

外盒、仿單、標籤粘貼表

產品名稱	力脂替膜衣錠 2 毫克	申請廠商	中國化學製藥股份有限公司新豐工廠 新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號
衛生署給證號碼	衛部藥製 字第 058648 號		

衛部藥製字第 058648, 058633 號

力脂替®膜衣錠 2, 4 毫克 Pitarty® F.C. Tablets 2, 4 mg

綱號: E258, E277

【成分】Each F.C. tablet contains:	Pitavastatin calcium	2mg	4 mg
--------------------------------	----------------------	-----	------

處方資訊重點摘要

本重點摘要未包含如何安全有效使用pitavastatin的所有相關資訊。請詳見pitavastatin的完整處方資訊。

【適應症及用途】

Pitavastatin為HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A)還原酶抑制劑，用於原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常，本品應作為飲食控制之輔助療法。

使用限制(1.2):

- 在上市前臨床試驗中，pitavastatin每日一次劑量超過4mg時會增加罹患嚴重肌肉病變(myopathy)的風險。Pitavastatin每日單次劑量請勿超過4mg。
- Pitavastatin對心血管疾病發病率及死亡率之影響尚未確立。
- 未曾研究pitavastatin使用於Fredrickson第I、III及V型血脂異常的病人。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

- 成人每日1次口服pitavastatin 1~2mg。劑量可依年齡、症狀作適當增減，低密度膽固醇值(LDL-C)降幅不足時可調劑量，每日最高服用劑量為4mg。
- 中、重度腎功能不全(腎絲球濾過率分別為30-59及15-29 mL/min/1.73m²)及正接受血液透析的末期腎臟病：起始劑量為每日一次1mg，最高劑量為每日一次 2mg (2.2)。

【劑型、劑量】

- 2、4 mg；膜衣錠

【禁忌】

- 已知對本品成分過敏者(4)
- 活動性肝病，可能包括不明原因的肝轉胺酶持續上升情形(4)
- 孕婦或可能懷孕的婦女(4、8.1)
- 授乳婦(4、8.2)
- 併用cyclosporine者(4、7.1、11.3)

【警語與注意事項】

- 對骨骼肌的影響(如肌肉病變及橫紋肌溶解症)：風險增加程度具劑量依存性，並與高齡(>65歲)、腎功能不全及甲狀腺機能低下治療不足及合併使用fibrate類藥物相關。病人應立即告知醫師不明原因的肌肉疼痛、觸痛、虛弱無力情形，若病徵或症狀出現則停用pitavastatin(5.1)
- 肝臟酵素異常現象：可能會有不明原因的肝轉胺酶持續上升現象。須在治療前及治療中監測肝臟酵素(5.2)

【不良反應】

- 最常出現的不良反應為肌肉疼痛、背痛、腹瀉、便秘及四肢疼痛。(6)

【藥物交互作用】

- Erythromycin：併用時會增加pitavastatin暴露量。限制pitavastatin劑量每日一次1mg (2.3、7.2)
- Rifampin：併用時會增加pitavastatin暴露量。限制pitavastatin劑量每日一次2mg(2.4、7.3)
- 併用降血脂治療藥物：併用fibrate類藥物或血脂調節劑之niacin會增加骨骼肌肉不良作用的風險，與pitavastatin併用時須特別謹慎(5.1、7.4、7.5)

【特殊族群的用藥】

- 兒童之用藥：安全性及有效性尚未確立。(8.3)
- 腎功能不全者：對於中、重度腎功能不全(腎絲球濾過率分別為30-59及15-29 mL/min/1.73m²)及正接受血液透析的末期腎臟病人，限制pitavastatin起始劑量為每日1mg，pitavastatin最高劑量為每日2mg(2.2、8.5)。

完整處方資料：

1 適應症及用途

對需要調節血脂狀態的病人，藥物治療應為多重風險因子療法的其中一個要素。僅在以飲食控制飽和脂肪及膽固醇的攝取和其他非藥物方式仍不足時，方能輔以血脂調節藥物。

1.1 原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常。

1.2 使用限制：

在上市前臨床試驗中，pitavastatin 每日一次劑量超過 4mg 時會增加罹患嚴重肌肉病變(myopathy)的風險。Pitavastatin 每日單次劑量請勿超過 4 mg。

Pitavastatin對心血管疾病發病率及死亡率之影響尚未確立。

未曾研究pitavastatin使用於Fredrickson第I、III及V型血脂異常的病人。

2 用法用量

2.1 一般用藥資訊

本藥須由醫師處方使用。

成人每日1次口服pitavastatin 1~2mg。劑量可依年齡、症狀作適當增減，低密度膽固醇值(LDL-C)降幅不足時可調劑量，每日最高服用劑量為4mg。

在pitavastatin療程開始後或逐步調整劑量時，應於4週後檢測血脂濃度並據以調整劑量。

2.2 腎功能不全病人的投藥劑量

中、重度腎功能不全(腎絲球濾過率分別為30-59mL/min/1.73m²及15-29mL/min/1.73m²)及正接受血液透析的末期腎臟病人，pitavastatin起始劑量應為每日一次1mg，最高劑量為每日一次2mg。

2.3 併用Erythromycin

服用Erythromycin的病人，pitavastatin每日單次劑量不可超過1mg[見藥物交互作用(7.3)]。

2.4併用Rifampin

服用Rifampin的病人，pitavastatin每日單次劑量不可超過2 mg[見藥物交互作用(7.4)]。

3 劑型及劑量

- 成分及含量：每錠含pitavastatin calcium 2、4mg

- 劑型：膜衣錠

4 禁忌《依文獻記載》

Pitavastatin在下列狀況時禁止使用：

- 已知對本品任何成分過敏的病人。曾有報告顯示pitavastatin之過敏反應包括皮疹、搔

癢症及蕁麻疹[見不良反應(6.1)]。

- 活動性肝病病人，包含有不明原因的肝轉胺酶持續上升者[見警語與注意事項(5.2)、特殊族群的投藥(8.6)]。

- 孕婦或可能懷孕的婦女。因為HMG-CoA還原酶抑制劑會減少膽固醇的合成，並可能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pitavastatin可能會對胎兒造成傷害。另外，懷孕期間給予本藥並無顯著助益，對孕婦的安全性也尚未確立。若病人在服用本藥期間懷孕，應告知病人藥物對胎兒的潛在危害，以及懷孕期間持續服藥缺乏已知的臨床助益[見特殊族群的用藥(8.1)及非臨床毒理學(12.2)]。

- 授乳中的母親。動物試驗證實pitavastatin會進入母乳中。由於HMG-CoA還原酶抑制劑可能造成哺乳中嬰兒的嚴重不良反應，因此pitavastatin如同其他的HMG-CoA還原酶抑制劑，禁止用於孕婦及授乳中的母親[見特殊族群的用藥(8.2)及非臨床毒理學(12.2)]。

- 併用cyclosporine者[見藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(11.3)]。

5 警語與注意事項《依文獻記載》

5.1 對骨骼肌的影響

曾有報告顯示，HMG-CoA還原酶抑制劑(包含Pitavastatin)引發肌肉病變及橫紋肌溶解症，伴隨肌球蛋白尿(myoglobinuria)及繼發急性腎衰竭的病例。這些風險可能發生在任何劑量，但其劑量依存性而會隨劑量增加而升高。

Pitavastatin應慎用於具有肌肉病變潛在因子的病人。這些因子包含高齡(>65歲)、腎功能不全、甲狀腺機能低下治療不足。發生肌肉病變的風險也可能因合併使用fibrate類藥物或降血脂藥niacin而增加。Pitavastatin應慎用於腎功能不全病人、高齡病人，或在與fibrate類藥物或降血脂藥niacin合併使用時亦須特別留意。【見藥物交互作用(7.6)、特殊族群的用藥(8.4、8.5)及臨床藥理學(11.3)】

曾有併用HMG-CoA還原酶抑制劑及colchicine出現肌肉病變(包括橫紋肌溶解症)之病例報告，處方Pitavastatin併用colchicine時應謹慎小心。【見藥物交互作用(7.7)】

曾有使用statin有關之免疫性壞死性肌肉病變(Immune-mediated necrotizing myopathy)病例報告。其特徵為近端肌肉無力、肌酸酐激酶(CK)濃度升高、無發炎之肌肉纖維壞死及anti-HMG-CoA reductase(HMGCR)抗體陽性，且即使停用statin仍無法改善。使用本產品之病人應小心監測。曾有報告指出，使用免疫抑制劑時可改善免疫性壞死性肌肉病變。

若肌酸酐激酶(CK)濃度顯著升高、或是懷疑或經確診發生肌肉病變時，應停用Pitavastatin。當病人出現可能與肌肉病變或由橫紋肌溶解症繼發腎衰竭(如敗血症、低血壓、脫水、重大手術、創傷、或者有嚴重的代謝、內分泌或電解質失調、或未控制的癲癇)相關之急性、嚴重症狀時，應暫停服用Pitavastatin。應告知所有病人若出現不明原因的肌肉疼痛、觸痛、虛弱無力時，尤其是伴隨發燒或乏力者，應立即告知醫師。

5.2 肝臟酵素異常現象

HMG-CoA 還原酶抑制劑(包含Pitavastatin)的使用曾發生肝轉胺酶(天門冬胺轉胺酶[aspartate aminotransferase, AST]或血清麩胺酸草酰乙酸轉胺酶[serum glutamic-oxaloacetic transaminase]或丙氨酸氨基轉移酶[alanine aminotransferase, ALT]或血清丙胺酸轉胺酶[serum glutamic-pyruvic transaminase])的上升。大部份的病例均為短暫性上升，或者在繼續服藥或短暫停藥後即有改善。在以安慰劑對照之第2期試驗中，安慰劑組、Pitavastatin 1 mg 或 Pitavastatin 2 mg組均未出現ALT正常值上限3倍的狀況。2名病人中1名(0.5%)服用Pitavastatin 4 mg後出現ALT正常值上限3倍現象。建議在療程開始、第12週、調劑量前和調劑量後第12週時，檢測肝臟酵素，之後並定期檢測(如每半年一次)。

肝轉胺酶上升的病應持續監測至異常現象解除。若 ALT 或 AST在正常值上限3倍以上現象持續，則建議停用 Pitavastatin 或調降劑量。

服用本品可能引起病人肝轉胺酶的持續升高，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。

若出現肝損害現象或症狀時應作肝臟酵素檢驗。

顯少有因使用statin(包含Pitavastatin)發生致死性及非致死性肝衰竭之上市後病例報告。如Pitavastatin治療期間出現嚴重肝臟損傷並同臨床症狀與高膽紅素血症或黃疸，應立即終止治療。如未能找到其他病因勿再開始使用Pitavastatin。

如同其他的HMG-CoA還原酶抑制劑，Pitavastatin應慎用於大量飲酒的病人。若罹患活動性肝臟疾病(含肝轉胺酶因不明原因持續上升者)，應禁用Pitavastatin。【見禁忌(4)】。

5.3 糖化血色素(HbA1c)上升

病患接受HMG-CoA還原酶抑制劑(statin類藥品)治療後，曾有糖化血紅素及/或空腹血糖值上升的情況。但依上市後安全監測及預測性研究，Pitavastatin並未有明確造成糖尿病之症狀。

5.4 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 不良反應《依文獻記載》

下列的嚴重不良反應在仿單的其他章節有詳細說明：

- 橫紋肌溶解症伴隨肌球蛋白尿及急性腎衰竭和肌肉病變(包含肌炎)[見警語與注意事項(5.1)]。

- 肝臟酵素異常現象[見警語與注意事項(5.2)]。

在10項對照性臨床試驗及4項後續的開放性延伸(open-label extension)試驗中，4,798名病人中有3,291名每日服用1mg到4mg的pitavastatin。Pitavastatin的平均連續暴露量(1mg到4mg)為36.7週(中位數51.1週)。病人平均年齡為60.9歲(範圍：18-89歲)，性別分布為48%男性及52%女性。約有93%的病人為白人，7%為亞洲/印度人，0.2%為非裔美國人，0.3%為西班牙裔及其他人種。

6.1 臨床試驗經驗

由於pitavastatin的臨床試驗有多種試驗設計及針對不同的試驗族群，因此pitavastatin臨床試驗所觀察到的不良反應發生率無法直接與其他的HMG-CoA還原酶抑制劑相較，且可能無法反映臨床實務上觀察到的不良反應發生率。

表1為在對照性臨床試驗有≥2.0%病人出現的不良反應，且發生率大於或等於安慰劑者。試驗中病人用藥之療程達12週。

表1. Pitavastatin的短期對照性臨床試驗中發生率≥2.0%且大於安慰劑組的不良反應*

不良反應*	安慰劑N=208	Pitavastatin 1mg N=309	Pitavastatin 2mg N=951	Pitavastatin 4mg N=1540
背痛	2.9%	3.9%	1.8%	1.4%
便秘	1.9%	3.6%	1.5%	2.2%
腹瀉	1.9%	2.6%	1.5%	1.9%

肌肉疼痛	1.4%	1.9%	2.8%	3.1%
四肢疼痛	1.9%	2.3%	0.6%	0.9%

*不良反應名稱依MedDRA建議名稱。
 其他在臨床試驗通報的不良反應有關節痛、頭痛、流感及鼻咽炎。
 也曾通報下述實驗檢查值異常：肌酸酐磷酸激酶、轉氨酶、鹼性磷酸酶、膽紅素和葡萄糖值上升。
 在對照性臨床試驗及其開放性延伸試驗中，經pitavastatin治療的病人中有3.9%(1mg)、3.3%(2mg)及3.7%(4mg)因不良反應而停藥。
 導致停藥的不良反應中，最常見的是：肌酸酐磷酸激酶上升(0.6%/4mg)及肌肉疼痛(0.5%/4mg)。曾有報告顯示pitavastatin的過敏反應包括皮疹、搔癢症及蕁麻疹。
 在一項隨機雙盲且具對照組的52週臨床試驗中，針對252名HIV感染合併血脂異常病人，授予Pitavastatin Calcium 4 mg每日一次(n=126)或是另一種statin藥物(n=126)。所有病人皆接受抗反轉錄病毒療法(除了darunavir以外)，且於隨機分配前至少三個月，HIV-1RNA數值小於200 copies/mL及CD4數值大於200 cell/ μ L。Pitavastatin Calcium安全性數據整體而言，與其他上述臨床試驗結果一致。其中一位接受Pitavastatin Calcium治療病人(0.8%)，曾出現肌酸酐磷酸肌酶(creatine phosphokinase)最高數值超過正常上限值10倍(10x upper limit of normal)，而後自行緩解。四位接受Pitavastatin Calcium治療病人(3%)，曾出現至少一個丙氨酸氨基轉移酶(ALT)數值，超過正常值上限3倍但小於5倍，但皆未造成藥物治療停止。曾有四位接受Pitavastatin Calcium治療病人(3%)報告過病毒學治療失敗(virologic failure)，其定義為確認HIV-1 RNA數值超過200 copies/mL，且此數值較基礎值(baseline)增加超過2倍。

6.2 日本臨床試驗經驗

在取得上市許可前所進行的臨床試驗886例病例中，有197例(22.2%)被認為發生不良反應，主觀與客觀症狀有50例(5.6%)，主要症狀為腹痛、發疹、倦怠感、麻痺、搔癢等。與臨床檢查值相關之不良反應有167例(18.8%)，主要症狀為 γ -GTP上升、CK(CPK)上升、血清ALT(GPT)上升及血清AST(GOT)上升等。
 在上市後使用成績的調查研究中，20,002安全性分析病例中有1,210例(6.0%)被認為發生不良反應(第5回上市後安全性定期報告期間)。

重大不良反應

- 橫紋肌溶解症(發生頻率不明)：特徵包括肌肉疼痛、無力感、CK(CPK)上升、血液及尿液中肌紅素上升等。且有可能發現伴隨急性腎衰竭等嚴重腎功能障礙，此時應立即停藥。
- 肌肉病變(myopathy)(發生頻率不明)：可能導致肌肉病變，若發生包括肌肉疼痛、壓痛及明顯CK(CPK)上升時應立即停藥。
- 肝功能障礙、黃疸(發生頻率低於0.1%)：可能會導致肝功能障礙、黃疸並伴隨明顯AST(GOT)、ALT(GPT)上升，應定期進行肝功能檢查，若判定為異常時需立即停藥並作適當處置。
- 血小板減少(發生頻率不明)：可能會導致血小板的減少，須定期進行血液檢查，若判定為異常時需立即停藥並作適當處置。
- 間質性肺炎(發生頻率低於0.1%)：可能發生間質性肺炎，若出現發燒、咳嗽、呼吸困難、胸部x光異常等徵兆時，需立即停藥並作適當處置，例如給予口服皮質類固醇。

其他不良反應

過敏症狀 ⁽¹⁾	0.1%~低於2.0%	低於0.1%	發生頻率不明
消化器官	發疹、搔癢	蕁麻疹	紅斑
肝臟 ⁽²⁾	乾嘔、噁心、胃部不適、下痢	口渴、消化不良、腹痛、腹部膨脹、便秘、口內炎、嘔吐、食慾不振、舌炎	
腎臟	AST(GOT)上升、ALT(GPT)上升、 γ -GTP上升、ALP上升、LDH上升	膽紅素上升、膽鹼酯酶上升	
肌肉 ⁽³⁾		頻尿、BUN上升、血清肌酸酐上升	
神經系統	CK(CPK)上升、肌肉疼痛、無力感	肌肉痙攣	
血液	頭痛、頭重感、麻痺、目眩	緊繃、嗜睡、失眠	
內分泌	貧血	血小板減少、顆粒性白血球減少、白血球減少、嗜酸性白血球減少、白血球增加、球蛋白上升、庫姆氏試驗陽性	
其他	罕見酮低下	皮膚醣酮低下、皮膚醣酮上升、ACTH上升、皮脂醇上升	
	倦怠感、抗核抗體陽性	心悸、疲勞感、皮膚疼痛、關節痛、浮腫、視力模糊、眼花、耳閉感、尿潴血、尿酸值上升、血清K值上升、血清P值上升、味覺異常。	

註1)有此狀況時，需停藥。 註2)於成份觀察後始判定為異常時，需停藥並做適當處置。
 註3)可能是橫紋肌溶解症之前兆，應充分觀察後始判定為必要時停藥。
 不良反應發生頻率為取得上市許可時與上市後使用成績調查研究之合計結果。

6.3 上市後經驗

在pitavastatin核准後的使用期間曾發現以下不良反應。因這些不良反應來自不確定群體大小之自發性通報，故不是總能確實估算出發生頻率或確認與藥物的因果關係。
 自pitavastatin上市後通報過與其治療有關之不良反應，不論因果關係，包括：腹部不適、腹痛、消化不良、噁心、無力、疲勞、倦怠感、肝炎、黃疸、致死性及非致死性肝衰竭、暈眩、感覺遲鈍、失眠、憂鬱、間質性肺病、勃起障礙及肌肉痙攣。
 鮮少有與使用statin有關之認知障礙(如記憶喪失、容易忘記、健忘、記憶受損、混淆)上市後案例報告。所有statin都曾有過認知問題的報告案例，這些案例通常為非嚴重且於停用statin後可恢復正常，並有不同之症狀發生(1天到數年)及消除(中位數3週)時間。
 鮮少有與使用statin有關之免疫性壞死性肌肉病變案例報告[見警語與注意事項(5.1)]。
7 藥物交互作用【依文獻記載】
7.1 Cyclosporine
 Cyclosporine會大幅增加pitavastatin的暴露量。因此禁止將cyclosporine與pitavastatin併用[見禁忌(4)及臨床藥理學(11.3)]。
7.2 Erythromycin
 Erythromycin會大幅增加pitavastatin的暴露量。若病人服用erythromycin，則pitavastatin每日單次劑量不得超過1mg[見用法用量(2.3)及臨床藥理學(11.3)]。
7.3 Rifampin
 Rifampin會大幅減少pitavastatin的暴露量。若病人服用rifampin，則pitavastatin每日單次劑量不得超過2mg[見用法用量(2.4)及臨床藥理學(11.3)]。

7.4 Gemfibrozil

因HMG-CoA還原酶抑制劑與gemfibrozil併用會增加肌病變/橫紋肌溶解之風險，應避免pitavastatin與gemfibrozil併用。

7.5 其他Fibrate類藥物

目前已知在使用HMG-CoA還原酶抑制劑治療時，若併用其他fibrate類藥物會增加發生肌肉病變的風險，因此在併用pitavastatin與其他fibrate類藥物時須特別謹慎[見警語及注意事項(5.1)及臨床藥理學(11.3)]。

7.6 Niacin

Pitavastatin與niacin併用時可能影響骨骼肌的風險性會增加；此時若須合併使用應考慮降低pitavastatin劑量[見警語及注意事項(5.1)]。

7.7 Colchicine

曾有併用HMG-CoA還原酶抑制劑及colchicine出現肌肉病變(包括橫紋肌溶解症)之案例報告，處方pitavastatin併用colchicine時應謹慎小心。

7.8 Warfarin

Pitavastatin與R-及S-warfarin間並無顯著的藥物動力學交互作用。長期服用warfarin的病人在使用pitavastatin治療時，並未對凝血酶原時間(prothrombin time, PT)及國際標準比(international normalized ratio, INR)有顯著的影響[見臨床藥理學(11.3)]。但服用warfarin的病人開始使用pitavastatin治療後，應監測其PT及INR的變化。

7.9 與HIV蛋白酶抑制劑、bocprevir、telaprevir及nefazodone 等併用時會減少本品的排除，增加發生肌病的風險。

8 特殊族群的用藥【依文獻記載】

8.1 懷孕

致畸胎效應：孕婦用藥分級X

Pitavastatin禁用於孕婦或可能懷孕的婦女。在正常懷孕時，血清膽固醇及TG會增加，而膽固醇產物是胎兒發育的必要物質。動脈粥狀硬化是一種慢性過程，而在懷孕期間停用降血脂藥，長期來看應該對原發性高脂血症的治療成果影響甚微[見禁忌(4)]。
 雖尚未有充份及良好對照的試驗探討pitavastatin對孕婦的影響，然而，曾有罕見之子宮內暴露HMG-CoA還原酶抑制劑造成先天性異常的報告。審視約100名服用其他HMG-CoA還原酶抑制劑進行前瞻性追蹤懷孕的婦女，其先天性異常、自然流產及死胎的發生率均未超過一般大眾的發生率。但該試驗僅能排除先天性異常較背景值增加三到四倍的風險。這些案例中有89%是在懷孕前開始投藥，而在確定懷孕後的第一產程(懷孕期間前三個月)內即停藥。生殖毒性試驗證實，在大鼠的妊娠期間授予單一劑量的pitavastatin 1mg/kg/day後，藥物會通過大鼠胎盤，並以 $\leq$ 36%母體血漿濃度在胚胎組織內發現。

針對懷孕大鼠進行胚胎發育試驗，在其器官形成期經口灌以3、10、30mg/kg/day的pitavastatin。在3mg/kg/day的劑量時未觀察到不良作用，依AUC其全身暴露量為人體使用4mg/day時全身暴露量的22倍。另一項胚胎發育試驗是針對懷孕兔子，在其器官形成期經口灌以0.1、0.3、1mg/kg/day的pitavastatin。所有的測試劑量均觀察到母體毒性，包括體重下降及流產(依AUC其全身暴露量為人體使用4mg/day時全身暴露量的4倍)。
 針對懷孕大鼠進行產前/產後(perinatal/postnatal)試驗，在其器官形成期至斷奶期經口灌以0.1、0.3、1、3、10、30 mg/kg/day 的pitavastatin，結果所有劑量均具母體毒性，其中包括 $\leq$ 0.3mg/kg/day時的死亡率及泌乳障礙，進而降低了各劑量組的新生兒存活率(依AUC其全身暴露量0.1mg/kg/day相當於人體使用4mg/day時全身暴露量的1倍)。
 孕婦使用pitavastatin可能會對胚胎造成傷害。若病人在服用pitavastatin期間懷孕，應告知病人藥物對胎兒的潛在危害，以及懷孕期間持續服藥缺乏已知的臨床助益。

8.2 授乳婦

目前未知pitavastatin是否會排至人體母乳中，但已證實其他同類型藥物之其中一種會有微量排至母乳。大鼠實驗證實pitavastatin會排至乳汁中。
 由於同類型藥物之其中一種會排至母乳，且HMG-CoA還原酶抑制劑有可能造成哺乳嬰兒的嚴重不良反應，因此應告知需要以pitavastatin治療的婦女不可進行哺乳或應停用pitavastatin[見禁忌(4)]。

8.3 兒童之用藥

Pitavastatin對兒童病人的安全性及有效性尚未確立。

8.4 高齡者之用藥

在2,800名隨機分配服用1mg~4mg pitavastatin的對照性臨床試驗中，有1,209 (43%)為65歲以上的病人。在年長及年輕病人間並未觀察到療效或安全性上有顯著差異。但無法排除有些年長病人敏感性較高。

8.5 腎功能不全

中、重度腎功能不全(腎絲球濾過率分別為30-59 mL/min/1.73 m²及15-29 mL/min/1.73m²未接受血液透析)及正接受血液透析的末期腎臟病病人，pitavastatin起始劑量應為每日一次1mg，最高劑量為每日一次2mg[見用法用量(2.2)及臨床藥理學(11.3)]。

8.6 肝功能不全

Pitavastatin禁用於活動性肝病病人(包括不明原因的肝轉胺酶持續上升者)。

9 過量【依文獻記載】

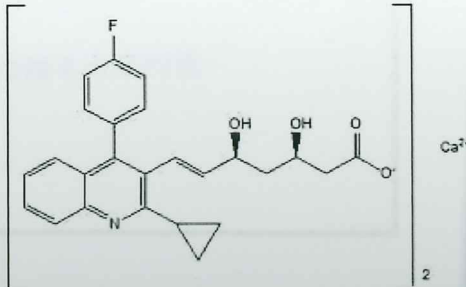
針對服用過量pitavastatin目前並無已知的特定治療方式。若發生過量服藥情形時，應對病人施予症狀療法，並視需要開始支持性措施。由於pitavastatin的蛋白結合率高，因此血液透析很可能沒有效益。

10. 說明

Pitavastatin(pitavastatin)是HMG-CoA 還原酶的一種抑制劑。為人工合成的口服降血脂藥物。Pitavastatin 的化學名為(4S)-monocalcium bis [(3R,5S,6E)-7-(2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl)]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate)。化學結構式如右：
 Pitavastatin 的分子式為C₅₀H₄₆CaF₂N₂O₈，分子量為880.98。Pitavastatin 為無味且白色至淡黃色外觀的粉末。可完全溶於吡啶、氯仿、稀鹽酸及四氫呋喃，可溶於乙二醇，難溶於辛醇，微溶於甲醇，在水或乙醇中溶解度極低，不溶於乙腈及乙醚中。Pitavastatin 具吸濕性且在光照下有輕微的不穩定性。

11. 臨床藥理學【依文獻記載】

11.1 作用機轉



HMG-CoA 還原酶為合成膽固醇相關的速率決定酵素，Pitavastatin 可競爭性抑制該還原酶，經由對受體的競爭性而能抑制在肝臟的膽固醇合成作用。結果LDL-受體之表現增加，LDL 由血液傳至肝臟的過程因而加速，進而降低血漿總膽固醇濃度。膽固醇在肝臟的合成作用持續受抑制，更進一步降低了極低密度脂蛋白的濃度。

11.2 藥效學
在一項對174名健康受試者的隨機、雙盲、安慰劑對照、四組並行、活性藥物(moxifloxacin)對照試驗中，pitavastatin每日劑量高達16mg時(每日最大建議量的4倍)，仍未具相關臨床意義之QTc間隔延長及心跳速率變化。

11.3 藥物動力學
吸收：Pitavastatin在口服給藥後約1小時可達最高血漿濃度。每日服用單一劑量的pitavastatin 1~24mg時，Cmax及AUC_{0-inf}均大致隨劑量增加而等比例上升。Pitavastatin口服液的絕對生物利用度約51%。與高脂食品(脂肪含量50%)一同服用pitavastatin可降低pitavastatin Cmax至43%但未明顯減少pitavastatin AUC。Pitavastatin的Cmax及AUC在傍晚或早上服藥並無明顯差異。服用4mg pitavastatin的健康受試者中，傍晚服藥者的LDL-C自基期改變之程度略高於早上服藥者。Pitavastatin在小腸吸收但在大腸吸收量極低。

分布：超過99%的pitavastatin會與人體血漿的蛋白質結合，但以白蛋白及 α 1-酸性糖蛋白(α 1-acid glycoprotein)為主，且平均分布體積約148L。

Pitavastatin及/或其代謝物與血液細胞之關連性極微。

代謝：Pitavastatin少量由CYP2C9代謝，更少部份是由CYP2C8代謝。在人體血漿中主要的代謝物為lactone，經由酯類的pitavastatin glucuronide結合尿苷5'-二磷酸(uridine 5'-diphosphate[UDP])葡萄糖醛基轉移酶(glucuronosyltransferase UGT1A3及UGT2B7)而形成。

排泄：在7天內大約平均15%具放射性的口服單劑32mg 14C標定的pitavastatin由尿液排出，而79%由糞便排出。平均血漿排除半衰期約為12小時。

種族：在藥物動力學試驗中，黑人或非裔美國人之健康受試者其pitavastatin Cmax及AUC較白人種的健康受試者分別低21及5%。比較白人種之自願受試者及日本自願受試者的藥物動力學性質時，Cmax及AUC並無明顯差異。

性別：在比較男性與女性自願受試者的藥物動力學試驗中，女性的pitavastatin Cmax及AUC分別較高60及54%。但這不影響臨床試驗中pitavastatin對女性的療效及安全性。

高齡者：在一項比較健康年輕與高齡之自願受試者(≥65歲)的藥物動力學試驗中，高齡者的pitavastatin Cmax及AUC分別較高，分別為10及30%。但這不影響臨床試驗中pitavastatin對高齡受試者的療效及安全性。

腎功能不全：中度腎功能不全(腎絲球濾過率30-59 mL/min/1.73 m²)及需接受血液透析的末期腎臟病的病人，其pitavastatin AUC_{0-inf}較健康受試者分別高102及86%；Cmax亦較高，分別為60及40%。病人在服用pitavastatin前立刻接受血液透析，在藥物動力學試驗期間則不進行血液透析。血液透析病人與健康受試者和中度腎功能不全者相較，pitavastatin的平均未結合比率分別增加了33及36%。在另一藥物動力學試驗中，投予pitavastatin 4mg單一劑量的重度腎功能不全(腎絲球濾過率15-29 mL/min/1.73m²)且未接受血液透析病人，其AUC_{0-inf}及Cmax分別較健康受試者高36及18%。重度腎功能不全病人及健康受試者之pitavastatin的平均未結合比率皆約為0.6%。輕度腎功能不全對pitavastatin暴露量的影響目前未知。

肝功能不全：針對健康受試者與各種程度肝功能不全的病人進行pitavastatin分布的比較。中度肝功能不全(Child-Pugh分級為B者)病人與健康受試者的pitavastatin Cmax比率為2.7，AUC_{inf}比率為3.8。輕度肝功能不全(Child-Pugh分級為A者)病人與健康受試者的pitavastatin Cmax比率為1.3，AUC_{inf}比率為1.6。中度、輕度肝功能不全及健康者的平均pitavastatin t_{1/2}分別為15、10及8小時。

藥物交互作用：Pitavastatin 代謝的主要途徑為經由肝臟UGTs 的醣酸化作用，進而形成Pitavastatin lactone。細胞色素cytochrome P450系統的代謝作用極少。

Warfarin：健康受試者每日服用4mg pitavastatin併用warfarin 並未影響warfarin的穩定狀態藥效學(國際標準比[INR])及凝血酶原時間[PT]和藥物動力學性質。但服用warfarin的病人開始併用pitavastatin進行治療後，應監測其PT及INR的變化。

表2.併用藥物對Pitavastatin 全身暴露量的影響

併用藥物	投藥方式	AUC 變化*	Cmax 變化*				
Cyclosporine	Pitavastatin 2mg 每日一次(OD)共6天+ 第6天cyclosporine 2mg/kg	↑4.6 倍△	↑6.6 倍△				
Erythromycin	第4天Pitavastatin 4mg 單一劑量+ erythromycin 500mg 每日四次共6天	↑2.8 倍△	↑3.6 倍△				
Rifampin	Pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+ rifampin 600mg 每日一次(OD)共5天	↑29%	↑2.0 倍				
Atazanavir	Pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+ atazanavir 300mg 每日一次(OD)共5天	↑31%	↑60%				
Darunavir/ Ritonavir	第1-5及12-16天pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+ 第6-16天darunavir/ritonavir 800mg/100mg 每日一次(OD)共5天	↓26%	↓4%				
Pitavastatin 4 mg 每日一次	233	44	-34	31	28	7	-40
Simvastatin 40 mg 每日一次	110	14	-24	21	15	5	-30

*表示為“X 倍”的數據代表合併用藥與單獨服用Pitavastatin 的比率(如1倍=無變化)。以%表示的數據代表相對於單獨服用Pitavastatin 的變化(如0%=無變化)。
△視為具臨床意義(見用法用量(2)及藥物交互作用(7))。

表3.併用Pitavastatin 對其他藥物全身暴露量的影響

併用藥物	投藥方式	AUC 變化*	Cmax 變化*
Atazanavir	Pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+atazanavir 300mg 每日一次(OD)共5天	↑6%	↑13%
Darunavir	第1-5及12-16天pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+第6-16天darunavir/ritonavir 800mg/100mg 每日一次(OD)	↑3%	↑6%
Lopinavir	第1-5及20-24天pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+第9-24天Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg 每日二次(BID)	↓9%	↓7%
Ritonavir	第1-5及20-24天pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+第9-24天Lopinavir/ritonavir 400mg/100mg 每日二次(BID)	↓11%	↓11%
Ritonavir	第1-5及12-16天pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+第6-16天darunavir/ritonavir 800mg/100mg 每日一次(OD)	↑8%	↑2%
Enalapril	Pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+enalapril 20mg 共5天	↑12%	↑12%
Warfarin	warfarin個人化維持劑量(2-7mg)共8天+Pitavastatin 4mg 每日一次(OD)共9天	↓1%	↓1%
Ezetimibe	Pitavastatin 2mg 每日一次(OD)+ezetimibe 10mg 共7天	↑7%	↑3%
Digoxin	Pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+digoxin 0.25mg 共7天	↑6%	↑3%
Diltiazem LA (長效)	Pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+diltiazem LA(長效) 240mg	↑9%	↑2%
Rifampin	Pitavastatin 4mg 每日一次(OD)+rifampin 600mg 每日一次(OD)共5天	↓3%	↓4%
		↓2%	↓7%
		↓15%	↓18%

*以%表示的數據代表相對於單獨服用試驗藥物的變化(如0%=無變化)。

12. 非臨床毒理學 (依文獻記載)

12.1 致癌性、致突變性、生殖能力受損

以pitavastatin進行92週小鼠致癌性試驗，在最大容忍劑量75mg/kg/day下，其最大全身暴露量(AUC)為臨床最大暴露量4mg/day的26倍，並未出現藥物相關的腫瘤。在92週的大鼠致癌性試驗中，經口灌以pitavastatin 1、5、25mg/kg/day後，發現在25mg/kg/day的劑量下甲狀腺濾泡細胞癌的發生率顯著增加，依AUC該劑量其全身暴露量相當於人體使用4mg/day時全身暴露量的295倍。

在26週的基因轉殖小鼠(Tg rasH2)致癌試驗中，經口灌以pitavastatin 30、75、及150mg/kg/day，結果並未觀察到具臨床意義的腫瘤。

在存有或未加入代謝活化酵素的傷寒桿菌及大腸桿菌所進行的Ames試驗、小鼠單次投藥及大鼠多次投藥後的微核試驗、非程序性DNA合成試驗及大鼠的Comet assay等試驗中，pitavastatin均不具致突變性。在染色體變異試驗中，在高劑量時觀察到染色體突變並引起較嚴重的細胞毒性。

在口服10及30mg/kg/day的劑量下，pitavastatin並未影響雄性及雌性大鼠的生殖能力，該劑量的全身暴露量依據AUC分別為4mg/day時臨床暴露量的56及354倍。

在對兔子的生殖試驗中，給予1mg/kg/day或更高之(依據AUC 為4mg/day時臨床暴露量的30倍)pitavastatin造成雄性及雌性兔子的死亡。雖然致死原因未確定，但出現腎臟毒性(腎臟白化)的整體病徵，顯示可能局部缺血。較低劑量(人體全身暴露量的15倍)時對成年雄兔及雌兔並無明顯的毒性。然而，觀察到著床能力降低、再吸收增加、及胎兒存活率降低的現象。

12.2 動物毒性實驗及/或藥理學

中樞神經系統毒性

與pitavastatin同類的其他數種藥物在犬隻試驗時曾觀察到CNS 血管病變，其特徵為周邊血管出血、水腫及血管周圍空間的單核細胞浸潤。一種化學性質相近的同類藥物導致犬隻出現劑量依存性的視神經退化現象(視網膜神經纖維Wallerian退化現象[Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers])，於該劑量下，犬隻血中濃度為人體服用最大建議劑量時平均血中濃度的30倍。服用pitavastatin後並未觀察到Wallerian退化現象。犬隻在服用pitavastatin 1mg/kg/day劑量52週後可觀察到白內障及水晶體混濁的情形(依據AUC的比較值為最高人體劑量4mg/day時臨床暴露量的9倍)。

13. 臨床試驗 (依文獻記載)

13.1 原發性高血脂症或混合型血脂異常

劑量範圍試驗(Dose ranging study)：一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的劑量範圍試驗由Polyethylene glycol 3350 Titanium dioxide

Atazanavir (500mg)及Simvastatin (40mg)為產品。

藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
Pitavastatin 2mg 每日一次	315	-38	-30	-28	-14	4	-35
Pitavastatin 4mg 每日一次	298	-45	-35	-32	-19	5	-41
Atorvastatin 10mg 每日一次	102	-38	-29	-28	-18	3	-35
Atorvastatin 20mg 每日一次	102	-44	-36	-33	-22	2	-41
Atorvastatin 40mg 每日一次	未試驗						
Atorvastatin 80mg 每日一次	未試驗						

與simvastatin之活性對照試驗(NK-104-302)：在一項針對843 名原發性高脂血症或混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較pitavastatin與HMG-CoA還原酶抑制劑simvastatin。病人先進入6到8週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至pitavastatin或simvastatin的12週治療組(表6)。若LDL-C平均變化百分比在平均治療差異其95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則pitavastatin對特定劑量之simvastatin之不劣性假設將得以證實。

血質測試結果如表6。LDL-C自基期至試驗結束時的變化率百分比方面，pitavastatin在兩個成對比較中對simvastatin為不劣性：pitavastatin 2mg vs. simvastatin 20mg及pitavastatin 4mg vs. simvastatin 40mg。平均治療差異(95% CI)分別為4%(1%、7%)及1%(-2%、4%)。

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 2 mg 每日一次	307	-39	-30	-28	-16	6	-36
Pitavastatin 4 mg 每日一次	319	-44	-35	-32	-17	6	-41
Simvastatin 20 mg 每日一次	107	-35	-27	-25	-16	6	-32
Simvastatin 40 mg 每日一次	110	-43	-34	-31	-16	7	-39
Simvastatin 80 mg 每日一次	未試驗						

與Pravastatin針對高齡者之活性對照試驗(NK-104-306)：

在一項針對942名高齡(≥65歲)原發性高脂血症或混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、並行、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較Pitavastatin及HMG-CoA還原酶抑制劑pravastatin。

病人先進入6到8週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至每日單一劑量之Pitavastatin或pravastatin的12週治療組(表7)。若LDL-C平均變化百分比在平均治療差異其95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則pitavastatin 被認為是對特定劑量之pravastatin具不劣性。

血脂測試結果如表7。由以下兩個劑量成對比較證實，Pitavastatin較Pravastatin明顯降低了LDL-C：Pitavastatin 1 mg vs. pravastatin 10 mg, Pitavastatin 2 mg vs. pravastatin 20 mg及Pitavastatin 4 mg vs. pravastatin 40 mg。平均治療差異(95% CI)分別為9% (6%、12%)、10% (7%、13%)及10% (7%、13%)。

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 1 mg 每日一次	207	-31	-25	-22	-13	1	-29
Pitavastatin 2 mg 每日一次	224	-39	-31	-27	-15	2	-36
Pitavastatin 4 mg 每日一次	210	-44	-37	-31	-22	4	-41
Pravastatin 10 mg 每日一次	103	-22	-17	-15	-5	0	-20
Pravastatin 20 mg 每日一次	96	-29	-22	-21	-11	-1	-27
Pravastatin 40 mg 每日一次	102	-34	-28	-24	-15	1	-32
Pravastatin 80 mg 每日一次	未試驗						

與simvastatin針對冠心病症風險因子≥2個之病人活性對照試驗(NK-104-304)：

在一項針對351名冠心病症風險因子≥2個的原發性高脂血症或混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較Pitavastatin與HMG-CoA還原酶抑制劑simvastatin。病人先進入6到8週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至Pitavastatin或simvastatin的12週治療組(表8)。

若LDL-C平均變化百分比在平均治療差異其95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則Pitavastatin對特定劑量之simvastatin之不劣性假設將得以證實。

血脂測試結果如表8。Pitavastatin 4 mg組的LDL-C基期至終點平均變化百分比為不劣於simvastatin 40 mg組。平均治療差異(95% CI)為0% (-2%、3%)。

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 4 mg 每日一次	233	-44	-34	-31	-20	7	-40
Simvastatin 40 mg 每日一次	118	-44	-34	-31	-15	5	-39
Pravastatin 80 mg 每日一次	未試驗						

與atorvastatin針對第二型糖尿病病人的活性對照試驗(NK-104-305)：

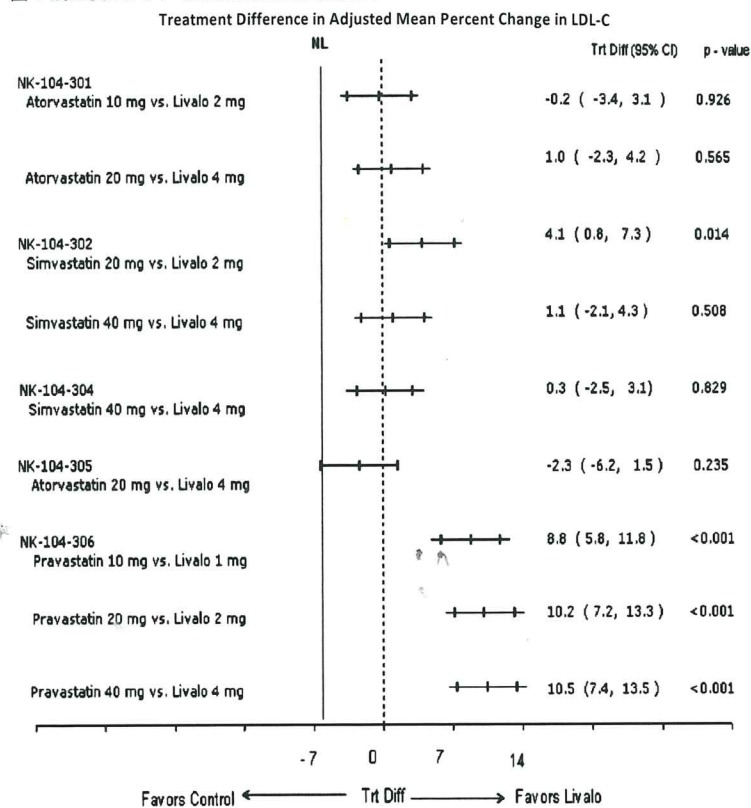
在一項針對 410 名合併有第二型糖尿病及混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、並行、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較 Pitavastatin 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 Atorvastatin。病人先進入 6 到 8 週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至每日單一劑量的 Pitavastatin 或 atorvastatin 的 12 週治療組。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則 pitavastatin 對特定劑量之 atorvastatin 之不劣性假設將得以證實。

血脂測試結果如表9。LDL-C自基期變化量的治療差異(95% CI)為-2% (-6.2%、1.5%)。兩治療組在LDL-C方面無顯著差異，然而，CI下限為-6.2%，略為超過-6%的不劣性假設限制，因此未達到不劣性目標。

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 4 mg 每日一次	274	-41	-32	-28	-20	7	-36
Atorvastatin 20 mg 每日一次	136	-43	-34	-32	-27	8	-40
Atorvastatin 40 mg 每日一次	未試驗						
Atorvastatin 80 mg 每日一次	未試驗						

上述第三期試驗中，Pitavastatin及活性對照成份在LDL-C自基期變化量的療效差異彙整於圖1。

圖1. 調整後LDL-C平均變化百分比的治療差異



NL：不劣性假設限制

13.2 高膽固醇血症【日本臨床試驗Study NK-104-11結果】

臨床效果

以高膽固醇血症病人(包括家族性高膽固醇血症病人)為對象的臨床試驗(雙盲試驗)，每日一次於晚餐後口服Pitavastatin 2 mg或pravastatin 10 mg，為期12週，共計236例病例中，證實本藥有改善血清脂質的效果。口服12週後，總膽固醇減少28% (pravastatin組減少14%)，LDL-C減少38% (pravastatin組減少18%)。三酸甘油酯值150 mg/dL以上的病例，口服本藥後其三酸甘油酯口服前減少約23% (pravastatin組減少20%)。

14 【包裝、儲存條件】

14.1 包裝

2~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

14.2 儲存條件

保存方法：保存於25℃以下，開封後請勿放置於潮濕處。

使用期限：如外盒標示之有效日期。

賦形劑

Lactose(monohydrate)
Magnesium aluminum silicate
L-HPC, LH-11
Pharmacoat 603(HPMC)
Magnesium stearate
Polyethylene glycol 3350
Titanium dioxide
Alcohol (95%)(不殘留於最終產品)
Water purified(不殘留於最終產品)