



脂瑞妥錠10/10毫克 Cretrol Tab. 10/10 mg

衛部藥輸字 第 028181 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-01-19

1 性狀

1.1 有效成分及含量

脂瑞妥錠 10/10毫克每錠內含

Ezetimibe 10.0 毫克

Rosuvastatin Calcium 10.4 毫克 (相當於 10 毫克 Rosuvastatin)

脂瑞妥錠 10/20 毫克每錠內含

Ezetimibe 10.0 毫克

Rosuvastatin Calcium 20.8 毫克 (相當於 20 毫克 Rosuvastatin)

1.2 賦形劑

Lactose Hydrate, Microcrystalline Cellulose, Hydroxypropylcellulose,
Croscarmellose Sodium, Butylated Hydroxyanisole,
Magnesium Stearate, Opadry 03B28796 White

1.3 劑型

著衣錠

1.4 藥品外觀

白色至灰白色圓形薄著衣錠

2 適應症

原發性高膽固醇血症

3 用法及用量

3.1 用法用量

開始治療前，應讓病人採取標準的降膽固醇餐食，並於治療期間維持此餐食。劑量應按照病人基準期時的低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)、治療目標以及病人的治療反應，進行個別化調整。本品每日服用一次，劑量範圍為10/10毫克至10/20毫克，可於一天的任何時間使用，伴隨或不伴隨食物皆可。本品適用於單獨使用rosuvastatin 10毫克或20毫克，血脂仍無法控制在目標範圍的病人，或併用與本品相當劑量的ezetimibe和rosuvastatin單方藥品，血脂穩定控制在目標範圍且耐受性良好的病人。病人如需要更高的LDL-C降幅，可調整劑量。本品開始用藥後或調整劑量時，應以4週以上為間隔分析血脂濃度，並據其調整劑量。建議的最大劑量為每日一次ezetimibe 10毫克/rosuvastatin 20毫克。

(1)與Cyclosporine、Atazanavir/Ritonavir、Lopinavir/Ritonavir或Simeprevir併用：對於使用cyclosporine的病人，不建議使用本品（參閱 5.警語及注意事項和 7.交互作用）。對於使用atazanavir/ritonavir、lopinavir/ritonavir 或simeprevir 的病人，本品的劑量應以10/10毫克每

日一次為限，本品10/20毫克已超過建議劑量上限，因此不得使用（參閱 5.警語及注意事項和 7.交互作用）。

(2) 併行降血脂治療：

與膽酸結合樹脂併用時，本品應在投予膽酸結合樹脂前2小時或後4小時給藥（參閱7.交互作用）。

3.3 特殊族群用法用量

(1) 亞洲病人的劑量：

考慮提高劑量時，必須注意亞洲人的rosuvastatin暴露量可能比高加索人高（參閱11.藥物動力學特性）。

(2) 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（肌酸酐清除率CLcr < 30毫升/分鐘/1.73米²）而未接受血液透析的病人，本品的劑量不可超過10/10毫克每日一次（參閱6.特殊族群注意事項和11.藥物動力學特性）。

4 禁忌

依文獻記載，禁用於下列情況

- (1) 已知對本品任何成分過敏（參閱8.副作用/不良反應）
- (2) 活動性肝病，包括無法解釋的轉胺酶持續升高（參閱5.警語及注意事項和6.特殊族群注意事項）
- (3) 患有肌肉病變（參閱5.警語及注意事項）
- (4) 同時併用cyclosporine（參閱5.警語及注意事項、7.交互作用和11.藥物動力學特性）
- (5) 目前懷孕或正在哺乳，以及具生育能力但未採取適當避孕措施的女性（參閱6.1 懷孕與 6.2 哺乳）
- (6) 患有罕見遺傳性疾病如半乳糖不耐症、Lapp乳糖酵素缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良

5 警語及注意事項

依文獻記載

5.1 警語/注意事項

(1) 肌肉病變 / 橫紋肌溶解：

本品可能導致肌肉病變（肌痛、壓痛或伴隨肌酸磷酸激酶（CPK）高於10倍正常值上限（ULN）的虛弱）和橫紋肌溶解症。使用statin類藥品（包括rosuvastatin），曾發生橫紋肌溶解症導致的肌蛋白尿繼發急性腎衰竭與罕見的致死案例。肌肉病變的風險因子包含年逾65歲、甲狀腺機能低下與腎功能不全。併用rosuvastatin與其他類降血脂藥（fibrate類藥品或niacin）、cyclosporine、atazanavir/ritonavir、lopinavir/ritonavir或simeprevir，會提高肌肉病變風險（參閱7.交互作用）。不建議併用本品與cyclosporine。對於使用atazanavir/ritonavir、lopinavir/ritonavir或simeprevir的病人，本品的劑量應以10/10毫克每日一次為限（參閱 3.用法用量）。併用本品與fibrate類藥品或niacin的效益，應考慮風險謹慎評估。

若CPK濃度顯著升高或肌肉症狀很嚴重並對日常生活造成不適，應停藥。任何病人如有肌肉病變或橫紋肌溶解症繼發形成腎衰竭的傾向也應停藥。出現其他與橫紋肌溶解症及繼發腎衰竭相關的急性、嚴重病況（例如敗血症、低血壓、脫水、重大手術、創傷、嚴重代謝性、內分泌與電解質異常，或控制不佳的癲癇）時，應暫時停藥。開始投藥時，應告知病人有關肌肉病變的風險，並請病人如在本品使用期間有疲倦或發燒並伴隨肌痛、肌肉痙攣或肌肉無力的情況時，應立刻向醫師通報。

(2) 免疫媒介壞死性肌肉病變（Immune-Mediated Necrotizing Myopathy, IMNM）：

接受 statin 類藥品治療期間或之後曾被通報非常罕見的免疫媒介壞死性肌肉病變 (IMNM) 。IMNM 的臨床特徵有：近端肌肉無力以及血清 CPK 升高，此情況可能於 statin 類藥品停藥後仍持續、肌肉切片檢查顯示無顯著炎症之壞死性肌肉病變、使用免疫抑制劑會改善。

(3) 肝臟酵素：

血清轉胺酶升高曾發生在使用 rosvastatin 的病人 (參閱 8.副作用/不良反應)。大多數情況，此升高發生在用藥不久後且短暫、無症狀，停藥後或隨著療程進行便會恢復。在一項安慰劑對照臨床試驗的統合分析中，血清轉胺酶偏高 ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 的發生率分別是 rosvastatin 組 1.1% 與安慰劑組 0.5%。肝臟轉胺酶明顯且持續升高也曾發生在使用 rosvastatin 的病人。根據上市後經驗，使用 statin 類藥品 (包括 rosvastatin) 曾通報零星的致死性與非致死性肝衰竭。對於過量飲酒和 / 或有肝病病史的病人，可能會增加肝臟病變的風險，應謹慎使用本品。病人如患有活動性肝病或原因不明的血清轉胺酶持續升高，則不可接受本品治療。建議於用藥前、出現肝損傷之臨床症狀時 (如疲勞、食慾減退、體重減輕、右上腹不適、深色尿或黃疸等)、提高劑量、更換藥品品項，或臨床醫師認為需要時監測肝功能。若治療期間臨床徵象出現嚴重肝功能不全和 / 或高膽紅素血症或黃疸，應立刻停藥。若未發現其他原因，則不應恢復治療。對於轉胺酶升高的病人，應持續監測直到不良症狀改善為止。若血清轉胺酶濃度超過 ULN 的 3 倍，應調降劑量或停藥。

(4) 蛋白尿與血尿：

Rosuvastatin 的臨床試驗中，曾觀察到使用 rosvastatin 的病人發生纖維素試紙試驗陽性蛋白尿和顯微鏡血尿。使用本品的病人若發生持續且不明原因的蛋白尿或血尿，應考慮減量或停藥。

(5) HbA1c 升高與空腹血糖濃度上升：

接受 statin 類藥品 (包括 rosvastatin) 治療的病人當中，曾通報 HbA1c 升高與空腹血糖濃度上升，部分案例甚至達到糖尿病的診斷標準。病人服用本品期間應持續採取健康生活方式，包括：規律運動、控制體重及健康飲食 (參閱 8.副作用/不良反應)

6 特殊族群注意事項

依文獻記載

6.1 懷孕

(1) 動脈粥狀硬化為慢性疾病，即使在懷孕期間停用降血脂藥品，也不會影響原發性高膽固醇血症的長期治療結果。本品用於懷孕女性的安全性尚未確立，當確認懷孕時應立刻停藥，並告知病人對胎兒的潛在風險。

(2) 尚不清楚本品成分是否會分泌到人類乳汁當中，考量對於嬰兒的潛在風險，應建議使用本品的女性不應哺乳。

Ezetimibe：

(1) 並無懷孕與哺乳期間使用 ezetimibe 的相關臨床數據。

(2) 口服投予大鼠和兔子 ezetimibe 的胚胎胎兒發育試驗中，在器官形成期間，於 250、500 及 1000 毫克/公斤/天的劑量下，皆無胚胎致死作用的證據。在大鼠，給予 1000 毫克/公斤/天的 ezetimibe (根據總 ezetimibe $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 換算，約為人體每日投予 10 毫克的 10 倍暴露量)，觀察到常見的胎兒骨骼異常發生率增加 (多一對胸肋骨、未骨化完全的中央頸椎骨、肋骨縮短)。在給予兔子 1000 毫克/公斤/天 ezetimibe 的劑量下 (根據總 ezetimibe $\text{AUC}_{0-24\text{hr}}$ 換算，為人體每日投予 10 毫克的 150 倍暴露量)，觀察到多一對胸肋骨的發生率增加。多次劑量口服投予懷孕大鼠和兔子時，ezetimibe 會穿過胎盤。

(3) 大鼠和兔子於器官形成期間併用 ezetimibe 與 statin 類藥品的多劑量試驗顯示，ezetimibe 與 statin 類藥品的暴露量較高。相較於單獨療法，合併療法於較低劑量呈現生殖異常結果。

(4) 大鼠試驗顯示，哺乳中幼鼠總 ezetimibe 暴露量最高可達母鼠血漿中暴露量觀察值的一半。尚

不清楚ezetimibe是否會分泌至人類乳汁。

Rosuvastatin：

(1)由於膽固醇與其他膽固醇生物合成的產物對於胎兒發育相當重要，故抑制HMG-CoA還原酶的潛在風險高於懷孕期間治療的效益。動物試驗提供少部分的生殖毒性證據（參閱10.3 臨床前安全性資料）。Rosuvastatin會分泌至大鼠的乳汁中。目前無分泌至人類乳汁中的相關數據。

(2)在大鼠與兔子的動物實驗發現，rosuvastatin會穿過胎盤。對懷孕16天的大鼠以胃管口服投予rosuvastatin 25毫克/公斤的單一劑量後，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天的兔子以胃管口服投予rosuvastatin 1 毫克/公斤的單一劑量後，觀察到較高的胎兒組織分佈（母體血漿濃度的25%）。

(3)對大鼠從交配前直到懷孕期第7天，以胃管口服投予rosuvastatin 5、15、50毫克/公斤/天。在50毫克/公斤/天的劑量下（根據AUC換算，為人體每日投予40毫克的10倍暴露量），胎兒有體重減輕（雌幼鼠）及延遲骨化的現象。

(4)從大鼠懷孕期第7天直到授乳期第21天（斷奶），以胃管口服投予rosuvastatin 2、10、50毫克/公斤/天。在50毫克/公斤/天的劑量下（根據體表面積換算，劑量大於人體每日最大建議劑量40毫克的12倍），幼鼠存活率降低。從兔子懷孕期第6天直到授乳期第18天（斷奶），以胃管口服投予rosuvastatin 0.3、1、3毫克/公斤/天，在3毫克/公斤/天的劑量下（根據體表面積換算，劑量約為人體每日最大建議劑量40毫克），觀察到胎兒生存能力降低及母體死亡。

(5)對大鼠投予rosuvastatin，在低於25毫克/公斤/天的劑量下（根據AUC換算，約為人體每日最大建議劑量40毫克的暴露量），不會形成畸胎。對兔子投予rosuvastatin，在低於3毫克/公斤/天的劑量下（根據體表面積換算，劑量約為人體每日最大建議劑量40毫克），也不會形成畸胎。

6.2 哺乳

參見6.1懷孕

6.4 小兒

由於對兒童族群的安全性和療效尚未確立，故本品不建議用於兒童族群。

6.5 老年人

老年病人對肌肉病變的風險較高，亦較常伴有肝腎功能異常，所以應該小心使用本品，並謹慎選擇劑量（參閱5.警語及注意事項和11.藥物動力學特性）。

6.6 肝功能不全

本品禁用於活動性肝病的病人（包括無法解釋的轉胺酶持續升高）。慢性酒精性肝病會造成rosuvastatin的暴露量增加，本品應小心使用於這些病人。在中度（Child Pugh B級）或重度肝功能不全（Child Pugh C級）的病人不建議使用本品（參閱5.警語及注意事項和11.藥物動力學特性）。

6.7 腎功能不全

腎功能不全是肌肉病變與橫紋肌溶解的危險因子，對這類病人應嚴密監視是否發生肌肉病變（參閱5.警語及注意事項）。對於有重度腎功能不全而未接受血液透析的病人，本品的劑量不可超過10/10毫克每日一次（參閱3.用法及用量和11.藥物動力學特性）。

Ezetimibe：

在一收納9270位中度至重度腎功能不全病人的試驗中，病人接受ezetimibe 10毫克與simvastatin 20毫克（N=4650）或安慰劑（N=4620）的治療。兩組的安全性資料在中位數為4.9年的追蹤期間，彼此相當。安全性資料包含下列事件的發生率：嚴重不良反應事件、導致退出試驗的不良反

應事件與特殊不良反應事件（肌肉骨骼不良反應事件、肝臟酵素異常與癌症）。

Rosuvastatin：

輕至中度腎功能不全（ $CL_{Cr} \geq 30$ 毫升/分鐘/1.73米²）不會影響rosuvastatin的暴露量；但重度腎功能不全（ $CL_{Cr} < 30$ 毫升/分鐘/1.73米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（參閱3.用法及用量、11.藥物動力學特性）。

7 交互作用

依文獻記載

尚未進行ezetimibe / rosuvastatin併用其他藥品的藥品交互作用試驗，但曾對ezetimibe和rosuvastatin做個別藥品的試驗如下。

Ezetimibe

(1) Cholestyramine：

Ezetimibe併用cholestyramine的LDL-C額外降幅可能因藥物動力學交互作用而減少（參閱3.用法及用量、11.藥物動力學特性）。

(2) Fibrate類藥品：

Ezetimibe 與fenofibrate 併用的安全性與療效，曾於臨床試驗中評估。尚未研究ezetimibe與其他fibrate類藥品併用的安全性與療效。Fibrate類藥品可能提高膽固醇至膽汁的排泄而導致膽結石。在狗執行的非臨床試驗中，ezetimibe會提高膽囊膽汁中的膽固醇。雖然非臨床試驗結果與人類的相關性不明，不建議併用ezetimibe與

fibrate類藥品（fenofibrate除外），直到取得人體試驗結果。若併用ezetimibe與fenofibrate的病人疑似有膽結石，則需檢查膽囊並考慮其他降血脂治療（參閱11.藥物動力學特性）。

(3) Statin類藥品：

當 ezetimibe 與 atorvastatin、simvastatin、pravastatin、lovastatin、fluvastatin 或 rosuvastatin併用時，臨床上未觀察到重大的藥物動力學交互作用（參閱11.藥物動力學特性）。

(4) Cyclosporine：

併用 ezetimibe 與 cyclosporine 應小心謹慎，應監控病人 cyclosporine 濃度（參閱 11. 藥物動力學特性）。

(5) 抗凝血劑：

若ezetimibe併用warfarin、其他coumarin抗凝血劑或fluindione，應適當監測凝血酶原時間。一項有12名健康成人參加的試驗中，併用ezetimibe（10毫克每日一次）對於warfarin的生體可用率和凝血酶原時間並無顯著影響（參閱 11.藥物動力學特性）。不過在添加ezetimibe至warfarin或fluindione藥物的病人中，曾有國際標準化比值（INR）上升的上市後通報。這些病人大多數也併用其他藥物。

Rosuvastatin

(1) Cyclosporine：

Cyclosporine 會使 rosuvastatin 的暴露量（AUC）增加 7 倍，所以在服用 cyclosporine的病人，不建議使用 rosuvastatin（參閱 5.警語及注意事項和 11.藥物動力學特性）。

(2) Gemfibrozil：

Gemfibrozil 顯著地增加 rosuvastatin 的暴露量。由於觀察到肌肉病變/橫紋肌溶解的風險增加，所以應避免併用 rosuvastatin 與 gemfibrozil。（參閱 5.警語及注意事項和 11.藥物動力學特性）

(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11.藥物動力學特性)；與這些蛋白酶抑制劑併用時，rosuvastatin的劑量不可超過 10 毫克每日一次。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 3.用法及用量、5.警語及注意事項和 11. 藥物動力學特性)。與 HIV 蛋白酶抑制劑、boceprevir、telaprevir 及nefazodone 等併用時會減少 rosuvastatin 的排除，增加發生肌肉病變的風險。

(4) Coumarin 類抗凝血劑：

Rosuvastatin 會顯著增加正在服用 coumarin 類抗凝血劑病人之 INR，所以在併用rosuvastatin 與 coumarin 類抗凝血劑的期間應該小心監測。併用 rosuvastatin 與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 沒有顯著改變(參閱11.藥物動力學特性)。

(5) Niacin：

當rosuvastatin 和niacin 的血脂調節劑量(≥ 每日1 克)併用時，對骨骼肌的風險可能會增加(參閱 5.警語及注意事項)。

(6) Fenofibrate：

當 statin 類藥品與 fenofibrate 併用時，發生肌肉病變的風險會增加(參閱 5.警語及注意事項 和 11.藥物動力學特性)。

(7) Fusidic Acid：

尚未進行rosuvastatin 與 fusidic acid 交互作用的研究。如同其他 statin 類藥品，在上市後的經驗裡，併用rosuvastatin 與fusidic acid 曾發生肌肉相關事件的報告，包括橫紋肌溶解症。因此，不建議併用 rosuvastatin 與 fusidic acid；可行的狀況下，建議暫時停止rosuvastatin 治療；如無法避免併用，應密切監測病人情況。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在一項收納369位原發性高膽固醇血症病人，以rosuvastatin作為對照組的臨床試驗，評估本品的安全性。試驗包括8週治療期與12週延伸期；當完成8週治療期後，根據心血管疾病風險，LDL-C濃度達到治療目標的258位病人，持續為期12週的延伸期投藥。

(1) 8 週治療期間通報的不良反應：

在此期間內最常見的不良反應為鼻咽炎(2.4%)、關節痛(1.4%)、頭痛(1.4%)。與本品有關的不良反應為2例ALT升高、2例AST升高、2例肌痛、1例水腫、1例血清膽紅素升高、1例痤瘡皮膚炎，以及1例搔癢，這些反應均為輕度或中度。

表1. 8週治療期間有≥ 1%病人通報的不良反應

不良反應	Rosuvastatin (N=183)			Cretrol Tab. (N=186)			總計 (N=369)
	5 mg (N=61)	10 mg (N=62)	20 mg (N=60)	10/5 mg (N=61)	10/10 mg (N=63)	10/20 mg (N=62)	
鼻咽炎	4	0	1	2	1	1	9 (2.4%)
關節痛	0	2	1	1	1	0	5 (1.4%)
頭痛	1	1	1	0	2	0	5(1.4%)

(2) 12 週延伸期間通報的不良反應：

此期間內最常見的不良反應為鼻咽炎 (5.04%)、ALT 升高 (2.71%)、頭暈 (1.94%)、上呼吸道感染 (1.55%)、肌痛 (1.16%)；所有其他不良反應的發生率均低於1%。

此為期8週對照rosuvastatin的臨床試驗，並未觀察到本品發生任何特異的不良事件。

8.2 臨床試驗經驗

下述資訊係依據對ezetimibe與rosuvastatin個別成分所做的多項臨床試驗，以及來自上市後經驗數據。(依文獻記載)

Ezetimibe

(1) 單獨療法：

在10項雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，共有2396位患有原發性高脂血症的病人 (50%為女性，90%為高加索人，5%為黑人，3%為拉丁美洲裔，2%為亞洲人)，每日投予ezetimibe 10毫克治療過高的LDL-C，中位治療時間為12週。Ezetimibe治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應如表2所示 (不論因果關係評估的結果)。

表 2. Ezetimibe 治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應

不良反應	疲倦	腹瀉	流行性感	鼻竇炎	上呼吸道感染	關節痛	四肢疼痛
Ezetimibe 10 mg (N= 2396)	2.4%	4.1%	2.0%	2.8%	4.3%	3.0%	2.7%
安慰劑 (N= 1159)	1.5%	3.7%	1.5%	2.2%	2.5%	2.2%	2.5%

血清轉胺酶持續升高 ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 的發生率，在ezetimibe治療組 (0.5%) 與安慰劑組 (0.3%) 相當。

(2) 併用statin 類藥品：

在 28 項雙盲、對照性 (安慰劑或活性對照) 臨床試驗中，共有 11,308 位患有原發性高脂血症的病人 (48%為女性，85%為高加索人，7%為黑人，4%為拉丁美洲裔，3%為亞洲人)，併用ezetimibe 與 statin 類藥品治療過高的 LDL-C，中位治療時間為 8 週。併用ezetimibe 與 statin 類藥品組發生率 $\geq 2\%$ 且高於單獨使用 statin 類藥品組的臨床不良反應如表3 所示 (不論因果關係評估的結果)。

表 3. 併用 ezetimibe 與 statin 組發生率 $\geq 2\%$ 且高於 statin 組的臨床不良反應

不良反應	鼻咽炎	肌痛	上呼吸道感染	關節痛	腹瀉	背痛	流感	四肢疼痛	疲倦
各種Statin¹ (N=9361)	3.3%	2.7%	2.8%	2.4%	2.2%	2.3%	2.1%	1.9%	1.6%
Ezetimibe + 各種Statin¹ (N=2396)	3.7%	3.2%	2.9%	2.6%	2.5%	2.4%	2.2%	2.1%	2.0%

¹ 各種Statin = 各種劑量的statin

血清轉胺酶持續升高 ($\geq 3 \times \text{ULN}$) 的發生率，併用ezetimibe與statin類藥品的病人 (1.3%) 高於單獨使用statin類藥品的病人 (0.4%)。此血清轉胺酶升高通常是無症狀，與膽汁淤積無關，停藥後或隨著療程進行便會恢復。

Rosuvastatin

(1) 在多項雙盲、對照性 (安慰劑或活性對照) 臨床試驗中, 共有 5394 位患有原發性高脂血症的病人, 使用 rosuvastatin 治療達 12 週。在安慰劑對照臨床試驗中, 有 $\geq 2\%$ 病人發生且比率大於安慰劑組的不良反應如表 4 所示。

表 4. Rosuvastatin 治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的臨床不良反應

不良反應	頭痛	噁心	肌痛	虛弱	便秘
安慰劑 (N=382)	5.0%	3.1%	1.3%	2.6%	2.4%
Rosuvastatin 5 mg - 40 mg (N = 744)	5.5%	3.4%	2.8%	2.7%	2.4%

其他在臨床試驗中通報的不良反應有腹痛、頭暈、過敏 (包括皮疹、瘙癢、蕁麻疹和血管性水腫) 和胰臟炎。下列實驗室檢測值異常曾被通報: 纖維素試紙試驗陽性蛋白尿和顯微鏡血尿; CPK 升高、轉胺酶升高、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、膽紅素升高及甲狀腺機能異常。

在一項雙盲、安慰劑對照臨床試驗中, 981 位病人使用 rosuvastatin 40 毫克 (N=700) 或安慰劑 (N=281) 治療平均達 1.7 年。治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應如表 5 所示。

表 5. Rosuvastatin 治療組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的臨床不良反應

不良反應	肌痛	關節痛	頭痛	頭暈	CPK 上升	腹痛	ALT > 3xULN ¹
安慰劑 (N = 281)	12.1%	7.1%	5.3%	2.8%	0.7%	1.8%	0.7%
Rosuvastatin 40 mg (N = 700)	12.7%	10.1%	6.4%	4.0%	2.6%	2.4%	2.2%

¹ 實驗室數據異常的發生率。

在一項雙盲、安慰劑對照臨床試驗中, 17,802 位病人使用 rosuvastatin 20 毫克 (N=8901) 或安慰劑 (N=8901) 治療平均達 2 年。糖尿病的發生率, rosuvastatin 治療組 (2.8%) 顯著高於安慰劑組 (2.3%)。與安慰劑組相比, rosuvastatin 治療組的平均 HbA1c 顯著增加了 0.1%。試驗結束時, HbA1c > 6.5% 的人數, rosuvastatin 治療組顯著高於安慰劑組。

8.3 上市後經驗

Ezetimibe :

通報下列不良反應 (不論有無因果關係)。

過敏反應, 包括全身性過敏反應、血管性水腫、皮疹和蕁麻疹、多型性紅斑、關節痛、肌痛、CPK 升高、肌肉病變 / 橫紋肌溶解症、肝臟轉胺酶升高、肝炎、腹痛、血小板減少症、胰臟炎、噁心、頭暈、感覺異常、憂鬱、頭痛、膽結石、膽囊炎

Rosuvastatin :

通報下列不良反應 (不論有無因果關係)。

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

、男性乳症。有極少數報告指出，免疫媒介壞死性肌肉病變與使用statin類藥品有關。

9 過量

依文獻記載，若發生用藥過量，並無特定處置方式。發生用藥過量時，病人應接受對症治療，並依需要採取支持性措施。應監控肝功能與CPK濃度。

Ezetimibe：

曾通報少數ezetimibe用藥過量的案例，大多數未伴隨不良反應，通報的不良反應並不嚴重。臨床試驗中，對15位健康受試者每日投予ezetimibe 50毫克長達14天，及對18位原發性高膽固醇血症病人每日投予ezetimibe 40毫克長達56天，普遍耐受良好。

Rosuvastatin：

血液透析可能無法顯著提高rosuvastatin的清除率。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Ezetimibe：

Ezetimibe作用的分子目標為固醇載體 (sterol transporter) Niemann-Pick C1-Like 1(NPC1L1)，該載體負責膽固醇及植物固醇在小腸的吸收。Ezetimibe主要作用於小腸的刷狀邊緣而抑制膽固醇的吸收，進而降低腸內膽固醇輸送至肝臟。如此可以減少肝臟中膽固醇的儲存，並增加血液中膽固醇的清除。

Rosuvastatin：

Rosuvastatin 為HMG-CoA 還原酶的選擇性和競爭性抑制劑。HMG-CoA 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。Rosuvastatin可增加細胞表面之肝臟LDL受體的數目，促進LDL的吸收和分解代謝，並抑制肝臟中VLDL的合成，因而減少VLDL和LDL顆粒總數。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊

10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒理學

Ezetimibe / Rosuvastatin

(1) 藥品併用

在大鼠進行併用ezetimibe / rosuvastatin的試驗，與單獨使用ezetimibe或rosuvastatin相比，並未觀察到因併用而產生的新毒性反應，亦無ezetimibe與rosuvastatin產生交互作用的證據。

Ezetimibe (依文獻記載)

(1) 致癌性：

對大鼠曾以最高達1500毫克/公斤/天(公)和500毫克/公斤/天(母)的劑量(根據總ezetimibe AUC_{0-24hr}換算，約為人體每日投予10毫克的20倍暴露量)，進行ezetimibe的104週飲食致癌性試驗。對小鼠也曾以最高達500毫克/公斤/天的劑量(根據總ezetimibe AUC_{0-24hr}換算，大於人體每日投予10毫克的150倍暴露量)，進行ezetimibe的104週飲食致癌性試驗。給藥的大鼠或小鼠，在腫瘤發生率無統計上的顯著升高。

(2) 致突變性：

使用Salmonella typhimurium與Escherichia coli (伴隨有或無代謝活化) 的微生物致突變性試驗 (Ames) 中，並未觀察到致突變性的證據。在人類周邊血液淋巴球 (伴隨有或無代謝活化) 染色體畸變體外試驗中，未觀察到染色體斷裂的證據。此外，小鼠微核體內試驗中，並無基因毒性的證據。

(3) 生殖毒性：

在大鼠ezetimibe的生育力試驗中，口服給予公鼠或母鼠最高達1000毫克/公斤/天 (根據總ezetimibe AUC_{0-24hr}換算，約為人體每日投予10毫克的7倍暴露量) 的劑量時，並無生殖毒性的證據。

Rosuvastatin (依文獻記載)

(1) 致癌性：

在大鼠進行rosuvastatin的104週致癌性試驗，以胃管口服給予2、20、60或80毫克/公斤/天，結果發現母鼠在80毫克/公斤/天的劑量下 (根據AUC換算，約為人體每日投予40毫克的20倍暴露量)，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。在小鼠進行rosuvastatin的107週致癌性試驗，以胃管口服給予10、60或200毫克/公斤/天，結果發現在200毫克/公斤/天的劑量下 (根據AUC換算，約為人體每日投予40毫克的20倍暴露量)，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。

(2) 致突變性：

在以Salmonella typhimurium與Escherichia coli進行的Ames試驗、小鼠淋巴瘤試驗及中國倉鼠肺細胞的染色體畸變試驗中，rosuvastatin 無論是否經過代謝活化，都不會引發突變或染色體斷裂；rosuvastatin在小鼠微核體內試驗中呈陰性。

(3) 生殖毒性：

在大鼠rosuvastatin的生育力研究中，公鼠從交配前9週到交配期，母鼠從交配前2週、交配期、一直到懷孕期第7天，皆以胃管口服給予5、15、50毫克/公斤/天。在50毫克/公斤/天的劑量下 (根據AUC換算，高達人體每日投予40毫克的10倍暴露量)，並未觀察到對生育力的不良影響。以30毫克/公斤/天rosuvastatin的劑量投予狗一個月，觀察到睪丸有精子巨細胞。以30毫克/公斤/天rosuvastatin的劑量投予猴子六個月，除了細精管上皮形成空泡之外，亦觀察到精子巨細胞。根據體表面積換算，在狗和猴子的暴露量分別是人體每日投予40毫克的20倍和10倍暴露量；在其他statin類藥品也有類似的發現。

(4) 中樞神經系統毒性：

在曾服用其他幾種statin類藥品的狗身上，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。一種化學結構類似的同類藥品，在血漿濃度高於人體最大建議劑量的平均藥品濃度30倍的劑量下，使狗發生視神經變性 (視網膜膝狀體纖維瓦勒氏變性[Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers])，此病變與劑量相關。以胃管口服給予狗rosuvastatin 90毫克/公斤/天 (根據AUC換算，約為人體每日投予40毫克的100倍暴露量)，在1隻第24天因垂死而犧牲的母狗，觀察到脈絡叢(choroid plexus)組織間隙水腫、出血及局部壞死。以胃管口服給予狗rosuvastatin 6毫克/公斤/天 (根據AUC換算，約為人體每日投予40毫克的20倍暴露量)，52週後觀察到角膜混濁。以胃管口服給予狗rosuvastatin 30毫克/公斤/天 (根據AUC換算，約為人體每日投予40毫克的60倍暴露量)，12週後觀察到白內障。以胃管口服給予狗rosuvastatin 90毫克/公斤/天 (根據AUC換算，約為人體每日投予40毫克的100倍暴露量)，4週後觀察到視網膜發育不全和視網膜喪失。在低於30毫克/公斤/天的劑量下 (根據AUC換算，小於人體每日投予40毫克的60倍暴露量)，治療長達一年後，視網膜未出現異狀。

依文獻記載，本品與併服ezetimibe與rosuvastatin相對應劑量之錠劑在空腹下具有生體相等性。尚未進行ezetimibe / rosuvastatin食物效應試驗，但ezetimibe和rosuvastatin做為個別藥品時，均可或不與食物併服。

(1) 吸收

Ezetimibe :

Ezetimibe口服後會很快被吸收，大部分被代謝成具有藥理活性的phenolic glucuronide (ezetimibe-glucuronide)。Ezetimibe-glucuronide及ezetimibe 分別於1-2小時及4-12小時內達到C_{max}。由於ezetimibe無法溶於適合注射的水性溶液中，故無法測其絕對生體可用率。Ezetimibe 10毫克錠劑與食物併服（高脂或低脂飲食），不影響其口服生體可用率。

Rosuvastatin :

在人體進行的藥物動力學研究顯示，口服給藥後約3-5小時可達rosuvastatin的C_{max}。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的血漿濃度不會因為在早上或晚上投藥而有差別。Rosuvastatin與食物併服不影響rosuvastatin的AUC。

(2) 分佈

Ezetimibe :

Ezetimibe和ezetimibe-glucuronide與血漿蛋白在人體中的結合率分別為99.7%和88-92%。

Rosuvastatin :

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

(3) 代謝

Ezetimibe :

Ezetimibe主要在小腸和肝臟經由與glucuronide鍵結代謝，然後由膽汁和腎臟排出。所有動物試驗中，氧化代謝很少。血漿中測得的主要藥品衍生成分為ezetimibe和ezetimibe-glucuronide，分別約佔血漿中藥品總量的10-20%及80-90%。Ezetimibe和ezetimibe-glucuronide的半衰期約22小時。Ezetimibe和ezetimibe-glucuronide的血漿濃度顯現多峰，表示有腸肝循環。

Rosuvastatin :

Rosuvastatin非高度代謝，以放射線標記的劑量中約有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原型藥品的1/6至1/2。總體而言，抑制血漿HMG-CoA還原酶的活性約有90%以上是來自於原型藥品。

(4) 排泄

Ezetimibe :

口服20毫克¹⁴C-ezetimibe，血漿中總ezetimibe約佔總放射活性的93%。48小時後，血漿無法測得放射活性。經10天的收集，糞便及尿液中的放射活性分別為78%及11%。

Rosuvastatin :

口服投藥後，rosuvastatin及其代謝產物主要由糞便排出(90%)。Rosuvastatin的排除半衰期約為19小時。靜脈注射給藥後，全身清除率約有28%經由腎臟排除，72%經由肝臟排除。

(5) 特殊族群

老年人

Ezetimibe :

老年人（≥65歲）的血漿總ezetimibe濃度比年輕人（18-45歲）高約2倍，服用ezetimibe的老年人和年輕人，在LDL-C的降低作用及整體安全性相當（參閱5.警語及注意事項和6.特殊族群注意事項）。

Rosuvastatin :

在非老年人和老年人 (≥ 65 歲) 之間, rosuvastatin 的血漿濃度沒有差別 (參閱5.警語及注意事項和6.特殊族群注意事項)。

性別Ezetimibe :

血漿中的總ezetimibe濃度, 女性比男性略高 (< 20%)。

Rosuvastatin :

男女之rosuvastatin的血漿濃度沒有差異。

種族Ezetimibe :

根據一項藥物動力學研究的統合分析, 黑人與高加索人之間並無藥物動力學上的差異。

Rosuvastatin :

一項群體藥物動力學分析顯示, 在高加索人、拉丁美洲裔及黑人或非裔加勒比海人等族群之間, 藥物動力學並沒有臨床相關的差異。然而, 藥物動力學研究 (包括一項在美國進行的研究) 顯示, 亞洲人的中位暴露量 (AUC和C_{max}) 大概都比高加索人對照組高出2倍。

肝功能不全Ezetimibe :

和健康人比較, 輕度肝功能不全病人 (Child-Pugh A 級), 單劑投予10 毫克ezetimibe, 總ezetimibe的平均AUC增加約1.7倍。於為期14天多次給藥試驗中, 和健康受試者比較, 中度肝功能不全病人 (Child-Pugh B級), 每日投予10毫克, 於第1及第14天的總ezetimibe的平均AUC增加約4倍 (參閱5.警語及注意事項和6.特殊族群注意事項)。

Rosuvastatin :

在慢性酒精性肝病病人, rosuvastatin的血漿濃度呈現略微升高; Child-Pugh A級病人的C_{max}和AUC較肝功能正常的病人分別高出60%和5%; Child-Pugh B級病人的C_{max}和AUC 較肝功能正常的病人分別高出100%和21% (參閱5.警語及注意事項和6.特殊族群注意事項)。

腎功能不全Ezetimibe :

與健康受試者 (N=9) 比較, 對重度腎功能不全病人 (N=8, 平均CL_{cr} ≤ 30 毫升/分鐘/1.73米²) 單劑投予10毫克ezetimibe, 總ezetimibe AUC約增加1.5倍 (參閱3.用法及用量和6.特殊族群注意事項)。

Rosuvastatin :

輕至中度腎功能不全 (CL_{cr} ≥ 30毫升/分鐘/1.73米²) 對rosuvastatin的血漿濃度沒有影響; 但重度腎功能不全 (CL_{cr} < 30毫升/分鐘/1.73米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} > 80毫升/分鐘/1.73米²) 高出3倍, 達到有臨床意義的程度。長期接受血液透析的病人, 其rosuvastatin穩定狀態血漿濃度約比腎功能正常的健康志願者高出約50% (參閱3.用法及用量、5.警語及注意事項和6.特殊族群注意事項)。

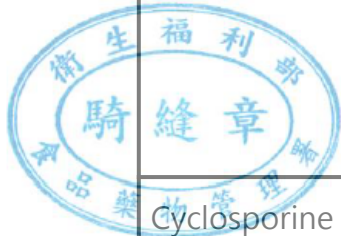
(6) 藥品交互作用

併用ezetimibe與rosuvastatin, 並未觀察到任何有臨床意義的藥物動力學交互作用。

Ezetimibe :

在一項針對12位健康成年男性所進行的「雞尾酒」研究中, ezetimibe對一系列已知會透過細胞色素P450 (1A2、2D6、2C8/9及3A4) 代謝的探測藥物 (caffeine、dextromethorphan、tolbutamide與IV midazolam) 皆未造成任何明顯的影響。這表示ezetimibe既不是這些細胞色素P450同功酵素的抑制劑, 也不是其誘導劑。

表 6. 併用藥品對於總 ezetimibe 之影響



併用藥品的劑量療程	總ezetimibe*	
	AUC 的改變	C _{max} 的改變
Cyclosporine - stable dose required (75 mg - 150 mg BID) ^{1, 2}	↑ 240%	↑ 290%
Fenofibrate 200 mg QD 14天 ²	↑ 48%	↑ 64%
Gemfibrozil 600 mg BID 7天 ²	↑ 64%	↑ 91%
Cholestyramine 4 g BID 14天 ²	↓ 55%	↓ 4%
Aluminum & magnesium hydroxide combination antacid · 單次投與 ³	↓ 4%	↓ 30%
Cimetidine 400 mg BID 7天	↑ 6%	↑ 22%
Glipizide 10 mg 單次投與	↑ 4%	↓ 8%
Statins		
Lovastatin 20 mg QD 7天	↑ 9%	↑ 3%
Pravastatin 20 mg QD 14天	↑ 7%	↑ 23%
Atorvastatin 10 mg QD 14天	↓ 2%	↑ 12%
Rosuvastatin 10 mg QD 14天	↑ 13%	↑ 18%
Fluvastatin 20 mg QD 14天	↓ 19%	↑ 7%

* 以10 mg劑量的ezetimibe為基礎

¹ 輕度腎功能不全或腎功能正常的腎臟移植後病人。在一項不同的研究中，有一位重度腎功能不全（CLcr為13.2毫升/分鐘/1.73米²）的腎臟移植病人曾接受多種藥品治療（包括cyclosporine），結果顯示整體ezetimibe的暴露量比健康受試者高出12倍。

² 參見 7.交互作用

³ Supralox®, 20mL

表7. Ezetimibe對併用藥品全身暴露量之影響

Ezetimibe 劑量療程*	併用藥品		
	名稱和劑量療程	AUC的改變	C _{max} 的改變
QD 11天	Warfarin 25 mg 第7天單次投與	↓ 2% (R-warfarin) ↓ 4% (S-warfarin)	↓ 3% (R-warfarin) ↓ 1% (S-warfarin)
QD 8天	Digoxin 0.5 mg 單次投與	↑ 2%	↓ 7%



QD 7天	Gemfibrozil 600 mg BID 7天 ¹	↓ 1%	↓ 11%
QD口服避孕藥週期21天的第8-14天	Ethinyl estradiol and norgestrel QD 21天	Ethinyl estradiol 0% Levonorgestrel 0%	Ethinyl estradiol ↓ 9% Levonorgestrel ↓ 5%
QD 第2-9天	Glipizide, 10 mg 第1天和第9天投與	↓ 3%	↓ 5%
QD 14天	Fenofibrate 200 mg QD 1 4天 ¹	↑ 11%	↑ 7%
20 mg QD 8天	Cyclosporine 100 mg 第7天單次投與 ¹	↑ 15%	↑ 10%
QD 7天 QD 14天 QD 14天 QD 14天 QD 14天	Statins Lovastatin 20 mg QD 7天 Pravastatin 20 mg QD 14 天 Atorvastatin 10 mg QD 1 4天 Rosuvastatin 10 mg QD 1 4天 Fluvastatin 20 mg QD 14 天	↑ 19% ↓ 20% ↓ 4% ↑ 19% ↓ 39%	↑ 3% ↓ 24% ↑ 7% ↑ 17% ↓ 27%

* 除了特別註明以外，上述表格以10 mg劑量的ezetimibe為基礎，

¹ 參閱7.交互作用。

Rosuvastatin：

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。

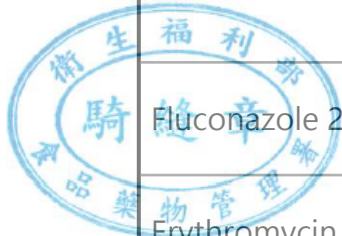
Rosuvastatin是某些轉運蛋白的受質，包括肝臟攝取的轉運蛋白—有機陰離子轉運蛋白1B1 (OATP1B1) 和排出轉運蛋白—乳癌抗拒蛋白 (BCRP)。

表8. 併用藥品對rosuvastatin全身暴露量之影響

併用藥品的劑量療程	Rosuvastatin		
		平均比值 (含/不含併用藥品之比值) 不改變 = 1.0	
	劑量 (mg) ¹ 療程	AUC 的改變 ¹	C _{max} 的改變
Cyclosporine - stable dose required (75 mg – 200 mg BID)	10 mg QD 10 天	7.1 ²	11 ²



Atazanavir/ritonavir combination 300 mg/100 mg QD 8 天	10 mg	3.1 ²	7 ²
Simeprevir 150 mg QD 7 天	10 mg	2.8 ² (2.3-3.4) ³	3.2 ² (2.6-3.9) ³
Lopinavir/ ritonavir combination 400 mg/100 mg BID 17 天	20 mg QD 7 天	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	20 mg	2	2
Gemfibrozil 600 mg BID 7 天	80 mg	1.9 ² (1.6-2.2) ³	2.2 ² (1.8-2.7) ³
Eltrombopag 75 mg QD 5 天	10 mg	1.6 (1.4-1.7) ₃	2 (1.8-2.3) ³
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID 7 天	10 mg QD 7 天	1.5 (1.0-2.1) ₃	2.4 (1.6-3.6) ₃
Tipranavir/ritonavir combination 500 mg/200mg BID 11 天	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 天	10 mg or 80 mg	1.4 (1.2-1.6) ₃ 1.3 (1.1-1.4) ₃	1.4 (1.2-1.5) ₃ 1.2 (0.9-1.4) ₃
Ezetimibe 10 mg QD 14 天	10 mg QD 14 天	1.2 (0.9-1.6) ₃	1.2 (0.8-1.6) ₃
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID 7 天	10 mg	1.1	1.5
Fenofibrate 67 mg TID 7 天	10 mg	↔	1.2 (1.1-1.3) ₃
Rifampicin 450 mg QD 7 天	20 mg	↔	
Aluminum & magnesium hydroxide combination antacid 同時投予 間隔 2 小時後投予	40 mg 40 mg	0.5 ² (0.4-0.5) ³ 0.8 (0.7-0.9) ₃	0.5 ² (0.4-0.6) ³ 0.8 (0.7-1.0) ₃
Ketoconazole 200 mg BID 7 天	80 mg	1.0 (0.8-1.2)	1.0 (0.7-1.3)



		3	3
Fluconazole 200 mg QD 11天	80 mg	1.1 (1.0-1.3) 3	1.1 (0.9-1.4) 3
Erythromycin 500 mg QID 7天	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3.用法及用量、5.警語及注意事項和7.交互作用)

3. 90%信賴區間之平均比值 (含/不含併用藥品，例如：1=未改變；0.7=下降30%；11=暴露量增加11倍)

表9. Rosuvastatin對併用藥品全身暴露量之影響

Rosuvastatin 給藥方式	併用藥品	平均比值 (含/不含併用藥品之比值) 不改變 = 1.0	
		AUC 的改變	C _{max} 的改變
	名稱和劑量		
40 mg QD 10天	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 10天	Digoxin 0.5 mg single dose	1.0 (0.9-1.2) ²	1.0 (0.9-1.2) ²
40 mg QD 28天	口服避孕藥(ethinyl estradiol 0.035 mg & norgestrel 0.180, 0.215 and 0.250 mg) QD 21天	EE 1.3 (1.2-1.3) ² NG 1.3 (1.3-1.4) ²	EE 1.3 (1.2-1.3) ² NG 1.2 (1.1-1.3) ²

EE = ethinyl estradiol, NG = norgestrel

1. 臨床有意義之藥效學效果 (參閱 7.交互作用)

2. 90%信賴區間之平均比值 (含/不含併用藥品，例如：1=未改變；0.7=下降30%；11=暴露量增加11倍)

(7) 基因多型性

SLCO1B1 (OATP1B1) c. 521CC 或 ABCG2 (BCRP) c.421AA 基因型相較於 SLCO1B1 c.521TT 與 ABCG2 c.421CC，已知會提高 rosuvastatin 暴露量 (AUC)。雖然尚未確立該藥品根據基因多型性的安全性與療效，但有必要依照病人治療反應和耐受性控制劑量。

(1) 原發性高膽固醇血症：

一項多中心、隨機、雙盲、平行、因子設計的療效確認臨床試驗，364 位原發性高膽固醇血症病人被隨機分配至Cretrol Tab. (10/5 毫克、10/10 毫克、10/20 毫克) 或rosuvastatin (5 毫克、10 毫克、20 毫克) 組別進行治療，共治療 8 週。治療 8 週後，符合條件的病人，會依據前8 週所服用藥品所含的rosuvastatin 劑量，分配到相同 rosuvastatin 劑量的 Cretrol Tab. (10/5 毫克、10/10 毫克、10/20 毫克) 組別，持續為期12 週的延伸期投藥。

在降低 LDL-C、總膽固醇 (total-C)、非高密度脂蛋白膽固醇 (non-HDL-C)、載脂蛋白 B (Apo B)、三酸甘油脂 (TG) 方面以及在增加高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) 方面，Cretrol 的效果如表 10、圖 1 所示。

表10. 原發性高膽固醇血症病人服用Cretrol Tab.，相較於單獨使用rosuvastatin之效果 (經過8週治療後，相對於基準值¹的平均²百分比變化)

治療、每日劑量	N	LDL-C	Total-C	Non-HDL-C	Apo B	TG	HDL-C
整體Cretrol Tab. ³	184	-56%	-40%	-53%	-45%	-31%	14%
整體Rosuvastatin ⁴	180	-44%	-31%	-42%	-35%	-24%	12%
Cretrol Tab. 10/5 mg	60	-50%	-34%	-46%	-39%	-14%	13%
Rosuvastatin 5 mg	59	-36%	-24%	-35%	-29%	-18%	12%
Cretrol Tab. 10/10 mg	62	-56%	-40%	-54%	-46%	-37%	14%
Rosuvastatin 10 mg	62	-44%	-32%	-42%	-35%	-19%	9%
Cretrol Tab. 10/20 mg	62	-61%	-44%	-59%	-49%	-35%	15%
Rosuvastatin 20 mg	59	-52%	-36%	-49%	-42%	-32%	13%

¹ 基準值- 尚未使用降血脂藥物治療

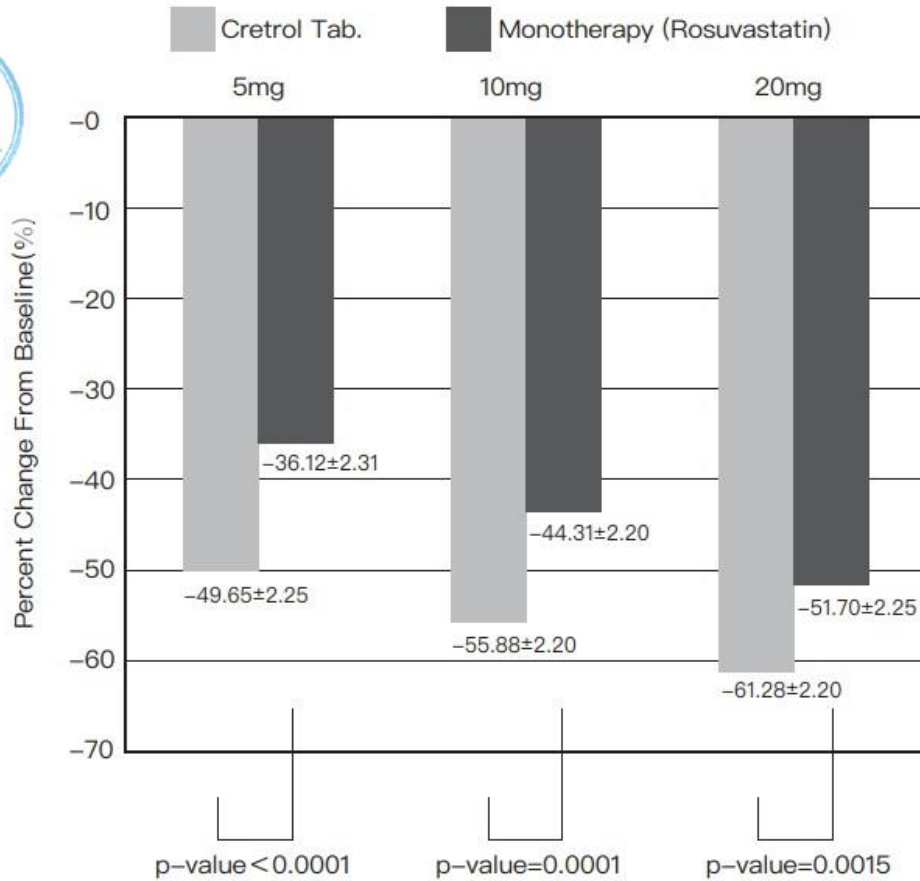
² 對三酸甘油脂 (TG)，為中位數變化百分比

³ Cretrol Tab. (10/5 mg、10/10 mg、10/20 mg) 所有劑量的綜合數據

⁴ Rosuvastatin (5 mg、10 mg、20 mg) 所有劑量的綜合數據

圖1. 原發性高膽固醇血症病人服用Cretrol Tab.相較於單獨使用rosuvastatin之LDL-C降幅(經過8週治療後，相對於基準值¹的平均百分比變化)

¹ 基準值- 尚未使用降血脂藥物治療



經過另外12週的Cretrol Tab.延伸期投藥後，病人的血脂變化與上述8週Cretrol Tab.治療的結果大致相同。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

NY/AL/PVC鋁箔盒裝

13.2 效期

三年

13.3 儲存條件

置於原始包裝內，儲存於30°C以下，避光儲存，請置於孩童伸手不及之處

15 其他

藥商電話：0800-258-028/仿單版本TSHCRE202208/改版日期2022年8月

製造廠

AJU PHARM CO., LTD.

23 SANDAN-RO 121 BEON-GIL, PYEONGTAEK-SI, GYEONGGI-DO, REPUBLIC OF KOREA

藥商

東生華製藥股份有限公司

台北市南港區園區街3之1號3樓之1