

益脂可 長效緩釋膜衣錠 80 毫克 Lescol XL Film-Coated Tablets 80 mg

HMG-CoA 還原酶抑制劑

描述及成份

主成份：[R*, S*-(E)]-(±)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate (fluvastatin sodium)。

每一長效緩釋錠含 84.24 毫克的 fluvastatin sodium 相當於 80 毫克的 fluvastatin free acid。

為口服之長效緩釋錠。

活性成分：Fluvastatin。

賦形劑

益脂可長效緩釋膜衣錠 80 毫克
Cellulose microcrystalline, hypromellose, hydroxypropyl cellulose, potassium hydrogen carbonate, povidone, magnesium stearate, iron oxide yellow, titanium dioxide, macrogol 8000.

適應症

成人：原發性高膽固醇血症及原發性混和型血脂異常。預防冠心病病人，在接受穿皮血管整形術 (PTCA) 後的重度心臟血管不良事件 (心因性死亡、非致命性的心肌梗塞及冠動脈再閉通術)。

說明：Lescol XL (fluvastatin sodium) 適用於對限制飽和脂肪和膽固醇的飲食，以及其他非藥物治療方式，均未有適當反應的原發性高膽固醇血症和混合性血脂異常 (Fredrickson 氏分類 IIa 型和 IIb 型) 病人，可降低體內升高的總膽固醇 (Total-C)、LDL-C (低密度脂蛋白膽固醇)、TG (三酸甘油酯) 以及 Apo B (脂蛋白 B) 濃度，並提高 HDL-C (高密度脂蛋白膽固醇)。

兒童：在異型接合子家族性高膽固醇血症兒童 (≥ 9 歲) 作為飲食治療的輔助治療。

說明：Lescol XL (fluvastatin sodium) 可與膳食搭配以降低 Total-C、LDL-C 以及 Apo B 濃度，適用於青春前期男性和初潮後至少一年青春前期女性 (10 至 16 歲) 罹患異型接合子家族性高膽固醇血症、對膳食限制未有適當反應且有以下狀況者：

- LDL-C 仍維持 ≥ 190 mg/dL，或
- LDL-C 仍維持 ≥ 160 mg/dL 且：
 - 有早發性心血管疾病的家族病史或
 - 出現兩個以上其他的心血管疾病危險因子。

脂質改善藥物治療只有在像是糖尿病控制不良、甲状腺功能低下、腎炎候群、異常蛋白血症、阻塞性肝臟疾病、其他藥物治療、或酒精中毒這類造成高血症症次要原因均已排除後方可考慮使用。在開始服用 fluvastatin 鈉鹽前，必須進行血液脂質分析，測量 Total-C、HDL-C 和 TG。若病人 TG < 400 mg/dL (< 4.5 mmol/L)，可利用下列公式估計 LDL-C 值：LDL-C = Total-C - HDL-C - 1/5 TG。

TG 量 > 400 mg/dL (> 4.5 mmol/L) 者，此公式準確度會較差，LDL-C 濃度應以超高速離心測定。在許多高三酸甘油酯血症病人中，LDL-C 可能會較低或正常，而 Total-C 增高。在此狀況下，不建議使用 Lescol XL。

脂質測定的間隔期不能少於 4 週，且必須根據病人對治療的反應調整劑量。

美國國家膽固醇教育計劃 (NCEP) 治療指引總結下列數點：

NCEP 治療指引：治療性生活方式的 LDL-C 目標及界定值 不同風險分類的改變值和藥物治療			
風險分類	LDL 目標 (mg/dL)	開始治療性生活方式型態改變時的 LDL 量 (mg/dL)	考慮使用藥物治療時的 LDL 量 (mg/dL)
CHD (冠心病) 或 CHD 風險等值 (10 年風險 > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100 - 129：藥物使用為選擇性)††
2+ 危險因子 (10 年風險 ≤ 20%)	< 130	≥ 130	10 年風險 10-20%：≥ 130 10 年風險 < 10%：≥ 160
0-1 危險因子 †††	< 160	≥ 160	≥ 190 (160 - 189：降 LDL 藥物為選擇性)

† CHD，冠心病
†† 有些專家建議，在這項分類中，如果以治療性生活方式型態改變無法讓 LDL-C 量達到 < 100 mg/dL，可使用降 LDL 藥物。另有其他專家傾向使用主要調整三酸甘油酯和 HDL-C 的藥物，例如他汀類或 fibrate。臨床上亦傾向建議屬於這項分類者，需延緩藥物治療的時機。
††† 幾乎所有屬於 0-1 危險因子的人，其 10 年風險 < 10%；因此無需對屬於 0-1 危險因子的人進行 10 年風險評估。

在 LDL-C 目標值達到後，如果 TG 仍然 ≥ 200 mg/dL，則 non-HDL-C (total-C 減 HDL-C) 即為治療次要目標。每組危險分類的 non-HDL-C 目標值設定為此 LDL-C 目標值高 30 mg/dL。

高脂蛋白血症分類			
種類	脂蛋白升高	脂質升高	
		主要	次要
I (罕見)	乳糜粒	TG	↑ → C
IIa	LDL	C	-
III	LDL, VLDL	C	TG
IIb (罕見)	IDL	CTG	-
IV	VLDL	TG	↑ → C
V (罕見)	乳糜粒、VLDL	TG	↑ → C

C = 膽固醇、TG = 三酸甘油酯、LDL = 低密度脂蛋白、VLDL = 極低密度脂蛋白、IDL = 中密度脂蛋白

目前尚未對 Lescol XL 進行主要異常狀況為乳糜粒、VLDL 或 IDL 濃度上升的研究 (也就是屬於高脂蛋白血症第 I、III、IV 或 V 型)。高膽固醇血症家族病史或早發性心血管病兒童病人的膽固醇濃度 NCEP 分類總結於下：

類別	Total-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
可接受值	< 170	< 110
底限值	170 - 199	110 - 129
最高值	≥ 200	≥ 130

於青春前期接受 fluvastatin 治療的兒童，於成年時需再作評估，對其降膽固醇療程進行適當改變，以達到成年人治療目標。

預防次要冠狀動脈病發

說明：患有冠心病的病人，Lescol XL 可降低進行冠狀動脈血管再造手術的風險。

動脈粥狀硬化

說明：Lescol XL 能延緩冠心病病人冠狀動脈粥狀硬化進程，可作為降低總膽固醇和 LDL 膽固醇至目標值的計畫之一。

用法、用量

Lescol XL 可在晚上或睡前服用，不必考慮食物的影響。Lescol XL 可以在一天當中任何時間使用，飯前飯後均可。Lescol XL 須整粒和一杯水吞服。在一個給藥劑量下，最大降血脂效果約在四週內達到，調整劑量必須根據病人的反應，並且調整間隔時間至少要四週。長期使用 Lescol XL，可維持其治療效果。

一般族群

成人用法、用量

本藥須由醫師處方使用。

開始使用 Lescol XL 治療前，必須先安排病人食用標準的降膽固醇飲食，治療期間的飲食療法仍須持續。

建議的起始劑量為每天一次，每次 80 mg (一錠 Lescol XL 80 mg)。

對冠狀動脈導管治療後的心臟病人，適當的劑量是每天 80 mg。

單獨使用 (monotherapy) Lescol XL 治療即有效。Fluvastatin 併用 nicotinic acid、cholestyramine 或 fibrates 的效益及安全性，也有資料可供參考 (詳見「交互作用」)。

特殊族群

兒童用法、用量

本藥須由醫師處方使用。

開始使用 Lescol XL 治療前，必須先安排病人食用標準的降膽固醇飲食，治療期間的飲食療法仍須持續。

建議的起始劑量為每天一次，每次 80 mg (一錠 Lescol XL 80 mg)。

目前尚無在孩童和青少年併用 nicotinic acid、cholestyramine 或 fibrates 的研究。

腎功能不全病人

輕至中度腎功能不全病人，不需調整劑量；惟考量每日劑量大於 40 毫克用於重度腎功能不全 (肌酐清除率 CrCL < 30 ml/min) 病人的使用經驗有限，使用較高劑量於此類病人應小心注意 (詳見「臨床試驗」)。

肝功能不全病人

Lescol XL 禁用於活動性的肝疾病病人，或不明原因的血清轉胺基酵素 (transaminases) 持續上升之病人 (詳見「禁忌症」及「特殊警語及注意事項」)。

老年人

在 Lescol XL 的臨床試驗中，其效益及藥品耐受度的研究族群包括大於及小於 65 歲的年紀，在年長的群組 (大於 65 歲)，其治療反應更增加，且並未顯示會降低耐受度，因此無須根據年紀調整劑量。

禁忌症

已知對 fluvastatin 或製劑中任何成份過敏者，活動性的肝疾病，或不明原因的血清轉胺基酵素持續上升，懷孕及哺乳 (詳見「懷孕、哺乳及具生育能力的女性與男性」)。

特殊警語及注意事項

肝功能

根據上市後經驗，使用某些 statin (包括 Lescol XL) 曾有致命性及非致命性肝衰竭通報。雖然並未確定與 Lescol XL 治療具有因果關係，但仍應指示病人通報任何肝衰竭的潛在症狀或徵兆 (例如：噁心、嘔吐、食慾不振、黃疸、腸功能受損、容易瘀血或出血)，並應考慮停止治療。

使用本品可能引起病人肝轉氨酶的持續升高，建議所有病人在於起始治療前接受肝功能檢測，並告知病人於治療期間應注意是否出現肝損傷之症狀，包括疲勞、食慾減退、右上腹不適、尿色深或黃疸等。

如同其他的降低血脂脂肪藥物一般，對於所有的病人在開始治療前，建議至少於起始治療、7 天門冬氨酸轉胺酶 (ASPT, aspartate aminotransferase) 或 氨基丙酸轉胺酶 (ASAT, alanine aminotransferase) 持續增加超過三倍的正常上限值，則需停止治療。在停止治療後即可恢復，觀察到可能與藥物有關的肝炎發生，但非常罕見後即可恢復。

對於曾有肝疾病或大量飲酒的病人，使用 Lescol XL 要特別小心。

骨骼肌

對服用 fluvastatin 曾有過肌肉疼痛的副作用報告，而肌炎與橫紋肌溶解症的案例非常少見。對於有不明原因廣泛肌痛，肌柔軟或肌無力，及/或肌酸激酶值 (CK) 顯著上升，肌病，肌炎或橫紋肌溶解症的病人應該要謹慎考慮。應告知病人若有不明原因的肌肉疼痛、肌柔軟或肌無力需立即報告，尤其是伴隨有不適或發燒時。

與 HIV 蛋白酶抑制劑、boceprevir、telaprevir 及 nefazodone 等併用時會減少本品的排除，增加發生肌病的風險。

免疫壞死性肌病變

曾有極少數與使用 statin 相關的免疫壞死性肌病變 (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) 案例。IMNM 是一種自體免疫性肌病變。IMNM 有以下特徵：近端肌肉無力、血清肌酸激酶上升 (儘管停止 statin 治療仍持續)、肌切片顯示壞死性肌病變無明顯發炎、使用免疫抑制劑類藥物能獲改善。

可逆性認知障礙

曾有少數上市後研究顯示，使用 statin 類藥品與認知功能障礙 (如：記憶力減退、健忘、記憶障礙、認知混亂等) 可能有關。該等認知功能問題通常是不嚴重的，且於停藥後可恢復，其症狀發生及緩解時間不定 (症狀發生可為 1 天至數年，症狀緩解時間中位數為 3 週)。

肌酸激酶測量

目前並無證據顯示使用 statins 的病人需要定時監控血漿中總肌酸激酶或其他的肌肉酵素的濃度。若需要測量肌酸激酶，不應在激烈運動後，或其他可能造成肌酸激酶增加的情況下進行，這樣會造成判定困難。

在治療之前：

跟其他 statin 類藥物一樣，醫生在開 fluvastatin 的處方之前應注意易發生橫紋肌溶解症及其併發症的病人。若有以下情況，在治療前應先測量肌酸激酶的濃度：

- 腎臟損傷
- 甲狀腺功能不足
- 一個人或家族有遺傳性肌肉疾病病史
- 使用 statin 或 fibrate 曾出現肌肉毒性病史
- 酗酒
- 敗血症
- 低血壓
- 一外傷
- 一大型手術
- 一嚴重代謝、內分泌或電解質異常
- 一無法控制之癲癇
- 一高齡病人 (超過 70 歲)，應根據是否有其他易感染橫紋肌溶解症的因子存在，來考慮是否有必要做這樣的治療

這些狀況下，應就可能的優點來考慮治療的風險，而且建議進行臨床監控。若 CK 濃度顯著上升 (> 5xULN)，應在 5-7 天內再次測量以確認結果，若 CK 濃度仍然顯著上升 (> 5xULN)，則不應進行治療。

治療中：

若病人使用 fluvastatin 時出現肌肉症狀如疼痛，無力或痙攣，應測量血中 CK 值，若濃度顯著增加 (> 5xULN)，應停止治療。

若肌肉方面的症狀十分嚴重，導致日常生活的不適，即使 CK 值 ≤ 5xULN，仍應考慮停止治療。

若症狀解除，CK 值恢復正常，才可再次考慮使用最低劑量的 fluvastatin 或其他 statin，而且必須進行密集監控。

病人併服免疫抑制劑 (包括 ciclosporin)、fibrates 或 nicotinic acid 或 erythromycin 與其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑時，曾有報告指出會增加肌病變的危險性。然而在臨床試驗上，病人併服 fluvastatin 與 nicotinic acid、fibrates 或 ciclosporin，並未觀察到有肌病變的發生。在上市後，曾有同時服用 fluvastatin 與 ciclosporin 與 fluvastatin 與 colchicine 發生肌病變的單獨案例發生。因此，Lescol XL 可以小心的使用於此種併用的病人 (詳見「交互作用」)。

Statin 類藥物的使用以及對於葡萄糖代謝之影響

病人接受 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statin 類藥物) 治療後，曾有糖化血紅素 (HbA1c) 及 / 或空腹血糖值上升的情況。具有糖尿病風險因子的病人，也曾有出現糖尿病的案例。

兒童

在小於 18 歲病人進行之藥效與安全性的研究時間未超過兩年。Fluvastatin 僅在 (含) 9 歲以上孩童罹患異型接合子家族性高膽固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolaemia) 進行研究 (詳見「臨床藥理學」)。

同型接合子家族性 (homozygous familial) 高膽固醇血症

使用 fluvastatin 於罹患同型接合子家族性 (homozygous familial) 高膽固醇血症的罕見病例，仍未有資料可提供。

藥物不良反應

依照國際醫學用語詞典 (MedDRA) 系統器官分類列出的藥物不良反應 (表一)。各系統器官分類依據發生頻率，將藥物不良反應進行排名，由最常發生的反應依序往下排列。在各頻率分組中，再依照藥物不良反應的嚴重程度遞減排列。此外，針對各藥物不良反應，使用下列國際醫學組織委員會 (CIOMS III) 建議的格式表現相對應頻率類別：最常發生的副作用排在前面，使用下列分法：極常發生 (≥1/10)；常發生 (≥1/100, < 1/10)；不常發生 (≥1/1,000, < 1/100)；少發生 (≥1/10,000, < 1/1,000)；極少發生 (< 1/10,000)。

較常見因藥物引起的副作用是輕微的腸胃不適，失眠及頭痛。

表一 藥物不良反應	
血液與淋巴系統異常	極少發生：血小板減少症。
免疫系統異常	少發生：過敏反應 (紅疹與蕁麻疹) 極少發生：類過敏反應。
精神異常	常發生：失眠。
神經系統異常	常發生：頭痛。 極少發生：感覺異常、感覺遲鈍、感官感覺減退，已知這些症狀伴隨高血症出現。
血管異常	極少發生：血管炎。
腸胃道異常	常發生：嘔吐，腹痛，消化不良。
肝臟異常	極少發生：肝炎。
皮膚與皮下組織異常	極少發生：血管性水腫，臉部水腫，其他皮膚反應 (如濕疹，皮膚炎，發疹性疹子)。
肌肉骨骼與結締組織異常	少發生：肌肉疼痛，肌肉無力，肌痛。 極少發生：橫紋肌溶解症，紅斑性狼瘡性反應，肌肉炎。
研究中	常發生 血液磷酸激酶增加、肝臟轉氨酶增加

其他主動通報與文獻案例內的藥物不良反應 (發生頻率不明)

下列藥物不良反應來自於 Lescol 上市後經驗，透過主動通報案例與文獻案例取得。由於這些主動通報案例來自人口數未知的族群，因此無法有效估計其發生頻率，因此歸類為頻率不明。藥物不良反應的排列係根據 MedDRA 中的系統器官分類，依嚴重程度遞減順序呈現藥物不良反應 (ADR)。

生殖系統與乳房疾病：勃起障礙。

肌肉骨骼與結締組織異常：免疫壞死性肌病變 (詳見「特殊警語及注意事項」)。

兒童

兩個臨床試驗分析 fluvastatin 在罹患異型接合子家族性高膽固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolaemia) 兒童和青少年的安全特性，結果發現與成人相似。兩個臨床試驗顯示兒童和青少年均維持正常的成長狀況與性成熟。

實驗室數據

已知肝功能生化數值異常與 HMG-CoA 還原酶抑制劑及其他降低血脂的藥物有關。少部份 (1-2%) 病人的轉胺酶濃度確實會超過正常值 (ULN) 上限的 3 倍，這些異常的生化數值大部分是沒有症狀的，且在停止治療後會回復或改善至治療前數值。非常少數的病人會出現較明顯的 CK 值 5 倍 ULN 以上的上升 (0.3 - 1.0%)。

交互作用

食物

當 fluvastatin 與晚飯併服或在晚飯後 4 小時才服用，其降低脂肪的效果並沒有明顯的差異。基於 fluvastatin 不會與其他 CYP3A4 的受質 (substrates) 產生交互作用的緣故，fluvastatin 將不會與葡萄柚汁產生交互作用。

藥物交互作用

其他藥物對 fluvastatin 之影響

Fibric acid 的衍生物 (fibrates) 及 niacin (nicotinic acid)

併服 fluvastatin 與 bezafibrate、gemfibrozil、ciprofibrate 或 niacin (nicotinic acid)，對 fluvastatin 或其他降低血脂藥物的生體可用率，並沒有臨床相關的影響。但是，研究發現併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑與任何一種這些化合物進行治療的病人罹患肌病的風險增加，因此併用這些藥物時請必須謹慎小心 (詳見「特殊警語及注意事項」)。

Itraconazole 及 erythromycin

當 fluvastatin 與強效的 cytochrome P450 (CYP) 3A4 抑制劑 — itraconazole 及 erythromycin 併服時，對 fluvastatin 的生體可用率影響很小。因為此酵素對 fluvastatin 的代謝影響很小，所以，預期其他的 CYP3A4 抑制劑 (如 ketoconazole, ciclosporin) 也不大可能會影響 fluvastatin 的生體可用率。

Fluconazole

對已先服用 fluconazole (CYP2C9 抑制劑) 的健康受試者給予 fluvastatin 後，他們對 fluvastatin 的暴露量及最大濃度分別增加了大約 84% 與 44%。雖然尚無臨床上確證預先服用 fluconazole 4 天會改變 fluvastatin 的安全性數據，但是併用 fluvastatin 與 fluconazole 時還是必須謹慎小心。

Cyclosporin (ciclosporin)

一項以腎臟移植病人為受試者的研究指出，已接受 ciclosporin 療程之病人的 fluvastatin 生體可用率 (最大劑量 40 mg/天) 並沒有達到臨床顯著意義。在另一項研究中，則是讓已接受 ciclosporin 療程的腎臟移植病人服用 Lescol XL (80 mg fluvastatin)，結果顯示相較於健康受試者的病史數據，病人的 fluvastatin 暴露量 (AUC) 與最大濃度 (C_{max}) 增加了 2 倍。儘管所增加的 fluvastatin 濃度並未達臨床顯著意義，併用兩種藥物時還是必須謹慎小心 (請參考特殊警語及注意事項一節)。

膽酸結合劑 (bile acid sequestrants)

Fluvastatin 需在服用樹脂類藥物 (如 cholestyramine) 後至少 4

