十全藥品

本藥須由醫師處方使用
衛部藥製字第057940號
G-11963號

個用藥害救濟制度

“十全”利降脂膜衣錠10毫克

Rosulator F.C.Tablets 10 mg "S.C."

【成分】Each Tablet contains：
Rosuvastatin Calcium.....10.4 mg (eg. to Rosuvastatin 10 mg)
【賦形劑】
Microcrystalline cellulose、Lactose、Sodium Starch Glycolate、Polyvinyl Pyrrolidone K30、 Low substituted hydroxypropyl cellulose、Silicon Dioxide、Sodium Carbonate、Corn Starch、Talc、Opadry II white、Ferric Oxide Yellow、Red Iron Oxide.

1.【適應症】
高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症
說明：依文獻記載
Rosuvastatin適用於：
1.1 作為飲食控制的輔助治療，可以降低原發性高膽固醇血症(異型接合子家族型及非家族型)及混合型高脂血症(Fredrickson Ⅱa型及Ⅱb型)患者已升高的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、脂蛋白元B(Apo B)、非高密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯濃度，並且增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)；**患有異型接合子家族型高膽固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia, HeFH)的10-17歲小兒患**者患有異型接合子家族型高膽固醇血症的10-17歲青少年及月經來潮至少一年的少女，如果經過充分的飲食控制試驗後，仍有下列現象：低密度脂蛋白膽固醇>190 mg/dL，或>160 mg/dL且有早發性心血管疾病的(CVD)家族史或有兩種或更多別的CVD危險因子，可使用Rosuvastatin作為飲食控制的輔助治療，降低總膽固醇，低密度脂蛋白膽固醇、脂蛋白元B濃度。
在青少年之臨床試驗中CPK≥10升高之比例高於成人。
1.2 作為飲食控制的輔助治療，治療血清三酸甘油酯濃度已升高的患者(Fredrickson Ⅳ型)；
1.3 原發性β血脂蛋白異常 (第三型高乳糜粒血症)
Rosuvastatin可作為飲食控制的輔助治療，治療患有原發性β血脂蛋白異常(III型高乳糜粒血症)的病人。
1.4 作為其他降血脂治療(例如低密度脂蛋白血漿析離數[LDL apheresis])的輔助治療，或不能做前述治療時的輔助治療，降低同型接合子家族型高膽固醇血症患者的低密度脂蛋白膽固醇、總膽固醇及脂蛋白元B(Apo B)。
根據美國國家膽固醇教育計畫第三版成人治療流程(NCEP-ATP Ⅲ)指導方針，對於有高膽固醇血症因而動脈粥樣硬化性血管疾病風險升高的患者，降血脂劑治療應該是多重危險因子介入的一部分。降低低密度脂蛋白治療的兩種主要方法乃是治療式生活型態改變(TLC)與藥物治療。治療式生活型態改變的飲食強調減少飽和脂肪及膽固醇的攝取量。
表1. 界定了低密度脂蛋白膽固醇的治療目標與開始治療式生活型態改變及需要考慮藥物治療的分界點。

表 1. 美國國家膽固醇教育計劃 (NCEP) 治療指導方針：
各種風險類別的低密度脂蛋白膽固醇之治療目標與治療式生活型態改變及藥物治療的分界點

風險類別	低密度脂蛋白膽固醇治療目標	開始治療式生活型態改變的低密度脂蛋白濃度	需要考慮藥物治療的低密度脂蛋白濃度
CHD[a] 或風險與 CHD 等同者 (10 年風險 >20%)	<100 mg/dL	≥100 mg/dL	≥130 mg/dL (100-129 mg/dL：可考慮藥物治療)[b]
2 個以上危險因子 (10 年風險 ≤20%)	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	10 年風險 10%-20%：≥130 mg/dL
			10 年風險 <10%：≥160 mg/dL
0-1 個危險因子[c]	<160 mg/dL	≥160 mg/dL	≥190 mg/dL (160-189 mg/dL：可考慮降低密度脂蛋白藥物)

[a] CHD，冠心病
[b] 若無法藉由治療性生活型態改變達到低密度脂蛋白膽固醇濃度 <100 mg/dL 的目標，有些權威人士建議對此類患者使用降低低密度脂蛋白的藥物治療。其他人比較喜歡使用以烟酸三酸甘油酯及高密度脂蛋白膽固醇為主的藥物，如 nicotinic acid 或 fibrate。臨床判斷也可能要求延緩這個次類的藥物治療。
[c] 幾乎所有具有 0-1 個危險因子的人其 10 年風險都 <10%，因此對具有 0-1 個危險因子的患者不需要評估 10 年風險。
達到低密度脂蛋白膽固醇治療目標之後，若三酸甘油酯仍≥200 mg/dL，則非高密度脂蛋白膽固醇 (總膽固醇減高密度脂蛋白膽固醇) 就成為治療的第二個目標。非高密度脂蛋白膽固醇目標值設在比每個風險類別的低密度脂蛋白膽固醇目標高 30 mg/dL。
因冠狀動脈疾病住院時，倘若出院時低密度脂蛋白膽固醇 ≥130 mg/dL，可考慮開始藥物治療 (參閱上述 NCEP 治療指導方針)。
年逾 20 歲的患者應該每 5 年做一次膽固醇升高的篩檢。
開始使用 Rosuvastatin 治療之前，應該先排除高膽固醇血症的次發原因 (例如糖尿病控制不良，甲狀腺機能低下，腎病症候群，異常蛋白血症，阻塞性肝病，其他藥物治療及酒癮)，並檢測總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯等血脂狀況。對於三酸甘油酯濃度 <400 mg/dL (<4.5mmol/L) 的患者，可以利用下列公式估計低密度脂蛋白膽固醇濃度：
低密度脂蛋白膽固醇 = 總膽固醇 − (0.20×[三酸甘油酯] + 高密度脂蛋白膽固醇) 對三酸甘油酯濃度 >400 mg/dL (>4.5mmol/L) 的患者來說，這個公式準確度較低，應該用超高速離心法檢測低密度脂蛋白膽固醇濃度。
Rosuvastatin 尚未在 Fredrickson Ⅰ型、Ⅲ型及Ⅴ型脂蛋白異常做過研究。

2.【用法用量】本藥須由醫師處方使用。
2.1 一般給藥資訊
開始接受 Rosuvastatin 治療之前，患者必須先接受標準的降膽固醇飲食控制，治療期間仍須繼續控制飲食。Rosuvastatin 每天服用一次，服藥時間早晚不拘，隨餐或空腹均可。
高膽固醇血症 (異型接合子家族型) 及混合型高脂血症 (Fredrickson Ⅱ a 型及 Ⅱ b 型)
Rosuvastatin 的劑量範圍是 5-20 mg 每天一次，並應根據治療目標及患者的反應，個別調整劑量。Rosuvastatin 的一般建議起始劑量是 10 mg 每天一次。然而，需要降低低密度脂蛋白膽固醇較少程度的患者，應考慮以 5 mg 每天一次開始治療，這些患者包括有肌病促發因子者和下列特殊族群，例如服用 cyclosporine 者、亞裔患者及重度腎功能不全的患者 (參閱【臨床藥理學】：種族，腎功能不全、藥品交互作用)。有顯著高膽固醇血症 (低密度脂蛋白膽固醇 >190 mg/dL) 且有積極血脂目標值的患者，可考慮以 20 mg 開始治療。開始 Rosuvastatin 治療及 / 或調整劑量之後，應在 2-4 週內檢查血脂濃度並依照結果調整劑量。
開始 statin 類藥物治療或由另一種 statin 改為 Rosuvastatin 時，首先應使用適當的 Rosuvastatin 起始劑量，然後才可以根據患者個別的治療目標調整劑量。
開始Rosuvastatin治療及/或調整劑量之後，應在2-4週內檢查血脂濃度並依照結果調整劑量。
2.2 患有異型接合子家族型高脂血症的小兒患者 (10-17 歲)
Rosuvastatin 的一般劑量範圍是每天 5-20 mg，最大建議劑量是每天 20 mg (超過每天 20 mg 的劑量尚未在此患者族群進行研究)。劑量應按照治療的建議目標個別調整 (參閱【臨床藥理學 (11)】及【適應症 (1.2)】。應以 4 週或更久的時間調整劑量。
2.3 同型接合子家族型高膽固醇血症
Rosuvastatin 治療同型接合子家族型高膽固醇血症的建議劑量是每天 20 mg 每天一次。Rosuvastatin 應作為其他降血脂治療 (例如低密度脂蛋白血漿析離術 [LDL apheresis] 的輔助治療，或不能利用此類治療時的輔助治療。應從施行血漿析離術之前的低密度脂蛋白膽固醇濃度估計對治療的反應。
2.4 亞裔患者的劑量
對亞裔患者宜考慮以 5 mg 每天一次開始 Rosuvastatin 治療。對於用 5 或 10 mg 每天一次的劑量無法適當控制高膽固醇血症的患者，考慮提高劑量時，必須注意亞洲人的 rosuvastatin 暴露量可能比白種人高 (參閱【警語】：肌病 / 橫紋肌溶解；【臨床藥理學】：特殊族群、種族；【注意事項】：一般注意事項)。
2.5 與 Cyclosporine、Lopinavir/Ritonavir 或 Atazanavir/Ritonavir 併用
對於使用 cyclosporine 的患者，Rosuvastatin 的劑量應以 5 mg 每天一次為限 (參閱【警語和注意事項 (5.1)】和【藥品交互作用 (7.1)】)。對於使用 lopinavir 及 ritonavir 或 atazanavir 及 ritonavir 的患者，Rosuvastatin 的劑量應以 10 mg 每天一次為限 (參閱【警語和注意事項 (5.1)】和【藥品交互作用 (7.3)】)。
2.6 併行降血脂治療
與膽汁結合樹脂併用時，Rosuvastatin 降低低密度脂蛋白膽固醇及總膽固醇的療效會增加。若與 gemfibrozil 併用，Rosuvastatin 的劑量應以 10 mg 每天一次為限 (參閱【警語】：肌病 / 橫紋肌溶解；【注意事項】：藥品交互作用)。
2.7 腎功能不全患者的劑量
輕度至中度腎功能不全患者無須調整劑量。對於有重度腎功能不全 (CL_{cr}< 30mL/min/1.73m^2) 而未接受血液透析的患者，Rosuvastatin 應以 5 mg 每天一次開始治療，不可超過 10 mg 每天一次 (參閱【注意事項】：一般注意事項；【臨床藥理學】：特殊族群，腎功能不全)。

3.【劑型及劑量】
膜衣錠；5 毫克

4.【禁忌】依文獻記載
Rosuvastatin 禁止使用於下列情況：
- **已知對本品任何成分過敏之患者，Rosuvastatin 被報告會產生的過敏反應包括皮疹、搔癢、蕁麻疹和血管性水腫。(參閱【不良反應 (6.1)】)**
- **有活動性肝疾病之病患，有不明原因之血清氨基轉移酵素 (hepatic transaminase) 持續上升的情形。(參閱【警語及注意事項 (5.2)】)**
- **懷孕或可能懷孕的婦女，HMG-CoA 還原酶抑制劑會減少膽固醇的合成，可能也會減少其他由膽固醇衍生之生物活性物質的合成，因此孕婦使用此類藥物可能對胎兒造成傷害，而且在懷孕期間沒有顯著的治療益處，孕婦使用之安全性也尚未確立；患者若在服用本藥期間懷孕，應告知她本藥對胎兒的潛在危險，以及在懷孕期間繼續使用是否有好處仍屬未知。(參閱【特殊族群 (8.1)】及【非臨床毒理學 (12.2)】)**
- **授乳婦，這一類藥物中的一個藥物會分泌至人類乳汁，又因 HMG-CoA 還原酶抑制劑可能對吃母奶的嬰兒造成嚴重的不良反應，所以應該要建議需要用 Rosuvastatin 治療的婦女不要餵母乳。(參閱【特殊族群 (8.3)】)**

5.【警語和注意事項】
5.1 骨骼肌效應
HMG-CoA 還原酶抑制劑 (包括 Rosuvastatin) 曾有肌球蛋白尿 (myoglobinuria) 引起之橫紋肌溶解 (rhabdomyolysis)、肌病 (myopathy) 及急性腎衰竭的案例報告，這個風險可能發生在任何一個用藥劑量之下，但在高劑量下 (40 mg) 風險會升高。
Rosuvastatin 應該小心處方使用於有潛在肌病風險因子的病人 (如年紀≧ 65 歲、沒有適當治療之甲狀腺機能低下以及腎功能不全)。
Rosuvastatin 治療所產生之肌病風險會因為同時在使用其他類的降血脂藥物 (fibrates 或 niacin)，gemfibrozil，cyclosporine，lopinavir/ritonavir 或 atazanavir/ritonavir 而提高。(參閱【用法用量 (2)】和【藥物交互作用 (7)】)
當肌氨酸激酶 (creatinine kinase) 濃度明顯上升，或者確定或懷疑有肌病時，應停止 Rosuvastatin 治療。患者若發生與肌病有關的嚴重急性狀況，或有促使橫紋肌溶解引發腎衰竭的危險因子 (例如敗血症、低血壓、脫水、重大手術、外傷、嚴重的代謝、內分泌和電解質障礙、以及未受控制的癲癇發作)，必須暫時停止 Rosuvastatin 的治療。
極少數報告指出，免疫介導的壞死性肌病 (IMNM，一種自體免疫性肌病) 與使用 statin 類藥物有關。IMNM 的特點是：近端肌肉無力及血清肌氨酸激酶濃度上升，即使停用 statin 類藥物治療仍然存在；肌肉切片檢查顯示無顯著炎症之壞死性肌病；使用免疫抑制劑會改善。
應該告訴患者，如果出現不明原因的肌肉疼痛、壓痛或肌肉無力，尤其是伴有全身不適或發燒現象，或者肌肉徵候與症狀在停用 Rosuvastatin 後仍然存在，就應立即通報醫師。
5.2 肝酵素異常和監測
使用本品可能引起病人肝轉氨酶的持續升高，建議所有病人於起始治療前接受肝功能檢測，並告知病人於治療時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。
建議在開始治療之前，及在開始治療和每次調高劑量後 12 週都要做肝功能檢查，此後還要定期監測 (例如每半年檢查一次)。
服用 HMG-CoA 還原酶抑制劑，包括 Rosuvastatin，會造成血清氨基轉移酵素 [AST(SGOT) or ALT(SGPT)] 升高，在大多數病例，肝功能指數上升是短暫的現象，繼續治療或短暫中斷治療後便會消除或改善。有兩個出現黃疸的病例，在停止治療後便消除，但還不能確定其與 Rosuvastatin 治療的因果關係。在這些臨床試驗中，沒有發生肝衰竭或不可逆肝病之病例。
在安慰劑對照試驗之群體分析中，在服用 Rosuvastatin 的病患中，有 1.1% 其氨基轉移酵素超過正常值上限 (ULN) 之 3 倍以上，而服用安慰劑者有 0.5%。
氨基轉移酵素血清濃度上升的患者應持續接受監測，直到其恢復正常。如果 ALT 或 AST 持續超過 ULN 之 3 倍以上，則建議降低 Rosuvastatin 的劑量或停藥。
Rosuvastatin 應慎用於大量飲酒及 / 或曾經罹患肝病的患者 (參閱【臨床藥理學 (11.2)】)。有活動性肝病或不明原因的血清氨基轉移酵素持續升高之患者禁用 Rosuvastatin。(參閱【禁忌 (4)】)
5.3 併用 Coumarin 類的抗凝血劑
當和抗凝血劑併用時，應該特別注意，因為 Rosuvastatin 會延長 coumarin 類之抗凝血劑使用患者之國際標準凝血酶元時間比 (the prothrombin time/INR) 增加；同時接受 coumarin 類抗凝血劑和 Rosuvastatin 的患者，開始 Rosuvastatin 治療前應測量其 INR，在治療初期也應常常監測 INR，以確保 INR 沒有顯著的改變。(參閱【藥物交互作用 (7.4)】)
5.4 蛋白尿和血尿
在 Rosuvastatin 的臨床試驗計劃中，曾經在接受 Rosuvastatin 治療的患者觀察到纖維素試紙試驗陽性蛋白尿 (dipstick-positive proteinuria) 和微觀血尿 (microscopic hematuria)。比起較低的 Rosuvastatin 劑量或對照之 HMG-CoA 還原酶抑制劑，這種情況較常發生在服用 Rosuvastatin 40 mg 的患者，然而通常是短暫現象，且和腎功能惡化無關。雖然這個發現的臨床意義還未知，對於在例行尿液檢查中，有不明原因、持續性蛋白尿及 / 或血尿之患者，應該要考慮降低 Rosuvastatin 的劑量。
5.5 內分泌效應
醣化血色素 (HbA_{1c}) 上升：病患接受 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statin 類藥品) 治療後，曾有醣化血紅素及 / 或空腹血漿血糖值上升的情況。
使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (包括 Rosuvastatin) 曾有 HbA_{1c} 和空腹血糖值增加的報告 (參閱【不良反應 (6.1)】)。
雖然臨床研究已證實 Rosuvastatin 單獨使用不會降低血漿皮質醇 (cortisol) 基礎濃度，也不會減少損害腎上腺儲量 (adrenal reserve)；但當 Rosuvastatin 和可能會降低內生性類固醇荷爾蒙濃度或活性的藥品併用時 (例如 ketoconazole、spironolactone、cimetidine)，仍需謹慎小心。
5.6 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)。

6.【不良反應】
下列嚴重不良反應會在仿單其他部分詳細討論：
＊橫紋肌溶解伴隨肌球蛋白尿、急性腎衰竭及肌病 (包括肌炎)(參閱【警語和注意事項 (5.1)】)
＊肝臟酵素異常 (參閱【警語和注意事項 (5.2)】)
在有 5,394 個病人，平均為期 15 週的 Rosuvastatin 的對照臨床試驗資料 (安慰劑或有效對照組) 中，有 1.4% 的病人因為不良反應而中斷治療。最常見造成治療中斷的不良反應有：
＊肌肉疼痛
＊腹痛
＊噁心
在 Rosuvastatin 的對照臨床試驗下的 5,394 個病人中，最常通報的不良反應 (發生率≧ 2%) 的有：
＊頭痛
＊肌肉疼痛
＊腹痛
＊衰弱無力
＊噁心
6.1 臨床試驗之經驗 (依文獻記載)
因為臨床試驗之間狀況差異很大，在臨床試驗中觀察到的不良反應不能直接和另一個藥在其臨床試驗中的發生率來比較，而且可能無法反映在實際臨床上的發生率。
在安慰劑對照臨床試驗中有≧ 2% 患者發生的不良反應，以及大於安慰劑組的不良反應列於表 2，這些研究的治療期間都長達 12 週。

表 2. 在安慰劑對照試驗中，≧ 2% 服用 Rosuvastatin 患者發生的不良反應*
以及安慰劑組的不良反應 (% 病人)

不良反應	Rosuvastatin 5 mg N=291	Rosuvastatin 10 mg N=283	Rosuvastatin 20 mg N=64	Rosuvastatin 40 mg N=106	Total Rosuvastatin 5mg-40mg N=744	安慰劑 N=382
頭痛	5.5	4.9	3.1	8.5	5.5	5.0
噁心	3.8	3.5	6.3	0	3.4	3.1
肌肉疼痛	3.1	2.1	6.3	1.9	2.8	1.3
衰弱無力	2.4	3.2	4.7	0.9	2.7	2.6
便秘	2.1	2.1	4.7	2.8	2.4	2.4

* 不良反應是使用 COSTART 慣用術語

其他在臨床試驗中通報之不良反應為腹痛、頭量、過敏反應 (包括皮疹、搔癢、蕁麻疹和血管性水腫)、胰臟炎及類流感症狀。下列異常之生化檢測值有被通報過：纖維素試紙試驗陽性蛋白尿和顯微鏡血尿 (參閱【警語和注意事項 (5.4)】)；肌氨酸激酶升高、氨基轉移酶升高、血糖升高、麩胺酸胜肽轉移酶 (glutamyl transpeptidase) 升高、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 升高、膽紅素 (bilirubin) 升高及甲狀腺機能異常。
在 METEOR 研究裡，有 981 個參加者，其中服用 rosuvastatin 40 mg(n=700) 或安慰劑 (n=281) 的人在平均 1.7 年的服用期間，有 5.6% 服用 Rosuvastatin 的人比上 2.8% 服用安慰劑的人因為藥物不良反應而停止試驗。最常見造成試驗停止的不良反應是：肌肉疼痛、肝臟酵素上升、頭痛和噁心。(參閱【臨床試驗 (13.7)】)
有≧ 2% 患者發生的不良反應，以及大於安慰劑組的不良反應列於表 3。

表 3. 在 METEOR 試驗中，≧ 2% 服用 Rosuvastatin 患者發生的不良反應*
以及安慰劑的不良反應 (% 病人)

不良反應	Rosuvastatin 40 mg N=700	安慰劑 N=281
肌肉疼痛	12.7	12.1
關節痛	10.1	7.1
頭痛	6.4	5.3
頭暈	4.0	2.8
Blood CPK	2.6	0.7
腹痛	2.4	1.8
†ALT>3x ULN	2.2	0.7

* 不良反應是使用 MedDRA 慣用術語
† 常被紀錄為異常檢驗值
CPK : creatine phosphokinase, ULN : upper limit of normal
在 JUPITER 研究，17,802 名受試者接受 rosuvastatin 20 mg (n=8901) 或安慰劑 (n=8901) 治療平均 2 年。不管治療因果關係為何，rosuvastatin 治療組病人因不良反應停用研究藥物的比例高於安慰劑組，分別是 6.6% 和 6.2%。肌肉疼痛是最常導致停止治療的不良反應。
在 JUPITER 研究，服用 rosuvastatin 的病人 (2.8%) 通報糖尿病的頻率高於服用安慰劑的病人 (2.3%)。Rosuvastatin 治療組的平均 HbA_{1c} 值明顯比安慰劑組增加 0.1%。試驗結束時，rosuvastatin 治療組中 HbA_{1c}>6.5% 的病人數明顯高於安慰劑組 (參閱【警語和注意事項 (5.5)】及【臨床試驗 (13.8)】)。
有≧ 2% 患者發生的不良反應，以及大於安慰劑組的不良反應列於表 4。

表 4. 在 JUPITER 試驗中，服用 Rosuvastatin 患者的不良反應*
發生率≧ 2% 且高於服用安慰劑者 (% 病人)

不良反應	Rosuvastatin 20 mg N=8901	安慰劑組 N=8901
肌肉疼痛	7.6	6.6
關節痛	3.8	3.2
便祕	3.3	3.0
噁心	2.4	2.3

* 治療期間出現的不良反應是使用 MedDRA 慣用術語
6.2 10-17 歲小兒患者
在一項對男孩和月經來潮後的女孩所做的對照臨床試驗中，服用 rosuvastatin 的孩童比服用安慰劑的孩童更常有肌酸磷酸激酶 (CK) 血清濃度升高 >10×ULN 的現象。接受 rosuvastatin 治療的 130 名孩童中有 4 人 (3%，2 人接受 10 mg 治療，2 人接受 20 mg 治療)CK 濃度 >10×ULN，而服用安慰劑的 46 名孩童中沒有一人有此現象。(參閱【臨床試驗 (13.6)】和【特殊族群之用法：小兒使用 (8.4)】)。
6.3 上市後不良反應經驗
在 Rosuvastatin 核准上市後，下列不良反應曾被報告過：關節痛、肝炎、黃疸、失憶、血小板減少症、抑鬱、睡眠障礙 (包括失眠和作惡夢)、男性女乳症；因為這些反應是來自於一群不確定數量的群體之自發性報告，所以通常不太可能去評估它發生的頻率或者去建立它和藥物之間的因果關係。
有極少數報告指出，免疫介導的壞死性肌病與使用 statin 類藥物有關 (參閱【警語和注意事項 (5.1)】)。

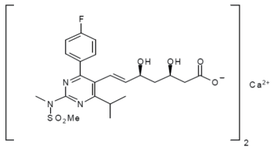
7.【藥物交互作用】依文獻記載
7.1 Cyclosporine
Cyclosporine 會使 rosuvastatin 的暴露量 (AUC) 增加 7 倍，所以在服用 cyclosporine 的病人，Rosuvastatin 的用量不可超過 5 mg 每天一次。(參閱【用法用量】、【警語和注意事項 (5.1)】及【臨床藥理學 (11.2)】)
7.2 Gemfibrozil
Gemfibrozil 顯著的增加 rosuvastatin 的暴露量。由於觀察到肌病 / 橫紋肌溶解的風險增加，所以應避免合併使用 Rosuvastatin 和 gemfibrozil。如果要併用，Rosuvastatin 的用量不可超過 10 mg 每天一次。(參閱【用法用量】及【臨床藥理學 (11.2)】)
7.3 蛋白酶抑制劑
Rosuvastatin 與某些蛋白酶抑制劑與 ritonavir 的組合併用對 rosuvastatin 全身暴露量的影響各有不同。Lopinavir/ritonavir 及 atazanavir/ritonavir 這兩種蛋白酶抑制劑組合會使 rosuvastatin 的暴露量 (AUC) 增加高達 3 倍 (參閱表 5 —【臨床藥理學 (11.2)】)；與這些組合併用時，Rosuvastatin 的劑量不可超過 10 mg 每天一次。Tipranavir/ritonavir 或 fosamprenavir/ritonavir 的組合對 rosuvastatin 暴露量的影響很小，甚至沒有影響。當 rosuvastatin 和蛋白酶抑制劑與 ritonavir 的組合併用時應小心。(參閱【用法用量 (2.5)】、【警語和注意事項 (5.1)】及【臨床藥理學 (11.2)】)。
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。
7.4 Coumarin 類的抗凝血劑
Rosuvastatin 會顯著的增加正在服用 coumarin 類抗凝血劑病人之 INR，所以在同時使用 Rosuvastatin 和 coumarin 類抗凝血劑的期間應該小心監測。併用 Rosuvastatin 和 coumarin 類抗凝血劑的病人，其 INR 應該在服用 Rosuvastatin 之前先檢測，並且在併用的早期，應適度且頻繁的去測量，以確保 INR 沒有被顯著的改變。(參閱【警語和注意事項 (5.3)】及【臨床藥理學 (11.2)】)
7.5 Niacin
當 Rosuvastatin 和 niacin 的血脂調節劑量 (≧ 1 g/ 天) 合併使用時，可能對骨骼肌的風險會增加；處方 Rosuvastatin 時應小心。(參閱【警語和注意事項 (5.1)】)
7.6 Fenofibrate
當 Rosuvastatin 和 fenofibrate 併用時，沒有發現個別藥物有臨床顯著之濃度時間曲線下面積 (AUC) 增高。因知在併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑與 fenofibrates 的治療過程中，發生肌病的風險會增加，處方 Rosuvastatin 和 fenofibrates 時應小心。(參閱【警語和注意事項 (5.1)】及【臨床藥理學 (11.2)】)

8.【特殊族群之用法】依文獻記載
8.1 懷孕
致畸胎作用：懷孕用藥分級 X 級
Rosuvastatin 禁用於懷孕或可能懷孕的婦女，在正常的懷孕過程中，血漿中的膽固醇和三酸甘油酯會升高，而膽固醇的產物對胎兒的成長是必須的。動脈粥狀硬化是一個慢性的過程，而在懷孕時中斷降血脂藥物的使用，應該對原發性高脂血症療法之長期結果的影響不大。(參閱【禁忌 (4)】)
目前在懷孕婦女中，並沒有足夠且適當對照的 Rosuvastatin 臨床試驗。鮮少有報告指出在子宮內暴露 HMG-CoA 還原酶抑制劑會造成胎兒先天異常。在一個回顧評論中，前瞻追蹤約 100 位使用其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑的懷孕婦女裡，先天異常、自發流產、及胎兒死亡 / 死胎的發生率並沒有超過一般大眾預期的發生率；但是這個研究只能排除比背景發生率高 3 ～ 4 倍之先天異常風險，其中 89% 的案例在懷孕前就開始使用藥物，然後於發現懷孕的第一個三個月裡停止用藥。
Rosuvastatin 會通過兔子和大鼠的胎盤。在大鼠中，使用等同於人類治療劑量每天 40 mg Rosuvastatin 的全身暴露量，並沒有致畸胎作用。在人類劑量每天 40 mg 的 10 ～ 12 倍劑量下，仔鼠的存活率降低、雌仔鼠胎兒的體重減輕，並且有延遲骨化的現象。在兔子中，使用等同於人類治療劑量每天 40 mg 的 Rosuvastatin 劑量，仔兔的生存力降低而且母兔的死亡率升高。(參閱【非臨床毒理學 (12.2)】)
孕婦使用 Rosuvastatin 可能會對胎兒造成傷害，患者若在服用 Rosuvastatin 期間懷孕，應告知她本藥對胎兒的潛在危險，以及在懷孕期間繼續使用本藥並無已知的臨床益處。
8.3 授乳婦
目前還不清楚 rosuvastatin 是否會分泌到人類的乳汁中，但是這類藥物中有一個藥物會有小部份進入乳汁。在大鼠中，乳汁中 rosuvastatin 的濃度是血漿中的三倍，但是動物乳汁中的濃度可能無法正確的反映人類乳汁中的濃度。因為這類藥物中的另一個藥物會進入人類乳汁中，而 HMG-CoA 還原酶抑制劑有可能會造成吃奶嬰兒嚴重的不良反應，應該建議欲服用 Rosuvastatin 的婦女不要授乳。(參閱【禁忌 (4)】)
8.4 小兒使用
Rosuvastatin 用於患有異型接合子家族型高膽固醇血症的 10-17 歲病人之安全性和有效性曾在一項 12 週治療期接續 40 週開放標識的對照臨床試驗做過評估。接受 Rosuvastatin 每天 5 mg、10 mg 、及 20 mg 治療的病人，其不良反應大致與接受安慰劑的病人類似 (參閱【不良反應 (6.2)】)。雖然不是所有在成人辨識到的不良反應都曾見於孩童與青少年患者的臨床試驗，這些為成人加註的警語及注意事項在兒童及青少年身上也應列入考慮。
在小兒患者 (10-17 歲)，Rosuvastatin 對生長、體重、BMI(身體質量指數)，或性成熟期沒有可察覺的影響 (參閱【臨床研究 (13.5)】)。青春期少女使用 Rosuvastatin 治療期間應該接受適當避孕方法的輔導 (參閱【特殊族群之用法 (8.1)】)。Rosuvastatin 未在包含青春期前的患者或未滿 10 歲的患者的對照臨床試驗做過研究。大於 20 mg 的劑量未在小兒族群做過研究。
患有同型接合子家族型高膽固醇血症的孩童和青少年的使用經驗僅限於 8 位 (8 歲以上)。在藥物動力學的研究中，有 18 位 (9 個男孩，9 個女孩) 年齡 10 到 17 歲有異型接合子家族型高膽固醇血症的孩童接受單劑量及多劑量口服之 Rosuvastatin。
Rosuvastatin 的最高血漿濃度 (Cmax) 和 AUC 的值和在成人投予相同劑量之下是相似的。
8.5 老年人使用
在臨床試驗使用 Rosuvastatin 的 10,275 名患者中，有 3,159 人 (31%) 是 65 歲以上，698 人 (6.8%) 是 75 歲以上老人。在這些族群和其他比較年輕的族群之間，沒有顯著的安全性及有效性的差異，另外在其他臨床報告經驗中，老年人和年輕人之間並沒有可辨識的反應差異，但是不能排除某些高齡病患會有較為敏感的反應。
老年病患對肌病者的風險較高，所以應該小心使用 Rosuvastatin。(參閱【警語和注意事項 (5.1)】，【臨床藥理學 (11.2)】)
8.6 腎功能不全
輕至中度腎功能不全 (CL_{cr} ≧ 30mL/min/1.73m^2) 不會影響 rosuvastatin 的暴露量；但重度腎功能不全 (CL_{cr}<30mL/min/1.73m^2) 且未接受血液透析者，rosuvastatin 的暴露量會增加達臨床有意義的程度；有重度腎功能不全但不需要血液透析的病患，必須調整 Rosuvastatin 的劑量。(參閱【用法用量】、【警語和注意事項 (5.1)】及【臨床藥理學 (11.3)】)。
8.7 肝功能不全
Rosuvastatin 禁用於活動性肝病患 (包括無法解釋之持續性的氨基轉移酵素之上升)；慢性酒精性肝病會造成 rosuvastatin 的暴露量增加，Rosuvastatin 應小心使用於這些病人。(參閱【禁忌 (4)】、【警語和注意事項 (5.2)】及【臨床藥理學 (11.2)】)
8.8 亞洲病患
藥動學研究顯示亞洲人的中位數暴露量大約比白種人對照組高出 2 倍，在亞洲病患中，Rosuvastatin 需調整劑量。(參閱【用法用量】及【臨床藥理學 (11.2)】)

9.【過量】
本藥過量沒有特定的治療方法，必須依照患者的症狀加以治療，必要時可使用支持性療法。血液透析不會顯著促進 rosuvastatin 的清除。

10.【成分描述】

Rosuvastatin (rosuvastatin calcium) 是一種合成降血脂劑，Rosuvastatin calcium 的化學名是 bis[(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl (methylsulfonyl) amino] pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid] calcium salt ，結構式如下：



Rosuvastatin calcium 的實驗式為 $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2Ca$，分子量為 1001.14，Rosuvastatin calcium 是白色非結晶粉末，略溶於水及甲醇，微溶於乙醇中。Rosuvastatin 是親水性化合物，pH 值等於 7.0 時，正辛醇 - 水 (octanol/water) 分配係數是 0.13。

Rosulator F.C. Tablet 5 mg 口服錠含有 5 mg 的 rosuvastatin，以及下列非活性成分：每個錠劑含有 Microcrystalline cellulose，Lactose，Sodium Starch Glycolate，Polyvinyl Pyrrolidone K30，Low Substituted Hydroxypropyl Cellulose，Silicon Dioxide，Sodium Carbonate，Corn Starch，Talc，Opadry II White，Ferric Oxide Yellow，Red Iron Oxide。

11.【臨床藥理學】依文獻記載

11.1 作用機轉

Rosuvastatin 是 HMG-CoA 還原酶的選擇性競爭抑制劑；這個還原酶是使 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A 轉變為 mevalonate 的速率決定酵素，而 mevalonate 乃是膽固醇的前驅物。動物活體研究與在培養動物及人類細胞進行研究的體外試驗顯示，rosuvastatin 被攝取進入肝臟的比率很高，對肝臟的作用也有選擇性，而肝臟是它降低膽固醇的目標器官。體內和體外研究顯示，rosuvastatin 在兩方面產生它降低血脂的效果。第一，增加肝細胞表面的低密度脂蛋白受體數目，促進低密度脂蛋白的攝取及分解代謝。第二，抑制極低密度脂蛋白在肝臟的合成，進而減少極低密度脂蛋白和低密度脂蛋白粒子的總數。

11.2 藥物動力學

● **吸收：**在人體進行的臨床藥理學研究顯示，口服給藥後約 3-5 小時可達 rosuvastatin 的最高血漿濃度。Rosuvastatin 的 C_{max} 和 AUC 大致與其劑量成正比。Rosuvastatin 的絕對生體可用率約為 20%。

Rosuvastatin 與食物併服並不影響 rosuvastatin 的 AUC。

Rosuvastatin 的血漿濃度不會因為在早上或晚上投藥而有差別。

● **分布：**Rosuvastatin 的平均分佈體積約為 134 公升，有 88% 的 rosuvastatin 會與血漿蛋白質結合，主要是與白蛋白 (albumin) 結合。這種結合是可逆的，且與血漿濃度無關。

● **代謝：**Rosuvastatin 的代謝有限，以放射線標記的投與劑量中約有 10% 是以代謝產物的形式回收。主要代謝產物為 N-desmethyl rosuvastatin，主要是經由細胞色素 P450 2C9 代謝產生的，體外試驗證明 N-desmethyl rosuvastatin 對 HMG-CoA 還原酶抑制活性大概是 rosuvastatin 的 $\frac{1}{6}$ ～ $\frac{1}{2}$。總體而言，抑制血漿 HMG-CoA 還原酶的活性約有 90% 以上是來自於 rosuvastatin。

● **排泄：**口服投藥後，rosuvastatin 及其代謝產物主要由糞便排出 (90%)。Rosuvastatin 的血漿排除半衰期約為 19 小時。

投與靜脈注射劑量後，全身清除率約有 28% 經由腎臟排除，72% 經由肝臟排除。

特殊族群：

● **種族：**一項族群藥動學分析顯示，在白種人、拉丁裔美國人及黑人或非裔加勒比海人等族群之間，藥動學並沒有臨床相關的差異。然而，藥動學研究 (包括一項在美國進行的研究) 顯示，亞洲人的中位數暴露量 (AUC 和 C_{max}) 大概都比白種人對照組高出 2 倍。

● **性別：**男女之 rosuvastatin 的血漿濃度沒有差異。

● **老年人：**在非老年人和老年人 (≥65 歲) 之間，rosuvastatin 的血漿濃度沒有差別。

● **腎功能不全：**輕至中度腎功能不全 (CL_{cr}≥30mL/min/1.73m^2) 對 rosuvastatin 的血漿濃度沒有影響；但重度腎功能不全 (CL_{cr}<30mL/min/1.73m^2) 且未接受血液透析受試者，其 rosuvastatin 的血漿濃度比健康的志願者 (CL_{cr}>80mL/min/1.73m^2) 高出 3 倍，達到有臨床意義的程度。

● **血液透析：**長期接受血液透析的患者，其 rosuvastatin 穩定狀態血漿濃度 (steady-state plasma concentration) 約比腎功能正常的健康志願者高出約 50%。

● **肝功能不全：**在慢性酒精性肝病患者，rosuvastatin 的血漿濃度呈現適度升高；在 Child-Pugh A 級患者，其 C_{max} 和 AUC 分別比肝功能正常的患者高出 60% 和 5%；在 Child-Pugh B 級患者，其 C_{max} 和 AUC 分別比肝功能正常的患者高出 100% 和 21%。

藥物交互作用

Rosuvastatin 藉由細胞色素 P450 3A4 代謝來清除並沒有達到一個具臨床意義的程度。Rosuvastatin 是某些轉運蛋白的受質，包括肝臟攝取的轉運蛋白——有機陰離子轉運蛋白 1B1(OATP1B1) 和排出轉運蛋白——乳癌抗拒蛋白 (BCRP)。Rosuvastatin 與這些轉運蛋白的抑制劑 (如 cyclosporine，某些 HIV 蛋白酶抑制劑) 同時服用可能會導致 rosuvastatin 的血漿濃度升高，增加肌病的風險 (參閱【用法用量】)。

表 5. 合併投予之藥物對 Rosuvastatin 之全身暴露量的效果

合併投予之藥物與給藥方式	Rosuvastatin		
	劑量 (mg)*	AUC 的改變 **	C_{max} 的改變 **
Cyclosporine － stable dose required (75mg-200mg BID)	10 mg QD for 10 days	↑ 7.1-fold†	↑ 11-fold†
Atazanavir/ritonavir combination 300mg/100mg QD for 8 days	10 mg	↑ 3.1-fold†	↑ 7-fold†
Lopinavir/ritonavir combination 400mg/100mg BID for 17 days	20 mg QD for 7 days	↑ 2.1-fold†	↑ 5-fold†
Gemfibrozil 600mg BID for 7 days	80 mg	↑ 1.9-fold†	↑ 2.2-fold†
Eltrombopag 75mg QD, 5 days	10 mg	↑ 1.6-fold	↑ 2-fold
Darunavir 600mg/ritonavir 100mg BID, 7 days	10 mg QD for 7 days	↑ 1.5-fold	↑ 2.4-fold
Tipranavir/ritonavir combination 500mg/200mg BID for 11 days	10 mg	↑ 26%	↑ 2-fold
Dronedarone 400mg BID	10 mg	↑ 1.4-fold	
Itraconazole 200mg ,for 5 days	10 mg or 80 mg	↑ 39% ↑ 28%	↑ 36% ↑ 15%
Ezetimibe 10mg QD, 14 days	10 mg QD for 14 days	↑ 1.2-fold	
Fosamprenavir/ritonavir 700mg/100mg BID for 7 days	10 mg	↑ 8%	↑ 45%
Fenofibrate 67mg TID for 7 days	10 mg	←→	↑ 21%
Rifampicin 450mg QD, 7 days	20 mg	←→	
Aluminum & magnesium hydroxide combination antacid Administered simultaneously (同時投予) Administered 2 hours apart (間隔 2 小時後投予)	40 mg 40 mg	↓ 54%† ↓ 22%	↓ 50%† ↓ 16%
Ketoconazole 200mg BID for 7 days	80 mg	↑ 2%	↓ 5%
Fluconazole 200mg QD for 11 days	80 mg	↑ 14%	↑ 9%
Erythromycin 500mg QID for 7 days	80 mg	↓ 20%	↓ 31%

* 單一劑量，除非特別註明

** 平均比值 (含 / 不含併用藥物，無變化 = 1-fold) 或 % 變化 (含 / 不含併用藥物，無變化 =0%)；↑ 和 ↓ 兩種符號分別代表暴露量增加及減少

† 具臨床意義 (參閱【用法用量 (2)】和【警語和注意事項 (5)】)

表 6. Rosuvastatin 對所併用之另一藥物的全身暴露量的效果

Rosuvastatin 給藥方式	併用的藥物		
	名稱和劑量	AUC 的改變	C_{max} 的改變
40 mg QD for 10 days	Warfarin* 25 mg single dose	R-Warfarin ↑ 4% S-Warfarin ↑ 6%	R-Warfarin ↓ 1% S-Warfarin 0%
40 mg QD for 12 days	Digoxin 0.5 mg single dose	↑ 4%	↑ 4%
40 mg QD for 28 days	Oral Contraceptive (ethinyl estradiol 0.035 mg & norgestrel 0.180, 0.215 and 0.250 mg) QD for 21 Days	EE ↑ 26% NG ↑ 34%	EE ↑ 25% NG ↑ 23%

EE = ethinyl estradiol, NG = norgestrel

* 臨床有意義之藥效學效果 (參閱【警語和注意事項 (5.4)】)

11.3 藥物基因體學

HMG-CoA 還原酶抑制劑 (包括 rosuvastatin) 的動向，涉及 OATP1B1 和其他轉運蛋白。曾有報告指出，在非常小的患者群 (n=3-5) 中，有較高的 rosuvastatin 血中濃度，這些患者複製 OATP1B1(SLCO1B1 521T>C) 的基因有 2 個功能減小的對偶基因 (alleles)。這個基因型 (即 SLCO1B1 521 C/C) 在大多數種族 / 民族群體的頻率一般低於 5%。這種多型性對 rosuvastatin 的療效和 / 或安全性的影響尚未確立。應該根據患者的反應和耐受性調整劑量。

12.【非臨床毒理學】依文獻記載

12.1 致癌性、致突變性及損害生育力

一項在大鼠進行的 104 週致癌性研究以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 2、20、60 或 80 mg。結果發現雌鼠在每天每公斤 80 mg 的劑量下 (根據 AUC，全身暴露量為人類服用每天 40 mg 暴露量的 20 倍)，子宮基質息肉的發生率明顯增加；在較低劑量下並無息肉發生率增加的現象。

一項在小鼠進行的 107 週致癌性研究以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 10 、60 或 200 mg，結果發現在每天每公斤 200 mg 的劑量下 (根據 AUC，全身暴露量為人類每天 40 mg 的 20 倍)，肝臟腺瘤 / 癌症的發生率增加；但在較低劑量下並無肝細胞腫瘤發生率增加的現象。

在以傷寒桿菌 (Salmonella typhimurium) 及大腸桿菌 (Escherichia coli) 進行的 Ames 試驗、小鼠淋巴瘤試驗 (the mouse lymphoma assay) 及中國倉鼠肺細胞的染色體畸變試驗 (the chromosomal aberration assay) 中，rosuvastatin 無論是否經過代謝活化，都不會引發突變或染色體分裂；Rosuvastatin 在小鼠活體微核試驗 (in vivo mouse micronucleus test) 中呈陰性。

在大鼠生育力研究中，以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 5、15、50 mg，雄大鼠從交配前 9 週到交配期接受 rosuvastatin，雌大鼠從交配前 2 週、交配期、一直到懷孕期第 7 天接受 rosuvastatin；在 rosuvastatin 每天每公斤 50 mg 的劑量下 (根據 AUC 比較，全身暴露量高達人類服用每天 40 mg 暴露量的 10 倍)，並未觀察到對生育力的不良影響。在接受 rosuvastatin 每天每公斤 30 mg 達一個月的狗身上，觀察到睪丸有精子巨細胞 (spermatidic giant cells)。在接受 rosuvastatin 每天每公斤 30 mg 達六個月的猴子身上，除了細精管上皮形成空泡之外，也觀察到精子巨細胞。根據體表面積的比較，在狗和猴子的暴露量分別是人類服用每天 40 mg 暴露量的 20 倍和 10 倍；在其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑也見到類似的情形。

12.2 動物毒理學及 / 或藥理學

胚胎 － 胎兒的成長：

Rosuvastatin 會通過胎盤，對懷孕 16 天的大鼠以胃管經口餵食 rosuvastatin 每公斤 25 mg 的單一劑量後，胎兒組織和羊水的 rosuvastatin 濃度分別是母體血漿濃度的 3% 和 20%。對懷孕 18 天的兔子以胃管經口餵食 rosuvastatin 每公斤 1 mg 的單一劑量後，觀察到較高的胎兒組織分佈 (母體血漿濃度的 25%)。

對雌大鼠在交配前直到交配後第 7 天以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 5、15、50 mg。結果接受高劑量的雌大鼠 (根據 AUC 比較，全身暴露量是人類服用每天 40 mg 暴露量的 10 倍)，胎兒有體重減輕 (雌仔鼠) 及延遲骨化的現象。

一項研究從大鼠懷孕期第 7 天直到授乳期第 21 天 (斷奶) 以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 2、10、50 mg。每天每公斤 50 mg 治療組 (根據體表面積比較，全身暴露量 ≥ 人類服用每天 40 mg 暴露量的 12 倍) 的仔鼠存活率降低。

從兔子懷孕期第 6 天直到授乳期第 18 天 (斷奶) 以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 0.3、1、3 mg(根據體表面積比較，全身暴露量等於人類服用每天 40 mg 的暴露量)，結果觀察到胎兒生存能力減弱及母體死亡。

對大鼠投與 ≤rosuvastatin 每天每公斤 25 mg 的劑量不會形成畸胎，對兔子投與 ≤rosuvastatin 每天每公斤 3 mg 的劑量也不會形成畸胎 (根據 AUC 或體表面積比較，全身暴露量分別等於人類服用每天 40 mg 的暴露量)。

中樞神經系統毒性：

在曾接受其他幾種 HMG-CoA 還原酶抑制劑處置的狗身上，觀察到中樞神經系統血管病灶，其特徵是血管周圍出血、水腫及單核細胞浸潤血管周圍間隙。一種化學結構類似 HMG-CoA 還原酶抑制劑的藥，曾在血漿濃度高於人類服用最高建議劑量的平均藥品濃度 30 倍的劑量下，以一種與劑量相關的方式，使臨床狀況正常的狗發生視神經變性 (視網膜膝狀體纖維瓦勒氏變性 [Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers])。在一隻以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 90 mg(根據 AUC 比較，全身暴露量是人類服用每天 40 mg 暴露量的 100 倍)，第 24 天於垂死時處死的母狗觀察到脈絡叢 (choroid plexus) 組織間隙水腫、出血及局部壞死。在以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 6 mg(根據 AUC 比較，全身暴露量是人類服用每天 40 mg 暴露量的 20 倍)52 週的狗有觀察到角膜混濁。在以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 30 mg(根據 AUC 比較，全身暴露量是人類服用每天 40 mg 暴露量的 60 倍)12 週的狗觀察到白內障。在以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 90 mg(根據 AUC，全身暴露量是人類服用每天 40 mg 暴露量的 100 倍) 治療 4 週的狗觀察到視網膜發育不全和視網膜喪失。以 ≤ 每天每公斤 30 mg 的劑量 (根據 AUC 比較，全身暴露量 ≤ 人類服用每天 40 mg 暴露量的 60 倍) 治療長達一年後，視網膜未出現異狀。

13.【臨床試驗】依文獻記載

13.1 高脂血症與混合型高脂血症

Rosuvastatin 可降低高脂血症及混合型高脂血症患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脂蛋白元 B、非高密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯，並增加高密度脂蛋白膽固醇。

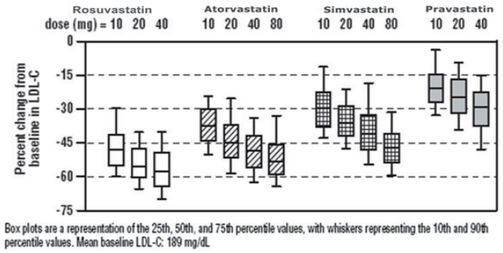
劑量範圍研究：一項對高脂血症患者進行的多中心、雙盲、安慰劑對照、劑量反應研究顯示，Rosuvastatin 每天一次的方式投與 6 週，在劑量範圍內皆可顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、非高密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白元 B(表 7)。

表 7. Rosuvastatin 用於高脂血症患者的劑量反應
(第 6 週時校正後相較於基期的平均百分比變化)

劑量	人數	總膽固醇	低密度脂蛋白膽固醇	非高密度脂蛋白膽固醇	脂蛋白元 B	三酸甘油酯	高密度脂蛋白膽固醇
安慰劑	13	-5	-7	-7	-3	-3	3
5	17	-33	-45	-44	-38	-35	13
10	17	-36	-52	-48	-42	-10	14
20	17	-40	-55	-51	-46	-23	8
40	18	-46	-63	-60	-54	-28	10

有效藥品對照研究：一項多中心、開放性、劑量反應研究，在 2,240 名高脂血症或混合型高脂血症患者中，比較 Rosuvastatin 與 atorvastatin、simvastatin、pravastatin 等 HMG-CoA 還原酶抑制劑的效果。隨機分配後，患者接受 Rosuvastatin、atorvastatin、simvastatin 或 pravastatin 每天一次治療 6 週 (圖 1 與表 8)。

圖 1. 第 6 週時 Rosuvastatin、Atorvastatin、Simvastatin 及 Pravastatin 劑量在高脂血症或混合型高脂血症患者中造成的低密度脂蛋白膽固醇百分比變化



Box plots are a representation of the 25th, 50th, and 75th percentile values, with whiskers representing the 10th and 90th percentile values. Mean baseline LDL-C: 189 mg/dL

盒狀圖代表第 25、第 50 和第 75 百分位數，鬚代表第 10 和第 90 百分位數。

平均基期低密度脂蛋白膽固醇濃度：189 mg/dL

表 8. 各治療組低密度脂蛋白膽固醇從基期至第 6 週的百分比變化 (LS means*)
(每組樣本數範圍：156-167 人)

	治療每日劑量			
治療	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Rosuvastatin	-46*†	-52†	-55††	--
Atorvastatin	-37	-43	-48	-51
Simvastatin	-28	-35	-39	-46
Pravastatin	-20	-24	-30	--

* 對應的標準誤差約 1.00

†Rosuvastatin 10 mg 降低低密度脂蛋白膽固醇的效果明顯大於 atorvastatin 10 mg; pravastatin 10 mg、20 mg、40 mg；simvastatin 10 mg、20 mg、40 mg(p<0.002)。

††Rosuvastatin 20 mg 降低低密度脂蛋白膽固醇的效果明顯大於 atorvastatin 20 mg、40mg；pravastatin 20 mg、40 mg；simvastatin 20 mg、40 mg、80 mg (p<0.002)。

††Rosuvastatin 40 mg 降低低密度脂蛋白膽固醇的效果明顯大於 atorvastatin 40mg；pravastatin 40 mg；simvastatin 40 mg、80mg(p<0.002)。

13.2 異型接合子家族型高膽固醇血症

有效藥品對照研究：在一項對異型接合子家族型高膽固醇血症患者 (基期平均低密度脂蛋白濃度為 291) 進行的研究中，患者隨機接受 Rosuvastatin 20 mg 或 atorvastatin 20 mg 治療。以 6 週的間隔增加劑量。兩組在各劑量時其低密度脂蛋白膽固醇都顯著降低 (表 9)。

表 9. 低密度脂蛋白膽固醇相較於基期的平均百分比變化

		Rosuvastatin (n=435) LS Means * (95%CI)	Atorvastatin(n=187) LS Means (95%CI)
第 6 週	20 mg	-47% (-49%, -46%)	-38% (-40%, -36%)
第 12 週	40 mg	-55% (-57%, -54%)	-47% (-49%, -45%)
第 18 週	80 mg	NA	-52% (-54%, -50%)

* LS Means 是以基期低密度脂蛋白校正後的最小均方值。

13.3 高三酸甘油酯血症

劑量 - 反應研究：一項對基期三酸甘油酯濃度為 273-817 mg/dL 的患者進行的雙盲、安慰劑對照劑量反應研究顯示，Rosuvastatin 每天一次 (5-40 mg) 投與 6 週可顯著降低血清三酸甘油酯濃度 (表 10)。

表 10. Rosuvastatin 用於原發性高三酸甘油酯血症患者 6 週之劑量反應相較於基期的中位數 (最小值、最大值) 百分比變化

劑量	安慰劑 N=26	Rosuvastatin 5 mg N=25	Rosuvastatin 10 mg N=23	Rosuvastatin 20 mg N=27	Rosuvastatin 40 mg N=25
三酸甘油酯	1(-40, 72)	-21(-58, 38)	-37(-65, 5)	-37(-72,11)	-43(-80,-7)
非高密度脂蛋白膽固醇	2(-13, 19)	-29(-43, -8)	-49(-59,-20)	-43(-74,-12)	-51(-62, -6)
極低密度脂蛋白膽固醇	2(-36, 53)	-25(-62, 49)	-48(-72,14)	-49(-83, 20)	-56(-83, 10)
總膽固醇	1(-13, 17)	-24(-40, -4)	-40(-51,-14)	-34(-61,-11)	-40(-51, -4)
低密度脂蛋白膽固醇	5(-30, 52)	-28(-71, 2)	-45(-59, 7)	-31(-66, 34)	-43(-61, -3)
高密度脂蛋白膽固醇	-3(-25, 18)	3(-38, 33)	8(-8, 24)	22(-5, 50)	17(-14, 63)

13.4 原發性 β 血脂蛋白異常 (III 型高乳糜粒血症)

在一項隨機、多中心、雙盲交叉試驗，32 名患有原發性 β 血脂蛋白異常 (III 型高脂蛋白血症) 的病人 (27 人有 ε 2/ε 2，4 人有脂蛋白元 E 基因突變 [Arg145Cys]) 進入 6 週的飲食導入期，接受 NCEP 治療式生活方式改變 (TLC) 飲食。在飲食導入期之後，病人隨機接受 6 週的系列治療連同 TLC 飲食控制：rosuvastatin 10 mg 隨後 rosuvastatin 20 mg 或 rosuvastatin 20 mg 隨後 rosuvastatin 10 mg。Rosuvastatin 降低非高密度脂蛋白膽固醇 (主要終點) 和循環中殘粒脂蛋白的濃度。結果顯示於下表。

表 11. 原發性 β 血脂蛋白異常 (III 型高乳糜粒血症) 患者使用 Rosuvastatin 10 mg 及 20 mg 6 週後對血脂的效果，相較於基期的中位數百分比變化 (95% CI)(N=32)

	基期中位數 (mg/dL)	相較於基期的中位數百分比變化 (95% CI) Rosuvastatin 10mg	相較於基期的中位數百分比變化 (95% CI) Rosuvastatin 20mg
總膽固醇	342.5	-43.3 (-46.9, -37.5)	-47.6 (-51.6, -42.8)
三酸甘油酯	503.5	-40.1 (-44.9, -33.6)	-43.0 (-52.5, -33.1)
非高密度脂蛋白膽固醇	294.5	-48.2 (-56.7, -45.6)	-56.4 (-61.4, -48.5)
極低密度脂蛋白膽固醇 + 中密度脂蛋白膽固醇	209.5	-46.8 (-53.7, -39.4)	-56.2 (-67.7, -43.7)
低密度脂蛋白膽固醇	112.5	-54.4 (-59.1, -47.3)	-57.3 (-59.4, -52.1)
高密度脂蛋白膽固醇	35.5	10.2 (1.9, 12.3)	11.2 (8.3, 20.5)
脂蛋白殘粒膽固醇 (RLP-C)	82.0	-56.4 (-67.1, -49.0)	-64.9 (-74.0, -56.6)
脂蛋白元 E (Apo E)	16.0	-42.9 (-46.3, -33.3)	-42.5 (-47.1, -35.6)

13.5 同型接合子家族型高膽固醇血症

劑量調整的研究：一項開放性，強迫測試劑量試驗，以 6 週的時間間隔，評估 40 名同型接合子家族型高膽固醇血症患者 (n=40, 8-63 歲) 對 Rosuvastatin 20-40 mg 的反應。整個群體的低密度脂蛋白膽固醇平均比基期值降低 22%。大約三分之一患者在劑量從 20 mg 提高到 40 mg 以後，低密度脂蛋白膽固醇進一步降低了 6% 以上。在 27 名低密度脂蛋白膽固醇至少降低 15% 的患者中，低密度脂蛋白膽固醇平均降低了 30%(中位數降低 28%)。在 13 名低密度脂蛋白膽固醇降低 <15% 的患者當中，有 3 人低密度脂蛋白膽固醇不變或升高。而在 5 名沒有低密度脂蛋白受體的患者中，有 3 人低密度脂蛋白膽固醇降低 15% 以上。

13.6 患有異型接合子家族型高膽固醇血症的小兒患者

在一項為期 12 週的雙盲、隨機、多中心、安慰劑對照試驗中，176 名患有異型接合子家族型高膽固醇血症的孩童和青少年 (97 名男孩與 79 名女孩) 被隨機分配接受每天 5、10 或 20mg 的 rosuvastatin 或安慰劑治療。患者年齡是 10-17 歲 (年齡中位數 13 歲)，約有 30% 病人是 10-13 歲，各約有 17%、18%、40% 及 25% 病人的 Tanner 分期是 II、III、IV、及 V 期。女孩至少已月經來潮一年，基期平均低密度脂蛋白膽固醇濃度為 233mg/dL(範圍：129-399)。在 12 週雙盲期之後的 40 週開放標識劑量調整期間，所有的患者 (n=173) 接受每天 5mg、10mg 或 20mg 的 rosuvastatin。

與安慰劑相比，各種劑量的 rosuvastatin 顯著降低了低密度脂蛋白膽固醇 (主要療效指標)、總膽固醇及脂蛋白元 B 的濃度，結果列於表 12。

表 12. Rosuvastatin 對患有異型接合子家族型高膽固醇血症的 10-17 歲小兒患者的降血脂效果 (從基期至第 12 週的最小平方百分比變化)

劑量 (mg)	N	低密度脂蛋白膽固醇	高密度脂蛋白膽固醇	總膽固醇	三酸甘油酯	脂蛋白元 B
安慰劑	46	-1%	+7%	0%	-7%	-2%
5	42	-38%	+4%[b]	-30%	-13%[b]	-32%
10	44	-45%	+11%[b]	-34%	-15%[b]	-38%
20	44	-50%	+9%[b]	-39%	-16%[b]	-41%

[a] 中位數百分比變化

[b] 與安慰劑的差異不具統計意義

在 12 週雙盲治療期結束時，達到低密度脂蛋白膽固醇低於 110 mg/dL (2.8 mmol/L) 目標的病人百分比為：安慰劑 0%，rosuvastatin 5 mg 12%，rosuvastatin 10 mg 41%，rosuvastatin 20 mg 41%。就 40 週開放標識治療期而言，71% 病人的劑量調高至 20 mg 的最大劑量，41% 病人達成低密度脂蛋白膽固醇低於 110 mg/dL 的目標。自重年啟用 rosuvastatin 以降低成年期致病率和死亡率的長期療效尚未確立。

13.7 METERO study 之結果

在血管內膜中層厚度 (Intima Media Thickness) 測量效果：在一個評估 Rosuvastatin 40 mg 的研究 (METERO) 中，在有升高之低密度脂蛋白膽固醇，低風險之症狀性冠狀動脈疾病 (Framingham risk<10% over ten years) 而且是無臨床症狀之動脈粥狀硬化的病人身上，Rosuvastatin 在頸動脈粥狀硬化的治療效果以 B-mode 超音波攝影 (ultrasonography) 來評估，以頸動脈內膜中層厚度 (carotid Intima Media Thickness, cIMT) 作為評估依據；在這個雙盲、安慰劑對照的臨床研究中，984 個病患被隨機分配 (其中共 876 個病患被分析)，其中服用 Rosuvastatin 40 mg 一天一次的人數比上安慰劑組的比例是 5:2；使用頸動脈壁的超音波圖像 (ultrasonograms) 來決定每個病人從基期到 2 年之間，在 12 個測量片段之最大 cIMT 年平均變化率 (annualized rate of change); 在分析的 12 個頸動脈片段之最大 cIMT，使用 Rosuvastatin 及安慰劑治療的病人之間的估計變化差異為 -0.0145 mm/year (95%CI -0.0196, -0.0093; p<0.0001)。

從基期算起，安慰劑組的年平均變化率為 +0.0131 mm/year (p<0.0001)，而 Rosuvastatin 治療組的年平均變化率為 -0.0014 mm/year (p=0.32)。

在 Rosuvastatin 治療組的個別病人當中，有 52.1% 的病人顯示沒有疾病惡化 (定義為負的年均變化率)，比上 37.7% 的安慰劑組病人。

【不相容性】

無

【保存期限】

參閱外包裝

【特殊儲存注意事項】

置於原始包裝內，儲存於 30℃以下

【包裝大小】

參閱外包裝

【包裝】

2-1000 錠塑膠瓶裝、PTP 鋁箔盒裝

【使用與處理說明】

無特殊要求

十全實業股份有限公司

南投縣南投市南崗工業區仁和路 27 號

電　　話：(049)2254221-3

傳　　真：(049)2254617

服務專線：(049)2254615

訂購專線：0800-491666