立普妥®膜衣錠10/20/40毫克
(Atorvastatin calcium)
Lipitor® Film-Coated Tablets 10/20/40 mg

10 mg 衛署藥輸字第022886號
20 mg 衛署藥輸字第022890號
40 mg 衛署藥輸字第022889號

1 適應症

高膽固醇血症，高三酸甘油脂血症。

對於臨床上沒有冠心病的第二型糖尿病病人，但是至少有任一其他冠心病危險因子，包括高血壓、視網膜病變、白蛋白尿、或吸菸，Lipitor適用於：降低心肌梗塞的風險、降低中風的風險。

降低冠心病高危險群的心血管事件發生率

對於臨床上沒有冠心病的高血壓病人，但是至少有三個其他冠心病危險因子，包括第二型糖尿病、年紀大於等於55歲、微白蛋白尿或蛋白尿、吸煙或第一等親在55歲(男性)或60歲(女性)前曾發生冠心病事件，Lipitor適用於：降低心肌梗塞的風險、降低中風的風險、降低血管再造術與心絞痛的風險。

說明

Atorvastatin可作爲飲食控制的輔助治療，降低原發性高膽固醇血症(異型接合子家族型及非家族型高膽固醇血症)及混合型高脂血症(Fredrickson IIa及IIb型)病人的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-膽固醇)、脂蛋白元B (apolipoprotein B)及三酸甘油脂，並且增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-膽固醇)及治療血清三酸甘油脂濃度升高(Fredrickson IV型)的病人，以及對於飲食治療效果不好的原發性β脂蛋白異常血症(Fredrickson III型)的病人。

對於同型接合子家族型高膽固醇血症的病人，當飲食及其他非藥品療法的成效不彰時，atorvastatin也可降低其總膽固醇及低密度膽固醇。

兒童病人(10-17歲)

Atorvastatin可作爲飲食控制的輔助治療，罹患異型接合子家族型高膽固醇血症的男孩和月經初潮後女孩(10-17歲)，如果充分試過飲食療法之後仍有下列現象，可用本品來降低總膽固醇、LDL-膽固醇、脂蛋白元B濃度：

a. LDL-膽固醇仍≧190 mg/dL或
b. LDL-膽固醇仍≧160 mg/dL：
  - 有早發性心血管疾病的家族史或
  - 兒童病人有兩個以上心血管疾病危險因子

在由於高膽固醇血症以致動脈粥樣硬化性血管疾病風險升高的病人，使用降血脂劑應該是多重危險因子介入治療的一部分。除了飲食限制飽和脂肪酸和膽固醇的攝取之外，降血脂劑只有在飲食控制和其他非藥物治療的效果不好時方可使用(參閱**表1摘錄之美國國家膽固醇教育委員會(NCEP)治療指導方針**)。

表1 美國國家膽固醇教育委員會(NCEP)治療指導方針：各種風險病人類別的低密度脂蛋白膽固醇目標與治療性生活方式改變及藥物治療的分界點

風險類別	低密度脂蛋白膽固醇目標 (mg/dL)	需開始治療性生活方式改變的低密度脂蛋白濃度 (mg/dL)	需考慮藥物治療的低密度脂蛋白濃度 (mg/dL)
CHD[a]或風險與CHD等同者 (10年風險>20%)	<100	≧100	≧130 (100-129：可考慮藥物治療)[b]
2個以上危險因子 (10年風險≦20%)	<130	≧130	10年風險 10%-20%：≧130 10年風險<10%：≧160
0-1個危險因子[c]	<160	≧160	≧190 (160-189：可考慮降低低密度脂蛋白藥物)

[a] CHD，冠心病

[b] 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脂及高密度脂蛋白膽固醇爲主的藥物，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。

[c] 幾乎所有具有0-1個危險因子的的人其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目標之後，若三酸甘油脂仍然≧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)就成爲治療的第二目標。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。

開始使用Lipitor治療之前，應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、及三酸甘油脂等血脂狀況。對於三酸甘油脂濃度<400 mg/dL (<4.5 mmol/L)的病人，低密度脂蛋白膽固醇可使用下列公式估計：

低密度脂蛋白膽固醇 = 總膽固醇 – (0.20 × [三酸甘油脂] + 高密度脂蛋白膽固醇)

對於三酸甘油脂濃度>400 mg/dL (>4.5 mmol/L)的病人，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。

Lipitor尚未在以乳糜微粒濃度升高爲主之脂蛋白異常(*Fredrickson* I型及V型)做過研究。

美國國家膽固醇教育計畫對於有高膽固醇血症或早發性心血管疾病家族史的兒童病人的膽固醇濃度分類摘述如下：

分類	總膽固醇(mg/dL)	低密度脂蛋白膽固醇(mg/dL)
可接受	<170	<110
邊緣	170-199	110-129
過高	≧200	≧130

2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

一般 – 使用 atorvastatin 治療之前，必須嘗試用適當的飲食控制、運動，以及肥胖的病人減重等方法，來控制高膽固醇血症，並且治療其他潛在的疾病。病人在atorvastatin治療期間，仍須接受標準的降膽固醇飲食治療。劑量範圍是atorvastatin 10-80 mg，每日服用一次。服藥時間早晚不拘，隨餐或空腹均可。起始劑量和維持劑量應根據病人LDL-膽固醇的基礎值、治療目標與治療成效個別調整(參閱**指導方針**)。開始atorvastatin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。

如果病人同時使用會使atorvastatin血中曝藥量升高之具有交互作用性的藥物，atorvastatin起始劑量應爲每日一次10毫克，並可能須考慮將最高劑量降至80毫克以下。在某些情況下或可考慮降低劑量，如果無法降低劑量，可考慮暫時停藥(參見**藥品交互作用**)。

原發性高膽固醇血症及混合型高脂血症 – 大多數病人用atorvastatin 10 mg每日服用一次的劑量就控制得很好。明顯的治療效果在兩週之內出現，而最大的治療效果通常在四週之內出現。在長期治療期間仍持續這種治療效果。

同型接合子家族型高膽固醇血症 – 一項針對同型接合子家族型高膽固醇血症病人服用本品的恩慈使用研究顯示，大多數病人對atorvastatin 80 mg具有降低LDL膽固醇大於15%以上(18-45%)的療效反應。

異型接合子家族型高膽固醇血症兒童病人(10-17歲) – 建議起始劑量爲10 mg/日，最高建議劑量爲20 mg/日(大於20 mg的劑量未曾在此病人群中做過研究)，且應根據治療目標個別調整劑量(參閱現行的**美國國家膽固醇教育委員會(NCEP)兒科組指導方針，臨床藥理學及適應症**)，應間隔4週或更久做一次劑量調整。

肝功能不全病人之使用 – [參閱**禁忌(4)**及**警語及注意事項(5.2)**]。

腎功能不全病人之使用 – 腎臟疾病不會影響atorvastatin的血漿濃度，也不會影響它降低 LDL-膽固醇濃度的療效。因此，腎功能不全病人無須調整劑量。

老年人之使用 – Atorvastatin的安全性、療效或達成脂質治療目標的情況，在老年病人和所有病人群之間並沒有差別[參閱**臨床藥理學(12.3)**]。

3 劑型與劑量

Lipitor藥錠爲白色的圓形膜衣錠，每錠含有10、20或40毫克的atorvastatin calcium (結晶型)。

4 禁忌

- 有活動性肝病包括肝臟轉胺酶不明原因的持續上升之病人。
- 對本藥任何成分過敏之病人。
- 懷孕[參閱**特殊族群(8.1)**]。
- 哺乳[參閱**特殊族群(8.2)**]。

5 警語及注意事項

5.1 骨骼肌

Lipitor和其他同類藥品都曾有極少數橫紋肌溶解及肌球蛋白尿引起急性腎衰竭的案例報告。腎功能缺損病史可能是發生橫紋肌溶解症的危險因子之一。對此類病人應更加嚴密地監視是否出現骨骼肌方面的影響。

和其它statin類藥物一樣，atorvastatin偶爾也會引發肌肉病變，其定義爲肌肉疼痛或肌肉無力，同時肌氨酸磷酸激酶(creatine phosphokinase，CPK)的濃度上升超過正常值上限10倍。將高劑量的atorvastatin與某些藥物併用，如cyclosporine和強力的細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)抑制劑(如clarithromycin、itraconazole及HIV和HCV蛋白酶抑制劑)，會升高發生肌肉病變/橫紋肌溶解的風險。

使用statin伴有罕見的免疫引起肌肉壞死之肌肉病變(IMNM, immune-mediated necrotizing myopathy)，一種自體免疫肌肉病變的相關報導。免疫引起之肌肉壞疽病變的特徵是近側肌肉無力與血漿肌氨酸激酶昇高，即使停用statin仍持續昇高；同時肌肉切片顯示肌肉壞死之肌肉病變而沒有顯著的發炎現象。投予免疫抑制劑可改善病情。

當病人出現瀰漫性肌肉疼痛、肌肉壓痛或無力，及/或CPK明顯升高時，應考慮肌肉病變。應告訴病人，若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，或停用Lipitor後，肌肉的徵候與症狀持續時，應該立即通報醫師。當CPK濃度明顯上升，或者確定或懷疑有肌肉病變時，應停止Lipitor治療。

此類藥品與表2所列藥物一起使用期間，發生肌肉病變的危險性會增加。醫師在考慮併用Lipitor與這些藥物中的任一種藥物的療法時，應仔細衡量其利弊得失，並在治療期間小心監測病人是否出現肌肉疼痛、壓痛或肌肉無力等徵候或症狀，特別是在治療初期的幾個月內，以及調高任一藥品劑量期間。Atorvastatin與前述藥品併用時，應考慮較低的起始與維持劑量[參閱**藥品交互作用(7)**]。在這種情況，可考慮定期監測肌氨酸磷酸激酶(CPK)，但這種監測並不能預防嚴重肌肉病變的發生。

會發生交互作用之藥物的處方資訊如表2所示[參閱**用法用量(2)**、**藥品交互作用(7)**、和**臨床藥理學(12.3)**]。

表2. 會升高發生肌肉病變/橫紋肌溶解之風險的藥物交互作用

會發生交互作用的藥物	處方建議
Cyclosporine、tipranavir加ritonavir、glecaprevir加pibrentasvir、letermovir (併用cyclosporine時)	避免使用atorvastatin
Clarithromycin、itraconazole、saquinavir加ritonavir*、darunavir加ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir加ritonavir、elbasvir加grazoprevir、letermovir	每日劑量勿超過atorvastatin 20毫克
Nelfinavir	每日劑量勿超過atorvastatin 40毫克

[#] 臨床意義請參閱**藥品交互作用**。
[a] 每天一次
[b] 每天二次
[c] 單一劑量

13 臨床前毒理學

13.1 致癌性、致突變性及損害生育力

一項爲期兩年的致癌性研究對大鼠投予atorvastatin 10、30、100 mg/kg/天的劑量，結果在接受高劑量的母鼠肌肉發現兩種罕見的腫瘤：一隻罹患横紋肌肉瘤，另一隻罹患纖維肉瘤。這個劑量代表血漿AUC (0-24)值約爲人類口服80 mg後平均血漿藥品暴露量的16倍。

一項爲期兩年的致癌性研究對小鼠投與atorvastatin 100、200、400 mg/kg/天，結果顯示接受高劑量的公鼠肝細胞腺癌顯著增多，接受高劑量的母鼠發生肝癌也顯著增多。這些現象發生在血漿AUC (0-24)值約爲人類口服80 mg後平均血漿藥品暴露量的6倍。

Atorvastatin無論是否經過代謝活化，在下列四種體外試驗都沒有導致突變或使染色體斷裂的可能：利用鼠傷寒桿菌(*Salmonella typhimurium*)及大腸桿菌(*Escherichia coli*)進行的Ames氏試驗，利用中國田鼠肺細胞進行的HGPRT正向突變檢測，以及利用中國倉鼠肺細胞進行的染色體結構變異測試。Atorvastatin在活體內小鼠微核(micronucleus)測試中亦呈陰性。

在雌性大鼠中，劑量高達225 mg/kg (56倍於人體曝藥量)時，atorvastatin未對生殖力造成不良作用。在雄性大鼠進行的研究顯示高達atorvastatin 175 mg/kg的劑量(人類暴露量的15倍)對其生殖能力沒有影響。10隻大鼠接受atorvastatin 100 mg/kg/天(人類服用80 mg之AUC的16倍)治療3個月後，有2隻出現附睪發育不全及無精液症；在30和100 mg/kg/天的劑量下，睪丸的重量明顯減輕；在100 mg/kg/天的劑量下，附睪的重量也減輕。雄大鼠在交配前11週開始接受atorvastatin 100 mg/kg/天之劑量，結果精子活動力和精細胞頭濃度降低，不正常的精子增多。對狗投予atorvastatin 10、40或120 mg/kg/天之劑量二年，對其精液參數或生殖器官組織病理學未產生不良影響。

14 臨床研究

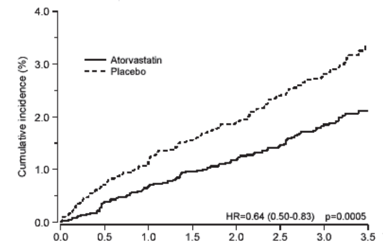
14.1 預防心血管疾病

盎格魯 - 斯堪的那維亞心臟結果試驗(ASCOT)研究在10,350名40-80歲(平均63歲)，未曾發生過心肌梗塞，血漿總膽固醇<251 mg/dl (6.5 mmol/l)的高血壓病人中，Lipitor (atorvastatin calcium)對於致死性和非致死性冠心病的影響。此外，所有的病人至少有三個心血管疾病危險因子如下：男性(81.1%)、年齡超過55歲(84.5%)、吸煙(33.2%)、糖尿病(24.3%)、一等親有冠心病的病史(26%)、總膽固醇與高密度脂蛋白的比值超過6 (TC：HDL >6，14.3%)、周邊血管疾病(5.1%)、左心室肥大(14.4%)、以前發生過腦血管事件(9.8%)、特定的心電圖異常(14.3%)、蛋白尿/白蛋白尿(62.4%)。在這個雙盲安慰劑對照試驗中，病人接受降血壓治療(目標血壓值：非糖尿病病人<140/90 mmHg，糖尿病病人<130/80 mmHg)，並被分成兩組，一組接受Lipitor每天10 mg (n=5168)，一組接受安慰劑(n=5137)。利用共變項適應方法，將已招收病人的九種基線特徵分佈列入考慮，使這些特徵在各組間的不平衡減到最小。這些病人的追蹤時間中位數是3.3年。

Lipitor每天10 mg對血脂的效果與先前的臨床試驗結果相似。

Lipitor顯著降低冠狀動脈事件[致死性冠心病(安慰劑組46次，Lipitor組40次)或非致死性心肌梗塞(安慰劑組108次，Lipitor組60次)的發生率，相對風險降低36% [(根據發生率：Lipitor組爲1.9%，安慰劑組爲3.0%，p=0.0005 (參閱**圖1**)]。不論年齡、吸煙與否、肥胖、有無腎功能障礙，風險降低都是一致的。無論低密度脂蛋白濃度的基線值爲何，Lipitor都有效。由於事件不多，就女性來説尚無確定的結果。

圖1 Lipitor 10 mg/天對非致死性心肌梗塞或冠心病死亡累積發生率的影響(ASCOT-LLA研究)



Lipitor也使血管重建手術的相對風險顯著降低42% (Lipitor發生率爲1.4%，安慰劑爲2.5%)。雖然致死性和非致死性中風的減少未達預定的有意義水準(p=0.01)，但觀察到一個有利的趨勢，相對風險降低26% (發生率爲Lipitor組1.7%，安慰劑組2.3%)。在兩組之間，心血管死亡(p=0.51)或非心血管死亡(p=0.17)都沒有有意義的差異。

在Atorvastatin糖尿病協同試驗(CARDS)，研究以2838名受試者(94%是白人，68%是男性)爲樣本，評估Lipitor (atorvastatin calcium)對心血管疾病(CVD)療效指標的影響。這些病人的年齡爲40-75歲，根據WHO標準患有第二型糖尿病，以前沒有心血管疾病的病史，低密度脂蛋白(LDL) ≦160 mg/dL，三酸甘油脂(TG) ≦600 mg/dL；除了糖尿病之外，還有一個以上的危險因子：吸煙(23%)、高血壓(80%)、視網膜病變(30%)、微白蛋白尿(9%)或巨白蛋白尿(3%)。該研究沒有收納接受血液透析的病人。在這個多中心、安慰劑對照、雙盲臨床試驗，受試者以一比一(1:1)的比例隨機接受Lipitor每天10 mg (n=1429)或安慰劑(n=1411)治療，追蹤期中位數是3.9年。主要療效指標是出現下列任何一種重大心血管事件：心肌梗塞、急性冠心病死亡、不穩定型心絞痛、冠狀血管重建或中風。主要分析是首次發生主要療效指標的時間。

受試者的基線特徵如下：平均年齡62歲，HbA$_{1c}$ 7.7%，低密度脂蛋白膽固醇中位數120 mg/dL，總膽固醇中位數207 mg/dL，三酸甘油脂中位數151 mg/dL，高密度脂蛋白膽固醇中位數52 mg/dL。

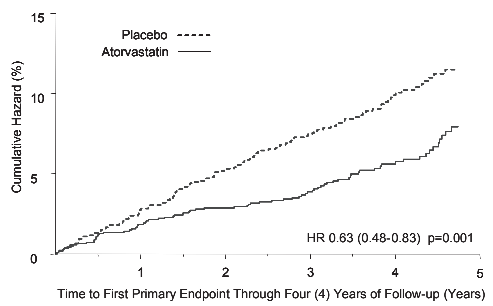
Lipitor 10 mg/天對血脂濃度的療效與先前的臨床試驗結果類似。

Lipitor顯著降低重大心血管事件(主要療效指標事件)的發生率(Lipitor組83次，安慰劑組127次)，相對風險降低37%，HR 0.63，95% CI (0.48, 0.83)(p=0.001)(參閱**圖2**)。不拘年齡、性別或基線血脂濃度爲何，Lipitor均有效。

Lipitor使中風的風險顯著降低48% (Lipitor組21次，安慰劑組39次)，HR 0.52，95% CI (0.31,0.89)(p=0.016)；心肌梗塞的風險降低42% (Lipitor組38次，安慰劑組64次)，HR 0.58，95.1% CI (0.39, 0.86) (p=0.007)。在兩組之間，心絞痛、血管重建及急性冠心病死亡沒有顯著差異。

Lipitor組有61例死亡，安慰劑組有82例死亡(HR 0.73，p=0.059)。

圖2 在CARDS研究中，Lipitor 10 mg/天對發生重大心血管事件(心肌梗塞、急性CHD死亡、不穩定型心絞痛、冠狀動脈重建、或中風)時間的影響



14.2 高膽固醇血症及混合型高脂血症

Lipitor可降低高脂血症(異型接合子家族型及非家族型)及混合型血脂異常(*Fredrickson* IIa及IIb型)病人的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、極低密度脂蛋白膽固醇、脂蛋白元B及三酸甘油脂，並提升高密度脂蛋白膽固醇。治療效果在二週內便會出現，最大治療效果通常於4週內出現，在長期治療期間這種治療效果仍持續存在。

Lipitor對多種高脂血症病人群都有效，包括伴有或沒有高三酸甘油脂，男性和女性，及老年人都有效。

兩項對高脂血症進行的多中心、安慰劑對照、劑量反應研究顯示，Lipitor每天一次投與六週可顯著降低總膽固醇(TC)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、脂蛋白元B (apo B)及三酸甘油脂(TG)。(匯集的結果列於表6)。

表6. 用於原發性高膽固醇血症病人的劑量反應(校正後自基線值變化百分比的平均值)[a]

劑量	N	TC	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	Non-HDL-C/HDL-C
安慰劑	21	4	4	3	10	-3	7
10	22	-29	-39	-32	-19	6	-34
20	20	-33	-43	-35	-26	9	-41
40	21	-37	-50	-42	-29	6	-45
80	23	-45	-60	-50	-37	5	-53

[a] 從兩項劑量反應研究匯集之結果

在從24項對照性試驗匯集的Fredrickson IIa與IIb型高脂蛋白血症(hyperlipoproteinemia)病人中，Lipitor 10、20、40和80 mg造成的高密度脂蛋白膽固醇自基線值變化百分比中位數(第25百分位數，第75百分位數)分別是6.4 (-1.4，14)、8.7 (0，17)、7.8 (0，16)和5.1 (-2.7，15)。此外，對匯集資料的分析證明總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂、總膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇、及低密度脂蛋白膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇也顯著降低。

三項多中心雙盲研究比較Lipitor與其他statin類藥物對高脂血症病人的療效。隨機分配後，病人接受Lipitor每天10 mg或固定劑量之對照劑治療16週(表7)。

表7. 終點時自基線值變化百分比的平均值(雙盲、隨機、活性藥品對照試驗)

治療 (每日劑量)	N	Total-C	LDL-C	Apo B	TG	HDL-C	Non HDL-C/HDL-C
研究1							
Lipitor 10 mg	707	-27[a]	-36[a]	-28[a]	-17[a]	+7	-37[a]
Lovastatin 20 mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
差異之95% CI[1]		-9.2, -6.5	-10.7, -7.1	-10.0, -6.5	-15.2, -7.1	-1.7, 2.0	-11.1, -7.1
研究2							
Lipitor 10 mg	222	-25[b]	-35[b]	-27[b]	-17[b]	+6	-36[b]
Pravastatin 20 mg	77	-17	-23	-17	- 9	+8	-28
差異之95% CI[1]		-10.8, -6.1	-14.5, -8.2	-13.4, -7.4	-14.1, -0.7	-4.9, 1.6	-11.5, -4.1
研究3							
Lipitor 10 mg	132	-29[c]	-37[c]	-34[c]	-23[c]	+7	-39[c]
Simvastatin 10 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
差異之95% CI[1]		-8.7, -2.7	-10.1, -2.6	-8.0, -1.1	-15.1, -0.7	-4.3, 3.9	-9.6, -1.9

[1] 對HDL-C以外的所有參數來説，治療間差異95% CI的負值表示對Lipitor有利；對HDL-C來説，正值表示對Lipitor有利。倘若範圍不含0，表示有統計上顯著的差異。

[a] 有意義差異於lovastatin，ANCOVA，p ≦0.05

[b] 有意義差異於pravastatin，ANCOVA，p ≦0.05

[c] 有意義差異於simvastatin，ANCOVA，p ≦0.05

表7所列各種藥物間之血脂療效差異於臨床結果的影響不明。表7沒有Lipitor 10 mg與高劑量lovastatin、pravastatin和simvastatin比較的資料。此表所摘錄在各研究比較的藥品未必能互換。

14.3 高三酸甘油脂血症

在數個臨床試驗中，共有64名獨立型高三酸甘油脂血症(*Fredrickson* IV型)病人接受治療，他們對Lipitor的反應列於下表(表8)。這些接受Lipitor治療者的基線三酸甘油脂濃度中位數(最小值，最大值)是565 (267-1502)。

表8. 獨立型三酸甘油脂升高之聯合病人自基線值變化百分比的中位數(最小值，最大值)

	安慰劑 (N=12)	Atorvastatin 10 mg (N=37)	Atorvastatin 20 mg (N=13)	Atorvastatin 80 mg (N=14)
三酸甘油脂	-12.4 (-36.6, 82.7)	-41.0 (-76.2, 49.4)	-38.7 (-62.7, 29.5)	-51.8 (-82.8, 41.3)
總膽固醇	-2.3 (-15.5, 24.4)	-28.2 (-44.9, -6.8)	-34.9 (-49.6, -15.2)	-44.4 (-63.5, -3.8)
LDL-C	3.6 (-31.3, 31.6)	-26.5 (-57.7, 9.8)	-30.4 (-53.9, 0.3)	-40.5 (-60.6, -13.8)
HDL-C	3.8 (-18.6, 13.4)	13.8 (-9.7, 61.5)	11.0 (-3.2, 25.2)	7.5 (-10.8, 37.2)
VLDL-C	-1.0 (-31.9, 53.2)	-48.8 (-85.8, 57.3)	-44.6 (-62.2, -10.8)	-62.0 (-88.2, 37.6)
非HDL-C	-2.8 (-17.6, 30.0)	-33.0 (-52.1, -13.3)	-42.7 (-53.7, -17.4)	-51.5 (-72.9, -4.3)

14.4 β脂蛋白異常血症

一項包含16名β脂蛋白異常血症(*Fredrickson* III型)病人(基因型：14人apo E2/E2，2人apo E3/E2)的開放性交叉試驗結果列於下表(表9)。

表9. 包含16名β脂蛋白異常血症(*Fredrickson* III型)病人的開放性交叉試驗

	基線值中位數 (最小值，最大值) (mg/dL)	%變化中位數(最小值，最大值)	
		Atorvastatin 10 mg	Atorvastatin 80 mg
總膽固醇	442 (225, 1320)	-37 (-85, 17)	-58 (-90, -31)
三酸甘油脂	678 (273, 5990)	-39 (-92, -8)	-53 (-95, -30)
IDL-C + VLDL-C	215 (111, 613)	-32 (-76, 9)	-63 (-90, -8)
非HDL-C	411 (218, 1272)	-43 (-87, -19)	-64 (-92, -36)

14.5 同型接合子家族型高膽固醇血症

一項無對照組的研究中，29名6歲-37歲的同型接合子家族型高膽固醇血症病人接受每日最高劑量20-80 mg的Lipitor治療。在此研究中，低密度脂蛋白膽固醇平均降低18%。25名低密度脂蛋白膽固醇降低病人的平均治療反應是20% (範圍7-53%，中位數24%)，其餘4名病人的低密度脂蛋白膽固醇則升高7-24%。在這29名病人中，5人沒有低密度脂蛋白受體功能。在這5名沒有受體的病人中，2人還有門腔靜脈分流(portacaval shunt)與低密度脂蛋白膽固醇也未有意義地降低；其餘3人低密度脂蛋白膽固醇平均降低22%。

14.6 異型接合子家族型高膽固醇血症兒童病人

在一項後面接續一開放性治療期的雙盲、安慰劑對照研究中，187名10歲-17歲(平均14.1歲)，患有異型接合子家族型高膽固醇血症(HeFH)或嚴重高膽固醇血症的男孩和月經初潮後的女孩隨機接受Lipitor (n=140)或安慰劑(n=47)治療26週，然後全部再接受Lipitor治療26週。該研究的納入標準爲(1)低密度脂蛋白膽固醇濃度的基礎值≧190 mg/dL，或(2)低密度脂蛋白膽固醇濃度的基礎值≧160 mg/dL且有家族型高膽固醇血症的家族史，或一等親或二等親有確定的早發性心血管疾病。基線低密度脂蛋白膽固醇濃度的平均值爲Lipitor組218.6 mg/dL (範圍：138.5-385.0 mg/dL)，安慰劑組230.0 mg/dL (範圍：160.0-324.5 mg/dL)。Lipitor的劑量(每天一次)最初4週是10 mg，如果低密度脂蛋白膽固醇濃度>130 mg/dL，則調高至20 mg。接受Lipitor治療的病人在雙盲期第4週之後有78人(55.7%)需要將劑量調高至20 mg。

在26週的雙盲期間，Lipitor有意義地降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂及脂蛋白元B的血漿濃度(參閱**表10**)。

表10. Lipitor對於患有異型接合子家族型高膽固醇血症或嚴重高膽固醇血症的青春期男女的降血脂效果(意圖治療群體中終點時自基線值變化百分比的平均值)

劑量	人數	總膽固醇	低密度脂蛋白膽固醇	高密度脂蛋白膽固醇	三酸甘油脂	脂蛋白元B
安慰劑	**47**	**-1.5**	**-0.4**	**-1.9**	**1.0**	**0.7**
Lipitor	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

Lipitor組在26週雙盲期間達到的低密度脂蛋白膽固醇濃度平均值爲130.7 mg/dL (範圍：70.0-242.0 mg/dL)，安慰劑組爲228.5 mg/dL (範圍：152.0-385.0 mg/dL)。

也曾在一項爲期三年的開放性、非對照試驗中進行atorvastatin的研究，該研究納入163位10歲至15歲HeFH病人(82位男孩，81位女孩)。所有病人均依據基因分析且在臨床上診斷患有HeFH (若未依據家族病史確診)，其中高加索人約占98%，黑人或亞洲人占不到1%。基準時平均LDL-C爲232 mg/dL。Atorvastatin的起始劑量爲每天一次10 mg，並調整劑量至達到LDL-C <130 mg/dL之目標。試驗中的各年齡群組間LDL-C相較於基準的降低程度基本一致，且與之前成人和兒童安慰劑對照試驗的臨床試驗資料符合。

在兒童期接受Lipitor治療對於降低成人期罹病率與死亡率的長期療效尚未確立。

儲存

請置於30ºC下儲存。

儲存期限請參閱外盒標示。

版本：USPI 201911-2

製造廠：Pfizer Pharmaceuticals LLC
地　址：Km 1.9, Road 689, Vega Baja, 00693 Puerto Rico
包裝廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH
地　址：Betriebsstätte Freiburg, Mooswaldallee 1 , 79090 Freiburg, Germany
藥　商：輝瑞大藥廠股份有限公司
地　址：台北市信義區松仁路100號42、43樓

Lopinavir加ritonavir、simeprevir、纖維酸鹽衍生物、erythromycin、azole類抗黴菌劑、niacin的脂質調整劑量、colchicine	小心使用，使用最低必要劑量

* 使用最低必要劑量(12.3)

病人若發生與肌肉病變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(例如嚴重的急性感染，低血壓，重大手術，外傷，嚴重的代謝、內分泌和電解質障礙，以及控制不良的癲癇發作)，必須暫停或終止Lipitor治療。

5.2 肝功能障礙

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。

Statin類藥物，和其他降血脂藥物一樣，服用後曾有肝功能生化檢查異常的報告。在臨床試驗約有0.7%服用atorvastatin的病人出現氨基轉移酵素的血清濃度持續升高的現象(兩次或多次超過正常值上限[ULN]的3倍)。這些異常的發生率在atorvastatin 10、20、40及80 mg的劑量下分別是0.2%、0.2%、0.6%及2.3%。

在臨床試驗中有一名病人出現黃疸。其他病人發生的肝功能指數(LFT)的上升則未伴隨黃疸或其他臨床徵候或症狀。降低劑量、中斷服藥或停藥之後，氨基轉移酵素的濃度便下降回到或接近治療前的水平，沒有後遺症。在30名肝功能指數持久升高的病人中，有18人以減量的Lipitor繼續治療。

在開始Lipitor治療前，應做肝臟酵素檢測，之後依臨床需要再重覆檢測。目前罕有上市後病人服用statin，包括atorvastatin，發生致死與非致死性肝衰竭的案例報導。倘若使用Lipitor出現嚴重肝損傷且併有臨床症狀與或膽紅素增高或黃疸出現時，應立即停止治療。倘若無法找出其他病因時，勿再開始使用Lipitor。

Lipitor應慎用於大量飲酒及/或曾經罹患肝病的病人。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Lipitor [參閱**禁忌(4)**]。

5.3 內分泌功能

醣化血色素(HbA1c)上升：病人接受HMG-CoA還原酶抑制劑(statin類藥品)治療後，曾有醣化血紅素及/或空腹血漿血糖值上升的情況。

Statin類藥物會干擾膽固醇合成，理論上可能會減少腎上腺及/或性腺類固醇的製造。臨床研究已證實Lipitor不會降低血漿皮質醇(cortisol)基礎濃度，也不會減少損害腎上腺儲量(adrenal reserve)。Statin類藥物對男性生殖能力的影響尚未在人數充分的病人中進行研究。對停經前婦女腦下腺 - 性腺軸的影響(如果有的話)不明。Statin類藥物若與可能會降低內源性類固醇荷爾蒙濃度或活性的藥品(例如ketoconazole、spironolactone、cimetidine)同時投藥需謹慎。

5.4 中樞神經系統毒性

一隻接受atorvastatin 120 mg/kg/天治療3個月的母狗發生腦出血。另一隻母狗接受11週，劑量逐步調高到280 mg/kg/天之治療後，在垂死狀況下被處死，結果觀察到腦出血與視神經形成空泡。Atorvastatin 120 mg/kg造成的全身暴露量大約是人類服用最大劑量80 mg/天的血漿濃度時間曲線下面積(AUC，0-24小時)的16倍。在一項爲期兩年的研究中，有兩隻公狗各發生一次強直性痙攣(一隻接受atorvastatin 10 mg/kg/天，另一隻接受atorvastatin 120 mg/kg/天)。在接受劑量高達400 mg/kg/天處置長期達2年的小鼠或在接受劑量高達100 mg/kg/天的大鼠中均未觀察到中樞神經系統病灶。這些劑量分別是人類服用最高建議劑量80 mg/天的AUC (0-24)的6-11倍(小鼠)及8-16倍(大鼠)。

曾在接受其他HMG-CoA還原酶抑制劑治療的狗觀察到中樞神經系統血管病灶，其特徵是血管周圍出血、水腫及單核細胞浸潤血管周圍間隙。一種化學結構類似atorvastatin的HMG-CoA還原酶抑制劑曾在造成的血漿濃度約比人類服用最高建議劑量的平均藥品濃度高30倍的劑量下，以一種與劑量相關的方式，使臨床上正常的狗發生視神經變性(視網膜膝狀體纖維瓦勒氏變性[Wallerian degeneration])。

5.5 使用於近期中風或TIA病人

在一項積極降低膽固醇濃度之中風預防(SPARCL)試驗，針對過去6個月內曾發生中風或TIA之4,731位無CHD之受試者投予Lipitor 80毫克相較於安慰劑，其事後分析顯示，Lipitor 80毫克組的出血性中風發生率高於安慰劑組(55，2.3% atorvastatin相較於33，1.4%安慰劑；HR：1.68，95% CI：1.09，2.59；p=0.0168)。治療組間的致死出血性中風發生率相近(atorvastatin和安慰劑組比值分別爲17和18)。Atorvastatin組(38，1.6%)的非致死出血性中風發生率顯著高於安慰劑組(16，0.7%)。在進入試驗時部分基準期特性包括出血性和腔隙性中風與atorvastatin組有較高的出血性中風發生率相關[參閱**不良反應(6.1)**]。

6 不良反應

下列嚴重不良反應在本仿單的其它段落中有較爲詳盡的說明：

橫紋肌溶解與肌肉病變[參閱**警語及注意事項(5.1)**]

肝臟酵素異常[參閱**警語及注意事項(5.2)**]

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的進行條件有很大的差異，因此，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率相比較，可能也無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

在涵蓋16,066位(8755位使用Lipitor，7311位使用安慰劑；年齡範圍爲10-93歲，39%爲女性，91%爲高加索人，3%爲黑人，2%爲亞洲人，4%爲其他種族)中位治療期間爲53週之病人的Lipitor安慰劑對照性臨床試驗資料庫中，接受Lipitor治療的病人有9.7%因發生不良反應(不考慮導因)而停藥，在接受安慰劑治療的病人中則有9.5%。在接受Lipitor治療的病人中，最常導致停藥且發生率高於安慰劑組的五種不良反應爲：肌痛(0.7%)、腹瀉(0.5%)、噁心(0.4%)、丙胺酸轉胺酶升高(0.4%)、以及肝臟酵素升高(0.4%)。

在安慰劑對照試驗的Lipitor治療組中(n=8755)，最常見於報告的不良反應(不考慮導因)(發生率≥2%且高於安慰劑組)爲鼻咽炎(8.3%)、關節痛(6.9%)、腹瀉(6.8%)、四肢疼痛(6.0%)、以及尿道感染(5.7%)。

在七項安慰劑對照試驗的Lipitor治療組中(n=8755)，通報率≥2%且高於安慰劑組的臨床不良反應(不考慮導因)的發生頻率如表3所示。

表3. 在使用任何劑量之Lipitor治療的病人中，發生率≥2%且高於安慰劑組的臨床不良反應(不考慮導因)(病人比例[%])

不良反應*	任何劑量 N=8755	10毫克 N=3908	20毫克 N=188	40毫克 N=604	80毫克 N=4055	安慰劑 N=7311
鼻咽炎	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2
關節痛	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
腹瀉	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
四肢疼痛	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
尿道感染	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
消化不良	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
噁心	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
肌肉骨骼疼痛	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
肌肉痙攣	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
肌痛	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
失眠	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
咽喉疼痛	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

* 在任何劑量中之發生率≥2%且高於安慰劑組的不良反應

在安慰劑對照研究中見於報告的其它不良反應包括：

全身：不適、發燒；消化系統：腹部不適、打嗝、脹氣、肝炎、膽汁鬱積；肌肉骨骼系統：肌肉骨骼疼痛、肌肉疲勞、頸部疼痛、關節腫脹；代謝與營養系統：轉胺酶升高、肝功能試驗異常、血中鹼性磷酸酶升高、肌酸酐磷酸激酶升高、高血糖；神經系統：夢魘；呼吸系統：鼻出血；皮膚及附屬組織：蕁麻疹；特殊感官：視覺模糊、耳鳴；泌尿生殖系統：白血球尿液檢查呈陽性反應。

盎格魯 - 斯堪的那維亞心臟結果試驗(ASCOT)

在ASCOT中[參閱**臨床研究(14.1)**]，10,305名病人(年齡範圍爲40-80歲，19%爲女性；94.6%爲高加索人，2.6%爲非洲人，1.5%爲南亞人，1.3%爲混血/其他種族)分別接受Lipitor每天10 mg (n=5,168)或安慰劑(n=5,137)治療。在中位數3.3年的追蹤期間，Lipitor治療組與安慰劑組的安全性和耐受性相當。

Atorvastatin糖尿病協同研究(CARDS)

在CARDS中[參閱**臨床研究(14.1)**]，2838名第二型糖尿病病人(年齡範圍爲39-77歲，32%爲女性；94.3%爲高加索人，2.4%爲南亞人，2.3%爲非裔加勒比人，1.0%爲其他種族)接受Lipitor每天10 mg (n=1428)或安慰劑(n=1410)治療。在中位數3.9年的追蹤期內，兩組的不良反應總發生率和嚴重不良反應並無差異。沒有橫紋肌溶解之病例報告。

積極降低膽固醇之中風預防(SPARCL)研究

在針對4,731名無臨床上明顯之CHD但在先前6個月內曾發生中風或暫時性腦缺血發作(TIA)的受試者(年齡範圍爲21-92歲，40%爲女性；93.3%爲高加索人，3.0%爲黑人，0.6%爲亞洲人，3.1%爲其他種族)使用Lipitor 80毫克(n=2365)或安慰劑(n=2366)治療，且中位追蹤時間爲4.9年的SPARCL研究中，atorvastatin治療組中的肝臟轉胺酶持續升高(在4-10天內有兩次檢測結果≥3 x ULN)的發生率(0.9%)要高於安慰劑組(0.1%)。CK升高(>10 x ULN)的病例極爲少見，但atorvastatin治療組中的發生率(0.1%)也要高於安慰劑組(0.0%)。在atorvastatin治療組與安慰劑組中分別有144名受試者(6.1%)和89名受試者(3.8%)發生被視爲不良反應的糖尿病[參閱**警語及注意事項(5.5)**]。

一項事後分析顯示，和安慰劑相比較，Lipitor 80毫克可降低缺血性中風的發生率(Lipitor治療組，218/2365，9.2%；安慰劑組，274/2366，11.6%)，但會升高出血性中風的發生率(Lipitor治療組，55/2365，2.3%；安慰劑組，33/2366，1.4%)。兩組中的致命性出血性中風的發生率大致相同(Lipitor治療組，17例；安慰劑組，18例)。Atorvastatin組中的非致命性出血性中風的發生率(38例非致命性出血性中風)明顯高於安慰劑組(16例非致命性出血性中風)。進入研究時有出血性中風病史的受試者發生出血性中風的風險較高(Lipitor治療組有7例[16%]，安慰劑組有2例[4%])。

在包含所有導因的死亡率方面，兩個治療組間並無任何明顯差異：Lipitor 80毫克/日治療組中有216例(9.1%)，安慰劑組中有211例(8.9%)。在Lipitor 80毫克治療組中，發生心血管相關死亡之受試者比例的數值(3.3%)要比安慰劑組(4.1%)小。在Lipitor 80毫克治療組中，發生非心血管相關死亡之受試者比例的數值(5.0%)要比安慰劑組(4.0%)大。

源自Lipitor兒童病人臨床試驗之不良反應

一項在10歲至17歲患異型接合子家族型高膽固醇血症(HeFH)男孩和月經初潮後的女孩(總計140人，31%爲女性，92%爲高加索人，1.6%爲黑人，1.6%爲亞洲人，4.8%其他種族)進行的爲期 26 週的對照試驗表明，以每天一次每次10至20毫克Lipitor作爲飲食的輔助治療在降低總膽固醇、LDL-C和apo B濃度方面的安全性和耐受性特徵與安慰劑大體相似[參閱**特殊族群**和**臨床試驗(14.6)**]。

6.2 上市後的不良反應報告

在Lipitor獲得核准後的使用期間曾發現下列不良反應。由於這些反應都是源自不特定大小之族群的主動通報，因此通常無法確實估算其發生頻率或確立其與藥物間的因果關係。

上市後，與Lipitor治療有關的不良反應報告，未列舉於上者(不拘因果關係評估爲何)還包括：過敏性(anaphylaxis)、血管神經性水腫、大泡疹(包括多形性紅斑、Stevens-Johnson症候群、毒性表皮壞死溶解)、橫紋肌溶解、肌炎、疲勞、韌帶斷裂、致死性與非致死性肝衰竭、暈眩、憂鬱、周邊神經病變、胰臟炎和間質性肺病。

使用statin伴有罕見的免疫引起肌肉壞死之肌肉病變(IMNM, immune-mediated necrotizing myopathy)，一種自體免疫肌肉病變的相關報導[參閱**警語及注意事項(5.1)**]。

可逆性認知障礙：曾有罕見的上市後研究顯示，使用statin類藥品與認知功能障礙 (例如：記憶喪失、容易忘記、健忘、記憶損傷、混淆)可能有關。所有statin皆曾有引起認知問題的報導。該等認知功能問題通常是不嚴重的，且於statin停藥後可恢復，其症狀發生及緩解時間不定(症狀發生可爲一天到數年，症狀緩解時間中位數爲3週)。

7 藥品交互作用

在使用statin治療期間，發生肌肉病變的風險會因同時投予下列藥物而升高：fibric acid衍生物、可調節血脂劑量之niacin、cyclosporine或強效CYP 3A4抑制劑(例如：clarithromycin、HIV蛋白質抑制劑與itraconazole) [參閱**警語及注意事項(5.1)**與**臨床藥理(12.3)**]。

7.1 強效 CYP 3A4抑制劑

Lipitor是經由細胞色素P450 3A4代謝。併用Lipitor與強效CYP 3A4抑制劑會導致atorvastatin血漿濃度增加。交互作用的程度與增強的效果視對CYP 3A4的作用不同而不同。

Clarithromycin

和單獨使用Lipitor相較，將Lipitor 80毫克與clarithromycin (500毫克，每天二次)合併投予會使atorvastatin的AUC顯著的升高[參閱**臨床藥理(12.3)**]。因此，服用clarithromycin的病人，當併用Lipitor劑量超過20毫克時應小心[參閱**用法用量(2)**和**警語及注意事項(5.1)**]。

併用蛋白酶抑制劑

Lipitor併用蛋白酶抑制劑，atorvastatin的AUC會顯著的升高[參閱**臨床藥理(12.3)**]。使用tipranavir加ritonavir或glecaprevir加pibrentasvir的病人，應避免併用Lipitor。對病人使用lopinavir加ritonavir或simeprevir時，應使用最低必要的Lipitor劑量。對於使用saquinavir加ritonavir、darunavir加ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir加ritonavir，或elbasvir加grazoprevir，Lipitor的劑量勿超過20毫克。對病人使用nelfinavir時，Lipitor的劑量勿超過40毫克，同時進行緊密的臨床監測[參閱**警語及注意事項(5.1)**]。

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。

Itraconazole

併用Lipitor 40毫克與itraconazole 200毫克時，atorvastatin的AUC會有顯著的升高[參閱**臨床藥理(12.3)**]。因此，使用itraconazole的病人，當併用Lipitor超過20毫克時應小心[參閱**用法用量(2)**與**警語及注意事項(5.1)**]。

7.2 葡萄柚汁

含有一種(含)以上會抑制CYP3A4的成分，會增高atorvastatin的血漿濃度，特別是大量飲用葡萄柚汁(連續每天飲用超過1.2公升)。

7.3 Cyclosporine

Atorvastatin是一種肝臟運輸蛋白的受質，其代謝經由肝臟運輸蛋白OATP1B1。OATP1B1抑制劑(例如：cyclosporine)會增加atorvastatin的生體可用率。和單獨投予Lipitor相較，將atorvastatin 10毫克與cyclosporine 5.2 mg/kg/day合併投予會使atorvastatin的AUC顯著的升高[參閱**臨床藥理(12.3)**]。應避免Lipitor與cyclosporine併用[參閱**警語及注意事項(5.1)**]。

7.4 Letermovir

每天併用atorvastatin 20毫克與letermovir 480毫克會導致atorvastatin的暴露量上升(AUC比值：3.29)[參閱**臨床藥理(12.3)**]。Letermovir會抑制P-gp、BCRP、MRP2、OAT2運輸蛋白的排出作用和肝臟運輸蛋白OATP1B1/1B3的代謝功能，因而增加atorvastatin的暴露量，故每日不可使用超過20毫克的Lipitor。

當letermovir與cyclosporine併用時，由CYP3A和OATP1B1/1B3調節之併用藥物交互作用程度可能會有所不同。對併用letermovir與cyclosporine的病人不建議使用LIPITOR。

7.5 Glecaprevir and Pibrentasvir; Elbasvir and Grazoprevir

併用glecaprevir和pibrentasvir或elbasvir和grazoprevir可能導致atorvastatin的血漿濃度增加和肌肉病變風險升高。

將atorvastatin與glecaprevir和pibrentasvir併用時，造成atorvastatin的血漿濃度增加8.3倍，部分原因爲BCRP，OATP1B1/1B3和CYP3A的抑制作用；因此，不建議在接受併用藥 物的病人中將Lipitor與含有glecaprevir和pibrentasvir的藥品併用。

將elbasvir和grazoprevir與atorvastatin併用時，造成atorvastatin的血漿濃度增加1.9倍，部分原因爲BCRP，OATP1B1/1B3和CYP3A的抑制作用；因此，對於接受含有elbasvir和grazoprevir藥品的併用藥物之病人，每日Lipitor的劑量勿超過20毫克[參閱**警語及注意事項(5.1)**和**參閱臨床藥理(12.3)**]。

7.6 Gemfibrozil

因爲當HMG-CoA還原酶抑制劑併用gemfibrozil時，肌病/橫紋肌溶解的風險會增高，故應避免Lipitor與gemfibrozil併用[參閱**警語及注意事項(5.1)**]。

7.7 其他Fibrates

因爲已知HMG Co-A還原酶抑制劑與其他fibrates併用時，肌病的風險會增高，Lipitor與其他fibrates併用時應小心[參閱**警語及注意事項(5.1)**]。

7.8 Niacin

當Lipitor與niacin併用時會增強骨骼肌作用的風險。如果需併用時，應降低Lipitor的劑量。

7.9 Rifampin或其他細胞色素P450 3A4的誘導劑

將atorvastatin與細胞色素P450 3A4的誘導劑(如efavirenz、rifampin)合併投予會使atorvastatin的血中濃度出現不同程度的降低現象。由於rifampin具有雙重的交互作用機制，因此建議將atorvastatin與rifampin同時投予，因爲於投予rifampin之後再投予atorvastatin曾伴隨出現atorvastatin血中濃度明顯降低的現象。

7.10 Digoxin

將多重劑量Lipitor與digoxin合併投予時，digoxin的穩定狀態血中濃度會增加[參閱**臨床藥理學(12.3)**]。對正在使用digoxin的病人應進行適當的監測。

7.11 口服避孕藥

將Lipitor與口服避孕藥合併投予時，norethindrone與ethinyl oestradiol的血中濃度會出現升高的現象[參閱**臨床藥理(12.3)**]。在選擇口服避孕藥的劑量時，應將這些濃度升高的現象納入考慮。

7.12 Warfarin

對長期使用wafarin治療病人投予Lipitor時，其凝血酶原時間不會受到臨床意義上的影響。

7.13 Colchicine

已有atorvastatin與colchicine併用造成肌病的案例包括橫紋肌溶解的報導。醫師處方atorvastatin併用colchicine時應小心。

8 特殊族群

8.1 懷孕

風險摘要

由於Lipitor使用於孕婦的安全性尚未確證，且懷孕期間使用降血脂藥物並無明顯益處，故本品禁用於懷孕女性。由於HMG-CoA還原酶抑制劑會減少膽固醇合成，且可能減少衍生自膽固醇之其他生物活性物質的合成，故孕婦使用Lipitor可能會對胎兒造成傷害。若發現懷孕，應立即停用Lipitor [參閱**禁忌(4)**]。已發表的有關atorvastatin使用的資料很有限，尚不足以判定重大先天畸形或流產相關風險與藥物相關性。在大鼠和兔子的動物生殖試驗中，依據體表面積(mg/m^2)，分別在使用相當於高達30和20倍於最高人體建議劑量(MRHD)(80 mg)之劑量時，未有證據顯示胚胎 - 胎兒毒性或先天畸形。大鼠在妊娠和哺乳期間接受atorvastatin時，在≥6倍於MRHD之劑量時，觀察到出生後生長與發育減緩(參閱**資料**)。

目前適用族群中重大先天缺陷和流產背景風險估計值未知。在美國一般人口中，臨床證實之懷孕中重大先天缺陷和流產背景風險估計值分別爲2-4%和15-20%。

資料

人體資料

觀察性試驗、統合分析和病例報告中已發表的有關atorvastatin calcium的資料很有限，資料均未顯示重大先天畸形或流產風險的增加。曾有極少數於胎兒時期接觸其他 HMG-CoA還原酶抑制劑後發生先天性畸形的報告。在一項針對約100名使用simvastatin或lovastatin藥物之婦女所進行的前瞻性妊娠追蹤分析中，先天性畸形、自然流產及胎兒死亡/死產的發生率並未超過一般人口中的預期發生率。這些病例數足以排除先天性畸形較背景發生率升高三至四倍以上的風險。在以前瞻方式追蹤懷孕的病例，有89%是在懷孕前開始接受治療，並於第一孕期期間確定懷孕時即停止治療。

動物資料

Atorvastatin會通過大鼠的胎盤，在胎兒肝臟達到的濃度相當於母體血漿濃度。曾以懷孕大鼠和兔子在器官生成階段分別口服投予atorvastatin高達300 mg/kg/天和100 mg/kg/天的劑量。對大鼠投予atorvastatin高達300 mg/kg/天的劑量，或對兔子投予高達100 mg/kg/天的劑量都沒有致畸性。以體表面積(mg/m^2)爲基準計算，這些劑量造成的暴露量大約是MRHD人類暴露量的30倍(大鼠)和20倍(兔子)。大鼠接受母體毒性劑量300 mg/kg時，造成著床後流產增加和胚胎體重減輕。兔子接受母體毒性劑量50和100 mg/kg/天時，造成著床後流產增加，在接受100 mg/kg/天時，造成胚胎體重減輕。

一項研究從大鼠懷孕期第7天直到授乳期第20天(斷奶)投予atorvastatin 20、100或225 mg/kg/天之劑量。母鼠接受觀察到母體毒性的225 mg/kg/天劑量時，其仔鼠出生、出生後第4天、斷奶及斷奶後的存活率降低。接受100 mg/kg/天之母鼠，其仔鼠在直至出生後的21天期間，以及接受225/mg/kg/天之母鼠，其仔鼠在直至出生後第91天期間，均表現出體重減輕。仔鼠發育遲緩(100 mg/kg/天組，迴轉棒性能測試[rotorod performance]；225 mg/kg/天組，聲音驚嚇反射；225 mg/kg/天組，耳翼脫落與眼睛睜開)。依據AUC，這些劑量相當於人類使用MRHD的6倍(100 mg/kg)和22倍(225 mg/kg)。

8.2 哺乳

風險摘要

哺乳期間禁止使用Lipitor [參閱**禁忌(4)**]。目前尚無本藥對於哺乳嬰兒的作用或對於乳汁生成的作用資料。雖然目前並不清楚atorvastatin是否會分泌進入人類的乳汁，但已知同類別藥物中某藥物可少量進入人體乳汁，且已知atorvastatin會出現於大鼠乳汁中。由於可能對於哺乳嬰兒造成嚴重不良反應，應告知母親在Lipitor治療期間不建議哺乳。

8.3 具生育能力的女性和男性

避孕

孕婦投予Lipitor可能會對胎兒造成傷害。建議具生育能力女性在Lipitor治療期間使用有效避孕措施[請參閱**特殊族群(8.1)**]。

8.4 兒童使用

異型接合子家族型高膽固醇血症(HeFH)

在進行一項充分的飲食治療試驗後，在10歲至17歲患有HeFH之兒童病人中進行的研究已證實Lipitor作爲飲食輔助治療以降低總膽固醇、LDL-C、和apo B濃度的安全性和療效。

- LDL-C ≥190 mg/dL，或
- LDL-C ≥160 mg/dL 且
  - o 具有FH家族病史或一等親或二等親早期發生心血管疾病(CVD)，或
  - o 具有二項或更多項心血管疾病(CVD)危險因子

Lipitor使用於此適應症的支持證據如下[參閱**用法用量(2)**、**不良反應(6.1)**、**臨床藥理學(12.3)**、和**臨床試驗(14.6)**]：

- 曾在187位10歲至17歲男孩和月經初潮後女孩中進行了一項6個月的安慰劑對照臨床試驗。病人每天接受10毫克或20毫克Lipitor的不良反應資料與接受安慰劑的病人大體相似。在此項有限的對照試驗中，未觀察到對於男孩生長或性成熟或對於女孩月經週期長度的顯著作用。
- 在一項爲期三年的開放性非對照試驗中，納入了163位10至15歲HeFH兒童病人，並調整劑量至達到LDL-C <130毫克/分升之目標。儘管非對照試驗設計的限制，Lipitor在降低LDL-C方面的安全性和療效仍與成人病人中的觀察到的資料基本一致。

適用於兒童病人時，應向月經初潮後女孩建議進行避孕[參閱**特殊族群(8.1)**、**(8.3)**]。

於兒童時期開始Lipitor治療以降低成人發病率和死亡率的長期療效尚未確證。

Lipitor用於未滿10歲HeFH兒童病人的安全性和療效尚未確證。

同型接合子家族型高膽固醇血症(HoFH)

曾在一個同型接合子家族型高膽固醇血症病人的非對照性試驗中評估以高達Lipitor 80 mg/天的劑量治療一年的臨床效果，其中包含8名兒童病人[參閱**臨床藥理學(12.3)**，**臨床研究(14.5)**]。

8.5 老年人使用

在39,828位於臨床研究期間接受Lipitor治療的病人中，有15,813位(40%)的年齡≥65歲，並有2,800位(7%) ≥75歲。這些受試者與較年輕的受試者之間在安全性或有效性方面皆未出現任何整體性的差異，其它見於報告的臨床經驗也未發現老年人與較年輕之病人的療效反應有任何差異，但不能排除有些年紀較大的成人對藥物較爲敏感的可能性。由於年長(≥65歲)是肌肉病變的促發因子之一，因此對老年人處方Lipitor時應謹慎。

8.6 肝功能不全病人

Lipitor禁用於活動性肝病病人，包括肝臟轉胺酶不明原因持續升高的病人[參閱**禁忌(4)**及**臨床藥理學(12.3)**]。

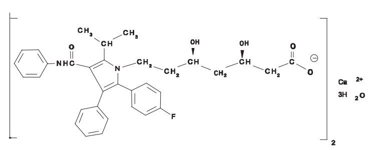
10 過量

Atorvastatin過量沒有特定的治療方法，必須依照病人的症狀加以治療，必要時可使用支持性療法。由於atorvastatin與血漿蛋白質的結合率非常高，故推測血液透析無法明顯增加atorvastatin的清除率。

11 性質

Lipitor (atorvastatin calcium)是一種合成降血脂劑，其爲3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)還原酶的抑制劑。此種酵素催化HMG-CoA轉變爲mevalonate的轉化反應，而該轉化反應乃是膽固醇生合成的早期步驟，也是速率決定步驟。

Atorvastatin calcium的化學名爲[R-(R*, R*)]-2-(4-fluorophenyl)-β, δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1) trihydrate。Atorvastatin calcium的分子式爲$(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$，分子量爲1209.42，結構式如下：



Atorvastatin calcium是白色至灰白色結晶型粉末，不溶於pH值等於及小於4的水溶液中，極難溶於蒸餾水、pH7.4磷酸鹽緩衝液及乙腈(acetonitrile)，微溶於乙醇，而易溶於甲醇中。

口服的Lipitor膜衣錠含有相當於10、20或40毫克的atorvastatin和以下非活性成分：碳酸鈣、交聯羧甲基纖維素鈉(croscarmellose sodium)、羥丙基纖維素(hydroxypropyl cellulose)、單水乳糖(lactose monohydrate)、硬脂酸鎂、微晶性纖維素、Opadry White、聚山梨醇酐脂肪酸酯八十(polysorbate 80)、simethicone乳劑(simethicone、stearate emulsifiers、thickeners、benzoic acid、sorbic acid)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Lipitor是HMG-CoA還原酶的選擇性競爭抑制劑。這種還原酶爲3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A轉變爲mevalonate的速率決定酵素，而mevalonate乃是包括膽固醇在內之固醇的前驅物。

在動物模型，Lipitor藉抑制HMG-CoA還原酶及膽固醇在肝臟內的合成，並藉增加肝細胞表面的低密度脂蛋白受體數目，促進低密度脂蛋白的攝取及分解代謝，而降低血漿中膽固醇及脂蛋白的濃度。Lipitor也會減少低密度脂蛋白的製造並減少低密度脂蛋白粒子數。

12.2 藥效學

Lipitor及其部份代謝產物在人體內具有藥理活性。肝臟是其主要作用部位，也是合成膽固醇與清除低密度脂蛋白的主要部位。相較於藥品血中濃度，藥品劑量與低密度脂蛋白膽固醇降低程度的關聯性更好。應依據治療反應個別調整劑量[參閱**用法用量(2)**]。

12.3 藥動學

吸收：Lipitor口服吸收迅速，服用後1-2小時內可達最高血漿濃度。吸收量與Lipitor的劑量成正比。Atorvastatin (原型藥)的絕對生體可用率約14%，而全身的HMG-CoA還原酶抑制活性約30%。生體可用率偏低的原因是胃腸道黏膜在其吸收前便將其清除(presystemic clearance)及/或肝臟首渡代謝效應。經由測定C_{max}及AUC得知，食物雖然會使atorvastatin的吸收速率降低約25%，吸收量減少約9%；但低密度脂蛋白膽固醇降低的程度卻不受食物影響。Lipitor若在晚上服用，血漿濃度會比早晨服用低，C_{max}及AUC大約降低30%。然而，低密度脂蛋白膽固醇降低的程度也與白天或晚上服藥無關[參閱**用法用量(2)**]。

分佈：Lipitor的平均分佈體積約爲381公升，血漿蛋白質結合率≧98%。Lipitor的血液/血漿比值約爲0.25，此表示本藥難以滲透至紅血球內。根據在大鼠的觀察，Lipitor可能會分泌至人類乳汁中[參閱**禁忌(4)**，以及**特殊族群(8.2)**]。

代謝：Lipitor廣泛代謝爲鄰羥基及對羥基(ortho- and parahydroxylated)衍生物，以及各種β-氧化產物。這些鄰羥基及對羥基代謝產物的HMG-CoA還原酶體外抑制活性與Lipitor相當。血液循環內的HMG-CoA還原酶抑制活性約有70%是來自這些活性代謝產物。體外試驗指出Lipitor由肝臟細胞色素P450 3A4代謝的重要性。這個結果與另一項研究的發現一致，人若併服Lipitor及erythromycin (細胞色素P450 3A4的抑制劑)，則Lipitor的血漿濃度會升高[參閱**藥品交互作用(7.1)**]。鄰羥基代謝產物在動物體內會繼續進行葡萄糖醛酸共軛結合作用(glucuronidation)。

排泄：Lipitor及其代謝產物經過肝臟及/或肝外代謝之後，主要經由膽汁排泄，但似乎不會進行腸肝再循環。Lipitor在人體的平均血漿排除半衰期約14小時，但因有活性代謝產物，故對HMG-CoA還原酶的抑制活性半衰期長達20-30小時。口服投藥後，由尿液回收的atorvastatin劑量少於2%。

特殊族群

老年人：Lipitor在健康老年人(≧65歲)的血漿濃度比年輕成人高，C_{max}約增加40%，AUC約增加30%。臨床資料顯示，任何一種atorvastatin劑量在老年病人造成的低密度脂蛋白降低幅度都比年輕成人大[參閱**特殊族群(8.5)**]。

兒童：在一項開放性、爲期8週的試驗中，按照體重的異速生長度量法，顯示兒童受試者中的atorvastatin擬似口服廓清率近似於成人，因爲體重爲含兒童HeFH病人(10歲至17歲，n=29)資料之atorvastatin族群PK模型的唯一顯著共變數。

性別：Atorvastatin在女性的血漿濃度與男性不同，C_{max}約增加20%，AUC約降低10%。然而，Lipitor降低低密度脂蛋白膽固醇的療效在臨床上並無顯著的男女差異。

腎功能不全：腎臟疾病不會影響Lipitor的血漿濃度及降低低密度脂蛋白膽固醇的療效，因此腎功能不全病人無須調整劑量[(參閱**用法用量(2)**和**警語及注意事項(5.1)**]。

血液透析：雖然還沒有末期腎病病人使用本藥的研究，但因atorvastatin與血漿蛋白質結合的比率極高，故推測血液透析不會顯著增加本藥的清除率。

肝功能不全：在慢性酒精性肝病病人，atorvastatin的血漿濃度顯著升高；在Child-Pugh A級病人，C_{max}與AUC各增加4倍；在Child-Pugh B級病人，C_{max}大約增加16倍，AUC大約增加11倍[參閱**禁忌(4)**]。

藥物交互作用研究

Atorvastatin是一種肝臟運輸蛋白(OATP1B1和OATP1B3)的受質。Atorvastatin的代謝物皆爲OATP1B1的受質。Atorvastatin也被確認爲排出運輸蛋白BCRP的受質，其可能限制atorvastatin的腸道吸收和膽汁清除。

表4. 併用藥物對Atorvastatin之藥動學的影響

併用藥物及其用法	Atorvastatin		
	劑量(毫克)	AUC的比值$^{\&}$	C_{max}的比值$^{\&}$
$^{\#}$ Cyclosporine 5.2毫克/公斤/日，穩定劑量	10毫克QD^{a}，28天	8.69	10.66
$^{\#}$ Tipranavir 500毫克BID^{b}/ritonavir 200毫克BID^{b}，7天	10毫克SD^{c}	9.36	8.58
$^{\#}$ Glecaprevir 400毫克QD^{a}/pibrentasvir 120毫克QD^{a}，7天	10毫克QD^{a}，7天	8.28	22.00
$^{\#}$ Tipranavir 750毫克q8h^{f}，10天	20毫克SD^{c}	7.88	10.60
$^{\#,\ddagger}$ Saquinavir 400毫克BID^{b}/ritonavir 400毫克BID^{b}，15天	40毫克QD^{a}，4天	3.93	4.31
$^{\#}$ Elbasvir 50毫克QD^{a}/grazoprevir 200毫克QD^{a}，13天	10毫克SD^{c}	1.94	4.34
$^{\#}$ Simeprevir 150毫克QD^{a}，10天	40毫克SD^{c}	2.12	1.70
$^{\#}$ Clarithromycin 500毫克BID^{b}，9天	80毫克QD^{a}，8天	4.54	5.38
$^{\#}$ Darunavir 300 毫克BID^{b}/ritonavir 100毫克BID^{b}，9天	10毫克QD^{a}，4天	3.45	2.25
$^{\#}$ Itraconazole 200毫克QD^{a}，4天	40毫克SD^{c}	3.32	1.20
$^{\#}$ Letermovir 480毫克QD^{a}，10天	20毫克SD^{c}	3.29	2.17
$^{\#}$ Fosamprenavir 700毫克BID^{b}/ritonavir 100毫克BID^{b}，14天	10毫克QD^{a}，4天	2.53	2.84
$^{\#}$ Fosamprenavir 1400毫克BID^{b}，14天	10毫克QD^{a}，4天	2.30	4.04
$^{\#}$ Nelfinavir 1250毫克BID^{b}，14天	10毫克QD^{a}，28天	1.74	2.22
$^{\#}$ 葡萄柚汁，240毫升QD^{a} *	40毫克SD^{c}	1.37	1.16
Diltiazem 240毫克QD^{a}，28天	40毫克SD^{c}	1.51	1.00
Erythromycin 500毫克QID^{e}，7天	10毫克SD^{c}	1.33	1.38
Amlodipine 10毫克，單一劑量	80毫克SD^{c}	1.18	0.91
Cimetidine 300毫克QID^{e}，2週	10毫克QD^{a}，2週	1.00	0.89
Colestipol 10克BID^{b}，24週	40毫克QD^{a}，8週	不適用(NA)	0.74**
Maalox TC® 30毫升QID^{e}，17天	10毫克QD^{a}，15天	0.66	0.67
Efavirenz 600毫克QD^{a}，14天	10毫克，3天	0.59	1.01
$^{\#}$ Rifampin 600毫克QD^{a}，7天(同時投藥) †	40毫克SD^{c}	1.12	2.90
$^{\#}$ Rifampin 600毫克QD^{a}，5天(分開投藥) †	40毫克SD^{c}	0.20	0.60
$^{\#}$ Gemfibrozil 600毫克BID^{b}，7天	40毫克SD^{c}	1.35	1.00
$^{\#}$ Fenofibrate 160毫克QD^{a}，7天	40毫克SD^{c}	1.03	1.02
Boceprevir 800 mg TID^{d}，7天	40毫克SD^{c}	2.32	2.66

& 表示不同藥物治療的比值(與其它藥物併用相較於單獨使用atorvastatin)。

# 臨床意義請參閱**警語及注意事項**，以及**藥品交互作用**。

* 曾有在過度飲用葡萄柚汁(一天≥750毫升-1.2升)之後出現更大幅度之AUC升高現象(AUC的比值最高達2.5)及(或)C_{max}升高現象(C_{max}的比值最高達1.71)的報告。

** 依據投藥後8-16小時所取得之單一樣本的比值。

† 鑒於rifampin的雙重交互作用機制，建議將atorvastatin與rifampin同時合併投予，因爲如果等投予rifampin之後再投予atorvastatin，會使atorvastatin的血中濃度明顯降低。

+ 在此試驗所使用的saquinavir加ritonavir劑量不是臨床上所使用的劑量。當臨床使用時所增加的atorvastatin曝露量會比在此試驗中所觀察到的來的高。因此，使用時應小心與使用最低必要劑量。

[a] 每天一次

[b] 每天二次

[c] 單一劑量

[d] 每天三次

[e] 每天四次

[f] 每8小時一次

表5. Atorvastatin對併用藥物之藥動學的影響

Atorvastatin	併用藥物及其用法		
	藥物/劑量(毫克)	AUC的比值	C_{max}的比值
80毫克QD^{a}，15天	Antipyrine，600毫克SD^{c}	1.03	0.89
80毫克QD^{a}，10天	$^{\#}$Digoxin 0.25毫克QD^{a}，20天	1.15	1.20
40毫克QD^{a}，22天	口服避孕藥QD^{a}，2個月 - norethindrone 1毫克 - ethinyl estradiol 35微克	 1.28 1.19	 1.23 1.30
10毫克SD^{c}	Tipranavir 500毫克BID^{b}/ritonavir 200毫克BID^{b}，7天	1.08	0.96
10毫克QD^{a}，4天	Fosamprenavir 1400毫克BID^{b}，14天	0.73	0.82
10毫克QD^{a}，4天	Fosamprenavir 700毫克BID^{b}/ritonavir 100毫克BID^{b}，14天	0.99	0.94