3LT1890

優良” 優宛錠 5 毫克

U-LIANG” U-Prava Tablets 5MG

Pravastatin Sodium 製劑

Pravastatin Sodium 係高脂血症治療劑，它是一種微生物之代謝產物，本劑可特異地且拮抗地阻礙膽固醇生合成之速率決定酵素 HMG-CoA Reductase，而使血中膽固醇迅速且持續地降低。此外，可藉著增強 LDL receptor 活性而改善脂蛋白代謝。本劑由消化管迅速地吸收後，主要即選擇性地在合成膽固醇之主要器官即肝臟、小腸等處作用。臨床上，在與其他藥劑作比較試驗時，被認為對高脂血症患者，家族性高膽固醇血症患者頗具優異的有用性。

成分:

優良”優宛錠每錠內含:

Pravastatin Sodium 5 mg

適應症:高脂血症、家族性高膽固醇血症。

用法用量:

通常，成人 1 日 10 mg (Pravastatin Sodium)，分 1 次或 2 次，口服投與，又依年齡症狀適宜增減之，但重症時，1 日可增量至 20 mg。 本藥須由醫師處方使用。

【使用上的注意事項】

1. **一般注意事項： 使用本劑應注意下列各事項**
   - **(1) 適用前應作詳細檢查，確定為高脂血症，家族性高膽固醇血症時，即可考慮使用本劑。本劑對於以高膽固醇血症為主要異常的高脂血症有優異的效果。**
   - **(2) 基本上高脂血症應事先實施食物療法，進而作運動療法，以及降低缺血性心疾患的 risk factor 如高血壓、抽煙等。**
   - **(3) 投與中應定期作血中脂質值的檢查，如認為對治療沒有反應，應中止投與。**
2. **下列患者請勿投與**
   對本劑有過敏症之既往歷者。
3. **下列患者，請慎重投與**
   - **(1) 有嚴重的肝障礙或其既往歷者。**
   - **(2) 有嚴重的腎障礙或其既往歷者。**
4. **副作用**
   - **(1) 皮膚：偶會出現發疹等過敏症狀，此時請中止投與。**
   - **(2) 消化器：偶會出現噁心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛、胃不快感、罕會出現口內炎等症狀。**
   - **(3) 肝臟：偶會有 S-GOT、S-GPT、ALP、LDH、γ-GTP、Total Bilirubin 值之上昇等肝機能異常。**
   - **(4) 腎臟：偶會有 BUN、Creatinine 上昇。**
   - **(5) 肌肉：會有肌肉痛、脫力感、CPK 上昇，血中及尿中 MYOGLOBIN 上昇為特徵的橫紋肌溶解症，以及伴此之急性腎不全等嚴重腎障礙，因此應多加注意。又偶會 CPK 上昇;罕會肌肉痛、肌脫力等。**
   - **(6) 其他:偶會尿酸上昇、尿潛血。罕會頭痛，倦怠感、浮腫等。**
5. **對高齡者的投與 一般而言，高齡者生理機能會降低，因此宜注意減量。**
6. **對孕婦、哺乳婦的投與**
   - **(1) 關於懷孕中之投與的安全性尚未確立，因此對孕婦或有可能懷孕的婦人，僅在判斷為治療上有益性大於危險性時才投與。**
   - **(2) 由於在老鼠之實驗，有報告指稱會移行至乳汁中，故應避免對哺乳中之婦人投與，不得已需投與時，應中止哺乳。**
7. **對小兒之投與**
   對小兒之安全性未確立。
8. **相互作用**
   有報告指出，其他的 HMG-CoA 還原酵素阻礙藥(Lovastatin)，在與 fibrate 系藥劑(gemfibrozil)，免疫抑制劑(ciclosporin 等)、nicotinic acid 併用時，容易出現伴有激烈腎機能惡化之橫紋肌溶解症，其特徵是肌肉痛、四肢無力感、CPK 上昇、血中及尿中 MYOGLOBIN 上昇等。因此，應注意。
   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。
9. **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。**
10. **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)。**
11. **適用上之注意**
    報告指出，膽固醇的生合成以夜間較亢進。依本劑的臨床試驗，晚餐後投與亦較早餐後投與更見效果。因此，關於本劑之投與，如遇 1 日 1 次時，建議晚餐後投與。

藥效藥理：

Pravastatin Sodium 可特異地且拮抗地阻礙固醇生合成系之速率決定酵素 HMG-CoA Reductase。它是選擇性作用在膽固醇合成之主要器官肝臟、小腸。可迅速且強力地降低血清膽固醇值，改善血清脂質。

1. 脂質降低作用
   - (1) Pravastatin Sodium 經口投與，可用量依存地降低狗、猴子、兔子之血清膽固醇值。
   - (2) 以 Pravastatin Sodium 12.5 mg/kg/日對 WHHL-rabbit (人類家族性高膽固醇血症之模式實驗動物) 投與時，能有意地降低血清膽固醇值，此外，也優先地降低 VLDL、LDL 之膽固醇值。
2. 對冠狀動脈病變及黃色腫之影響
   對 WHHL-rabbit 經口投與 Pravastatin Sodium 時，可降低冠狀動脈病變之發症頻度及抑制其發展。此外，亦可抑制黃色腫之進展。
3. 作用機序
   Pravastatin Sodium 可特異地阻礙膽固醇生合成系之律速酵素 HMG-CoA Reductase，但對其他生合成階段並無影響。又，因為 Pravastatin Sodium 與本酵素之基質 HMG-CoA 有類似的構造，故對 HMG-CoA 之作用是拮抗性的。
   - (1) 臟器選擇性的膽固醇合成阻礙作用
     Pravastatin Sodium 選擇性阻礙膽固醇合成之主要器官肝臟、小腸之膽固醇合成；但對包括荷爾蒙產生的器官在內等的其他器官阻礙作用非常弱。
   - (2) 對 LDL receptor 活性之影響
     Pravastatin Sodium 可阻礙膽固醇之生合成，降低肝細胞之膽固醇含量。其結果，LDL receptor 之活性增強，由血中往肝細胞內的 LDL 的攝取增加，因此血清中之 LDL-膽固醇值降低。
     (WHHL-rabbit)

體內藥物動態：

1. 吸收、代謝
   對健康成人男子 5 例，以 1 週之間隔經口投與本劑，1 次各為 5、10、20 mg。結果發現本劑迅速地被吸收。血漿中除 Pravastatin 外，尚存在其他代謝物(Pravastatin 之異性體)。而本劑之血漿中濃度皆是用量依存性地增加，投與後 1~2 小時，達到最高血漿中濃度，血漿中半衰期約為 1.5 小時，又，由於本劑之肝抽出率高，因此，當經由飲食攝取而致肝血流量增加時，出現肝 clearance 變動，血漿中濃度降低等現象，但對脂質降低作用則無影響。

Parameter / 投與量	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	$t^{1/2}$ (h)
5 mg	2.1	1.3	1.6
10 mg	6.4	2.2	1.3
20 mg	16.9	1.6	1.5

2. 排泄
   對健康成人男子 5 例，以 1 週之間隔經口投與本劑，1 次各為 5、10、20 mg，至 24 小時為止之尿中回收率，未變化體為 2-6%，代謝物為 1.5~3%。



3. 連續投與時之蓄積性
   有關對健康成人男子 5 例投與本劑 20mg，1 日 2 次，連續投與 7 天時之蓄積性，加以檢討之結果，於早晨投與前之血漿中皆未檢出本劑之未變化體及代謝物，而且尿中排泄 pattern 及回收率於投與期間中皆為一定。

臨床適用

1. 臨床試驗成績
   (1) 一般臨床試驗，雙盲試驗
   本劑一般臨床試驗係以包括家族性高膽固醇血症患者 160 例在內之高脂血症患者 508 例為對象，投與 Pravastatin Sodium 10~20 mg/日，1 日 1~2 次，投與 12 星期後，對於效果判定症例 404 例，得到有效率 80.0%(323/404)，血清總膽固醇值及 LDL-膽固醇值有顯著之降低，HDL-膽固醇值上昇。又，對高值之 Triglyceride 亦有降低作用。 以上述疾患作為對象，進行雙盲比較試驗之結果，本劑被認為具有有用性。

(2)1 日 1 次早上投與及晚上投與之比較

對於高脂血症患者(包括家性高膽固醇血症患者)77 例，實施 Pravastatin Sodium 10 mg/日，1 次，早上或晚上，12 週投與的雙盲試驗，結果血清總膽固醇及 LDL-膽固醇，不論早上或晚上投與皆明顯降低。對於效果判定症例 66 例，得到有效率 84.4%(27/32)、91.2%(31/34)，兩群間未見有意差。

(3)1 日 2 次投與及 1 次(晚上)投與之比較

以高脂血症患者(包括家族性高膽固醇血症患者)208 例為對象，實施 Pravastatin Sodium 10 mg，1 日 2 次(5mg×2)或 1 日 1 次(10mg×1)，12 星期投與之雙盲試驗，結果血清總膽固醇及 LDL-膽固醇，不論 1 日 2 次投與或 1 日 1 次投與皆明顯降低。對於效果判定症例 171 例，得到有效率 93.0%(80/86)、92.9%(79/85)兩群間未見有意差。

(4)長期投與試驗

以高脂血症患者 484 例(其中包括家族性高膽固醇血症患者 207 例)為對象，實施 Pravastatin Sodium 10~20 mg/日，1 日 1~2 次，最長 15 個月之長期投與之結果，確認本劑對於血清脂質有優異的改善效果及安全性，對於效果判定症例 417 例，其有效率為 87.5%(365/417)。

(5)其他

1)對血液凝固能之影響

對高膽固醇血症患者投與 Pravastatin Sodium 10 mg/日，計 12 週，檢討對投與前後血液凝固系之影響，結果是除血清脂質明顯改善外，凝固、血小板系亢進現象亦能改善。

2)對血清膽固醇荷爾蒙之影響

對老年高脂血症患者投與 Pravastatin Sodium 10~20 mg/日，經時地測定各種膽固醇類荷爾蒙，結果認為皆無影響。

3)對膽汁脂質之影響

對高脂血症患者投與 Pravastatin Sodium 10~20 mg/日，計 12 週投與，測定膽汁脂質，膽汁酸分畫之結果，最大膽固醇溶存能、膽石形成指數在投與前後，皆未見影響。

4)對血中糖代謝之影響

對伴隨高脂血症之糖尿病患者投與 Pravastatin Sodium 10~20 mg/日之結果，並無特別變化。

5)對眼科檢查之影響

對高脂血症患者以 Pravastatin Sodium 10~20 mg/日投與 6~12 個月，於投與前後，進行包括細隙燈檢查之眼科檢查的結果，並無特別異常。

2. 副作用

總症例，3,256 例中，168 例(5.2%)有副作用(包括臨床檢查值異常)。主要的是發疹(0.31%)，胃部重壓感，不快感(0.31%)，但未見嚴重的副作用，又，臨床檢查值異常方面有 S-GPT 上昇(1.23%)，S-GOT 上昇(1.11%)、CPK 上昇(0.71%)，γ-GPT 上昇(0.68%)等報告。

非臨床試驗

1.毒性

(1)急性毒性 LD_{50} 值(mg/kg)

動物種 投與經路	mouse		rat	
	♂	♀	♂	♀
經口	10,590	8,939	>12,000	>12,000

(2)亞急性毒性

(rat 0.8、4、20-100、500 mg/kg/日 13 週 經口)

無影響量為 100 mg/kg/日，在高用量(500 mg/kg/日)投與群，曾發生肝、腦下垂體重量之增加，但停藥 4 週後，即回復。

(dog 12.5、50、200 mg/kg/日 5 週 經口及 12.5、25、50、100 mg/kg/日 13 週 經口)

關於無影響量，5 週投與及 13 週投與皆為 50 mg/kg/日，於高用量(100 mg/kg/日)投與群，則腦之微小血管有發生漏出性出血等。

(monkey 50、100、200、400 mg/kg/日 5 週 經口)

無影響量為 50 mg/kg/日，高用量(100 mg/kg/日以上)投與群，曾發生 GOT、GPT、ALP 之增加，肝細胞之腫大及脂肪沈著。

(3)慢性毒性

(rat 20、100、500 mg/kg/日 52 週 經口)

無影響量為 20 mg/kg/日。於高用量(100 mg/kg/日以上)投與群，其肝臟有細胞變質巢。

(dog 2、5、12.5、25 mg/kg/日 104 週 經口)

無特別值得記載之異常所見。無影響為 25 mg/kg/日。

(monkey 4、10、25 mg/kg/日 52 週 經口)

無特別值得記載之異常所見。無影響量為 25 mg/kg/日。

(4)生殖試驗

1)懷孕前及懷孕初期投與試驗

(rat 20、100、500 mg/kg/日 雄:11 週 雌:自交配前 2 週至懷孕第 7 天為止 經口)

對生殖能力無影響，對胚胎、胎仔未引起致死，催畸形性及發育抑制。

2)器官形成期投與試驗

(rat 4、20、100、500、1000 mg/kg/日 自懷孕第 7 天起至第 17 天止 經口 及 rabbit 12.5、25、50 mg/kg/日 自懷孕第 6 天起至第 18 天止 經口)

祇有兔子 50 mg/kg 投與群有發生母動物之攝餌抑制現象，其他對懷孕之維持、分娩、哺育能力等皆無影響。對於胚胎、胎仔也未引起致死，催畸形性及發育抑制。

4)周產期及授乳期投與試驗

(rat 10、100、1000 mg/kg/日 自懷孕第 17 天起至分娩後第 21 天止 經口)

對懷孕之繼續、生產及哺育能力皆無影響。對已出生之小老鼠之生後發育 也不被認為有異常。

(5)其他毒性試驗

1)抗原性試驗

抗原性試驗(天竺鼠、兔子、小白鼠)之各種免疫學的檢查，於單獨投與時，皆未見陽性反應。

2)變異原性試驗

微生物試驗，小核試驗等，皆無異常所見。

3)癌原性試驗

對於 SD 系老鼠，進行以 Pravastatin sodium 混餌投與 24 個月之實驗。結果，祇有 100 mg/kg/日投與群(最大臨床用量之 250 倍)之雄老鼠，發生肝腫瘍;雖與對照群相比較時，被認為有意義，但雌老鼠則未發生。在 Fischer 系老鼠之試驗，於最高投與量 40 mg/kg/日，雌雄皆未發生肝腫瘍。在 $B_6C_3F_1$ 系雌雄小白鼠(最高用量 20 mg/kg/日,18 個月)及 CD-1 系雌雄小白鼠(最高用量 100 mg/kg/日,24 個月)之試驗,皆未發生腫瘍。

2.吸收、分佈、代謝、排泄

Pravastatin Sodium 主要由十二個指腸吸收(老鼠、狗)，於膽固醇生合成旺盛之肝臟，小腸等處高濃度地分佈，但對腦、副腎、及生殖器官等其他器官的分佈極低。又，於動物試驗(老鼠、狗、猴子)，皆是主要經由膽汁排泄至糞中(80%以上);尿中排泄較少約 2~13%，人類之尿中排泄也同樣是如此。關於 Pravastatin Sodium 之代謝，主要是在肝臟進行氧化，異性化及抱合(主要為 Glutathione 結合)。

3.一般藥理

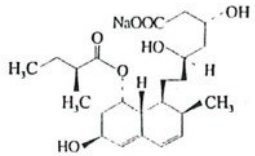
以動物實驗(小白鼠、老鼠、天竺鼠)檢討本劑之一般藥理作用之結果，僅於以 300 mg/kg(最大臨床用量之 750 倍)投與時，顯示輕度之降壓、頻脈，norepinephrine 昇壓之抑制。瞬膜收縮抑制及胃液分泌抑制，其他對中樞神經系、呼吸、循環器、自律神經系，平滑肌、血液等並無特別的影響。

性狀：

1. 製劑之性狀：”優良”優宛錠：白色圓形錠，無臭、味微苦。單面標示:U/L。
2. Pravastatin Sodium 之理化學知見

一般名：Pravastatin Sodium

化學名：Sodium(+)-(3R,5R)-3, 5-dihydroxy-7[(1S,2S,6S,8S,8aR)]-6-hydroxy -2-methyl-8-[(s)-2-methylbutyryloxy]-1,2,6,7,8,8a-hexahydro-1-naphthyl] Heptanoate



分子式:$C_{23}H_{35}NaO_7$; 446.52

性狀:白色~微灰黃白色之粉末或結晶性粉末、無臭、味苦、易溶於水，甲醇或冰醋酸，可溶於無水酒精，殆不溶於無水醋酸或乙醚。

貯存:室溫保存。

包裝:4~1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

賦形劑：Butylated Hydroxyanisole, Croscarmellose Sodium, Lactose, Magnesium Stearate, Microcrystalline Cellulose, Povidone

衛署藥製字第 043887 號

優良化學製藥股份有限公司
新竹縣湖口鄉光復路 10 號