

# 冠脂安<sup>®</sup> 5，10，20毫克

## CRESTOR<sup>®</sup> 5, 10, 20mg Film-Coated Tablets

衛署藥輸字第024597號

衛署藥輸字第024131號

衛署藥輸字第024129號

### 1. 適應症

**高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症**

### 說明

CRESTOR<sup>®</sup>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）、脂蛋白元B（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>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CRESTOR<sup>®</sup>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、脂蛋白元B濃度。在青少年之臨床試驗中CPK<sub>≥</sub>10升高之比例高於成人。

1.2 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）：

1.3 原發性β血脂蛋白異常（第三型高乳糜粒血症）CRESTOR<sup>®</sup>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。

1.4 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 <sup>a</sup> 或風險與CHD等同者（10年風險>20%）	<100mg/dL	≥100mg/dL	≥130mg/dL（100-129mg/dL：可考慮藥物治療) <sup>b</sup>
2個以上危險因子（10年風險≤20%）	<130mg/dL	≥130mg/dL	10年風險10%-20%： ≥130mg/dL
			10年風險<10%： ≥160mg/dL
0-1個危險因子 <sup>c</sup>	<160mg/dL	≥160mg/dL	≥190mg/dL（160-189mg/dL：可考慮降低密度脂蛋白藥物）

<sup>a</sup> CHD，冠心病。

<sup>b</sup> 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<100mg/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。

<sup>c</sup> 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≥200mg/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30mg/dL。

冠狀動脈疾病住院時，倘若出院時低密度脂蛋白膽固醇≥130mg/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CRESTOR<sup>®</sup>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<400mg/dL（<4.5mmol/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>400mg/dL（>4.5mmol/L）的患者來說，這個公式準確度較低，應以較高速度離心法檢測低密度脂蛋白膽固醇濃度。

CRESTOR<sup>®</sup>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

本藥須由醫師處方使用。

#### 2.1 一般給藥資訊

開始接受CRESTOR<sup>®</sup>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。CRESTOR<sup>®</sup>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）**

CRESTOR<sup>®</sup>的劑量範圍是5-20mg 每天一次，並應根據治療目標及患者的反應，個別調整劑量。CRESTOR<sup>®</sup>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5mg 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、亞裔患者及嚴重腎功能不全的患者（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>190mg/dL）且有積極血脂目標值的患者，可考慮以20mg 開始治療。開始CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup>時，首先應使用適當的CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup>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）CRESTOR<sup>®</sup>的一般劑量範圍是每天5-20mg，最大建議劑量是每天20mg（超過每天20mg的劑量尚未在此患者族群進行研究）。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。

2.3 同型接合子家族型高膽固醇血症CRESTOR<sup>®</sup>治療同型接合子家族型高膽固醇血症的建議劑量是每天20mg 每天一次。CRESTOR<sup>®</sup>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。

#### 2.4 亞裔患者的劑量

對亞裔患者宜考慮以5mg 每天一次開始CRESTOR<sup>®</sup>治療。對於用5或10mg 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】：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）。

2.5 與 Cyclosporine、Lopinavir/Ritonavir 或 Atazanavir/Ritonavir 併用對於使用 cyclosporine 的患者，CRESTOR<sup>®</sup>的劑量應以5mg 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 lopinavir 及 ritonavir 或 atazanavir 及 ritonavir 的患者，CRESTOR<sup>®</sup>的劑量應以10mg 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 併行降血脂治療

與膽汁結合樹脂併用時，CRESTOR<sup>®</sup>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，CRESTOR<sup>®</sup>的劑量應以10mg 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）。

#### 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<sub>cr</sub><30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>）而未接受血液透析的患者，CRESTOR<sup>®</sup>應以5mg 每天一次開始治療，不可超過10mg 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）。

### 3. 劑型及劑量

膜衣錠

圓形，黃色（5毫克）；圓形，粉紅色（10毫克及20毫克）。

### 4. 禁忌

CRESTOR<sup>®</sup>禁止使用於下列情況：

- 已知對本品任何成分過敏之患者，CRESTOR<sup>®</sup>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（6.1）】）
- 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【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，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利處仍屬未知。（參閱【特殊族群（8.1）】及【非臨床毒理學（13.2）】）
- 授乳期：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或不反應，所以應該要建議需要用CRESTOR<sup>®</sup>治療的婦女不要餵母乳。（參閱【特殊族群（8.3）】）

### 5. 警語和注意事項

#### 5.1 骨骼肌效應

HMG-CoA還原酶抑制劑（包括CRESTOR<sup>®</sup>）曾有肌球蛋白尿（myoglobinuria）引起橫紋肌溶解（rhabdomyolysis）、肌病、以及急性腎衰竭的病例報告，這個風險可能發生在任一個用藥劑量之下，但在高劑量下（40mg）風險會升高。

CRESTOR<sup>®</sup>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）。

CRESTOR<sup>®</sup>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（2）】和【藥物交互作用（7）】）

當肌氨酸激酶（creatinine kinase）濃度明顯上升，或者確定或懷疑有肌病時，應停止CRESTOR<sup>®</sup>治療。患者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CRESTOR<sup>®</sup>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：近端肌力無及血清肌酸激酶濃度上升，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燒現象，或者肌肉痠軟與症狀在停用CRESTOR<sup>®</sup>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。

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CRESTOR<sup>®</sup>，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CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup>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ULN之3倍以上，則建議降低CRESTOR<sup>®</sup>的劑量或停止藥。

CRESTOR<sup>®</sup>應慎用於大量飲酒及/或曾經罹患肝病的患者（參閱【臨床藥理學（12.3）】）。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CRESTOR<sup>®</sup>。（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CRESTOR<sup>®</sup>會延長 coumarin 類之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；同時接受 coumarin 類抗凝血劑和CRESTOR<sup>®</sup>的患者，開始CRESTOR<sup>®</sup>治療前應測量其INR，在治療初期也應當常監測INR，以確保INR沒有顯著的改變。（參閱【藥物交互作用（7.4）】）

#### 5.4 蛋白尿和血尿

在CRESTOR<sup>®</sup>的臨床試驗計畫中，曾經在接受CRESTOR<sup>®</sup>治療的患者觀察到纖維素試紙試驗陽性蛋白尿（dipstick-positive proteinuria）和微鏡血尿（microscopic hematuria）。比起較低的CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup> 40mg的患者，然而通常是短暫現象，且和腎功能惡化無關。雖然及這個發現的臨床意義還未知，但在例行尿液檢查中，有不明原因、持續性蛋白尿及/或血尿的患者，應該要考慮降低CRESTOR<sup>®</sup>的劑量。

#### 5.5 內分泌效應

醴化血色素（HbA<sub>1c</sub>）上升：症患者接受HMG-CoA還原酶抑制劑（statin類藥品）治療後，曾有醴化血色素及/或空腹血漿血糖上升的情況。

使用HMG-CoA還原酶抑制劑（包括CRESTOR<sup>®</sup>）曾有HbA<sub>1c</sub>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CRESTOR<sup>®</sup>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量（adrenal reserve）；但當CRESTOR<sup>®</sup>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），仍應謹慎小心。

#### 5.6 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並不嚴重的，且在停藥後可恢復，其症狀發生及緩解時間不定（症狀發生可為1天至數年，症狀緩解則在中位數為3週）。

### 6. 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CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup>患者發生的不良反應，以及安慰劑組的不良反應（%病人）

不良反應	CRESTOR <sup>®</sup> 5mg N=291	CRESTOR <sup>®</sup> 10mg N=283	CRESTOR <sup>®</sup> 20mg N=64	CRESTOR <sup>®</sup> 40mg N=106	Total CRESTOR <sup>®</sup> 5mg-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）】）；肌氨酸激酶升高、氨基轉移酶升高、血糖升高、酸鹼度肽轉移酶（glutamyl 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個參加者，其中服用 rosuvastatin 40mg（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CRESTOR<sup>®</sup>的人比上2.8%服用安慰劑的人因為藥物不良反應而停止治療。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（14.7）】）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CRESTOR<sup>®</sup>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	CRESTOR <sup>®</sup> 40mg 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
<sup>†</sup> ALT>3xULN	2.2	0.7

\* 不良反應是使用 MedDRA 慣用語術

<sup>†</sup> 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%。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%）通報糖尿病的頻率高於服用安慰劑的病人（2.3%）。Rosuvastatin 治療組的平均HbA<sub>1c</sub>值明顯比安慰劑組增加0.1%。試驗結束時，rosuvastatin 治療組中HbA<sub>1c</sub>>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%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CRESTOR<sup>®</sup>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	CRESTOR <sup>®</sup> 20mg 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

#### 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有肌酸磷酸激酶（CK）血清濃度升高>10x 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>10x 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（14.6）】和【特殊族群之用法：小兒使用（8.4）】）。

#### 6.3 上市後不良反應經驗

在CRESTOR<sup>®</sup>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、血小栓減少症、抑鬱、睡眠障礙（包括失眠和作惡夢）、周邊神經病變、男性乳房症；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）】）。

### 7. 藥物交互作用

#### 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，CRESTOR<sup>®</sup>的用量不可超過5mg 每天一次。（參閱【用法用量】、【警語和注意事項（5.1）】及【臨床藥理學（12.3）】）

#### 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CRESTOR<sup>®</sup>和 gemfibrozil。如果要併用，CRESTOR<sup>®</sup>的用量不可超過10mg 每天一次。（參閱【用法用量】及【臨床藥理學（12.3）】）

#### 7.3 蛋白酶抑制劑

Rosuvastatin 與某些蛋白酶抑制劑與 ritonavir 的組合併用對 rosuvastatin 全身暴露量的影響各有不同。Lopinavir/ritonavir 及 atazanavir/ritonavir 這兩種蛋白酶抑制劑會使 rosuvastatin 的暴露量（AUC）增加高達3倍（參閱表5－【臨床藥理學（12.3）】）；與這些組合併用時，CRESTOR<sup>®</sup>的劑量不可超過10mg 每天一次。Tipranavir/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【臨床藥理學（12.3）】）。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

CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup>和 coumarin 類抗凝血劑的期間應該小心監測。併用CRESTOR<sup>®</sup>和 coumarin 類抗凝血劑的病人，其INR應該在服用CRESTOR<sup>®</sup>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（5.3）】及【臨床藥理學（12.3）】）

#### 7.5 Niacin

當CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup>時應小心。（參閱【警語和注意事項（5.1）】）

#### 7.6 Fenofibrate

CRESTOR<sup>®</sup>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CRESTOR<sup>®</sup>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）】）

#### 7.8 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，在上市後的經驗研究，併用 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. 特殊族群之用法

#### 8.1 懷孕

##### 致畸胎作用：懷孕用藥分級X級

CRESTOR<sup>®</sup>禁用於懷孕或可能

CRESTOR® 禁用於活動性肝病患（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，CRESTOR® 應小心使用於這些病人。（參閱【禁忌（4）】、【警語和注意事項（5.2）】及【臨床藥理學（12.3）】）

## 8.8 亞洲病患

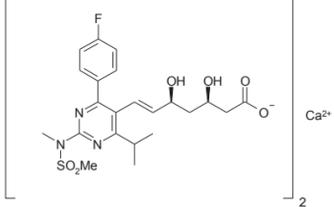
藥動學研究顯示亞洲人的中位數暴露量大約比白人對照組高出2倍，在亞洲病患中，CRESTOR® 需調整劑量。（參閱【用法用量】及【臨床藥理學（12.3）】）

## 10. 過量

本藥過量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。

## 11. 成分描述

CRESTOR® (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 (C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S)<sub>2</sub>·Ca<sup>2+</sup>，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。

CRESTOR® 口服錠含有5、10或20 mg 的 rosuvastatin，以及下列非活性成分：每個錠劑含有微晶性纖維素、單水乳糖、磷酸鈣 (tribasic calcium phosphate) 及 crospovidone、硬脂酸鎂、羥丙甲纖維素 (hypromellose)、三酸酐甘油酯 (triacetin)、二氧化鈦、黃色氧化亞鐵、紅色氧化亞鐵。

## 12. 臨床藥理學

### 12.1 作用機轉

CRESTOR® 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。

### 12.3 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。CRESTOR® 的 C<sub>max</sub> 和 AUC 大致與其劑量成正比。CRESTOR® 的絕對生體可用率約為20%。CRESTOR® 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 的平均分布體積約為134公升，有88%的 rosuvastatin 會與血漿蛋白結合，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，以放射線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 還原酶抑制劑性大概是 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為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。然而，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<sub>max</sub>) 大概都比白人對照組高出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<sub>cr</sub> ≥30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 對 rosuvastatin 的血漿濃度沒有影響；但重度腎功能不全 (CL<sub>cr</sub> <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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<sub>cr</sub> >80 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 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 C<sub>max</sub> 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 C<sub>max</sub> 和 AUC 分別比肝功能正常的患者高出100%和21%。

### 藥物交互作用

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) 和排出生轉運蛋白－乳癌抗拒蛋白 (BCRP)。CRESTOR® 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 **	C <sub>max</sub> 的改變 **
Cyclosporine – stable dose required (75 mg – 200 mg BID)	10mg QD for 10 days	↑ 7.1-fold <sup>†</sup>	↑ 11-fold <sup>†</sup>
Atazanavir/ritonavir combination 300mg/100mg QD for 8 days	10mg	↑ 3.1-fold <sup>†</sup>	↑ 7-fold <sup>†</sup>
Lopinavir/ritonavir combination 400mg/100mg BID for 17 days	20mg QD for 7 days	↑ 2.1-fold <sup>†</sup>	↑ 5-fold <sup>†</sup>
Clopidogrel 300mg loading, followed by 75 mg at 24 hours	20mg	↑ 2-fold	↑ 2-fold
Gemfibrozil 600mg BID for 7 days	80mg	↑ 1.9-fold <sup>†</sup>	↑ 2.2-fold <sup>†</sup>
Eltrombopag 75mg QD, 5 days	10mg	↑ 1.6-fold	↑ 2-fold
Darunavir 600mg/ritonavir 100mg BID, 7 days	10mg QD for 7 days	↑ 1.5-fold	↑ 2.4-fold
Tipranavir/ritonavir combination 500mg/200mg BID for 11 days	10mg	↑ 26%	↑ 2-fold
Dronedaron 400mg BID	10mg	↑ 1.4-fold	
Itraconazole 200mg QD, 5 days	10mg or 80mg	↑ 39% ↑ 28%	↑ 36% ↑ 15%
Ezetimibe 10mg QD, 14 days	10mg QD for 14 days	↑ 1.2-fold	
Fosamprenavir/ritonavir 700mg/100mg BID for 7 days	10mg	↑ 8%	↑ 45%
Fenofibrate 67mg TID for 7 days	10mg	↔	↑ 21%
Rifampicin 450mg QD, 7 days	20mg	↔	
Aluminum & magnesium hydroxide combination antacid Administered simultaneously (同時投予)	40mg	↓ 54% <sup>†</sup>	↓ 50% <sup>†</sup>
Administered 2 hours apart (間隔2小時後投予)	40mg	↓ 22%	↓ 16%
Ketoconazole 200mg BID for 7 days	80mg	↑ 2%	↓ 5%
Fluconazole 200mg QD for 11 days	80mg	↑ 14%	↑ 9%
Erythromycin 500mg QID for 7 days	80mg	↓ 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/不含併用藥物，無變化=0%)：↑ 和 ↓ 兩種符號分別代表暴露量增加及減少

<sup>†</sup> 具臨床意義 (參閱【用法用量 (2)】及【警語和注意事項 (5)】)

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		
	名稱和劑量	AUC 的改變	C <sub>max</sub> 的改變
40mg QD for 10 days	Warfarin* 25mg single dose	R-Warfarin ↑ 4% S-Warfarin ↑ 6%	R-Warfarin ↓ 1% S-Warfarin 0%
40mg QD for 12 days	Digoxin 0.5mg single dose	↑ 4%	↑ 4%
40mg QD for 28 days	Oral Contraceptive (ethinyl estradiol 0.035mg & norgestrel 0.180, 0.215 and 0.250mg) QD for 21 Days	EE ↑ 26% NG ↑ 34%	EE ↑ 25% NG ↑ 23%

EE = ethinyl estradiol, NG = norgestrel

\* 臨床有意義之藥效學效果 (參閱【警語和注意事項 (5.3)】)

## 12.5 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，在非常小的患者群 (n=3-5) 中，有較高的 rosuvastatin 血中濃度，這些患者複製 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* 521T/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。應該根據患者的反應和耐受性調整劑量。

## 13. 非臨床毒理學

### 13.1 致毒性、致突變性及損害生育力

一項在大鼠進行的104週致毒性研究以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公升 2、20、60或80mg。結果發現雌鼠在每天每公升 80mg 的劑量下 (根據 AUC，全身暴露量為人類服用每天 40mg 暴露量的20倍)，子宮實質內息的發生率明顯增加；在較低劑量下並無內息發生率增加的現象。

一項在小鼠進行的107週致毒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 200mg 的劑量下 (根據 AUC，全身暴露量為人類每天 40mg 的20倍)，肝臟腫瘤/癌症的發生率增加；但在較低劑量下並無肝細胞癌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 每天每公升 5、15、50mg，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 每天每公升 50mg 的劑量下 (根據 AUC 比較，全身暴露量為人類服用每天 40mg 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 30mg 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 30mg 達六個月的猴子身上，除了細精管上皮形成人類之外，也觀察到精子巨細胞。根據體面積的比較，在狗和猴子的暴露量分別是人類服用每天 40mg 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。

### 13.2 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 每天每公升 25mg 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 1mg 的單一劑量後，觀察到較高的胎兒組織分布 (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、50mg。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 40mg 暴露量的10倍)，胎兒有體重減輕 (雌性鼠) 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、50mg。每天每公升 50mg 治療組 (根據體表面積比較，全身暴露量 ≥ 人類服用每天 40mg 暴露量的10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、3mg (根據體表面積比較，全身暴露量等於人類服用每天 40mg 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 25mg 的劑量不會形成畸胎，對兔子投與 ≤ rosuvastatin 每天每公升 3mg 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 40mg 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，在血漿濃度高於人類服用最高建議劑量的平均藥劑量濃度30倍的劑量下，以(2)與劑量相關的方式，使臨床狀況正常的狗發生視神經纖維性 (視網膜膝狀體纖維化) 變性 [Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers]。在一隻以胃管經口餵食 rosuvastatin 每天每公升 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 每天每公升 6mg (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 每天每公升 30mg (根據 AUC 比較，全身暴露量是人類服用每天 40mg 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 90mg (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脫失。以 ≤ 每天每公升 30mg 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。

## 14. 臨床試驗

### 14.1 高脂血症與混合型高脂血症

CRESTOR® 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。

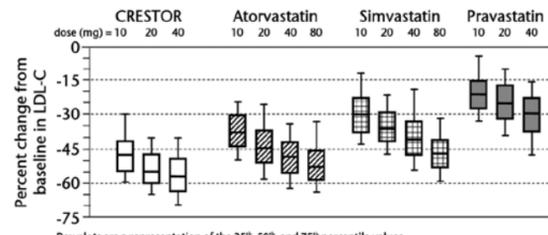
劑量範圍研究：一項對高脂血症患者進行的多中心、雙盲、安慰劑對照、劑量反應研究顯示，CRESTOR® 以每天一次的方式投與6週，在劑量範圍內皆可顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、非高密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白元 B (表7)。

表 7. CRESTOR® 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 CRESTOR® 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 CRESTOR®、atorvastatin、simvastatin 或 pravastatin 每天一次治療6週 (圖1與表8)。

圖 1. 第6週時 CRESTOR®、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75百分位數，鬚代表第10和第90百分位數。平均基期低密度脂蛋白膽固醇濃度：189mg/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 <sup>†</sup>	-52 <sup>†</sup>	-55 <sup>†</sup>	---
Atorvastatin	-37	-43	-48	-51
Simvastatin	-28	-35	-39	-46
Pravastatin	-20	-24	-30	---

\* 對應的標準誤約1.00

<sup>†</sup> CRESTOR® 10mg 降低低密度脂蛋白膽固醇的效果明顯大於 atorvastatin 10mg；pravastatin 10mg、20mg、40mg；simvastatin 10mg、20mg、40mg (p < 0.002)。

<sup>†</sup> CRESTOR® 20mg 降低低密度脂蛋白膽固醇的效果明顯大於 atorvastatin 20mg、40mg；pravastatin 20mg、40mg；simvastatin 20mg、40mg、80mg (p < 0.002)。

<sup>†</sup> CRESTOR® 40mg 降低低密度脂蛋白膽固醇的效果明顯大於 atorvastatin 40mg；pravastatin 40mg；simvastatin 40mg、80mg (p < 0.002)。

### 14.2 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 CRESTOR® 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

		CRESTOR® (n=435) LS Means* (95% CI)	Atorvastatin (n=187) LS Means (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%)

\* LS Means 是以基期低密度脂蛋白校正後的最小均方值

### 14.3 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273-817mg/dL 的患者進行的雙盲、安慰劑對照劑量反應研究顯示，CRESTOR® 每天一次 (5-40mg) 投與6週可顯著降低血清高三酸甘油酯濃度 (表10)。

表 10. CRESTOR® 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	CRESTOR® 5mg N=25	CRESTOR® 10mg N=23	CRESTOR® 20mg N=27	CRESTOR® 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)

### 14.4 原發性β 血脂蛋白異常 (III型高乳糜血症)

在一項隨機、多中心、雙盲交叉試驗，32名患有原發性β 血脂蛋白異常 (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 10mg 隨後 rosuvastatin 20mg 或 rosuvastatin 20mg 隨後 rosuvastatin 10mg。CRESTOR® 降低非高密度脂蛋白膽固醇 (主要終點) 和循環中殘留脂蛋白的濃度。結果顯示於下表。

表 11. 原發性β 血脂蛋白異常 (III型高乳糜血症) 患者使用 Rosuvastatin 10mg 及 20mg 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) CRESTOR® 10mg	相較於基期的中位數百分比變化 (95% CI) CRESTOR® 20mg
總膽固醇	342.5	-43.3 (-44.9, -37.5)	-47.6 (-51.6, -42.8)
三酸甘油酯	503.5	-40.1 (-46.9, -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)

### 14.5 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 CRESTOR® 20-40mg 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20mg 提高到40mg 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。

### 14.6 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名男孩及79名女孩) 被隨機分配接受每天5、10或20mg 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233mg/dL (範圍：129-399)。在12週雙盲期之後的40週開放性治療調整期間，所有的患者 (n=173) 接受每天5mg、10mg 或20mg 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</						