

邁舒平膜衣錠10毫克

Rosuvastatin Mylan 10mg

(Rosuvastatin 10 mg Film coated Tablets)

衛部藥輸字第 026497 號

【成份】Each F.C. tablet contains : 10.4 mg Rosuvastatin calcium eq to Rosuvastatin 10 mg

【適應症】高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症。

說明

Rosuvastatin適用於：

- 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(不含異形接合子家族型)及混合型高脂血症。(Fredrickson II a型及II b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)、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)；
- 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)；
- 3.原發性β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脂蛋白異常(III型高乳糜粒血症)的病人。

- 4.作為其他降低血脂治療(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，降低血脂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(TCL)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5界定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畫 (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/d	≥ 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 若無法藉由治療式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矯正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(4.5 mmol/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 - [0.2× (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(>4.5 mmol/L)的患者來說，這個公式準確度較低，應該用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。

【用法用量】(依文獻記載) 本藥須由醫師處方使用。

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低膽固醇飲食控制，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(不含異形接合子家族型)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10mg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。

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應作為其他降低血脂治療(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。

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暴露量可能比白人高(參閱[醫語]：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)。

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[醫語和注意事項]和[藥品交互作用])。對於使用lopinavir及ritonavir或atazanavir及ritonavir的患者，ROSUVASTATIN的劑量應以10mg每天一次為限(參閱[醫語和注意事項]和[藥品交互作用])。

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[醫語]：肌病/橫紋肌溶解；[注意事項]：藥品交互作用)。

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(CLcr<30 mL/min/1.73m²)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)。

【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、瘙癢、蕁麻疹和血管性水腫。(參閱[不良反應])

•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[醫語及注意事項])

•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物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建立；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]及[非臨床毒理學])

•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乳的嬰兒造成嚴重的不良反應，所以應避免使用Rosuvastatin治療的婦女不要餵母乳。(參閱[特殊族群])

【醫語及特殊使用注意事項】(依文獻記載)

1. 骨髓肌肌廢

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]和[藥物交互作用])

當肌酸酐激酶(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酸酐濃度上升，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、痠痛或肌肉無力，尤其是伴有全身不適或發燒現象，就應立即通報醫師。

2. 肝酵素異常和監測

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治療的結果關係。在這些臨床試驗中，沒有發生肝衰竭或不可逆肝病的病例。

在安眠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UTN之3倍以上，則是應降低Rosuvastatin的劑量或停藥。

Rosuvastatin應慎用於大量飲酒及/或曾經罹患肝病的病患(參閱[臨床藥理學])。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應服用Rosuvastatin。(參閱[禁忌])

3. 併用Coumarin類的抗凝血劑

當和抗凝劑併用時，應該特別注意，因為Rosuvastatin會延長coumarin類之抗凝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])

4. 蛋白尿和血尿

在Rosuvastatin的臨床試驗計畫中，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 40mg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. 內分泌效應

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])。雖然臨床研究已證實Rosuvastatin單獨使用不會降低血糖皮質醇(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ketonazole、spironolactone、cimetidine)，仍應謹慎小心。

【不良反應】(依文獻記載)

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[醫語和注意事項])

•肝臟酵素異常(參閱[醫語和注意事項])

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、痠痛、軀心」

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、痠痛、衰弱無力、軀心」

1. 臨床試驗之經驗

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，而且可能無法反應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，以及大於或等於安慰劑組的不良反應列於表1，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*以及安慰劑的不良反應(%病人)

不良反應	ROSUVASTATIN 5mg N=291	ROSUVASTATIN 10mg N=283	ROSUVASTATIN 20mg N=64	ROSUVASTATIN 40mg N=106	Total ROSUVASTATIN 5mg -40 mg N=744	安慰劑 N=382
頭痛	5.5	4.9	3.1	8.5	5.5	5.0
軀心	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慣用語

其他在臨床試驗中通報之不良反應為腰痛、頭暈、過敏反應(包括皮疹、瘙癢、蕁麻疹和血管性水腫)、胰臟炎及頻流症狀。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[醫語和注意事項])；肌酸酐激酶升高、氨基轉移酵素升高、血糖升高、鉍酸酐狀尿轉磷酸升高(glutamyl transpeptidase)、鹼性磷酸酶、血清磷轉移素升高、血紅素(bilirubin)升高及甲狀腺機能異常。

在METEOR研究裡，有981個服用者，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、頭痛和軀心。(參閱[臨床試驗])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
腰痛	2.4	1.8
†ALT > 3 x ULN	2.2	0.7

*不良反應是使用MedDRA慣用語

†常被記錄為異常檢驗值

CPK : creatine phosphokinase; ULN : upper limit of normal

在JUPITER研究，17,802名受試者接受Rosuvastatin 20mg (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%。

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}值明顯比安慰劑組高0.1%。試驗結束時，Rosuvastatin治療組中HbA_{1c}>6.5%的病人明顯高於安慰劑組(參閱[醫語和注意事項]及[臨床試驗])。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 N=8901
肌肉疼痛	7.6	6.6
關節痛	3.8	3.2
便秘	3.3	3.0
軀心	2.4	2.3

*治療期間出現的不良反應是使用MedDRA慣用語

2. 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、失眠、血小板減少症、抑鬱、睡眠障礙(包括失眠和作惡夢)、男性乳房症；因為這些反應是一種慢性的過程，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效果的影響不大。(參閱[禁忌])

目前懷孕婦女中，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暴露HMG-CoA還原酶抑制劑會造成胎兒先天異常。在一個回顧性研究中，前置追蹤約100位使用過HMG-CoA還原酶的懷孕婦女裡，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三個月內發生率3-4倍之先天異常風險，且其中89%的案例在懷孕前就開始使用藥物，然後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，並沒有致畸作用。在人類劑量每天40 mg的治療劑量下，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 Rosuvastatin的劑量，仔兔的生存力降低且母兔的死亡率升高。(參閱[非臨床毒理學])

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。

2. 授乳婦

目前還不清楚Rosuvastatin是否會分泌到乳類的乳汁中，但是這個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地反應人類乳汁中的濃度。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的婦女應該不要授乳。(參閱[禁忌])

3. 小兒使用

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)。

Rosuvastatin的最高血漿濃度(Cmax)和AUC的値和在成人授予相同劑量之下是相似的。

4. 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的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[醫語和注意事項]，[臨床藥理學])

5. 腎功能不全

輕至中度腎功能不全(CLcr≥30 mL/min/1.73m²)不會影響Rosuvastatin的暴露量；但重度腎功能不全(CLcr<30 mL/min/1.73m²)且未接受血液透析者，Rosuvastatin的暴露量會增加[用法用量]有意的程度；有重度腎功能不全但不需要血液透析的患者，必須調整Rosuvastatin的劑量。(參閱[用法用量]、[醫語和注意事項]及[臨床藥理學])

6. 肝功能不全

Rosuvastatin禁用於活動性肝病病患(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]、[醫語和注意事項]及[臨床藥理學])

7. 亞洲病患

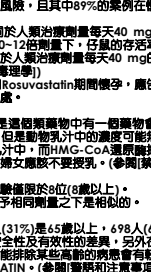
藥動學研究顯示亞洲人的中位數暴露量大約比白人對照組高出2倍，在亞洲病患中，Rosuvastatin需調整劑量。(參閱[用法用量]及[臨床藥理學])

8. 過量

本藥還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。

【成分描述】(依文獻記載)

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(C₂₂H₂₇FN₃O₆S)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。

【臨床藥理學】(依文獻記載)

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。

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Cmax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1/6~1/2。總體而言，抑制血漿HMG-CoA還原酶的活性約有90%以上是有來自於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有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。然後，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Cmax)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(C_{Cr}≥ 30 mL/min/1.73m²)對Rosuvastatin的血漿濃度沒有影響;但重度腎功能不全(C_{Cr}< 30 mL/min/1.73m²)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(C_{Cr}> 80 mL/min/1.73m²)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Cmax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Cmax和AUC分別比肝功能正常的患者高出100%和21%。

【藥物交互作用】(依文獻記載)

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，包括肝臟顯取的轉運蛋白－有機陰離子轉運蛋白1B1 (OATP1B1) 和排出轉運蛋白－乳鐵抗蛋白 (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 **	Cmax的改變 **
Cyclosporine – stable dose required (75 mg –200 mg BID)	10mg QD for 10 days	↑ 7.1-fold [†]	↑ 11-fold [†]
Atazanavir/ritonavir combination 300 mg / 100 mg QD for 8 days	10mg	↑ 3.1-fold [†]	↑ 7-fold [†]
Lopinavir/ritonavir combination 400 mg / 100 mg BID for 17 days	20mg QD for 7 days	↑ 2.1-fold [†]	↑ 5-fold [†]
Gemfibrozil 600 mg BID for 7 days	80 mg	↑ 1.9-fold [†]	↑ 2.2-fold [†]
Eltrombopag 75 mg QD, 5 days	10mg	↑ 1.6-fold	↑ 2-fold
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 days	10mg QD for 7 days	↑ 1.5-fold	↑ 2.4-fold
Tipranavir/ritonavir combination 500 mg / 200 mg BID for 11 days	10mg	↑ 26%	↑ 2-fold
Dronedarone 400 mg BID	10mg	↑ 1.4-fold	
Itraconazole 200 mg QD, 5 days	10 mg or 80 mg	↑ 39% ↑ 28%	↑ 36% ↑ 15%
Ezetimibe 10mg QD, 14 days	10mg QD for 14 days	↑ 1.2-fold	
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg / 100 mg BID for 7 days	10 mg	↑ 8%	↑ 45%
Fenofibrate 67 mg TID for 7 days	10mg		↑ 21%
Rifampicin 450 mg QD, 7 days	20mg		
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 200 mg BID for 7 days	80 mg	↑ 2%	↓ 5%
Fluconazole 200 mg QD for 11 days	80 mg	↑ 14%	↑ 9%
Erythromycin 500 mg 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/不含並用藥物，無變化=0%); †和‡兩種符號分別代表暴露量增加及減少

一項在小鼠進行的107 週致癌性研究以胃管經口餵食Rosuvastatin 每天每公升10、60 或200mg，結果發現在每天每公升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。

在以優泰桿菌(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每天每公升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每天每公升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每天每公升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每天每公升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。

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每公升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每公升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每天每公升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每天每公升2、10、50 mg。每天每公升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每天每公升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每天每公升25 mg的劑量不會形成畸胎，對兔子投與≤ Rosuvastatin每天每公升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

在管受其他幾種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狀，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倍的情況下，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(視網膜膠狀纖維瓦勒氏變性[Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers])。在一隻以胃管經口餵食Rosuvastatin每天每公升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每天每公升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每天每公升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每天每公升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≤每天每公升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。

【臨床試驗】(依文獻記載)

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。

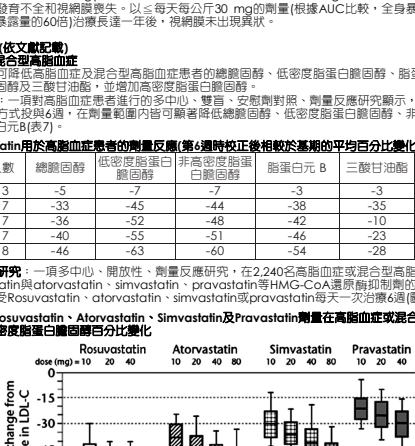
劑量範圍研究：一項對高脂血症患者進行的多中心、雙盲、安慰劑對照、劑量反應研究顯示，Rosuvastatin以每天一次的方式投與6週，在劑量範圍內皆可顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、非高密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白元B(表7)。

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



盒狀圖代表第25、第50和第75 百分比數，鬚代表第10和第90 百分比數。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	治療每日劑量			
	10mg	20mg	40mg	80mg
CRESTOR®	-46 [†]	-52 [†]	-55 [†]	---
Atorvastatin	-37	-43	-48	-51
Simvastatin	-28	-35	-39	-46
Pravastatin	-20	-24	-30	---

*對應的標準誤約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、40 mg; 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 40 mg; pravastatin 40 mg; simvastatin 40 mg、80 mg (p<0.002)。

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9)。

表9. 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 5mg N=25	ROSUVASTATIN 10mg N=23	ROSUVASTATIN 20mg N=27	ROSUVASTATIN 40mg 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)

原發性β脂蛋白質異常(Ⅲ型高乳糜微粒血症)

在一項隨機、多中心、雙盲交叉試驗，32名患有原發性β脂蛋白質異常(Ⅲ型高脂蛋白血症)的病人(27人有ε2/ε2，4人有脂蛋白元E 基因突變 [Arg145Cys])進入6週的飲食治療期，接受NCEP治療式生活方式改變(TLC)/飲食。在飲食導入元E 之後，病人隨機接受6週的系列治療直到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10. 原發性β脂蛋白質異常(Ⅲ型高乳糜微粒血症)患者使用Rosuvastatin 10mg及20mg 6週後對血脂的效果，相較於基期中位數百分比變化(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 10 mg	相較於基期的中位數百分比變化 (95% CI) ROSUVASTATIN 20 mg
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	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)

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40mg 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。

METERO 研究之結果

在血管內膜中層厚度(Intima Media Thickness)測量效果：在一個評估 Rosuvastatin 40mg的研究(METEOR)中，在具有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 個病例被隨機分配(其中共876 個病患被分配)，其中服用Rosuvastatin 40mg 一天一次的人數比在安慰劑組病患是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及安慰劑組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+0.0131mm/year(p<0.0001)，而Rosuvastatin治療組的年平均變化率為-0.0014mm/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】(依文獻記載)

無

【儲存條件】

置於原始包裝內，儲存於 25°C 以下。

【包裝】

2-1000 錠鋁箔盒裝。

賦型劑: Microcrystalline Cellulose, Lactose Monohydrate

Magnesium Oxide Light , Crospovidone, Silica Colloidal Anhydrous ,

Magnesium Stearate, Iron Oxide Red , Opadry II pink 32K540000, purified water

版本日期: 2015/03

製造廠: Mylan Laboratories Limited

廠址: F/4 & F/12, MIDC Malegaon, Sinnar, Nashik- 422 113, Maharashtra, INDIA

藥商: 台灣邁蘭有限公司

地址: 台北市內湖區民權東路六段 160 號 8 樓之 3

Mylan

Seeing
is believing

Mylan Taiwan Ltd.
8F-3, No. 160, Sec. 6,
Min Chuan E. Rd. Taipei, Taiwan

Phone 02 6603 1688
F a x 02 2791 0928
W e b www.mylan.com