



# 益脂可長效緩釋膜衣錠80毫克

## LESCOL XL FILM-COATED TABLETS 80MG

衛署藥輸字第 023556 號

須由醫師處方使用

版本日期 2022-11-08

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

**主成分：** Fluvastatin sodium

每一長效緩釋錠含 84.24毫克的 fluvastatin sodium 相當於 80毫克的 fluvastatin free acid。

#### 1.2 賦形劑

Cellulose microcrystalline, hypromellose, hydroxypropyl cellulose, potassium hydrogen carbonate, povidone, magnesium stearate, iron oxide yellow, titanium dioxide, macrogol 8000.

#### 1.3 劑型

緩釋膜衣錠

#### 1.4 藥品外觀

黃色、圓形略帶凸面的膜衣錠，一側刻有LESCOL XL，另一側刻有80。

### 2 適應症

2.1 成人：原發性高膽固醇血症及原發性混和型血脂異常。預防冠心病病人，在接受穿皮血管整形術 (PTCA) 後的重大心臟血管不良事件 (心因性死亡，非致命性的心肌梗塞及冠動脈再開通術)。

說明：Lescol XL (fluvastatin sodium) 適用於對限制飽和脂肪和膽固醇的飲食，以及其他非藥物治療方式，均未有適當反應的原發性高膽固醇血症和混合性血脂異常 (Fredrickson 氏分類 IIa 型和 IIb 型) 病人，可降低體內升高的總膽固醇 (Total-C)、LDL-C (低密度脂蛋白膽固醇)、TG (三酸甘油酯) 以及 Apo B (脂蛋白元B) 濃度，並提高 HDL-C (高密度脂蛋白膽固醇)。

2.2 兒童：在異型接合子家族性高膽固醇血症兒童 (≥ 9歲) 作為飲食治療之輔助治療。

說明：Lescol XL (fluvastatin sodium) 可與膳食搭配以降低Total-C、LDL-C 以及 Apo B 濃度，適用於青春期男性和初潮後至少一年青春女性 (10至16歲) 罹患異型接合子家族性高膽固醇血症、對膳食限制未有適當反應且有下列狀況者：

1. LDL-C 仍維持  $\geq 190$  mg/dL，或
2. LDL-C 仍維持  $\geq 160$  mg/dL且：
  - 有早發性心血管疾病的家族病史或
  - 出現兩個以上其他的心血管疾病危險因子。

脂質改善藥物治療只有在像是糖尿病控制不良、甲狀腺功能低下、腎炎症候群、異常蛋白血症、阻塞性肝臟疾病、其他藥物治療、或酒精中毒這類造成高血脂症次要原因均已排除後方可考慮使用。在開始服用 fluvastatin 鈉鹽前，必須進行血液脂質分析，測量 Total-C、HDL-C和 TG。若病人 TG < 400 mg/dL (< 4.5 mmol/L)，可利用下列公式估計 LDL-C 值： $LDL-C = Total-C - HDL-C - 1/5 TG$ 。

TG量 > 400 mg/dL (> 4.5 mmol/L) 者，此公式準確度會較差，LDL-C 濃度應以超高速離心測定。在許多高三酸甘油酯血症病人中，LDL-C 可能會較低或正常，而 Total-C 增高。在此狀況下，不建議使用 Lescol XL。

脂質測定的間隔期不能少於4週，且必須根據病人對治療的反應調整劑量。

美國國家膽固醇教育計劃 (NCEP) 治療指引總結下列數點：

### NCEP 治療指引：治療性生活型態的 LDL-C 目標及界定值 不同風險分類的改變值和藥物治療

風險分類	LDL 目標 (mg/dL)	開始治療性生活型態改變時的 LDL 量 (mg/dL)	考慮使用藥物治療時的 LDL 量 (mg/dL)
CHD (冠心病) <sup>†</sup> 或 CHD 風險等值 (10年風險 > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100 - 129：藥物使用為選擇性) <sup>††</sup>
2+ 危險因子 (10年風險 ≤ 20%)	< 130	≥ 130	10年風險10-20%：≥ 130 0 10年風險 < 10%：≥ 160
0-1 危險因子 <sup>†††</sup>	< 160	≥ 160	≥ 190 (160 - 189：降 LDL 藥物為選擇性)

† CHD，冠心病

†† 有些專家建議，在這項分類中，如果以治療性生活型態改變無法讓 LDL-C 量達到 < 100mg/dL，可使用降 LDL 藥物。另有其他專家傾向使用主要調整三酸甘油酯和 HDL-C 的藥物，例如菸鹼酸或 fibrate。臨床上亦傾向建議屬於這項子分類者，需延緩藥物治療的時機。

†††幾乎所有屬於0-1危險因子的人，其10年風險 <10%；因此無需對屬於0-1危險因子的人進行10年風險評估。

在 LDL-C 目標值達到後，如果 TG 仍然 ≥ 200 mg/dL，則 non-HDL-C (total-C減HDL-C) 即為治療次要目標。每組危險分類的 non-HDL-C 目標值設定為比 LDL-C 目標值高 30 mg/dL。

### 高脂蛋白血症分類

種類	脂蛋白升高	脂質升高	
		主要	次要
I (罕見)	乳糜粒	TG	↑ → C
IIa	LDL	C	—
IIb	LDL, VLDL	C	TG
III (罕見)	IDL	C/TG	—
IV	VLDL	TG	↑ → C

C = 膽固醇、TG = 三酸甘油酯、LDL = 低密度脂蛋白、VLDL = 極低密度脂蛋白、IDL = 中密度脂蛋白

目前尚未對 Lescol XL 進行主要異常狀況為乳糜粒、VLDL 或 IDL 濃度上升的研究 (也就是屬於高脂蛋白血症第 I、III、IV 或 V 型)。

高膽固醇血症家族病史或早發性心血管疾病兒童病人的膽固醇濃度 NCEP 分類總結於下：

類別	Total-C (mg/dL)	LDL-C (mg/dL)
可接受值	< 170	< 110
底限值	170 - 199	110 - 129
最高值	≥ 200	≥ 130

於青春期接受 fluvastatin 治療的兒童，於成年時需再作評估，對其降膽固醇療程進行適當改變，以達到成年人治療目標。

### 預防次要冠狀動脈病發

說明：患有冠心病的病人，Lescol XL 可降低進行冠狀動脈血管再造手術的風險。

### 動脈粥狀硬化

說明：Lescol XL 能延緩冠心病人者冠狀動脈粥狀硬化進程，可作為降低總膽固醇和 LDL 膽固醇至目標值的計畫之一。

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

Lescol XL 可在晚上或睡前服用，不必考慮食物的影響。Lescol XL 可以在一天當中任何時間使用，飯前飯後均可。Lescol XL 須整粒和一杯水吞服。在一個給藥劑量下，最大降血脂效果約在四週內達到，調整劑量必須根據病人的反應，並且調整間隔時間至少要四週。長期使用 Lescol XL，可維持其治療效果。

#### 成人用法、用量

開始使用 Lescol XL 治療前，必須先安排病人食用標準的降膽固醇飲食，治療期間的飲食療法仍須持續。

建議的起始劑量為每天一次，每次 80 mg (一錠 Lescol XL 80 mg)。

對冠狀動脈導管治療後的心臟病病人，適當的劑量是每天 80 mg。

單獨使用 (monotherapy) Lescol XL 治療即有效。Fluvastatin 併用 nicotinic acid、cholestyramine 或 fibrates 的效益及安全性，也有資料可供參考 (詳見「交互作用」)。

#### 兒童用法、用量

開始使用 Lescol XL 治療前，必須先安排病人食用標準的降膽固醇飲食六個月，治療期間的飲食療法仍須持續。

建議的起始劑量為每天一次，每次 80 mg (一錠 Lescol XL 80 mg)。

目前尚無在孩童和青少年併用 nicotinic acid、cholestyramine 或 fibrates 的研究。

### 3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全病人：輕度至重度腎功能不全病人，不需調整劑量；惟考量每日劑量大於40毫克用於重度腎功能不全(肌酐清除率CrCL < 30 mL/min)病人的使用經驗有限，使用較高劑量於此類病人應小心注意(詳見「臨床試驗」)。

肝功能不全病人：Lescol XL 禁用於活動性的肝疾病人者，或不明原因的血清轉胺基酵素(transaminases)持續上升之病人(詳見「禁忌症」及「特殊警語及注意事項」)。

老年人：在Lescol XL 的臨床試驗中，其效益及藥品耐受度的研究族群包括大於及小於65歲的年紀，在年長的群組(大於65歲)，其治療反應更增加，且並未顯示會降低耐受度，因此無須根據年紀調整劑量。

#### 4 禁忌

已知對 fluvastatin 或製劑中任何成份過敏者，活動性的肝疾病、或不明原因的血清轉胺基酵素持續上升，懷孕及哺乳(詳見「懷孕、哺乳及具生育能力的女性與男性」)。

#### 5 警語及注意事項

##### 5.1 警語/注意事項

###### 肝功能

根據上市後經驗，使用某些 statin (包括Lescol XL) 曾有致命性及非致命性肝衰竭通報。雖然並未確定與 Lescol XL 治療具有因果關係，但仍應指示病人通報任何肝衰竭的潛在症狀或徵兆(例如：噁心、嘔吐、食慾不振、黃疸、腦功能受損、容易瘀血或出血)，並應考慮停止治療。

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。

如同其他的降低血脂肪藥物一般，對於所有的病人在開始治療前，建議至少於起始治療12周後或提高用量時作肝功能檢查，之後並定期複檢。若天門冬酸鹽轉胺酶(ASPT, aspartate aminotransferase) 或氨基丙酸轉胺酶(ASAT, alanine aminotransferase) 持續增加超過三倍的正常上限值，則需停止治療。在非常罕見的病例中，觀察到可能與藥物有關的肝炎發生，但停止治療後即可恢復。

對於曾有肝疾病或大量飲酒的病人，使用 Lescol XL 要特別小心。

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。

###### 骨骼肌

對服用 fluvastatin 曾有過肌肉疼痛的副作用報告，而肌炎與橫紋肌溶解症的案例非常少見。對於有不明原因廣泛肌痛，肌柔軟或肌無力，及/或肌酸激酶值(CK)顯著上升，肌病，肌炎或橫紋肌溶解症的病人應該要謹慎考慮。應告知病人若有不明原因的肌肉疼痛、肌柔軟或肌無力需立即報告，尤其是伴隨有不適或發燒時。

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。

###### 免疫壞死性肌病變

曾有極少數與使用statin相關的免疫壞死性肌病變 (immune-mediated necrotizing myopathy; IMNM) 案例。IMNM是一種自體免疫性肌病變。IMNM有以下特徵：近端肌肉無力、血清肌酸激酶上升(儘管停止statin治療仍持續)、肌切片顯示壞死性肌病變無明顯發炎、使用免疫抑制劑類藥物能獲改善。

###### 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)。

#### 肌酸激酶測量

目前並無證據顯示使用 statins 的病人需要定時監控血漿中總肌酸激酶或其他的肌肉酵素的濃度。若需要測量肌酸激酶，不應在激烈運動後，或其他可能造成肌酸激酶增加的情況下進行，這樣會造成判定困難。

在治療之前：

跟其他 statin 類藥物一樣，醫生在開 fluvastatin 的處方之前應注意易發生橫紋肌溶解症及其併發症的病人。若有以下情況，在治療前應先測量肌酸激酶之濃度：

- 腎臟損傷
- 甲狀腺功能不足
- 個人或家族有遺傳性肌肉疾病病史
- 使用 statin 或 fibrate 曾出現肌肉毒性病史
- 酗酒
- 敗血症
- 低血壓
- 外傷
- 大型手術
- 嚴重代謝、內分泌或電解質異常
- 無法控制之癲癇
- 高齡病人(超過70歲)，應根據是否有其他易感染橫紋肌溶解症的因子存在，來考慮是否有必要做這樣的治療

這些狀況下，應就可能的優點來考慮治療的風險，而且建議進行臨床監控。若 CK 濃度顯著上升 ( $> 5xULN$ )，應在 5-7 天內再次測量以確認結果，若 CK 濃度仍然顯著上升 ( $> 5xULN$ )，則不應進行治療。

治療中：

若病人使用 fluvastatin 時出現肌肉症狀如疼痛，無力或痙攣，應測量血中 CK 值，若濃度顯著增加 ( $> 5xULN$ )，應停止治療。

若肌肉方面的症狀十分嚴重，導致日常生活的不適，即使 CK 值  $\leq 5xULN$ ，仍應考慮停止治療。若症狀解除，CK 值恢復正常，才可再次考慮使用最低劑量的 fluvastatin 或其他 statin，而且必須進行密集監控。

病人併服免疫抑制劑(包括ciclosporin)、fibrates、nicotinic acid 或 erythromycin 與其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑時，曾有報告指出會增加肌病變的危險性。然而在臨床試驗上，病人併服 fluvastatin 與 nicotinic acid、fibrates 或 ciclosporin，並未觀察到有肌病變的發生。在上市後，曾有同時服用 fluvastatin 與 ciclosporin 和 fluvastatin 與 colchicine 發生肌病變的單獨案例發生。因此，Lescol XL 可以小心的使用於此種併用的病人(詳見「交互作用」)。

Statin類藥物的使用以及對於葡萄糖代謝之影響

病人接受HMG-CoA還原酶抑制劑(statin類藥物)治療後，曾有糖化血紅素(HbA1c)及/或空腹血漿血糖值上升的情況。具有糖尿病風險因子的病人，也曾有出現糖尿病的案例。

兒童

在小於18歲病人進行之藥效與安全性的研究時間未超過兩年。

Fluvastatin 僅在(含)9歲以上孩童罹患異型接合子家族性高膽固醇血症(heterozygous familial

hypercholesterolaemia) 進行研究 (詳見「臨床藥理學」)。

同型接合子家族性 (homozygous familial) 高膽固醇血症

使用 fluvastatin 於罹患同型接合子家族性 (homozygous familial) 高膽固醇血症的罕見病例，仍未有資料可提供。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險摘要

因為 HMG-CoA 還原酶抑制劑會降低膽固醇的合成，也可能降低其他衍生自膽固醇的生化活性物質的合成，所以給予懷孕婦女可能對胎兒造成傷害。因此，抑制劑 Lescol XL 禁用於孕婦 (詳見「禁忌症」)。

#### 動物資料

一項以大鼠 (1、12 與 36 mg/kg per day) 和兔子 (0.05、1 與 10 mg/kg per day) 為對象的畸胎研究結果顯示，在高劑量時出現母體毒性，但並沒有證據顯示有胚胎毒性或致畸胎性發生的可能。一項每天以 12 和 24 mg/kg 劑量持續餵食妊娠後期到斷奶期之母鼠的研究結果發現，在分娩或快要分娩前及分娩後母鼠死亡，緊接著是新生及初生幼鼠夭折。每天餵食 2 mg/kg 的低劑量藥物並不會影響懷孕母鼠或胎兒。

第二次重複該研究，每天以 2、6、12 與 24 mg/kg 劑量餵食妊娠後期與哺乳早期之母鼠的研究結果和每天餵食 6 mg/kg 劑量的結果類似，以上結果是因心臟毒性所致。不管有沒有同時補充一種影響膽固醇生合成的 HMG-CoA 衍生物，稱作 mevalonic acid，第三次重複該研究每天以 12 或 24 mg/kg 持續餵食妊娠後期到斷奶期的母鼠。併服 mevalonic acid 可完全預防發生心臟毒性與母鼠及初生幼鼠的死亡。所以，毒性研究中所得到的母鼠與幼鼠死亡的結果，是過度強調了 fluvastatin 在懷孕期間的藥理作用。

### 6.2 哺乳

風險摘要：哺乳婦女禁止使用 Lescol XL (詳見「禁忌症」)。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

避孕：生育年齡婦女須使用適當的避孕措施。假如正服用 Lescol XL 的病人懷孕，必須停止治療。

不孕：對人類生殖力影響，目前尚無資料。試驗中，每天以 0.6、2 與 6 mg/kg 的 fluvastatin 餵食母鼠或是每天以 2、10 與 20 mg/kg 的劑量餵食公鼠都不會對牠們的受孕或生殖能力造成副作用。

## 7 交互作用

### 食物

當 fluvastatin 與晚飯併服或在晚飯後 4 小時才服用，其降低脂肪的效果並沒有明顯的差異。基於 fluvastatin 不會與其他 CYP3A4 的受質 (substrates) 產生交互作用的緣故，fluvastatin 將不會與葡萄柚汁產生交互作用。

### 藥物交互作用

#### 其他藥物對 fluvastatin 之影響

Fibric acid 的衍生物 (fibrates) 及 niacin (nicotinic acid)

併服 fluvastatin 與 bezafibrate、gemfibrozil、ciprofibrate 或 niacin (nicotinic acid)，對 fluvastatin 或其他降低血脂藥物的生體可用率，並沒有臨床相關的影響。但是，研究發現併用 HMG-CoA 還原酶抑制劑與任何一種這些化合物進行治療的病人罹患肌病的風險增加，因此併用這些

藥物時請必須謹慎小心 (詳見「特殊警語及注意事項」)。

### Itraconazole 及 erythromycin

當 fluvastatin 與強效的 cytochrome P450 (CYP) 3A4 抑制劑 - itraconazole 及 erythromycin 併服時，對 fluvastatin 的生體可用率影響很小。因為此酵素對 fluvastatin 的代謝影響很小，所以，預期其他的 CYP3A4 抑制劑 (如 ketoconazole, cyclosporin) 也不大可能會影響 fluvastatin 的生體可用率。

### Fluconazole

對已先服用 fluconazole (CYP2C9抑制劑) 的健康受試者給予 fluvastatin 後，他們對 fluvastatin 的暴露量及最大濃度分別增加了大約 84% 與 44%。雖然尚無臨床數據證實預先服用 fluconazole 4天會改變 fluvastatin 的安全性概況，但是併用 fluvastatin 與 fluconazole 時還是必須謹慎小心。

### Cyclosporin (ciclosporin)

一項以腎臟移植病人為受試者的研究指出，已接受 ciclosporin 療程之病人的 fluvastatin 生體可用率 (最大劑量40 mg/天) 並沒有達到臨床顯著意義。在另一項研究中，則是讓已接受 ciclosporin 療程的腎臟移植病人服用 Lescol XL (80 mg fluvastatin)，結果顯示相較於健康受試者的病史數據，病人的 fluvastatin 暴露量 (AUC) 與最大濃度 ( $C_{max}$ ) 增加了 2 倍。儘管所增加的 fluvastatin 濃度並未達臨床顯著意義，併用兩種藥物時還是必須謹慎小心 (請參考特殊警語及注意事項一節)。

### 膽酸結合劑 (bile acid sequestrants)

Fluvastatin 需在服用樹脂類藥物 (如 cholestyramine) 後至少 4 小時才可給藥，以免因本藥與樹脂結合而造成顯著的交互作用。

### Rifampicin (rifampin)

對已先服用 rifampicin (rifampin) 的健康受試者給與 fluvastatin，會降低 fluvastatin 的生體可用率約50%。目前雖沒有臨床證據顯示 fluvastatin 降低血脂的效益會被改變，但對需長期服用 rifampicin 治療的病人 (如治療結核病)，需注意適當的劑量調整，以確保得到滿意的降血脂效果。

### 組織胺 H2-接受體拮抗劑 (Histamine H2-receptor antagonists) 及質子幫浦抑制劑 (proton pump inhibitors)

併用 fluvastatin 與cimetidine、ranitidine 或 omeprazole 時，會增加 fluvastatin 的生體可用率，然而並沒有臨床的相關性。雖然未作其他的交互作用研究，但可預期其他的組織胺 H2-接受體拮抗劑/質子幫浦抑制劑，不大可能會影響 fluvastatin 的生體可用率。

### Phenytoin

因 phenytoin 對 fluvastatin 藥動學的影響很小，所以 fluvastatin 與 phenytoin 併用時，無需考慮調整劑量。

### 心血管藥品

當 fluvastatin 與 propranolol、digoxin、losartan、clopidogrel 或 amlodipine 併用時，並未造成临床上明顯的藥動學交互作用。基於此藥動學資料，當 fluvastatin 與這些藥品併用時，不需要作監測或劑量調整。

### HIV蛋白酶抑制劑

與HIV蛋白酶抑制劑(如: 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。

### Fluvastatin 對其他藥物之影響

#### Ciclosporin

當併用藥物時，Lescol XL (80 mg fluvastatin) 對 ciclosporin 生體可用率沒有影響 (詳見「fluvastatin對其他藥物的影響」)。

#### Colchicines

目前尚無 fluvastatin 和 colchicines 的藥動交互作用資料。不過，當與 colchicine 併用曾報導可能

會出現肌肉毒性，像是肌肉疼痛、肌無力以及 rhabdomyolysis。

### Phenytoin

整體上，於併用 fluvastatin 期間，phenytoin 的藥動學被改變的程度相當小，而且無顯著臨床意義。因此併用 fluvastatin 時，只要常規性的監測 phenytoin 血中濃度就已足夠。

### Warfarin 及其他 coumarin 衍生物

於健康的受試者，併用 fluvastatin 與 warfarin (單一劑量) 相較於只服用 warfarin 者，並未對 warfarin 血中濃度及凝血時間 (prothrombin time) 造成負面的影響。然而，於併服 fluvastatin 與 warfarin 或其他 coumarin 衍生物的病人，曾有極少的單一出血及/或凝血時間延長的報告。建議對使用 warfarin 或其他 coumarin 衍生物的病人，當開始 fluvastatin 治療、停藥或調整劑量時，需監測凝血時間。

### 口服抗糖尿病藥品

對於正接受口服 sulfonylureas (glibenclamide [glyburide], tolbutamide) 以治療非胰島素依賴型 (第2型) 糖尿病 (non-insulin-dependent) 的病人，加入 fluvastatin 並不會對血糖的控制造成临床上顯著的改變。

已接受 glibenclamide 治療的 NIDDM 病人使用 fluvastatin 後 (每天服用 40 mg 兩次，為期 14 天) (n=32)，glibenclamide 的平均  $C_{max}$ 、AUC 和  $t_{1/2}$  分別增加了大約 50%、69% 和 121%。

Glibenclamide (每天服用 5~20 mg) 則可將 fluvastatin 的平均  $C_{max}$  與 AUC 分別增加了 44% 和 51%。在本研究中的葡萄糖、胰島素與 C-peptide 濃度並未產生變化。但是，接受 glibenclamide (glyburide) 與 fluvastatin 合併治療的病人，當 fluvastatin 劑量增加到每天 80 mg 時，就必須適當地持續監測病人狀況。

### Clopidogrel

Fluvastatin 不會影響 clopidogrel 的抗血小板凝結作用，因此 fluvastatin 與 clopidogrel 可同時併用，不需要進行任何劑量調整。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

依照國際醫學用語詞典 (MedDRA) 系統器官分類列出的藥物不良反應 (表一)。各系統器官分類依據發生頻率，將藥物不良反應進行排名，由最常發生的反應依序往下排列。在各頻率分組中，再依照藥物不良反應的嚴重程度遞減排列。此外，針對各藥物不良反應，使用下列國際醫學組織委員會 (CIOMS III) 建議的格式表現相對應頻率類別：最常發生的副作用排在前面，使用下列分法：極常發生 ( $\geq 1/10$ )；常發生 ( $\geq 1/100, < 1/10$ )；不常發生 ( $\geq 1/1,000, < 1/100$ )；少發生 ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ )；極少發生 ( $< 1/10,000$ )。

較常見因藥物引起的副作用是輕微的腸胃道不適，失眠及頭痛。

表一 藥物不良反應

#### 血液與淋巴系統異常

極少發生： 血小板減少症。

#### 免疫系統異常

少發生： 過敏反應 (紅疹與蕁麻疹)

極少發生： 類過敏反應。

#### 精神異常



常發生： 失眠。

#### 神經系統異常

常發生： 頭痛。

極少發生： 感覺異常、感覺遲鈍、感官感覺減退，已知這些症狀常伴隨高血脂症出現。

#### 血管異常

極少發生： 血管炎。

#### 腸胃道異常

常發生： 嘔吐，腹痛，消化不良。

#### 肝膽異常

極少發生： 肝炎。

#### 皮膚與皮下組織異常

極少發生： 血管性水腫，臉部水腫，其他皮膚反應 (如濕疹，皮膚炎，發疱性疹子)。

#### 肌肉骨骼與結締組織異常

少發生： 肌肉疼痛，肌肉無力，肌病。

極少發生： 橫紋肌溶解症，紅斑性狼瘡性反應，肌肉炎。

#### 研究中

常發生 血液磷酸激酶增加、肝臟轉氨酶增加

### 8.3 上市後經驗

其他主動通報與文獻案例內的藥物不良反應 (發生頻率不明)

下列藥物不良反應來自於 Lescol 上市後經驗，透過主動通報案例與文獻案例取得。由於這些主動通報案例來自人口數未知的族群，因此無法有效估計其發生頻率，因此歸類為頻率不明。藥物不良反應的排列係根據 MedDRA 中的系統器官分類，依嚴重度遞減順序呈現藥物不良反應 (ADR)。

生殖系統與乳房疾病：勃起障礙。

肌肉骨骼與結締組織異常：免疫壞死性肌病變 (詳見「特殊警語及注意事項」)。

#### 兒童

兩個臨床試驗分析 fluvastatin 在罹患異型接合子家族性高膽固醇血症 (heterozygous familial hypercholesterolaemia) 兒童和青少年的安全特性，結果發現與成人相似。兩個臨床試驗顯示兒童和青少年均維持正常的成長狀況與性成熟。

#### 實驗室數據

已知肝功能生化數值異常與 HMG-CoA 還原酶抑制劑及其他降低血脂的藥物有關。少部份 (1-2%) 病人的轉胺酶濃度確實會超過正常值 (ULN) 上限的3倍，這些異常的生化數值大部分是沒有

症狀的，且在停止治療後會回復或改善至未治療前的數值。

非常少數的病人會出現較明顯的 CK 值5倍 ULN 以上的上升 (0.3 - 1.0%)。

## 9 過量

在一個有40位高膽固醇血症病人參與的安慰劑對照組研究中，以 Lescol XL 80 mg 的錠劑給予，給藥劑量高達每天320 mg (每個劑量組7個人)，為期二週，病人的耐受度良好。有關過量的治療並沒有特別的建議，如果真的發生過量，必須根據症狀加以治療，需要時並給予支持療法。肝功能及血清 CK 值須監測。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Fluvastatin是一個完全以合成製得的降膽固醇藥品，為 HMG-CoA 還原酶的競爭性抑制劑，該酶乃負責將 HMG-CoA 轉換成 mevalonate，而 mevalonate 為固醇 (包括膽固醇) 的前驅物質。Fluvastatin 主要的藥效在肝臟產生，組成主要為兩個 erythro 型鏡像異構物 (enantiomers) 的消旋混和物 (racemate)，藥理作用由其中的一個鏡像物產生。因 fluvastatin 抑制膽固醇之生合成，使肝臟細胞的膽固醇降低，進而刺激 LDL-接受體的合成，因此增加 LDL 顆粒的攝取，這些機制最終的結果，可降低血漿中膽固醇的濃度。

### 10.2 藥效藥理特性

#### 10.2.1 藥品敘述

Fluvastatin為 HMG-CoA 還原酶抑制劑。

主成份：[R\*, S\*-(E)]-(±)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate (fluvastatin sodium)。

#### 10.2.2 藥效動力學

使用 Lescol XL 於高膽固醇血症或混合型血脂異常的病人，可降低總膽固醇、LDL-C、Apo-B 及三酸甘油酯，並增加 HDL-C。開始治療二週內，即可見藥效反應，最大的反應在使用四週內達到，且長期治療藥效仍可維持。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 急性毒性

小鼠與大鼠的 fluvastatin 口服毒性測試 (LD<sub>50</sub>) 大約分別高於 2 g/kg 與 0.7 g/kg。

#### 重複劑量毒性

毒性試驗通常使用大鼠、兔子、狗、猴子、小鼠與倉鼠等來探討 fluvastatin 的安全性。HMG-CoA 還原酶抑制劑常見的許多病變，包括嚙齒類動物的非腺胃發生明顯增生與過度角化、狗發生白內障、嚙齒類動物發生肌病、大多數實驗室動物發生輕微肝病變、狗、猴子與倉鼠發生膽囊病變、大鼠甲狀腺重量增加與倉鼠的睪丸退化等。與其他同類藥物不同之處，在於 fluvastatin 被發現不會引起狗的 CNS 血管性與退化性病變。

#### 致癌性

一項以大鼠為對象的致癌性研究，每天餵食大鼠 6、9 與 18 mg/kg 等劑量 (1年後將劑量增加到每天 24 mg/kg)，以清楚的斷定大鼠的最大耐受劑量。餵食上述劑量大鼠所產生的血漿藥物濃度大約比口服 40 mg 藥物後人類的平均血漿藥物濃度高出 9、13 與 26~35倍之多。研究發現每天以 24 mg/kg 劑量餵食的動物發生前胃鱗狀乳突瘤的機率低，但有一個發生前胃細胞癌

的案例。此外，每天以 18~24 mg/kg 劑量治療的雄性大鼠，發生甲狀腺濾泡細胞腺癌與細胞癌的機率偏高。而服用 fluvastatin sodium 公鼠發生甲狀腺濾泡細胞癌的機率偏高則和其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑研究中所發現的結果一致。與其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑不同之處，在於並沒有觀察到肝臟腺癌或細胞癌的發生。

一項以小鼠為對象的致癌性研究發現，每天餵食小鼠 0.3、15 與 30 mg/kg 的結果和大鼠一樣。每天餵食 30 mg/kg 之公鼠與母鼠以及每天餵食 15 mg/kg 之母鼠發生前胃鱗狀乳突瘤的機率，具統計意義的增加。餵食上述劑量後，小鼠所產生的血中藥物濃度大約比口服 40 mg 藥物後人類的平均血漿藥物濃度 (Cmax 365ng/mL) 高出 0.03 – 0.04, 1.6 – 4.8 及 5 - 15 倍。

以 50、150 與 350 mg/kg/day 的口服劑量重複小鼠的致癌試驗，並無證據顯示這些劑量會促進腫瘤形成。

從大鼠與小鼠的試驗發現，發生前胃腫瘤是因直接接觸 fluvastatin 引起慢性增生所致，並不是因藥物的基因毒性所致。

#### 致突變性

下列研究不論大鼠的肝臟代謝是否有被活化，到目前為止尚未在體外研究中發現有致突變性。霍亂沙門氏菌或大腸桿菌突變株的微生物致突變性試驗；BALB/3T3 細胞株的惡性轉化分析；大鼠初代肝細胞的 DNA 合成試驗；V79 中國倉鼠細胞的染色體異常；HGPRT V79 中國倉鼠細胞。此外，在活體內大鼠染色體異常試驗或小鼠細胞微核試驗都未發現有基因毒性的證據。

## 11 藥物動力學特性

### 吸收

口服 fluvastatin 溶液予禁食的受試者後，其吸收快速且完全 (98%)。口服 Lescol XL 80 後，及相較於膠囊劑型，fluvastatin 的吸收速率較慢約 60%，然而 fluvastatin 的平均滯留時間卻增加約 4 小時。於有吃食物的狀態下，本藥的吸收速率會變慢。

### 合併食物與不合併食物之生體可用率

Fluvastatin 以 Lescol XL 形式於空腹狀態、低脂膳食後或低脂膳食後 2.5 小時服用，約在 3 小時可達濃度高峰。Lescol XL 與空腹狀態時服用 Lescol 直接釋放膠囊來作比較，Lescol XL 的平均相對生體可用率約為 29% (範圍：9 - 66%)。食用高脂膳食會延遲吸收 (Tmax 為 6 小時)，並增加 Lescol XL 生物利用率約 50%。一旦身體開始吸收 Lescol XL，fluvastatin 濃度即快速上升。在高脂膳食後的最高濃度，比使用每日單次劑量或兩次 Lescol 40 mg 膠囊後的濃度高峰為低。Lescol XL 藥動學整體差異性高 (Cmax 和 AUC 的 CV 為 42 - 64%)，特別是在高脂膳食後更為明顯 (Cmax 和 AUC 的 CV 為 63 - 89%)。與整體差異性相比，Lescol XL 藥動學差異性在空腹時的受試者個體內在差異較小 (Cmax 和 AUC 的 CV 約為 25%)。在服用 Lescol XL 後有觀察到血漿 fluvastatin 濃度有多個高峰值。

### 分佈

Fluvastatin 的藥效主要產生於肝臟，其代謝的主要器官也是肝臟。經由全身血流濃度測得的絕對生體可用率為 24%，本藥的擬似分佈體積 (apparent volume of distribution, Vz/f) 為 330 公升。血流中的藥品超過 98% 與血漿中的蛋白質結合，此種結合既不會受 fluvastatin 本身濃度，也不會受 warfarin、salicylic acid 或 glyburide 等藥濃度的影響。

### 代謝

Fluvastatin 主要在肝臟進行代謝，循環在血流中的大部分成份為 fluvastatin 及沒有活性的代謝物 N-desisopropyl-propionic acid，氫氧化的代謝物雖有活性，但不會作全身性循環。Fluvastatin 在人類的肝臟代謝途徑已被完全了解，fluvastatin 的生體轉化，經由多種可替代的 cytochrome P450 (CYP450) 途徑，因此，fluvastatin 對 CYP450 的抑制相當不敏感，而此種抑制乃是許多不良藥品交互作用的主因。

許多詳細的活體外研究，已說明 fluvastatin 對一般 CYP 同功酶 (isoenzymes) 的抑制能力，其只抑制經 CYP2C9 代謝的化合物之代謝。儘管 fluvastatin 與 CYP2C9 受質 (如 diclofenac、phenytoin、tobutamide 及 warfarin) 間存有競爭性交互作用的可能性，但臨床資料卻顯示此種交互作用不太可能發生。

#### 排除

給予健康受試者 3H-fluvastatin 後，追蹤發現排出在尿中的放射活性有 6%，而糞便中有 93%，而 fluvastatin 佔所有排出的放射活性不到 2%。在男人計算出的 fluvastatin 血漿廓清率 (CL/f) 為  $1.8 \pm 0.8$  L/min。給予 fluvastatin 80 mg/天後，達到的穩定血漿濃度顯示沒有蓄積的證據。口服給予 40 mg fluvastatin 後，其最終排除半衰期 (terminal elimination half-life) 為  $2.3 \pm 0.9$  小時。當 fluvastatin 與晚飯一起服用，或在晚飯後 4 小時才服用，所觀察到的 AUC 並沒有顯著的差異。

#### 特殊族群

年齡及性別：Fluvastatin 血漿濃度並不會因病人的年紀或性別而不同，然而，卻觀察到女人及老年人的治療反應增加。

肝功能不全病人：因為 fluvastatin 主要經膽道排除，且在達體循環前已有明顯的代謝，因此，於肝功能不足的病人，存有藥品積蓄的可能性。(詳見「禁忌症」及「特殊警語及注意事項」)

腎功能不全病人：fluvastatin 經由肝臟清除，只有少於 6% 的給藥劑量排出於尿中，因此，在輕至重度的腎功能不全病人身上，fluvastatin 的藥動學仍舊維持不變。

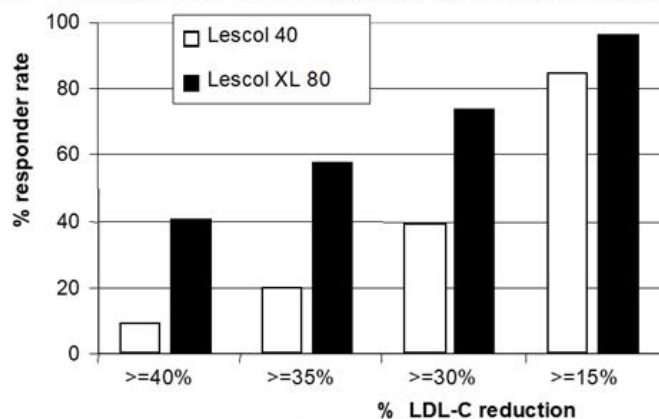
## 12 臨床試驗資料

### 成人族群

在三個多中心、雙盲及活性成份對照組的研究中，有近 1700 個患有原發性高膽固醇血症或混合型血脂異常的病人，比較 Lescol XL 80 mg 及 Lescol 40 mg，睡前一次服用或一天兩次服用，為期 24 週的治療。

達到最大治療反應時的病人反應率 (responder rate) 如圖一顯示 Lescol 40 mg (平均降低 LDL-C 26%) 與 Lescol XL 80 mg (平均降低 LDL-C 36%)。

圖 1 病人反應率：按四週後 LDL-C 降低的百分比分組 (結果收集自三個高劑量組的比較研究)



圖的縱軸：%病人反應率

圖的橫軸：%LDL-C 降低率

在這些研究中顯示治療 24 週後，Lescol / Lescol XL 顯著的降低總膽固醇、LDL-C、Apo-B 及三酸甘油酯，並增加 HDL-C，且其影響程度與劑量有關 (表二)。



表二 治療 24 週後，所有病人自基準值改變的平均 (mean) 百分比

劑量	Total-C	LDL-C	HDL-C	HDL-C (基準值 $\leq$ 35 mg/dL)	Apo-B	TG*
Lescol 40	- 17%	- 25%	+ 6%	+ 10%	- 18%	- 12%
Lescol XL 80	- 23%	- 34%	+ 9%	+ 14%	- 26%	- 19%

\*百分比改變的中間數值 (median percent change)

在857個隨機分配至 Lescol XL 80 mg 的病人中，有271個病人為原發性混合型血脂異常 (Fredrickson IIb型，定義為血漿中三酸甘油酯的基準值  $\geq$  200 mg/dl)，其三酸甘油酯降低的中間數值為 25%。在這些病人中，Lescol XL 80 mg 產生 HDL-C 有意義的上升 13%，此種效果對 HDL-C 基準值很低 (即  $\leq$  35mg/dl) 的病人更加顯著，平均增加 HDL-C 約 16%。該藥同時也明顯降低總膽固醇、LDL-C 及 Apo-B (表三)。在這些研究中，不予加入三酸甘油酯  $>$  400 mg/dl 的病人。

表三 治療 24 週後，原發性混合型血脂異常病人自基準值改變的平均 (mean) 百分比

劑量	Total-C	LDL-C	HDL-C	Apo-B	TG*
Lescol 40	- 17%	- 23%	+ 7%	- 17%	- 18%
Lescol XL 80	- 24%	- 33%	+ 13%	- 24%	- 25%

\*百分比改變的中間數值 (median percent change)

在脂蛋白與冠狀動脈粥樣硬化症研究 (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis, LCAS) 中，fluvastatin 對冠狀動脈粥樣硬化的藥效以冠狀動脈血管攝影作評估，參與者為35-75歲、罹患冠狀動脈疾病及輕至中度高膽固醇血症 (LDL-C 基準值介於 115-190 mg/dL) 的男女病人。在此隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床研究，429 個病人以 fluvastatin 40 mg/天或安慰劑治療，定量的冠狀動脈血管攝影在治療前即測一次基準值，治療 2.5年後再做一次。

經由測量最小血管直徑的改變 (fluvastatin 為 -0.028 mm，而安慰劑為 -0.100 mm)，發現 fluvastatin 的治療可延緩冠狀動脈粥樣硬化缺損的惡化，2.5年後延緩值為 0.07 mm (治療差異的 95% 信賴區間 (confidence intervals) 為 -0.122 ~ -0.022mm)。

在Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) 中，進行fluvastatin 對心血管事件 (MACE) 的效果評估，對象為有冠狀動脈心臟病的男女病人 (18 - 80歲)，膽固醇範圍則均不同 (試驗前總膽固醇：3.5 - 7.0 mmol/L)。在這個隨機、雙盲，以安慰劑作為對照的實驗中，每天給予 fluvastatin 80 mg連續 4 年 (N=844)，相較於安慰劑組 (N=833)，顯著降低 MACE 的風險達22% ( $p=0.013$ )。這些有利的效果在糖尿病人者身上特別顯著。使用 fluvastatin 治療可降低心臟猝死及/或心肌梗塞的風險達31% ( $P=0.065$ )。

### 兒童族群

在 2 項開放性、逐步上調劑量且各為期 2 年的試驗 (ZA01 和 2301) 中，針對 113 位異型接合子家族性 (heterozygous familial) 高膽固醇血症的兒童和青少年，進行20-80 mg fluvastatin 的療效和安全性研究。

試驗所納入之 9 歲以上異型接合子家族性高膽固醇血症病人，需符合下述定義以確立其診斷：

- LDL-C濃度  $\geq$  190 mg/dL (4.9 mmol/L)
- 或LDL-C濃度  $\geq$  160 mg/dL (4.1 mmol/L) 且具有一個以上的風險因子 (早發性冠心病(CHD) 之家

族病史、近期有吸煙習慣、高血壓、經確認其高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C) < 35 mg/dL、糖尿病)；

• 或具 LDL-C 受體去氧核糖核酸 (DNA) 缺陷的證明，且 LDL-C 濃度 > 160 mg/dL (4.1 mmol/L)、血清三酸甘油酯濃度為 600 mg/dL 以下。

主要排除條件為：病人具有同型接合子家族性高膽固醇血症；繼發性異常脂蛋白血症；血清三酸甘油酯濃度 > 600 mg/dL；ALAT、ASAT 或肌酸酐濃度 > 1.5 x ULN；血清 CK 或血清 TSH > 2 x ULN；BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>。

第1 週的 fluvastatin 起始劑量為 20 mg，若 LDL-C 濃度 > 3.2 mmol/L，則上調至 40 mg (間隔 6 週)，又若 LDL-C 濃度 > 3.4 mmol/L，則再上調至 80 mg (服用 40 mg 膠囊 1 天 2 次或 80 mg 長效緩釋錠 1 天 1 次)。

在為期 2 年的追蹤期間，fluvastatin 顯著地減少血漿中 total-C、LDL-C、TG 與 apo B 的濃度，並使 HDL-C 增加 (請見表四)。

表四 Fluvastatin 對患有異型接合子家族性高膽固醇血症之兒童和青少年的降脂作用

編號ZA01試驗(青春期前)	基期 (mg/dL) N=29	第24個月 (mg/dL) N=27	自基期之平均變化% (95% CI) N=27
LDL-膽固醇 [平均值 (SD)]	226.2 (54.6)	163.8 (58.5)	-27.0 % (-34.7 %, -19.4 %)
總膽固醇 [平均值 (SD)]	300.3 (54.6)	230.1 (58.5)	-21.1 % (-26.8 %, -15.4 %)
HDL-膽固醇 [平均值 (SD)]	54.6 (11.7)	54.6 (15.6)	1.3 % (-8.0 %, 10.7 %)
三酸甘油酯 [中位數 (範圍)]	31.2 (15.6-97.5)	27.3 (15.6-109.2)	-7.0 % (-22.1 %, 8.0 %)
編號2301試驗(青春期前、青春期及青春期後)	基期(mg/dL) N=84	第24個月(mg/dL) N=84	自基期之平均變化% (95% CI) N=84
LDL-膽固醇 [平均值 (SD)]	234 (49-53)	159.9 (44.46)	-30.5 % (-34.8 %, -26.2 %)
總膽固醇 [平均值 (SD)]	300.3 (51.87)	226.2 (45.24)	-23.6 % (-27.2 %, -19.9 %)
HDL-膽固醇 [平均值 (SD)]	46.8 (8.97)	50.7 (8.97)	5.0 % (1.6 %, 8.5 %)
三酸甘油酯 [中位數 (範圍)]	36.27 (19.5-117)	32.76 (15.6-93.6)	-5.2 % (-13.2 %, 2.7 %)

在這兩項試驗中，所有病人均維持正常的成長狀況與性成熟。目前尚無9歲以下兒童使用 fluvastatin 之研究。

這些試驗不能用以推斷兒童提早開始使用 statin 療法，對於心血管方面所造成之結果。

111.11.08

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠鋁箔盒裝

13.2 效期

請見外盒

13.3 儲存條件

儲存於30°C以下。

13.4 儲存注意事項

Lescol XL在包裝盒上之有效期限後不應再使用。

本品應置於兒童拿不到之處。

15 其他

配伍禁忌：無

16 製造廠

成品製造廠：Pfizer Ireland Pharmaceuticals

成品製造廠廠址：Little Connell, Newbridge, Co, Kildare, Ireland

17 藥商

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市民生東路三段2號8樓

Information issued: IPL 11-Dec-2017 plus TFDA announcements 1021402914A & 1021453135A

TWI-131022

**製造廠**

Pfizer Ireland Pharmaceuticals      LITTLE CONNELL NEWBRIDGE CO. KILDARE, IRELAND

**藥商**

台灣諾華股份有限公司      台北市中山區民生東路三段2號8樓