



# 冠脂妥膜衣錠10毫克

## CRESTOR 10MG FILM-COATED TABLETS

衛署藥輸字 第 024131 號

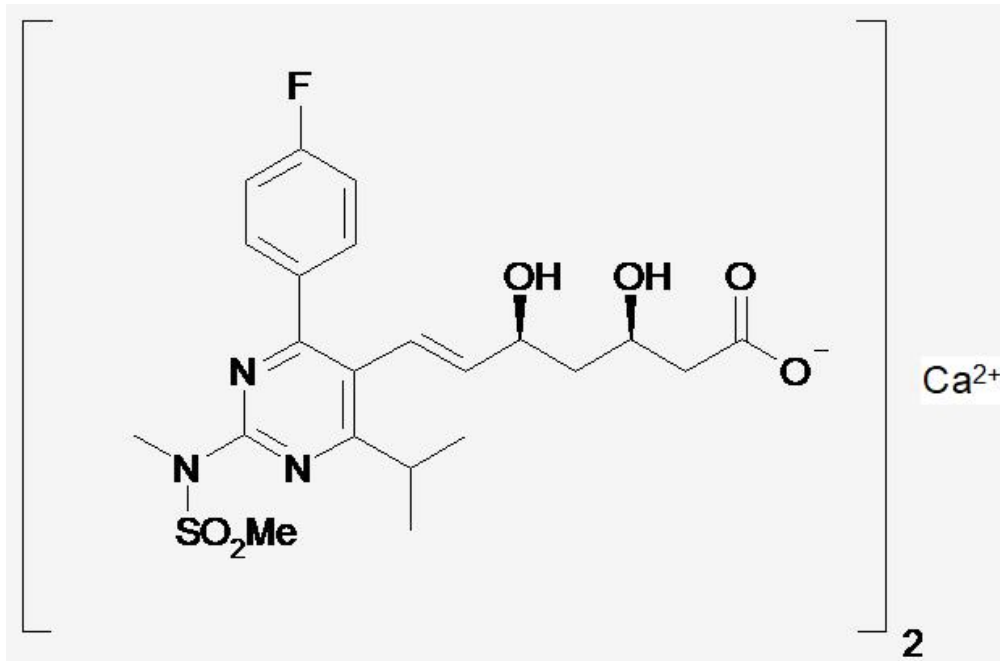
須由醫師處方使用

版本日期 2024-03-05

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

CRESTOR (rosuvastatin calcium) 含有5、10或20 mg的rosuvastatin (相當於 5.2 mg、10.4 mg、或 20.8 mg的 rosuvastatin calcium)，是一種3-羥基-3-甲基戊二酰輔酶 A (HMG CoA) 還原酶抑制劑，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  $(C_{22}H_{27}FN_3O_6S)_2 Ca$ ，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。

#### 1.2 賦形劑

CRESTOR口服錠含有下列非活性成分：crospovidone、羥丙甲纖維素 (hypromellose)、單水乳糖、硬脂酸鎂、微晶性纖維素、紅色氧化亞鐵、二氧化鈦、三醋酸甘油酯 (triacetin)、磷酸鈣 (tribasic calcium phosphate)、及黃色氧化亞鐵。

#### 1.3 劑型

膜衣錠。

#### 1.4 藥品外觀

圓形，黃色 (5毫克)；圓形，粉紅色 (10毫克及20毫克)。

## 2 適應症

高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症。

說明：

CRESTOR適用於：

2.1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）病人已升高的總膽固醇、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歲小兒病人**

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 > 190 mg/dL，或 > 160 mg/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 $\geq$ 10升高之比例高於成人。

2.2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病人 ( Fredrickson IV型 )

2.3原發性 $\beta$ 脂蛋白異常 ( 第三型高乳糜粒血症 )

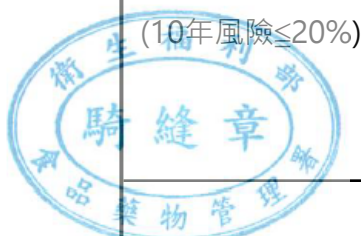
CRESTOR可作為飲食控制的輔助治療，治療患有原發性 $\beta$ 脂蛋白異常(III型高乳糜粒血症)的病人。

2.4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病人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血管疾病風險升高的病人，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%)	< 100 mg/dL	$\geq$ 100 mg/dL	$\geq$ 130 mg/dL (100-129 mg/dL : 可考慮藥物治療) <sup>b</sup>
2個以上危險因子	< 130 mg/dL	$\geq$ 130 mg/dL	10年風險10%-20% :

(10年風險 $\leq$ 20%) $\geq$ 130 mg/dL

10年風險 &lt; 10% :

 $\geq$ 160 mg/dL $\geq$ 190 mg/dL

(160-189 mg/dL : 可考慮降低密度脂蛋白藥物)

0-1個危險因子<sup>c</sup> < 160 mg/dL  $\geq$ 160 mg/dL<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 < 100 mg/dL的目標，有些權威人士建議對此類病人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個危險因子的病人不需要評估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 $\geq$ 200 mg/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30 mg/dL。

因冠狀動脈疾病住院時，倘若出院時低密度脂蛋白膽固醇 $\geq$ 130 mg/dL，可考慮開始藥物治療（參閱上述NCEP治療指導方針）。

年逾20歲的病人應該每5年做一次膽固醇升高的篩檢。

開始使用CRESTOR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 < 400 mg/dL (< 4.5 mmol/L)的病人，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 > 400 mg/dL (> 4.5 mmol/L) 的病人來說，這個公式準確度較低，應該用超高速離心法檢測低密度脂蛋白膽固醇濃度。

CRESTOR尚未在Fredrickson I型、III型及V型脂蛋白異常做過研究。

### 3 用法及用量

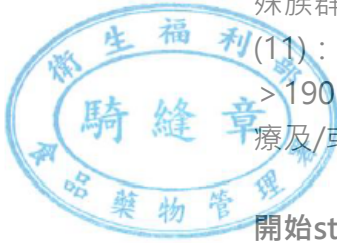
#### 3.1 用法用量

##### 3.1.1 一般給藥資訊

- 開始接受CRESTOR治療之前，病人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的劑量範圍是5-20 mg每天一次，並應根據治療目標及病人的反應，個別調整劑量。CRESTOR的一般建議起始劑量是10 mg每天一次。然而，需要降低低密度脂蛋白膽固醇較少程度的病人，應考慮以5 mg每天一次開始治療，這些病人包括有肌病促發因子者和下列特



殊族群，例如服用cyclosporine者、亞裔病人及重度腎功能不全的病人【見藥物動力學特性(11)：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 > 190 mg/dL）且有積極血脂目標值的病人，可考慮以20 mg開始治療。開始CRESTOR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時，首先應使用適當的CRESTOR起始劑量，然後才可以根據病人個別的治療目標調整劑量。

開始CRESTOR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。

### 3.1.2 患有異型接合子家族型高脂血症的小兒病人（10-17歲）

CRESTOR的一般劑量範圍是每天5-20 mg，最大建議劑量是每天20 mg（超過每天20 mg的劑量尚未在此病人族群進行研究）。劑量應按照治療的建議目標個別調整【見藥物動力學特性(11)及適應症(2.1)】。應以4週或更久的時間調整劑量。

### 3.1.3 同型接合子家族型高膽固醇血症

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

CRESTOR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。

### 3.1.4 亞裔病人的劑量

對亞裔病人宜考慮以5 mg每天一次開始CRESTOR治療。對於用5或10 mg每天一次的劑量無法適當控制高膽固醇血症的病人，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【見警語/注意事項(5.1.1)、特殊族群注意事項(6.8)及藥物動力學特性(11)：種族】。

### 3.1.5 與Cyclosporine、Atazanavir/Ritonavir、Lopinavir/Ritonavir或Simeprevir併用

對於使用cyclosporine的病人，CRESTOR的劑量應以5 mg每天一次為限【見警語/注意事項(5.1.1)及交互作用(7.1)】。對於使用atazanavir及ritonavir, lopinavir及ritonavir 或 simeprevir的病人，CRESTOR的劑量應以10 mg每天一次為限【見警語/注意事項(5.1.1)及交互作用(7.1)】。

### 3.1.6 併行降血脂治療

與膽汁結合樹脂併用時，CRESTOR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的劑量應以10 mg每天一次為限【見警語/注意事項(5.1.1)及交互作用(7.1)】。

## 3.2 調製方式

不適用。

## 3.3 特殊族群用法用量

### 3.3.1 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 ( $CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ) 而未接受血液透析的病人，CRESTOR應以5 mg每天一次開始治療，不可超過10 mg每天一次【見警語/注意事項(5.1)、特殊族群注意事項(6.7)及藥物動力學特性(11)：特殊族群】。

## 4 禁忌

CRESTOR禁止使用於下列情況：

- 有活動性肝疾病之病人，有不明原因之血清氨基轉移酵素 (hepatic transaminase) 持續上升的情形【見警語及注意事項 (5.1.3)】。
- 對於CRESTOR中的rosuvastatin或任何賦形劑過敏。CRESTOR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【見副作用/不良反應 (8.2)】。
- 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；病人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好處仍屬未知【見特殊族群注意事項 (6.1)】。
- 授乳婦，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不良反應，所以建議需要CRESTOR治療的婦女不要餵母乳【見特殊族群注意事項 (6.2)】。

## 5 警語及注意事項

## 5.1 警語/注意事項

## 5.1.1 肌病與橫紋肌溶解症

CRESTOR可能引起肌病 (肌肉疼痛、壓痛、無力伴隨肌酸激酶(CK)升高) 及橫紋肌溶解症 (rhabdomyolysis)。因服用statin類藥物 (包括CRESTOR) 引起的橫紋肌溶解症，曾導致繼發於肌紅蛋白尿的急性腎損傷，亦曾有導致死亡的罕見案例。

肌病的風險因子包括年紀≥65歲、未受控制之甲狀腺機能低下、腎功能不全、併用其他特定藥物 (包括其他降血脂治療) 及使用較高的CRESTOR劑量。亞裔病人在使用CRESTOR時可能會有較高的肌病風險【見交互作用 (7.1) 及特殊族群注意事項 (6.8)】。相對於較低的CRESTOR劑量，每天使用CRESTOR 40mg 之病人有較高的肌病風險。

**避免或降低肌病及橫紋肌溶解症風險的作法**

不建議CRESTOR與gemfibrozil併用。建議服用cyclosporine、特定抗病毒藥物、darolutamide及regorafenib的病人調整CRESTOR劑量【見交互作用 (7.1)】。Niacin、fibrates及colchicine有可能增加肌病與橫紋肌溶解症的風險【見交互作用 (7.1)】。當肌酸激酶 (creatinine kinase) 濃度明顯上升，或者確定或懷疑有肌病時，應停止CRESTOR治療。當停止CRESTOR治療，肌肉症狀及肌酸激酶 (CK)濃度可能會緩解。病人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、休克、嚴重低血容量、重大手術、外傷、嚴重的代謝、內分泌或電解質異常、以及未受控制的癲癇)，必須暫時停止CRESTOR的治療。


建議在開始或增加CRESTOR劑量時，告知病人肌病與橫紋肌溶解症的風險。

應告知病人，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，就應立即通報醫師。

## 5.1.2 免疫介導的壞死性肌病

極少數報告指出，免疫介導的壞死性肌病 (immune-mediated necrotizing myopathy,





IMNM) (一種自體免疫性肌病) 與使用statin類藥物有關，包括使用相同或不同statin類藥物後再發的報告。IMNM的特點是：近端肌肉無力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；抗HMG CoA還原酶抗體呈陽性；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。額外的神經肌肉和血清檢測可能是必要的，可能需要使用免疫抑制劑治療。當疑似有免疫介導的壞死性肌病時，應停用CRESTOR。

### 5.1.3 肝功能不全

使用CRESTOR，曾報告造成血清氨基轉移酵素升高【見副作用/不良反應 (8.1)】，在大多數病例，這些變化於開始治療不久後出現，是短暫的現象且不伴隨症狀，繼續治療或短暫中斷治療後便會消除或改善。

在安慰劑對照試驗之群體分析中，在服用CRESTOR的病人中，有1.1%其氨基轉移酵素超過正常值上限之3倍以上，而服用安慰劑者有0.5%。

使用CRESTOR後亦有觀察到肝氨基轉移酵素持續上升的情形。在上市後有極少數的報告指出使用statin類藥品 (包括CRESTOR) 的病人發生致命性及非致命性肝衰竭。

大量飲酒及/或曾經罹患肝病的病人可能有肝損傷的風險增加【見特殊族群注意事項 (6.6)】。

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接受肝功能檢測，並告知病人於治療時應注意是否出現前述肝損傷之症狀。

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病人禁用CRESTOR【見禁忌(4)】。若出現嚴重肝損傷的臨床症狀及/或高膽紅素血症或黃疸，應立即停藥。

### 5.1.4 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會延長coumarin類之抗凝血劑使用病人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的病人，開始CRESTOR治療前應測量其INR，在治療初期也應常常監測INR，以確保INR沒有顯著的改變【見交互作用 (7.4)】。

### 5.1.5 蛋白尿和血尿

在CRESTOR的臨床試驗計畫中，曾經在接受CRESTOR治療的病人觀察到纖維素試紙試驗陽性蛋白尿 (dipstick-positive proteinuria) 和微觀血尿 (microscopic hematuria)。比起較低的CRESTOR劑量或對照之statins，這種情況較常發生在服用CRESTOR 40 mg的病人，然而通常是短暫現象，且和腎功能惡化無關。雖然這個發現的臨床意義還未知，對於在例行尿液檢查中，有不明原因、持續性蛋白尿及/或血尿之病人，應考慮降低CRESTOR的劑量。

### 5.1.6 醣化血色素 (HbA1c) 及空腹血糖值增加

病人接受HMG-CoA還原酶抑制劑 (statin類藥品，包括CRESTOR) 治療後，曾有醣化血紅素及/或空腹血漿血糖值上升的情況。

根據臨床試驗數據顯示CRESTOR對於醣化血色素及空腹血糖值的增加可能超過診斷糖尿病的標準值【見副作用/不良反應 (8.2)】。應優化生活方式，包括規律運動、保持健康體重、及選擇健康食物。

### 5.1.7 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 ) 。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

CRESTOR禁用於懷孕或可能懷孕的婦女，在正常的懷孕過程中，血漿中的膽固醇和三酸甘油酯會升高，而膽固醇的產物對胎兒的成長是必須的。動脈粥狀硬化是一個慢性的過程，而在懷孕時中斷降血脂藥物的使用，應該對原發性高脂血症療法之長期結果的影響不大【見禁忌 (4)】。目前在懷孕婦女中，並沒有足夠且適當對照的CRESTOR臨床試驗。鮮少有報告指出在子宮內暴露HMG-CoA還原酶抑制劑會造成胎兒先天異常。在一個回顧評論中，前瞻追蹤約100位使用其他HMG-CoA還原酶抑制劑的懷孕婦女裡，先天異常、自發流產、及胎兒死亡/死胎的發生率並沒有超過一般大眾預期的發生率；但是這個研究只能排除比背景發生率高3~4倍之先天異常風險，其中89%的案例在懷孕前就開始使用藥物，然後於發現懷孕的第一個三個月裡停止用藥。在動物生殖研究中，在懷孕的兔子及大鼠以口服方式投予rosuvastatin (全身暴露量等同於人用建議最大劑量 (MRHD) (40mg/ day)) (基於AUC與身體表面積 (mg/ m<sup>2</sup>)) 並未觀察到發育不良；在人類劑量每天40 mg的10~12倍劑量下，仔鼠的存活率降低、胎兒(雌仔鼠)的體重減輕，並且有延遲骨化的現象。在兔子中，使用等同於人類治療劑量每天40 mg的CRESTOR劑量，仔兔的生存力降低而且母兔的死亡率升高【請見動物數據】。

孕婦使用CRESTOR可能會對胎兒造成傷害。病人若在服用CRESTOR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本藥並無已知的臨床益處。

#### 數據

##### 動物數據

對雌大鼠在交配前直到交配後第7天以餵食每天每公斤5、15、50 mg。結果接受每天每公斤50 mg的雌大鼠 (根據AUC比較，全身暴露量是人類服用每天40 mg暴露量的10倍)，胎兒有體重減輕 (雌仔鼠) 及延遲骨化的現象。

一項研究從大鼠懷孕期第7天直到授乳期第21天 (斷奶) 餵食rosuvastatin每天每公斤2、10、50 mg。每天每公斤50 mg (根據體表面積比較，全身暴露量≥人類服用每天40 mg暴露量的12倍) 的仔鼠存活率降低。

從兔子懷孕期第6天直到授乳期第18天 (斷奶) 餵食rosuvastatin每天每公斤0.3、1、及3 mg (根據體表面積比較，全身暴露量等於人類服用每天40 mg的暴露量)，結果於每天每公斤3mg時觀察到胎兒生存能力減弱及母體死亡。

Rosuvastatin在大鼠及兔子會通過胎盤，對懷孕16天的大鼠以胃管經口餵食rosuvastatin每公斤25 mg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每公斤1 mg的單一劑量後，可觀察到胎兒組織分佈 (母體血漿濃度的25%)。

### 6.2 哺乳

已發表文獻中病例報告的有限數據表明CRESTOR存在於乳汁中。目前尚未有信息關於藥物對於哺乳或藥物對產奶量的影響。Statin類藥物，包括CRESTOR，降低膽固醇的合成並可能降低膽固醇衍生的其他生物活性物質的合成，可能對哺乳的嬰兒造成損傷。由於哺乳嬰兒中有潛在嚴重不良反應，基於作用機制，應告知病人於CRESTOR治療期間不要哺乳【見禁忌(4)】。

### 6.4 小兒

CRESTOR用於患有異型接合子家族型高膽固醇血症的10-17歲病人之安全性和有效性曾在一項12週治療期接續40週開放標識的對照臨床試驗做過評估。接受CRESTOR每天5 mg、10 mg、及20 mg治療的病人，其不良反應大致與接受安慰劑的病人類似【見副作用/不良反應 (8.2)】。雖然不是所有在成人辨識到的不良反應都曾見於孩童與青少年病人的臨床試驗，這些為成人加註的警語及注意事項在兒童及青少年身上也應列入考慮。

在小兒病人（10-17歲），CRESTOR對生長、體重、BMI（身體質量指數），或性成熟期沒有可察覺的影響【見臨床試驗資料 (12.6)】。青春期少女使用CRESTOR治療期間應該接受適當避孕方法的輔導【見特殊族群注意事項 (6.1)】。CRESTOR未在包含青春期前的病人或未滿10歲的病人的對照臨床試驗做過研究。大於20 mg的劑量未在小兒族群做過研究。

在藥物動力學的研究中，有18位（9個男孩，9個女孩）年齡10到17歲有異型接合子家族型高膽固醇血症的孩童接受單劑量及多劑量口服之CRESTOR。Rosuvastatin的最高血漿濃度（ $C_{max}$ ）和AUC的值和在成人投予相同劑量之下是相似的。

## 6.5 老年人

在臨床試驗使用CRESTOR的所有病人中，有3,159人（31%）是65歲以上，698人（6.8%）是75歲以上老人。在這些族群和其他比較年輕的族群之間，沒有顯著的安全性及有效性的差異。

高齡（≥65歲）為CRESTOR相關肌病與橫紋肌溶解症的危險因素。考慮到老年病人更常有肝、腎、或心臟功能下降，及伴隨其他疾病或藥物治療，且有較高的肌病風險，應謹慎選擇其劑量。請監測接受CRESTOR治療的老年病人，因其發生肌病的風險增加【見警語及注意事項 (5.1.1)】。

## 6.6 肝功能不全

CRESTOR禁用於活動性肝病之病人（包括無法解釋之持續性氨基轉移酶上升）；慢性酒精性肝病會造成rosuvastatin的暴露量增加，大量飲酒及/或曾經罹患肝病的病人發生肝損傷的風險可能增加。【見禁忌 (4)、警語及注意事項 (5.1.3) 及藥物動力學特性 (11)】。

## 6.7 腎功能不全

輕至中度腎功能不全（ $CL_{cr} \geq 30 \text{ mL/min/1.73m}^2$ ）不會影響rosuvastatin的暴露量；但重度腎功能不全（ $CL_{cr} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）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【見藥物動力學特性 (11)】。

腎功能不全是肌病及橫紋肌溶解症的危險因素。請監測所有腎功能不全的病人是否有肌病發生。對於重度腎功能不全但不需要血液透析的病人，建議起始劑量為5 mg每日一次，不可超過10 mg每日一次【見特殊族群用法用量 (3.3.1) 及警語及注意事項 (5.1.1)】。

## 6.8 其他族群

### 亞洲病人

藥動學研究顯示亞洲人的中位數暴露量大約比白種人對照組高出2倍，在亞洲病人中，CRESTOR需調整劑量【見用法用量 (3.1.4) 及藥物動力學特性 (11)】。

## 7 交互作用

### 7.1 增加CRESTOR肌病與橫紋肌溶解症風險的藥物交互作用

Rosuvastatin是一個CYP2C9和運轉蛋白（如OATP1B1、BCRP）的受質。CYP2C9與運轉蛋白抑制劑的併用使rosuvastatin的血液水平有顯著的增加。表2顯示與CRESTOR併用所增加肌病與橫紋肌溶解症風險的藥物清單及避免與管理的說明【見警語及注意事項 (5.1.1) 及藥物動力學特性 (11)】。



表2. CRESTOR增加肌病與橫紋肌溶解症風險的藥物交互作用

<b>Cyclosporine</b>	
臨床影響	Cyclosporine增加7倍的rosuvastatin暴露量。Cyclosporine與CRESTOR併用時，增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。
介入	若併用，勿超過CRESTOR 5 mg每日一次。
<b>Teriflunomide</b>	
臨床影響	Teriflunomide增加超過2.5倍的rosuvastatin暴露量。併用時，增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。
介入	服用teriflunomide的病人，勿超過CRESTOR 10 mg每日一次。
<b>Capmatinib</b>	
臨床影響	Capmatinib增加超過2.1倍的rosuvastatin暴露量。併用時，增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。
介入	服用capmatinib的病人，勿超過CRESTOR 10 mg每日一次。
<b>Fostamatinib</b>	
臨床影響	Fostamatinib增加超過2倍的rosuvastatin暴露量。併用時，增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。
介入	服用fostamatinib的病人，勿超過CRESTOR 20 mg每日一次。
<b>Febuxostat</b>	
臨床影響	Febuxostat增加超過1.9倍的rosuvastatin暴露量。併用時，增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。
介入	服用febuxostat的病人，勿超過CRESTOR 20 mg每日一次。
<b>Gemfibrozil</b>	
臨床影響	Gemfibrozil顯著的增加rosuvastatin暴露量且單獨服用gemfibrozil可能造成肌病。Gemfibrozil與CRESTOR併用時，增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。
介入	避免gemfibrozil與CRESTOR併用。若併用，起始CRESTOR於5 mg每日一次並勿超過CRESTOR 10 mg每日一次。
<b>Tafamidis</b>	
臨床影響	Tafamidis顯著的增加rosuvastatin暴露量且單獨服用tafamidis可能造成肌病。Tafamidis與CRESTOR併用時，增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。
介入	避免tafamidis與CRESTOR併用。若併用，起始CRESTOR於5 mg每日一次並勿超過CRESTOR 20 mg每日一次。若與CRESTOR併用，監測肌病與橫紋肌溶解症的徵狀。

## Anti-Viral Medications

**臨床影響** 與抗病毒藥物併用時，rosuvastatin血液濃度有顯著的增加，這使肌病與橫紋肌溶解症的風險增加。

介入	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir</li> <li>• Ledipasvir/sofosbuvir</li> </ul>	避免與CRESTOR併用。
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Simeprevir</li> <li>• Dasabuvir/ombitasvir/paritaprevir/ritonavir</li> <li>• Elbasvir/grazoprevir</li> <li>• Sofosbuvir/velpatasvir</li> <li>• Glecaprevir/pibrentasvir</li> <li>• Atazanavir/ritonavir</li> <li>• Lopinavir/ritonavir</li> </ul>	起始CRESTOR於5 mg每日一次，勿超過CRESTOR 10 mg每日一次。

## Darolutamide

**臨床影響** Darolutamide增加超過5倍的rosuvastatin暴露量。併用時，會增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。

**介入** 服用darolutamide的病人，勿超過CRESTOR 5 mg每日一次。

## Regorafenib

**臨床影響** Regorafenib增加rosuvastatin暴露量且可能增加肌病的風險。

**介入** 服用regorafenib的病人，勿超過CRESTOR 10 mg每日一次。

## Fenofibrates (e.g., fenofibrate and fenofibric acid)

**臨床影響** 單獨使用fibrates可能造成肌病。Fibrates與CRESTOR併用時，會增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。

**介入** 請考慮fibrates與CRESTOR併用的益處是否大於增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。若決定併用，監測病人的肌病體徵及症狀，尤其於任一藥物的起始治療及提升劑量時。

## Niacin

**臨床影響** 曾於調脂劑量 ( $\geq 1$  g/day) 的niacin與CRESTOR併用的病例中發生肌病與橫紋肌溶解症。

**介入** 請考慮調脂劑量 ( $\geq 1$  g/day) 的niacin與CRESTOR併用的益處是否大於增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。若決定併用，監測病人的肌病體徵及症狀，尤其於任一藥物的起始治療及提升劑量時。

## Colchicine

臨床影響	曾於colchicine與CRESTOR併用的病例中發生肌病與橫紋肌溶解症。
介入	請考慮colchicine與CRESTOR併用的益處是否大於增加肌病與橫紋肌溶解症的風險。若決定併用，監測病人的肌病體徵及症狀，尤其於任一藥物的起始治療及提升劑量時。

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。

曾於fusidic acid與CRESTOR併用的病例中發生肌肉相關事件的報告，包括橫紋肌溶解症。因此建議避免fusidic acid與CRESTOR併用；如果可行，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。

## 7.2 降低CRESTOR療效的藥物交互作用

表3顯示可能降低CRESTOR療效的藥物及避免與管理說明。

表3. 降低CRESTOR療效的藥物交互作用。

Antacids	
臨床影響	當氫氧化鋁及氫氧化鎂聯合與antacid併用時可降低CRESTOR 50%的平均暴露量【見藥物動力學特性(11)】。
介入	病人使用 antacid時，至少2小時後服用CRESTOR。

## 7.3 CRESTOR對其他藥物的影響

表4顯示CRESTOR對其他藥物的影響及避免與管理說明。

表4. CRESTOR對其他藥物的影響

Warfarin	
臨床影響	病人使用 warfarin時rosuvastatin 顯著的增加 INR【見藥物動力學特性(11)】
介入	病人使用 warfarin時,在開始使用CRESTOR前獲取INR，並於起始及增加劑量或停藥後足夠頻繁的獲取INR，以確保INR沒有顯著變化。一旦INR穩定後，按照建議的時間區間定期監測INR。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

下列重要不良反應會在仿單其他部分詳細討論：

- 肌病與橫紋肌溶解症【見警語及注意事項 (5.1.1)】
- 免疫介導的壞死性肌病【見警語及注意事項 (5.1.2)】
- 肝功能不全【見警語及注意事項 (5.1.3)】
- 蛋白尿和血尿【見警語及注意事項 (5.1.5)】
- 醱化血色素(HbA1c)及空腹血糖值增加【見警語及注意事項 (5.1.6)】

• 可逆性認知障礙 【見警語及注意事項 (5.1.7)】

在CRESTOR的對照臨床試驗資料 (安慰劑或有效對照組) 中，共5,394個病人的平均治療時間為15週，最常通報的不良反應(發生率 $\geq 2\%$ )有頭痛、肌肉疼痛、腹痛、衰弱無力、噁心。有1.4%的病人因為不良反應而停用治療。最常見造成停用治療的不良反應有：肌肉疼痛、腹痛、噁心。

## 8.2 臨床試驗經驗

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 $\geq 2\%$ 服用CRESTOR病人發生且發生率高於安慰劑組的不良反應列於表5，這些研究的治療期間都至少達12週。

**表5、安慰劑對照試驗中，CRESTOR組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應**

不良反應	安慰劑 N=38 2 %	CRESTOR 5 mg N=291 %	CRESTOR 10 mg N=283 %	CRESTOR 20 mg N=64 %	CRESTOR 40 mg N=106 %	Total CRESTOR 5 mg – 40 mg N=744 %
頭痛	5.0	5.5	4.9	3.1	8.5	5.5
噁心	3.1	3.8	3.5	6.3	0	3.4
肌肉疼痛	1.3	3.1	2.1	6.3	1.9	2.8
衰弱無力	2.6	2.4	3.2	4.7	0.9	2.7
便秘	2.4	2.1	2.1	4.7	2.8	2.4


其他在臨床試驗中通報之不良反應為腹痛、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；肌酸磷酸激酶升高、氨基轉移酶升高、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 (bilirubin) 升高及甲狀腺機能異常。

在METEOR研究裡，病人服用CRESTOR 40mg (n=700) 或安慰劑 (n=281) 的平均治療時間為1.7年。有 $\geq 2\%$ 使用CRESTOR病人發生且發生率高於安慰劑組的不良反應列於表6

**表6、METEOR試驗中，CRESTOR組發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的不良反應**

不良反應	安慰劑 N=281 %	CRESTOR 40 mg N=700 %





肌肉疼痛	12.1	12.7
關節痛	7.1	10.1
頭痛	5.3	6.4
頭暈	2.8	4.0
CPK升高	0.7	2.6
腹痛	1.8	2.4
ALT 大於3x ULN <sup>†</sup>	0.7	2.2

<sup>†</sup> 常被紀錄為異常檢驗值

在JUPITER研究裡，病人接受CRESTOR 20 mg (n=8901) 或安慰劑 (n=8901) 治療平均2年。服用CRESTOR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%)。CRESTOR治療組的平均HbA1c值比安慰劑組顯著增加0.1%。試驗結束時，CRESTOR治療組中HbA1c > 6.5%的病人數顯著高於安慰劑組【見警語及注意事項 (5.1.6)】。

有≥2%使用CRESTOR病人發生且發生率高於安慰劑組的不良反應列於表7。

**表7、JUPITER試驗中，CRESTOR組發生率≥2%且高於安慰劑組的不良反應**

不良反應	安慰劑 N=8901 %	CRESTOR 20 mg N=8901 %
肌肉疼痛	6.6	7.6
關節痛	3.2	3.8
便秘	3.0	3.3
糖尿病	2.3	2.8
噁心	2.3	2.4

#### 患有異型接合子家族型高膽固醇血症的10-17歲小兒病人

在一項對患有異型接合子家族型高膽固醇血症的10至17歲小兒病人 ( 包含男孩和月經來潮後的女孩 ) 所做的12週對照臨床試驗中【見特殊族群注意事項 (6.4)及臨床試驗資料 (12)】，服用CRESTOR 5至 20 mg 每天一次 的病人比服用安慰劑的病人更常有肌酸激酶 (CK) 血清濃度升高 >10 x ULN 的現象。接受CRESTOR治療的130名病人中有4人 ( 3%· 2人接受10 mg治療· 2人接受20 mg治療 ) CK濃度 > 10 x ULN，而服用安慰劑的46名病人中沒有一人有此現象。

### 8.3 上市後經驗

在CRESTOR核准上市後，下列不良反應曾被報告過，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。

血液疾病：血小板減少症

肝膽疾病：肝炎、黃疸、致死性及非致死性肝衰竭

肌肉骨骼疾病：關節痛, 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【見警語及注意事項 (5.1.2)】

神經系統疾病：周邊神經病變；有極少數上市後報告指出，認知功能障礙（如：記憶力減退、健忘、失憶、記憶障礙、認知混亂等）與使用statin類藥物可能有關【見警語及注意事項 (5.1.7)】。曾有導致重症肌無力（包含眼肌型肌無力症）之發生或症狀惡化的極少數報告，且於再次投予相同或不同statin類藥物時有再發的報告。

精神疾病：抑鬱症、睡眠障礙（包括失眠和惡夢）

生殖系統及乳房疾病：男性乳房發育症

呼吸系統疾病：間質性肺病

皮膚及皮下組織疾病：伴有嗜酸性粒細胞增多及全身症狀的藥物反應(DRESS)、苔蘚性藥物疹

## 9 過量

本藥過量沒有特定的治療方法，血液透析不會顯著促進rosuvastatin的清除。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

CRESTOR是HMG-CoA的還原酶抑制劑；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。

### 10.2 藥效藥理特性

以rosuvastatin抑制HMG-CoA還原酶可以加速低密度脂蛋白受體的表現，隨後低密度脂蛋白膽固醇由血液中攝取至肝臟進而導致血漿中的低密度脂蛋白膽固醇及總膽固醇降低。持續的抑制肝臟膽固醇的合成也會降低極低密度脂蛋白的水平。通常CRESTOR達到最大低密度脂蛋白膽固醇的降低是在4週後並與之維持。

#### 藥物基因體學

Rosuvastatin的動向，涉及OATP1B1和其他轉運蛋白。曾有報告指出，在非常小的病人群 (n = 3~5) 中，有較高的rosuvastatin血中濃度，這些病人複製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 521 C/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CRESTOR的療效和/或安全性的影響尚未確立。應該根據病人的反應和耐受性調整劑量。

### 10.3 臨床前安全性資料

#### 10.3.1 致癌性、致突變性及損害生育力

一項在大鼠進行的104週致癌性研究以胃管經口餵食rosuvastatin每天每公斤2、20、60或80 mg。結果發現雌鼠在每天每公斤80 mg的劑量下（根據AUC，全身暴露量為人類服用每天40 mg暴露量的20倍），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。

一項在小鼠進行的107週致癌性研究以胃管經口餵食rosuvastatin每天每公斤10、60或200 mg，結果發現在每天每公斤200 mg的劑量下（根據AUC，全身暴露量為人類每天40 mg的20倍），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。

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 每天每公斤 5、15、50 mg，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、一直到懷孕期第 7 天接受 rosuvastatin；在 rosuvastatin 每天每公斤 50 mg 的劑量下（根據 AUC 比較，全身暴露量高達人類服用每天 40 mg 暴露量的 10 倍），並未觀察到對生育力的不良影響。在接受 rosuvastatin 每天每公斤 30 mg 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 每天每公斤 30 mg 達六個月的猴子身上，除了細精管上皮形成空泡之外，也觀察到精子巨細胞。根據體表面積的比較，在狗和猴子的暴露量分別是人類服用每天 40 mg 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。

## 11 藥物動力學特性

### 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  $C_{max}$  和 AUC 大致與其劑量成正比。CRESTOR 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。

- **食物的影響：**CRESTOR 與食物併服並不無影響 rosuvastatin 的 AUC。

### 分布：

Rosuvastatin 的平均分佈體積約為 134 公升，有 88% 的 rosuvastatin 會與血漿蛋白質結合，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。

### 排除：

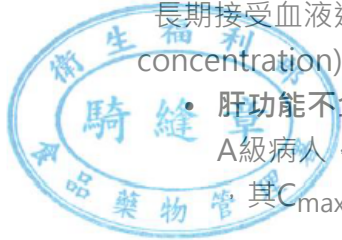
- **代謝：**Rosuvastatin 的代謝有限，以放射線標記的投與劑量中約有 10% 是以代謝產物的形式回收。主要代謝產物為 N-desmethyl rosuvastatin，主要是經由細胞色素 P450 2C9 代謝產生的，體外試驗證明 N-desmethyl rosuvastatin 對 HMG-CoA 還原酶抑制活性大概是 rosuvastatin 的 1/6 ~ 1/2。總體而言，抑制血漿 HMG-CoA 還原酶的活性約有 90% 以上是來自於 rosuvastatin。
- **排泄：**口服投藥後，rosuvastatin 及其代謝產物主要由糞便排出 (90%)。

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。

Rosuvastatin 的血漿排除半衰期約為 19 小時。

### 特殊族群

- **老年人：**在非老年人和老年人 ( $\geq 65$  歲) 之間，rosuvastatin 的血漿濃度沒有差別。
- **小兒病人：**在分別涉及 10 至 17 歲及 8 至 17 歲的異型接合子家族性高脂血症的兩項小兒試驗的藥物動力學中，rosuvastatin 的暴露量對於小兒病人較成年病人相當或更低。
- **性別：**男女之 rosuvastatin 的血漿濃度沒有差異。
- **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  $C_{max}$ ) 大概都比白種人對照組高出 2 倍。
- **腎功能不全：**輕至中度腎功能不全 ( $CL_{cr} \geq 30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 對 rosuvastatin 的血漿濃度沒有影響；但重度腎功能不全 ( $CL_{cr} < 30$  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 ( $CL_{cr} > 80$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>) 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 (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**：在慢性酒精性肝病病人，rosuvastatin的血漿濃度呈現適度升高。在Child-Pugh A級病人，其C<sub>max</sub>和AUC分別比肝功能正常的病人高出60%和5%；在Child-Pugh B級病人其C<sub>max</sub>和AUC分別比肝功能正常的病人高出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【見用法用量 (3.1.5) 及交互作用 (7.1)】。建議醫師開立這類與CRESTOR併用之藥物處方前，先諮詢相關資訊。

### 交互作用下之rosuvastatin劑量調整 (見表8)

當須同時處方CRESTOR與其他已知會增加rosuvastatin暴露量之藥物時，CRESTOR之劑量須被調整。建議醫師開立CRESTOR處方時應一併考量相關藥品資訊。

若發現所使用的藥物會增加rosuvastatin之AUC約達2倍或以上，則CRESTOR起始劑量不應超過每日5mg。CRESTOR之每日最大劑量應視情況調整，使期望之rosuvastatin暴露量不會超過未使用有交互作用的藥物之CRESTOR 40mg每日劑量。例如：CRESTOR 5mg併用cyclosporine（暴露量增加7.1倍）、CRESTOR 10mg與ritonavir/atazanavir併用（增加3.1倍）及CRESTOR 20mg併用gemfibrozil（增加1.9倍）。

若發現所使用的藥物會降低rosuvastatin的AUC至2倍以下，則起始劑量無須減少。然而當CRESTOR使用劑量達20mg以上時，仍需小心使用。

表8、合併投予之藥物對Rosuvastatin之全身暴露量的效果

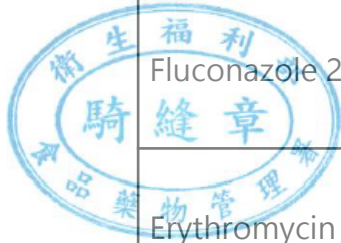
合併投予之藥物與給藥方式	Rosuvastatin		
		平均比值 (含/不含併用藥物 之比值) 不改變 = 1.0	
	劑量 (mg) <sup>1</sup>	AUC的 改變 <sup>1</sup>	C <sub>max</sub> 的 改變
Sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (400 mg-100 mg-100 mg) + Voxilaprevir (100 mg) QD for 15 days	10 mg 單劑量	7.39 <sup>2</sup> (6.68-8.18) <sup>3</sup>	18.88 <sup>2</sup> (16.23-21.96) <sup>3</sup>
Cyclosporine – stable dose required (75 mg – 200 mg BID)	10 mg QD for 10 days	7.1 <sup>2</sup>	11 <sup>2</sup>
Darolutamide 600 mg BID, 5 days	5 mg 單劑量	5.2 <sup>2</sup>	~5 <sup>2</sup>





Regorafenib 160 mg QD, 14 days	5 mg 單劑量	3.8 <sup>2</sup>	4.6 <sup>2</sup>
Atazanavir/ritonavir combination 300 mg/100 mg QD for 8 days	10 mg	3.1 <sup>2</sup>	7 <sup>2</sup>
Simeprevir 150 mg QD, 7 days	10 mg 單劑量	2.8 <sup>2</sup> (2.3-3.4) <sup>3</sup>	3.2 <sup>2</sup> (2.6-3.9) <sup>3</sup>
Velpatasvir 100mg QD	10 mg 單劑量	2.69 <sup>2</sup> (2.46-2.94) <sup>3</sup>	2.61 <sup>2</sup> (2.32-2.92) <sup>3</sup>
Ombitasvir 25mg/paritaprevir 150mg/ ritonavir 100mg + dasabuvir 400mg BID	5mg 單劑量	2.59 <sup>2</sup> (2.09-3.21) <sup>3</sup>	7.13 <sup>2</sup> (5.11-9.96) <sup>3</sup>
Teriflunomide	不適用	2.51 <sup>2</sup>	2.65 <sup>2</sup>
Elbasvir 50mg/grazoprevir 200mg QD	10mg 單劑量	2.26 <sup>2</sup> (1.89-2.69) <sup>3</sup>	5.49 <sup>2</sup> (4.29-7.04) <sup>3</sup>
Glecaprevir 400mg/pibrentasvir 120mg QD for 7 days	5mg QD	2.15 <sup>2</sup> (1.88-2.46) <sup>3</sup>	5.62 <sup>2</sup> (4.80-6.59) <sup>3</sup>
Lopinavir/ritonavir combination 400 mg/100 mg BID for 17 days	20 mg QD for 7 days	2.1 <sup>2</sup> (1.7-2.6) <sup>3</sup>	5 <sup>2</sup> (3.4-6.4) <sup>3</sup>
Capmatinib 400 mg BID	10mg 單劑量	2.08 <sup>2</sup> (1.56-2.76) <sup>3</sup>	3.04 <sup>2</sup> (2.36-3.92) <sup>3</sup>
Fostamatinib 100 mg BID	20mg 單劑量	1.96 <sup>2</sup> (1.77-2.15) <sup>3</sup>	1.88 <sup>2</sup> (1.69-2.09) <sup>3</sup>
Febuxostat 120 mg QD for 4 days	10mg 單劑量	1.9 <sup>2</sup> (1.5-2.5) <sup>3</sup>	2.1 <sup>2</sup> (1.8-2.6) <sup>3</sup>
Gemfibrozil 600 mg BID for 7 days	80 mg	1.9 <sup>2</sup> (1.6-2.2) <sup>3</sup>	2.2 <sup>2</sup> (1.8-2.7) <sup>3</sup>
Tafamidis 61 mg BID on Days 1 & 2,	10 mg	1.97 <sup>2</sup>	1.86 <sup>2</sup>

followed by QD on Days 3 to 9		(1.68-2.31) <sup>3</sup>	(1.59-2.16) <sup>3</sup>
Eltrombopag 75 mg QD, 5 days	10 mg	1.6 (1.4-1.7) <sup>3</sup>	2 (1.8-2.3) <sub>3</sub>
Darunavir 600 mg/ritonavir 100 mg BID, 7 days	10 mg QD for 7 days	1.5 (1.0-2.1) <sup>3</sup>	2.4 (1.6-3.6) <sub>3</sub>
Tipranavir/ritonavir combination 500 mg/200mg BID for 11 days	10 mg	1.4 (1.2-1.6) <sup>3</sup>	2.2 (1.8-2.7) <sub>3</sub>
Dronedarone 400 mg BID	10 mg	1.4	
Itraconazole 200 mg QD, 5 days	10 mg or 80 mg	1.4 (1.2-1.6) <sup>3</sup> 1.3 (1.1-1.4) <sup>3</sup>	1.4 (1.2-1.5) <sub>3</sub> 1.2 (0.9-1.4) <sub>3</sub>
Ezetimibe 10 mg QD, 14 days	10 mg QD for 14 days	1.2 (0.9-1.6) <sup>3</sup>	1.2 (0.8-1.6) <sub>3</sub>
Fosamprenavir/ritonavir 700 mg/100 mg BID for 7 days	10 mg	1.1	1.5
Fenofibrate 67 mg TID for 7 days	10 mg	↔	1.2 (1.1-1.3) <sub>3</sub>
Aluminum & magnesium hydroxide combination antacid Administered simultaneously (同時投予) Administered 2 hours apart (間隔2小時後投予)	40 mg 40 mg	0.5 <sup>2</sup> (0.4-0.5) <sup>3</sup> 0.8 (0.7-0.9) <sup>3</sup>	0.5 <sup>2</sup> (0.4-0.6) <sub>3</sub> 0.8 (0.7-1.0) <sub>3</sub>
Ketoconazole 200 mg BID for 7 days	80 mg	1.0 (0.8-1.2) <sup>3</sup>	1.0 (0.7-1.3) <sub>3</sub>



Fluconazole 200 mg QD for 11 days	80 mg	1.1 (1.0-1.3) <sup>3</sup>	1.1 (0.9-1.4) <sub>3</sub>
Erythromycin 500 mg QID for 7 days	80 mg	0.8 (0.7-0.9) <sup>3</sup>	0.7 (0.5-0.9) <sub>3</sub>

1. 單一劑量，除非特別註明
2. 具臨床意義【見用法用量 (3.1.5)、警語及注意事項 (5.1.1) 和交互作用 (7.1)】
3. 90%信賴區間之平均比值 (含/不含併用藥物，例如：1=未改變；0.7=下降30%；1.1=暴露量增加11倍)

下列藥物及組合當與rosuvastatin併用時對AUC比率未有臨床顯著性影響：Aleglitazar 0.3 mg 7 days劑量；Rifampin 450 mg 7 days QD劑量；Silymarin 140 mg 5 days TID劑量。

表9、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	平均比值 (含/不含併用藥物 之比值) 不改變 = 1.0	
		AUC的 改變	C <sub>max</sub> 的 改變
每日一次40 mg 持續 10 天	Warfarin <sup>1</sup> 25 mg single dose	R-Warf arin 1.0 (1.0-1.1) <sup>2</sup>	R-Warf arin 1.0 (0.9-1.0) <sup>2</sup>
		S-Warfa rin 1.1 (1.0-1.1) <sup>2</sup>	S-Warfa rin 1.0 (0.9-1.1) <sup>2</sup>
每日一次40 mg 持續 12 天	Digoxin 0.5 mg single dose	1.0 (0.9-1.2) <sup>2</sup>	1.0 (0.9-1.2) <sup>2</sup>
每日一次40 mg 持續 28 天	Oral Contraceptive (ethinyl estradiol 0.035 mg & norgestrel 0.180, 0.215 and 0.250 mg) QD for 21 Days	EE 1.3 (1.2-1.3)	EE 1.3 (1.2-1.3)



$3)^2$	$3)^2$
NG 1.3	NG 1.2
(1.3-1.4) <sup>2</sup>	(1.1-1.3) <sup>2</sup>

EE = ethinyl estradiol · NG = norgestrel

1. 臨床有意義之藥效學效果【見交互作用(7.3)】
2. 90%信賴區間之平均比值 (含/不含併用藥物，例如：1=未改變；0.7=下降30%；11=暴露量增加11倍)

## 12 臨床試驗資料

### 12.1 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病人的總膽固醇、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：**一項對高脂血症病人進行的多中心、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10)。

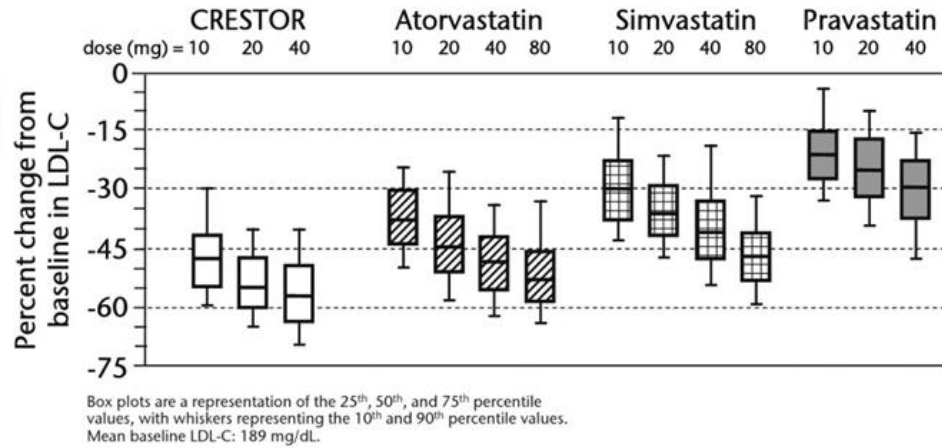
表10、CRESTOR用於高脂血症病人的劑量反應 (第6週時校正後相較於基期的平均百分比變化)

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病人中，比較CRESTOR與atorvastatin、simvastatin、pravastatin等HMG-CoA還原酶抑制劑的效果。隨機分配後，病人接受CRESTOR、atorvastatin、simvastatin或pravastatin每天一次治療6週 (圖1與表11)。

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病人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，須代表第10和第90百分位數。

表11、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<sup>1</sup>) (每組樣本數範圍：156-167人)

治療	治療每日劑量			
	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
CRESTOR	-46 <sup>2</sup>	-52 <sup>3</sup>	-55 <sup>4</sup>	---
Atorvastatin	-37	-43	-48	-51
Simvastatin	-28	-35	-39	-46
Pravastatin	-20	-24	-30	---

1. 對應的標準誤約1.00

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

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

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

## 12.2 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病人（基期平均低密度脂蛋白濃度為291）進行的研究中，病人隨機接受CRESTOR 20 mg或atorvastatin 20 mg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12）。

表12、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 <sup>1</sup> (95% CI)	Atorvastatin (n=187) LS Means <sup>1</sup> (95% CI)



第6週	20 mg	-47% (-49%, -46%)	-38% (-40%, -36%)
第12週	40 mg	-55% (-57%, -54%)	-47% (-49%, -45%)
第18週	80 mg	NA	-52% (-54%, -50%)

1. LS Means是以基期低密度脂蛋白校正後的最小均方值。

### 12.3 高三酸甘油酯血症

**劑量-反應研究：**一項對基期三酸甘油酯濃度為273-817 mg/dL的病人進行的雙盲、安慰劑對照劑量反應研究顯示，CRESTOR每天一次 (5-40 mg) 投與6週可顯著降低血清三酸甘油酯濃度 (表13)。

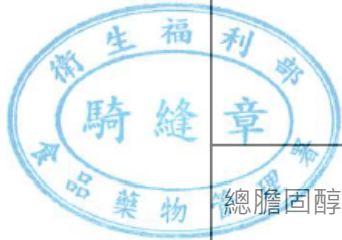
表13、CRESTOR用於原發性高三酸甘油酯血症病人6週之劑量反應相較於基期的中位數 (最小值、最大值) 百分比變化

劑量	安慰劑 N=26	CRESTOR 5 mg N=25	CRESTOR 10 mg N=23	CRESTOR 20 mg N=27	CRESTOR 40 mg 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)

### 12.4 原發性β脂蛋白異常 (III型高乳糜粒血症)

在一項隨機、多中心、雙盲交叉試驗，32名患有原發性β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 10 mg隨後rosuvastatin 20 mg或rosuvastatin 20 mg隨後rosuvastatin 10 mg。CRESTOR降低非高密度脂蛋白膽固醇 (主要終點) 和循環中殘粒脂蛋白的濃度。結果顯示於表14。

表14、原發性β脂蛋白異常 (III型高乳糜粒血症) 病人使用Rosuvastatin 10 mg及20 mg 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 10 mg	相較於基期的中位數百分比變化 (95% CI) CRESTOR 20 mg
總膽固醇	342.5	-43.3 (-46.9, -37.5)	-47.6 (-51.6, -42.8)
三酸甘油酯	503.5	-40.1 (-44.9, -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)

## 12.5 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病人 (n=40, 8-63歲) 對CRESTOR 20-40 mg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%。大約三分之一病人在劑量從20 mg提高到40 mg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%的病人中，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%的病人當中，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病人中，有3人低密度脂蛋白膽固醇降低15%以上。

## 12.6 患有異型接合子家族型高膽固醇血症的小兒病人

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名男孩與79名女孩) 被隨機分配接受每天5、10或20 mg的rosuvastatin或安慰劑治療。病人年齡是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233 mg/dL (範圍：129-399)。在12週雙盲期之後的40週開放標識劑量調整期間，所有的病人 (n=173) 接受每天5 mg、10 mg或20 mg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15。

表15、Rosuvastatin對患有異型接合子家族型高膽固醇血症的10-17歲小兒病人的降血脂效果  
(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 <sup>1</sup>	脂蛋白元B
安慰劑	4 6	-1%	+7%	0%	-7%	-2%
5	4 2	-38%	+4% <sup>2</sup>	-30%	-13% <sup>2</sup>	-32%
10	4 4	-45%	+11% <sup>2</sup>	-34%	-15% <sup>2</sup>	-38%
20	4 4	-50%	+9% <sup>2</sup>	-39%	-16% <sup>2</sup>	-41%

1. 中位數百分比變化

2. 與安慰劑的差異不具統計意義

在12週雙盲治療期結束時，達到低密度脂蛋白膽固醇低於110 mg/dL (2.8 mmol/L) 目標的病人百分比為：安慰劑0%，rosuvastatin 5 mg 12%，rosuvastatin 10 mg 41%，rosuvastatin 20 mg 41%。就40週開放標識治療期而言，71%病人的劑量調高至20 mg的最大劑量，41%病人達成低密度脂蛋白膽固醇低於110 mg/dL的目標。

自童年啟用rosuvastatin以降低成年期致病率和死亡率的長期療效尚未確立。

## 12.7 METERO study之結果

在血管內膜中層厚度 (Intima Media Thickness) 測量效果：在一個評估CRESTOR 40mg的研究 (METEOR) 中，在有升高之低密度脂蛋白膽固醇，低風險之症狀性冠狀動脈疾病 (Framingham risk <10% over ten years) 而且是無臨床症狀之動脈粥狀硬化的病人身上，CRESTOR在頸動脈粥狀硬化的治療效果以B-mode超音波攝影 (ultrasonography) 來評估，以頸動脈內膜中層厚度 (carotid Intima Media Thickness, cIMT) 作為評估依據；在這個雙盲、安慰劑對照的臨床研究中，984個病人被隨機分配 (其中共876個病人被分析)，其中服用CRESTOR 40mg一天一次的人數比上安慰劑組的比例是5:2；使用頸動脈壁的超音波圖像 (ultrasonograms) 來決定每個病人從基期到2年之間，在12個測量片段之最大cIMT年平均變化率 (annualized rate of change)；在分析的12個頸動脈片段之最大cIMT，使用CRESTOR及安慰劑治療的病人之間的估計變化差異為-0.0145 mm/year (95%CI -0.0196, -0.0093; p<0.0001)。

從基期算起，安慰劑組的年平均變化率為 + 0.0131mm/year (p < 0.0001)，而CRESTOR治療組的年平均變化率為 - 0.0014mm/year (p=0.32)。

在CRESTOR治療組的個別病人當中，有52.1%的病人顯示沒有疾病惡化(定義為負的年均變化率)，比上37.7%的安慰劑組病人。

## 13 包裝及儲存

### 13.1 包裝

鋁箔盒裝。



113.03.05

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

置於原始包裝內，儲存於30°C以下。

## 15 其他

### 不相容性

不適用。

### 使用與處理說明

無特殊要求。

版本日期：2024年1月

製造廠：IPR Pharmaceuticals Inc. (Canovanas Plant)

製造廠廠址：Carr 188 Lote 17, San Isidro Industrial Park, P.O. Box 1624, Canovanas, Puerto Rico 00729

包裝廠（5 毫克、10 毫克）：PT AstraZeneca Indonesia

包裝廠廠址（5 毫克、10 毫克）：TechnoPark block B1A-B1B, Jababeka Industrial Park, Cikarang, Bekasi, Indonesia

包裝廠（20 毫克）：AstraZeneca UK Limited

包裝廠廠址（20 毫克）：Silk Road Business Park Macclesfield, Cheshire, United Kingdom, SK10 2NA

藥商：臺灣阿斯特捷利康股份有限公司

藥商地址：台北市敦化南路二段207號21樓

藥商電話：(02) 23782390

CRESTOR is a trademark of the AstraZeneca group of companies

## 製造廠

IPR PHARMACEUTICALS INC.	CARR 188 LOTE 17,SAN ISIDRO INDUSTRIAL PARK,P.O.BOX 1624,CANOVANAS, PUERTO RICO 00729
PT ASTRAZENECA INDONESIA	TECHNOPARK BLOCK B1A-B1B, JABABEKA INDUSTRIAL PARK, CIKARANG, BEKASI, INDONESIA

## 藥商

臺灣阿斯特捷利康股份有限公司	台北市大安區敦化南路二段207號21樓
----------------	---------------------