安通脈膜衣錠 10毫克/10毫克

Amlodipine Besylate and Atorvastatin Mylan 10mg/10mg

衛部藥輸字第026582號

定性與定量組成

活性成分：amlodipine besylate，atorvastatin calcium (結晶型粉末)

賦形劑：Silica, colloidal anhydrous，Sodium carbonate anhydrous，Microcrystalline Cellulose，L-Arginine，Starch Pregelatinized，Croscarmellose sodium，Hydroxypropyl cellulose，Magnesium Stearate，Opadry AMB Blue 80W10932。

口服錠含有amlodipine besylate和atorvastatin calcium，其中amlodipine與atorvastatin的含量分別相當於10 mg/10 mg。

劑型

膜衣錠

臨床特性

適應症

因有高血壓和血脂異常這兩種可矯正的危險因子併存，而使心血管危險增加的患者；或因有心絞痛為表現之冠心病(CHD)併有可矯正的血脂異常危險因子，而使心血管危險增加的患者。

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，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

用法用量

本藥須由醫師處方使用。不建議使用本品為高血壓及血脂異常之起始治療。

一般考量

本品是針對同時有高血壓/心絞痛及血脂異常之心血管合併症的複方產品。

本品的劑量範圍從5 mg/10 mg至10 mg/80 mg之最高劑量，每天一次。起始劑量和維持劑量應依每個成分對高血壓/心絞痛和高脂血症的效果和耐受性而個別決定。應查閱現行的治療指導方針，根據患者個別的基礎值確立治療目標，即應先使用本品兩成份之單方藥物來做治療，分別調整其劑量至適合病人個別之臨床需求之後，再依該適當劑量轉。本品可在一天任何時間服用，空腹或飯後服用不拘。

作為多危險因子介入的一部分，本品應該在非藥物治療(包括適當的飲食控制、運動、肥胖患者減重、戒煙，以及治療潛在疾病)的成效不彰時，方加於這些非藥物治療之上。

開始本品的治療或劑量調整之後，應在2-4週內檢查血脂濃度與測量血壓，依其結果若有必要，可再行調整amlodipine及atorvastatin的劑量。倘若臨床上確有需要，也可以以更快的速度依照血壓反應調整劑量。

初始治療

本品不建議用於有高血脂症合併有高血壓或心絞痛患者之起始治療。當開始使用時，其劑量應該根據amlodipine及atorvastatin的個別考量，來決定適當的組合。本品成分中amlodipine的最高劑量是10 mg每天一次，atorvastatin的最高劑量是80 mg每天一次。

替代療法

本品可以代替此二成分中經過個別調整劑量的成分。可給予患者相等劑量的本品，也可增加amlodipine、atorvastatin或兩者的劑量，來增加抗心絞痛、降血壓或降血脂的效果。

對於已經服用其中一種成分的患者，本品可用來提供額外的治療。開始治療一種適應症，而且繼續治療另一適應症時，建議的本品起始劑量應該依據繼續使用的成分和添加成分的起始劑量加以選擇。

併用的藥物(參閱藥物交互作用及其他交互作用)

本品的成分amlodipine可以安全地與thiazide類利尿劑、甲型阻斷劑、乙型阻斷劑、血管收縮素轉換酵素抑制劑、長效硝酸鹽、舌下硝化甘油等一起使用。本品也可以安全地與前述藥物一起使用。

本品的成分atorvastatin可與膽汁之結合樹脂(bile acid binding resin)併用以增加降血脂療效。一般應避免與3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A (3 hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)還原酶抑制劑及fibrates併用(參閱特殊警語及注意事項，以及藥物交互作用及其他交互作用)。

特殊族群與用藥特殊考量

肝功能不全患者

本品不可用於肝功能不全患者(參閱禁忌，以及特殊警語及注意事項) 。

腎功能不全患者

腎功能不全患者無須調整劑量。

使用於老年人

老年患者無須調整劑量。

使用於兒童

針對兒童使用本品(複方產品)的安全性及有效性尚未做過研究。

併用其他藥物

Atorvastatin之研究：

若病患有在服用HIV蛋白酶抑制劑tipranavir/ritonavir複方，或C型肝炎蛋白酶抑制劑telaprevir的患者，避免併用atorvastatin治療。

倘若atorvastatin需要與cyclosporine併用時，atorvastatin的劑量不可超過10毫克。

若atorvastatin需要與itraconazole併用，atorvastatin的維持劑量不應超過每日40 mg (參閱特殊警語及注意事項，與藥物交互作用及其他交互作用)

如果有必要將atorvastatin與clarithromycin，或其他HIV蛋白酶抑制劑(saquinavir/ritonavir、darunavir/ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir/ritonavir)合併投予，atorvastatin的維持劑量不可超過每日20毫克(參閱特殊警語及注意事項，與藥物交互作用及其他交互作用)。

已有藥物動力學的藥物交互作用報導使用HIV蛋白酶抑制劑(lopinavir/ritonavir、saquinavir/ritonavir、darunavir/ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir/ritonavir與nelfinavir)、C型肝炎蛋白酶抑制劑(boceprevir)、clarithromycin與itraconazole，會造成atorvastatin全身濃度上升，若須併用這些藥物時應特別謹慎；建議進行適當的臨床評估，以確保使用的atorvastatin為最低需要劑量(參閱特殊警語及注意事項-對骨骼肌的影響與藥物交互作用及其他交互作用)。

禁忌

本品禁用於下列患者：

1. 對dihydropyridine類化合物、amlodipine、atorvastatin或本品任何成分過敏之患者；
2. 有活動性肝病或不明原因的血清氨基轉移酵素持續上升超過正常值上限3倍以上之患者；
3. 孕婦、授乳婦或有生育能力而未確實避孕的婦女。育齡婦女唯有在不可能懷孕，並且明瞭對胎兒之潛在危險的情況下，才可以服用本品。

* Amlodipine是dihydropyridine鈣離子通道阻斷劑。

特殊警語及注意事項

使用於心衰竭患者

一般而言，鈣離子阻斷劑使用於心衰竭患者時均應特別注意

在一個針對非缺血性病因造成NYHA第三級及第四級心衰竭患者的長期安慰劑對照研究中(PRAISE-2)發現，心衰竭惡化的發生率在研究組和安慰劑組相比時沒有顯著差別，但是使用amlodipine者有較多肺水腫之報告(參閱藥效學性質)。

使用於肝功能不全患者(參閱禁忌)

對肝臟的影響

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。

和其他HMG-CoA還原酶抑制劑類降血脂劑一樣，服用atorvastatin之後曾經有氨基轉移酵素的血清濃度中度升高(超過正常值上限(ULN) 3倍)的報告。在atorvastatin上市前與上市後臨床試驗中，對於使用atorvastatin 10 mg、20 mg、40 mg及80 mg劑量者其肝功能都被監測。

在這些臨床試驗，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上升的現象(兩次或更多次檢測結果超過正常值上限3倍)。Atorvastatin的劑量為10 mg、20 mg、40 mg及80 mg時，這些異常的發生率分別是0.2%、0.2%、0.6%及2.3%。肝功能指數的上升通常不會伴隨黃疸或其他臨床徵狀或表徵。降低atorvastatin的劑量、中斷服藥或停藥之後，氨基轉移酵素的濃度便回復至治療前的基礎值。大多數患者於降低劑量後可以繼續治療而沒有後遺症。

Atorvastatin治療前應做肝功能檢查，並定期監測。患者出現任何徵狀或表徵暗示肝臟損傷時，應當做肝功能檢查。氨基轉移酵素血清濃度上升的患者應持續接受監測，直到其恢復正常。如果丙胺酸轉胺酶(ALT)或天門冬胺酸轉胺酶(AST)超過正常值上限(ULN) 3倍以上，應降低劑量或停藥。Atorvastatin可能會造成氨基轉移酵素的濃度上升(參閱不良反應)。

對於大量飲酒或曾經罹患肝病的患者，使用amlodipine/atorvastatin應小心。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，禁用本品(參閱禁忌)。

對骨骼肌的影響

服用atorvastatin的患者曾有肌肉疼痛的報告(參閱不良反應)。肌肉病變的定義是肌肉疼痛或肌肉無力，同時合併有肌酸酐磷酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)的濃度上升超過正常值上限10倍。當患者出現瀰漫性肌肉疼痛、肌肉壓痛或無力，及/或CPK明顯升高時，應視為肌肉病變。患者應被告知，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，須立即告訴醫師。當CPK濃

度明顯上升，以及肌肉病變被確定或懷疑肌肉病變時，應停止服用amlodipine/atorvastatin。HMG-CoA還原酶抑制劑若與cyclosporine、fibric acid衍生物、erythromycin、niacin、azole類抗黴菌劑、colchicine、telaprevir、boceprevir或tipranavir/ritonavir複方一起使用時，會增加發生肌病之危險性。這些藥物多會抑制細胞色素P450 3A4代謝能力及/或藥物運送。CYP 3A4是涉及atorvastatin生物轉化主要的肝臟同功酶(isozyme)。醫師在考慮合併使用atorvastatin與fibric acid衍生物、erythromycin、免疫抑制劑、azole類抗黴菌劑或修正血脂劑量之niacin療法時，應仔細衡量其利弊得失。治療期間應小心監測患者是否出現肌肉疼痛、壓痛或肌肉無力等徵狀或表徵，特別是在治療初期及調高任一藥物劑量的數個月內應特別注意。因此，與前述藥物併用時應考慮使用atorvastatin成分較低的起始與維持劑量。在使用fusidic acid治療期間最好暫時停用atorvastatin (參閱藥物交互作用及其他交互作用)。在這種情況下，可考慮定期監測肌酸酐磷酸激酶(CPK)，但這種監測並不能預防嚴重肌肉病變的發生。Atorvastatin/amlodipine含有atorvastatin成分，因此可能會造成肌酸酐磷酸激酶(CPK)的濃度上升(參閱不良反應)。

Atorvastatin和其他HMG-CoA還原酶抑制劑類藥物一樣，曾有極少數引起橫紋肌溶解及肌球蛋白尿併發急性腎衰竭的報告。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。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、內分泌和電解質之疾病，以及未良好控制的癲癇症等)，必須暫停或終止amlodipine/atorvastatin之使用。(但高血壓部份仍可繼續使用合適劑量之amlodipine來控制。)

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。

內分泌功能

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

藥物交互作用及其他交互作用

對健康受試者進行之10 mg amlodipine和80 mg atorvastatin藥物交互作用研究資料顯示，這兩種藥併用時，amlodipine的藥動學不受影響。Amlodipine對atorvastatin藥動學的影響顯示，amlodipine對atorvastatin的Cmax沒有影響：91% (90%信賴區間(CI)：80%至103%)；但atorvastatin的AUC增加18% (90%信賴區間(CI)：109%至127%)。

尚未針對amlodipine/atorvastatin與其他藥物進行藥物交互作用研究，但使用其個別成分amlodipine和atorvastatin的藥物交互作用研究描述如後：

Amlodipine交互作用

Amlodipine可以安全地與thiazide類利尿劑、甲型阻斷劑、乙型阻斷劑、血管收縮素轉換酵素(ACE)抑制劑、長效硝酸鹽、舌下硝化甘油、非類固醇抗發炎藥、抗生素以及口服降血糖藥物等一起使用。

CYP3A4抑制劑：服用5毫克amlodipine與每天180毫克diltiazem的老年高血壓患者(69-87歲)會造成amlodipine的血中濃度增高57%。健康成年人(18-43歲)併用erythromycin，並不會有意義地改變amlodipine的全身曝露量(增加22% AUC)。目前其臨床相關性尚未確定。CYP3A4的強效抑制劑(例如：ketokonazole、itraconazole與ritonavir)增高amlodipine血漿濃度之程度可能會高於diltiazem。Amlodipine與CYP3A4抑制劑一起併用時，應監測是否有低血壓及水腫的現象。

Clarithromycin:

Clarithromycin是一種CYP3A4的抑制劑。接受clarithromycin併用amlodipine會增加患者的低血壓風險。當amlodipine與clarithromycin一起使用時，建議密切觀察患者。

CYP3A4誘導劑:

目前尚無CYP3A4誘導劑對amlodipine影響的資料。與CYP3A4誘導劑(如：rifampicin，Hypercium perforatum (St John’s Wort)併用可能會導致amlodipine的血中濃度降低。Amlodipine與CYP3A4誘導劑併用時應小心。

葡萄柚汁：20名健康自願者，併服amlodipine 10 mg單一劑量與240 mL葡萄柚汁時，不會有意義地影響amlodipine的藥動學。這個試驗無法檢驗CYP3A4的基因多形性，CYP3A4是主要負責代謝amlodipine的酵素。因此不建議amlodipine與葡萄柚或葡萄柚汁併用，因為某些患者的amlodipine生物可用率可能會增高，而使用降血壓作用增強。

利用人類血漿進行的體外研究顯示amlodipine對於下列受試藥物(digoxin、phenytoin、warfarin或indomethacin)的蛋白結合率沒有影響。

在下列研究中，amlodipine與其他藥物併用時，amlodipine或併用藥物的藥動學沒有明顯的改變。

特殊的研究：其他藥物對amlodipine的影響

***Cimetidine*：**Amlodipine與cimetidine併服時，不會影響amlodipine的藥動學。

鋁/鎂(制酸劑)：含鋁鎂的制酸劑與amlodipine單一劑量併服時，對amlodipine的藥動學沒有明顯的影響。

***Sildenafil*：**Sildenafil 100 mg單一劑量用於有本態性高血壓的受試者時，對amlodipine的藥動學參數沒有影響。當amlodipine與sildenafil併用時，這兩種藥各自產生本身的降血壓效果。

特殊的研究：amlodipine對其他藥物之影響

***Digoxin*：**Amlodipine與digoxin併服時，不會改變健康受試者血清中的digoxin濃度或digoxin的腎清除率。

乙醇(酒精)：Amlodipine 10 mg 一次或多次劑量對乙醇的藥動學沒有明顯的影響。

***Warfarin*：**Amlodipine與warfarin併服時，不會改變warfarin的凝血酶原反應時間。

***Cyclosporine*：**除了對腎臟移植的患者之外，目前尚未對健康的受試者或其他族群，進行cyclosporine與amlodipine的藥物交互作用研究。許多針對腎臟移植患者的試驗顯示amlodipine併用cyclosporine時，對cyclosporine最低濃度的影響，為無變化至最多平均增加40 %。腎臟移植患者使用amlodipine時，應考慮監測cyclosporine的濃度。

Tacrolimus:

當與amlodipine合併投予時，tacrolimus的血中濃度有增加的風險。為避免tacrolimus的毒性，以tacrolimus治療的患者使用amlodipine時，必須監測tacrolimus的血中濃度並視情況調整劑量。

藥物/實驗室檢驗交互作用 ：未知

Atorvastatin交互作用：

在使用HMG-CoA還原酶抑制劑治療期間，發生肌肉病變的風險會因同時投予下列藥物而升高：cyclosporine、fibric acid衍生物、會影響脂質劑量的niacin或cytochrome P450 3A4抑制劑(例如：erythromycin與azole類抗黴菌劑)(參閱以下與亦參閱用法用量：其它合併療法與特殊警語及注意事項：對骨骼肌的影響)。

CYP 3A4抑制劑：Atorvastatin是經由細胞色素P450 3A4代謝。併用atorvastatin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。

轉運體抑制劑：Atorvastatin與atorvastatin的代謝物皆為OATP1B1轉運體的作用受質。OATP1B1抑制劑(例如：cyclosporine)可增加atorvastatin的生體可用率。將atorvastatin 10毫克與cyclosporine 5.2 mg/kg/day合併投予會使atorvastatin的曝露量升高7.7倍(亦請參閱用法用量-其它合併療法)。如果有必要將atorvastatin與cyclosporine合併投予，atorvastatin的劑量不可超過10毫克。

Erythromycin/Clarithromycin：Erythromycin與clarithromycin皆為細胞色素P450 3A4的抑制劑。Atorvastatin與erythromycin (500毫克，一天四次)或clarithromycin (500毫克，每天二次)合併投予，會使atorvastatin的血中濃度升高(亦請參閱特殊警語及注意事項：對骨骼肌的影響與藥動學性質：藥物交互作用)。如果有必要將atorvastatin與clarithromycin合併投予，atorvastatin的維持劑量不可超過每日20毫克。在正常情況下必須使用40毫克或80毫克之atorvastatin患者，在合併使用clarithromycin治療期間應降低其劑量，如果(在短期使用此抗生素的情況下)無法降低劑量，或可考慮暫時停止使用atorvastatin治療。

Azithromycin：將立普妥(10毫克，每天一次)與azithromycin (500毫克，每天一次)合併投予並不會改變atorvastatin
的血中濃度。

蛋白酶抑制劑：將atorvastatin和蛋白酉每抑制劑(已知為細胞色素P450 3A4的抑制劑)合併投予會使atorvastatin的血中濃度升高(參閱5.2藥動學性質)。若患者服用HIV蛋白酶抑制劑tipranavir/ritonavir複方，或C型肝炎蛋白酶抑制劑telaprevir的患者，應避免使用atorvastatin。若患者服用HIV蛋白酶抑制劑saquinavir/ritonavir、darunavir/ritonavir、fosamprenavir或fosamprenavir/ritonavir，併用之atorvastatin劑量不應超過20毫克。

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。

Diltiazem hydrochloride：將atorvastatin 40毫克與diltiazem 240毫克合併投予會使atorvastatin的血漿濃度升高。開始投予diltiazem或後續的劑量調整，必須監測血脂濃度，以確保使用的atorvastatin為最低需要劑量。

Cimetidine：已執行cimetidine與atorvastatin間交互作用的試驗。無發現臨床上有意義的交互作用。

Itraconazole：Atorvastatin (20~40毫克)與itraconazole (200毫克)併用會造成atorvastatin AUC增高。如果有必要將itraconazole與atorvastatin合併投予，atorvastatin的維持劑量不可超過每日40毫克。對正常情況下使用80毫克atorvastatin的患者，在合併使用itraconazole治療期間應降低其劑量。如果(在短期使用此抗生素的情況下)無法降低劑量或可考慮暫時停止atorvastatin治療(請參閱特殊警語及注意事項：對骨骼肌的影響與藥動學性質：藥物交互作用)。

葡萄柚汁：含有一種(含)以上會抑制CYP3A4的成分，會升高atorvastatin的血中濃度，特別是飲用過量的

葡萄柚汁(大於每天1.2公升)。
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(細胞色素P450 3A4誘導作用和肝細胞吸收轉運體OATP1B1抑制作用)，因此建議將atorvastatin與rifampin同時投予，因為於投予rifampin之後再投予atorvastatin曾伴隨出現atorvastatin血中濃度明顯降低的現象。
Gemfibrozil/fibrates類藥物：單獨使用fibrate類藥物偶爾會造成肌肉病變。發生atorvastatin誘發性肌肉病變的風險可能會因與fibrate類藥物併用而升高。一般應避免atorvastatin與gemfibrozil或其他fibrate併用(請參閱特殊警語及注意事項：對骨骼肌的影響)。
制酸劑：將atorvastatin與含有氫氧化鎂及氫氧化鋁的口服制酸懸液合併投予會使atorvastatin的血中濃度降低約35%；不過，其對LDL-C的降低效果並不會改變。
Antipyrine：因為atorvastatin不會影響antipyrine的藥物動力學，所以，不預期會與其他經由相同cytochrome isozyme代謝的藥品產生交互作用。
Colestipol：將colestipol與atorvastatin合併投予時，atorvastatin的血中濃度會出現降低(約25%)的現象。不過，atorvastatin與colestipol合併投予時的脂質作用效力要比單獨投予任一藥物時更大。
Digoxin：將多重劑量的digoxin與10毫克atorvastatin合併投予時，digoxin的穩定狀態血中濃度並不受影響。不過，將digoxin與每日80毫克的atorvastatin合併投予之後，digoxin的濃度會升高約20%。對正在使用digoxin的患者應進行適當的監測。
Azithromycin：將atorvastatin (每天一次每次10毫克)與azithromycin (每天一次每次500毫克)併用不會改變atorvastatin的血中濃度。
口服避孕藥：與含有norethindrone及ethinyl estradiol的口服避孕藥合併投予時，norethindrone與ethinyl estradiol的AUC會出現升高分別約30%與20%。對於正服用atorvastatin的婦女，在選擇口服避孕藥時，應將這些濃度升高的現象納入考慮。
Warfarin：已執行atorvastatin與warfarin的交互作用試驗，沒有觀察到臨床上有意義的交互作用。然而，接受warfarin治療的患者，併用Lipitor時，應嚴密監控。
Colchicine：雖然尚未執行atorvastatin與colchicine的交互作用試驗，已有atorvastatin與colchicine併用引起肌病的報導，併用atorvastatin與colchicine時應小心。

生育、懷孕與授乳

本品含有atorvastatin，故禁用於孕婦。有生育能力的婦女必須採用適當的避孕方法。育齡婦女唯有在確定不可能懷孕，及得知對胎兒有潛在危險的情況下，才可以服用本品。本品含有atorvastatin，故禁用於授乳婦。現在還不知道atorvastatin是否會分泌至人類乳汁中，由於可能會使吃母奶的嬰兒發生不良反應，故服用amlodipine/atorvastatin的母親不可餵母奶。
Amlodipine對人類懷孕或授乳的安全性尚未確立。在動物的生殖試驗中，除了在人體最高建議劑量50倍的劑量時會使大鼠延後分娩和加長分娩時間之外，amlodipine於此類狀況之毒性尚未被發現。
Amlodipine治療並未影響大鼠的生育能力(參閱臨床前安全性資料)。

對駕駛及機械操作能力之影響

根據atorvastatin與amlodipine目前已知的資訊，本藥不太會損害病人開車或操作機械的能力。

不良反應

Amlodipine與atorvastatin之合併治療已在雙盲安慰劑對照試驗中對1092名兼有高血壓及血脂異常的患者評估過安全性。在臨床研究中，沒有觀察到此種amlodipine與atorvastatin組合特有的不良反應。不良反應和amlodipine及atorvastatin之前所報告的類似(請參閱下列個別不良反應經驗)。
大體而言，amlodipine與atorvastatin合併治療的耐受性良好。不良反應的程度大多是輕度至中度。在對照性臨床試驗中，由於不良反應或實驗室檢驗異常而需停止治療的患者，接受amlodipine和atorvastatin治療者有5.1%，而接受安慰劑者有4.0%。
以下資料係根據amlodipine和atorvastatin的臨床試驗及上市後的使用經驗所彙集。

Amlodipine的經驗

Amlodipine的耐受性良好。在包含高血壓或心絞痛患者的對照性臨床試驗中，最常見的不良反應如下：

MedDRA 系統器官分類	不良反應
神經系統障礙	頭痛、頭暈、嗜睡
心臟障礙	心悸
血管障礙	潮紅
胃腸道障礙	腹痛、噁心
一般障礙與注射部位	水腫，疲倦

在這些臨床試驗中，並未觀察到與amlodipine有關的臨床上顯著的實驗室檢驗變化。

Amlodipine上市後較不常見的副作用包括：

MedDRA系統器官分類	不良反應
血液與淋巴系統障礙	白血球減少、血小板減少
代謝與營養障礙	高血糖症
經神障礙	失眠、情緒變化
神經障礙	張力過強、感覺遲鈍/感覺異常、周邊組織神經病變、昏厥、味覺障礙、震顫、錐體外疾病
眼睛障礙	視覺障礙
耳朵與前庭障礙	耳鳴
血管障礙	低血壓、血管炎
呼吸、胸腔與縱隔障礙	咳嗽、呼吸困難、鼻炎
胃腸道障礙	排便習慣改變、口乾、消化不良 (包括胃炎)、牙齦增生、胰臟炎、嘔吐
皮膚與皮下組織障礙	禿髮、多汗、紫斑病、皮膚變色、蕁麻疹
骨骼肌肉與結締組織障礙	關節痛、背痛、肌肉痙攣、肌痛
腎臟與泌尿道障礙	頻尿、排尿障礙、夜尿
生殖系統與胸部障礙	男性女乳症、陽痿
一般障礙與注射部位	衰弱、不適、疼痛
檢查	體重增加/減輕

罕見的不良反應是過敏反應包括搔癢、皮疹、血管性水腫及多形性紅斑。
肝炎、黃疸與肝臟酵素昇高亦不常發生(大部份和膽汁鬱滯一致)。有某些併服amlodipine的患者嚴重到需要住院的報導。大部分情況的因果關係尚未確定。
正如其他鈣離子通道阻斷劑一樣，下列不良反應很少被報告，而且無法與潛在疾病的自然病史加以區別：心肌梗塞(MI)、心律不整(包括心搏徐緩、心室性心搏過速及心房纖維顫動)和胸痛。

Atorvastatin的經驗

Atorvastatin大致上耐受性良好，不良反應通常是輕微且短暫的。在涵蓋16,066位(8755位使用Lipitor，7311位使用安慰劑)中位治療期間為53週之患者的atorvastatin安慰劑對照性臨床試驗資料庫中，接受atorvastatin治療的患者有5.2%因發生不良反應而停藥，接受安慰劑治療的患者則有4.0%因發生不良反應而停藥。
在參加安慰劑對照性臨床試驗的患者中，最為常見(≧1%)的可能和使用atorvastatin治療有關的不良反應為：
感染與寄生蟲侵染：鼻咽炎
代謝與營養障礙：高血糖
呼吸、胸腔與縱膈障礙：咽喉疼痛、鼻出血
胃腸障礙：腹瀉、消化不良、噁心、胃腸脹氣
肌肉骨骼與結締組織障礙：關節痛、四肢疼痛、肌肉骨骼疼痛、肌肉痙攣、肌痛、關節腫脹
檢查：肝功能試驗異常、血中肌酸酐磷酸激酶升高
Atorvastatin安慰劑對照性臨床試驗中的其它不良反應報告包括：
精神障礙：夢魘
眼睛障礙：視覺模糊
耳朵與內耳障礙：耳鳴
胃腸障礙：腹部不適、打嗝
肝膽障礙：肝炎、膽汁鬱積
皮膚與皮下組織障礙：蕁麻疹
肌肉骨骼與結締組織障礙：肌肉疲勞、頸部疼痛
生殖系統與乳房障礙：陽痿
一般障礙與給藥部位狀況：不適、發燒
檢查：白血球試驗呈陽性反應
上述不良反應未必與atorvastatin治療有因果關係。

兒童患者

接受atorvastatin治療的患者不良反應的經驗大致類似接受安慰劑治療的患者。不論因果關係評估為何，這兩組最常見的不良經驗都是感染。

根據上市後的經驗，曾有下列其他的不良反應報告：

血液及淋巴系統障礙：血小板減少；**免疫系統障礙：**過敏反應(包括anaphylaxis)；**傷害，中毒與程序併發症：**肌腱破裂；**營養代謝障礙：**體重增加；**神經系統障礙：**感覺遲鈍、健忘、頭暈、味覺異常；**皮膚與皮下組織障礙：**Steven-Johnson症候群、毒性表皮壞死溶解、多形性紅斑、大泡紅疹；**肌肉骨骼與結締組織障礙：**橫紋肌溶解、關節痛、背痛；**一般障礙與給藥部位狀況：**胸痛、周邊水腫、不適、疲倦。

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天到數年，症狀緩解時間中位數為3週) 。

過量

沒有關於人體服用本品過量的資料。

由於amlodipine與atorvastatin的血漿蛋白質結合率都非常高，故推測血液透析無法明顯增加本品的清除率(參閱藥動學性質：腎功能不全)。

另外有關吞服amlodipine的資料顯示，明顯的藥物過量會造成過度的周邊血管擴張，並且可能產生反射性心搏過速。曾有明顯且可能持久的低血壓，以致休克而造成死亡的報告。業已證實健康的志願者吞服amlodipine 10 mg後立即或在2小時內給予活性炭可以顯著減少amlodipine的吸收。某些狀況值得考慮洗胃。因為amlodipine過量造成臨床上顯著的低血壓需要給予積極的心血管支援，包括心臟及呼吸功能之密切監測，抬高四肢，注意循環液體量及排尿量。如果沒有使用上之禁忌，投予血管收縮性藥物可能可以幫助恢復血管張力和血壓。靜脈注射葡萄糖酸鈣也可能有幫助回復鈣離子通道阻斷的效果。

另外有關吞服atorvastatin的資料顯示，atorvastatin過量沒有特定的治療方法，必須依照患者的需要就其症狀加以治療，以及使用其他支持性療法。

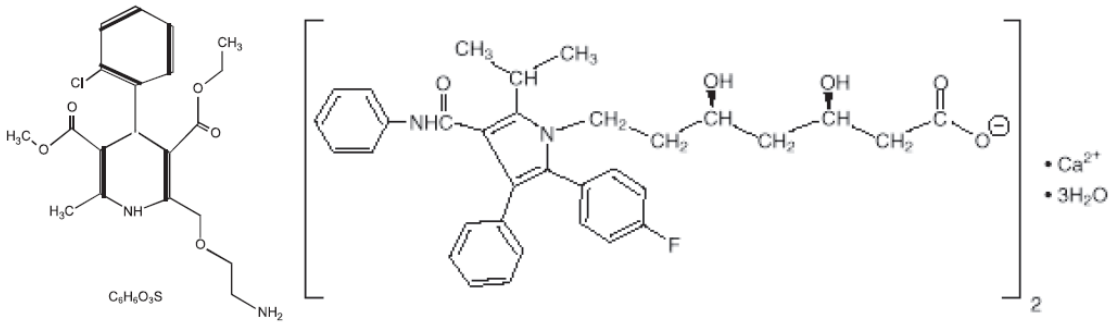
藥理學性質

藥效學性質

本品藥效學

本品的成分amlodipine besylate化學名為(R.S)3-ethyl-5-methyl-(±)2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate，實驗式為 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$。

本品的成分atorvastatin calcium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，實驗式為(C33H34FN2O5)2Ca · 3H2O。Amlodipine besilate和atorvastatin calcium的結構式如下



Amlodipine besilate　　Atorvastatin calcium

本品的作用機轉

本品結合兩種作用機轉：amlodipine的dihydropyridine鈣離子拮抗劑(鈣離子拮抗劑或慢速通道阻斷劑)作用和atorvastatin的HMG-CoA還原酶抑制作用。本品的amlodipine成分抑制鈣離子穿過細胞膜流入而進入血管平滑肌及心肌內。本品的atorvastatin成分是HMG-CoA還原酉每的選擇性競爭抑制劑。這種還原酶是使3-hydroxy-3-methylglutaryl-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。

Amlodipine與Atorvastatin併用於兼有高血壓及血脂異常患者之臨床研究

在一個包含1660名兼有高血壓及血脂異常之患者的雙盲、安慰劑對照試驗中，比較8種本品劑量組合(5/10、10/10、5/20、10/20、5/40、10/40、或10/80 mg)、單獨使用amlodipine (5 mg或10 mg)、單獨使用atorvastatin (10 mg、20 mg、40 mg、或80 mg)及安慰劑每天一次的治療效果。除了高血壓和血脂異常之外，15%患者有糖尿病，22%患者吸煙，14%有心血管疾病的家族史。到試驗進行之第8週，8個本品合併治療組的收縮壓(SBP)、舒張壓(DBP)和LDL-C相較於安慰劑組都有統計上顯著的劑量相關性降低，但整體而言，任一成分之SBP、DBP 及LDL-C療效並沒有改變(參閱下表)。

降低血壓與LDL-C之療效

合併治療降低收縮壓[a]之療效

參數/分析		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	平均變化(mmHg)	-3.0	-4.5	-6.2	-6.2	-6.4
	與安慰劑之差距(mmHg)	-	-1.5	-3.2	-3.2	-3.4
AML 5 mg	平均變化(mmHg)	-12.8	-13.7	-15.3	-12.7	-12.2
	與安慰劑之差距(mmHg)	-9.8	-10.7	-12.3	-9.7	-9.2
AML 10 mg	平均變化(mmHg)	-16.2	-15.9	-16.1	-16.3	-17.6
	與安慰劑之差距(mmHg)	-13.2	-12.9	-13.1	-13.3	-14.6

a **血壓**

b Atorvastatin

c Amlodipine

合併治療降低舒張壓[a]之療效

參數/分析		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	平均變化(mmHg)	-3.3	-4.1	-3.9	-5.1	-4.1
	與安慰劑之差距(mmHg)	-	-0.8	-0.6	-1.8	-0.8
AML 5 mg	平均變化(mmHg)	-7.6	-8.2	-9.4	-7.3	-8.4
	與安慰劑之差距(mmHg)	-4.3	-4.9	-6.1	-4.0	-5.1
AML 10 mg	平均變化(mmHg)	-10.4	-9.1	-10.6	-9.8	-11.1
	與安慰劑之差距(mmHg)	-7.1	-5.8	-7.3	-6.5	-7.8

a **血壓**

b Atorvastatin

c Amlodipine

合併治療降低LDL-C[a]之療效(百分比變化)

參數/分析		ATO[b] 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML[c] 0 mg	平均%變化	-1.1	-33.4	-39.5	-43.1	-47.2
AML 5 mg	平均%變化	-0.1	-38.7	-42.3	-44.9	-48.4
AML 10 mg	平均%變化	-2.5	-36.6	-38.6	-43.2	-49.1

a **低密度脂蛋白膽固醇**

b Atorvastatin

c Amlodipine

在一項開放性試驗中，1220名兼有高血壓及血脂異常之患者在14週的期間內接受選擇性的本品劑量調整。只有血壓未得到控制的患者才能進入此項研究(不論入選時是否正在使用降血壓劑；在為期14週的劑量調整期內，除了鈣離子通道阻斷劑之外，患者可以繼續使用先前的降血壓劑)，但不拘LDL-C是否得到控制皆可參加此項研究。結果沒有血壓和LDL-C都得到控制的患者進入研究，而62%的受試者乃是二者皆未得到控制。本品治療使血壓降低：收縮壓平均降低17.1 mmHg，舒張壓平均降低9.6 mmHg，也使LDL-C平均降低32.7%，結果使58%患者的血壓和LDL-C都得到控制(血壓及LDL-C得到控制的定義分別是：只有高血壓和血脂異常的患者：<140/90 mmHg及<160 mg/dL；兼具高血壓和血脂異常，加上一個除了已知冠心病或糖尿病以外的心血管危險因子的患者：<140/90 mmHg及<130 mg/dL；兼具高血壓和血脂異常，加上已知的冠心病、糖尿病或其他動脈粥狀硬化疾病的患者：<130/85 mmHg及<100 mg/dL)。在這個臨床試驗中，只有13%患者使用本品作為高血壓和血脂異常的起始治療；然而有56%患者以本品的amlodipine成分作為高血壓的附加治療，其中包括以本品的atorvastatin成分作為血脂異常的起始治療(20%)，代替之前服用的atorvastatin (18%)，或從其他statin轉換者(18%)。依照入選時使用的降血壓劑和降血脂劑加以評估時，結果顯示血壓和LDL-C都得到控制的患者比例，使用本品作為高血壓和血脂異常合併症起始治療的患者為65%，以本品的amlodipine成分作為高血壓附加治療的患者為55-64% (之前使用atorvastatin以外的降血脂劑的患者為55%，之前使用atorvastatin的患者為58%，之前未使用降血脂劑的患者為64%)。

Amlodipine之藥效學

Amlodipine是鈣離子流入抑制劑(慢速鈣離子通道阻斷劑或鈣離子拮抗劑)，並且會抑制鈣離子穿過細胞流入而進入心臟及血管平滑肌內。

Amlodipine降血壓的作用機轉是直接放鬆血管平滑肌的結果。Amlodipine舒緩心絞痛的確實作用機轉前尚未完全確立，但可以經由下列二種作用方式而減低心肌缺血的負擔：

1. Amlodipine能擴張末梢小動脈，藉此降低對抗心肌工作的總末梢阻力(後負荷[afterload])。由於心跳

能 保持穩定，這種減少心臟負擔的作用可以降低心肌能量耗損和氧氣需求。

2. Amlodipine的作用機轉也可能包含擴張正常區域和缺血區域的主冠狀動脈及冠狀小動脈。這種擴張作 用會增加冠狀動脈痙攣(Prinzmetal's 或變異型心絞痛)患者的心肌氧氣運送，並且減弱吸煙所引冠狀動脈收縮。

高血壓患者服用一天一次的amlodipine之後，臨床上顯示在服藥後的24小時區間中，患者的仰姿及立姿血壓都會明顯降低。由於amlodipine的作用是緩慢開始的，因此它不會使血壓快速降低。心絞痛患者服用一天一次的amlodipine後，可以增加總運動時間、運動到心絞痛開始發作時的時間、運動時ST節段下移1 mm時的運動時間，降低心絞痛發生頻率及硝化甘油錠劑的消耗量。

Amlodipine不會伴隨任何不良的代謝影響或血漿中脂質濃度的變化，因此適合用於氣喘，糖尿病及痛風的 患者。

使用於心衰竭患者

對於NYHA第二至第四級心衰竭患者進行的血液動力學研究和以運動為基礎的對照性臨床試驗證實，依據運動耐受性、左心室射出分率和臨床症狀等評估，amlodipine不會導致心衰竭的臨床症狀惡化。

一個評估服用digoxin、利尿劑及血管收縮素轉換酵素(ACE)抑制劑的NYHA第三至第四級心衰竭患者的安慰劑對照研究(PRAISE)證實，amlodipine不會增加心衰竭患者的死亡率或死亡與發病之複合危險。

一個以服用穩定劑量之ACE抑制劑、毛地黃(digitalis)、利尿劑的NYHA第三至第四級心衰竭患者為研究對象，而受試者無論就臨床症狀或客觀證據皆無缺血性心臟病之可能，在比較amlodipine及安慰劑之長期追蹤對照研究(PRAISE-2)顯示，amlodipine對總體死亡率和心血管疾病死亡率沒有影響。在同一個患者群中，縱使心衰竭惡化的發生率與安慰劑相比沒有顯著差異，但使用amlodipine者發生肺水腫之報告較對照組有增多之現象。

Atorvastatin之藥效學

Atorvastatin是HMG-CoA還原酶的選擇性競爭抑制劑。這種還原酉每是使HMG-CoA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。對於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的患者，atorvastatin可以降低其總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)及脂蛋白元B (apo B)。Atorvastatin也可降低極低密度脂蛋白膽固醇(VLDL-C)及三酸甘油酯(TG)，並且增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)。

Atorvastatin藉抑制HMG-CoA還原酉每及膽固醇在肝臟內的合成，並藉增加肝細胞表面的LDL受器數目，促進LDL的擷取及分解代謝，而降低膽固醇及脂蛋白的血漿濃度。

Atorvastatin會降低LDL的產生及降低LDL粒子數。Atorvastatin可使LDL受器活性明顯且持久的增加，也會使循環系統中的LDL粒子品質產生有利的變化。Atorvastatin可以有效的減少同型接合子家族型高膽固醇血症患者的LDL，這些患者對於其他降血脂藥物鮮少有反應。

Atorvastatin及其部份代謝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LDL的主要部位。LDL-C降低的程度與藥物劑量的關聯性較藥物血中濃度高。應依據個別治療反應來調整劑量(參閱用法用量)。

一項劑量反應(dose-response)研究顯示，atorvastatin (10-80 mg)可以減少總膽固醇(30-46%)、LDL-C (41-61%)、apo B(34-50%)及TG (14-33%)。在異型接合子家族型高膽固醇血症、非家族型高膽固醇血症及混合型高脂血症患者中，包括非胰島素依賴型糖尿病患者在內，這些結果都一致。

用於獨立型高三酸甘油酯血症(isolated hypertriglyceridaemia)患者，atorvastatin可以降低其總膽固醇、LDL-C、VLDL-C、apo B、TG及非-HDL-C濃度，並增加HDL-C濃度。用於β脂蛋白異常血症(dysbetalipoproteinemia)患者，atorvastatin可以降低其中密度脂蛋白膽固醇(IDL-C)濃度。

在從24個對照試驗匯集的Fredrickson IIa及IIb型高脂蛋白血症患者中，atorvastatin (10-80 mg)使HDL-C由基礎值增加了5.1%-8.7%，增加的幅度與劑量不相關。此外，從匯集資料的分析證實總膽固醇/HDL-C及LDL-C/HDL-C的比值也明顯降低了29%-44%及37%-55%，降低的幅度與劑量相關。

積極降低膽固醇以減少缺血性心臟病之發生(MIRACL)研究曾經調查atorvastatin對於缺血性事件及總死亡率的影響。這個多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照研究追蹤了3086名罹患急性冠狀動脈症候群、不穩定型心絞痛或非Q波心肌梗塞的患者。他們接受標準治療，包括飲食控制，及以每天80 mg atorvastatin或安慰劑治療16週(中位數)。最後atorvastatin組的LDL-C、總膽固醇、HDL-C及TG濃度分別為72 mg/dL、147 mg/dL、48 mg/dL、139 mg/dL，安慰劑組則分別為135 mg/dL、217 mg/dL、46 mg/dL及187 mg/dL。

Atorvastatin可使發生缺血性事件及死亡的危險顯著降低16%。心絞痛患者因有心肌缺血證據而再度住院的危險也顯著降低26%。Atorvastatin降低缺血性事件及死亡危險的程度，在LDL-C的基礎值無論在範圍內或超越範圍之受試者中有類似之結果。此外，atorvastatin降低缺血性事件及死亡危險的程度，在非Q波心肌梗塞及不穩定型心絞痛患者、男性及女性患者，小於65歲及大於65歲的患者中也有相類似之結果。

預防心血管疾病

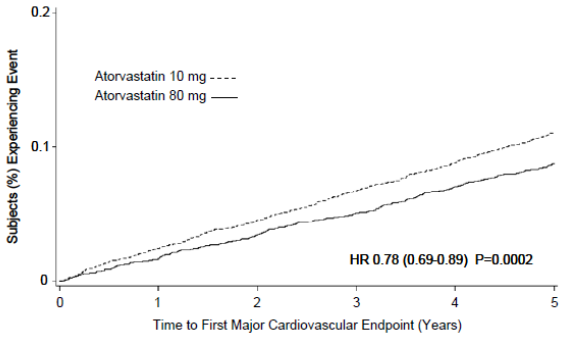
盎格魯-斯堪的那維亞心臟結果試驗研究在10,350名40-80歲(平均63歲)，未曾發生過心肌梗塞(MI)，血漿總膽固醇<251 mg/dL (6.5 mmol/L)的高血壓患者中，LIPITOR (atorvastatin calcium)對於致死性和非致死

性冠心病(CHD)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%)、一等親有冠心病事件的病史(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)。利用共變項適應方法，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也使血管再生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。

兒童患者之異型接合子家族型高膽固醇血症

在一項後面接續一開放性的雙盲、安慰劑對照研究中，187名10-17歲(平均14.1歲)，罹患異型接合子家族型高膽固醇血症(FH)的男孩和月經初潮後的女孩隨機接受atorvastatin (n=140)或安慰劑(n=47)治療26週，然後全部再接受atorvastatin治療26週。該研究的納入標準為1) LDL-膽固醇濃度的基礎值≥190 mg/dL或2) LDL-膽固醇濃度的基礎值≥160 mg/dL且有FH的家族史，或一等親或二等親有確定的早發性心血管疾病(CVD)。平均LDL-膽固醇濃度的基礎值為atorvastatin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)。Atorvastatin的劑量(每天一次)為最初4週10 mg，如果LDL-膽固醇濃度>130 mg/dL則調高至20 mg。接受atorvastatin治療的患者在雙盲期第4週之後劑量需要調高至20 mg的人數為78 (55.7%)。在為期26週的雙盲期間，atorvastatin顯著降低總膽固醇、LDL-膽固醇、三酸甘油酯(TG)及脂蛋白元B (apo B)的血漿濃度。

Atorvastatin對於罹患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孩與女孩中的降血脂之效果						
(意圖治療群體中終點值對基礎值的平均百分比變化)						
劑量	人數	總膽固醇[a]	LDL-膽固醇[b]	HDL-膽固醇[c]	三酸甘油酯[d]	脂蛋白元B[e]
安慰劑	47	-1.5	-0.4	-1.9	1.0	0.7
Atorvastatin	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

a 總膽固醇
b 低密度脂蛋白膽固醇
c 高密度脂蛋白膽固醇
d 總三酸甘油酯
e 脂蛋白元-B

為期26週的雙盲期間達到的平均LDL-膽固醇濃度為atorvastatin組130.7 mg/dL (範圍：70.0-242.0 mg/dL)，安慰劑組228.5 mg/dL (範圍：152.0-385.0 mg/dL)。

在這個有限的對照研究中，尚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影響。Atorvastatin尚未在包含青春期前患者或年紀未滿10歲之患者的對照臨床試驗中做過研究。超過20 mg之劑量的安全性尚未在兒童對照性試驗做過研究。兒童期atorvastatin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。

藥動學性質

藥動學與代謝

吸收

本品研究：口服本品之後，觀察到兩個不同的最高血漿濃度；服藥後1-2小時內達到的第一個最高血漿濃度是由atorvastatin造成的，在服藥後6-12小時之間達到的第二個最高血漿濃度是由amlodipine造成的。Amlodipine和atorvastatin從本品吸收的速率與吸收量(生體可用率)與同時給予amlodipine錠劑和atorvastatin錠劑的生體可用率沒有顯著差異，因為經由測定得知amlodipine成分的Cmax為101% (90% CI：98, 104)，AUC為100% (90% CI：97, 103)，atorvastatin成分的Cmax為94% (90% CI：85, 104)，AUC為105% (90% CI：99, 111)。

本品中的amlodipine生體可用率不受進食狀態影響，因為經由測定得知，與空腹狀態相比，進食狀態下的Cmax為105% (90% CI：99, 111)，AUC為101% (90% CI：97, 105)。食物雖然會使本品中的atorvastatin吸收速率降低約32%，吸收量降低約11%，因為經由測定得知，與空腹狀態相比，Cmax為68% (90% CI：60, 79)，AUC為89%(90% CI：83, 95)，在進食狀態下給予atorvastatin單一療法也有類似的血漿濃度降低，但降低LDL-C的效果卻不受影響(參閱下文)。

Amlodipine研究：單獨口服治療劑量的amlodipine之後，可在6-12小時內達到最高血漿濃度。Amlodipine的絕對生體可用率估計約為64-80%，分佈體積估計約為21 L/kg。體外研究顯示循環系統中的amlodipine約有97.5%結合在血漿蛋白上。

Amlodipine的吸收不受食物影響。

Atorvastatin研究：口服後，atorvastatin迅速被吸收，1-2小時內即可達最高血漿濃度。Atorvastatin的吸收量和血漿濃度都與劑量成正比。Atorvastatin錠的生體可用率約為溶液的95-99%。Atorvastatin的絕對生體可用率約為14%，而全身的HMG-CoA還原酉每抑制活性可達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(first-pass metabolism)所致。經由測定Cmax及AUC得知，食物雖然會使atorvastatin的吸收速率約降低25%，吸收量約降低9%；但 LDL-C降低的程度卻不受食物影響。Atorvastatin若在晚上服用，血漿濃度會比早晨服用更低，Cmax及AUC大約降低30%。然而，LDL-C降低的程度也與白天或晚上服藥無關(參閱用法用量)。

分佈

Atorvastatin研究：Atorvastatin的平均分佈體積約為381公升，≧98%的atorvastatin結合在血漿蛋白上。Atorvastatin的紅血球/血漿比值約為0.25，這表示本藥難以滲透至紅血球內。

代謝與排泄

Amlodipine研究：Amlodipine的末端相血漿排除半衰期約為35-50小時，並且在每天一次的劑量下是一致的；連續投予藥物7-8天後可以達到穩定狀態的血漿濃度。Amlodipine在肝臟大量被代謝成沒有活性的代謝物，然後以10%原型化合物及60%代謝物的型式由尿液排除。

Atorvastatin研究：Atorvastatin大量被代謝成鄰羥基及對羥基(ortho - and para - hydroxylated)衍生物，以及各種 β-氧化產物。這些鄰羥基及對羥基代謝物的HMG-CoA還原酶體外抑制活性與atorvastatin相等。循環系統內的HMG-CoA還原酶抑制活性約有70%來自這些活性代謝物。體外試驗指出atorvastatin由肝臟細胞色素P450 3A4代謝的重要性。這個結果與其他研究的發現一致，人類若併服atorvastatin及erythromycin (細胞色素P450 3A4的抑制劑)，則atorvastatin的血漿濃度會升高。體外試驗也指出，atorvastatin是細胞色素P450 3A4的弱抑制劑。同時服用atorvastatin對於terfenadine的血漿濃度並不會產生臨床上顯著的影響，terfenadine是一種主要經由細胞色素P450 3A4代謝的化合物。因此，推測atorvastatin也不會明顯改變其他細胞色素P450 3A4受質(substrate)的藥動學(參閱藥物交互作用及其他交互作用)。由動物試驗得知鄰羥基代謝物在體內會繼續進行尿甘酸化(glucuronidation)作用。

Atorvastatin及其代謝物經過肝臟及/或肝外代謝之後，主要經由膽汁排泄，但似乎不會進行腸肝循環。人體的atorvastatin平均血漿排除半衰期約為14小時，因為具有活性代謝物，故對HMG-CoA還原酶的抑制活性半衰期可長達20-30小時。口服投予後，由尿液回收的atorvastatin劑量少於2%。

特殊族群

肝功能不全

Atorvastatin研究：有慢性酒精性肝病(Childs-Pugh B級)之患者，atorvastatin的Cmax大約增加16倍，AUC大約增加11倍(參閱禁忌)。

腎功能不全 (參閱用法用量)

Amlodipine研究：Amlodipine血漿濃度改變與腎臟損傷程度無相關性。amlodipine無法被透析。

Atorvastatin研究：Atorvastatin的降血脂療效及血漿濃度不受腎臟疾病之影響，因此腎功能不全患者無須調整劑量(參閱用法用量)。

性別

Atorvastatin研究：女性的atorvastatin血漿濃度與男性不一樣，Cmax約增加20%，AUC約降低10%。然而，atorvastatin對血脂的影響並無男女差異。

老年人

Amlodipine研究：Amlodipine達到最高血漿濃度的時間在老年及年輕患者中類似。老年患者對amlodipine的血漿清除率有下降的趨勢，導致曲線下面積(AUC)及排除半衰期增加。在心衰竭患者中，AUC和排除半衰期的增加正如對研究患者年齡群所預期的。接受相似的amlodipine劑量時，老年與年輕患者具有相同的良好耐受性。

Atorvastatin研究：健康老年人(≧65歲)的atorvastatin血漿濃度比年輕人高，Cmax約增加40%，AUC約增加30%。ACCESS研究特別評估老年患者是否達到他們的NCEP治療目標，該研究包含1087名未滿65歲的患者，815名65歲以上的患者，以及185名75歲以上的患者。結果顯示，atorvastatin的安全性、療效或達成脂質治療目標的情況，在老年患者和整個群體之間並沒有差別。

兒童

至今尚無用於兒童群體之藥動學資料。

藥物交互作用

Atorvastatin研究：併用藥物對atorvastatin之藥物動力學的影響，以及atorvastatin對併用藥物之藥物動力學的影響如下文所述(參閱特殊警語及注意事項，以及藥物交互作用及其他交互作用)。

併用藥物對Atorvastatin之藥物動力學的影響

併用藥物及其用法		Atorvastatin	
	劑量(毫克)	AUC的變化&	C_{max}的變化&
#Cyclosporine 5.2毫克/公斤/日，穩定劑量	10毫克QD[a]，28天	↑7.7倍	↑9.7倍
#Tipranavir 500毫克BID[b]/ritonavir 200毫克 BID，7天	10毫克，SD[c]	↑8.4倍	↑7.6倍
#Telaprevir 750毫克，Q8h 10天	20毫克，SD	↑6.9倍	↑9.6倍
#Boceprevir 800毫克，TID[d]，7天	40毫克，SD	↑2.30倍	↑2.66倍
#Lopinavir 400毫克BID / ritonavir 100毫克BID，14天	20毫克QD，4天	↑5.9倍	↑4.7倍
#Saquinavir 400毫克BID/ ritonavir 400毫克BID，15天	40毫克QD，4天	↑2.9倍	↑3.3倍
#Clarithromycin 500毫克BID，9天	80毫克QD，8天	↑3.4倍	↑4.4倍
#Darunavir 300毫克BID/ritonavir 100毫克BID，9天	40毫克SD	↑2.4倍	↑1.3倍
#Itraconazole 200毫克QD，4天	10毫克QD，4天	↑2.3倍	↑0.2倍
#Fosamprenavir 700毫克BID/ritonavir 100毫克BID，14天	10毫克QD，4天	↑1.5倍	↑1.8倍
#Fosamprenavir 1400毫克BID，14天	10毫克QD，28天	↑1.3倍	↑3.0倍
#Nelfinavir 1250毫克BID，14天	10毫克QD，15天	↑0.74倍	↑1.2倍
#葡萄柚汁，240毫升QD *	40毫克SD	↑0.37倍	↑0.16倍
Diltiazem 240毫克QD，28天	40毫克SD	↑0.51倍	0倍
Erythromycin 500毫克QID[e]，7天	10毫克SD	↑0.33倍	↑0.38倍
Amlodipine 10毫克，單一劑量	80毫克SD	↑0.15倍	↓0.12倍
Cimetidine 300毫克QID，2週	10毫克QD，2週	↓0.001倍	↓0.11倍
Colestipol 10毫克BID，28週	40毫克QD，28週	不確定	↓0.26倍**
Maalox TC® 30毫升QD，17天	10毫克QD，15天	↓0.33倍	↓0.34倍
Efavirenz 600毫克QD，14天	10毫克，3天	↓0.41倍	↓0.01倍
#Rifampin 600毫克QD，7天(合併投藥) †	40毫克SD	↑0.30倍	↑1.72倍
#Rifampin 600毫克QD，5天(分開投藥) †	40毫克SD	↓0.80倍	↓0.40倍
#Gemfibrozil 600毫克BID，7天	40毫克SD	↑0.35倍	↓0.004倍
#Fenofibrate 160毫克QD，7天	40毫克SD	↑0.03倍	↑0.02倍

& 「倍數」變化=變化率[(I-B)/B]，I =交互作用期間的藥物動力學參數值，B =基礎期的藥物動力學參數值。

臨床意義請參閱特殊警語及注意事項，以及藥物交互作用及其他交互作用

* 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1.5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，因為如果等投予rifampin之後再投予atorvastatin，會使atorvastatin的血中濃度明顯降低。

‡ Saquinavir + ritonavir在本研究所使用的劑量不是臨床上所使用的劑量。當使用臨床劑量時，atorvastatin曝露量的增高程度會比本研究觀察到的還高。因此，應小心，並投予最低必需劑量。

a 每天一次

b 每天兩次

c 單劑量

d 每天三次

e 每天四次

Atorvastatin對併用藥物之藥物動力學的影響

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[a]，15天	Antipyrine ，600毫克SD[b]	↑0.03倍	↓0.11倍
80毫克QD，14天	[#]Digoxin 0.25毫克QD，20天	↑0.15倍	↑0.20倍
40毫克QD，22天	口服避孕藥QD，2個月 -norethindrone 1 毫克 -ehtyl estradiol 35微克	 ↑0.28倍 ↑0.19倍	 ↑0.23倍 ↑0.30倍
10毫克SD	Tipranavir 500 毫克 BID[c]/ritonavir 200 毫克 BID，7天	沒改變	沒改變
10毫克QD，4天	Fosamprenavir 1400毫克BID，14天	0.27倍	0.18倍
10毫克QD，4天	Fosamprenavir 700毫克BID/ritonavir 100毫克BID，14天	沒改變	沒改變

[&]「倍數」變化= %變化= %變化率[(I-B)/B]，I =交互作用期間的藥物動力學參數值，B =基礎期的藥物動力學參數值

[#] 臨床意義請參閱藥物交互作用及其他交互作用

[a] 每天一 次

[b] 單劑量

[c] 每天兩次

臨床前的安全性資料

致癌性

Amlodipine研究：大鼠和小鼠以amlodipine加入飲食中治療長達2年，在以每天每公斤餵以0.5、1.25及2.5 mg amlodipine的劑量下，顯示此藥沒有致癌之證據。使用的最高劑量(以 mg/m2 計算，小鼠的用量類似臨床最高建議劑量10 mg，而大鼠的用量約為臨床最高建議劑量10 mg的2*倍) 接近小鼠的最大耐受劑量，但大鼠不然。

Atorvastatin研究：Atorvastatin對大鼠沒有致癌性，所使用的最高劑量以mg/kg體重計算，比人體最高劑量(80 mg/天)高63倍，若以AUC(0-24)值計算，則比人體最高劑量高8-16倍。一項為期兩年的小鼠致癌性研究顯示，使用最高劑量時(以mg/kg體重計算，比人體最高劑量高250倍)，公鼠發生肝細胞腺瘤(hepatocellular adenoma)與母鼠發生肝細胞癌的比率都會升高，此試驗之全身性暴露量以AUC(0-24)值計算則高出人體最高劑量達6-11倍。其他化學結構類似的同類藥物，在其臨床最高建議劑量12-125倍的劑量下(以mg/kg體重計算)都會使大鼠及小鼠發生腫瘤。

致突變性

Amlodipine研究：致突變性研究顯示，在基因或染色體階層都沒有與藥物有關的影響。

Atorvastatin研究：Atorvastatin無論是否經過代謝活化，在四種體外試驗以及一項活體內檢測中都沒有導致突變或染色體誘裂的可能性。Atorvastatin在利用鼠傷寒桿菌(*Salmonella typhimurium*)及大腸桿菌(*Escherichia coli*)所做之Ames氏試驗，及利用中國倉鼠肺細胞所做之活體外HGPRT突變檢測均呈陰性。Atorvastatin在利用中國倉鼠肺細胞所做之活體外檢測中，也不會使染色體畸變有明顯增多之現象。Atorvastatin在活體內小鼠小核(micronucleus)試驗中亦呈陰性。

損害生育力

Amlodipine研究 ：大鼠接受amlodipine maleate口服治療(交配前公鼠服用64天，母鼠服用14天)，在高達10 mg amlodipine/kg天之劑量下(以mg/m2 計算，是人體最高建議劑量10 mg/天的8倍*)，對生育力沒有影響。

* 以患者體重為50公斤(kg)計算。

Atorvastatin研究：對公大鼠施以劑量高達 175 毫克/公斤/日的atorvastatin，或對母大鼠施以高達225毫克/公斤/日的劑量，結果皆未發現任何生育力或生殖能力方面的不良影響。以毫克/公斤為計算基礎，這些劑量相當於人類最高建議劑量的100倍至140倍。對狗施以二年10、40或120毫克/公斤/日的atorvastatin劑量，對其精子或精液參數或對其生殖器官組織學皆未產生不良影響。

藥劑學特性

儲存條件：25°C以下

架儲期限：詳見包裝上標示

包　　裝：2-1000錠HDPE塑膠瓶裝

版本日期：2014/11/05

製造廠名：Mylan Laboratories Limited

廠造廠址：F/4 & F/12. MIDC Malegaon, Sinnar, Nashik- 422 113, Maharashtra, INDIA

藥商名稱：台灣邁蘭有限公司

地　　址：台北市內湖區民權東路六段 160 號 8 樓之 3

電　　話：（02）6603-1688