

美百樂鎮錠 20/40毫克

Mevalotin® Protect 20/40mg Tablets

1. 本藥須由醫師處方使用

2. 活性成分組成/含量

每錠美百樂鎮錠20毫克含：20mg pravastatin sodium

每錠美百樂鎮錠40毫克含：40mg pravastatin sodium

其他賦形劑請參考6.1節

3. 劑型

錠劑

4. 臨床項目

4.1 適應症

(1) **高脂血症**：對於原發性高膽固醇血症及合併高膽固醇血症與高三酸甘油酯血症之病人，在使用低脂低膽固醇及低卡路里食物療法與其他非藥物療法(如運動)後，仍不能充份降低膽固醇之情況下，可併用MEVALOTIN以降低血中升高之總膽固醇與低密度脂蛋白質。

(2) **初發性預防**：對於患有高膽固醇血症但無明顯冠狀動脈心臟病之病人，可降低心肌梗塞之初次發作及因冠狀動脈心臟疾病致死之風險。

(3) **再發性預防**：對於曾患有明顯冠狀動脈心臟疾病之病人，可降低心肌梗塞之重複發生、因冠狀動脈心臟疾病致死、需要心臟血管重建手術、及發生中風或暫時性缺血發作之風險。

(4) 可降低因接受心臟移植後之後續免疫抑制治療產生之移植手術後高脂血症。

說明：

高膽固醇血症：

使用於食物療法與其他非藥物學療法(如運動、減重)無效後之原發性高膽固醇血症及合併性血脂異常疾病食物療法輔助治療劑。

初發性預防：

對中重度高膽固醇血症併有心臟血管疾病，初次發作高風險患者之食物療法輔助治療劑(請參考5.1節)，可降低病人之心臟血管疾病死亡率及罹病率。

再發性預防：

對有心肌梗塞病史，或不穩定性心絞痛之膽固醇正常或較高的病人之輔助治療劑以矯正風險因子(請參考5.1節)，可降低病人之心臟血管疾病死亡率及罹病率。

4.2 劑量與用法

在投與Mevalotin® protect Tablets之前，造成高膽固醇血症的次要因素均應排除，病人在治療時應同時接受標準低脂食物療法。

每日口服一次Mevalotin® protect Tablets，最好在晚上服用。可空腹服用或與食物併服。

高膽固醇血症：建議使用劑量為每日一次10-40mg。治療效果一週內可顯現，治療劑量下在四週內療效可完全發揮，因此應定期作血脂檢測，依此調整治療劑量。每日最大劑量為40mg。

心臟血管疾病預防：在所有預防性的罹病率及死亡率試驗中，唯一起始及維持劑量為每日40mg。

心臟移植手術後劑量：接受心臟移植之後續免疫抑制治療(請參考4.5節)時的建議開始劑量為每日20mg。根據血脂參數的檢測反應，在嚴密的醫療監測下，可將劑量調整至40mg(請參考4.5節)。

兒童及青少年(8到18歲)：青少年(14到18歲)的最大建議投與劑量為每日一次10-40mg。兒童(8到13歲)的最大建議投與劑量為每日一次20mg；尚缺乏此族群(兒童及有潛在生育能力的青少年)女性；請參考4.6節及使用劑量超過20mg的臨床研究。

對8歲以下病童的有效性 & 安全性研究尚有限，因此對這些病人不建議使用Pravastatin Sodium Tablets或Mevalotin® protect Tablets。

老人：除非具有危險因子之傾向，否則此族群病人不須調整劑量(請參考4.4節)。

腎及肝功能不全病人：對中至重度腎功能不全或明顯肝功能不全病人的建議起始劑量為每日10mg。應根據血脂檢測結果及嚴密的醫療監測下調整治療劑量。

併行治療：當Mevalotin® protect Tablets與膽酸結合的離子交換樹脂(例如cholestyramine, colestipol)併用時對總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇的降血脂作用會增強。與離子交換樹脂合併使用時，應該在這類藥劑使用前至少一小時或使用後至少四小時服用Mevalotin protect Tablets(請參考4.5節)。當病人同時服用環孢靈(cyclosporin)與其他免疫抑制劑時，pravastatin的起始劑量為每日一次20mg，再小心注意慢慢調整劑量至40mg(請參考4.5節)。

4.3 禁忌症

- 對活性成分或任一賦形劑過敏者。
- 活動性肝病包括無法解釋之血清轉胺酶值持續升高超過正常值上限的三倍以上(請參考4.4節)。
- 懷孕及哺乳期(請參考4.6節)。

4.4 警語及注意事項

Pravastatin對homozygous的家族性高膽固醇血症病人尚無評估報告。不適合用於高密度脂蛋白膽固醇(HDL-Cholesterol)濃度升高造成的高膽固醇血症之治療。

與其他HMG-CoA還原酶抑制劑一樣，不建議pravastatin與fibrates類併用。

青春前期之孩童在開始pravastatin治療前，須經醫師仔細評估治療的利益/風險。

肝臟機能障礙：使用本品可能引起病人肝臟轉胺酶值的持續升高，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。

當投與其他降血脂藥物時可觀察到肝臟轉胺酶值中度增加。在大部份發生的案例中，肝臟轉胺酶值會自然回復至各別的基準線而不須停止治療。肝臟轉胺酶值逐漸增加的病人則須特別注意，當病人的丙氨酸轉胺酶值(ALT)及天門冬胺酸轉胺酶值(AST)持續增加超過正常值上限的三倍時則須停止治療。

當有肝臟疾病史或重度酗酒病人投與pravastatin時應先警告相關事項。

肌肉機能障礙：與其他HMG-CoA還原酶抑制劑(statins)一樣，投與pravastatin時可能會出現肌痛，肌痛和非常少見的橫紋肌溶解症。

當病人使用statin治療時產生的不明肌肉症狀例如疼痛、壓痛、肌肉衰弱或肌肉痠痛等可能的原因是肌痛。對這些案例則須檢測病人的肌酸激酶(CK)濃度(請參考下列敘述)。

當肌酸激酶(CK)濃度超過正常值上限的五倍時或發生嚴重的臨床症狀時則須暫時停止statin治療。伴隨或不伴隨發性腎臟機能障礙的橫紋肌溶解症非常少見(約每10萬病人年有1例)。橫紋肌溶解症為一種骨骼肌之急慢性潛在致命症狀，在任何治療使用期間均可能發生，特徵為大量的肌肉壞死伴隨大量的肌酸激酶(CK)濃度增加(通常大於正常值上限的三十倍或四十倍)導致產生肌球蛋白尿症。

肌痛(風險與Statin及藥物相互作用關係不同的產品)而異(由於親脂性及間的相互關係)包括劑量及潛在的藥物交互作用。雖然statin的處方並無肌肉的相關禁忌症，但某些傾向因子會增加肌肉毒性的風險，因此必須謹慎小心評估治療的利害關係及特別的臨床監測。對這些病人，肌酸激酶(CK)濃度測量為statin治療前的指標(請參考下列敘述)。

statin治療時合併服用交互作用藥物會增加肌肉機能障礙的風險及嚴重度。單獨使用fibrates類藥物偶爾會發生肌痛。因此statin與fibrates類藥物一般應避免同時使用。statin與nicotinic acid類藥物同時使用時應特別小心。曾有報導指出其他statin藥物合併使用細胞色素P450代謝抑制劑會增加肌痛的發生率。這種可能是藥物動力學交互作用結果在pravastatin的文獻中則無相關案例(請參考4.5節)。與statin治療相關的肌肉相關症狀，通常在停止statin治療後即消失。

在statin藥物治療期間或治療之後，有極少數的案例會發生免疫引起肌肉壞死之肌肉病變(immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM)。免疫引起肌肉壞死之肌肉病變的臨床表徵是近側肌肉持續無力及血漿肌酸酵素提高，即使停用statin治療後仍舊升高。

肌酸激酶的檢測與說明：

對於無症狀的statin治療病人並不建議例行性的肌酸激酶或其他肌肉酵素濃度的監測。但對具特別傾向因子及在statin治療時會發生肌肉症狀的病人，在statin治療前則建議執行肌酸激酶濃度的監測，就如同下列所述。假如肌酸激酶濃度明顯高於基準線(大於正常值上限的五倍)，在5至7天後須重新檢測肌酸激酶濃度來確認結果。當在測量時，對於其他的潛在因子造成的短暫性肌肉傷害，例如激烈的運動或肌肉創傷應對肌酸激酶濃度的變化作說明。

開始治療前：

對於具潛在傾向因子的病人例如腎臟功能障礙、甲狀腺機能不足、先前使用過statin或fibrates類藥物造成肌肉毒性病史、個人或家族具有遺傳性肌肉機能障礙或酗酒者應特別注意使用。對於前述之病人應於開始治療前檢測肌酸激酶濃度。對於70歲以上的老人特別是具有其他潛在傾向因子的族群，在開始治療前應先考慮檢測肌酸激酶濃度。假如肌酸激酶濃度明顯高於基準線(大於正常值上限的五倍)則不應開始治療，應於5至7天後須重新檢測肌酸激酶濃度來確認結果。對於statin治療時的濃度增加狀況，肌酸激酶基準線是一個相當有幫助的參考數據。

治療時：

如有不明的肌肉疼痛、壓痛、衰弱或痠痛發生病人應立即回報醫師。這些案例應檢測肌酸激酶濃度。假如測出肌酸激酶濃度明顯升高(大於正常值上限的五倍)，則應馬上停止statin治療。假如有嚴重的肌肉症狀造成整日不適，雖然肌酸激酶濃度小於正常值上限的五倍，此時亦應考慮停止治療。假如症狀已解除且肌酸激酶濃度恢復至正常值，重新投與治療的劑量應考慮從低劑量開始同時須小心監測。假如前述之病人被懷疑是遺傳性肌肉機能疾病則不建議重新用statin治療。

本產品含有乳糖。病人如有半乳糖不耐受性、乳糖酵素缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良症的罕見遺傳問題時則不應使用Mevalotin® protect Tablets。

間質性肺疾病：

某些statin藥物曾被報告過間質性肺疾病的特殊病例，特別是長期治療時(請參考4.8節)，其症狀包括呼吸困難、無痰液的咳嗽及一般健康情形惡化(疲勞、體重減輕及發燒)。假如病人疑似發生間質性肺疾病，必須停止statin治療。

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)。

4.5 藥物交互作用

Fibrates：單獨使用fibrates類藥物偶爾會發生肌痛。有報導指出，與其他statin合法治療時會增加肌肉相關副作用例如橫紋肌溶解症的風險。Pravastatin會造成這些副作用的風險不能被排除，因此statin與fibrates類藥物(例如gemfibrozil, fenofibrate)一般均避免同時使用(請參考4.4節)。

假如此合併療法考慮為必須時，在治療期間應小心監測臨床症狀及肌酸激酶濃度。

Cholestyramine/Colestipol：併行治療會降低pravastatin的生體可用率約40至50%。當pravastatin在投與cholestyramine前一小時或後四個小時，或投與colestipol前一小時服用就不會明顯降低其生體可用率或治療效果(請參考4.2節)。

Cyclosporin：pravastatin與cyclosporin合併使用會導致pravastatin的全身性暴露量增加4倍。然而在在某些病人的pravastatin暴露量可能更大。因此對合併治療的病人建議進行臨床與生化檢測是有必要的(請參考4.2節)。

Warfarin及其他口服抗凝劑：pravastatin其生體可用率穩定特徵，不會因接著投與warfarin而有改變。長期服用此兩種藥物並不會改變warfarin的抗凝血效果。

會被細胞色素P450代謝的藥物：細胞色素P450系統對pravastatin的代謝並不具臨床明顯影響。這也是為什麼如同其他statin產品一樣，被細胞色素P450代謝或其抑制劑的藥品可與穩定投與的pravastatin合用而不會明顯改變pravastatin的血液中濃度。有幾項藥品與pravastatin間並無明顯的藥物動力學交互作用，特別是CYP3A4的基質/抑制劑，例如diltiazem、verapamil、itraconazole、ketoconazole、protease抑制劑、葡萄柚汁及CYP2C9抑制劑(例如fluconazole)等。

與HIV蛋白酶抑制劑、boceprevir、telaprevir及nefazodone等併用時會減少本品的排除，增加發生肌痛的風險。

兩個交互作用試驗中之一指出erythromycin與pravastatin併用觀察在統計上明顯增加pravastatin的AUC(70%)及C_{max}(121%)。在另一個類似的試驗中觀察clarithromycin在統計上明顯增加pravastatin的AUC(110%)及C_{max}(127%)。雖然這些改變很小，但pravastatin與erythromycin或clarithromycin併用時仍須非常小心注意。

其他藥物：在交互作用試驗中發現當pravastatin與acetylsalicylic acid、制酸劑(在投與pravastatin前一小時服用)、nicotinic acid或probucol併用時，其生體可用率在統計上並無明顯改變。

4.6 懷孕及哺乳期

懷孕：對於懷孕期的婦女，服用pravastatin為禁忌，對於使用於有生育能力的婦女只限定於決定不生育與事先已告之風險之婦女。對於孩童與有生育能力的少女須特別小心了解懷孕期間服用pravastatin的潛在相關風險，因此當進行pravastatin治療時，適當的避孕措施是必須的處置。

假如病人計畫懷孕或已經懷孕，應立即通知醫師，同時因為對胎兒有潛在的風險存在故應停止pravastatin的治療。

哺乳期：因為曾在母乳中發現微量的pravastatin，故在哺乳期的婦女禁止使用pravastatin。

4.7 對於開車與操作機械的影響

Pravastatin對開車與操作機械幾乎不會有影響。但在駕駛交通工具或操作機械時應注意曾在治療時發生過的頭暈現象。

4.8 副作用

副作用發生的頻率以下列的說明方式排序：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100, <1/10)；不常見(≥1/1,000, <1/100)；少見(≥1/10,000, <1/1,000)；極少見(<1/10,000)。

臨床試驗

Mevalotin protect Tablets曾在七個隨機雙盲安慰劑對照試驗中，治療病人投與40mg的pravastatin(N=10764)或安慰劑(N=10771)對超過21,000位受試者進行研究，相當於超過47,000治療年的治療年數。超過19,000位病人後續追蹤平均4.8-5.9年。

下列所述為曾發生過之副作用；其中pravastatin組對照安慰劑組之發生比率均無超過0.3%。

器官種類	不常見
神經系統機能障礙	頭暈、頭痛、睡眠障礙、失眠、做惡夢
眼睛機能障礙	視覺障礙(包括眼睛模糊及複視)
胃腸道機能障礙	消化不良/胃灼熱、腹痛、噁心/嘔吐、便秘、腹瀉、胃腸脹氣
皮膚及皮下組織機能障礙	搔癢、疹子、蕁麻疹、頭皮/毛髮異常(包括禿頭)
腎臟及泌尿系統機能障礙	排尿不正常(包括排尿困難、頻尿、夜間多尿)
生殖系統及乳房機能障礙	性機能失調
一般機能障礙	疲勞

特別臨床關注事件

骨骼肌肉：對骨骼肌肉的影響，例如肌肉與骨骼的疼痛包括關節痛、肌肉痠痛、肌痛、肌肉衰弱，亦在臨床試驗中曾經有肌酸激酶濃度升高的報告。在 CARE、WOSCOPS 及 LIPID 的大型研究中，肌痛 (1.4% pravastatin 對 1.4% 安慰劑、肌肉衰弱 (0.1% pravastatin 對 <0.1% 安慰劑) 及肌酸激酶濃度大於正常值上限的三倍及十倍的發生率與安慰劑類似 (分別為 1.6% pravastatin 對 1.6% 安慰劑及 1.0% pravastatin 對 1.0% 安慰劑) (請參考 4.4 節)。

肝臟的影響：曾有血清轉胺酶值升高的報導。在三個長期安慰劑對照臨床試驗 CARE、WOSCOPS 及 LIPID 研究發現 ALT 與 AST (大於正常值上限的三倍) 異常發生的頻率 ($\leq 1.2\%$) 在兩個治療組相類似。

上市後經驗：

除了上述之副作用外，下列為上市後曾經報導之 pravastatin 副作用：

器官種類	極少見
神經系統機能障礙	末梢多發性神經病變、特別是在長期使用時的皮膚感覺異常
免疫系統機能障礙	過敏症狀、過敏性反應、水管水腫、類紅斑性狼瘡併發症
胃腸道機能障礙	胰臟炎
肝臟機能障礙	黃疸、肝炎、猛暴型肝炎
骨骼肌肉與結締組織機能障礙	肌球蛋白尿症伴隨急性腎臟功能衰竭產生的橫紋肌溶解症、肌痛 (請參考 4.4 節)、肌炎及多形性肌炎。 肌腱機能障礙之隔離案例，有時是複雜性的斷裂。

以下所列之副作用在使用其他 statins 時曾被報導過：

器官種類	未知
精神系統機能障礙	記憶喪失、憂鬱
呼吸道、胸椎和橫膈膜系統機能障礙	間質性肺疾病的特殊病例，特別是長期治療時
骨骼肌肉系統機能障礙	免疫引起肌肉壞死之肌肉病變 (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM)

(請參考 4.4 節)

4.9 過量

至目前為止，pravastatin 過量使用資料有限。對於使用過量沒有特別的治療方式。當發生服用過量時，應進行症狀治療及必要時進行支持性處置。

5. 藥理學特性

5.1 藥物藥效學特性

藥物治療類別：降血脂藥劑/膽固醇及三酸甘油酯降低藥劑/HMG-CoA 還原酶抑制劑，ATC-Code：C10AA03。

作用機轉：

Pravastatin 為一 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) 的還原酶競爭抑制劑，此酵素催化阻斷膽固醇合成的早期步驟，且透過兩種機轉達到降血脂的效果。首先是可逆性地抑制 HMG-CoA 還原酶的活性，因而降低了細胞內的膽固醇量。因此這項作用，細胞表面的 LDL (低密度脂蛋白) 受體會增加，加強受體間的分解及循環中 LDL-cholesterol (低密度脂蛋白膽固醇) 的清除。其次為抑制肝合成 VLDL-cholesterol (超低密度脂蛋白膽固醇-LDL 膽固醇的前驅物) 進而抑制了 LDL (低密度脂蛋白) 的生成。

Pravastatin sodium 會降低健康者與高膽固醇血症病人體中的下列脂肪值：總膽固醇，低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-cholesterol)，apolipoprotein B，超低密度脂蛋白膽固醇 (VLDL-cholesterol) 和三酸甘油酯；高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-cholesterol) 和 apolipoprotein A 則會增加。

臨床效應：

初發性預防

「西蘇格蘭冠狀動脈預防研究」(WOSCOPS) 為一隨機，雙盲，安慰劑對照的研究，對象為 6595 位男性病人 (45-64 歲)，有輕度至中度高膽固醇血症 (LDL-C：155-232mg/dl [4.0-6.0 mmol/l])，沒有心肌梗塞的病史；投與平均 4.8 年的 pravastatin 每日劑量 40mg 或安慰劑當成飲食輔助治療劑。用 pravastatin 治療組的病人其結果如下：

-冠狀動脈疾病死亡率及非致死性心肌梗塞風險降低 (相對風險降低比率 RRR 為 31%； $p=0.0001$ 且安慰劑組之絕對風險為 7.9%，pravastatin 治療組為 5.5%)；關於降低這些心血管疾病的累積效果，在 6 個月後就可看見；

-降低心臟血管疾病的總死亡數 (相對風險降低比率 RRR 為 32%； $p=0.03$)；

-當考慮風險因子時，可觀察出 pravastatin 治療組的總死亡率的相對風險降低比率 RRR 為 24% ($p=0.039$)

-降低 37% ($p=0.009$) 須進行心臟血管再造手術 (冠狀動脈繞道或冠狀動脈血管整形術) 的相對風險及 31% 的心血管攝影術 ($P=0.007$)。

上述研究並不包括 65 歲以上的病人，因此對此族群的上述設定條件治療效果則無法得之。

在此研究中，沒有患有高膽固醇血症併有經 8 週的食物療法後，三酸甘油酯濃度仍超過 6mmol/l (5.3g/l) 病人的試驗資料，故此族群病人的 pravastatin 治療效益無法建立。

再發性預防

「長期用 Pravastatin 治療缺血性疾病研究」(LIPID) 為一多中心，隨機，雙盲，安慰劑對照的研究，對象為在 9014 位血清膽固醇值正常或升高的受試者 (31-75 歲)，平均治療期間為 5.6 年，調查比較 pravastatin (口服 40mg) 及安慰劑的療效 (總膽固醇基線 = 155-271 mg/dl [4.0-7.0 mmol/l]，平均為 219 mg/dl [5.66 mmol/l])，同時比較各種三酸甘油酯濃度 (有高達 443mg/dl [5.0 mmol/l]) 及過去 3 至 36 個月患有心肌梗塞或不穩定性心絞痛病人的效果。

Pravastatin 治療組明顯降低冠心病死亡相對風險 24% ($p=0.0004$)，安慰劑組之絕對風險為 6.4%，pravastatin 治療組為 5.3%)，同時降低冠狀動脈疾病 (包括冠心病死亡或非致命性的心肌梗塞) 相對風險 24% ($p<0.0001$) 及致命或非致命的心肌梗塞相對風險 29% ($p<0.0001$)。用 pravastatin 治療組的病人其結果如下：

-降低總死亡率相對風險達 23% ($p<0.0001$) 及心臟血管死亡率 25% ($p<0.0001$)；

-降低進行心臟血管再造手術 (冠狀動脈繞道或心臟冠狀動脈氣球擴張術) 的相對風險 20% ($p<0.0001$)；

-降低中風的相對風險 19% ($p=0.048$)。

「膽固醇及復發疾病研究」(CARE) 為一隨機，雙盲，安慰劑對照的研究，對象為 4159 位受試者 (21-75 歲)，治療期間為 4.9 年，血清中膽固醇值為正常或升高 (平均總膽固醇基線 < 240mg/dl)，在之前 3-20 個月有罹患心肌梗塞；比較 pravastatin (口服 40mg) 對冠狀心臟疾病死亡率及非致死性心肌梗塞的治療效果。pravastatin 治療組明顯降低：

-冠狀疾病再發生率 (因為冠狀心臟疾病或非致命性心肌梗塞造成的死亡)，降低大約 24% ($p=0.003$)，安慰劑組為 13.3%，pravastatin 治療組為 10.4%)；

-進行心臟血管再造手術 (冠狀動脈繞道或心臟冠狀動脈氣球擴張術) 的相對風險 27% ($p<0.001$)。

中風的相對風險降低 32% ($p=0.032$)，中風或併有暫時性腦缺血 (TIA) 降低 27% ($p=0.02$)。

在 CARE 及 LIPID 的研究中因不包括 75 歲以上的受試者，故上述相關條件對此族群的治療效益無法得知。

在各別 CARE 及 LIPID 的研究中，未收集患有高膽固醇血症併有經 4 或 8 週的食物療法後三酸甘油酯濃度仍超過 4 mmol/l (3.5g/l) 或超過 5 mmol/l (4.45g/l) 的病人相關資料，故此族群的 pravastatin 治療效益尚無法建立。

在 CARE 及 LIPID 的研究中，大約 80% 的病人服用阿斯匹靈 (ASA) 當成治療組合的一部份。

心臟及腎臟移植

對接受免疫抑制劑治療的病人，pravastatin 的臨床效果如下：

-一個評估心臟移植的前瞻性，隨機，對照試驗 ($n=97$)。受試者接受標準的免疫抑制劑 cyclosporin，prednisone 及 azathioprine 治療外，另外同時投與/或

不投與 pravastatin (20-40 mg) 治療。投與 pravastatin 治療組明顯降低第一年之心臟排斥及危及血流動力的比例，改善第一年的存活率 ($p=0.025$)，同時降低在移植時經由血管造影及解剖引起的冠狀動脈血管病變風險 ($p=0.049$)。

-一個評估腎臟移植的前瞻性，非隨機，非對照為期 4 個月的試驗 ($n=48$)。受試者接受標準的免疫抑制劑 cyclosporin 及 prednisone 治療外另外同時投與/或不投與 pravastatin (20mg) 治療。對接受腎臟移植者，投與 pravastatin 治療組明顯同時降低多重排斥發生率及組織切片證實之急性排斥發生率，同時減少使用 prednisolone 及 Muromonab-CD3 的定率輸注 (pulse injection)。

兒童及青少年 (8-18 歲)

針對 214 位異型接合子家族性高膽固醇血症的兒科病人進行超過 2 年的雙盲，安慰劑對照試驗。

兒童 (8-13 歲) 隨機每日服用安慰劑 ($n=63$) 或 20mg 的 pravastatin ($n=65$)，青少年 (14-18 歲) 隨機每日服用安慰劑 ($n=45$) 或 40mg 的 pravastatin ($n=41$)。此試驗之選擇標準為受試者的 LDL-cholesterol (低密度脂蛋白膽固醇) 濃度大於年齡及性別的第九十五百分位數，且父母其中一位經臨床或分子診斷確認之家族性高膽固醇血症病人。Pravastatin 治療組 (範圍：151-405mg/dl) 及安慰劑組 (範圍：154-375mg/dl) 的 LDL-C (低密度脂蛋白膽固醇) 平均基線值分別為 239mg/dl 及 237mg/dl。在兒童及青少年的資料分析中，在 LDL-C (低密度脂蛋白膽固醇) 有明顯的百分比下降達 -22.9%，總膽固醇亦達 -17.2%；與成人服用 20mg 的 pravastatin 的效果類似。同時在兒童及青少年的 apolipoprotein B 發現有降低的現象。

兩組以 pravastatin 治療的年齡層效果相類似。Pravastatin 治療組的 LDL-C (低密度脂蛋白膽固醇) 平均值達到 186mg/dl (範圍：67-363mg/dl)，安慰劑組達 236mg/dl (範圍：105-438mg/dl)。相對於安慰劑組，pravastatin 治療組的內分泌參數 [腎上腺皮質激素，皮質醇，DHEAS，濾泡刺激素，黃體化激素，甲狀腺促進激素，雌二醇 (女性) 或辜固酮 (男性)] 比較上並無差異。在辜丸容積改變或青春發育期差異性評分沒有新的差異。

Pravastatin 長期的治療在降低幼年時期的罹病率及成年時期的死亡率效果尚未建立。

5.2 藥物動力學特性

吸收：

Pravastatin 以活性的型態口服投與。快速被吸收，吸收後 1 至 1.5 小時達到最高血中濃度。平均 34% 的口服投與劑量被吸收，絕對生體可用率為 17%。

消化道的食物會降低其生體可用率，但是不管用餐與否，pravastatin 的降膽固醇效果都是一樣的。吸收後，66% 的 pravastatin 於肝臟進行首渡效應 (first-pass extraction) 代謝；肝臟是進行膽固醇合成及清除 LDL-cholesterol (低密度脂蛋白膽固醇) 的主要地方。體外試驗顯示實質上，pravastatin 被運送到肝細胞比其他地方的細胞多。

鑑於多數經過肝臟的首渡效應 (first-pass)，pravastatin 的血漿濃度在預期降低脂肪的效果上不是十分重要。血漿濃度與投與劑量成正比。

分佈：

循環中的 pravastatin 約有 50% 與血漿中蛋白質結合。分佈體積約 0.5 l/kg。少量的 pravastatin 會分泌於人類乳汁。

代謝與排泄：

Pravastatin 並不經細胞色素 P450 來代謝，亦非 P 糖蛋白類 (P-glycoprotein) 的基質或抑制劑，比較有可能是其他運輸蛋白質的基質。口服投與後，初始劑量的 20% 由尿液排出，70% 由糞便排出。口服 pravastatin 的血漿中消退半衰期 ($t_{1/2}$) 是 1.5-2.0 小時。靜脈投與後，47% 經由腎臟排出，53% 則經由膽汁生物轉化及排泄。Pravastatin 的主要代謝物是 3- α -hydroxy 的同分異構物。這個代謝物具有原始化合物 1/10 到 1/40 的 HMG-CoA 還原酶抑制作用。Pravastatin 的全身性廓清率為 0.81 l/h/kg，腎臟廓清率則為經腎小管分泌之 0.38 l/h/kg。

具風險的族群：

兒童和青少年：依據兒童和青少年的年紀和性別統計出對 pravastatin 最大血漿濃度和 AUC 的平均值，和成人服用 pravastatin 20 mg 後的濃度相當。

肝衰竭病人：酒精性肝硬化的病人對 pravastatin 及其代謝物的全身性吸收比正常肝功能的病人大多約 50%。

腎功能不全病人：對輕度腎功能不全的病人並無明顯改變。但是對中重度腎功能不全的病人之全身性 pravastatin 及代謝物的濃度會增加兩倍。

5.3 臨床前安全性資料

對於重覆劑量毒性及生殖毒性方面，根據安全性藥理學的傳統研究，與藥理作用機轉產生之比較並無另外的風險存在。

重覆劑量研究顯示，pravastatin 可能會引起不同程度的肝毒性及肌痛；一般來說，這些組織的實際反應只會五十倍或更多倍之最大的人類 mg/kg 劑量。

基因毒性的體外及體內研究顯示無引起潛在致畸性的可能。

以小老鼠用 pravastatin 250mg/kg/day 及 500mg/kg/day (≥ 310 倍之相對於最大的人類 mg/kg 劑量) 進行 2 年的致癌性研究，對公鼠及母鼠統計上明顯增加肝癌細胞的產生，肺腺腫瘤則只發生在母鼠。以大老鼠用 pravastatin 100mg/kg/day (125 倍之相對於最大的人類 mg/kg 劑量) 進行 2 年的致癌性研究，只對公鼠有統計上明顯增加肝癌細胞的現象。

6. 製藥學的特殊事項

6.1 賦形劑

Microcrystalline cellulose, polyvidone (K30), croscarmellose sodium, magnesium stearate (Ph.Eur.), lactose, magnesium oxide, yellow ferric oxide (E172)。

6.2 保存期限

請見外盒標示

6.3 儲存

儲存於 25°C 以下。

6.4 包裝

10 x 10 粒鋁箔盒裝。

7. 原文修訂日期

2015 年 3 月

台灣第一三共股份有限公司

Daiichi-Sankyo

製造廠：DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH
廠址：(P) LUITPOLDSTRAÙE 1, D-85276 PFAFFENHOFEN, GERMANY
(O) ZIELSTATTSTRAÙE 48, D-81379 MUNICH, GERMANY

藥商：台灣第一三共股份有限公司
地址：台北市八德路二段 308 號 7 樓之 1
電話：(02) 8772-2250

©第一三共株式 社授權使用註冊商標