



理脂膜衣錠500/20 毫克

Linicor F.C.T. 500/20mg

衛署藥製字 第 057216 號

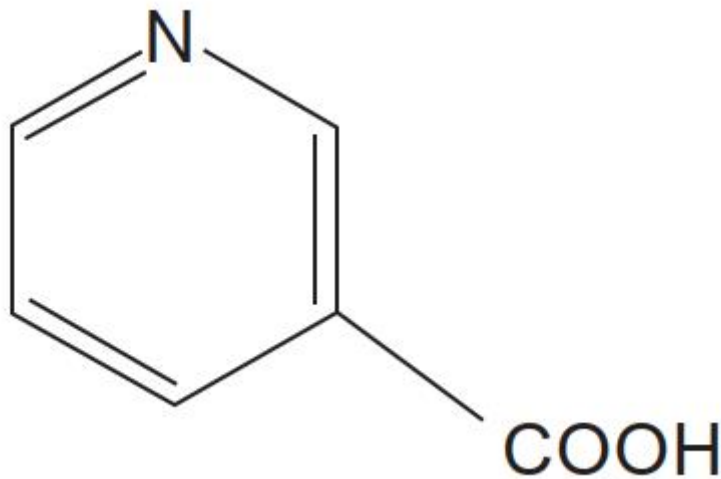
須由醫師處方使用

版本日期 2022-11-15

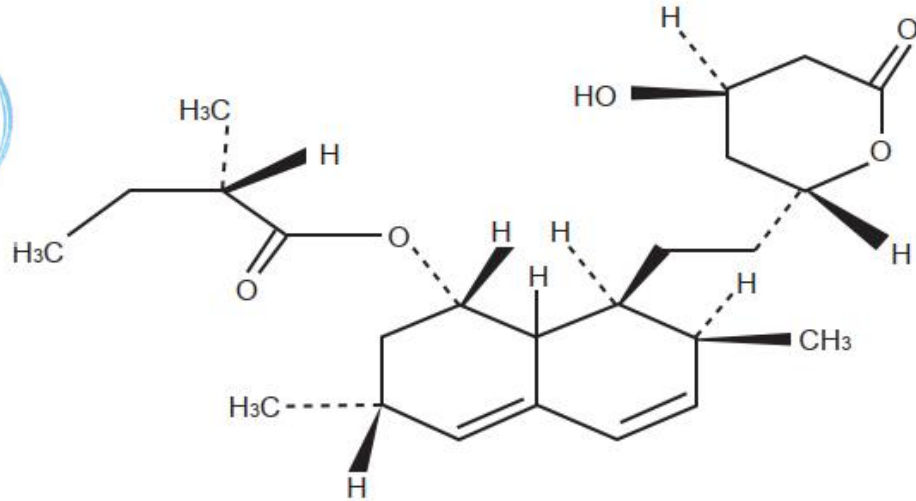
1 性狀

1.1 有效成分及含量

理脂膜衣錠500/20毫克包含標示數量的緩釋劑型niacin和lovastatin。Lovastatin是一種三氫氧基三甲基穀胱胺基輔酶A還原酶的抑制劑(HMG-CoA reductase inhibitor)，兩者均為血脂調節藥物。Niacin，亦稱菸鹼酸或3-吡啶羧酸。Niacin為白色非吸濕性結晶粉末，極易溶於水、沸騰的乙醇和丙二醇，不溶於乙醚。Niacin的實驗式為 $C_6H_5NO_2$ ，分子量為123.11，結構式如下：



Lovastatin的化學名稱為[1S-[1(alpha)(R*), 3(alpha), 7(beta), 8(beta)(2S*, 4S*), 8a(beta)]]-1,2,3,7,8,8a-hexahydro-3,7-dimethyl-8-[2-(tetrahydro-4-hydroxy-6-oxo-2H-pyran-2-yl)ethyl]-1-naphthalenyl 2-methylbutanoate。Lovastatin為白色非吸濕性結晶粉末，不溶於水、微溶於乙醇、甲醇和乙睛。Lovastatin的實驗式為 $C_{24}H_{36}O_5$ ，分子量為404.55，結構式如下：



1.2 賦形劑

羥丙甲纖維素、聚維酮、硬脂肪酸、聚乙二醇6000、二氧化鈦、聚山梨醇酯80、矽酸鎂及二氧化矽。理脂膜衣錠500/20毫克包含以下色素：黃色氧化鐵。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

白色橢圓形膜衣錠

2 適應症

高血脂症，且適合同時使用niacin及lovastatin治療者。

患者在接受Linicor治療之前應採用標準之低膽固醇飲食療法，並且在Linicor治療期間仍應持續進行這種飲食療法。

使用限制：在一個大型、隨機設計、有對照組之臨床試驗中，針對已使用simvastatin的病人族群，併用NIASPAN (niacin 緩釋錠)，無法降低心血管疾病之發病率與死亡率。

3 用法及用量

3.1 用法用量

患者於使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑前，應使用標準降膽固醇飲食，或是服用其各別有效成份，並且應於使用脂質調節藥物期間繼續控制飲食（飲食療法的詳細內容請參閱美國國家膽固醇教育委員會治療指引）。

緩釋劑型niacin / lovastatin複方錠劑

緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑應於睡前服用與低脂點心併服。緩釋劑型niacin / lovastatin複方錠劑需整片服用，吞嚥前不可弄破、壓碎或咀嚼。原先並未服用緩釋劑型niacin製劑的患者，必須由最低起始劑量開始使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑，即每天睡前服用一錠 500mg/20 mg 錠劑。緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的劑量每 4 週不可調高超過每天 500 mg（根據緩釋劑型niacin成份）。應依據患者個人的膽固醇與三酸甘油酯控制目標與患者反應調整緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑劑量。緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的劑量建議每天不可超過1000 mg/40 mg。長時間（> 7天）停用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑後，重新開始治療時應由最低劑量用起。

預先使用aspirin建議劑量最高 325 mg治療（服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑前 30 分鐘左右服用），可降低皮膚潮紅（參閱8.副作用/不良反應）之發生率與嚴重度。慢慢提高 niacin 劑量並避免空腹服藥，亦可大幅改善臉潮紅、搔癢與腸胃不適。

同等劑量的緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑可能被同等劑量的緩釋劑型niacin製劑(優脂持續釋放錠)取代但無法被其他長效性釋放(sustained-release或time-release)的niacin製成物或即時釋放(結晶狀)的niacin製成物取代(參閱5.警語及注意事項)。病患先前接受niacin藥物但非緩釋劑型niacin製劑應開始接受緩釋劑型niacin製劑建議的口服劑量，隨後根據病患反應個別調整。相關的個體可利用率研究結果指出緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑效力(如：兩錠劑的500mg/20mg和一錠劑的1000mg/40mg)是不可替換的。

緩釋劑型niacin製劑(優脂持續釋放錠)

緩釋劑型niacin製劑應於睡前吃完低脂點心後服用，應依據患者個人反應調整劑量。使用緩釋劑型niacin製劑治療時，應由睡前 500mg 開始，以降低治療早期之副作用的發生率與嚴重度。緩釋劑型niacin製劑劑量應慢慢調整，且每 4 週不可調高超過 500mg，最高劑量為每天 1000 mg。建議的劑量調整方式如下表一。原先已使用穩定劑量緩釋劑型niacin製劑的患者，可直接改用等量niacin之緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑。

表一、建議給藥方式

	週數	每日劑量	Nidadd SR劑量
劑量調整方式	1~4	500mg	睡前1顆500mg Nidadd SR
	*5~	1000mg	睡前2顆500mg Nidadd SR

*5週之後，劑量依病患反應做適當調整。

如果單獨服用Nidadd SR的降血脂作用不足，一些病患可建議併用膽酸螯合劑或HMG-CoA還原酶抑制劑。

維持劑量

緩釋劑型niacin製劑(優脂持續釋放錠)的每日劑量每4週不可調高超過500mg。建議維持劑量為每天睡前一次1000mg（500mg錠劑2顆）。建議每日劑量不可超過1000mg。女性對緩釋劑型niacin製劑的反應劑量可能低於男性。

預先使用aspirin建議劑量最高325mg治療（服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑前 30 分鐘左右服用），可降低皮膚潮紅（參閱8.副作用/不良反應）之發生率與嚴重度。患者用藥數週後，便會迅速對臉潮紅產生耐受性。慢慢提高 niacin 劑量並避免空腹服藥，亦可大幅改善臉潮紅、搔癢與腸胃不適。併用酒精飲料、熱飲或辛辣食物會增加臉潮紅與搔癢副作用，因此應避免於服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的時間前後食用。

不可使用等量之緩釋劑型（控釋或控時釋放）niacin 製劑或速放（結晶）niacin替代緩釋劑型niacin製劑(優脂持續釋放錠)（參閱5.警語及注意事項）。曾使用過其它 niacin 產品的患者，也應按照緩釋劑型niacin製劑劑量調整時間表（表一）用藥，之後依患者個人反應調整劑量。單次給藥生物可用率試驗發現緩釋劑型niacin製劑錠劑之劑量不可互換。

長時間停用緩釋劑型niacin製劑治療後，重新開始治療時應有劑量調整期（參閱表一）。

緩釋劑型niacin製劑錠劑應完整吞服，不可弄破、壓碎或咀嚼。

併用治療

Lovastatin 併用治療

原先已使用穩定劑量 lovastatin，而需要進一步降低 TG 或提高 HDL（例如，達到NCEP 非 HDL-C 目標）的患者，可依照緩釋劑型niacin製劑建議起始劑量調整表（參閱3.用法及用量之表一）併用緩釋劑型niacin製劑並調整劑量。原先已使用穩定劑量緩釋劑型niacin製劑，而需要進一步降低

LDL (例如, 達到 NCEP LDL-C 目標, 表十一) 的患者, 一般 lovastatin 建議起始劑量為每天 20 mg。每次調整劑量應間隔 4 週以上。併用緩釋劑型niacin製劑與 lovastatin 時, 劑量分別不可超過每天1000mg與40mg。

3.3 特殊族群用法用量

腎臟或肝臟功能不全患者的劑量

尚未進行過緩釋劑型niacin製劑用於腎臟或肝臟功能不全患者的研究。緩釋劑型niacin製劑禁用於有顯著或無法解釋之肝功能不全的患者 (參閱5.警語及注意事項)。腎功能不全患者使用緩釋劑型niacin製劑時也應特別小心 (參閱10.2藥效藥理特性)。

Lovastatin

一般建議起始劑量為每天 20 mg, 與晚餐併服。建議劑量範圍為每天 10~80 mg, 分一次或兩次服用, 最大建議劑量為每天 80 mg。應依照患者個別之治療建議目標 (參閱 NCEP 指引與10.2藥效藥理特性) 調整劑量。需要降低 20% 以上 LDL 膽固醇才能達到目標的患者 (參閱2.適應症與3.用法及用量) 應由每日 20 mg lovastatin 開始使用。需要降幅較小的患者可考慮以 10 mg 為起始劑量。每次調整劑量應間隔 4 週以上。

應定期監測膽固醇濃度, 若膽固醇濃度顯著低於目標範圍時, 應考慮降低 lovastatin 劑量。

-正在服用 Danazol、Diltiazem 或 Verapamil 之患者的劑量

正在服用 danazol、diltiazem 或 verapamil 的患者, 併用 lovastatin 時 (參閱5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解), 應由 10 mg 開始使用 lovastatin 且每日不可超過 20 mg。

-正在服用 Amiodarone 患者的劑量

正在服用 amiodarone 的患者併用 lovastatin 時, 劑量不可超過每天 40 mg/day (參閱5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解與7.交互作用)。

-併用降血脂藥物

避免併用 lovastatin 與 gemfibrozil。

處方其他 fibrate 類藥物與 lovastatin 併用時應特別小心, 因為 fibrate 類藥物單獨使用也可能引起肌肉病變。

-腎功能不全患者的劑量

嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率 < 30 mL/min) 的患者, 將劑量調高至每天20mg以上者應小心考慮, 若需要調高劑量, 使用時應多加注意 (參閱10.2藥效藥理特性與5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解)。

4 禁忌

緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑禁止使用於已知對niacin、lovastatin或任何藥物成分過敏、有活動性肝臟疾病、有持續升高的血漿轉胺酶 (transaminases) 而且原因不明(參閱5.警語及注意事項)、有活動性的消化性潰瘍疾病或動脈出血的病患。

併用強力 CYP3A4 抑制劑 (如, itraconazole、ketoconazole、posaconazole、HIV 蛋白酶抑制劑、boceprevir、telaprevir、erythromycin、clarithromycin、telithromycin 與 nefazodone) (參閱5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解)。

懷孕和哺乳-動脈硬化症是一個長期的慢性過程, 在懷孕過程中停止降血脂藥物的治療, 對於原發性高膽固醇血症的長期治療結果影響很小。此外膽固醇和其他膽固醇生合成途徑的產物是胎兒發育所必須的, 包含類固醇和細胞膜的生成。因為HMG-CoA還原酶抑制劑的作用, 例如lovastatin, 會減少膽固醇和其他膽固醇生合成途徑產物的合成, 緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑禁止使用於懷孕和哺乳婦女。懷孕婦女使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑可能對胎兒產生傷害。只有當病患極度不可能懷孕時, 緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑才能使用於孕齡婦女。當病患在使用此藥物時懷

孕，必須立即停止服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑，此病患並必須立即被告知對胎兒的潛在危險(參閱6. 特殊族群注意事項6.1懷孕)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

警語

緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑不應被相同劑量的速放劑型(結晶型)niacin替換。當病患從速放劑型niacin轉換為緩釋劑型niacin時，緩釋劑型niacin的治療應從低劑量開始(例如：每天睡前給予500毫克)，且緩釋劑型niacin的治療劑量應配合治療反應進行調整(參閱3.用法及用量)。

肝功能不全

曾有嚴重肝毒性的案例，包含猛爆性肝壞死，發生於從緩釋劑型niacin轉換為同等劑量速放劑型(結晶型)niacin的病患。緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑在大量飲酒病患及/或有肝病病史病患使用時應小心謹慎。病患有活動性的肝臟疾病或不明原因的轉胺酶升高時，禁止使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑。

Lovastatin藥物和niacin藥物都曾有報告指出與肝功能異常有關。在單獨使用緩釋劑型niacin的試驗中，有0.8%的病患因為轉胺酶升高而停止試驗。在單獨使用lovastatin的試驗中，有0.2%的病患因為轉胺酶升高而停止試驗。在三個緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的安全性和療效性試驗中，最後調整後的劑量從每日劑量500毫克/10毫克到2500毫克/40毫克，1028個病患中有10個病患(1.0%)經歷AST/ALT大於正常值範圍上限(ULN)三倍的上升，但這些異常都是可恢復的。在發生異常的十個人中，有三個人所投予的劑量超過2000毫克/40毫克；沒有任何病患在使用1000毫克/20毫克的劑量下，發生AST/ALT大於正常值範圍上限(ULN)三倍的增升。

在緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的臨床試驗中，轉胺酶升高與治療的期間長短無關，但AST和ALT升高與劑量有關聯性。轉胺酶升高在停止使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑後可恢復。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。發生高血清轉氨基酶值的病人需特別注意，這些病人必須重複劑量，且需較頻繁地監測，如果轉氨基酶值仍顯示惡化，特別是若是其值上升了3倍的上限極限值並且持續的或是伴隨的噁心症狀、發燒或是不適，這藥物要必須停用。在上市後報告曾有患者服用 statin 類藥物，包括lovastatin發生罕見之致死與非致死性肝衰竭。

肌肉病變/橫紋肌溶解

Lovastatin與其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑，有時會引起肌肉病變(myopathy)，其症狀表現為肌肉疼痛、無力，伴隨肌酸酐激酶大幅升高(> 10倍正常上限值)。

曾有報告發生橫紋肌溶解，伴隨有或無肌紅蛋白尿症導致的繼發性急性腎衰竭的發生，這些病症的出現可能在服藥後的任何時間產生。大型的lovastatin 長期臨床安全性與療效試驗(EXCEL試驗)中，以20~80 mg lovastatin 治療長達2年，肌肉病變發生率可達0.2%。這些患者中斷或是停用藥物治療後，肌肉症狀與肌酸酐激酶(CK)升高的情況可立即獲得緩解。與某些藥物併用時，肌肉病變的風險會增加，而EXCEL試驗的設計上，已經事先排除了這些藥物的使用者。

Lovastatin 與下列藥物併用時，肌肉病變/橫紋肌溶解的風險會提高

:

CYP3A4 之強力抑制劑：血漿中有HMG-CoA 還原酶抑制活性增高時，肌肉病變的風險較高。

Lovastatin 受細胞色素P450異構型3A4酵素代謝。

某些經由同樣代謝途徑的藥物，會提高 lovastatin 的血中濃度，這可能會提高肌肉病變的風險。

這些藥物包括 itraconazole、ketoconazole、posaconazole、巨環類抗生素 erythromycin 與 clarithromycin、ketolide 類抗生素 telithromycin、HIV 蛋白酶抑制劑 boceprevir 與 telaprevir、抗憂鬱劑 nefazodone，或是大量葡萄柚汁（每天 > 1 夸脫 [= 約 950 毫升]）。Lovastatin 併用這些藥物視為禁忌。若無法避免必需同時使用 itraconazole、ketoconazole、erythromycin、clarithromycin 或 telithromycin 進行治療，則於療程中應該停止使用 lovastatin。

雖未進行過臨床試驗的驗證，但從生物體外試驗（人類肝臟微粒體）發現 voriconazole 會抑制 lovastatin 代謝，因此 voriconazole 可能會提高 lovastatin 血中濃度。因此建議併用時應考慮調整 lovastatin 的劑量，因為 lovastatin 血中濃度升高，會提高肌肉病變/橫紋肌溶解的風險。

Gemfibrozil：應避免併用 lovastatin 與 gemfibrozil。

其他 fibrate 類藥物：共同處方 lovastatin 與其他 fibrate 類藥物時應特別注意，因為即使單獨使用這些藥品都可能造成肌肉病變。併用 lovastatin 與其他 fibrate 類藥物使用時，應小心權衡併用藥物改變血脂之益處與潛在的風險。

Cyclosporine：應避免併用 lovastatin 與 cyclosporine。

Danazol、diltiazem 或 verapamil 與較高劑量之 lovastatin：併用 danazol、diltiazem 或 verapamil 的患者，lovastatin 劑量不可超過 20 mg（參閱3.1用法用量），因為高劑量會提高肌肉病變的風險。對正在服用 danazol、diltiazem 或 verapamil 的患者，應小心權衡使用 lovastatin 的益處與併用的風險。

Amiodarone：併用 amiodarone 的患者，lovastatin 劑量不可超過 40 mg（參閱3.1用法用量），因為高劑量會提高肌肉病變的風險。

Colchicine：曾有 lovastatin 併用 colchicine 後，發生肌肉病變的報告，其中包括橫紋肌溶解，處方 lovastatin 併用 colchicine 時應特別注意。

Ranolazine：併用 ranolazine 可能會提高肌肉病變的風險，包括橫紋肌溶解症。併用 ranolazine 時，應考慮調整 lovastatin 的劑量。

有交互作用之藥物的處方建議如下表十二：

表十二、會提高肌肉病變 / 橫紋肌溶解風險的藥物交互作用

有交互作用之藥物	處方建議
強力 CYP3A4 抑制劑，如：Ketoconazole Itraconazole Posaconazole Erythromycin Clarithromycin Telithromycin HIV 蛋白酶抑制劑 Boceprevir Telaprevir Nefazodone	併用 lovastatin 為禁忌
Gemfibrozil Cyclosporine	避免與 lovastatin 併用
Danazol Diltiazem	每日 lovastatin 不可超過 20 mg



Verapamil	
Amiodarone	每日lovastatin不可超過40 mg
葡萄柚汁	避免大量飲用葡萄柚汁 (每天 > 1夸脫 [=約950毫升])

緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑：

當lovastatin併用降血脂劑量的niacin(≥ 1 克/天)時，曾有報告指出會發生肌肉病變/橫紋肌溶解。當醫師考慮使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑時，應衡量潛在的風險和利益，小心監控病患任何有關肌肉疼痛、觸痛或無力的徵兆和症狀，尤其是在開始治療的第一個月和調高任一藥物劑量之後。在前述的狀況下，應考慮定期檢測肌氨酸酶(CK)，但無法確保如此監控可以預防肌肉病變的發生。

在一個收納1079位病患、使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑最大劑量達2000毫克/40毫克、為期二年的臨床試驗中，並沒有發生橫紋肌溶解案例，只有一位疑似肌肉病變的個案。

在病患開始使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療時，應先告知發生肌肉病變的風險，並要求病患應立即通報不明原因的肌肉疼痛、觸痛或無力的徵兆和症狀。當病患的肌氨酸酶(CK)大於十倍的正常值上限，並伴隨不明原因的上述肌肉症狀時，就有可能是肌肉病變。當確診或有懷疑為肌肉病變時，就應該馬上停止緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的治療。

對於病史複雜容易發生橫紋肌溶解的患者，如本身腎功能不全者，調高劑量時應小心。若CK值顯著升高，或是確診及疑似肌肉病變時，應該馬上停用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑。只要患者發生容易引起因橫紋肌溶解而導致繼發性腎衰竭的急性或嚴重疾病，如敗血症、低血壓、重大手術、外傷、嚴重代謝性、內分泌或電解質問題，或未獲得控制之癲癇時，也應該暫時停用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療。

死亡率及冠狀動脈疾病發病率

沒有實驗數據證實，在已使用statin之族群，併用NIASPAN(niacin緩釋錠)可以降低心血管疾病之發病率或死亡率。

AIM-HIGH (全名為The Altherothrombosis Intervnetion in Metabolic Syndrom with Low HDL/High Triglycerides)是一項隨機，有安慰劑當對照組之臨床試驗，共有3414個病人收納於此試驗中，這些病患都是曾被診斷有心血管病史，參與試驗時病況穩定者。納入試驗時之血脂(lipid)基礎平均值為：LDL-C 74 mg/dL, HDL-C 35 mg/dL, non-HDL-C 111 mg/dL, 及TG(三酸甘油酯)中位數值163-177 mg/dL。94%的病患在參與此試驗前都有接受statin的治療。所有參與試驗之病患均服用每日劑量simvastatin 40到80毫克，如有需要會併用ezetimibe 10毫克，以維持LDL-C 40-80 mg/dL。這些病患會被隨機分組到每日服用NIASPAN 1500-2000 毫克(1718人)，或安慰劑對照組(Niacin 速效錠 100-150 毫克, 1696人)。治療兩年後，血脂的變化：

- simvastatin併用NIASPAN 組LDL-C下降12%，simvastatin 併用安慰劑對照組下降5.5%。
- HDL-C 值在 simvastatin併用NIASPAN 組，上升25% 到 42 mg/dL，simvastatin 併用安慰劑對照組，上升9.8% 到 38 mg/dL ($p < 0.001$)。
- TG值在simvastatin併用NIASPAN 組下降28.6%，simvastatin 併用安慰劑對照組下降8.1%。

此試驗之首要治療指標(the primary outcome)定義為，在意圖治療族群(ITT)首次發生以下事件之總和：冠狀心血管疾病死亡，非致死性心肌梗塞，缺血性腦中風，或因急性冠心症、冠狀，或腦性血管再生手術引發症狀住院之病患。此試驗在執行之後的平均追蹤期(mean follow-up period)3年時，因為缺乏有效性的數據因而終止試驗。在simvastatin併用NIASPAN 組中，有282個病患(16.4%)達到首要治療指標(the primary outcome)，在simvastatin 併用安慰劑對照組中，有274個病患(16.2%)達到首要治療指標(HR 1.02 [95%CI, 0.87-1.21]， $p=0.79$)。在意圖治療族群之分析，有42例發生first

occurrence of ischemic stroke之報告，其中27例是在simvastatin併用NIASPAN 組 (1.6%)，15例是在simvastatin 併用安慰劑對照組(0.9%)，此差異並不具有統計學上之差異(HR 1.79, [95%CI=0.95-3.36] , p=0.071)。發生on-treatment ischemic stroke 事件，有19例是在simvastatin併用NIASPAN 組，15例是在simvastatin 併用安慰劑對照組。

注意事項

一般

在著手進行血脂調節藥物治療前，應先嘗試飲食控制、運動控制、讓肥胖病患減重及先治療其他醫療問題來解決血脂異常問題(參閱2.適應症和3.用法及用量)。

當病患有黃疸、肝膽疾病或消化性潰瘍病史，在以緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療時應密切觀察。肝功能和血糖檢測應時常監控以確保不會在這些器官系統產生不良反應。

糖尿病病患可能發生與劑量相關的空腹血糖(FBS)上升。在三個臨床試驗中，共有1028位病患以緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑進行治療，其中6到22%的病患在基礎期患有第II型糖尿病，在緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療的任何時間點，有46到65%的病患發生空腹血糖上升超過正常值。有十四個病患(1.4%)因此而中止試驗治療：3位病患因為糖尿病惡化、10位病患因為血糖過高及1位病患因為新診斷的糖尿病。在這些試驗中，緩釋劑型niacin和lovastatin都作為活性藥物對照組，發生空腹血糖上升超過正常值的機率，在lovastatin治療組的病患約有24到41%，在緩釋劑型niacin治療組約有43到58%。有一位lovastatin治療組的病患(1.1%)因血糖過高而中斷試驗。在緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療過程中，應密切觀察糖尿病或潛在糖尿病病患，且須調整飲食/降血糖藥物治療。在一個106位病患、接受緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療的長期試驗中，於藥物治療期間有2位病患(2%)的凝血酶原時間(PT)升高>3倍正常值上限。在一個814位病患、接受緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療的長期試驗中，於藥物治療期間有7位病患的血小板計數<100,000，其中4位病患因此而中止治療，1位血小板計數<100,000的病患在拔牙之後有延長出血時間的現象。先前的試驗顯示，長效型niacin的劑量與血小板計數減少(2000毫克時平均減少11%)及凝血酶原時間延長(平均約增加4%)有關。因此需要手術治療的病患應小心評估。在控制試驗中，緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的劑量與磷濃度降低具有關聯性，磷降低的程度雖然少但具有統計上的意義(2000毫克/40毫克時平均減少10%)。當病患有低磷酸鹽血症的風險時，應定期監控磷的濃度。在緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的臨床試驗中，男性比女性較常發生低磷酸鹽血症。此族群的低磷酸鹽血症與臨床關聯性尚不清楚。

Niacin

當緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑使用於不穩定心絞痛的病患或急性階段的心肌梗塞病患時應小心謹慎，尤其當這些病患同時服用對血管作用的藥物時，例如硝酸鹽、鈣離子通道阻斷劑或腎上腺素阻斷劑。

Niacin治療時會造成尿酸濃度上升；因此，當病患容易發生痛風時，以niacin進行治療應謹慎。Niacin在肝臟被快速代謝，並藉由腎臟排出。緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑禁止使用於明顯或不明原因的肝功能不全病患(參閱4.禁忌和5.警語及注意事項)，並應謹慎使用於腎功能不全病患。

Lovastatin

Lovastatin可能升高肌氨酸酶(CK)和轉胺酶濃度(參閱5.警語及注意事項和8.副作用/不良反應)。因此當一位使用lovastatin治療的病患發生胸痛時，應將此項因素納入鑑別診斷的考慮。

內分泌功能-曾有使用包括lovastatin在內之HMG-CoA 還原酶抑制劑後，發生HbA1c與空腹血糖值升高的報告。

HMG-CoA還原酶抑制劑會干擾膽固醇合成，因此理論上可能降低腎上腺和/或生殖腺的分泌。但此類藥物臨床試驗的結果與類固醇基礎量和儲存量的藥物作用並不一致。然而，臨床試驗結果顯示，lovastatin並不會減少基礎血漿皮質醇濃度或減少腎上腺的儲存量，也不會減少基礎血清睪酮素的濃度。另一個HMG-CoA還原酶抑制劑曾顯示會降低血清睪酮素對於人類絨毛膜性腺激素(HCG)的反應。在同一個試驗中，當在21個男性病患持續16週每天使用lovastatin 40毫克治療時，平均睪酮素對於人類絨毛膜性腺激素的反應有輕微但並不顯著的減少。HMG-CoA還原酶抑制劑對於男性生殖能力的影響，並沒有在足夠人數的男性病患進行試驗。對停經前婦女腦下垂體生殖腺軸的影響尚不清楚。不過對於正在接受lovastatin進行治療的病患，如果出現內分泌功能障礙時應將此因素納入且給予適當的評估。如果HMG-CoA還原酶抑制劑或其他降膽固醇藥物與其他可能降低內生性類固醇荷爾蒙活性或濃度的藥物(如：spironolactone、cimetidine)併用時，應謹慎運用。

中樞神經系統(CNS)毒性- Lovastatin從60mg/kg/day開始，投與在正常狗身上，會出現劑量相關的視覺神經退化現象(retinogeniculate纖維的Wallerian退化現象)，這樣的劑量所造成平均血漿藥物濃度約高於人類使用建議最高劑量(由所有酵素抑制劑活性所測出)的30倍。前庭耳蝸似Wallerian退化和視網膜上神經節細胞色質溶解現象也發生在狗，以180mg/kg/day持續14週的劑量處理，這樣的劑量所導致的平均血漿藥物濃度(C_{max})與60mg/kg/day的劑量相似。

CNS血管損害，其特徵為週邊血管出血和水腫、單核細胞浸潤在週邊血管空間、週邊血管纖維蛋白沉積和小血管壞死。這些變化出現在狗以lovastatin 180mg/kg/day劑量處理，此劑量下產生的最高血漿藥物濃度(C_{max})比人類使用80mg/day時的平均藥物濃度高出約30倍之多。

類似的視覺神經和CNS血管損害也曾在此類的其他藥物中發生。

白內障也發生於在狗以180 mg/kg/day的lovastatin治療11到28週和60mg/kg/day治療為期1年的劑量處理下。

5.2 藥物濫用及依賴性

Niacin和lovastatin兩者均非麻醉藥品。緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑在人類中並無已知的成癮現象。

5.4 實驗室檢測

生化數據

升高血清中的轉胺酶(參閱5.警語及注意事項)、CPK和空腹血糖，並降低磷含量。Niacin長效釋放錠劑和些微升高的LDH、尿酸、總膽紅素和澱粉酶有關。Lovastatin和/或HMG-CoA還原酶抑制劑和升高的鹼性磷酸酶、 γ -谷氨酰轉移酶(γ -glutamyl transpeptidase)和膽紅素及甲狀腺功能異常有關。

血液學

緩釋劑型niacin錠劑和些微降低的血小板數量及延長PT有關(參閱5.警語及注意事項)。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑只能使用在極度不可能懷胎情況且已被告知其使用風險之婦女身上。緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑對於孕婦的安全性尚未建立且在懷孕期間接受治療並未出現顯著好處(參閱4.禁忌)。一旦懷孕確定時應立即中止此藥物治療。

Niacin

目前尚無Niacin或者緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑對於動物的生殖試驗進行。目前尚未知是否niacin在典型劑量下對於患有血脂疾病的孕婦對其胎兒會造成傷害，或者是否會影響其生殖能力

• 當患有原發性高血脂症婦女接受niacin或緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療，當得知其懷孕時應立即中止藥物使用。

Lovastatin

曾有少數報告關於胎兒在子宮內曝露HMG-CoA還原酶抑制劑而發生先天性異常的報導。在回顧報告中曾追蹤100個曝露在lovastatin 或者其他結構相關的HMG-CoA還原酶抑制劑下的孕婦，發生先天性異常、非自願性流產和胎兒死亡/死胎的比例，並未比一般的族群來得高。但個案的數目僅能排除超出一般族群3到4倍先天性異常的可能性。於懷孕前已接受Lovastatin治療且接受追蹤的孕婦中，在確定懷孕後有89%的孕婦於懷孕前期三個月內就已中止Lovastatin治療。

Lovastatin在血漿濃度相當於人類曝露量(以 mg/m^2 體表面積計算， $800\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$)的40倍(針對小鼠胎兒)，以及相當於人類曝露量的80倍(針對大鼠胎兒)下，會造成骨骼畸形。無論在哪個物種以體表面積為基礎給予的8倍(大鼠)或4倍(小鼠)劑量並未發現有藥物引起的相關變異。在兔子給予高出人類曝露($15\text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 的最高耐受劑量)達3倍多的劑量下並沒有畸形證據發現。

陣痛和分娩

目前未曾有緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑、niacin或lovastatin對於正在陣痛和分娩期間的母親和胎兒、或正在生長、發育且到功能成熟的小孩進行研究。

6.2 哺乳

目前未曾有緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑對於哺乳中婦女的研究。

因為niacin和lovastatin的劑量能造成血脂改變，對於哺乳中的胎兒有潛在的嚴重不良反應(參閱**4.禁忌**)，因此當母親正在哺乳時不應該服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑。

Niacin曾有報告指出會藉由人乳中排出。但未知是否lovastatin會從人乳中排泄出去，同類型的其他藥物曾有報告有小量藉由人乳中排出。

6.4 小兒

目前並沒有小於18歲以下的病患使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的研究。因為小兒病患不太可能在未來十年間，從降低膽固醇中得到任何好處再加上這些藥物及其代謝物於小兒體內之代謝資訊有限，所以目前不建議緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑給予小兒科病患使用。

6.5 老年人

214位病患接受緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑雙盲的臨床試驗，37.4%為至少65歲年紀或更年長者，且814位病患接受緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑開放性臨床試驗，36.2%為至少65歲白種人或更年長者。對於LDL-C、HDL-C和TG的反應在老年人病患族群中相似。在年長和年輕的病患中所觀察到的不良事件百分比並無差異。且在這兩族群中除了澱粉酵素在老年人病患中有較高的趨勢，其他的生化檢驗值並無差異。

7 交互作用

Niacin

抗高血壓治療：Niacin可能強化神經節阻礙藥物及血管活性藥物會造成姿態性低血壓。

阿斯匹靈：併用阿斯匹靈會減少niacin的代謝清除。臨床上關於此現象的意義尚不清楚。

膽酸結合劑：從Niacin結合colestipol和cholestyramine的能力的體外研究得知大約98%的niacin可以與colestipol結合，且10到30%結合至cholestyramine。基於這樣的研究結果，建議於攝取膽酸結合樹脂和服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑之服用間隔應該至少4到6小時或者可能更長的時間間隔。

其他：使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑藥物期間應避免併用酒精或熱飲，減少可能會發生臉潮紅和搔癢的副作用。若同時服用維他命或者其他含大量的niacin或者相關的複合物如

nicotinamide營養補充物時，可能會增加緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的副作用。

Lovastatin

Lovastatin 經由 CYP3A4 代謝，但不具抑制 CYP3A4 的活性，因此不會影響其他受 CYP3A4 代謝之藥物的血中濃度。強力 CYP3A4 抑制劑（如，itraconazole、ketoconazole、posaconazole、clarithromycin、telithromycin、HIV 蛋白酶抑制劑、boceprevir、telaprevir、nefazodone 與 erythromycin）與大量葡萄柚汁（每天 > 1 夸脫 [=約950毫升]）會降低 lovastatin 之清除，進而提高肌肉病變風險（參閱5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解）。

生物體外試驗發現 voriconazole 會抑制 lovastatin 的代謝。必須併用 voriconazole 與 lovastatin 時，可能需要調整 lovastatin 的劑量，以降低包括橫紋肌溶解在內的肌肉病變的風險。

與降血脂藥物的交互作用，可能會引發各別藥物之肌肉病變副作用

下列降血脂藥物也會提高肌肉病變的風險，這些藥物並非強力 CYP3A4 抑制劑，但單獨使用時也會引起肌肉病變。（參閱5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解）。

Gemfibrozil

其他 fibrate 類藥物

其他藥物交互作用

Cyclosporine：併用 cyclosporine 會提高肌肉病變 / 橫紋肌溶解的風險（參閱5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解）。

Danazol、Diltiazem 或 Verapamil：特別是 lovastatin 劑量較高時併用 danazol、diltiazem 或 verapamil 會提高肌肉病變 / 橫紋肌溶解的風險（參閱5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解與 11.藥物動力學特性）。

Amiodarone：併用 amiodarone 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑類的藥物，會提高肌肉病變 / 橫紋肌溶解的風險（參閱5.警語及注意事項之肌肉病變 / 橫紋肌溶解）。

Coumarin 抗凝血劑：一項小型臨床試驗中，對正在接受 warfarin 治療的患者投與 lovastatin，對 PT 沒有影響。但另一種 HMG-CoA 還原酶抑制劑會增加服用低劑量 warfarin 之健康志願受試者的 PT 2 秒以下。亦有少數患者通報併用 coumarin 抗凝血劑與 lovastatin 後，出血及 / 或 PT 延長。建議正在服用抗凝血劑的患者，開始緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療前應測定 PT 值，並於開始治療的前期經常測量 PT，確認 PT 沒有顯著變化。測得穩定 PT 後，即可按照一般使用 coumarin 抗凝血劑之監測時間測量。若緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑劑量改變，應重複相同程序。

Colchicine：曾有 lovastatin 併用 colchicine 後，發生肌肉病變的報告，其中包括橫紋肌溶解。

Ranolazine：與 ranolazine 併用時，可能會提高 lovastatin 肌肉病變的風險，其中包括橫紋肌溶解。

Propranolol：健康受試者併用單劑 lovastatin 與 propranolol 時，對藥物動力學與藥物效力學並無臨床顯著的交互作用。

Digoxin：病患患有高膽固醇血症，併用lovastatin和digoxin的結果顯示並不影響digoxin血漿濃度。

口服降血糖藥物：在非胰島素依賴型糖尿病併高膽固醇血症病患進行lovastatin的藥動試驗顯示，與 glipizide或chlorpropamide沒有交互作用。

藥物/實驗室檢驗交互作用

Niacin可能造成某些以螢光標定判定血漿或尿液中catecholamines含量數值不正確的升高。且在尿糖測試中Niacin可能會在含硫酸銅溶液(Benedict's試劑)中產生偽陽性。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

概要

於受控制下的臨床試驗發現，有40/214(19%)的受試者在完成試驗前中止緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的治療。214位受試者中有18位(8%)因臉潮發紅而中止試驗。在相同控制條件下，已完成隨機試驗中有9/94 (10%)位病患接受lovastatin和19/92 (21%)位病患接受緩釋劑型niacin因為發生不良事件而中止試驗。臉發紅事件(如：溫暖、潮紅、癢和/或刺痛)為最常見的治療不良事件，發生在53%到83%接受緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療的病患。緩釋劑型niacin的受試者回報和緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的臨床研究顯示產生臉潮紅時會伴隨著發生頭昏眼花或昏厥、心跳過速、心悸、呼吸短促、冒汗、發冷灼熱感/皮膚灼熱感和/或浮腫併發症。

不良反應訊息

因為眾多臨床試驗在差異性較高的條件下執行，因此藥物臨床試驗所觀察到的不良反應比例無法與其他藥物的臨床試驗比例直接比較，這也無法真正反應出臨床實務上所觀察到的比例結果。但從臨床試驗結果所得到的不良反應比例資訊，提供了藥物使用劑量相關的不良事件的基礎估計。

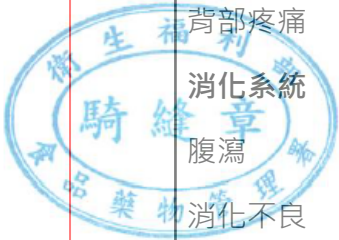
8.2 臨床試驗經驗

以下這部分的結果資訊為緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑在兩個雙盲、對照共400位混合型血脂症病患臨床試驗中的數據。他們的年齡為介於28到86歲間、其中54%為男性、85%為高加索人、9%為黑人、7%為其他人種，他們患有混合性血脂症。

接受緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療病患除了臉朝紅之外，其他不良事件發生機率大於5%者，列於表十三。

表十三、不良事件發生於≥ 5%的病患(不顧及治療相關性；對照的、雙盲研究結果資料)

不良事件	緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑	緩釋劑型niaci n	Lovastati n
總病患個數	214	92	94
心血管系統	163 (76%)	66 (72%)	24 (26%)
臉潮紅	152 (71%)	60 (65%)	17 (18%)
全身性	104 (49%)	50 (54%)	42 (45%)
無力	10 (5%)	6 (7%)	5 (5%)
感冒症狀	12 (6%)	7 (8%)	4 (4%)
頭痛	20 (9%)	12 (13%)	5 (5%)
傳染	43 (20%)	14 (15%)	19 (20%)
疼痛	18 (8%)	3 (3%)	9 (10%)
腹部疼痛	9 (4%)	1 (1%)	6 (6%)



背部疼痛	10 (5%)	5 (5%)	5 (5%)
消化系統	51 (24%)	26 (28%)	16 (17%)
腹瀉	13 (6%)	8 (9%)	2 (2%)
消化不良	6 (3%)	5 (5%)	4 (4%)
噁心	14 (7%)	11 (12%)	2 (2%)
嘔吐	7 (3%)	5 (5%)	0
新陳代謝和營養系統	37 (17%)	18 (20%)	13 (14%)
血糖過高症	8 (4%)	6 (7%)	6 (6%)
肌肉與骨骼系統	19 (9%)	9 (10%)	17 (18%)
肌痛	6 (3%)	5 (5%)	8 (9%)
皮膚和附屬物	38 (18%)	19 (21%)	11 (12%)
搔癢	14 (7%)	7 (8%)	3 (3%)
發疹	11 (5%)	11 (12%)	3 (3%)

注意：每一格中的百分比是以總病患個數計算。

請一併參閱緩釋劑型niacin與lovastatin產品的完整仿單說明。

以下不良反應是發生於臨床試驗期間或常規臨床病患使用niacin、lovastatin或其他HMG-CoA reductase inhibitors治療時曾有報告的事件，但不是針對使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑必然的情況。

全身 胸痛、腹部疼痛、水腫、發冷、抑鬱。

性：

心血 心房纖維性顫動、心跳過速、心悸和其他心律不整、直立性/姿勢性低血壓、低血壓、昏
管： 厥。

眼 毒性弱視、黃斑囊樣水腫、眼肌麻痺、眼刺激、視力模糊、白內障惡化。

睛：

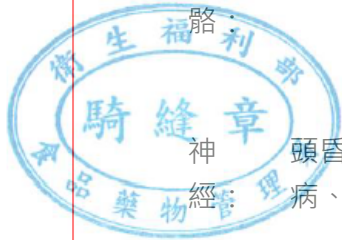
胃 活化性的消化性潰瘍、消化不良、嘔吐、食慾缺乏症、便秘、胃腸氣脹、胰臟炎、肝
腸： 炎、肝臟脂肪變異、黃疸和罕見的硬化、猛爆性肝壞死及肝腫瘤、噯氣、致死與非致死
之肝衰竭。

代 痛風、葡萄糖耐受度降低。

謝：

肌肉 肌肉痙攣、肌肉病變、橫紋肌溶解、關節痛、肌痛。

與骨



神經：頭昏眼花、失眠症、口乾、皮膚感覺異常、焦慮、顫抖、暈眩、周邊神經病變、精神疾病、某些腦神經異常、神經緊張、燒灼感 / 皮膚有燒灼感、周邊神經麻痺。

精神：憂鬱

皮膚：色素沉著、黑棘皮症、蕁麻疹、禿頭症、皮膚乾燥、冒汗和多樣化的皮膚變異(如：小瘤、變色、黏液膜乾燥、毛髮/指甲變異)、囊胞性皮炎、丘疹樣塊狀紅疹。

呼吸：呼吸困難、鼻炎

泌尿生殖器：男性女乳症、性慾喪失、勃起障礙。

過敏反應：只有少數的明顯過敏併發症曾被報告，包含一或多種以下特徵：嚴重過敏性反應、血管性水腫、舌頭水腫、喉頭水腫、臉部水腫、週邊水腫、喉頭痙攣、似紅斑性狼瘡症狀、風濕性多發性肌痛症、血管炎、紫斑症、血小板減少症、白血球減少症、溶血性貧血、陽性ANA、ESR增加、嗜伊紅血球過多、關節炎、關節痛、蕁麻疹、無力、光敏感、發燒、發冷、臉潮紅、抑鬱、呼吸困難、中毒性表皮壞死症、多形性紅斑包括Stevens-Johnson併發症、皮炎。

其他：偏頭痛

8.3 上市後經驗

在上市後報告，曾有與使用 statin 類藥物有關的罕見認知障礙 (如，失憶、健忘、健忘症、記憶受損、意識混亂)。所有 statin 類藥物都曾通報此類認知功能障礙問題。通報內容通常並不嚴重，且停用 statin 類藥物後便復原，症狀發生的時間 (1天至數年) 與緩解的時間 (中位數為3週) 也各不相同。

9 過量

在人類中緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑嚴重過量的資訊是有限的。由於需要進一步試驗觀察，目前並沒有處理特殊的緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑過量劑量的準則可以建議。一旦發生劑量過量時，病患應給與仔細的監測與觀察並給予支持性治療。

Niacin

Niacin在大鼠皮下注射的LD₅₀為5g/kg。

嚴重niacin藥物過量的徵兆和症狀預期受其藥理學作用影響，其中包括：嚴重的臉潮紅、噁心/嘔吐、腹瀉、消化不良、頭昏眼花、暈厥、低血壓、可能的心律不整和臨床實驗室試驗異常。尚無資訊顯示血液透析對於niacin能夠有效地清除。

Lovastatin

給予小鼠口服lovastatin藥物後所觀察到中間致死劑量為>15g/m²。

五位健康的自願受試者接受高達200 mg的lovastatin單一劑量並沒有發生臨床嚴重不良反應。曾有少

數偶然的藥物過量報告；沒有病患有任何特殊症狀，而且所有病患皆恢復正常並無後遺症發生。攝取藥物最大劑量為5到6克。對於血液透析能否有效地清除人體內Lovastatin和其代謝物，到目前為止仍然未知。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Niacin

Niacin改變血脂分布的作用機轉尚未完全了解，有可能牽涉數種作用，包含局部抑制脂肪組織釋放脂肪酸、增加對脂蛋白酶的活性(此作用可能是增加乳糜粒三酸甘油酯從血漿移除的速率)。Niacin會降低肝臟合成VLDL-C和LDL-C的速率，但不會影響脂肪、固醇類或膽酸從糞便排除。

Lovastatin

Lovastatin是3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A(HMG-CoA)還原酶的專一性抑制劑，此還原酶可以催化HMG-CoA轉變為mevalonate。而將HMG-CoA轉變為mevalonate是膽固醇合成途徑的早期步驟。Lovastatin為前驅藥物，其所具有的活性很低，但當其水解為beta-氫氧酸型態的lovastatin acid後，就會出現活性。Lovastatin降低LDL的作用機制可能同時包含降低VLDL-C的濃度及誘發LDL受體，而導致LDL-C的生成減少及/或增加LDL-C的代謝。

10.2 藥效藥理特性

已有各種臨床研究證明，當總膽固醇(TC)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)和載脂蛋白B-100(Apo B)上升時，會提高人類動脈粥狀硬化症發生的機會。同樣的，當高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)減少時，也會提高動脈粥狀硬化症發生的機會。流行病學研究也已確認心血管疾病的發病率和死亡率與總膽固醇(TC)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度改變具有正相關，而與高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度具有負相關。

富含膽固醇和三酸甘油酯的脂蛋白，包含極低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)和其分解物，會造成動脈粥狀硬化症的發生。血漿中三酸甘油酯升高時常會伴隨高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)降低、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)小顆粒化及相關導致冠狀動脈心臟病(CHD)發生的非脂質代謝風險因子。

與飲食控制併用時，niacin和lovastatin用來改善血脂異常病患的血脂描繪已經被廣泛的研究確認(不論是個別使用、二者併用、或是niacin與其他statins併用)。但Niacin和lovastatin併用時，對於心血管疾病發病率和死亡率的影響尚未確認。

對血脂的影響

理脂膜衣錠500/20毫克

理脂膜衣錠500/20毫克經由緩釋劑型niacin和lovastatin的個別作用，而達到降低低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、總膽固醇(TC)、三酸甘油酯(TG)濃度及提高高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度的目的。個別血脂和脂蛋白的療效反應取決於個別病患血脂異常的類型及嚴重度。

Niacin

Niacin在體內經由NAD輔酶系統轉變為nicotinamide adenine dinucleotide (NAD)後才能發揮作用。Niacin(但非nicotinamide)可以降低血中低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、載脂蛋白B-100(Apo B)、脂蛋白a(Lp(a))、三酸甘油酯(TG)和總膽固醇(TC)的濃度，並提高“高密度脂蛋白

膽固醇(HDL-C)的濃度。高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)的上升是由於增加apolipoprotein A-I (Apo A-I)的濃度，及改變HDL次單元的分布。這些改變包含提高HDL2：HDL3的比例，及提升lipoprotein A-I (即Lp A-I，一種只包含Apo A-I的HDL-C顆粒)的濃度。此外初步報告也顯示，niacin會使LDL的顆粒大小變得較為適當，但此項改變與臨床的相關性並不清楚。

Lovastatin

Lovastatin已被證實可以降低正常及過高的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度。在以lovastatin進行治療時，載脂蛋白B-100(Apo B)也會顯著地降低。既然每一個低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)顆粒含有一個載脂蛋白B-100(Apo B)分子，而且載脂蛋白B-100(Apo B)也很少在其他脂蛋白出現，所以lovastatin很可能不僅僅只是讓低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)失去膽固醇，也同時能降低血液中的LDL顆粒濃度。此外lovastatin可以增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)濃度變動的幅度，及適度的降低極低密度脂蛋白(VLDL)和血漿三酸甘油酯。Lovastatin對於Lp(a)、fibrinogen和某些特定冠狀動脈心臟病血液生化風險標記的影響尚不清楚。

10.3 臨床前安全性資料

癌化、突變、生殖力的傷害

目前並無有關緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑對於癌化、突變、生殖力損害的研究報告。

Niacin

Niacin，終生給予小鼠相當於1%溶液的飲用水，並沒有癌化現象發生。在此研究中的小鼠接受約相當於人類3000 mg/day以mg/m²為基礎的6到8倍劑量。Niacin在安姆氏試驗(Ames test)中突變性為陰性結果。且沒有研究發現對於生殖力有損害現象。

Lovastatin

在小鼠經21個月的癌化研究中，公鼠和母鼠在500 mg/kg/day的劑量下會增加肝癌和腺瘤的發生是有統計上顯著意義的。此劑量所產生的總血漿藥物曝露相當於人類建議之lovastatin最高劑量(藥物曝露是統計上從萃取出來的血漿中測量總HMG-CoA還原酶抑制劑的活化情況)的3到4倍。在20到100 mg/kg/day的劑量下並沒有看到腫瘤增加的情況，此劑量所產生的藥物曝露為相當於人類在80 mg/day的劑量下的0.3到2倍。統計上母鼠有顯著增加的肺腺瘤的劑量相當於人類藥物曝露的4倍。(儘管給予小鼠相當於人類以mg/kg體重基礎之300倍劑量，小鼠血漿中總抑制活性只比人類在80 mg的lovastatin劑量下高出4倍。)當小鼠曝露相當於人類1到2倍的劑量下會增加胃中非腺黏膜層的乳頭瘤發生。腺黏膜層並不受影響，而人類的胃中只含腺黏膜層。在大鼠24個月的癌化研究中，公鼠曝露在相當於人類80 mg/day劑量下2到7倍間的量(在大鼠中為5、30和180 mg/kg/day劑量)對於肝臟細胞癌化有正向的藥物反應關係。

於其他的HMG-CoA還原酶抑制劑曾發現，在大鼠中會有增加甲狀腺腫瘤發生的反應。

一個化學性相似於Lovastatin的藥物，在小鼠身上給予72週的25、100和400 mg/kg體重劑量，結果達到平均血清藥物濃度比人類在40 mg口服劑量後的平均血清濃度(以總抑制活性為準)高出3、15和33倍多。肝癌在高劑量下的母鼠和中、高劑量下的公鼠有顯著增加情況，且在公鼠有最大90%發生的情況。肝腺癌則在中、高劑量下的母鼠有顯著增加情形。在藥物治療下，肺腺癌於中、高劑量下的公鼠和母鼠也同樣有顯著增加情形。哈氏腺(Hardierian gland，為嚙齒動物的眼腺)腺腫瘤在小鼠身上比對照組有顯著增加情況。在微生物突變測試中，利用Salmonella typhimurium的變異株，無論有無大鼠或小鼠的肝臟代謝活動，並沒有觀察到有產生基因突變證據。此外利用大鼠或小鼠的肝臟細胞進行體外細胞培養核酸鹼析試驗、V-79哺乳細胞正向突變試驗、體外染色體結構變異研究於CHO細胞或體外染色體結構變異分析於小鼠骨髓細胞，並沒有發現對於遺傳物質有損害現象。

在20 mg/kg/day劑量下的狗實驗發現和藥物相關的睪丸萎縮，精子生成減少、精子細胞退化且

巨大細胞生成的情形，同樣狀況也發現在其他此類藥物上。Lovastatin在大鼠的研究上對於生殖力並沒有藥物相關影響。然而，在類似藥物研究上，大老鼠給藥34週25 mg/kg體重劑量下，觀察到有生殖力降低情況，但此影響情況於相同劑量下執行11週對於後續生殖力研究並無觀察到有影響(完整的精子生成循環包含於附睪的成熟)。在大鼠以180 mg/kg/day劑量執行相同還原酶抑制劑，觀察到有輸精管退化現象(壞疽和生精原上皮細胞損失)。以上大鼠試驗於顯微鏡下並無觀察到睪丸有任何改變。這些動物實驗的發現，其臨床上的意義尚不清楚。

11 藥物動力學特性

吸收和生體可利用率

(1)理脂膜衣錠500/20毫克

在13位健康男性受試者，所進行本品與Advicor® (Niacin 20mg / lovastatin 500mg)藥品之隨機、交叉生體可用率試驗中，檢測試驗組與對照組受試者之nicotinic acid、lovastatin及lovastatinic acid 血中濃度，其 $T_{max, ss}$ 、 $C_{max, ss}$ 及 $AUC_{192-216hr, ss}$ 之結果如下表二所示。安全性部分，試驗用藥組與對照組相比，並無發生特殊之不良事件。

表二、理脂膜衣錠500/20毫克與Advicor® (niacin 20mg/lovastatin 500mg)藥品之生體可用率試驗結果

N=13	理脂膜衣錠500/20 毫克 (試驗組)	Advicor® 20/500 毫克 (對照組)	理脂膜衣錠/Advicor比值(90% 信賴區間)
Nicotinic acid			
$AUC_{192-216 hr, ss}$ (ng·hr/ml)	293.16	259.35	1.01 (0.68, 1.50)
$C_{max, ss}$ (ng/ml)	231.41	107.50	1.25 (0.71, 2.21)
$T_{max, ss}$ (hr)	1.81	1.83	--
Lovastatin			
$AUC_{192-216 hr, ss}$ (ng·hr/ml)	10.01	8.44	1.20 (0.89, 1.63)
$C_{max, ss}$ (ng/ml)	1.94	2.31	0.93 (0.58, 1.47)
$T_{max, ss}$ (hr)	1.29	1.11	--
Lovastatinic acid			
$AUC_{192-216 hr, ss}$ (ng·hr/ml)	47.93	33.61	1.52 (1.31, 1.76)
$C_{max, ss}$ (ng/ml)	9.06	7.54	1.36 (1.00, 1.86)
$T_{max, ss}$ (hr)	2.97	3.17	--

ss = steady state

依據文獻資料，在一個緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的劑量試驗中，進食的情況下，其

niacin和lovastatin的吸收速率和程度與服用NIASPAN(緩釋劑型niacin錠劑)及Mevacor(lovastatin)錠劑分別具有生體相等性。在服用兩顆緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑1000毫克/20毫克錠劑後，niacin的最高血中濃度的平均值約為 18mcg/mL，約在服用藥物5小時後出現；依據尿液排除試驗的資料，約有72%的niacin被吸收。Lovastatin的最高血中濃度的平均值約為11ng/mL，約在服用藥物2小時後出現。

緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑中niacin的吸收程度，會因與食物併用而增加。分別在低脂或高脂的飲食情況下，服用兩顆緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑1000毫克/20毫克錠劑時，其niacin生體可用率分別比空腹服用時增加22到30%。Lovastatin的生體可用率會受到食物的影響。在攝取高脂或低脂食物後服用時，與空腹下服用的結果相比，lovastatin的最高血中濃度分別增加48%和21%，但lovastatin的曲線下面積(AUC)分別減少26%和24%。

相對生體可用率試驗的結果顯示，不同劑量的緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑是不能互相取代的(也就是說，二顆錠500毫克/20毫克錠劑是不能和1000毫克/40毫克錠劑互相取代的)。

(2)Niacin

由於經由廣泛和飽和性的首渡代謝效應影響，在體循環中的niacin濃度具有劑量依存性和高變異性。當每天服用1,000毫克、1,500毫克、2,000毫克劑量的緩釋劑型niacin，在達到穩定狀態後，niacin的平均最高血中濃度分別為0.6、4.9和15.5 mcg/mL(分別投予2顆500毫克錠劑、2顆750毫克錠劑和2顆1,000 mg錠劑)。

(3)Lovastatin

Lovastatin在口服之後並無法完全被吸收，這是因為會先被廣泛的積存在肝臟，在口服後，lovastatin能進入全身循環系統發揮抑制劑活性的量非常低(<5%)，並呈現相當大的個體差異。活性成分及全部成分的血中最高濃度會在服用lovastatin的2到4小時後出現。

葡萄柚汁會使lovastatin的吸收率增加至少30%；然而，吸收率增加的程度取決於葡萄柚汁的攝取量及攝取葡萄柚汁和服用lovastatin的時間間隔。當每天服用一次，在服用第二天和第三天已達到穩定狀態下，全部抑制劑的血中濃度約為單獨服用lovastatin的1.5倍。

雖然機轉尚未完全明瞭，但已發現 cyclosporine 會增加 HMG-CoA 還原酶抑制劑的濃度曲線下面積(AUC)。推測 lovastatin 與 lovastatin acid 濃度曲線下面積增加的部份原因為 CYP3A4 酶受到抑制。

分佈

(1)Niacin

低於20%的niacin會與人體血清蛋白結合和分泌到乳汁中。以小鼠進行放射性標定niacin試驗時，niacin及其代謝物主要集中在肝臟、腎臟和脂肪組織。

(2)Lovastatin

Lovastatin及其beta-hydroxyacid代謝物與人體血漿蛋白具有高度結合性(>95%)。Lovastatin及其代謝物分泌到人類乳汁的情形尚不清楚；然而，lovastatin會分泌到大鼠的乳汁中。在動物試驗中，lovastatin主要集中在肝臟，而且會通過血腦屏障和胎盤屏障。

代謝

(1)Niacin

Niacin會進行快速而廣泛的首渡代謝，此作用的速率和投予的劑量具有關聯性，且在治療血脂異常的劑量下具飽和性。在人體其中一個代謝途徑是與glycine經由簡單的結合反應形成nicotinuric acid (NUA)。之後NUA會被排泄出去，但仍有少量會經由可逆的代謝反應而變回niacin。另一個代謝途徑則是形成NAD。目前尚不清楚nicotinamide是合成NAD的前趨物、還是NAD的代謝物。

Nicotinamide至少會被進一步代謝為N-methylnicotinamide (MNA)和nicotinamide-N-oxide (NNO)。而MNA又會被進一步代謝為另二個代謝物N-methyl-2-pyridone-5-carboxamide (2PY)和N-methyl-4-pyridone-5-carboxamide (4PY)。在人體，2PY產生的量會多於4PY。



(2)Lovastatin

肝臟是lovastatin主要作用的地方，lovastatin同時也會經由肝臟的細胞色素P450 3A4進行廣泛的首渡代謝。出現在人體血漿的主要活性代謝物為lovastatin acid、6'-hydroxy衍生物和另外二個代謝物。

排除

(1)緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑

Niacin主要是以代謝物的型態經由尿液排除。在服用單一劑量緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑後，至少60%的niacin服用劑量以原型及其代謝物經由尿液收集到。在單一劑量試驗中，lovastatin的血漿半衰期約為4.5小時。

(2)Niacin

在口服投予後，niacin的血漿半衰期約為20到48分鐘，並和所投予的劑量有關。緩釋型niacin在多次口服投予後，隨著所投予的劑量高低不同，最多約有12%的niacin原型可以經由尿液收集。經由尿液所收集到的代謝物比例也跟所投予的劑量有關。

(3)Lovastatin

根據lovastatin的藥理研究，lovastatin是經由尿液和膽汁排除。在口服單一劑量放射線標定lovastatin的人體試驗中，10%的劑量是經由尿液排除，且83%是經由糞便排除，此結果顯示已吸收的藥物及其代謝物與未吸收的藥物一樣，都是經由膽汁排除。

特殊族群

(1)肝臟

目前並無在肝功能不全病患進行的niacin或lovastatin藥物動力學試驗。(參閱5.警語與注意事項肝功能不全)。

(2)腎臟

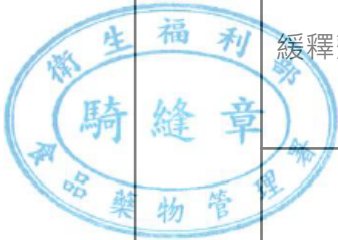
從目前並沒有在腎功能不全病患進行的niacin藥物動力學試驗，因此無法提供可用的資料。在一項針對嚴重腎功能不全病患(creatinine清除率介於10到30mL/min)的試驗中，在投予單一劑量lovastatin後，所有抑制劑的血漿濃度約為健康受試者的兩倍高。緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑使用於腎功能不全病患時應小心。

(3)性別

無論在單一劑量或重複劑量試驗，女性的niacin及其代謝物的血漿濃度一般都比男性為高，但依照投予劑量和代謝物種類的不同，男女差異的程度也不同。一般而言，男女經由尿液收集到的niacin和其代謝物相似，顯示男女的吸收是類似的。因性別差異所觀察到的血漿中niacin和其代謝物濃度的差異，也許是由於代謝速率、分佈體積等性別因素的差異所致。臨床試驗結果顯示，在相同劑量的緩釋劑型niacin錠劑和緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑下，女性降血脂的反應比男性佳。在一個重複劑量試驗中，女性的活性成分和總HMG-CoA還原酶抑制劑的血漿濃度比男性約高20到50%。在二個緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑單一劑量試驗中，女性lovastatin的濃度比男性高出30%，而且女性總HMG-CoA還原酶抑制劑的濃度比男性高出約20到25%。

一個針對第IIa和IIb型高血脂症病患進行的多中心、隨機、雙盲、活性對照的試驗中，比較緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑和單一成分錠劑(緩釋劑型niacin和lovastatin)的差異。當比較緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑、緩釋劑型niacin和lovastatin的療效差異時，發現男女是有差異的，對於女性的療效在統計上顯著大於男性。LDL-C、TG和HDL-C等療效指標依性別呈現與基礎期比較的改變平均百分比如下(表三)：

表三、LDL-C、TG和HDL-C依性別呈現與基礎期比較的平均改變百分比



	緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑2,000毫克/40毫克		緩釋劑型niacin錠劑2,000毫克		lovastatin 40毫克	
	女性 (n=22)	男性 (n=30)	女性 (n=28)	男性 (n=28)	女性 (n=21)	男性 (n=38)
LDL-C	-47%	-34%	-12%	-9%	-31%	-31%
HDL-C	+33%	+24%	+22%	+15%	+3%	+7%
TG	-48%	-35%	-25%	-15%	-15%	-23%

藥物 - 藥物交互作用

表四：同時投與時，其他藥物對 lovastatin 暴露量的影響

藥物	人數	同時投與之藥物劑量或葡萄柚汁量	Lovastatin 給藥方式	AUC比率* (有 / 無同時投與藥物) 沒有影響 = 1.00	
				lovastatin	lovastatin acid [†]
Gemfibrozil	11	600mg BID 共3天	40mg	0.96	2.80
Itraconazole [‡]	12	200mg QD 共4天	第4天40mg	> 36 [§]	22
	10	100mg QD 共4天	第4天40mg	> 14.8 [§]	15.4
葡萄柚汁 ^{††} (高劑量)	10	雙倍濃度 200mL TID [#]	80mg 單次給藥	15.3	5.0
葡萄柚汁 ^{††} (低劑量)	16	單倍濃度 ^P 8 盎司 (約250 mL) 4天	40 mg 單次給藥	1.94	1.57
Cyclosporine	16	未描述 ^β	10mg QD 共10天	5 ~ 8 倍	ND ^à
				lovastatin acid 總量 ^è	
Diltiazem	10	120mg BID 共14天	20mg	3.57 ^è	

* 結果來自化學分析。

[†] Lovastatin acid係指lovastatin之 β -hydroxyacid。

[‡] 未使用itraconazole期間之平均總AUC無法正確量測。此結果可代表強力CYP3A4抑制劑的效果，如ketoconazole、posaconazole、clarithromycin、telithromycin、HIV 蛋白酶抑制劑與

nefazodone。

§ 估計之最小變化量。

¶ 並未研究此二項lovastatin藥物動力學研究中，不同葡萄柚汁用量的效果。

雙倍濃度：以一瓶水稀釋一瓶冷凍濃縮果汁。每日服用三次葡萄柚汁，一共2天。於第3天以200mL葡萄柚汁併服單次給藥之lovastatin，並於給藥後30與90分鐘各服用200mL。

♣ 單倍濃度：以三瓶水稀釋一瓶冷凍濃縮果汁。於早餐時併服葡萄柚汁，共3天，於第3天傍晚服用lovastatin。

β 患者使用cyclosporine治療牛皮癬，或為移植器官功能穩定之腎臟或心臟移植後患者，於試驗前至少9個月接受移植。

à ND = 未測得分析物。

è 分析前以水解反應將內酯轉換為酸。數字表示未被代謝之酸與內酯的總量。

12 臨床試驗資料

依據文獻資料，一個在第IIa和IIb型高血脂症病患進行的多中心、隨機、雙盲、平行、28週、活性藥物對照的試驗中，比較緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑和其組成中各單一成分錠劑(緩釋劑型niacin、lovastatin)的差異。在強制調升劑量的試驗設計下，每位病患接受每個劑量的時間至少4週。被隨機分派到緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療組的病患，其初始劑量為500毫克/20毫克，之後則每四週調升一次劑量，直到一半的病患使用最大劑量1000毫克/20毫克，而另一半的病患使用最大劑量2000毫克/40毫克。緩釋劑型niacin錠劑單一治療組的病患，也會經過類似的劑量調整，從500毫克調升到2000毫克。隨機分派到lovastatin錠劑單一治療組的病患，將在前12週使用20毫克，在之後的16週則調升劑量到40毫克。隨機分派到緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑組或緩釋劑型niacin錠劑組的病患三分之一在完成28週試驗前離開試驗。在此試驗中，lovastatin/緩釋劑型niacin複方錠劑降低LDL-C、TG、Lp(a)及提高HDL-C的療效與投予劑量有關(如表三、四、五和六)。在此試驗中，主要療效指標LDL-C與基礎期比較的平均百分比變化如下：

(1)緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑對於LDL的降低效果只有在經過28週將劑量調升到2000毫克/40毫克後，才可達顯著大於lovastatin 40毫克($p < 0.0001$)。

(2)當緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的劑量在1000毫克/20毫克以上時，其降低LDL的效果比緩釋劑型niacin錠劑好($p < 0.0001$)。LDL-C結果總結在表五：

表五、低密度膽固醇(LDL-C)從基礎值改變的平均百分比

週次	緩釋劑型niacin/lovastatin 複方錠劑			緩釋劑型niacin錠劑			lovastatin錠劑		
	n*	劑量 (mg/mg)	LDL (mg/dL)	n*	劑量 (mg)	LDL (mg/dL)	n*	劑量 (mg)	LDL (mg/dL)
基礎期	57	-	190.9	61	-	189.7	61	-	185.6
12	47	1000/20	-30%	46	1000	-3%	56	20	-29%
16	45	1000/40	-36%	44	1000	-6%	56	40	-31%
20	42	1500/40	-37%	43	1500	-12%	54	40	-34%
28	42	2000/40	-42%	41	2000	-14%	53	40	-32%

*n=在每個時間點仍留在試驗的病患人數

在所有劑量下，緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑提升高密度膽固醇(HDL)的效果都顯著比lovastatin錠劑或緩釋劑型niacin錠劑單一治療好(表六)。

表六、高密度膽固醇(HDL-C)從基礎期改變的平均百分比

週次	緩釋劑型niacin/lovastatin 複方錠劑			緩釋劑型niacin錠劑			lovastatin錠劑		
	n*	劑量 (mg/mg)	HDL (mg/dL)	n*	劑量 (mg)	HDL (mg/dL)	n*	劑量 (mg)	HDL (mg/dL)
基礎期	57	-	45	61	-	47	61	-	43
12	47	1000/20	+20%	46	1000	+14%	56	20	+3%
16	45	1000/40	+20%	44	1000	+15%	56	40	+5%
20	42	1500/40	+27%	43	1500	+22%	54	40	+6%
28	42	2000/40	+30%	41	2000	+24%	53	40	+6%

*n = 在每個時間點仍留在試驗的病患人數

此外，在1000毫克/20毫克以上的劑量時，緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑降低三酸甘油酯(TG)的效果都顯著比緩釋劑型niacin錠劑或lovastatin錠劑單一治療好(表七)。

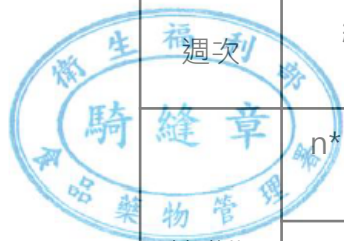
表七、三酸甘油酯(TG)從基礎期改變的百分比中位數

週次	緩釋劑型niacin/lovastatin 複方錠劑			緩釋劑型niacin錠劑			lovastatin錠劑		
	n*	劑量 (mg/mg)	TG (mg/dL)	n*	劑量 (mg)	TG (mg/dL)	n*	劑量 (mg)	TG (mg/dL)
基礎期	57	-	174	61	-	186	61	-	171
12	47	1000/20	-32%	46	1000	-22%	56	20	-20%
16	45	1000/40	-39%	44	1000	-23%	56	40	-17%
20	42	1500/40	-44%	43	1500	-31%	54	40	-21%
28	42	2000/40	-44%	41	2000	-31%	53	40	-20%

*n = 在每個時間點仍留在試驗的病患人數

緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑和緩釋劑型niacin錠劑的降低Lp(a)的效果是相似的，而且都比lovastatin錠劑的效果好(表八)。至於緩釋劑型niacin錠劑或緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑因為降低Lp(a)而對冠狀動脈疾病和心血管疾病發病率和死亡率風險的影響，目前尚不清楚。

表八、Lp(a) 從基礎期改變的百分比中位數



週次	緩釋劑型niacin/lovastatin 複方錠劑			緩釋劑型niacin錠劑			lovastatin錠劑		
	n*	劑量 (mg/mg)	LP(a) (mg/dL)	n*	劑量 (mg)	LP(a) (mg/dL)	n*	劑量 (mg)	LP(a) (mg/dL)
基礎期	57	-	34	61	-	41	60	-	42
12	47	1000/20	-9%	46	1000	-8%	55	20	+8%
16	45	1000/40	-9%	44	1000	-12%	55	40	+8%
20	42	1500/40	-17%	43	1500	-22%	53	40	+6%
28	42	2000/40	-22%	41	2000	-32%	52	40	0%

*n = 在每個時間點仍留在試驗的病患人數

緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的長期試驗(依據文獻資料)

共有814位病患被納入一個長期(52週)、開放性、單一治療組的緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑試驗。病患在經過16週的治療後，都會被強制調升劑量到2000毫克/40毫克。經過劑量調升後，病患必須維持在此緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的最大耐受劑量達52週。總共有550位病患(68%)完成試驗。而且56%的病患可以在52週都維持在2000毫克/40毫克的最大耐受劑量。緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑改變血脂的最大效果在進入最大耐受劑量4週後出現，而且在之後的治療期都可以持續維持。這些結果與緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑雙盲試驗的結果相當(表3-5)。

※本產品(理脂膜衣錠500/20毫克)於台灣的臨床試驗，是以試驗當時(2003年)台灣主要使用之statin產品(simvastatin)為對照品的一個隨機、雙盲、活性藥物控制的多中心臨床試驗，收納約50位病患以完成40位可評估的病患，用來評估原發性高血脂症病患在調升緩釋劑型niacin/lovastatin劑量組和固定Zocor[®](simvastatin)劑量組的療效與安全性；試驗結果雖然兩組在意圖治療族群(ITT)與依計劃書族群(PP)，血清中低密度脂蛋白膽固醇、總膽固醇與三酸甘油酯濃度，經過治療後皆有改善(within groups comparison)，但在比較兩組療效評估方面，因每組sample size不大，所以未達到統計上顯著的差異。

由本產品臨床試驗報告中可知：依研究設計納入65位高血脂症病患接受隨機分配，分為2組，試驗組先接受8週理脂膜衣錠(500/20mg)治療，再將理脂膜衣錠調升至1000/20mg，再經8週治療，對照組則接受16週之Zocor 20mg治療，比較兩種藥物對於血脂的影響。其結果如下列表九、十所示：

表九、從基礎期到最後回診，高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)改變的狀況(依意圖治療族群)

從基礎期到最後回診的改變 (mg/dl)	理脂膜衣錠 (n=31)	Zocor (n=32)	p-值 ^{*2}
平均值 ± 平均標準差 ^{*3}	3.4 ± 3.2	0.7 ± 2.1	0.477
中位數 (範圍)	-0.1 (-27.9, 52.3)	-1.1 (-28.0, 22.2)	
95%信賴區間	(-3.1, 9.9)	(-3.6, 4.9)	
p-值 ^{*1}	0.295	0.749	

*1: 同組內治療前後p-值比較

*2: 兩組間p-值比較

*3: 以最後觀察值推估(LOCF)處理遺失的有效數據

表十、從基礎期到最後回診，三酸甘油酯(triglyceride)改變的狀況(依意圖治療族群)

從基礎期到最後回診的改變 (mg/dl)	理脂膜衣錠 (n=31)	Zocor (n=32)	p-值*2, *3
平均值 ± 平均標準差*4	-78.6 ± 17.7	-46.2 ± 16.4	0.277
中位數 (範圍)	-60.0 (-363.0, 75.0)	-46.2 (-269.0, 115.0)	
95%信賴區間	(-114.0, -42.4)	(-79.7, -12.7)	
p-值*1	<0.001	0.008	

*1: 同組內治療前後p-值比較

*2: 兩組間p-值比較

*3: 如數據並未有常態分布則用Wilcoxon 排序檢定

*4: 以最後觀察值推估(LOCF)處理遺失的有效數據

綜合上述資料得知，本臨床試驗以理脂膜衣錠比較Simvastatin 20mg對於LDL-C的下降而言並沒有辦法證明理脂膜衣錠的優勢。不過針對TG下降的部份，理脂膜衣錠治療組比Simvastatin 20mg有較大幅度的下降 (baseline to last visit -78.6±17.7 Vs. -46.2±16.4, p=0.277)。另外理脂膜衣錠中之緩釋劑型Niacin增加HDL-C的作用也可由本研究各組治療前後的變化觀察到，可能因受限於sample size過小無法從兩組看出差異性 (baseline to last visit 3.4±3.2 vs 0.7±2.1, p=0.477)。

一般建議

在使用降血脂藥物進行治療前，必須先排除續發性高膽固醇血症(例如：糖尿病控制不好、甲狀腺機能減退、腎病症候群、異常蛋白血症、阻塞性肝臟疾病、其他藥物治療、酒精成癮)，並檢測膽固醇(TC)、高密度脂蛋白(HDL-C)和三酸甘油酯(TG)以了解血脂分布。當病患的TG < 400 mg/dL，LDL-C可利用下列公式估算：

$$LDL-C = TC - [(0.20 \times TG) + HDL-C]$$

當TG > 400 mg/dL時，此公式的準確性偏低，LDL-C應該使用超高速離心法測定。血脂的檢測週期應該大於4週，並依據病患的治療反應調整劑量。NCEP治療準則摘要於表十一中。

表十一、美國國家膽固醇教育委員會(NCEP)

治療準則：在不同風險類別病患以改變生活方式進行治療和以藥物治療時的低密度膽固醇(LDL-C)目標值及分界點

風險類別	低密度膽固醇(LDL)	開始以改變生活方式進	考慮進行藥物治療的
------	-------------	------------	-----------



	目標 (mg/dL)	行治療的LDL值(mg/dL)	低密度膽固醇(LDL)值 (mg/dL)
CHD [†] 或CHD相當的風險 (10年風險>20%)	<100	≥100	≥130 (100-129:可考慮投予藥物) ^{††}
2個以上的風險因子 (10 年風險≤20%)	<130	≥130	10年風險10%-20%: ≥130 10年風險<10%: ≥160
0-1個風險因子 ^{†††}	<160	≥160	≥190 (160-189:可考慮投 予LDL降低藥物)

[†] CHD, 冠狀動脈心臟病

^{††} 若無法藉由治療性生活形態改變達到低密度脂蛋白膽固醇濃度<100 mg/dL的目標，有些專家建議對此類患者使用降低低密度脂蛋白的藥物治療。其他專家比較喜歡使用以矯正三酸甘油脂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。

^{†††} 帶有0-1個風險因子的病患其10年風險幾乎都<10%；因此，評估帶有0-1個風險因子病患的10年風險是非必要的。

在LDL-C的治療目標達到後，如果TG仍然≥200mg/dL，非高密度脂蛋白膽固醇(TC減去HDL-C)變成接下來的治療目標。在每個風險類別中，非高密度脂蛋白膽固醇的治療目標值，設定為LDL-C目標值加上30 mg/dL。

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

2年

13.3 儲存條件

儲存於 25°C以下。

14 病人使用須知

理脂膜衣錠500/20毫克Linicor F.C.T. 500/20mg (lovastatin加緩釋劑型niacin) 產品研發目的是增進目標患者族群 (參閱2.適應症及3.用法用量) 每日服用其各別成份緩釋劑型niacin與 lovastatin 的便利性。

病患應該被告知以下訊息：

1. 應立即報告不明因的肌肉疼痛、壓痛或無力症狀(參閱5.警語及注意事項之肌肉病變/橫紋肌溶解)。
2. 發生任何與肝損傷相關的症狀時，應立即告知醫師，包括疲倦、厭食、右上腹不適、深色尿液或黃疸 (參閱5.警語及注意事項之肝功能不全) 。
3. 在睡前服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑，並使用低脂點心。並不建議空腹使用。



4. 謹慎地遵守處方的藥物劑量療法(參閱**3.用法及用量**)。
5. 臉潮紅為niacin治療常見的副作用，通常在持續服用niacin的數週後，會減緩其發生。臉潮紅可能在服用後持續數小時，每次的嚴重程度可能不同，在睡前服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑，此不適最可能發生在睡眠期間。若因為感到臉潮紅而醒來，特別是有併用抗高血壓者，起床時應該慢慢起來以減少可能的頭昏眼花/暈厥。
6. 服用阿斯匹靈(約在服用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑前30分鐘)可以減少臉潮紅反應。
7. 使用緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑期間應避免同時攝取酒精、熱飲或辛辣食物，以減少臉潮紅反應。
8. 避免和葡萄柚汁一起服用。
9. 若緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑治療已停止一段長時間，再開始治療前應該與醫師聯絡，緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑的使用劑量應該重新由低劑量開始往上增加(參閱**3.用法及用量**)。
10. 若病患正在服用維他命或者其他營養補充物niacin或其他相關複合物如nicotinamide(參閱**7.交互作用**)應主動告知醫師。
11. 若發生頭昏眼花症狀時應主動告知醫師。
12. 若是糖尿病患，應主動告知醫師血糖變化。
13. 緩釋劑型niacin/lovastatin複方錠劑不應該被折斷、壓碎或咀嚼，應該整個吞下。

製造廠

健亞生物科技股份有限公司

新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路 1 號

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

服務電話

0800-258-028