

SANDOZ A Novartis Division

魯士定“山德士”膜衣錠5,10,20毫克Robestar Sandoz Film-coated Tablets 5mg, 10mg, 20mg

衛署藥輸字第02579號

衛署藥輸字第02579號

衛署藥輸字第02579號

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A（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（CVD）家族史或有兩種或多更多的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A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 作為飲食控制型的輔助治療，治療血清三酸甘油酯濃度已升高的患者（Fredrickson II型）。

1.3 **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（II型高乳糜粒血症）的患者。

1.4 作為其他降脂治療（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心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 ^a 同等者（10年風<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≤20%）	<130 mg/dL	≥130 mg/dL	10年風險10%-20%：≥130 mg/dL10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脂濃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bratate。臨床判斷也可能要求延緩這個類別的藥物治療。

^c 幾乎所有具有0-1個危險因子的其人其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）。

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，腎病候群，異常常血症，阻塞性肝病，其他藥物治療及酒精），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（0.20 ×〔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（>4.5 mmol/L）的患者者

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(依文獻記載)

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，隨後或空腹均可。

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）

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小程度的患者，應考慮以5 mg每天一次開始治療，這些患者包括有肝病併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）。劑量應按照治療目標個別調整（參閱【臨床藥學】（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】：肝病/橫紋肌溶解；【臨床藥學】：特殊族群、種族；【注意事項】：一般注意事項）。

2.5 與Cyclosporine、Atazanavir/Ritonavir、Lopinavir/Ritonavir或Simeprevir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atazanavir及ritonavir，lopinavir及ritonavir或simeprevir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 併用降血脂治療

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】：肝病/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} < 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；【臨床藥學】：特殊族群，腎功能不全）。

3. 劑型及劑量

膜衣錠

5毫克、10毫克、20毫克膜衣錠。

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膚、瘙癢、蕁麻疹和血管性水腫。（參閱【不良反應（6.1）】）

• **有急性肝疾病之病患**，有不明原因的血清氨基轉移酵素（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，也可能會減少其他由膽固醇衍生之生物活性物質的生成。因此，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危害性證據，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還原酶抑制劑可能吃對母乳的嬰兒造成嚴重的不良反應，所以應該要建議需用Rosuvastatin治療的婦女不要餵母乳。（參閱【特殊族群（8.2）】）

5. 警語和注意事項(依文獻記載)

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个用藥劑量之下，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肉風險因子的病人（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治療所產生之肌肉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，atazanavir/ritonavir，lopinavir/ritonavir或simeprevir 而提高。（參閱【用法用量（2）】和【藥物交互作用（7）】）

當肌氨酸激酶（creatine kinase）濃度明瞭上升，或者確定或懷疑有肌肉病時，應停止Rosuvastatin治療。患者若發生與肌肉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（例如創傷性低血壓、低血壓、脫水、重大手術、外傷、嚴重的代謝、內分泌和解毒障礙、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，一種自體免疫性肌肉）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類藥物血脂是否出現損傷之症狀，包括疲勞、食慾減退、右上腹不適、尿色深黃或黃疸等。

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現現象，或者肌肉微候與症狀在停用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損傷之症狀，包括疲勞、食慾減退、右上腹不適、尿色深黃或黃疸等。

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）或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的病例。

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UTN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【臨床藥學】（11.3））。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類的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；而同時接受coumarin類抗凝血劑和rosuvastatin的患者，開始rosuvastatin治療前應測量其INR，在治療初期也應當常監測INR，以確保INR沒有顯著者的改變。（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）。比較較低的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，且和腎功能檢查無關。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

酸化血色素（HbA_{1c}）上升：症患接受 HMG-CoA還原酶抑制劑（statin類藥品）治療後，曾有酸化血紅素及/ 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）基線濃度，也不會減少腎上腺性激素（adrenal reserve），但當rosuvastatin和可能降低體內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 可能引起認知障礙

曾有少數上市後研究顯示，使用statin類藥品可能功能障礙（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(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【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。最常引起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

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≥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^a，以及安慰劑組的不良反應^b（% 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 5 mg - 40 mg 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

^a不良反應是使用MedDRA慣用語。

其他在臨床試驗中通報之不良反應為腹痛、頭暈、過敏反應（包括皮膚、瘙癢、蕁麻疹和血管性水腫）、腦脹及類流感症狀。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、麩胺酸胺放轉移酶（glutamy 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個受試者，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副作用而停止試驗，最常見到造成試驗停止的不良反應是：肌肉疼痛、肝轉酵素上升、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^a，以及安慰劑組的不良反應^b（%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
噁心	4.0	2.8
Blood CPK	2.6	0.7
腹痛	2.4	1.8
†ALT>3 x ULN	2.2	0.7

^a 不良反應是使用MedDRA慣用語。

^b 常規紀錄為異常檢驗值
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，分別為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}明顯比安慰劑組高出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（13.7）】）。

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4。

表4. 在JUPITER 試驗中，服用Rosuvastatin患者的不良反應^a，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
噁心	2.4	2.3

^a治療期間出現的不良反應是使用MedDRA慣用語。

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>10xULN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>10xULN，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（8.3）】）。

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）、周邊神經病變、男性女性乳症；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肉病與使用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【臨床藥學（11.4）】）。

7.2 Gemfibrozil

Gemfibrozil顯著地增加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【臨床藥學（11.4）】）

7.3 蛋白抑制劑

Rosuvastatin與某些蛋白酶抑制劑併用對rosuvastatin全身暴露量的影響各有不同。Simeprevir（一種C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑），或atazanavir/ritonavir或lopinavir/ritonavir等HIV-1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）。【臨床藥學（11.4）】，與這些組合併用時，rosuvastatin的劑量不可超過10 mg每天一次。Tiplranavir/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【臨床藥學（11.4）】）。

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類抗凝血劑病人的INR，所以在同時使用rosuvastatin和coumarin類抗凝血的期間應該小心監測。併用rosuvastatin和coumarin類抗凝血的病人，其INR 應該在使用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 沒有被顯著者的改變。（參閱【警語和注意事項（5.3）】及【臨床藥學（11.4）】）

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【臨床藥學（11.4）】）

7.7 Fusidic Acid

尚未進行rosuvastatin與fusidic acid交互作用的研究。如同其他statins類藥物，在上市後的經驗裡，同時使用rosuvastatin和fusidic acid曾有發生肌肉相關事件的報告，包括橫紋肌溶解症。因此，不建議同時使用rosuvastatin及fusidic acid；如果可行的話，建議暫時停止rosuvastatin治療；如無法避免合併用藥，應密切監測病人情況。

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），子宮宮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）及中國會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（難仔鼠）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srosuvastatin每天每公斤25 mg的劑量不會形成畸胎，對兔子投與srosuvastatin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

在管接受其他幾種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（視網膜膝狀纖維維瓦勒氏變性[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。

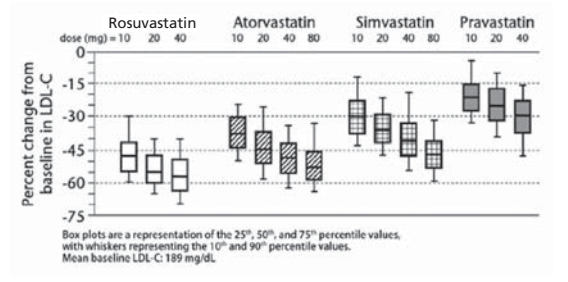
劑量範圍研究：一項對高脂血症患者進行的多中心、雙盲、安慰劑對照、劑量反應研究顯示，rosuvastatin以每天一次的方式投與6週，在劑量範圍內皆可顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、非高密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白元B（表7）。

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2240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達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75百分位數，須代表第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	治療每日劑量			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Rosuvastatin	-46 ^a	-52	-55 ^a	----
Atorvastatin	-37	-43	-48	-51
Simvastatin	-28	-35	-39	-46
Pravastatin	-20	-24	-30	----

^a 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）。

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脂蛋白異常（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 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 + 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提高至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20 mg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233 mg/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5 mg、10 mg或20 mg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% ^a	-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。

自童年啟用rosuvastatin以降低成本期致病率和死亡率的長期療效尚未確立。

13.7 METEOR 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（METEOR）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

參閱外包装

特殊儲存注意事項

置於原始包裝內，儲存於25°C以下。

包裝大小

2-1000錠鋁箔盒裝

使用與處理說明

無特殊要求

製造廠：Lek Pharmaceuticals d.d.

廠 址：Verovskova 57, SI-1526 Ljubljana, Slovenia

包裝廠：Lek Pharmaceuticals D.D., Packaging center Lendava

廠 址：Trimlini 2D, SI-9220 Lendava, Slovenia

藥 商：台灣諾華股份有限公司

地 址：台北市中山區民生東路三段2號8樓

TWI-091219

