平(见下文)。

治疗前

对存在横纹肌溶解症易感因素的患者应谨慎使用本品。在下列情况下，开始他汀药物治疗前应测量肌酸激酶 (CPK) 水平:
-肾功能损害
-甲状腺功能减退
-遗传性肌疾病的个人或家族病史
-他汀类药物或贝特类药物肌肉毒性的既往史
-肝病和/或酗酒既往史
-对于老年患者(70 岁以上)，应根据是否存在横纹肌溶解症易感因素考虑此类测量的必要性。
-可能发生血浆水平升高的情形，例如相互作用(见**【药物相互作用】**)和包括遗传亚群在内的特殊人群。

在上述情况下，应权衡可能益处和治疗风险，并建议对患者进行临床监测。

如果 CPK 水平在基线时显著升高(> 5 倍 ULN)，则不应开始治疗。

肌酸激酶测定

不应在高强度运动后或在存在任何可能导致 CPK 水平升高的其他原因的情况下测量肌酸激酶 (CPK)，因为这会难以判读测量值。如果 CPK 水平在基线时显著升高(> 5 倍 ULN)，应在 5 至 7 日内再次系统性测量以便确认结果。

治疗中

-必须要求患者及时报告不明原因的肌肉疼痛、肌肉痉挛或肌无力，尤其是伴有不适或发烧时。
-如果患者在接受本品治疗时发生这些症状，应测量患者的 CPK 水平。如果 CPK 水平显著升高(> 5 倍 ULN)，应停止治疗。
-如果肌肉症状严重并引起日常不适，即使 CPK 水平升高水平≤5 倍 ULN，也应考虑中断治疗。
-如果症状消除且 CPK 水平恢复正常，可以考虑以最低剂量重新使用本品并密切监测患者情况。
-如果 CPK 水平升高具有临床意义(> 10 倍 ULN)，或确诊或疑似为横纹肌溶解症，必须停止本品治疗。

氨氯地平对实验室参数没有影响

偶有与使用他汀有关的免疫介导性坏死性肌病(IMNM)(一种自身免疫性肌病)的报告。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，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本品后仍存在的。如果出现肌酸磷酸激酶水平显著升高或确诊/疑诊肌病，应中断使用本品治疗。

在他汀类药物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，可能的情况下，考虑使用替代(无相互作用)疗法取代这些药物。医生在考虑联合应用阿托伐他汀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。在这种情况下，要考虑定期进行肌酸磷酸激酶的测定，但这样的监测不能确保可以预防严重肌病的发生。

如果必须同时使用本品和这些药物，应慎重权衡同步治疗的益处和风险，并建议对这些患者施行适当的临床监测。

CADUET不能与夫西地酸的全身性制剂共同使用，或在停止夫西地酸治疗7天内使用。在使用全身夫西地酸被认为是必要的患者中，应在整个夫西地酸治疗的持续期内中断他汀类药物治疗。目前在接受夫西地酸和他汀类药物联合使用的患者中，已有横纹肌溶解症的报告(包括一些死亡病例)(见**【药物相互作用】**)。患者若发现任何肌肉无力、疼痛或压痛症状，应建议立即就医。患者中，已有横纹肌溶解症的报告(包括一些死亡病例)(见**【药物相互作用】**)。患者若发现任何肌肉无力、疼痛或压痛症状，应建议立即就医。

在夫西地酸的最后一次给药七天后，他汀类药物可被再次引入。

在特殊情况下，需要长时间的全身夫西地酸，例如用于严重感染的治疗，对于CADUET和夫西地酸合用的需求只应在个案的基础上，密切的医疗监督下进行审议。本品的阿托伐他汀成分推荐处方用量及相互作用药物总结见表2所示(详见**【用法用量】**、**【注意事项】**、**【药物相互作用】**及**【药代动力学】**)。

表 2. 引起阿托伐他汀肌病/横纹肌溶解症风险增加的相互作用药物

环孢素、替拉那韦+利托那韦、格来瑞韦+匹仑司韦、特拉匹韦、联合使用乐特莫韦和环孢素	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20mg
奈非那韦、波西普韦	阿托伐他汀每日剂量不超过40mg
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

任何患者如有急性、严重情况预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，未控制的痫性发作)易诱发继发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，转氨酶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用药剂量的情况下继续治疗。

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，并此后根据临床指征重复检测。若转氨酶水平升高，应进行监控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，氨氯地平的半衰期延长且 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症状和/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/或曾有肝脏疾病史患者。活动性肝病或原因不明的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药。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，尤其在是伴有严重大动脉狭窄的患者中。由于作用是逐渐发挥的，因此急性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。

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，也发现脑出血和视神经空泡形成。每公斤体重120mg的剂量如按人类最大给药量每日80mg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10mg/kg/日，另一只为120mg/kg/日）各出现一次强直性惊厥。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。

出血性卒中

SPARCL研究（强化降胆固醇治疗预防卒中研究）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】**）。对于有出血性卒中或腔隙性梗塞病史的患者，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 6.9 mmol/L、BMI>30 kg/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效学特性，在驾驶和操作机器时需要考虑可能会出现的头晕、头痛、疲劳或恶心等症状（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中的安全性，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胆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。在大鼠和兔生殖研究中，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。在妊娠和哺乳期间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，尚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，孕妇和胎儿都将存在风险（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，大鼠窝仔数显著降低（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15–20%。

临床考虑

与疾病相关的母体和/或胚胎/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

阿托伐他汀：

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

本品禁用于哺乳期女性。

阿托伐他汀：

哺乳期内应禁用阿托伐他汀（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，应告知女性在使用本品治疗期间不建议哺乳。

氨氯地平：

一项已发表的临床泌乳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而且已被告知潜在危害者可以被处方本品。应告知具有生育力的女性在接受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：

国外研究提示，氨氯地平（每天2.5至5 mg）可有效降低6至17岁儿童的血压。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：

杂合子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总胆固醇、LDL-C和apo B水平的安全性和有效性：

- •LDL-C ≥ 190 mg/dL，或
- •LDL-C ≥ 160 mg/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危险因素。

支持阿托伐他汀用于此适应症的证据（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。尽管非对照研究设计具有局限性，但本品在降低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在10岁以下杂合子型家族性高胆固醇血症儿童患者中的安全性和疗效。

纯合子家族性高胆固醇血症（HoFH）

在对包括8名儿童在内的纯合子型家族性高胆固醇血症患者进行的非对照研究中，评价了每天服用阿托伐他汀80mg持续1年的临床疗效。

【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。其它的临床应用中没有发现老年患者与年轻患者在反应上的差别。一般来说，考虑到多数情况下老人有肝、肾或心功能的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，通常开始宜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。

【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见改变，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.其它药物对氨氯地平的影响

CYP3A抑制剂

与CYP3A抑制剂（中强度和高强度）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CYP3A抑制剂同服时，应监测低血压及水肿症状，以确定是否需调整剂量（见**【药代动力学】**）。

CYP3A诱导剂

目前没有CYP3A诱导剂对氨氯地平作用的相关数据。氨氯地平与CYP3A诱导剂同服时应密切监测血压水平。

西地那非

当西地那非和氨氯地平合用时，应监测低血压状况（见**【药理毒理】**）。

丹曲洛林（输注）

动物研究显示，维拉帕米和静脉注射丹曲洛林给药后，出现与高血钾相关的致命性心室纤颤和心血管性虚脱。由于存在高血钾风险，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）。

应避免同时推注氨氯地平和丹曲洛林。

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血压效果，出现累加效应。

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槽水平经常监测，并在适当的时候调整剂量（见**【药代动力学】**）。

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CYP3A4强抑制剂（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**【药代动力学】**）。

3.CYP3A4强抑制剂：阿托伐他汀通过CYP3A4代谢。阿托伐他汀与CYP3A4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CYP3A4的影响程度。

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**【药代动力学】**）。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】**）。

与蛋白酶抑制剂合用：阿托伐他汀与数个HIV蛋白酶抑制剂组合联合用药以及与HCV蛋白酶抑制剂（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、格来瑞韦+匹仑司韦或特拉匹韦的患者，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+利托那韦或西咪匹韦治疗的患者，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、地瑞那韦+利托那韦、福沙那韦、福沙那韦+利托那韦或依巴司韦+格佐普韦治疗的患者，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普韦的患者，阿托伐他汀的使用剂量不应超过40 mg，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**【药代动力学】**）。因此应用伊曲康唑的患者，避免阿托伐他汀用量＞20 mg（见**【注意事项】**）。

4.葡萄柚汁：包含抑制细胞色素P4503A4（CYP3A4）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）。

5.转运体抑制剂

阿托伐他汀是肝脏转运蛋白的底物，其代谢产物是OATP1B1 载体的底物（见**【药代动力学】**）。

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5.2 mg/kg/日联合应用使阿托伐他汀的AUC显著增加（见**【药代动力学】**）。

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。阿托伐他汀每日剂量不应超过20mg。

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（见**【注意事项】**）。

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。

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剂量不应超过20 mg（见**【注意事项】**和**【药代动力学】**）。

6.吉非罗齐：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（见**【注意事项】**）。

8.烟酸：当阿托伐他汀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；在这种情况下，应考虑减低阿托伐他汀的服用剂量（见**【注意事项】**）。

9.利福平和其它CYP3A4诱导剂：阿托伐他汀与CYP3A4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. 地高辛：当多剂量阿托伐他汀与地高辛合用时，地高辛的稳态血浆浓度增加（见**【药代动力学】**）。患者服用地高辛时应监测地高辛水平。

11. 口服避孕药：阿托伐他汀与口服避孕药合用时，分别增加炔诺酮和乙炔雌二醇（见**【药代动力学】**）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，但已有关于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。

【药物过量】

在人体尚无本品服药过量的资料。

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，氨氯地平有意过量应用的资料有限。

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于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导致死亡。给予犬等价于氨氯地平4或以上mg/kg或更高的马来酸氨氯地平（根据mg/m²换算，为人体最大推荐剂量的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，应给予心血管支持治疗，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：苯肾上腺素），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。

【药理毒理】

药理作用

氨氯地平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（钙离子拮抗剂或慢通道阻滞剂）。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。氨氯地平可抑制钙离子跨膜内向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基戊二酸单酰辅酶A转化成甲羟戊酸，即包括胆固醇在内的固醇前体。

氨氯地平：

氨氯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离子通道进入细胞内来完成。氨氯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。体外试验可观察到氨氯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。氨氯地平不影响血清钙的浓度。

氨氯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。氨氯地平能够缓解心绞痛的具体机制还未完全确定，但考虑与以下因素有关：

劳力型绞痛：氨氯地平通过降低外周血管阻力（心脏后负荷）使心率-收缩压乘积降低，实现不同运动量级别的心肌需氧量的下降。

血管痉挛型心绞痛：氨氯地平在动物实验以及体外人冠状血管实验中已经被证实：可以抑制血管痉挛，恢复冠状动脉以及小动脉的血流灌注，从而适应钙、肾上腺素钾、血清素以及血栓素A2异构体的变化。在血管痉挛型（Prinzmetal’ s或变异性）心绞痛中，氨氯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抑制剂。HMG-CoA还原酶是将3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A转化为甲羟戊酸的限速酶，而甲羟戊酸是甾醇（包括胆固醇）的前体。在动物模型中，阿托伐他汀通过抑制肝脏内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，并通过增加肝脏细胞表面的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：

氨氯地平：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促突变试验、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：

氨氯地平：

大鼠（雄性大鼠交配前64天起，雌性大鼠交配前14天起）经口给予氨氯地平达10mg/kg/天[根据mg/m²计算，为人最大推荐剂量（MRHD）10mg/天的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氨氯地平（相当于氨氯地平达10mg/kg/天，根据mg/m²计算，分别约为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氨氯地平（相当于氨氯地平10mg/kg/天）持续14天，可见窝数明显减少（大约50%），子宫内死亡数量增加（约5倍）。已证明马来酸氨氯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），均未见对生育力的明显影响。10只大鼠经口给予阿托伐他汀100mg/kg/天（为人80mg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/天剂量组大鼠睾丸重量显著下降，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、120 mg/kg/天，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。阿托伐他汀通过大鼠的胎盘在胎鼠肝脏中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。均未见子代畸形发生，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，100 mg/kg/天还可见胎仔体重下降。

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钙20、100、225 mg/kg/天，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100 mg/kg/天可见罗特尔综合症，225 mg/kg/天可见听觉惊跳反射；剂量为225mg/kg/天可见耳廓分离和眼裂）。中、高剂量（100、225 mg/kg/天）根据AUC计算，分别相当于MRHD的6倍和22倍。

致癌性：

氨氯地平：大鼠和小鼠掺食法给予氨氯地平0.5、1.25、2.5mg/kg/天，连续2年，未见致癌作用。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年致癌性研究中，大鼠给予阿托伐他汀10、30、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80 mg平均血浆药物暴露量的16倍。

在小鼠2年致癌性研究中，小鼠给予阿托伐他汀100、200、400mg/kg/天，高剂量组雄性小鼠肝脏腺瘤和高剂量组雌性小鼠肝癌显著增加，高剂量血浆$AUC_{(0-24)}$值约为人口服剂量80 mg平均血浆药物暴露量的6倍。

【药代动力学】

吸收

氨氯地平：氨氯地平口服后，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小时内血浆浓度达峰（C_{max}）。吸收程度随阿托伐他汀的剂量成正比例增加。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）与单独给药比较无明显差异（见上）。

食物不影响本品中的氨氯地平的生物利用度。本品中的阿托伐他汀的吸收率和吸收程度受食物影响分别降低约32%和11%。但同单独服用时相似。食物对其中阿托伐他汀成分降低LDL-C的作用无影响。

分布

氨氯地平：体内研究显示，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浆浓度。

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≥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，阿托伐他汀可能分泌入人乳中（见**【禁忌】**项下**“孕妇与哺乳期妇女”**和**【孕妇及哺乳期妇女用药】**）。

代谢

氨氯地平：氨氯地平经由肝脏广泛代谢，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人体内阿托伐他汀的血浆浓度增加相一致（见**【注意事项】**，**【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

氨氯地平：氨氯地平的血浆清除方式为双相性，终末消除半衰期约为35～50小时。氨氯地平通过肝脏被广泛（约90%）代谢为无活性的代谢产物，其它10%以原药形式排出，60%的代谢物经尿液排出。

阿托伐他汀：阿托伐他汀及其代谢产物主要经肝脏和/或肝外代谢后经胆汁清除；但是阿托伐他汀似无明显的肝肠再循环。阿托伐他汀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

氨氯地平：老年患者的氨氯地平清除率降低，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，在老年人群中其降低LDL-C的程度要明显高于青年人（见**【老年用药】**）。

儿童患者

氨氯地平：62例年龄为6～17岁的高血压患者，给予1.25mg～20mg的氨氯地平治疗。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（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：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

氨氯地平：肾脏损害对氨氯地平的药代动力学无显著影响。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“骨骼肌”**）。

血液透析的患者

尽管仍未对终末期肾病的患者进行研究，由于氨氯地平和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氨氯地平或阿托伐他汀的清除率。

肝功能损害患者

有活动性肝脏疾病患者禁用阿托伐他汀。

氨氯地平：老年和肝功能损害的患者，由于氨氯地平的清除率降低，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-PughA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】**）。

有活动性肝脏疾病患者禁用阿托伐他汀。

心功能不全患者

氨氯地平：中到重度心衰的患者，氨氯地平的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

氨氯地平：与西咪替丁、镁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氨氯地平暴露量。

CYP3A抑制剂：在老年高血压患者中日剂量180mg地尔硫卓与5mg本品同服，导致氨氯地平全身性暴露量增加60%。本品在健康志愿者中与红霉素同服未显著影响氨氯地平全身性暴露量。但是CYP3A4强抑制剂（如伊曲康唑、克拉霉素）可能较大程度增加氨氯地平血浆浓度（见**【药物相互作用】**）。

阿托伐他汀：

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列出了其他药物对阿托伐他汀药代动力学的影响。

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	10mg单次剂量	1.95	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300mg 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700mg 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1400mg 一天两次，14天	10 mg 每天一次，4天	2.30	4.04
[#]奈非那韦1250mg 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	未测定	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600mg 一天两次，7天	40 mg 单次剂量	1.35	1.00
[#]非诺贝特160mg 每天一次，7天	40 mg 单次剂量	1.03	1.02
波西普韦800mg 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】警告**项下“骨骼肌”及**【注意事项】**项下的“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。

本品对其他药物的作用

氨氯地平：

氨氯地平是 CYP3A 弱抑制剂，并可增加 CYP3A 底物的暴露量。

人血浆的体外实验资料表明氨氯地平对试验药物（地高辛、苯妥英钠、华法林和吲哚美辛）的蛋白结合未产生影响。

合用氨氯地平不影响阿托伐他汀、地高辛、乙醇的暴露量，和华法林的凝血酶原反应时间。

环孢素：一项对肾移植患者（N=11）的前瞻性研究显示，当与氨氯地平同时治疗时，环孢素的谷值水平平均升高40%（见**【药物相互作用】**）。

他克莫司：一项CYP3A5表达的中国健康志愿者中的前瞻性研究（N = 9）表明，相比单独使用他克莫司，和氨氯地平合用增加他克莫司暴露量2.5 – 4倍。在CYP3A5非表达者（N = 6）中未观察到这一发现。然而，已报告一位肾移植患者（CYP3A5非表达者）对肾移植后高血压起始使用氨氯地平，他克莫司血浆暴露增加3倍，导致他克莫司剂量减少。不论CYP3A5基因型状态，不能排除这些药物相互作用的可能性（见**【药物相互作用】**）。阿托伐他汀：表4列出了阿托伐他汀对其他药物药代动力学的影响

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 1mg - 乙炔雌二醇35μg	 1.28 1.19	 1.23 1.30
10 mg 单次剂量	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1400mg 一天两次，14天	0.73	0.82
10 mg 每天一次，4天	福沙那韦700mg 一天两次/利托那韦 100mg 一天两次，14天	0.99	0.94

[#] 临床意义见【药物相互作用】。

【贮藏】遮光，密闭保存。

【包装】聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片与药用铝箔组成的双铝泡罩包装；7片/板x1板/盒、7片/板x2板/盒、7片/板x3板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBH09512021

【批准文号】国药准字H20213611

【上市许可持有人】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司
地　　址：南京经济技术开发区惠欧路9号
邮政编码：210038
电话号码：025-85109999
传真号码：025-85803122
网　址：www.njcttq.com

【生产企业】

企业名称：南京正大天晴制药有限公司
生产地址：南京经济技术开发区惠欧路9号
邮政编码：210038
电话号码：025-85109999
传真号码：025-85803122
网　址：www.njcttq.com

南京正大天晴制药有限公司
NANJING CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL CO., LTD.