

諾脂替®膜衣錠5，10，20 毫克

Roty® F.C. Tablets 5，10，20 mg

本藥須由醫師處方使用編號：E231, E173, E232

- 1.性狀**
- 1.1【有效成分及含量】** Each F.C. tablet contains：
- | | | | |
|---|--------|---------|--------|
| Rosuvastatin calcium eq to Rosuvastatin | 5.2 mg | 10.4 mg | 20.8mg |
| | 5 mg | 10 mg | 20mg |
- 1.2【賦形劑】** Lactose、Sodium bicarbonate、Crospovidone、Aerosil 200 uncompressed、Avicel 101、Polyvinyl pyrrolidone (K-30)、Magnesium stearate、Hydroxypropyl methylcellulose 6 cps(= Hypromellose)、P.E.G. 6000、Titanium dioxide、Sicopharm yellow 10、Sicopharm red 30、Water purified(不殘留於最終產品)、Alcohol 95%(不殘留於最終產品)
- 1.3【劑型】膜衣錠**
- 1.4【藥品外觀】** 5mg：Round, yellow film coated tablets, engraved with CCP 231 on one side and plain on the reverse；10mg：Round, pink film-coated tablets, engraved with CCP 173 on one side and plain on the reverse；20mg：Round, pink film-coated tablets, engraved with CCP 232 on either side of breakline.
- 2.【適應症】** 高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症。

說明

ROSUVASTATIN適用於：

2.1作為飲食控制的輔助治療，可以降低原發性高膽固醇血症及混合型高脂血症（Fredrickson IIa 型及IIb型）病人已升高的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇（LDL-C）、脂蛋白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）；

患有異型接合子家族型高膽固醇血症(heterozygous familial hypercholesterolemia HeFH)的10-17歲小兒病人：

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>190mg/dL或>160mg/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B濃度。

在青少年之臨床試驗中CPK≥10升高之比例高於成人。

2.2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病人(Fredrickson IV型)；

2.3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。

2.4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血管疾病風險升高的病人，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(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)
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)

^aCHD，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病人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數的藥物治療。

^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個危險因子的病人不需要評估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危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歲的病人應該每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)的病人，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)的患者來說，這個公式準確度較低，應該用高速度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。

- 3.【用法及用量】(依文獻記載)**
- 3.1 用法用量**
- 一般給藥資訊**
- 開始接受ROSUVASTATIN治療之前，病人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病人的反應，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病人，應考慮以5 mg每天一次開始治療，這些病人包括有肌病促發因子者和下列特殊族群，例如服用cyclosporine者、亞裔病人及重度腎功能不全的病人(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病人，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，然後才可以根據病人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。
- 3.3 特殊族群用法用量**
- 3.3.1 患有異型接合子家族型高脂血症的小兒病人(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的劑量尚未在此病人族群進行研究)。劑量應按照治療的建議目標個別調整(參閱【臨床藥理學(12)】及【適應症(1.2)】)。應以4週或更久的時間調整劑量。

3.3.2 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。

3.3.3 亞裔病人的劑量

對亞裔病人宜考慮以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病人，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)。

3.3.4 與Cyclosporine、Atazanavir/Ritonavir、Lopinavir/Ritonavir或Simeprevir併用

對於使用cyclosporine的病人，ROSUVASTATIN的劑量應以5 mg每天一次為限(參閱[警語和注意事項]和[藥品交互作用])。對於使用atazanavir及ritonavir，lopinavir及ritonavir或simeprevir的病人，ROSUVASTATIN的劑量應以10mg每天一次為限(參閱[警語和注意事項]和[藥品交互作用])。

3.3.5 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)。

3.3.6 腎功能不全病人的劑量

輕度至中度腎功能不全病人無須調整劑量。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病人，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)。

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病人**，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])

***有活動性肝疾病之病人**，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])

***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建立；病人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，所以應該要建議需要使用Rosuvastatin治療的婦女不要餵母乳。(參閱[特殊族群])

5. 警語及注意事項 (依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

5.1.1 骨骼肌效應

HMG-CoA還原酶抑制劑(包括Rosuvastatin)曾有肌球蛋白尿(myoglobulinuria)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,atazanavir/ritonavir，lopinavir/ritonavir或simeprevir而提高。(參閱[用法用量]和[藥物交互作用])

當肌氨酶激酶(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。病人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酶激酶濃度上升，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。應該告訴病人，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，或者肌肉痠軟與症狀在停用Rosuvastatin後仍然存在，就應立即通報醫師。

5.1.2 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，並告知病人在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(AS(TSGOT) 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的病人中，有1.1%其氨基轉移酵素超過正常值上限(ULN)的3倍以上，而服用安慰劑者有0.5%。

氨基轉移酶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的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/或曾經罹患肝病的病人(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酶持續升高之病人禁用Rosuvastatin。(參閱[禁忌])

5.1.3 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類之抗凝血劑使用病人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的病人，開始Rosuvastatin治療前應測量其INR，在治療初期也應當常常監測INR，以確保INR沒有顯著的改變。(參閱[藥物交互作用])

5.1.4 蛋白尿和血尿

在Rosuvastatin的臨床試驗計畫中，曾經在接受Rosuvastatin治療的病人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的病人，然而通常都是短暫現象，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/或血尿之病人，應該要考慮降低Rosuvastatin的劑量。

5.1.5 內分泌效應

醣化血色素(HbA1c)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HbA1c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漿皮質醇(cortisol)基礎濃度，也不會減少損害腎上腺儲備量(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。

5.1.6 可逆性認知障礙

曾有少數上市後顯示關聯，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. 特殊族群注意事項(依文獻記載)

6.1 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])

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，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，但是這個研究可能排除背景發生率高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[臨床毒理學])

孕婦使用ROSUVASTATIN可能會對胎兒造成傷害，病人若在服用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。

6.2 授乳

目前還不清楚rosuvastatin是否會分泌到人類的乳汁中，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的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的婦女不要授乳。(參閱[禁忌])

6.4 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】)。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病人的臨床試驗，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。

在小兒病人(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])。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])。ROSUVASTATIN未在包含青春前期的病人或未滿10歲的病人的對照臨床試驗做過研究。大於20mg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(C_{max})和AUC的値和在成人投予相同劑量之下是相似的。

6.5 老年人使用

在臨床試驗使用ROSUVASTATIN的10,275名病人中，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人會有較為敏感的反應。

老年病人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]、[臨床藥理學])

6.6 肝功能不全

ROSUVASTATIN禁用於活動性肝病病人(包括無法解釋之持續性的氨基轉移酶之上升)；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]及[臨床藥理學])

6.7 腎功能不全

輕至中度腎功能不全(CL_{cr} ≥ 30 mL/min/1.73m²)不會影響rosuvastatin的暴露量；但重度腎功能不全(CL_{cr} < 30 mL/min/1.73m²)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人，必須調整ROSUVASTATIN的劑量。(參閱[用法用量]、[警語和注意事項]及[臨床藥理學])

6.8 其他族群/亞洲病人

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，在亞洲病人中，ROSUVASTATIN需調整劑量。(參閱[用法用量]及[臨床藥理學])

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]及[臨床藥理學])

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的用量不要超過10 mg每天一次。(參閱[用法用量]及[臨床藥理學])

7.3 蛋白酶抑制劑

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4-[臨床藥理學12.3])；與這些蛋白酶抑制劑併用時，ROSUVASTATIN的劑量不可超過10mg每天一次。Fosamprenavir/ritonavir或Tipranavir/ritonavir等HIV-1蛋白酶抑制劑組合對rosuvastatin暴露量的影響很小，甚至沒有影響。當rosuvastatin和蛋白酶抑制劑併用時應小心(參閱[用法用量]、[警語和注意事項]及[臨床藥理學])。

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]及[臨床藥理學])

7.5 Niacin

當ROSUVASTATIN和Niacin的血脂調節劑量(≥ 1g/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])

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，因而在併用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12.3])

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。

8. 副作用/不良反應 (依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/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

8.2 臨床試驗經驗

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%病人發生的不良反應，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病人發生的不良反應*以及安慰劑的不良反應(%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 5 mg-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慣用語術

其他在臨床試驗中通報的不良反應為腹痛、頭暈、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])；肌氨酶激酶升高、氨基轉移酶升高、血糖升高、羧胺酸肽狀轉移酶升高(glutamyl transpeptidase)、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12.7])

有≥ 2%病人發生的不良反應，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病人發生的不良反應*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>3 × ULM	2.2	0.7

*不良反應是使用MedDRA慣用語術

*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 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%。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HbA1c值明顯比安慰劑組增加0.1%。試驗結束時，rosuvastatin治療組中HbA1c>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14.8])。有≥ 2%病人發生的不良反應，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病人的不良反應*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
噁心	2.4	2.3

*治療期間出現的不良反應是使用MedDRA慣用語術

10-17歲小兒病人

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10mg治療，2人接受20mg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12.6]和[特殊族群之用法：小兒使用6.4])

8.3 上市後經驗

8.3.1 上市後不良反應經驗

在ROSUVASTATIN核准上市後，不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】)

9. 過量(依文獻記載)

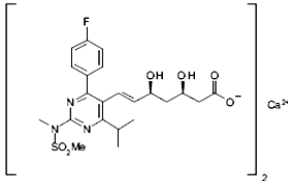
本藥過量沒有特定的治療方法，必須依照病人的症狀加以治療，必要時可使用支持性療法。血液透析不會顯著促進rosuvastatin的清除。

10. 藥理特性-成分描述(依文獻記載)

ROSUVASTATIN (rosuvastatin calcium)是一種合成降血脂劑，Rosuvastatin的化學名是bis[(E)-7-(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(C₂₂H₂₇FN₂O₆S)₂·Ca，分子量为1001.14。Rosuvastatin calcium是白色結晶粉末，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。

10.1 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。

10.2 藥效藥理特性「目前尚無資訊」
10.3 臨床前安全性資料「目前尚無資訊」
11. 藥物動力學特性

●**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}≥30 mL/min/1.73m²)對rosuvastatin的血漿濃度沒有影響;但重度腎功能不全(CL_{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(CL_{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病人，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：在慢性酒精性肝病病人，rosuvastatin的血漿濃度呈現適度升高;在Child-Pugh A級病人，其C_{max}和AUC分別比肝功能正常的病人高出60%和5%;在Child-Pugh B級病人，其C_{max}和AUC分別比肝功能正常的病人高出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—乳糖抗拒蛋白(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】）。

建議醫師開立這類與Rosuvastatin併用之藥物處方前先諮詢相關資訊。

交互作用下之rosuvastatin劑量調整(參見表5)

當須同時處方Rosuvastatin與其他已知會增加rosuvastatin暴露量之藥物時，Rosuvastatin之劑量須被調整。建議醫師開立Rosuvastatin處方時應一併考量相關藥品資訊。

若發現所使用的藥物會增加rosuvastatin之AUC約達2倍以上，則Rosuvastatin起始劑量不應超過每日5 mg。Rosuvastatin之每日最大劑量應視情況調整使期望之rosuvastatin暴露量不會超過未使用有交互作用的藥物之Rosuvastatin 40mg每日劑量。例如：Rosuvastatin 5mg併用cyclosporine(暴露量增加7.1倍)、Rosuvastatin 10mg與ritonavir/atazanavir併用(增加3.1倍)及Rosuvastatin 20mg併用gemfibrozil(增加1.9倍)。

若發現所使用的藥物會降低rosuvastatin的AUC至2倍以下，則起始劑量無須減少。然而當Rosuvastatin使用劑量達20mg以上時，仍需小心使用。

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		
	平均比值 (含/不含並用藥物之比值) 不改變= 1.0		
	劑量(mg) ¹	AUC的改變 ¹	C _{max} 的改變
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400mg-100mg-100mg)+Voxilaprevir (100mg) QD for 15days	10mg 單劑量	7.39 ² (6.68-8.18) ³	18.88 ² (16.23-21.96) ³
Cyclosporine-stable dose required (75 mg-200 mg BID)	10 mg QD for 10days	7.1 ²	11 ²
Darolutamide 600 mg BID, 5 days	5mg 單劑量	5.2 ²	-5 ²
Regorafenib 160 mg QD, 14 days	5mg 單劑量	3.8 ²	4.6 ²
Atazanavir/ritonavir combination 300 mg/100 mg QD for 8 days	10mg 單劑量	3.1 ²	7 ²
Simeprevir 150 mg QD, 7 days	10mg 單劑量	2.8 ² (2.3-3.4) ³	3.2 ² (2.6-3.9) ³
Velpatasvir 100mg QD	10mg 單劑量	2.69 ² (2.46-2.94) ³	2.61 ² (2.32-2.92) ³
Ombitasvir 25mg/paritaprevir 150mg/ritonavir 100mg+dasabuvir 400mg BID	5mg 單劑量	2.59 ² (2.09-3.21) ³	7.13 ² (5.11-9.96) ³
Elbasvir 50mg/grazoprevir 200mg QD	10mg 單劑量	2.26 ² (1.89-2.69) ³	5.49 ² (4.29-7.04) ³
Glecaprevir 400mg/pibrentasvir 120mg QD for 7 days	5mg QD	2.15 ² (1.88-2.46) ³	5.62 ² (4.80-6.59) ³
Lopinavir/ritonavir combination 400 mg/100 mg BID for 17 days	20 mg QD for 7days	2.1 ² (1.7-2.6) ³	5 ² (3.4-6.4) ³
Clopidogrel 300 mg loading, followed by 75 mg at 24 hours	20mg	2	2
Gemfibrozil 600 mg BID for 7 days	80mg	1.9 ² (1.6-2.2) ³	2.2 ² (1.8-2.7) ³
Eltrombopag 75 mg QD, 5 days	10 mg	1.6 (1.4-1.7) ³	2 (1.8-2.3) ³
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 days	10 mg QD for 7 days	1.5 (1.0-2.1) ³	2.4 (1.6-3.6) ³
Tipranavir/ritonavir combination 500 mg/200 mg BID for 11 days	10 mg	1.4 (1.2-1.6) ³	2.2 (1.8-2.7) ³
Dronedarone 400 mg BID	10 mg	1.4	
Itraconazole 200 mg QD, 5 days	10 mg or 80 mg	1.4 (1.2-1.6) ³	1.4 (1.2-1.5) ³ 1.2 (0.9-1.4) ³

Ezetimibe 10 mg QD, 14 days	10 mg QD for 14 days	1.2 (0.9-1.6) ³	1.2 (0.8-1.6) ³
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg / 100 mg BID for 7 days	10 mg	1.1	1.5
Fenofibrate 67 mg TID for 7 days	10 mg	↔	1.2 (1.1-1.3) ³
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	0.5 ² (0.4-0.5) ³	0.5 ² (0.4-0.6) ³
Ketoconazole 200 mg BID for 7 days	80 mg	0.8 (0.7-0.9) ³	0.8 (0.7-1.0) ³
Fluconazole 200 mg QD for 11 days	80 mg	1.0 (0.8-1.2) ³	1.0 (0.7-1.3) ³
		1.1 (1.0-1.3) ³	1.1 (0.9-1.4) ³
Erythromycin 500 mg QID for 7 days	80 mg	0.8 (0.7-0.9) ³	0.7 (0.5-0.9) ³

1.單一劑量，除非特別註明
2.具臨床意義(參閱[用法用量]和[警語注意事項])
3.90%信賴區間之平均比值(含/不含併用藥物，例如：1=未改變；0.7=下降30%；11=暴露量增加11倍)
下列藥物及組合當與rosuvastatin併用時對AUC比率未有臨床顯著性影響:Aleglitazar 0.3 mg 7 days 劑量 Rifampin 450 mg 7 days OD 劑量；Silymarin 140mg 5 days TID 劑量。

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		
	平均比值 (含/不含並用藥物之比值) 不改變= 1.0		
	名稱和劑量	AUC的改變	C _{max} 的改變
40 mg QD for 10 days	Warfarin ¹ 25 mg single dose	R-Warfarin 1.0 (1.0-1.1) ² S-Warfarin 1.1 (1.0-1.1) ²	R-Warfarin 1.0 (0.9-1.0) ² S-Warfarin 1.0 (0.9-1.1) ²
40 mg QD for 12 days	Digoxin 0.5 mg single dose	1.0 (0.9-1.2) ²	1.0 (0.9-1.2) ²
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	EE1.3 (1.2-1.3) ² NG1.3 (1.3-1.4) ²	EE1.3 (1.2-1.3) ² NG1.2 (1.1-1.3) ²

EE=ethinyl estradiol, NG=norgestrel

1.臨床有意義之藥效學效果(參閱警語及注意事項 5.3)
2. 90%信賴區間之平均比值(含/不含併用藥物，例如：1=未改變；0.7=下降30%；11=暴露量增加11倍)

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，在非常小的病人群（n=3~5）中有較高的 rosuvastatin 血中濃度，這些病人複製 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 521C/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。應該根據病人的反應和耐受性調整劑量。

12. 臨床試驗資料 (依文獻記載)

12.1 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病人的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脂蛋白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。

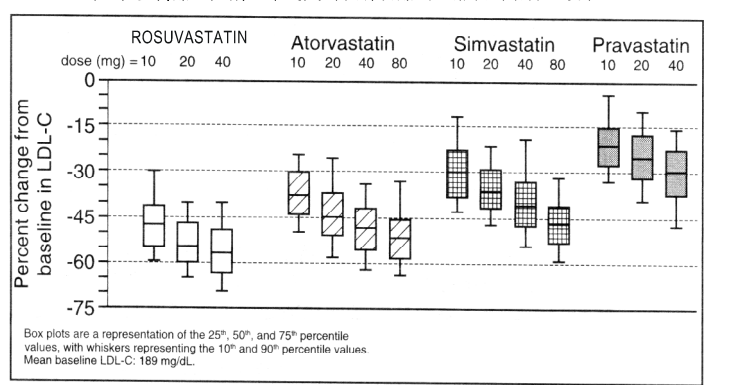
劑量範圍研究：一項對高脂血症病人進行的多中心、雙盲、安慰劑對照、劑量反應研究顯示，ROSUVASTATIN以每天一次的方式投與6週，在劑量範圍內皆可顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、非高密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白B(表7)。

表7. ROSUVASTATIN用於高脂血症病人的劑量反應(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病人中，比較 ROSUVASTATIN 與 atorvastatin、simvastatin、pravastatin 等 HMG-CoA 還原酶抑制劑的效果。隨機分配後，病人接受 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病人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 means¹)
(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 ²	-52 ²	-55 ¹	--
Atorvastatin	-37	-43	-48	-51
Simvastatin	-28	-35	-39	-46
Pravastatin	-20	-24	-30	--

1. 對應的標準誤約 1.00

2. 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、80 mg (p<0.002)。

3. 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)。

4. 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)。

12.2 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病人(基期平均低密度脂蛋白濃度為 291)進行的研究中，病人隨機接受 Rosuvastatin 20mg 或 atorvastatin 20mg 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 ¹ (95% CI)	Atorvastatin (n=187) LS Means ¹ (95% CI)
第 6 週	20mg	-47% (-49%, -46%)	-38% (-40%, -36%)
第 12 週	40mg	-55% (-57%, -54%)	-47% (-49%, -45%)
第 18 週	80mg	NA	-52% (-54%, -50%)

1. LS Means 是以基期低密度脂蛋白校正後的最小均方值

12.3 高三酸甘油酯血症

劑量-反應研究：一項對基期高三酸甘油酯濃度為 273-817 mg/dL 的病人進行的雙盲、安慰劑對照劑量反應研究顯示，ROSUVASTATIN 每天一次(5-40 mg)投與 6 週可顯著降低血清高三酸甘油酯濃度(表 10)。

表 10. ROSUVASTATIN 用於原發性高三酸甘油酯血症病人 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)

12.4 原發性β脂蛋白質異常(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脂蛋白質異常(Ⅲ型高脂蛋白血症)的病人(27 人有 ε/Δ，ε/Δ 2.4 人有脂蛋白 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 週的系列治療同 TLC 飲食控制：rosuvastatin 10 mg 隨後 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脂蛋白質異常(Ⅲ型高乳糜粒血症)病人使用 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 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 (-64.4, -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 E(Apo E)	16.0	-42.9 (-46.3, -33.3)	-42.5 (-47.1, -35.6)

12.5 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病人(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%。大約三分之一病人在劑量從 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%的病人中，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%的病人當中，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病人中，有 3 人低密度脂蛋白膽固醇降低 15%以上。

12.6 患有異型接合子家族型高膽固醇血症的小兒病人

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。病人年齡是 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，所有的病人(n=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 E 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 歲小兒病人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 ¹	脂蛋白 E B
安慰劑	46	-1%	+7%	0%	-7%	-2%
5	42	-38%	+4% ²	-30%	-13% ²	-32%
10	44	-45%	+11% ²	-34%	-15% ²	-38%
20	44	-50%	+9% ²	-39%	-16% ²	-41%

1. 中位數百分比變化

2. 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 以降低成年期致病率和死亡率的長期療效尚未確定。

12.7 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 40mg 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 個病人被隨機分配(其中共 876 個病人被分析)，其中服用 ROSUVASTATIN 40mg 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。

13. 包裝及儲存

13.1 **包裝：**2~1000錠鋁箔盒裝，塑膠瓶裝。

13.2 **效期：**如外包装所示。

13.3 **儲存條件：**置於原始包裝內，儲存於 30°C 以下。避免高溫與溼氣，建議於服用前才將藥錠從鋁箔包裝中取出。

15. 【非臨床毒理學】(依文獻記載)

15.1 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 80mg。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 200mg，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。

15.2 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≤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(視網膜膠狀體纖維化勒氏變性[Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers])。在一隻以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公斤 90mg(根據 AUC 比較，全身暴露量是人類服用每天 40mg 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 40mg 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 40mg 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 40mg 暴露量的 60 倍)治療長達一年後，視網膜未出現異狀。



中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 ⑧