"大豐" 安利脂 10/20/40 毫克 膜衣錠

Lipiminus F.C. Tablets 10/20/40mg

10mg 衛署藥製字第056319號
20mg 衛署藥製字第055956號
40mg 衛署藥製字第052301號

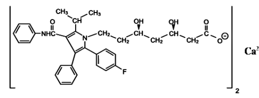
主成分

Atorvastatin calcium(結晶型粉末)

性質

Lipiminus(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)-ß, δ-dihydroxy-5- (1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid, calcium salt (2:1)。Atorvastatin calcium的分子式爲$(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca$，分子量爲1155.34，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。

口服的安利脂膜衣錠含有相當於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)、 povidone、二氧化矽、單水乳糖(lactose monohydrate)、硬脂酸鎂、微晶性纖維素、 羥丙甲纖維素 [hypromellose]、PEG6000 、滑石[talc]、二氧化鈦、聚山梨醇酐脂肪酸酯八十 (polysorbate 80)

臨床藥理學 依文獻記載

作用機制

Atorvastatin是HMG-CoA還原酶的選擇性競爭抑制劑。這種還原酶爲3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A轉變爲mevalonate的速率決定酵素，而mevalonate乃是包括膽固醇在內之固醇的前驅物。膽固醇和三酸甘油酯是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，是罹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新血管疾病風險降低有關。

在動物模型，Atorvastatin calcium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。Atorvastatin calcium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。Atorvastatin calcium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。

Atorvastatin calcium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。Atorvastatin calcium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-1。Atorvastatin calcium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。Atorvastatin calcium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，且伴有冠心病的非脂質代謝性危險因子。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。

藥效學

Atorvastatin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**)

藥動學與代謝

吸收：Atorvastatin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atorvastatin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。Atorvastatin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：Atorvastatin的平均分佈體積約爲381公升，血漿蛋白質結合率≧98%。Atorvastatin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，atorvastatin可能會分泌至人類乳汁中(參閱**禁忌**：懷孕與授乳，**注意事項**：授乳的母親)。

代謝：Atorvastatin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atorvastatin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atorvastatin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atorvastatin及erythromycin(細胞色素P450 3A4的抑制劑)，則atorvastatin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：Atorvastatin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。Atorvastatin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：Atorvastatin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**注意事項**：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10%。然而，Atorvastatin calcium 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atorvastatin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**)。

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**)。

臨床研究 依文獻記載

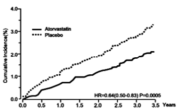
預防心血管疾病

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(6.5mmol/l)的高血壓患者中，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Atorvastatin calcium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。

Atorvastatin calcium每天10 mg對血脂的效果與先前的臨床試驗結果相似。

Atorvastatin calcium顯著降低冠狀動脈事件[致死性冠心病(安慰劑組46次，Atorvastatin calcium組40次)或非致死性心肌Atorvastatin calcium梗塞(安慰劑組108次，Atorvastatin calcium 組60次)的發生率，相對風險降低36%[(根據發生率：組爲Atorvastatin calcium1.9%，安慰劑組爲3.0%，p=0.0005(參閱圖1)]。不論年齡、吸煙與否、肥胖、有無腎功能障礙，風險降低都是一致的。無論低密度脂蛋白濃度的基線值爲何，Atorvastatin calcium都有效。由於事件不多，就女性來說尚無確定的結果。

圖1 **Atorvastatin calcium** 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)



Atorvastatin calcium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Atorvastatin calcium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。

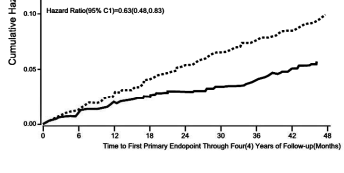
在Atorvastatin糖尿病協同試驗(CARDS)，研究以2838名受試者(94%是白人，68%是男性)爲樣本，評估 Atorvastatin calcium 對心血管疾病(CVD)療效指標的影響。這些患者的年齡爲40-75歲，根據WHO標準患有第二型糖尿病，以前沒有心血管疾病的病史，低密度脂蛋白(LDL)≦160 mg/dL，三酸甘油酯(TG)≦600 mg/dL；除了糖尿病之外，還有一個以上的危險因子：吸煙(23%)、高血壓(80%)、視網膜病變(30%)、微白蛋白尿(9%)或巨白蛋白尿(3%)。該研究沒有收納接受血液透析的患者。在這個多中心、安慰劑對照、雙盲臨床試驗，受試者以一比一(1:1)的比例隨機接受Atorvastatin calcium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120mg/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52mg/dL。

Atorvastatin calcium 10 mg/天對血脂濃度的療效與先前的臨床試驗結果類似。

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

圖2 在CARDS研究中，**Atorvastatin calcium** 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



Atorvastatin calcium使中風的風險顯著降低48%(Atorvastatin calcium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% (Atorvastatin calcium 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。

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

中風復發

在「積極降低膽固醇之中風預防(SPARCL)」研究中，研究人員針對4731位在過去6個月內曾發生中風或一過性腦缺血發作(TIA)且無任何冠狀動脈心臟病(CHD)病史的患者評估每日使用80毫克atorvastatin或安慰劑對中風的影響。60%患者爲男性，年齡爲21-92歲(平均63歲)，且平均LDL基礎值爲133 mg/dl (3.4 mmol/l)。使用atorvastatin治療者的平均LDL-C爲73 mg/dl (1.9 mmol/l)，在使用安慰劑治療者則爲129 mg/dL (3.3 mmol/L)。中位追蹤時間爲4.9年。

和安慰劑相比較，atorvastatin 80毫克可使發生致命性或非致命性中風(主要終點評估指標)的風險降低15% (HR爲0.85；95% CI, 0.72-1.00；p=0.05；依基礎因素修正後的HR爲0.84；95% CI, 0.71-0.99；p=0.03)。在atorvastatin組中，涵蓋所有導因的死亡率爲9.1% (216/2365)，安慰劑組則爲8.9% (211/2366)。

事後分析的結果顯示，和安慰劑相比較，atorvastatin 80毫克可降低缺血性中風的發生率(218/2365，9.2%；安慰劑組爲274/2366，11.6%；p=0.01)，但會增加出血性中風的發生率(55/2365，2.3%；安慰劑組爲33/2366，1.4%；p=0.02)。

- 對於進入研究而過去曾有出血性中風病史的患者而言，發生出血性中風的風險有升高的現象(atorvastatin組爲7/45，安慰劑組爲2/48；HR爲4.06；95% CI, 0.84-19.57)，但兩組在發生缺血性中風的風險方面則大致相當(atorvastatin組爲3/45，安慰劑組爲2/48；HR爲1.64；95% CI, 0.27-9.82)。
- 對於進入研究而過去曾有腔隙性腦梗塞(lacunar infarct) 病史的患者而言，發生出血性中風的風險有升高的現象(atorvastatin 組爲20/708，安慰劑組爲4/701；HR爲4.99；95% CI, 1.71-14.61)，但這些患者發生缺血性中風的風險也有降低的現象(atorvastatin組爲79/708，安慰劑組爲102/701；HR爲0.76；95% CI, 0.57-1.02)。在有腔隙性腦梗塞病史並接受atorvastatin 80毫克/日治療的患者中，發生中風的淨風險可能會升高。

在有出血性中風病史的次病患群中，atorvastatin組的所有導因死亡率爲15.6% (7/45)，安慰劑組則爲10.4% (5/48)。在有腔隙性腦梗塞病史的次病患群中，atorvastatin組的所有導因死亡率爲10.9% (77/708)，安慰劑組則爲9.1% (64/701)。

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)

Atorvastatin calcium 可降低高膽固醇血症及混合型高脂血症患者的總膽固醇、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。

Atorvastatin calcium 對多種高膽固醇患者群都有效，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。用在兒童患者的經驗限於同型接合子家族型高膽固醇血症患者。兩項對高膽固醇血症進行的多中心、安慰劑對照、劑量反應研究顯示，Atorvastatin calcium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1)。

表 1 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	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)患者中，atorvastatin 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 Atorvastatin calcium與其他HMG-CoA還原酶抑制劑對高膽固醇血症患者的療效。隨機分配後，患者接受Atorvastatin calcium 每天10 mg或固定劑量之對照劑治療16週(表2)。

表2. 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							
Atorvastatin 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							
Atorvastatin 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							
Atorvastatin 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atorvastatin有利；對HDL-C來說，正值表示對atorvastatin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2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2沒有atorvastatin 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。

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Atorvastatin calcium的反應列於下表。這些接受atorvastatin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3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)

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4 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)

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 Atorvastatin calcium 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%。

異型接合子家族型高膽固醇血症兒童患者

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10-17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Atorvastatin calcium(n=140)或安慰劑(n=47)治療26週，然後全部再接受 Atorvastatin calcium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 Atorvastatin calcium 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 calcium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 Atorvastatin calcium 治療的患者在雙盲期第4週之後有80人(57.1%)需要將劑量調高至20 mg。

在26週的雙盲期間，Atorvastatin calcium 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5)。

表5 Atorvastatin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直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
Atorvastatin calcium	140	-31.4	-39.6	2.8	-12.0	-34.0

Atorvastatin calcium 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兒童對照性試驗做過研究。在兒童期接受Atorvastatin calcium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。

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

a. LDL-膽固醇仍≧190 mg/dL或
b. LDL-膽固醇仍≧160 mg/dL：
  - 有早發性心血管疾病的家族史或
  - 兒童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粥樣硬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6摘錄之*美國國家膽固醇教育委員會(NCEP)治療指導方針*)。

表6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 (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矯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設在比每個風險類別的低密度脂蛋白膽固醇目標高30 mg/dL。

開始使用Atorvastatin calcium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。

Atorvastatin calcium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

禁忌

有活動性肝病或不明原因的血清氨基轉移酵素持續上升之患者。

對本藥任何成分過敏之患者。

懷孕與授乳

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。膽固醇和其他膽固醇生合成產物是胎兒發育(包括類固醇和細胞膜的合成)的必要成分。由於HMG-CoA還原酶抑制劑會減少膽固醇的合成，可能也會減少其他由膽固醇衍生之生物活性物質的合成，因此孕婦使用此類藥物可能會對胎兒造成傷害。因此HMG-CoA還原酶抑制劑禁用於孕婦及授乳婦。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ATORVASTATIN。患者若在服藥期間懷孕，應立即停止治療，並被告知對胎兒的潛在危險。

警語 依文獻記載

肝功能障礙

HMG-CoA還原酶抑制劑，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(兩次或多次超過正常值上限[ULN]的3倍)。這些異常的發生率在atorvastatin 10、20、40及80 mg的劑量下分別是0.2%、0.2%、0.6%及2.3%。

在臨床試驗中有一名患者出現黃疸。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治療前的水平，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atorvastatin繼續治療。

在開始治療之前，並在開始治療及每次調高劑量後12週都要做肝功能檢查，此後還要定期監測(例如每半年檢查一次)。肝臟酵素變化一般在atorvastatin治療的最初三個月內出現。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ALT或AST持續超過正常值上限3倍，則建議降低atorvastatin的劑量或停藥。

Atorvastatin應慎用於大量飲酒及/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，禁用本品(參閱**禁忌**)。

骨骼肌

Atorvastatin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。

服用atorvastatin的患者曾有無併發症肌肉疼痛的報告(參閱**不良反應**)。肌病的定義是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。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，應考慮肌病。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，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病時，應停止atorvastatin治療。

此類藥品與cyclosporine、fibric acid衍生物、erythromycin、niacin或azole類抗黴菌劑一起使用期間，發生肌病的危險性會增加。醫師在考慮併用atorvastatin與fibric acid衍生物、erythromycin、免疫抑制劑、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。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病的發生。

患者若發生與肌病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atorvastatin治療。

注意事項 依文獻記載

一般注意事項

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(參閱**適應症**)。

患者須知

患者應被告知，倘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時，應該立即通報醫師。

藥品交互作用

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：ciclosporin、fibrate類藥物、巨環類抗生素(包括erythromycin)、azole類抗黴菌劑、HIV蛋白酶抑制劑、或niacin，在極罕見的情況下亦曾導致橫紋肌溶解症，並於出現肌球蛋白尿之後續發腎功能障礙。如果有必要將這些藥物與atorvastatin合併投予，應審慎考慮同時治療的效益與風險。如果患者正在使用會使atorvastatin之血中濃度升高的藥物，atorvastatin的起始劑量應爲每日一次10毫克。如果是與ciclosporin、clarithromycin或itraconazole併用，應降低atorvastatin的最高劑量(參見**下文**)。應監測脂質濃度，以確保atorvastatin使用的最低必需劑量。

交互作用

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。

轉運體抑制劑：

Atorvastatin與atorvastatin的代謝物皆爲OATP1B1轉運體的作用受質。將atorvastatin 10毫克與ciclosporin 5.2mg/kg/day合併投予會使atorvastatin的AUC升高8.7倍。如果有必要將atorvastatin與ciclosporin合併投予，atorvastatin的劑量不可超過10毫克。

Clarithromycin：Clarithromycin是一種已知的細胞色素P450 3A4抑制劑。將每天一次atorvastatin 10毫克與clarithromycin (500毫克，每天二次)合併投予會使atorvastatin的AUC升高4.4倍。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。對正常情況下必須使用40毫克或80毫克之atorvastatin的患者，在合併使用clarithromycin治療期間應降低其劑量，如果(在短程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。

Erythromycin：Erythromycin是一種已知的細胞色素P450 3A4抑制劑。將每天一次atorvastatin 80毫克與erythromycin (500毫克，一天四次)合併投予會使atorvastatin的整體曝藥量升高33%。

Azithromycin：將atorvastatin (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。

Itraconazole：將atorvastatin 20至40毫克與itraconazole每日200毫克合併投予會使atorvastatin的AUC升高2.5至3.3倍。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。對正常情況下必須使用80毫克之atorvastatin的患者，在合併使用itraconazole治療期間應降低其劑量，如果(在短程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。

蛋白酶抑制劑：將atorvastatin和蛋白酶抑制劑(已知爲細胞色素P450 3A4的抑制劑)合併投予會使atorvastatin的血中濃度升高將近2倍。應監測脂質濃度，以確保atorvastatin使用的最低必需劑量。

Diltiazem hydrochloride：將atorvastatin 40毫克與diltiazem 240毫克合併投予會使atorvastatin的AUC升高51%。在開始使用diltiazem之後或調整劑量之後，應監測脂質濃度，以確保atorvastatin使用的最低必需劑量。

Ezetimibe：單獨使用ezetimibe也會引發肌肉病變。因此，將ezetimibe與atorvastain併用可能會升高發生肌肉病變的風險。

葡萄柚汁：含有一種(含)以上會抑制CYP3A4的成分，並會升高透過CYP3A4代謝之藥物的血中濃度。喝下一杯240毫升的葡萄柚汁會使atorvastatin的AUC升高37%，並使具活性之orthohydroxy代謝物的AUC降低20.4%。而大量飲用葡萄柚汁(連續5天每天飲用超過1.2公升)則會使atorvastatin的AUC升高2.5倍，並使具活性(atorvastatin加上其代謝物)之HMG-CoA還原酶抑制劑的AUC升高1.3倍。因此，使用atorvastatin期間不建議大量飲用葡萄柚汁。

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、聖約翰草)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，因爲於投予rifampin之後再投予atorvastatin曾伴隨出現atorvastatin血中濃度明顯降低的現象。

Verapamil與Amiodarone：目前尚未進行過探討atorvastatin與verapamil或amiodarone間之交互作用的研究。Verapamil與amiodarone都已知會抑制CYP3A4的活性，與atorvastatin合併投予可能會導致atorvastatin的曝藥量升高。應監測脂質濃度，以確保atorvastatin使用的最低必需劑量。

其它合併療法

Gemfibrozil/fibrate類藥物：單獨使用fibrate類藥物偶爾也會引發肌肉病變。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。與gemfibrozil 每天二次每次600毫克合併投予會使atorvastatin的AUC升高24%。

Digoxin：將多重劑量的digoxin與10毫克 Atorvastatin calcium 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 calcium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。

口服避孕藥：將Atorvastatin calcium 與含有norethisterone及ethinyl oestradiol的口服避孕藥合併投予時，norethisterone與ethinyl oestradiol的血中濃度會出現升高的現象。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。

Colestipol：將colestipol與Atorvastatin calcium合併投予時，atorvastatin的血中濃度會出現降低(約25%)的現象。不過，Atorvastatin calcium 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。

制酸劑：將Atorvastatin calcium與含有氫氧化鎂及氫氧化鋁的口服制酸劑懸液合併投予會使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。

Warfarin：將Atorvastatin calcium與warfarin合併投予時，在投予80毫克 Atorvastatin calcium 的最初4天期間，凝血酶原時間會微幅縮短(平均值±SE爲1.7±0.4秒)。繼續投藥15天的結果發現，凝血酶原時間會在Atorvastatin calcium治療結束前回復到正常值。不過，對正在使用warfarin治療的患者，要在其療程中加入Atorvastatin calcium 時，仍應進行嚴密的監視。

Phenazone：將多重劑量的atorvastatin與phenazone合併投予對phenazone的廓清作用影響極微，或無任何可檢出的影響。

Cimetidine：曾針對cimetidine與Atorvastatin calcium進行過一項交互作用研究，結果並未發現任何交互作用。

Amlodipine：一項針對健康受試者所進行的藥物-藥物交互作用研究顯示，將atorvastatin 80毫克與amlodipine 10毫克合併投予會使atorvastatin的AUC升高18%。

其它：在將atorvastatin與抗高血壓劑或降血糖劑併用的臨床研究中，並未發現任何具臨床意義的交互作用。

內分泌功能

HMG-CoA還原酶抑制劑干擾膽固醇合成，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atorvastatin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)。HMG-CoA還原酶抑制劑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。HMG-CoA還原酶抑制劑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。

中樞神經系統毒性

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

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

致癌性、致突變性及損害生育力

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

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

Atorvastatin無論是否經過代謝活化，在下列四種體外試驗都沒有導致突變或使染色體斷裂的可能：利用鼠傷寒桿菌 (*Salmonella typhimurium*)及大腸桿菌(*Escherichia coli*)進行的Ames氏試驗，利用中國田鼠肺細胞進行的HGPRT正向突變檢測，以及利用中國倉鼠肺細胞進行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。雄大鼠在交配前11週開始接受atorvastatin 100 mg/kg/天之劑量，結果精子活動力和精細胞頭濃度降低，不正常的精子增多。對狗投予atorvastatin 10、40或120 mg/kg/天之劑量二年，對其精液參數或生殖器官組織病理學未產生不良影響。

懷孕

懷孕用藥分級X級(參閱**禁忌**)

孕婦使用本藥的安全性尚未確立。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/m²)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)。

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)。鮮少在子宮內暴露於HMG-CoA還原酶抑制劑之後發生先天性畸形之報告。一案例報告指出，一名母親在懷孕頭三個月內服用過lovastatin及dextroamphetamine sulfate，他的嬰兒有嚴重先天性骨畸形、氣管食道廔管(fistula)及肛門閉鎖(VATER聯合畸形)。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Atorvastatin calcium。婦女若於服用Atorvastatin calcium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。

授乳婦

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%。因爲可能會使吃母乳的嬰兒產生不良反應，所以服用Atorvastatin calcium 的婦女不可授乳(參閱**禁忌**)。

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 Atorvastatin calcium 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影響。(參閱**臨床藥理學**：臨床研究，**不良反應**：兒童患者(10-17歲)，

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Atorvastatin calcium治療時，應接受適當避孕方法的建議(參閱**禁忌**及**注意事項**：懷孕)。 Atorvastatin calcium 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)。

老年人使用

在ACCESS研究評估Atorvastatin (10-80 mg)用於老年人(≧65歲)的安全性與療效。在此項歷時54週的開放性臨床試驗中，1,958名患者以atorvastatin 10 mg開始治療，其中835人是老年人(≧65歲)，1,123人不是老年人。用atorvastatin 10 mg治療6週後，老年患者的低密度脂蛋白膽固醇自基線值變化的平均值是–38.2%，非老年患者是–34.6%。

在這兩個年齡組之間，因不良反應停藥的比率相近，臨床相關的實驗室檢驗異常亦無差異。

積極降低膽固醇之中風預防 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) 研究

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。

不良反應

Atorvastatin大致上耐受性良好，不良反應通常是輕微且短暫的。在包含2502名患者的對照性臨床試驗中，因爲atorvastatin的不良反應而停藥的患者不到2%。最常發生且被認爲與atorvastatin有關的不良反應是便秘、胃腸脹氣、消化不良及腹痛。

臨床不良經驗

在atorvastatin的安慰劑對照臨床試驗中，有≧2%患者發生的不良經驗列於表11，不拘因果關係評估爲何。

表7 在安慰劑對照試驗中發生的不良反應(%患者)

身體系統/不良反應	安慰劑 N=270	Atorvastatin 10 mg N=863	Atorvastatin 20 mg N=36	Atorvastatin 40 mg N=79	Atorvastatin 80 mg N=94
全身					
感染	10.0	10.3	2.8	10.1	7.4
頭痛	7.0	5.4	16.7	2.5	6.4
意外傷害	3.7	4.2	0.0	1.3	3.2
流行性感冒症候群	1.9	2.2	0.0	2.5	3.2
腹痛	0.7	2.8	0.0	3.8	2.1
背痛	3.0	2.8	0.0	3.8	1.1
過敏反應	2.6	0.9	2.8	1.3	0.0
衰弱	1.9	2.2	0.0	3.8	0.0
消化系統					
便秘	1.8	2.1	0.0	2.5	1.1
腹瀉	1.5	2.7	0.0	3.8	5.3
消化不良	4.1	2.3	2.8	1.3	2.1
胃腸脹氣	3.3	2.1	2.8	1.3	1.1
呼吸系統					
竇炎	2.6	2.8	0.0	2.5	6.4
咽炎	1.5	2.5	0.0	1.3	2.1
皮膚與附件					
皮疹	0.7	3.9	2.8	3.8	1.1
肌肉骨骼系統					
關節痛	1.5	2.0	0.0	5.1	0.0
肌痛	1.1	3.2	5.6	1.3	0.0

盎格魯-斯堪的那維亞心臟結果試驗(ASCOT)

在ASCOT中，10,305名患者分別接受Atorvastatin calcium每天10 mg(n=5,168)或安慰劑(n=5,137)治療(參閱**臨床藥理學**：臨床研究)。在中位數3.3年的追蹤期間，Atorvastatin calcium 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，2838名第二型糖尿病患者接受Atorvastatin calcium每天10 mg(n=1428)或安慰劑(n=1410)治療(參閱**臨床藥理學**：臨床研究)。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。

在臨床試驗中，不拘因果關係評估爲何，接受atorvastatin治療的患者還有下列不良反應報告。以斜體字標示的事件發生率≧2%，以一般字體標示的事件發生率<2%。

全身：*胸痛*、臉部水腫、發燒、頸部僵硬、不適、光敏感反應、全身水腫。

消化系統：噁心、胃腸炎、肝功能試驗異常、結腸炎、嘔吐、胃炎、口乾、直腸出血、食道炎、噯氣、舌炎、口腔潰瘍、厭食、食慾增加、口炎、膽痛、口角炎、十二指腸潰瘍、吞嚥困難、腸炎、黑糞症、牙齦出血、胃潰瘍、裡急後重、潰瘍性胃炎、肝炎、胰臟炎、膽汁鬱滯性黃疸。

呼吸系統：*支氣管炎*、*鼻炎*、肺炎、呼吸困難、氣喘、鼻出血。

神經系統：*失眠*、*頭暈*、感覺異常、嗜眠、健忘、作夢異常、性慾減退、情緒不穩定、共濟不能、周邊神經病、斜頸、顏面麻痺、運動機能亢進、抑鬱、感覺遲鈍、張力過高。

肌肉骨骼系統：*關節炎*、腿部痛性痙攣、滑液囊炎、腱鞘炎、肌無力、腱攣縮、肌炎。

皮膚與附件：搔癢、接觸性皮膚炎、禿髮、皮膚乾燥、出汗、痤瘡、蕁麻疹、濕疹、皮脂漏、皮膚潰瘍。

生殖泌尿系統：*尿路感染*、*血尿*、*蛋白尿*、頻尿、膀胱炎、陽痿、排尿困難、腎結石、夜尿、附睪炎、乳房纖維囊腫、陰道出血、乳房變大、血崩、腎炎、尿失禁、尿液滯留、尿急、射精功能異常、子宮出血。

特殊感覺：弱視、耳鳴、眼睛乾澀、屈光障礙、眼出血、耳聾、青光眼、嗅覺反常、味覺喪失、味覺倒錯。

心血管系統：心悸、血管擴張、昏厥、偏頭痛、姿勢性低血壓、靜脈炎、心律不整、心絞痛、高血壓。

代謝與營養障礙：*周邊水腫*、高血糖症、肌酸磷酸激酶增加、痛風、體重增加、低血糖症。

血液與淋巴系統：瘀斑、貧血、淋巴腺病、血小板減少、瘀點(petechia)。

上市後的不良反應報告

上市後，與Atorvastatin calcium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、疲勞、視覺模糊不清(blurrd vision)、倦怠(malaise)。

兒童患者(10-17歲)

在一項對男孩和月經初潮後女孩(n=140)進行的26週對照性試驗中，Atorvastatin calcium 每天10-20 mg的安全性與耐受性大致類似安慰劑(參閱**臨床藥理學**：臨床研究，**注意事項**：兒童使用)。

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。

警語及注意事項

1. 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。
2. 醣化血色素(HbAlc)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。
3. 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(症狀發生可爲1天至數年，症狀緩解時間中位數爲3週)。

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恩慈使用研究顯示，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。

兒童患者(10-17歲)之異型接合子家族型高膽固醇血症—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**美國國家膽固醇教育委員會(NCEP)兒科組指導方針**，**適應症及藥效學特性**)，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**特殊警語及注意事項**)。

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**)。

儲存

25℃以下儲存。

包裝

2~1000 錠裝鋁箔盒裝。

PIC/S GMP藥廠
大豐製藥股份有限公司®
公司・工廠：彰化縣彰化市延平里岸頭巷11號