



立普妥<sup>®</sup> 膜衣錠

10/20/40 公絲



Lipitor<sup>®</sup> Film-Coated Tablets 10/20/40mg

10mg 衛署藥輸字第022886號  
20mg 衛署藥輸字第022890號  
40mg 衛署藥輸字第022889號

## 成分

口服的立普妥膜衣錠含有相當於 10、20或40 公絲atorvastatin的atorvastatin calcium。

## 劑型

膜衣錠：10公絲、20公絲或40公絲。

## 臨床特性

## 適應症

高膽固醇血症、高三酸甘油酯血症

## 說明

Atorvastatin可作為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b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可作為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B濃度：

a. LDL-膽固醇仍 $\geq 190$  mg/dL或

b. LDL-膽固醇仍 $\geq 160$  mg/dL；

●有早發性心血管疾病家族史或

●兒童患者有兩個以上心臟血管疾病危險因子

## 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。

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-建議起始劑量為 10 mg/日，最高建議劑量為20 mg/日(大於20 mg的劑量未曾在此患者群中做過研究)，且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 and 所有病人群之間並沒有差別(參閱藥動學特性：特殊族群)。

下列治療指導方針可被用來設定治療目標：

(請注意：這個部分囊括可能使用的治療指導方針。請根據慣用的地方醫療作業來選擇適當的治療指導方針。你可能需要選擇A、B或C項。)

A. 美國國家膽固醇教育委員會(NCEP)脂質處置之指導方針：不同危險分類的LDL-膽固醇目標與治療性生活形態改變與藥物治療的分界點

| 危險性分類                   | 開始治療性生活形態改變的LDL值 |            | 考慮藥物治療的 LDL值 (mg/dL)        |
|-------------------------|------------------|------------|-----------------------------|
|                         | LDL 目標 (mg/dL)   | (mg/dL)    |                             |
| CHD <sup>a</sup> 或CHD等同 |                  |            |                             |
| 危險組                     | <100             | $\geq 100$ | $\geq 130$                  |
| (10年危險性>20%)            |                  |            | (100-129：藥物選擇) <sup>b</sup> |
| 2個以上危險因子                | <130             | $\geq 130$ | 10年危險性10-20%： $\geq 130$    |
| (10年危險性 $\leq 20\%$ )   |                  |            | 10年危險性<10%： $\geq 160$      |
| 0-1個危險因子 <sup>c</sup>   | <160             | $\geq 160$ | $\geq 190$                  |
|                         |                  |            | (160-189：降LDL藥物選擇)          |

<sup>a</sup> CHD，冠心病

<sup>b</sup> 若無法藉由治療性生活形態改變達到LDL-膽固醇濃度<100 mg/dL的目標，有些權威人士建議對此類使用降LDL藥物。其他人比較喜歡使用以矯正三酸甘油酯及HDL-膽固醇為主的藥物，如nicotinic acid或fibrate。臨床判斷也可能需要延緩這個次類的藥物治療。

<sup>c</sup> 幾乎所有具有0-1個危險因子的人其10年危險性都<10%，因此具有0-1個危險因子的人不需要評估10年危險性。

LDL-膽固醇目標達成後，如果三酸甘油酯仍然 $\geq 200$  mg/dL，非HDL-膽固醇(總膽固醇減HDL-膽固醇)就成為第二個治療目標。非HDL-膽固醇目標值設在比每個危險分類的LDL-膽固醇目標值高30 mg/dL。

美國國家膽固醇教育委員會(NCEP)兒科組指導方針

有高膽固醇血症或早發性心血管疾病家族史的兒童患者

膽固醇濃度分類概述如下：

| 分類□  | 總膽固醇 (mg/dL) | LDL-膽固醇 (mg/dL) |
|------|--------------|-----------------|
|      | <170         | <110            |
| 可接受□ |              |                 |
| 邊緣□  | 170-199      | 110-129         |
| 高□   | $\geq 200$   | $\geq 130$      |

B. 歐洲動脈硬化學會(EAS)/脂質處置之治療目標

對於確定有冠心病的患者，或發生缺血性事件的危險性增加的其他患者，治療目標為LDL-膽固醇<3 mmol/L(<115 mg/dL)及總膽固醇<5 mmol/L(<190 mg/dL)。

C. 當地慣用的治療指導方針(必要時包括當地指導方針)

## 禁忌

Atorvastatin禁止用於對本藥任何成分過敏之患者，有活動性肝病或不明原因的血清

肌基轉移酶持續上升超過正常上限值3倍以上之患者，孕婦，授乳婦女，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，並且明瞭潛在危險性的情況下，才可以服用 atorvastatin。

## 特殊警語及注意事項

對肝臟的影響-和其他同類降血脂劑一樣，服用 atorvastatin 之後，曾經有氨基轉移酶的血清濃度中度升高(高於正常上限值 3 倍)的報告。在 atorvastatin 上市前與上市後臨床試驗中，使用 atorvastatin 10、20、40及80 mg 劑量都監測其肝功能。

在這些臨床試驗，約有 0.7% 服用 atorvastatin 的患者出現氨基轉移酶的血清濃度持續上升的現象(兩次或更多次高於正常上限值 3 倍)。Atorvastatin 的劑量為 10、20、40 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，氨基轉移酶的濃度便回復至治療前基礎值。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。氨基轉移酶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 超過正常上限值 3 倍以上，應當降低劑量或停藥。Atorvastatin 可能會造成氨基轉移酶的濃度上升(參閱不良反應)。

大量飲酒及/或曾經罹患肝病者患者應當小心使用。活動性肝病或不明原因的血清氨基轉移酶持續升高之患者，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上限值 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，應視為肌病。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，以及確定或懷疑有肌病時，應當停止 atorvastatin 治療。此類藥品若與 cyclosporine、fibric acid 衍生物、erythromycin、niacin 或 azole 類抗黴菌劑一起使用，會增加發生肌病的危險性。這些藥品許多會抑制細胞色素 P450 3A4 代謝及/或藥品運送。Atorvastatin 是經由 CYP 3A4 進行生物轉化。醫師在考慮合併使用 atorvastatin 與 fibric acid 衍生物、erythromycin、免疫抑制劑、azole 類抗黴菌劑或降血脂劑量之 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品劑量的數個月內。在這種情況下，可考慮定期監測 CPK，但這種監測並不能預防嚴重肌病的發生(參閱藥品交互作用及其他交互作用)。Atorvastatin 可能會造成肌氨酸磷酸激酶(CPK)的濃度上升(參閱不良反應)。

Atorvastatin 和同類藥品一樣，曾有極少數引起橫紋肌溶解及肌球蛋白尿發生急性腎衰竭的報告。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、內分泌和電解質疾病，以及尚未良好控制的癲癇發作)，必須暫停或終止 atorvastatin 治療。

患者用藥資訊-應該指導患者，如果出现不明原因的肌肉疼痛、壓痛或肌肉無力，尤其是伴隨身體不適或發燒，必須立即告訴醫師。

應該建議青春期的女孩和有生育能力的婦女接受 atorvastatin 期間須採取適當的避孕措施(參閱懷孕與授乳)。

## 藥物交互作用及其他交互作用

此類藥品若與 cyclosporine、fibric acid 衍生物、erythromycin、azole 類抗黴菌劑或 niacin 一起使用，會增加發生肌病的危險性(參閱特殊警語及使用注意事項：對骨骼肌的影響)。

制酸劑：Atorvastatin 若與含氫氧化鎂及氫氧化鋁的口服制酸劑懸液同時服用，atorvastatin 的血中濃度大約會降低35%。然而，降低LDL-膽固醇的療效不變。

Antipyrine：由於 atorvastatin 不會影響 antipyrine 的藥動學，故推測它不會與經由相同細胞色素異酶素(同功酶)代謝的藥品發生交互作用。

Colestipol：Atorvastatin 若與 colestipol 同時服用，atorvastatin 的血漿濃度大約會降低 25%。然而，二者同時服用其降 LDL-膽固醇之療效，比單獨服用 colestipol 或 atorvastatin 更強。

Digoxin：Digoxin 的多次劑量若與 atorvastatin 10 mg 一起服用，digoxin 的穩定狀態血漿濃度不會影響。然而，digoxin 若與 atorvastatin 80 mg 每日一次併用，digoxin 的濃度大約會增加 20%，故應適當監測患者的情況。

Erythromycin/Clarithromycin：Atorvastatin 若與 erythromycin (500 mg 每日四次)或 clarithromycin (500 mg 每日二次)等細胞色素 P450 3A4 抑制劑同時服用，atorvastatin 的血漿濃度會升高(參閱特殊警語及注意事項：對骨骼肌的影響)。

Azithromycin：Atorvastatin (10 mg 每日一次)若與 azithromycin (500 mg 每日一次)同時服用，atorvastatin 的血漿濃度不變。

Terfenadine：Atorvastatin 若與 terfenadine 同時服用，對於 terfenadine 的藥動學在臨床並沒有明顯的影響。

口服避孕藥：Atorvastatin 若與含有 norethindrone 及 ethinyl estradiol 的口服避孕藥同時服用，norethindrone 及 ethinyl estradiol 的血漿濃度時間曲線下面積(AUC)大約各增加 30% 及 20%。醫師為服用 atorvastatin 的婦女選擇口服避孕藥時，必須考慮這種情況。

Warfarin：Atorvastatin 與 warfarin 的交互作用研究未觀察到臨床上有有意義的影響。

Cimetidine：Atorvastatin 與 cimetidine 的交互作用研究未觀察到臨床上有明顯的影響。

Amlodipine：Atorvastatin 80 mg 若與在穩定狀態下的 amlodipine 10 mg 同時服用，atorvastatin 的藥動學沒有改變。

蛋白酶抑制劑：Atorvastatin 若與蛋白酶抑制劑(為細胞色素P450 3A4 的抑制劑)同時服用，atorvastatin 的血漿濃度會升高。

其他同時使用的治療-在臨床試驗裡，atorvastatin 曾與降血壓劑及動情激素補充療法同時使用，臨床並沒有明顯的不良交互作用。與其他特定藥物的交互作用研究尚未進行。

## 懷孕與授乳

Atorvastatin 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，及得知潛在危險性的情況下，才可以服用 atorvastatin。Atorvastatin 禁用於授乳婦女。現在還不知道本藥是否會分泌至人類乳汁中，由於可能會使吃母乳的嬰兒發生不良反應，故服用 atorvastatin 的母親不可餵母乳。

## 對駕駛及機械操作能力之影響

未知。

## 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。根據臨床試驗顯示，因為 atorvastatin 的不良反應而停藥的患者不到 2%。

在參加對照性臨床試驗的患者中，atorvastatin 最常見( $\geq 1\%$ )的不良反應為：

精神障礙：失眠

神經系統障礙：頭痛

胃腸障礙：噁心、腹瀉、腹痛、消化不良、便秘、胃腸脹氣

肌肉骨骼與結締組織障礙：肌痛

一般障礙與給藥部位狀況：衰弱無力

Atorvastatin 的臨床試驗還有下列不良反應之報告：

營養代謝障礙：低血糖症與高血糖症、服食

神經系統障礙：周邊神經病變、感覺異常

胃腸障礙：胰臟炎、嘔吐

**肝膽障礙**：肝炎、膽汁鬱滯性黃疸  
**皮膚與皮下組織障礙**：髮鬆、搔癢、皮疹  
**肌肉骨骼與結締組織障礙**：肌病、肌炎、肌肉痠痛  
**生殖系統與乳房障礙**：陽萎

上述不良反應未必與 atorvastatin 治療有因果關係。

**兒童患者 (10-17歲)**

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

**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 (包括過敏性**anaphylaxis**)；**營養代謝障礙**：體重增加；**神經系統障礙**：感覺遲鈍、健忘、頭暈；**耳與迷路障礙**：耳鳴；**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、蕁麻疹；**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。

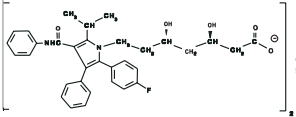
**過量**

Atorvastatin 過量並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 的廓清率。

## 藥理學特性

### 藥效學特性

Atorvastatin calcium 是一種合成降血脂劑，是 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，而該轉化反應乃是膽固醇合成的早期步驟，也是速率決定步驟。Atorvastatin calcium 的分子式為 (C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>)<sub>2</sub>Ca · 3H<sub>2</sub>O，分子量為 1209.42，結構式如下：



Atorvastatin calcium 是白色至灰白色結晶粉末，不溶於 pH 值等於及小於 4 的水溶液中，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。

**作用機轉**-Atorvastatin 是 HMG-CoA 還原酶的選擇性競爭抑制劑。這種還原酶是使 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。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-膽固醇) 及脂蛋白 B (apolipoprotein B)。Atorvastatin 也可降低極低密度脂蛋白膽固醇 (VLDL-膽固醇) 及三酸甘油酯，並且增加高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-膽固醇)。肝臟中的三酸甘油酯和膽固醇與 VLDL 結合，並且釋放到血漿中，以運送到周邊組織。低密度脂蛋白 (LDL) 乃是由 VLDL 轉變而來，主要經由高親和性 LDL 受器分解代謝。同 LDL 一樣，富含膽固醇及三酸甘油酯的脂蛋白，包括 VLDL、IDL 及殘餘等，也會使人體發生動脈粥狀硬化。三酸甘油酯血漿濃度升高常見於低 HDL-膽固醇及小顆粒 LDL 之三元組合 (triad) 中，且與冠心病的非脂質代謝危險因子有關。然而，總三酸甘油酯血漿濃度尚未被確認為冠心病的獨立危險因子。再者，單獨提升 HDL-膽固醇或降低三酸甘油酯作用，對於冠狀動脈及心臟血管罹病率和死亡率的危險性也尚未確立。

Atorvastatin 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 LDL 受器數目，促進 LDL 的攝取及分解代謝，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 LDL 粒子的品質產生有利的變化。Atorvastatin 可以有效減少同型接合子家族型高膽固醇血症患者的 LDL-膽固醇，這些患者對於其他降血脂藥品鮮少有反應。

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-膽固醇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-膽固醇 (41-46%)、脂蛋白 B (apo B，34-50%) 及三酸甘油酯 (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-膽固醇、VLDL-膽固醇、apo B、三酸甘油酯及非-HDL-膽固醇濃度，並增加 HDL-膽固醇濃度。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-膽固醇) 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-膽固醇由基礎值增加了 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-膽固醇及 LDL-膽固醇/HDL-膽固醇的比值也明顯降低了 29-44% 及 37-55%，降低的幅度與劑量相關。

Atorvastatin 對於缺血性事件及總死亡率的影響曾在積極降低膽固醇以減少心肌梗死 (MIRACL) 的研究中被調查。這個多中心的隨機分配雙盲、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。他們接受標準照護，包括飲食控制，以及 atorvastatin 每日 80 mg 或安慰劑，為期 16 週的中等療程。最後 atorvastatin 組的 LDL-膽固醇、總膽固醇、HDL-膽固醇及三酸甘油酯濃度分別為 72、147、48、139 mg/dL，安慰劑組則分別為 135、217、46 及 187 mg/dL。Atorvastatin 可使發生缺血性事件及死亡的危險性明顯降低 16%。有心絞痛的患者因有心肌缺血證據而再度住院的危險性也有意義降低 26%。在 LDL-膽固醇的基礎值範圍內，Atorvastatin 降低缺血性事件及死亡之危險性有類似的程度。此外，atorvastatin 降低缺血性事件及死亡之危險性的程度，在非 Q 波心肌梗塞及不穩定型心絞痛患者、男性及女性患者中，小於 65 歲及大於 65 歲的患者中也類似。

**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標記期的雙盲、安慰劑對照研究中，187 名年齡 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。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 (每日一次) 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 80 (57.1%)。

在為期 26 週的雙盲期間，atorvastatin 顯著降低總膽固醇、LDL-膽固醇、三酸甘油酯及脂蛋白 B (apolipoprotein B) 的血漿濃度 (參閱表 5)。

表5  
**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效 (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 | LDL-膽固醇 | HDL-膽固醇 | 三酸甘油酯 | 脂蛋白 B |
|--------------|------|---------|---------|-------|-------|
| 安慰劑          | 47   | -1.5    | -0.4    | -1.9  | 1.0   |
| Atorvastatin | 140  | -31.4   | -39.6   | 2.8   | -12.0 |

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 尚未在包含青春前期患者或年紀未滿 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。

### 藥動學特性

#### 藥動學與代謝

**吸收**-Atorvastatin 口服吸收迅速，服用後 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 atorvastatin 的劑量成正比。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 還原酶抑制活性可達 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所致。經由測定 C<sub>max</sub> 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-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更短，C<sub>max</sub> 及 AUC 大約降低 30%。然而，LDL-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 的平均分佈體積約為 381 公升，蛋白質結合率 ≥ 98%。Atorvastatin 的紅血球/血漿比值約為 0.25，此表示本藥品難以滲透至紅血球內。

**代謝**-Atorvastatin 廣泛代謝為鄰羥基及對羥基 (ortho- and parahydroxylated) 衍生物，以及各種 b-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。循環內的 HMG-CoA 還原酶抑制活性約有 70% 是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。這個結果與另一項研究的發現一致，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的顯著影響，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**)。鄰羥基代謝物在動物體內會繼續進行尿酸化 (glucuronidation)。

**排泄**-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

**老年人**-健康老年人 (≥ 65 歲) 的 atorvastatin 血漿濃度比年輕成人更高，C<sub>max</sub> 約增加 40%，AUC 約增加 30%。一項 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、療效性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**-至今尚未對兒童族群進行藥動學研究。

**性別**-女性的 atorvastatin 血漿濃度與男性不同，C<sub>max</sub> 約增加 20%，AUC 約降低 10%。然而，atorvastatin 降低 LDL-膽固醇的療效並無男女差異。

**腎功能不全**-Atorvastatin 的降血脂療效及血漿濃度，並不受腎臟疾病影響，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**-目前雖然還沒有末期腎病惠者使用本藥的研究，但因為它與血漿蛋白質結合率極高，故推測血液透析不會顯著增加 atorvastatin 的廓清率。

**肝功能不全**-慢性酒精性肝病 (Childs-Pugh B 氏病) 患者的 atorvastatin 血漿濃度顯著升高，C<sub>max</sub> 大約增加 16 倍，AUC 大約增加 11 倍 (參閱**禁忌**)。

### 臨床前的安全性資料

**致癌性、致突變性及損害生育力**-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/日) 高 63 倍，若以 AUC<sub>(0-24)</sub> 值計算，則比人體最高劑量高 8-16 倍。一項為期两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)，公鼠發生肝癌細胞癌與母鼠發生肝癌細胞癌的比率都會升高。全身性暴露以 AUC<sub>(0-24)</sub> 值計算則高出 6-11 倍。其他化學結構類似的同類藥品，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。

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，利用中國田鼠肺細胞所做之活體內 HGPRT 突變檢測均呈陰性。Atorvastatin 在利用中國田鼠肺細胞所做之活體內檢測中，也不會使染色體畸變明顯增多。Atorvastatin 在活體內小鼠小核 (micronucleus) 試驗中亦呈陰性。

研究顯示，公大鼠服用高達 atorvastatin 175 mg/kg/日，母大鼠服用高達 atorvastatin 225 mg/kg/日的劑量後，生育力或繁殖力未改變。若以 mg/kg 計算，這些劑量相當於人體最高建議劑量的 100-140 倍。狗服用 atorvastatin 10、40 或 120 mg/kg 為期 2 年之後，其精子、精液參數或生殖器官的組織病理學均未出現不良反應。

### 藥劑學特性

#### 賦形劑

碳酸鈣、微晶性纖維素、單水乳糖 (lactose monohydrate)、croscarmellose sodium、polysorbate 80、hydroxypropyl cellulose、硬脂酸鎂、Opadry White YS-1-7040、抗泡沫 AF 乳劑 (antifoam AF Emulsion Medical)、candelilla wax。

#### 儲存

控制室溫 20-25°C (68-77°F) 儲存。

**藥 商**：輝瑞大藥廠股份有限公司

**地 址**：台北縣淡水鎮中正東路二段 177 號

**製 造 廠**：Goedeck GmbH

**地 址**：Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg, Germany

IPI-193, July 2003