Lipitor用於正在接受warfarin長期治療的病人時，對於凝血時原時間沒有臨床上顯著的影響。

13 臨床前毒理學

13.1 致癌性、致突變性及損害生育力

一項為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)值約為人類口服80 mg後平均血漿藥品暴露量的16倍。

一項為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)值約為人類口服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民試驗，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倍於人體曝露量)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。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卵絕頂運度降低，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

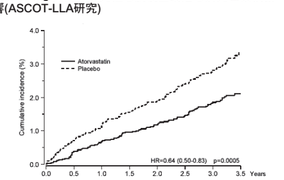
14.1 預防心血管疾病

血格貴-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)。利用其變項適應方法，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。這些病人的追踪時間中位數是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、有無劈功能障礙，風險降低都是一致的。無論低密度脂蛋白濃度的基線值為何，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% (Lipitor發生率為1.4%，安慰劑為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% (發生率為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)為樣本，評估Lipitor (atorvastatin calcium)對心血管疾病(CVD)發效指標的影響。這些病人的年齡為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。

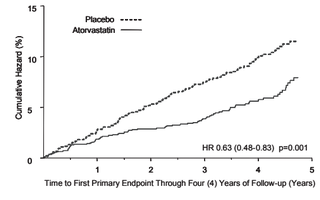
Lipitor 10 mg/天對血脂濃度的療效與先前的臨床試驗結果類似。

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為何，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(就緒、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8)。

表8：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之顯著降低。

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9)。

表9：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[i]		-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[i]		-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[i]		-8.7, -2.7	-10.1, -2.6	-8.0, -1.1	-15.1, -0.7	-4.3, 3.9	-9.6, -1.9

[i] 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。偏若範圍不含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9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9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10)。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10：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11)。

表11：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。該研究的納入標準為(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為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12**)。

表12：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為130.7 mg/dL (範圍：70.0-242.0 mg/dL)，安慰劑組為228.5 mg/dL (範圍：152.0-385.0 mg/dL)。

也曾在一項為期三年的開放性、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為232 mg/dL。Atorvastatin的起始劑量為每天一次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，且有可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 202011-2

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：暉致醫藥股份有限公司
地　址：臺北市信義區松仁路100號42、43樓

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、或吸煙，Lipitor適用於：降低心肌梗塞的風險、降低中風的風險。

<u>降低冠心病高危險群的心血管事件發生率</u>

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。

<u>兒童病人(10-17歲)</u>

Atorvastatin可作爲飲食控制的輔助治療，雅恩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緩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決議與使用藥物治療。

[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各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達種治療效果。

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(12)**及**適應症(1)**]，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－腎臟疾病不曾影響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, 8.3)**]。
- 哺乳[參閱**特殊族群(8.2)**]。

5 警語及注意事項

5.1 肌肉病變和橫紋肌溶解症

Lipitor可能會造成肌肉病變(肌肉疼痛、壓痛或無力，並伴隨肌酸激酶(creatine kinase, CK)濃度超過正常值上限十倍)和橫紋肌溶解症(伴隨或沒有伴隨次發於肌紅蛋白尿的急性腎衰竭)。曾罕見發生因服用statin類藥物(包括Lipitor)治療而引起橫紋肌溶解症致死的事件。

<u>肌肉病變的風險因子</u>

肌肉病變的風險因子包括年齡為65歲或以上、無法控制的甲狀腺機能低下、腎功能不全、與其他特定藥物併用，以及服用較高劑量的Lipitor [參閱**藥品交互作用(7.1)**]。

<u>預防或減少肌肉病變及橫紋肌溶解症風險之步驟</u>

由於細胞色素P450 3A4 (CYP3A4)和/或運輸蛋白(例如：乳癌抗藥性蛋白(breast cancer resistant protein [BCRP])、有機陰離子運輸多胜肽(organic anion-transporting polypeptide [OATP1B1/OATP1B3])以及P-醣蛋白(P-glycoprotein [P-gp]))的抑制作用，藥品交互作用可能會增加Lipitor暴露量，進而導致發生肌肉病變和橫紋肌溶解症的風險上升。不建議將cyclosporine、gemfibrozil、tipranavir加上ritonavir，或glecaprevir加上pibrentasvir與Lipitor併用。針對服用特定抗病毒藥、azole類抗微菌藥、或巨環內酯(macrolide)抗生素的病人，建議對其進行Lipitor劑量調整。曾在atorvastatin與調節血脂劑量(>1克/天)的niacin類藥物、fibrate類藥物、colchicine，以及ledipasvir加上sofosbuvir併用時，通報肌肉病變/橫紋肌溶解症的案例。請考量使用這些藥品的效益是否比肌肉病變和橫紋肌溶解症的風險增加來得重要[參閱**藥品交互作用(7.1)**]。

不建議服用Lipitor的病人同時大量飲用葡萄柚汁(一天超過1.2公升)[參閱**藥品交互作用(7.1)**]。

如果CK濃度顯著上升或診斷或疑似有肌肉病變，請停用Lipitor。若停用Lipitor，肌肉症狀和CK濃度上升可能因而緩解。若病人發生急性或嚴重病症，且出現次發於橫紋肌溶解症的腎衰竭高風險(例如：敗血症；休克；嚴重的低血容量症；重大手術；創傷；嚴重的代謝性、內分泌或電解質疾病；或無法控制的癲癇)，請暫時停用Lipitor。

當開始服用或增加Lipitor劑量時，請告知病人有肌肉病變和橫紋肌溶解症的風險。向病人說明必須立即通報任何不明原因的肌肉疼痛、壓痛或無力，特別是伴隨著不適或發燒時。

5.2 免疫引起之壞死性肌肉病變

罕有免疫引起之壞死性肌肉病變(immune-mediated necrotizing myopathy [IMNM])的報告，這是一種自體免疫肌肉病變，與使用statin類藥物有關。IMNM的特徵為：儘管停用statin類藥物治療，但仍出現近端肌肉無力且血清肌酸激酶升高；抗HMG CoA還原酶抗體呈陽性；肌肉切片顯示有壞死性肌肉病變；且以免疫抑制劑治療有所改善。可能需要進行其他神經肌肉和血清學檢測。可能需要使用免疫抑制劑治療。開始使用不同statin類藥物前，請謹慎考慮IMNM的風險。如果使用不同statin類藥物開始療法，請監測IMNM的徵兆和症狀。

5.3 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。

VIATRIS

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酶素的血清濃度持續升高的現象(兩次或多次超過正常上限[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狀表現。降低劑量、中斷服藥或停藥之後，氨基轉移酶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複檢測。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酶素持續升高之病人，禁用Lipitor [參閱**禁忌(4)**]。

5.4 內分泌功能

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

Statin類藥物會干擾腦垂腺荷爾蒙，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。

5.5 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病變空泡。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。在一項鼠類兩年的研究中，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還原酶抑制劑治療的狗觀察到中樞神經系統血管病狀，其特徵是血管周圍血漿、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(視網膜膠狀體纖維瓦勒氏變性[Wallerian degeneration])。

5.6 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毫克和較於安慰劑，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組和較於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為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份單的其它段落中有較為詳盡的說明：

肌肉病變與橫紋肌溶解[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(5.3)**]

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；年齡範圍為10-93歲，39%為女性，91%為高加索人，3%為黑人，2%為亞洲人，4%為其他種族)中位治療期間為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為：肌痛(0.7%)、腹泻(0.5%)、噁心(0.4%)、內酸酸轉胺酶升高(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)為鼻咽炎(8.3%)、關節痛(6.9%)、腹泻(6.7%)、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2所示。

表2：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
腹泻	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、膽汁瘀積；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、肌酸肝磷酸激酶升高、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。

愛格盧－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(年齡範圍為40-80歲，19%為女性；94.6%為高加索人，2.6%為非洲人，1.5%為南亞人，1.3%為混血/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(年齡範圍為39-77歲，32%為女性；94.3%為高加索人，2.4%為南亞人，2.3%為非裔加勒比人，1.0%為其他種族)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(年齡範圍為21-92歲，40%為女性；93.3%為高加索人，3.0%為黑人，0.6%為亞洲人，3.1%為其他種族)使用Lipitor 80毫克(n=2365)或安慰劑(n=2366)治療，且中位追蹤時間為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)的病徵為少見，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%)發生被視為不良反應的癌症病例[參閱**警語及注意事項(5.6)**]。

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%)，但曾有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%為女性，92%為高加索人，1.6%為黑人，1.6%為亞洲人，4.8%其他種族)進行的為期26 週的對照試驗表明，以每天一次每次10至20毫克Lipitor作為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相當。

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(不論因果關係評估為何)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、疲劳、勃鬱動脈、致死性與非致死性肝衰竭、黃疸、憂鬱、周邊神經病變、臉癱瘓和間質性肺病。

使用statin伴有罕見的免疫引起之壞死性肌肉病變(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(5.2)**]。

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。誠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(症狀發生可為一天到數年，症狀緩解時間中位數為3週)。

7 藥品交互作用

7.1 使用Lipitor時可能導致肌肉病變和橫紋肌溶解症風險增加之藥品交互作用

Lipitor是CYP3A4和運輸蛋白(如OATP1B1/1B3、P-gp或BCRP)的受質。Lipitor血漿濃度曾因併用CYP3A4和運輸蛋白的抑制劑而顯著上升。表3列出可能會發生增加Lipitor暴露量和增加肌肉病變及橫紋肌溶解症風險的併用藥物清單，以及說明如何預防和管理這些藥物[參閱**警語及注意事項(5.1)**和**臨床藥理學(12.3)**]。

表3：使用Lipitor時可能導致肌肉病變和橫紋肌溶解症風險增加之藥品交互作用

Cyclosporine或Gemfibrozil	
臨床影響：	Atorvastatin血漿濃度因併用Lipitor和cyclosporine (CYP3A4和OATP1B1的抑制劑)而顯著上升[參閱**臨床藥理學(12.3)**]。單獨給予gemfibrozil時可能會造成肌肉病變。將cyclosporine或gemfibrozil與Lipitor併用時，會導致肌肉病變和橫紋肌溶解症的風險增加。
介入治療：	不建議將cyclosporine或gemfibrozil與Lipitor併用。
抗病毒藥物	
臨床影響：	Atorvastatin血漿濃度因併用Lipitor和許多抗病毒藥物(CYP3A4 和/或運輸蛋白[如BCRP、OATP1B1/1B3、P-gp、MRP2和/或OAT2]的抑制劑)而顯著上升[參閱**臨床藥理學(12.3)**]。Lipitor併用ledipasvir和/或sofosbuvir時，曾通報發生肌肉病變和橫紋肌溶解症的案例。
介入治療：	• 不建議將tipranavir和/或ritonavir或glecaprevir和/或pibrentasvir與Lipitor併用。 • 針對使用lopinavir和/或ritonavir，或simeprevir的病人，請考量與atorvastatin併用的風險/效益。 • 針對使用saquinavir和/或ritonavir、darunavir和/或ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir和/或ritonavir、elbasvir和/或grazoprevir或letermovir的病人，Lipitor劑量勿超過20毫克。 • 針對使用nelfinavir的病人，Lipitor劑量勿超過40毫克。 • 請考量將ledipasvir和/或sofosbuvir與Lipitor併用的風險/效益。 • 請監測所有病人的肌肉病變徵兆和症狀，特別是在開始治療期間和任一藥物劑量調高時。
範例：	Tipranavir和/或ritonavir、glecaprevir和/或pibrentasvir、lopinavir和/或ritonavir、simeprevir、saquinavir和/或ritonavir、darunavir和/或ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir和/或ritonavir、elbasvir和/或grazoprevir、letermovir、nelfinavir，以及ledipasvir和/或sofosbuvir。
特定azole類抗黴菌藥或巨環內酯(macrolide)抗生素	
臨床影響：	當將Lipitor與特定azole類抗黴菌藥或巨環內酯抗生素併用時，atorvastatin血漿濃度會因CYP3A4和/或運輸蛋白受到抑制而顯著上升[參閱**臨床藥理學(12.3)**]。
介入治療：	針對使用clarithromycin或itraconazole的病人，Lipitor劑量勿超過20毫克。請考量將Lipitor與其他azole類抗黴菌藥或巨環內酯抗生素併用的風險/效益。請監測所有病人的肌肉病變徵兆和症狀，特別是在開始治療期間和任一藥物劑量調高時。
範例：	Erythromycin、clarithromycin、itraconazole、ketoconazole、posaconazole以及voriconazole。
Niacin	
臨床影響：	將Lipitor與調節血脂劑量之niacin (一天>1克niacin)併用時，曾觀察到肌肉病變和橫紋肌溶解症的案例。
介入治療：	請考量將調節血脂劑量之niacin與Lipitor併用時的效益是否比肌肉病變和橫紋肌溶解症的風險增加來得重要。如果決定要併用，請監測病人的肌肉病變徵兆和症狀，特別是在開始治療期間和任一藥物劑量調高時。
Fibrate類藥物(除了Gemfibrozil以外)	
臨床影響：	單獨給予fibrate類藥物時，可能會造成肌肉病變。將fibrate類藥物與Lipitor併用時會導致肌肉病變和橫紋肌溶解症的風險增加。
介入治療：	請考量將fibrate類藥物與Lipitor併用時的效益是否比發生肌肉病變和橫紋肌溶解症的風險增加來得重要。如果決定要併用，請監測病人的肌肉病變徵兆和症狀，特別是在開始治療期間和任一藥物劑量調高時。
Colchicine	
臨床影響：	Colchicine與Lipitor併用時，曾通報發生肌肉病變與橫紋肌溶解症的案例。
介入治療：	請考量colchicine與Lipitor併用時的風險/效益。如果決定要併用，請監測病人的肌肉病變徵兆和症狀，特別是在開始治療期間和任一藥物劑量調高時。
葡萄柚汁	
臨床影響：	飲用葡萄柚汁，特別是大量飲用(一天超過1.2公升)會造成atorvastatin血漿濃度上升，進而增加肌肉病變和橫紋肌溶解症的風險。
介入治療：	請勿在服用Lipitor期間飲用大量葡萄柚汁(一天超過1.2公升)。

7.2 可能會降低Lipitor暴露量的藥品交互作用

表4列出可能會降低Lipitor暴露量的藥品交互作用，以及如何預防或處置它們的說明。

表4：可能會降低Lipitor暴露量的藥品交互作用

Rifampin	
臨床影響：	將Lipitor與rifampin (抑肥色素P450 3A4的誘導劑和OATP1B1的抑制劑)併用會導致atorvastatin的血漿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，於使用rifampin後再使用Lipitor曾造成atorvastatin血漿濃度明顯降低的現象。
介入治療：	同時使用Lipitor和rifampin。

7.3 Lipitor對其他藥物的影響

表5列出Lipitor對其他藥物的影響以及如何預防或處置它們的說明。

表5：Lipitor對其他藥物的影響

口服避孕藥	
臨床影響：	併用Lipitor和口服避孕藥會增加norethindrone和ethinyl estradiol的血漿濃度[參閱**臨床藥理學(12.3)**]。
介入治療：	當為服用Lipitor的病人選擇口服避孕藥時，請考量此件事。
Digoxin	
臨床影響：	併用多重劑量Lipitor與digoxin時，digoxin的穩定狀態血漿濃度會增加[參閱**臨床藥理學(12.3)**]。
介入治療：	請適當監測正在使用digoxin的病人。

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，依劑量表面積(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為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/天的劑量都沒有發畸性。以體表面積(mg/m^2)為基準計算，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。

一項研究提大鼠懷孕期第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，其行鼠出生、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，其行鼠在直至出生後的21天期間，以及接受225/mg/kg/天之母鼠，其行鼠在直至出生後第91天期間，均表現出體重減輕。行鼠發育遲緩(100 mg/kg/天組，迴轉棒性能測試[rotorod performance]；225 mg/kg/天組，蜷音驚嚇反射；225 mg/kg/天組，耳翼屈落與睜睜開)。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)

在進行一項允許的飲食治療試驗後，在10歲至17歲患有HeFH之兒童病人中進行的研究已證實Lipitor作為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
  - 其有FHH家族病史或一等親或二等親早期發生心血管疾病(CVD)，或
  - 其有二項或更多項心血管疾病(CVD)危險因子

Lipitor使用於此適應症的有效性基於接種疫苗後的風險：

臨床藥理學(12.3)、**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。
- 在一項為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毫克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為敏感的可能性。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)**]。

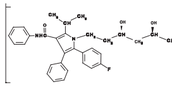
10 過量

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，其為3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)還原酶的抑制劑。此種酵素催化HMG-CoA轉變為mevalonate的轉化反應，而該轉化反應乃是體固醇生合成的早期步驟，也是速率決定步驟。

Atorvastatin calcium的化學名為[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的分子式為$(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$，分子量為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。這種還原酶為3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A轉變為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這種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。相較於無品血中濃度、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使將其清除(presystemic clearance)及/或肝臟首波代謝效應。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的平均分佈體積約為381公升，血漿蛋白質結合率≥98%。Lipitor的血液/血漿比值約為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廣泛代謝為鄰羥基及對羥基(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還原酶抑制活性與Lipitor相當。在放循環內的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經過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、為期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擬似口服膠清劑近似於成人，因為體重為全兒童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疾病病人，C_{max}與AUC各增加4倍；在Child-Pugh B疾病人，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的代謝物皆為OATP1B1的受質。Atorvastatin也被確認為排出運輸蛋白BCRP的受質，其可能限制atorvastatin的腸道吸收和膽汁清除。

表6：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[δ]	C_{max}的比值[δ]
[#] 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
[#, ‡] 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
Dilltazem 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