

益脂可 膠囊 20公絲，40公絲

Lescol Capsules 20mg, 40mg

益脂可長效緩釋 膜衣錠 80公絲

Lescol XL Film-Coated Tablets 80mg

HMG-CoA 還原酶抑制劑

成份及劑型

主成份：[R*, S*-(E)]-(±)-7-[3-(4-fluorophenyl)-1-(1-methylethyl)-1H-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate (fluvastatin sodium)。
每膠囊含 21.06 公絲或 42.12 公絲的 fluvastatin sodium 相當於 20 公絲或 40 公絲的 fluvastatin free acid。
每一長效緩釋錠含 84.24 公絲的 fluvastatin sodium 相當於 80 公絲的 fluvastatin free acid。
賦型劑請參考賦型劑章節。
為口服之膠囊及長效緩釋錠。

適應症

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) 後的重度心臟血管不良事件 (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® (fluvastatin sodium) 和 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) 病患，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)。
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® (fluvastatin sodium) 和 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 ≥ 190 mg/dL，或
2. LDL-C 仍維持 ≥ 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。若病患 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 > 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患中，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。

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

NOVARTIS

衛署藥輸字第 021198 號
衛署藥輸字第 021199 號

衛署藥輸字第 023556 號

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)† 或 CHD 風險等值 (10 年風險 > 20%)	< 100	≥ 100	≥ 130 (100-129: 藥物使用為選擇性)††
2+ 危險因子 (10 年風險 ≤ 20%)	< 130	≥ 130	10 年風險 10%-20%: ≥ 130 10 年風險 < 10%: ≥ 160
0-1 危險因子†††	< 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 達到 < 100 mg/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，則非-HDL-C (total-C 減 HDL-C) 即為治療次要目標。每組危險分類的非-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
V (罕見)	乳糜粒、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 和 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患的膽固醇濃度 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: 患有冠心病的病患，Lescol 和 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 和 Lescol XL 能延緩冠心病患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。

用法、用量

Lescol / 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 / 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 / Lescol XL，可維持其治療效果。

成人用法、用量

本藥須由醫師處方使用。

開始使用 Lescol / 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 40mg (一顆 40mg Lescol 膠囊) 或 80mg (一錠 Lescol XL 80mg)，20mg fluvastatin 的劑量 (一顆 20mg Lescol 膠囊) 可適用於輕微的病例。起始劑量必須根據個別的 LDL-C 基準濃度及建議的治療目標而定。

對冠狀動脈導管治療後的心臟病病患，適當的劑量是每天 80mg。

單獨使用 (monotherapy) Lescol / 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

本藥須由醫師處方使用。

開始使用 Lescol / 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 40mg (一顆 40mg Lescol 膠囊) 或 80mg (一錠 Lescol XL 80mg)，20mg fluvastatin 的劑量 (一顆 20mg Lescol 膠囊) 可適用於輕微的病例。起始劑量必須根據個別的 LDL-C 基準濃度及建議的治療目標而定。

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

腎功能受損患者

Fluvastatin 乃經由肝臟清除，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患者身上，fluvastatin 的藥動學仍舊維持不變，所以，這些病人並不需要作劑量的調整。

肝功能受損患者

Lescol / Lescol XL 禁用於活動性的肝疾病患者，或不明原因的血清轉胺基酵素 (transaminases) 持續上升之患者 (詳見「禁忌症」及「特殊警語及注意事項」)。

老年人及年輕患者

在 Lescol / 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。

禁忌症

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「懷孕及哺乳」)。

特殊警語及注意事項

肝功能

如同其他的降低血脂藥物一般，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。若天門冬酸鹽轉胺基酶 (ASPT, aspartate aminotransferase) 或氨基丙酸轉胺基酶 (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患者，使用 Lescol / Lescol XL 要特別小心。

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患應該要謹慎考慮。應告知病患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。

肌酸激酶測量

目前並無證據顯示使用 statins 的病患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患者。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
- 高齡 (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：

若病患使用 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 ≤ 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。

病患併服免疫抑制劑 (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，患者併服 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 / Lescol XL 可以小心的使用於此種併用的病人 (詳見「交互作用」)。

兒童

在小於 18 歲病患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「藥效學」)。

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。

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患者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 (CYP 2C9 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)

一項以腎臟移植患者為受試者的研究指出，已接受 ciclosporin 療程之患者的 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 療程的腎臟移植患者服用 Lescol XL (80 mg fluvastatin)，結果顯示相較於健康受試者的病史數據，患者的 fluvastatin 暴露量 (AUC) 與最大濃度 (Cmax) 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 治療的患者 (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 或 amlodipine 併用時，並未造成臨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。

Fluvastatin 對其他藥物之影響

Ciclosporin

當併用藥物時，Lescol (40 mg fluvastatin) 及 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 衍生物的患者，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) 的患者，加入 fluvastatin 並不會對血糖的控制造成臨床上顯著的改變。

已接受 glibenclamide 治療的 NIDDM 患者使用 fluvastatin 後 (每天服用 40 mg 兩次，為期 14 天) (n=32)，glibenclamide 的平均 Cmax、AUC 和 t1/2 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 Cmax 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 合併治療的患者，當 fluvastatin 劑量增加到每天 80 mg 時，就必須適當地持續監測患者狀況。

懷孕及哺乳

詳見「禁忌症」。

懷孕

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之合成，所以給予懷孕婦女可能對胎兒造成傷害。因此，HMG-CoA 還原酶抑制劑禁用於孕婦、授乳婦女，及未使用適當的避孕措施的生育年齡婦女。假如正服用 Lescol / Lescol XL 的患者懷孕，必須停止治療。

哺乳

哺乳婦女禁止使用 Lescol / Lescol XL。

對開車及操作機械能力的影響

Fluvastatin 對開車及操作機械能力的影響，尚無研究資料。

副作用

以發生頻率來排列副作用(表一)。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($< 1/10,000$),包括單獨的個案。每一組別則再依嚴重程度,以遞減的順序排序。較常見因藥物引起的副作用是輕微的腸胃不適,失眠及頭痛。

表一

血液與淋巴系統異常	
極少發生:	血小板減少症。
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:	消化不良,腹痛,嘔吐。
肝臟異常	
極少發生:	肝炎。
皮膚與皮下組織異常	
少發生:	紅疹與蕁麻疹等過敏反應。
極少發生:	其他皮膚反應(如濕疹,皮膚炎,發疱性疹子),臉部水腫,血管性水腫。
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,肌肉炎,紅斑性狼瘡性反應。

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

過量

在一個有40位高膽固醇血症患者參與的安慰劑對照組研究中,以Lescol XL 80mg的錠劑給予,給藥劑量高達每天320mg(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。

藥效學

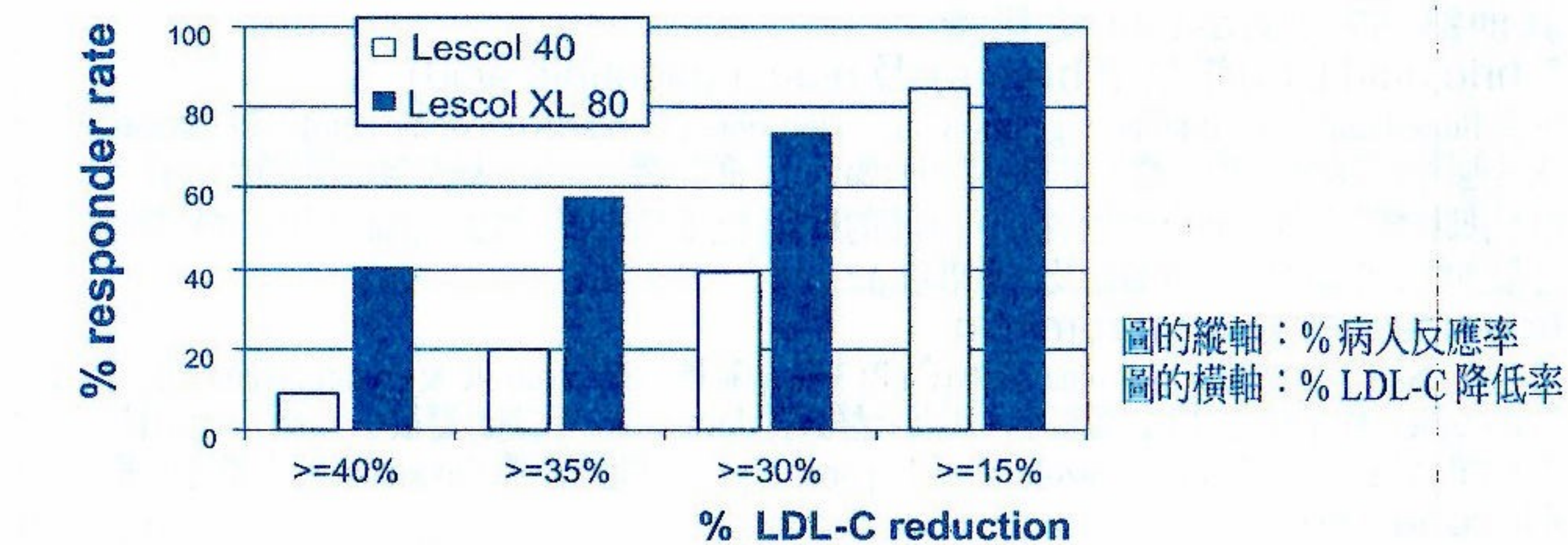
Fluvastatin 是一個完全以合成製得的降膽固醇藥品,為HMG-CoA還原酶的競爭性抑制劑,該酶乃負

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。

使用Lescol/Lescol XL於高膽固醇血症或混合型血脂異常的患者,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。

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患者,比較Lescol XL 80mg及Lescol 40mg,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 40mg(平均降低LDL-C 26%)與Lescol XL 80mg(平均降低LDL-C 36%)。

圖一 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)



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 35mg/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 80mg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 ≥ 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 80mg產生HDL-C有意義的上升13%,此種效果對HDL-C基準值很低(即 ≤ 35 mg/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的患者。

表三 治療24週後,原發性混合型血脂異常患者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115-190mg/dl)的男女患者。在此隨機、雙盲、安慰劑對照的臨床研究,429個病人以fluvastatin 40mg/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-0.028mm,而安慰劑為-0.100mm),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0.07mm(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患(18-80歲),膽固醇範圍則均不同(試驗前總膽固醇:3.5-7.0mmol/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 80mg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患者身上特別顯著。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至80mg 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患者,需符合下述定義以確立其診斷:

- LDL-C濃度 ≥ 190 mg/dL (4.9 mmol/L)
- 或LDL-C濃度 ≥ 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:患者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 $> 1.5 \times$ ULN;血清CK或血清TSH $> 2 \times$ ULN;BMI > 30 kg/m²。

第1週的fluvastatin起始劑量為20mg,若LDL-C濃度 > 3.2 mmol/L,則上調至40mg(間隔6週),又若LDL-C濃度 > 3.4 mmol/L,則再上調至80mg(服用40mg膠囊2次或80mg的長效緩釋錠)。在為期2年的追蹤期間,fluvastatin顯著地減少血漿中總-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 (青春前期)	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(青春前期、青春期中及青春期中後)	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，所有病患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。

藥動學

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 及 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 ± 0.8 L/min。給予 fluvastatin 80mg/ 天後，達到的穩定血漿濃度顯示沒有蓄積的證據。口服給予 40mg

fluvastatin 後，其最終清除半衰期 (terminal disposition half-life) 為 2.3 ± 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。

病人的特性

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。

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。

臨床前安全性數據

急性毒性

小鼠與大鼠的 fluvastatin 口服毒性測試(LD50) 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，包括齶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、齶齒類動物發生肌病、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中NS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。

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 0.2、10 及 21 倍。

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。而服用 fluvastatin 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物種特性結果一致。與其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑不同之處，在於並沒有發現使用 fluvastain 會增加發生肝臟腺癌或細胞癌的機率。

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，在大鼠與小鼠之活體內細胞微核試驗都未發現有致突變性的證據。

生殖毒性

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。一項以大鼠(1、12 與 36 mg/kg)和兔子(0.05、1 與 10 mg/kg)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。

賦形劑

益脂可膠囊 20 公絲， 40 公絲

含 Magnesium stearate; sodium hydrogen carbonate; talc; cellulose microcrystalline, maize starch, calcium carbonate; titanium dioxide; iron oxide red, iron oxide yellow, gelatine; shellac.

益脂可長效緩釋膜衣錠 80 公絲

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

配伍禁忌

無

貯存

請見盒底。

Lescol / Lescol XL 在包裝盒上之有效期限後不應再使用

使用 / 放置指示

本品應置於兒童拿不到之處。

製造廠
Lescol 20mg 及 40mg 膠囊
Lescol XL 80mg 膜衣錠
製造廠：NOVARTIS FARMACEUTICA S.A.
廠 址：RONDA SANTA MARIA, 158, 08210 BARBERA DEL VALLES
BARCELONA, SPAIN
藥 商：台灣諾華股份有限公司
地 址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓
電 話：(02) 2341-6580

Information issued: 18-Sep-2006

TWI: 070907