



美脂利[®]錠 20 / 40 毫克

Mevastatin[®] Tablets 20 / 40 mg

美脂利20毫克 衛署藥製字第 047341 號 G-8735
美脂利40毫克 衛署藥製字第 048513 號 G-9457

本藥須由醫師處方使用

1. 成份組成

1.1 活性成份

每錠美脂利錠20毫克含：20 mg pravastatin sodium
每錠美脂利錠40毫克含：40 mg pravastatin sodium

1.2 藥品類別

ATC：C10AA03，心血管系統
3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA)還原酶抑制劑（降血脂劑）。
降低心血管意外事件的發生與延緩動脈硬化的進展。

2. 適應症《依文獻記載》

- (1) 高血脂症：對於原發性高膽固醇血症及合併高膽固醇血症與高三酸甘油酯血症之病人，在使用低脂低膽固醇及低卡路里食物療法與其他非藥物療法（如運動）後，仍不能充分降低膽固醇的情況下，可並用本藥以降低血中升高之總膽固醇與低密度脂蛋白。
- (2) 初發性預防：對於患有高膽固醇血症但無明顯冠狀動脈心臟病之病人，可降低心肌梗塞之初次發作及因冠狀動脈心臟疾病致死之風險。
- (3) 再發性預防：對於曾患有明顯冠狀動脈心臟疾病之病人，可降低心肌梗塞之重複發生、因冠狀動脈心臟疾病致死、需要心臟血管重建手術、及發生中風或暫時性缺血發作之風險。

說明：

降低血中升高的總膽固醇與低密度脂蛋白

- 原發性高膽固醇血症，與
- 合併高膽固醇血症與高三酸甘油酯血症，其中高膽固醇血症較為明顯時，
- 在使用低脂低膽固醇及/或低卡路里食物之餐飲以及其他非藥物療法（如運動）後，仍不能充分降低膽固醇的情況下：

初發性預防

在高膽固醇血症或併發性高膽固醇血症病人，特別是具有以下危險因子的病人：可預防心肌梗塞及因冠狀動脈心臟病致死的初次發作。

-45至54歲之間的男性，在飲食療法後，其低密度脂蛋白(LDL)值持續高於155mg/dl或4mmol/l，具有血管疾病史，或靜態心電圖有輕微變化，或罹患糖尿病，或吸煙

-55至65歲之間的男性，在飲食療法後，其低密度脂蛋白(LDL)值持續高於155mg/dl或4mmol/l，靜態心電圖有輕微變化或有血管疾病史，或高密度脂蛋白(HDL)值低於43mg/dl或1.1mmol/l，或有心臟病猝死之家族病史，或罹患糖尿病或高血壓，或吸煙（請參考11藥理學特性中的WOS研究）

再發性預防

對於曾有心肌梗塞(3-36個月前)或因不穩定性狹心症住院的(21至75歲)男女病人，且其LDL膽固醇值高於125mg/dl或3.2mmol/l者，可預防以下疾病的發作（請參考11藥理學特性中的CARE與LIPID研究）

a) 心血管發作，如：

-致死性或非致死性心肌梗塞之重複發生

-對心臟血管進行重建手術的需要

b) 腦血管發作，如：

-缺血性中風

-暫時性缺血發作(TIA)

注意：

對於下列的心肌梗塞患者，Pravastatin sodium 40mg是否有相同效果，目前尚未有研究：

-大於75歲的老年病患

-最近3個月內發生心肌梗塞的病患

-重度鬱血性心臟衰竭的病患 (LV-EF<25%或臨床NYHA分類 第III或IV級)

對於因高膽固醇血症引起血管硬化危險性增加的病人而言，服用Pravastatin sodium是多因階性治療策略的一部分。如果限制飲食與其它非藥理性方法的效果不理想時，應給予Pravastatin sodium結合如減少飽和脂肪酸及膽固醇之攝取的飲食控制方法。

本品無治療高膽固醇血症合併明顯升高的三酸甘油酯血症的經驗。

對於具罕見同質基因型家族性高膽固醇血症無低密度脂蛋白接受器疾病的病人，可預期HMG-CoA還原酶抑制劑藥物對於此病患的治療效果不顯著，目前尚未有Pravastatin sodium治療此類疾病的臨床經驗。

3. 禁忌症《依文獻記載》

Pravastatin sodium絕不能使用於有下列狀況的病患：

因為高α脂蛋白血症(hyperalphalipoproteinaemia)所引起的高密度脂蛋白膽固醇(HDL-cholesterol)升高型高膽固醇血症已知對Pravastatin sodium或者對本藥物製劑中的其他成份過敏進行性肝臟疾病以及原因不明，持續升高的轉胺酶，膽汁滯留症或肌病。

有肝病病史或大量飲酒的病患必須謹慎使用Pravastatin sodium（見4.「副作用」）。病患應該節制飲酒。Pravastatin sodium不能用於兒童或小於18歲的青少年，因為目前尚缺此年齡層使用本製劑的安全性研究。

懷孕及哺乳期的使用：

懷孕期間禁止使用Pravastatin sodium。有一些報告記載，婦女在懷孕期間接受HMG-CoA還原酶抑制劑治療時，新生兒會出現先天性缺陷。

由於目前尚缺懷孕及授乳期婦女使用本藥治療的經驗，因此生育年齡的婦女在使用Pravastatin sodium時，必須採取適當的避孕措施。準備生育的婦女，應該在懷孕前於醫師的同意下適時停止使用Pravastatin sodium。若在治療期間發現懷孕，應立刻諮詢醫師。

雖然在母乳中只發現微量的Pravastatin，但是接受Pravastatin sodium治療的哺乳婦女還是應該停止餵乳。

使用上的特殊注意事項：

在開始使用Pravastatin sodium治療之前，應先排除其他會導致代謝干擾的原發性疾病，並且檢測血脂肪。

跟其他降血脂劑一樣，在治療期間應定期監測血清轉胺酶。尤其要特別注意治療期間轉胺酶增加的病患。對這類病患，應立即再測定其轉胺酶值，之後應增加其監測轉胺酶頻率。若轉胺酶持續上升，甚至升高到三倍的正常上限值以上且繼續升高時，應停止使用Pravastatin sodium。當停止治療後，轉胺酶值依然持續上升時，則應考慮做肝臟切片檢查。

4. 副作用《依文獻記載》

在有對照組和無對照組的臨床研究中，只有大約2%的病患因為副作用而停止使用Pravastatin sodium。

肝臟：

如同其他降血脂劑一樣，含與膽酸結合的離子交換樹脂(cholestyramine, colestipol)，治療期間可能會出現肝臟酵素增加(少於正常值上限的三倍)。這些變化通常發生在治療的第一個月，而其臨床意義尚未明。大部分接受臨床試驗治療的病患，即使以相同劑量繼續治療，轉胺酶值仍會回復到(開始治療之前的)基線。在臨床試驗中，1139位接受Pravastatin sodium治療的病人中，有6位出現血清轉胺酶值持續增加(大於正常值上限的三倍)。這些酵素增加的情況並無伴隨臨床肝臟疾病的徵狀或症狀，並且在停止治療後大都會消退。只有2位病患出現可能因為治療而造成的酵素值持續升高。亦有報導零星的肝炎，黃疸(包括膽固醇性黃疸)，及猛暴性肝臟壞死的病例，但並未證實與Pravastatin的因果關係。(也見3.「使用上的禁忌和特殊注意事項」)。

骨骼肌：

用Pravastatin sodium治療時，偶爾會發現單純的肌痛/關節痛和肌肉痙攣情況。血清中creatin phosphokinase(CPK)增加到正常值上限的10倍以上而且出現肌痛或肌無力-這可能與Pravastatin sodium有關，在臨床報告中<0.1%。有報告指出，用HMG-CoA還原酶抑制劑，會出現肌痛，肌痛和橫紋肌溶解症；而因為肌球蛋白尿症產生伴隨腎臟功能障礙的橫紋肌溶解症在使用Pravastatin sodium治療時非常少見。

我們知道HMG-CoA還原酶抑制劑跟免疫抑制劑環孢菌素(cyclosporine)或Erythromycin合併治療時，或合併使用fibrates類，如gemfibrozil或niacin(nicotinic acid)做降低血脂的治療時，肌病的風險會明顯升高。報告指出極少數案例中，因嚴重的橫紋肌溶解(骨骼肌細胞分解)而造成突發的腎衰竭。在Pravastatin sodium的對照臨床研究則沒有發現肌痛或橫紋肌溶解的情況。但是，這類的綜合療法應該在謹慎的利害關係考量後才進行。(也見5.「交互作用」)。

皮膚：

Pravastatin sodium治療下，偶爾會出現皮膚出疹，但很少出現瘙癢，皮膚乾燥和禿頭。通常皮膚出疹的情況都很輕微，而且與治療劑量和時間長短並無關係。出現一個皮膚炎的病例。

胃腸道：

雖然尚未證實其與Pravastatin的因果關係，偶爾會發現消化不良和胃灼熱，也有零星的食慾不佳和胰臟炎病例。

感覺器官：偶爾會出現視覺障礙的情況，包括視線模糊和複視，及零星的味覺干擾和白內障（見11.1「藥學特性」）。

過敏反應：

在Pravastatin sodium治療時可能會零星地出現下列具一種或多種症狀的過敏反應：嚴重過敏，血壓下降，血管水腫，頸部及/或頸部水腫，類狼瘡症狀，關節炎，關節痛，光敏感症，血液特徵改變，如血小板減少症，白血球減少症，溶血性貧血，陽性抗核抗體，紅血球沉降率增加，血管炎或皮膚肌炎。

其他不良副作用：

下表表示在安慰劑對照研究中，超過2%病患出現的不良副作用：

身體部位	Pravastatin sodium n=900	安慰劑 n=411
	%	%
胃腸道		
噁心/嘔吐	6.2	5.8
下痢	5.2	4.9
便秘	3.9	6.8
腹痛	3.2	5.1
脹氣	2.9	3.6
肌肉骨骼		
肌痛/骨節痛*	6.9	8.0
呼吸系統		
上呼吸道感染	4.7	4.8
鼻炎	3.3	3.9
神經系統		
頭痛	4.6	3.9
暈眩/想睡	2.6	2.7
一般		
疲倦	3.1	2.9
胸痛(非心因性)	2.6	1.9
皮膚		
疹子	3.3**	1.2
心血管性		
心痛	2.8	2.9

※) 1.9%的pravastatin sodium組病患出現肌痛，而安慰劑組中有1.0%。
***) p<0.05

有報告指出在HMG-CoA還原酶抑制劑的治療下會出現心理疾病，像是情緒低落的情況，還有周邊多發性神經病變的單獨病例。雖然沒有證實其因果關係，但是若這些情況發生，應停止服用Pravastatin sodium。

偶爾有呼吸短促和咳嗽的報告，很少有排尿障礙。雖然沒有證實其因果關係，但有勃起障礙、性慾改變、發燒、臉紅、睡眠障礙、感覺異常、記憶喪失、震顫、焦慮和緊張的單獨病例報告。

實驗室發現：

轉胺酶上升，CPK上升，見肝臟和骨骼肌和6.「警告」。

5. 與其他物質的交互作用《依文獻記載》

與經由肝臟細胞色素P-450系統代謝的藥物合用，其不具藥物交互作用是可預測的，像phenytoin或quinidine。因antipyrin的清除率，是由p-450酵素系統決定，不會因投與Pravastatin sodium而改變。

不同於大部分的HMG-CoA還原酶抑制劑，色素細胞P-450系統對於Pravastatin sodium的代謝並沒有臨床上的重要性。因此當細胞色素P-450被如itraconazole或diltiazem的物質抑制時，血漿中的Pravastatin sodium值(生體內)並不會增加。

香豆素(coumarin)的衍生物：同時投予Pravastatin sodium和香豆素型抗凝血劑(殺鼠

靈warfarin)並不會改變Pravastatin sodium的生體可用率。Pravastatin sodium不會改變殺鼠靈的蛋白質結合。重複投予兩種物質也不會損害殺鼠靈的抗凝血效果(同時投予6天之後前凝血酶原時間並不會增加)。

Cimetidine/制酸劑：在健康個體中，同時投予cimetidine和Pravastatin sodium會輕微增加血漿中Pravastatin的濃度。制酸劑則降低血漿中的Pravastatin濃度。但是這些發現沒有臨床重要性。

Propranolol：在健康個體中，同時投予單一劑量Pravastatin sodium和重複劑量propranolol會產生輕微但明顯的Pravastatin血漿濃度降低。但這個發現沒有臨床重要性。雖然digoxin會輕微增加Pravastatin的血漿濃度，但是也沒有臨床重要性。血漿中的digoxin的濃度則不受Pravastatin的影響。

針對acetylsalicylic acid(在Pravastatin sodium 1小時前給予)，gemfibrozil，nicotinic acid和probucol所進行的可能交互作用研究中，研究結果顯示這些藥品對於Pravastatin sodium的生體可用率沒有影響。

當HMG-CoA還原酶抑制劑與其他免疫抑制劑(例如：環孢靈)、紅黴素、fibrate類藥物(包括gemfibrozil和nicotinic acid)同時投予時，曾發現會產生肌病或者肌病的風險會明顯升高。發生此種交互作用時，會有肌痛、肌肉無力與血漿creatinine phosphokinase (CPK)增加。在極少數病例中，有嚴重的橫紋肌溶解情況且造成突發性腎衰竭(請參見4.副作用：骨鬆肌)。

環孢靈併服或不併服其他免疫抑制劑：若這種組合用藥是無法避免的，只有在非常仔細衡量過利害關係後，才能讓Pravastatin sodium與環孢靈一同使用併服或不併服其他免疫抑制劑。此時，每天的Pravastatin sodium劑量不得超過20mg，因為到目前為止還沒有臨床經驗可以用來評估此種合併用藥的肌病風險(尤其是高於每天20mg Pravastatin sodium的劑量)。在接受過腎臟移植的病患，每天的Pravastatin sodium劑量不能超過10mg，因為對這群病患沒有使用過高於此劑量的經驗(見8.「單一劑量及每天劑量」)。

單獨投予fibrates類藥物偶爾也會造成肌病，fibrates類藥物和Pravastatin sodium不能合併給予。

除了吸附膽鹽的離子交換劑之外(例如，cholestyramine)，Pravastatin sodium不能與其他降血脂藥物同時投予，因為目前還沒有足夠的臨床經驗。

Cholestyramine/colestipol：若Pravastatin sodium在投予cholestyramine 1小時前或4小時後給予或者用餐併服colestipol前1小時給予，Pravastatin sodium的生體可用率與臨床效應並不會顯著地受到影響。若合併服用，則會造成Pravastatin sodium的AUC降低40%-50%(見「劑量」，「投予方法」)。

其他合併藥物：在臨床試驗中，Pravastatin sodium與其他利尿劑，降血壓劑，強心劑，ACE抑制劑，鈣離子阻斷劑，β-阻斷劑和硝化甘油同時投予，沒有任何臨床顯著的不良交互作用。

6. 警告《依文獻記載》

Pravastatin sodium治療時若出現肌痛，過敏或肌肉無力和/或顯著的CPK值升高，一定要注意肌病的發生。

若Pravastatin sodium和環孢靈同時投予時，應定期監控血漿中creatinine phosphokinase值。血漿中環孢靈值也應定期監控，若血漿中環孢靈濃度升高，應該停止Pravastatin sodium。

告訴病患若有原因不明的肌肉痛，敏感和無力，應立即與主治醫師報告。若CPK值明顯上升，或推測或診斷出有肌病或橫紋肌溶解時，應該立即停止Pravastatin sodium。

7. 明顯配伍禁忌《依文獻記載》

目前還沒有已知的配伍禁忌。

8. 單一劑量和每日劑量《依文獻記載》

在治療開始之前，病患應先採用低膽固醇的飲食，而且在治療過程中都必須採用低膽固醇的飲食。

Pravastatin sodium一般開始劑量是每天10mg，20mg或40mg，一次服用。依測得的脂肪值不同，劑量應依個人不同而增加，最高劑量為每天40mg，最早可在4星期後(最大效應)開始調整劑量。

Pravastatin sodium的維持劑量為每天10-40mg，一次服用。

接受併服或不併服其他免疫抑制劑的環孢靈治療的病患，起初應先服較低的初始劑量，為5或10mg的Pravastatin sodium。要增加劑量時必須十分小心，大部分接受此種合併療法的病患每天接受20mg的Pravastatin sodium。一定不能超過每天20mg的最高劑量。接受此種合併療法的腎臟移植病患，一定不能超過每天10mg Pravastatin sodium的劑量(見5.「相互作用」和6.「警告」)。

合併治療：Pravastatin sodium可以跟膽酸結合的離子交換劑(cholestyramine，colestipol)合併使用以加強治療效果(見9.「投予方式」)。在老年病患和腎臟功能不全的病患一般不需要調整劑量，因為只有少量的Pravastatin sodium經由腎臟排出。

整體風險	目標值			
	降低血漿中膽固醇至： mmol/l mg/dl		降低低密度脂蛋白膽固醇至： mmol/l mg/dl	
稍微增加的風險： 例如：治療前的膽固醇5.2-7.8mmol/l (200-300mg/dl)；沒有額外的風險因子；血漿中膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇比例4.5-5.0	5-6	195-230	4-4.5	155-175
中等增加的風險： 例如：治療前的膽固醇5.2-7.8mmol/l (200-300mg/dl)及一個額外的風險因子；或伴隨的高密度脂蛋白膽固醇<1mmol/l(<39mg/dl)	5	195	3.5-4	135-155
高度風險： 例如：冠狀或末梢血管疾病或遺傳性高膽固醇血症；或血漿中膽固醇>7.8mmol/l(300mg/dl)，或血漿中膽固醇5.2-7.8mmol/l(200-300mg/dl)加上二個額外的風險因子；或血漿中膽固醇5.2-7.8mmol/l(200-300mg/dl)加上一個額外的顯著風險因子	4.5-5	175-195	3-3.5	115-135

(附註：三酸甘油酯的尚未確定；建議值為2.3 mmol/l (200mg/dl))

9.投予方法《依文獻記載》

Pravastatin sodium應與液體一起服用。雖然可以在任何時間服用，但是晚上服用顯得比較有效。Pravastatin sodium可以在餐前，餐中或餐後服用。
與離子交換樹脂合併使用時，應該在這類藥物使用前至少1小時或使用後至少4小時服用Pravastatin sodium，若同時服用，生體可用率會降低40-50%。
制酸劑應在Pravastatin sodium之前1小時服用。

依對製劑的耐受性及臨床狀況，Pravastatin sodium的治療期間並無限制。

治療目標值：

為了分類的目的，在治療開始之前應先測定低密度脂蛋白膽固醇值 (LDL-C)。若三酸甘油酯 (TG) 的值低於400 mg/dl或4.52 mmol/l，可以使用下列公式：

LDL-C (mg/dl或mmol/l) = 總膽固醇HDL-C-1/5 TG若三酸甘油酯的值高於400 mg/dl或4.52 mmol/l，上述的方程式就不夠精確，LDL-C的值就必須要用實驗室中的高速離心法測定。

歐洲動脈硬化協會 (European Atherosclerosis Society; EAS) (In: Nutrition, metabolism and Cardiovascular Diseases [1992]2, 113-156) 的治療目標：請見上表。

降低脂值的目標值要依據病患的整體風險分類。舉例來說，有心血管病或數種風險因子的病患必須接受高脂血症的密集治療；而對中等高脂血症，沒有其他風險因子的病患，接受低脂的飲食可能就足夠了。

心血管事件的再發性預防：

病患應接受超過2年的治療以降低再梗塞，中風的風險，或短暫性腦缺血的風險，或心臟血管重建手術的需要。

附註：

對先有心肌梗塞的病患 (見「適應症」)，「降低再梗塞的風險，降低中風和短暫性腦缺血的風險和心臟血管重建手術的需要」的治療目標在投予每天40 mg Pravastatin sodium的劑量下可以達到。在2年的治療後，便可降低風險。但低於每天40 mg的劑量的療效，則未有研究。

10.緊急措施、徵狀和解毒劑《依文獻記載》

目前，有兩個Pravastatin sodium過量的病例 (高達3g) 但沒有徵狀，並/或也沒有實驗室數值超出正常值的報告。對超過劑量的病患應進行標準醫學檢查，而且肝臟功能也需受到監控。症狀治療為必要的。

Pravastatin sodium及其代謝物的可透析程度為中等。

膽固醇的合成。此種類型的藥劑是3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 還原酶的競爭性抑制劑，而此酵素則是從HMG-CoA形成mevalonic acid時的催化劑。這種抑制作用中斷膽固醇合成的早期步驟。

作用模式：

Pravastatin sodium透過兩種機轉降低血中脂肪濃度。首先是可逆性地抑制HMG-CoA還原酶的活性，因而降低了細胞內的膽固醇量。因此這項作用，細胞表面的LDL受體會增加，使得LDL的降解增加並且增加LDL自血中清除。Pravastatin sodium也經由抑制LDL在肝臟的前趨物VLDL的合成，進而抑制LDL的合成。同時也增加apoprotein A-1的合成。

Pravastatin sodium會降低健康者與高膽固醇血症病患中的下列脂肪：總膽固醇，低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-cholesterol)，apolipoprotein B，超低密度脂蛋白膽固醇 (VLDL-cholesterol) 和三酸甘油酯。高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-cholesterol) 和apolipoprotein A則會增加。Pravastatin不會影響Lp (a) 或fibrinogen的濃度，這兩種為罹患冠狀動脈疾病風險的獨立生化指標。

在一個針對冠狀動脈疾病病患的長期研究發現，Pravastatin sodium會降低C-reactive protein hs-CRP的濃度，hs-CRP是一種炎症指標，與健康者及冠狀動脈疾病患者日後心血管因子風險增加有關。

臨床效應：

從400位以上的病患，以Pravastatin sodium一天20mg的劑量，給藥8周的資料顯示，低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-cholesterol) 降低23%到30%，總膽固醇降低17%到24%，以及三酸甘油酯降低15%；同時高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-cholesterol) 增加6%到10%。這些數據經過Betteridge (MMW 132,1990) 確認。另外以Pravastatin sodium每天一次10-40mg的劑量給藥8週的306位病患中，總膽固醇降低27%，低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-cholesterol) 降低達34%，三酸甘油酯降低達25%，而高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-cholesterol) 增加高達14%。

動脈粥樣硬化的進行與臨床上心血管的疾病：

在針對罹患與不罹患高膽固醇血症病患，以及罹患與不罹患心血管動脈粥樣硬化病患的四組有特定終點的對照研究中，Pravastatin sodium的單一治療延緩了動脈粥樣硬化的進行並降低心血管疾病的發生：

「Pravastatin sodium對冠狀動脈粥樣硬化病的限制 (PLAC I)」研究是一個隨機的，雙盲的，有安慰劑對照組的多中心研究，206位病患用Pravastatin sodium治療，202位給予安慰劑，時間長達3年。病患中有中度高膽固醇血症 (平均基線為LDL-C=163 mg/dl或4.2 mmol/l, total-C=231 mg/dl或6.0 mmol/l) 和冠狀動脈粥樣硬化。定量性的血管攝影證實Pravastatin sodium的單一治療延緩了冠狀動脈粥樣硬化的進行，並顯著降低冠狀動脈阻塞的新發生 (主要研究終點)。評估心肌梗塞的發生率 (致命或非致命) 作為次要的研究終點，而在這個研究的終點，Pravastatin sodium組病患的發生率顯著比安慰劑組病患低 (8個對17個心肌梗塞，p=0.0498)。

「Pravastatin sodium在冠狀動脈粥樣硬化病的限制 (PLAC II)」研究是一個隨機的，雙盲的，有安慰劑對照組的研究，時間長達3年，對象為151位有中度高膽固醇血症 (平均基線為LDL-C=164 mg/dl或4.2 mmol/l, total-C=234 mg/dl或6.1 mmol/l) 和冠狀動脈及頸動脈硬化。B-mode超音波掃描證實，相較於安慰劑組 (n=76)，Pravastatin sodium (n=75) 顯著的延緩頸動脈粥樣硬化的進行，p<0.02 (主要研究終點)。進一步來說，關於次要研究終點，Pravastatin sodium組的病患罹患心肌梗塞 (致命或非致命) 的次數少了80% (2個對10個心肌梗塞，p=0.018)；而非致命心肌梗塞和所有原因的死亡率則降低了61% (5個對13個病例，p=0.049)。

「Statin的退行性生長評估研究」，REGRESS研究是一雙盲，安慰劑對照的多中心研究，對象為450位用Pravastatin sodium治療的病患，和435位用安慰劑治療的病患，時間長達2年。病患有正常到中度上升的總膽固醇值 (160-310 mg/dl或4.0-8.0 mmol/l)，和冠狀心臟疾病的臨床徵狀。主要研究終點：定量冠狀血管照顯現對動脈粥樣硬化的抑制有統計學上的顯著差異，相較於安慰劑組 (n=79)，Pravastatin sodium組 (n=48) 臨床疾病的發生率 (心肌梗塞，所有原因的死亡率，中風/短暫腦部缺血，心導管氣球擴張術，冠狀動脈繞道手術) 降低了41% (顯著差異：P=0.002)。

在KAPS研究 (Kuopio預防動脈粥樣硬化研究)，對象為高膽固醇血症的病患 (低密度脂蛋白膽固醇>155 mg/dl或4.0 mmol/l，總膽固醇<290 mg/dl或7.5 mmol/l)，病人不需要有冠狀心臟疾病，但是B-mode超音波照影下，頸動脈中膜增厚必須超過1.3mm。其中只有8%的病患在其病史中，確定診斷有心肌梗塞。主要研究終點：顯著的抑制了頸動脈的動脈粥樣硬化進行，因此可見頸動脈最顯著的效果；次要研究終點：雖然研究中，臨床疾病的發生率非常低，但其結果顯示有利於Pravastatin sodium的趨勢。

「西蘇格蘭」研究 (WOS) 為一隨機，雙盲，安慰劑對照的研究，對象為6595位男性病患 (45-66歲)，有輕度至中度高膽固醇血症 (LDL-C=155-232 mg/dl [4-6.0 mmol/l])，沒有心肌梗塞的病史。所有病患均給予特殊飲食級標準治療。他們用Pravastatin sodium

11.藥理學和毒理學特性、藥物動力學和生體可用率 (本章節闡述與臨床用藥有關之資訊)

重大《依文獻記載》

11.1藥理學特性《依文獻記載》

Pravastatin屬於新類型降血脂藥物-HMG-CoA還原酶抑制劑中的一種，它可以抑制

(n=3320) 或安慰劑 (n=3293) 治療，平均期間為4.9年。此研究目標為建立Pravastatin sodium對冠狀死亡及非致命性心肌梗塞發生率的功效。根據這兩個主要研究終點，發生率顯著降低了31% (p=0.0001)。關於降低這些心血管疾病的小效果，在6個月後就可看見。這個效果與低密度脂蛋白膽固醇的基線及年齡無關。對於次要終點非致命性心肌梗塞，Pravastatin sodium的效果也明顯較好 (143個對204個病例，p=0.0005)，對於研究期間設定的其他終點因為心血管造成的死亡數，冠狀死亡 (已知或推測)，中風或其他，也有顯著的降低 (50個對73個病例，p=0.003)。在Pravastatin sodium組，所有原因死亡率比安慰劑組低22%，而差異性則未達顯著 (p=0.051)。在非血管性死亡，包括癌症，兩個治療組間沒有顯著差異。Pravastatin sodium也降低了37%須進行心肌梗塞再手術 (冠狀繞道或冠狀血管成形術) 的風險 (p=0.009)，和31%的心血管攝影術 (p=0.007)。

冠狀心臟疾病：

Pravastatin sodium降低因為冠狀心臟疾病造成的死亡，降低冠狀心臟疾病再發作的風險 (對於有心肌梗塞病史或心絞痛病史的病患，包括心肌梗塞)，降低中風和短暫性腦缺血發作的發生率，和降低有心肌梗塞病史或心絞痛病史的病患需要做心血管再手術的需要。在LIPID (長期用Pravastatin sodium治療缺血性血管疾病) 研究中，在9014位血清膽固醇值正常或升高的男性和女性 (31-75歲) 身上調查Pravastatin sodium的療效 (總膽固醇基線=155-271 mg/dl [4-7 mmol/l])，平均為219 mg/dl [5.66 mmol/l]。所有的病患都有心肌梗塞，在過去3-36個月中或因為心絞痛而入院。三酸甘油脂的基線值範圍非常大 (443 mg/dl [5.0 mmol/l])，且病患的選擇並不限於有特殊高密度脂蛋白膽固醇基線值的病患。在研究開始時，82%的病患在服用acetylsalicylic acid，而76%的病患在接受抗高血壓藥物。這個多中心，雙盲，有安慰劑對照研究的病患，平均治療期間為5.6年。用Pravastatin sodium治療，降低了24%因為冠狀心臟疾病造成的死亡 (p=0.0004)。Pravastatin sodium組的病患，心臟疾病的風險 (冠狀心臟疾病造成的死亡或非致命性) 明顯較低，低了24% (p<0.001)。心肌梗塞的風險 (致命或非致命)，降低了29% (p>0.0001)。Pravastatin sodium降低了23%任何原因的死亡率 (p<0.0001)，25%的心血管死亡風險 (p<0.0001)，心肌梗塞再手術 (冠狀動脈繞道手術或心導管氣球擴張術) 的需要明顯降低達20% (p<0.0001)。另外，Pravastatin sodium降低了19%中風的風險 (p=0.0477)。

Pravastatin sodium住院的時間，以100病人/年為基準，降低了高達15% (p<0.001)。Pravastatin sodium對於降低冠狀疾病的療效與年齡，性別或有無糖尿病無關。有心肌梗塞病史的病患，其任何原因的死亡率也明顯降低 (21%，p=0.0016)，且致命及非致命的心肌梗塞也明顯降低 (25%，p=0.0008)。有心絞痛病史的病患，任何原因死亡率及致命及非致命的心肌梗塞風險也明顯降低 (分別為26%，p=0.0035和37%，p=0.0003)。「膽固醇及復發疾病」研究 (CARE) 為一隨機，雙盲，安慰劑對照的研究，對象為4159位男性及女性 (21-75歲)，血清中膽固醇值為正常或升高，在之前3-20個月有罹患心肌梗塞。病患平均接受Pravastatin sodium或安慰劑的治療時間為4.9年。在接受治療的病患中，Pravastatin sodium組明顯的降低冠狀疾病再發的頻率 (因為冠狀心臟疾病或非致命性心肌梗塞造成的死亡)，降低大約24% (p=0.003)。這兩個主要終點風險的降低在男性或女性都很明顯。

關於下列終點，也有重要的臨床效益：Pravastatin sodium組的病患，血管再手術的需要 (冠狀繞道手術或心導管氣球擴張術) 也明顯降低27% (p<0.001)。Pravastatin sodium降低了31%中風的風險；中風或暫時性腦部缺血的風險降低了26% (p=0.025)。在針對782位病患做的對照性研究 (CARE研究的一部分) 中，在冠狀心臟疾病病患中，用Pravastatin sodium治療降低hs-CRP的濃度。在安慰劑組中 (n=438)，有發炎的病患比沒有發炎的病患，冠狀疾病相對風險增加了79% (p<0.05)。而用Pravastatin sodium治療的病患 (n=344)，只增加了16%。在這項研究中，對472位在CARE研究中沒有疾病的病患測量研究開始時及5年後hs-CRP的濃度。相較於安慰劑，不管值降低多少，Pravastatin sodium降低了hs-CRP的平均濃度達37.8%，而降低濃度中間值達21.6%。

附註：

臨床資料沒有顯示Pravastatin sodium對人類眼睛水晶體有任何副作用。在數個有對照組的臨床試驗，超過900位接受Pravastatin sodium治療長達一年以上的病患中，沒有發現任何白內障的情況。

值得一提的是，有340位用Pravastatin sodium治療的病患 (其中149位治療超過2年) 接受特殊的眼科檢查來記錄水晶體的混濁度。在德國，一個二年的研究，對象為15位病患。在這項研究中，病患用Scheimpflug影像攝影進行檢查，其結果顯示，用Pravastatin sodium治療，對眼睛沒有產生不良的副作用。用Pravastatin sodium和安慰劑治療，水晶體的變化並沒有明顯差異。

1.2 毒理學特性《依文獻記載》

急性毒性

(見10.「緊急措施，徵候和解毒劑」)

慢性毒性，致病性和致突變性

在重複劑量毒性研究中未發現任何結果，指向可能發生已知人體副作用之外的不良反應。

體外和體內的研究結果表示，Pravastatin sodium的致突變性為陰性。

在一項大鼠及小鼠的長期致癌性研究中，發現肝細胞腺瘤和肝細胞癌發生率增加。我們並不認為這些發現會影響臨床用藥，因為腫瘤只在高劑量時發生，而且跟peroxisomers的增生有關。齧齒類動物身上，Peroxisomer增生與肝細胞腫瘤的發生有關，但並沒有流行病學的證據證明peroxisomer增生會引發人類肝臟腫瘤。

生殖毒理學

Pravastatin會通過大鼠的胎盤障壁，並經由母鼠的乳汁中排出少量。

在兔子和大鼠的最大劑量分別為50mg/kg/每天和1000mg/kg/每天的試驗中，並沒有證據顯示有致畸胎力。在胎兒發育及哺乳期間投予高達1000mg/kg/每天的劑量，對子代的發育並無影響。成獸的生殖力在高達500mg/kg/每天的劑量下不會受到損害。並沒有關於人類在懷孕期間和哺乳期間使用上安全性的經驗。

11.3 藥物動力學《依文獻記載》

Pravastatin sodium不是先驅藥物。

口服投予之後，Pravastatin快速吸收，而在攝取之後1至1.5小時血中濃度達到最高值。

Pravastatin是由首渡效應 (first-pass effect) 代謝，大約66%的投予劑量通過肝臟，肝臟是進行膽固醇合成和LDL清除的主要地方。Pravastatin會從肝臟排到膽汁，因此血漿中濃度在臨床效應上不足十分重要。

Pravastatin的血漿濃度 (AUC)，最大血清濃度 (C-max)，和穩定狀態濃度 (C-min) 與投予劑量直接成比例。在每天一次及每天二次的劑量下，未發現血液中有藥物累積的現象 (AUC, C-max和C-min血漿中濃度)。大約50%已吸收的藥物在血漿中與蛋白質結合。

口服Pravastatin的血漿中消退半衰期 (t_{1/2}) 是1.5-2.0小時。大約20%放射線標定的藥物經由尿液排出，而70%經由糞便排出。靜脈投予放射線標定的Pravastatin到健康體之後，大約47%經由腎臟排出，而53%非經由腎臟排出 (經由膽汁或代謝)。

因此若有腎臟或肝臟功能不全時，會出現補償機制以確保適當的排出。儘管如此，在肝臟或腎臟功能不全的病患，藥物與其代謝物的累積還是可能的。Pravastatin的主要代謝物是3-alpha-hydroxyisomer，這個代謝物具有1/10到1/40的HMG-CoA還原酶抑制作用。

11.4 生體可用率

根據尿液中排出的放射線標示物質，在口服投予藥物之後約有34%的Pravastatin被吸收，而未代謝藥物的生體可用率是17%。雖然全身性生體可用率較低，但是每天睡前一次Pravastatin sodium跟早上服相同劑量藥物是一樣有效或更有效。

Pravastatin sodium的臨床療效，亦即降低血中脂肪量的能力與攝取時間為飯中或餐前一小時無關。因此藥物動力學研究所發現的胃腸道中食物會降低Pravastatin的生體可用率並沒有臨床上的重要性。

12. 其他訊息

無

13. 儲存時注意事項

儲存於25°C以下。

13a. 去藥時特別注意事項

無

14. 包裝

2-1000錠Alu-Alu鋁箔盒裝、塑膠瓶裝

委託者：	榮碩生技醫藥股份有限公司
地址：	臺北市南京東路二段206號8樓之3
製造廠：	聯亞生技開發股份有限公司新竹廠
地址：	新竹縣湖口鄉湖南村光復路1號