立普妥® 膜衣錠10/20/40毫克
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

主成分
Atorvastatin calcium (結晶型)

1. 適應症
高膽固醇血症，高三酸甘油酯血症。
對於臨床上沒有冠心病的第二型糖尿病患者，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患者，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)患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-膽固醇)、脂蛋白元B (apolipoprotein B)及三酸甘油酯，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酯濃度升高(Fredrickson IV型)的患者，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)的患者。
對於同型接合子家族型高膽固醇血症的患者，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。

兒童患者 (10-17歲)
Atorvastatin可作爲飲食控制的輔助治療，雅思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
- 兒童患者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病接續化性血管疾病風險升高的患者，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：
各種風險患者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患者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稀正三酸甘油酯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個危險因子的患者不需要評估10年風險。

達到低密度脂蛋白膽固醇目標之後，若三酸甘油酯仍然≧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就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、及三酸甘油酯等血脂狀況。對於三酸甘油酯濃度<400 mg/dL (<4.5 mmol/L)的患者，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×[三酸甘油酯]＋高密度脂蛋白膽固醇)
對於三酸甘油酯濃度>400 mg/dL (>4.5 mmol/L)的患者，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患者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，以及肥胖的患者減重等方法，來控制高膽固醇血症，並且治療其他潛在的疾病。患者在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患者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。
如果患者同時使用會使atorvastatin血中曝藥量升高之具有交互作用的藥物，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—大多數患者用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患者服用本品的愚慈使用研究顯示，大多數患者對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患者(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的劑量未曾在此患者群中做過研究)，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。
肝功能不全患者之使用—(參閱**禁忌及警語及注意事項**)。
腎功能不全患者之使用—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，腎功能不全患者無須調整劑量。
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，在老年患者和所有病人群之間並沒有差別(參閱**藥動學特性：特殊族群**)。
3. 劑型與劑量
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
4.1 有活動性肝病包括肝臟轉胺酶不明原因的持續上升之患者。
4.2 對本藥任何成分過敏之患者。

4.3 懷孕
已經懷孕或可能懷孕的婦女。對孕婦投予LIPITOR可能會對胎兒造成傷害。血清中的膽固醇及三酸甘油酯在正常懷孕期間本來就會升高，而且，膽固醇或膽固醇衍生物乃是胎兒發育所不可或缺的物質。動脈粥樣硬化是一長期過程，在懷孕期間停用降血脂藥物對於長期治療原發性高膽固醇血症的結果應該影響不大。目前並無任何適當且控制良好的在懷孕期間使用LIPITOR的研究；不過，曾有極少數於胎兒時期接觸statin類藥物後發生先天性畸形的報告。在以大鼠和兔子所進行的動物生殖研究中，並未發現任何顯示atorvastatin具有致畸性的證據。育齡婦女唯有在不可能懷孕並且得知潛在危險性的情況下，方可服用LIPITOR。患者若在服藥期間懷孕，應立即停止使用LIPITOR，並被告知對胎兒的潛在危險(參閱**特殊族群**)。

4.4 授乳母親
目前仍不確知atorvastatin是否會分泌進入人類的乳汁；不過，同一類別中的另一種藥物有少量會移行進入乳汁。由於statin類藥物可能會使嬰哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，因此，必須使用LIPITOR治療的婦女不可爲她們的嬰兒餵哺母乳(參閱**特殊族群**)。

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。對此類患者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CYP3A4抑制劑(如clarithromycin、itraconazole及HIV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升高，即使停用statin仍持續非高；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。投予免疫抑劑可改善病情。
當患者出現漸漸性肌肉疼痛、肌肉壓痛或無力，及/或CPK明顯升高時，應考慮肌肉病變。應告訴患者，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cyclosporine、fibric acid衍生物、erythromycin、clarithromycin、C型肝炎蛋白酶抑制劑telaprevir、併用HIV蛋白酶抑制劑，包括saquinavir/ritonavir併用、lopinavir/ritonavir併用、tipranavir/ritonavir併用、darunavir/ritonavir、fosamprenavir與fosamprenavir/ritonavir併用、niacin或azole類抗黴菌劑一起使用期間，發生肌肉病變的危險性會增加。腎師在考慮併用LIPITOR與fibric acid衍生物、erythromycin、clarithromycin、saquinavir/ritonavir、lopinavir/ritonavir併用、darunavir/ritonavir、fosamprenavir、或fosamprenavir/ritonavir、azole類抗黴菌劑或降血脂劑量之niacin療法時，應仔細衡量其利弊得失，並在治療期間小心監測患者是否出現肌肉疼痛、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**)。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(亦請參閱**用法用量、藥品交互作用、臨床藥理學**)。

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、HIV蛋白酶抑制劑(tipranavir/ritonavir)、C型肝炎蛋白酶抑制劑(telaprevir)	避免併用藥品
HIV蛋白酶抑制劑(lopinavir/ritonavir)	小心使用，使用最低必要劑量
Clarithromycin、itraconazole、HIV蛋白酶抑制劑(saquinavir/ritonavir*)、darunavir/ritonavir、fosamprenavir/ritonavir)	每日劑量勿超過atorvastatin 20毫克
HIV蛋白酶抑制劑(nelfinavir) C型肝炎蛋白酶抑制劑(boceprevir)	每日劑量勿超過atorvastatin 40毫克

*小心使用與使用最低必要劑量(12.3)
已有atorvastatin與colchicines併用造成肌病的案例包括橫紋肌溶解的報導。腎師處方atorvastatin併用colchicines時應小心 [參閱**藥品交互作用(7.11)**]。
患者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的患者出現氨基轉移酵素的血清濃度持續升高的現象(內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患者出現黃疸。其他患者發生的肝功能指數(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療前的水準，沒有後遺症。在30名肝功能指數持久升高的患者中，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。目前罕有上市後病患服用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應謹用於大量飲酒及/或曾經罹患肝病的患者。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患者，禁用LIPITOR (參閱**禁忌**)。

5.3 內分泌功能
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患者中進行研究。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狀。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還原酶抑劑制劑治療的狗觀察到中樞神經系統症狀，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還原酶抑劑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 出血性中風
一項針對未患有CHD但最近曾發生中風或TIA之患者所進行的中風次類型事後分析顯示，在以atorvastatin 80毫克開始進行治療的患者中，出血性中風的發生率要比使用安慰劑的患者高。對於進入研究而過去曾有出血性中風或腔隙性腦梗塞之病史的患者而言，這種風險升高的現象特別明顯。對先前曾發生中風或腔隙性腦梗塞的患者，由於使用atorvastatin 80毫克的風險效益平衡結果尚未確定，因此在開始治療前應審慎考慮發生出血性中風的潛在風險。

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**)
肝臟酵素異常(參閱**警語及注意事項**)

6.1 臨床試驗不良經驗
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週之患者的LIPITOR安慰劑對照性臨床試驗資料庫中，接受LIPITOR治療的患者有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患者中則有9.5%。在接受LIPITOR治療的患者中，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%)、西胺酸轉胺酶升高(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治療的患者中，發生率≥2%且高於安慰劑組的臨床不良反應(不考慮導因)(病患比例[%])

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	3.0
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、肌肉痙攣、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*：荨麻疹；*特殊感官*：視覺模糊、耳鳴；*必要生殖系統*：白血球尿液檢查呈陽性反應。

愈格豪-斯堪的那維亞心臟結果試驗(ASCOT)
在ASCOT中(參閱**臨床研究**)，10,305名患者(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嚴重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**)，2838名第二型糖尿病患者(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≥3xULN)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**)。
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。

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、疼痛、韌帶斷裂、致死性與非致死性肝衰竭、重厥、記憶力減退、憂鬱、以及周邊神經病變與胰臟炎。
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**]。
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)。

兒童患者(10-17歲)
在一項對男孩和月經初潮後女孩(n=140，31%爲女性；92%爲高加索人，1.6%爲黑人，1.6%爲亞洲人，4.8%爲其他種族)進行的26週對照性試驗中，LIPITOR每天10-20 mg的安全性與耐受性大致類似安慰劑(參閱**臨床研究與特殊族群：兒童使用**)。

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蛋白酶抑制劑 itraconazole)[參閱**警語及注意事項-骨骼肌**與**臨床藥理**]。
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**]。因此，服用clarithromycin的患者，當併用LIPITOR劑量超過20毫克時應小心。
併用蛋白酶抑制劑：和單獨使用LIPITOR的AUC相較，LIPITOR併用HIV蛋白酶抑制劑以及C型肝炎蛋白酶抑制劑telaprevir，atorvastatin的AUC會顯著的升高[參閱**臨床藥理**]。因此，使用HIV蛋白酶抑制劑tipranavir/ritonavir或C型肝炎蛋白酶抑制劑telaprevir的患者，應避免併用LIPITOR。對使用HIV蛋白酶抑制劑lopinavir/ritonavir，處方LIPITOR時應小心，應使用最低必要劑量。對於使用HIV蛋白酶抑制劑saquinavir/ritonavir、darunavir/ritonavir、fosamprenavir或fosamprenavir/ritonavir，LIPITOR的劑量勿超過20毫克，且應小心使用[參閱**警語及注意事項-骨骼肌**與**用法用量**]。對使用HIV蛋白酶抑制劑nelfinavir或C型肝炎蛋白酶抑制劑boceprevir，LIPITOR的劑量勿超過40毫克，同時進行緊密的臨床監測。
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**]。因此，使用itraconazole的病人，當併用LIPITOR超過20毫克時應小心[參閱**警語及注意事項-骨骼肌**與**用法用量**]。
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與atorvastatin的代謝物皆爲OATP1B1轉運體的作用受質。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**]。應避免LIPITOR與cyclosporine併用[參閱**警語及注意事項-骨骼肌**]。
7.4 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-骨骼肌**]。
7.5 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-骨骼肌**]。
7.6 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。
7.7 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會伴隨出現atorvastatin血中濃度明顯降低的現象。
7.8 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約20%。對正在使用digoxin的患者應進行適當的監測。
7.9 口服避孕藥：將立普妥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**]。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。
7.10 Warfarin：對長期使用wafarin治療患者投予LIPITOR時，其凝血酶原時間不會受到臨床意義上的影響。
7.11 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。腎師處方atorvastatin併用colchicine時應小心。

8. 特殊族群
8.1 懷孕
懷孕用藥分級X級(參閱**禁忌**)
LIPITOR禁用於已經懷孕或可能懷孕的婦女。血清中的膽固醇及三酸甘油酯在正常懷孕期間本來就會升高。降血脂藥物在懷孕期間並無法提供任何效益，因爲膽固醇與膽固醇衍生物乃是正常胎兒發育所必需的物質。動脈粥樣硬化是一種長期發展的過程，在懷孕期間停用降血脂藥物對原發性高膽固醇血症的長期治療結果應該影響不大。
目前並無任何適當且控制良好的在懷孕期間使用atorvastatin的研究。曾有極少數於胎兒時期接觸statin類藥物後發生先天性畸形的報告。在一項針對約100名使用其它statin類藥物之婦女所進行的前瞻性紅蛛追踪分析中，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。不過，這項研究只能排除較背景發生率升高三至四倍的先天性畸形風險。在這些病例中，有89%都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。
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。對大鼠投予高達atorvastatin 300 mg/kg/天的劑量，或對兔子投予高達atorvastatin 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人類暴露量的30倍(大鼠)和20倍(兔子)(參閱**禁忌：懷孕**)。
一項研究從大鼠懷孕期第7天直到授乳期第21天(斷奶)投予atorvastatin 20、100或225 mg/kg/天之劑量。接受225 mg/kg/天之母鼠，其仔鼠出生、新生兒、斷奶及成熟時的存活率降低。接受100 mg/kg/天之母鼠，其仔鼠出生後第4天和第21天的體重減輕。接受225 mg/kg/天之母鼠，其仔鼠出生時及出生後第4、21、91天的體重減輕。仔鼠發育遲緩(100 mg/kg/天組，迴轉棒性能[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)。這些劑量相當於人類使用80 mg/天之AUC的6倍(100 mg/kg)和22倍(225 mg/kg)。
對孕婦投予statin類藥物可能會對胎兒造成傷害。有生育能力的婦女只有在非常不可能懷孕，而且被告知其潛在危險的情況下，方可使用LIPITOR。婦女若於服用LIPITOR期間懷孕，必須立即停藥，並且要再度被告知其對胎兒的潛在危險，以及目前並不確知在懷孕期間繼續用藥的臨床效益。

8.2 授乳母親
目前仍不確知atorvastatin是否會分泌進入人類的乳汁，但同一類別中的另一種藥物有少量會移行進入乳汁。吃母乳的仔大鼠血漿和肝臟中的atorvastatin濃度是母乳中藥品濃度的50%和40%。動物的乳汁藥物濃度可能無法精確反映人類的乳汁濃度。由於同一類別中的另一種藥物會移行進入乳汁，而且statin類藥物可能會使嬰哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，因此，應告誡必須使用LIPITOR治療的婦女不可爲她們的嬰兒餵哺母乳(參閱**禁忌**)。

8.3 兒童使用
曾在以青春期男孩和月經初潮後女孩爲對象，歷時6個月的對照性臨床試驗中評估Atorvastatin用於10-17歲異型接合子家族型高

膽固醇血症患者的安全性。接受LIPITOR治療者的不良經驗大致類似接受安慰劑治療者，不拘因果關係評估爲何，這兩組最常見的不良經驗都是感染。劑量超過20 mg的安全性尚未在此患者群做過研究。在這個有限的對照研究裡，看不出對男孩的生長或性成熟，或對女孩的月經週期長度有明顯的影響(參閱**臨床研究：不良反應：兒童患者(10-17歲)**；以及**用法用量：異型接合子家族型高膽固醇血症兒童患者(10-17歲)**)。青春期少女接受LIPITOR治療時，應接受適當避孕方法的建議(參閱**禁忌**：**懷孕**，以及**特殊族群**：**懷孕**)。LIPITOR尚未在包含青春期前患者或小於10歲患者的對照臨床試驗中做過研究。

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

8.4 老年人使用

在39,828位於臨床研究期間接受LIPITOR治療的患者中，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患者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。

8.5 肝功能不全患者

Lipitor禁用於活動性肝病患者，包括肝臟轉胺酶不明原因持續升高的患者(參閱**禁忌及藥動學**)。

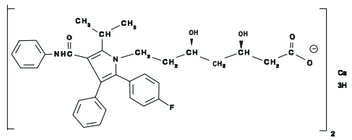
10. 過量

Atorvastatin過量沒有特定的治療方法，必須依照患者的症狀加以治療，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。

口服的立普妥膜衣錠含有相當於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、膜衣(羥丙甲纖維素[hypromellose]、聚乙二醇[polyethylene glycol]、滑石[talc]、二氧化鈦)、聚山梨醇酐脂肪酸酯八十(polysorbate 80)、simethicone乳劑。

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。這種還原酶為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。膽固醇和三酸甘油酯血流中脂蛋白複合體(lipoprotein complex)的一部分。利用超高速離心可將這些複合體區分爲高密度脂蛋白(HDL)、中密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)與極低密度脂蛋白(VLDL)等部分。三酸甘油酯(TG)與膽固醇在肝臟被併入極低密度脂蛋白，而且被釋放進入血漿以運送到周邊組織。低密度脂蛋白由極低密度脂蛋白演變而來，主要透過高親和性低密度脂蛋白受體被分解代謝。臨床及病理研究顯示，血漿中的總膽固醇(total-C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)及脂蛋白元B (apolipoprotein B，簡稱apo B)的濃度升高促成人類動脈粥樣硬化，是推患心血管疾病的危險因子，而高密度脂蛋白膽固醇的濃度升高則與心血管疾病風險降低有關。

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。LIPITOR可使某些同型接合子家族型高膽固醇血症(FH)患者的低密度脂蛋白膽固醇降低，這些患者對於其他降血脂藥品鮮少有反應。

種種臨床研究已證實總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白元B (apo B，低密度脂蛋白膽固醇的膜複合體)的濃度升高會促進人類動脈粥樣硬化。同樣地，高密度脂蛋白膽固醇(及其運送複合體，apo A)濃度降低也會與動脈粥樣硬化有關。流行病學調查已確定心血管罹病率和死亡率與總膽固醇和低密度脂蛋白膽固醇的濃度成正比，而與高密度脂蛋白膽固醇的濃度成反比。

LIPITOR可以降低其同型接合子及異型接合子家族型高膽固醇血症(FH)、非家族型高膽固醇血症，以及混合型高脂血症患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇及脂蛋白元B。LIPITOR也可降低極低密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油酯，增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)和脂蛋白元A-I。LIPITOR亦可以降低獨立型高三酸甘油酯血症(isolated hypertriglyceridemia)患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)、脂蛋白元B、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇濃度，並增加高密度脂蛋白膽固醇濃度。

LIPITOR則可降低對於β脂蛋白異常(dysbetalipoproteinemia)患者，其中密度脂蛋白膽固醇(IDL-C)濃度。

和低密度脂蛋白一樣，富含膽固醇和三酸甘油酯的脂蛋白，包括極低密度脂蛋白、中密度脂蛋白及殘體(remnants)也會促進動脈粥樣硬化。血漿三酸甘油酯濃度偏高常與高密度脂蛋白膽固醇偏低及顆粒較小的低密度脂蛋白形成三病徵，且伴有冠心病的非腦質代謝性危險因子。嚴格說，血漿中三酸甘油酯的總濃度並未被一貫地證實是冠心病的獨立危險因子。此外，提昇高密度脂蛋白或降低三酸甘油酯濃度對冠狀動脈和心血管疾病的罹病率與死亡率風險的獨立影響尚未確立。

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**)

12.3 藥動學

吸收：LIPITOR口服吸收迅速，開服後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Cmax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，Cmax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**)。

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：授乳母親**，以及**特殊族群：授乳母親**)。

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**注意事項：藥品交互作用**)。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，Cmax約增加40%，AUC約增加30%。臨床資料顯示，任何一種atorvastatin劑量在老年患者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：老年人使用**)。

兒童：尚無用於兒童族群的藥動學資料。

性別：Atorvastatin在女性的血漿濃度與男性不同，Cmax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，因此腎功能不全患者無須調整劑量(參閱**用法用量：腎功能不全患者之使用**，**警語及注意事項：骨骼肌**)。

血液透析：雖然還沒有末期腎病患者使用本藥的研究，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：在慢性酒精性肝病患者，atorvastatin的血漿濃度顯著升高；在Childs-Pugh A級患者，Cmax與AUC各增加4倍；在Childs-Pugh B級患者，Cmax大約增加16倍，AUC大約增加11倍(參閱**禁忌**)。

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的變化[&]	Cmax的變化[&]
# Cyclosporine 5.2毫克/公斤/日，穩定劑量	10毫克QD，28天	↑8.7倍	↑10.7倍
# Tipranavir 500毫克BID/ritonavir 200毫克BID，7天	10毫克SD	↑9.4倍	↑8.6倍
# Tipranavir 750毫克q8h，10天	20毫克SD	↑7.88倍	↑10.6倍
#* Saquinavir 400毫克BID/ritonavir 400毫克BID，15天	40毫克QD，4天	↑3.9倍	↑4.3倍
# Clarithromycin 500毫克BID，8天	80毫克QD，8天	↑4.4倍	↑5.4倍
# Darunavir 300毫克BID/ritonavir 100毫克BID，9天	10毫克QD，4天	↑3.4倍	↑2.25倍
# Itraconazole 200毫克QD，4天	40毫克SD	↑3.3倍	↑20%
# Fosamprenavir 700毫克BID/ritonavir 100毫克BID，14天	10毫克QD，4天	↑2.53倍	↑2.84倍
# Fosamprenavir 1400毫克BID，14天	10毫克QD，4天	↑2.3倍	↑4.04倍
# Nelfinavir 1250毫克BID，14天	10毫克QD，28天	↑74%	↑2.2倍
# 葡萄柚汁，240毫升QD *	40毫克SD	↑37%	↑16%
Diltiazem 240毫克QD，28天	40毫克SD	↑51%	無任何變化
Erythromycin 500毫克QID，7天	10毫克SD	↑33%	↑38%
Amlodipine 10毫克，單一劑量	80毫克SD	↑15%	↓12%
Cimetidine 300毫克QID，2週	10毫克QD，2週	↓Less than 1%	↓11%
Colestipol 10毫克BID，28週	40毫克QD，28週	未定	↓26%**
Maalox TC ® 30毫升QD，17天	10毫克QD，15天	↓33%	↓34%
Efavirenz 600毫克QD，14天	10毫克，3天	↓41%	↓1%
# Rifampin 600毫克QD，7天(同時投藥)[†]	40毫克SD	↑30%	↑2.7倍
# Rifampin 600毫克QD，5天(分開投藥)[†]	40毫克SD	↓80%	↓40%
# Gemfibrozil 600毫克BID，7天	40毫克SD	↑35%	↓Less than 1%
# Fenofibrate 160毫克QD，7天	40毫克SD	↑3%	↑2%
Boceprevir 800 mg TID，7天	40毫克SD，4天	↑2.3倍	↑2.66倍

[&] 以X倍變化表示的數樣代表與其它藥物併用時和單獨使用atorvastatin時的比率(亦即1倍=無任何變化)。以%變化表示的數字代表單獨使用atorvastatin時的%差異(亦即0%=無任何變化)。

臨床意義請參閱**警語及注意事項：骨骼肌**，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(最高達2.5倍)及(或) Cmax升高現象(最高達71%)的報告。

**投藥後8-16小時所取得之單一樣本的分析結果。

† 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為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。

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的變化	Cmax的變化
80毫克QD，15天	Antipyrine，600毫克SD	↑3%	↓11%
80毫克QD，14天	# Digoxin 0.25毫克QD，20天	↑15%	↑20 %
40毫克QD，22天	口服避孕藥QD，2個月 - norethindrone 1毫克 - ethinyl estradiol 35微克	↑28% ↑19%	↑23% ↑30%
10毫克SD	Tipranavir 500毫克BID/ritonavir 200毫克BID，7天	無任何變化	無任何變化
10毫克QD，4天	Fosamprenavir 1400毫克BID，14天	↓27%	↓18%
10毫克QD，4天	Fosamprenavir 700毫克BID/ritonavir 100毫克BID，14天	無任何變化	無任何變化

臨床意義請參閱**藥品交互作用**。

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：一隻雅恩橫紋肌肉瘤，另一隻雅恩纖維肉瘤。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瘤顯著增多，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。雌大鼠在交配前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

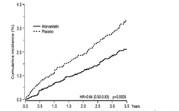
14.1 預防心血管疾病

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)的高血壓患者中，LIPITOR (atorvastatin calcium)對於致死性和非致死性冠心病的影響。此外，所有的患者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，患者接受降血壓治療(目標血壓值：非糖尿病患者<140/90 mmHg，糖尿病患者<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)。利用其變項適應方法，將已招收患者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。這些患者的追蹤時間中位數是3.3年。

LIPITOR每天10 mg對血腦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組為1.9%，安慰劑組為3.0%，p=0.0005 (參閱**圖1**)]。不論年齡、吸煙與否、肥胖、有無對動脈硬化、風險降低都是一致的。無論低密度膽蛋白濃度的基線值爲何，LIPITOR都有效。由於事件不多，就女性來說尚無確定的結果。

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%。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。這些患者的年齡爲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，低密度膽蛋白(LDL)≦160 mg/dL，三酸甘油酯(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患者。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，三酸甘油酯中位數151 mg/dL，高密度脂蛋白膽固醇中位數52 mg/dL。

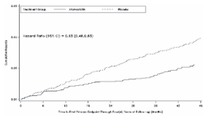
LIPITOR 10 mg/天對血腦濃度的療效與先前的臨床試驗結果類似。

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、性別或基線血腦濃度爲何，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(異型接合子家族型及非家族型)及混合型高脂血症(*Fredrickson* IIa及IIb型)

LIPITOR可降低高脂血症及混合型血脂異常患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、極低密度脂蛋白膽固醇、脂蛋白元B及三酸甘油酯，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對多種高脂血症患者群都有效，包括伴有或沒有高三酸甘油酯，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)及三酸甘油酯(TG)。(匯集的結果列於表6)。

表6 用於原發性高膽固醇血症患者的劑量反應 (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	21	-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)患者中，LIPITOR 10、20、40和80 mg造成的高密度膽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、三酸甘油酯、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與其他活性類藥物對高脂血症患者的療效。隨機分配後，患者接受LIPITOR每天10 mg或固定劑量之對照劑治療16週(表7)。

表7 經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以外的所有參數來說，治療間差異95% CI的負值表示對LIPITOR有利；對HDL-C來說，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 高三酸甘油酯血症 (*Fredrickson* IV型)

在數個臨床試驗中，共有64名獨立型高三酸甘油酯血症患者接受治療，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酯濃度中位數(最小值，最大值)是565 (267-1502)。

表8 獨立型三酸甘油酯升高之聯合患者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)
三酸甘油酯	-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(*Fredrickson* III型)

一項包含16名β脂蛋白異常血症(Fredrickson III型)患者(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)患者的開放性交叉試驗

	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)
三酸甘油酯	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6-37歲的同型接合子家族型高膽固醇血症患者接受每日最高劑量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患者的平均治療反應是20% (範圍7-53%，中位數24%)，其餘4名患者的低密度脂蛋白膽固醇則升高7-24%。在這29名患者中，5人沒有低密度脂蛋白受體功能。在這5名沒有受體的患者中，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患者

在一項復而接續一開放性治療期的雙盲、安慰劑對照研究中，187名10-17歲(平均14.1歲)，患有異型接合子家族型高膽固醇血症(FH)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治療的患者在雙盲期第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、三酸甘油酯及脂蛋白元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	三酸甘油酯	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)。

超過20 mg之劑量的安全性與療效尚未在兄童對照性試驗做過研究。在兄童期接受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 201503-2

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：新北市淡水區中正東路二段177號