

曾有少數上述生理學顯示，如 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，該等認知功能障礙通常是不嚴重的，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 至 5 天後，症狀緩解時間平均位數為 3 週）。

6. 特殊族群注意事項（依文獻記載）

6.1 懷孕

致畸胎風險：孕婦服用 statin 可致 X

Pitavastatin 禁用於孕婦或可能懷孕的婦女。在正常懷孕時，血清膽固醇及 TG 會增加，而膽固醇產物是胎兒發育的必要物質。胎兒期胎兒變化一種慢速過程，而在懷孕早期時降低血膽固醇，長期來有導致對發育中胎兒的治療或不良影響之虞。^[參見文獻 5]

雖然尚未有充分及良好設計的試驗評估 Pitavastatin 對孕婦的影響，但，曾有罕見之子宮內膜暴露 HMG-CoA 還原酶抑制劑造成先天

在取得上市許可前所進行的臨床試驗 886 例病例中，有 197 例 (22.2%) 被認為發生不良反應，主要與不良事件發生有 50 例 (5.6%)。主要不良反應為：發熱、倦怠感、頭痛、振痙攣等。與臨床檢查值相關的不良反應有 167 例 (18.8%)。主要症狀為：γ-GTP 上升、CK (肌酸激酶) 上升、血清 ALT (GPT) 上升及血清 AST (GOT) 上升等。

在上市後使用成績的調查研究中，20,002 例安全性分析病例中有 1,210 例 (6.0%) 被認為發生不良反應 (第 5 回上市後安全性定期報告期間)。

重大不良反應

橫紋肌溶解症 (發生頻率不明)：特徵包括肌肉疼痛、無力感、CK (CKP) 上升、血液及尿液中肌紅蛋白上升等。且有可能發現伴隨急性腎衰竭等嚴重腎功能障礙，此時應立即停藥。

肌肉病變 (myopathy) (發生頻率不明)：可能導致肌肉病變，若發生包括肌肉疼痛、壓痛及血清 CK (CKP) 上升時應立即停藥。

肝功能障礙、黃疸 (發生頻率低於 0.1%)：可能導致肝功能障礙、黃疸並伴隨膽固醇 AST (GOT)、ALT (GPT) 上升，應定期進行肝功能檢查，若判定為異常時需立即停藥並作適當處置。

血小板減少 (發生頻率不明)：可能導致血小板的減少，須定期進行血液檢查，若判定為異常時需立即停藥並作適當處置。

性別：在比較男性與女性自願受試者的藥物動力學試驗中，女性的pivastatin C_{max}及AUC分別較男性高60及54%。但這不影響臨床試驗中pivastatin對女性的療效及安全性。

高齡者：在一項比較健康年輕與高齡之自願受試者(≥65歲)的藥物動力學試驗中，高齡者的pivastatin C_{max}及AUC分別較高，分別為10及30%。但這不影響臨床試驗中pivastatin對高齡受試者的療效及安全性。

腎功能不全：中度腎功能不全(腎絲球過濾率30-59 ml/min/1.73 m²)及接受受血液透析的末期腎臟病的病人，其pivastatin AUC(0-12小時)較受試者分別高102及86%。C_{max}亦較高，分別為60及40%。病人在接受pivastatin前立刻接受血液透析，在藥物動力學試驗期間則不進行血液透析。血液透析對病人與健康受試者和中度腎功能不全者相較，pivastatin的平均總清除率分別增加及減少了33及36%。

在另一藥物動力學試驗中，投予pivastatin 4 mg單劑的重度腎功能不全(腎絲球過濾率15-29 ml/min/1.73 m²)且未接受血液透析

性 simvastatin 之活性對照試驗 (NK-104-302) 在一項針對 843 名嚴重性高脂血症或混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙活性藥物對照試驗及另一假設第二期試驗中，比較 Pitavastatin 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 simvastatin。病人先進入 8 週的療育/飲食治療期，再隨機分配至 Pitavastatin 或 simvastatin 的 12 週治療期（表 6）。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95% 信賴區間 (CI) 內則於 -6% 到 6% 間，Pitavastatin 對特定劑量之 simvastatin 之劣性假設將不被證實。

血漿測試結果如表 6。LDL-C 自基期至試驗結束時的變化率百分比方面，Pitavastatin 在兩個成對比較中對 simvastatin 為劣性：Pitavastatin 2 mg vs. simvastatin 20 mg 及 Pitavastatin 4 mg vs. simvastatin 40 mg。平均治療差異 (95% CI) 分別為 4% (1%、7%) 及 2% (-2%、4%)。

表 6. 嚴重性高脂血症病人及混合性血脂異常病人對 Pitavastatin 及 simvastatin 的藥物反應 (自基期至第 12 週的平均 % 變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 2mg 每日一次	307	-39	-30	-28	-16	6	-36
Pitavastatin 4mg 每日一次	298	-44	-35	-32	-17	6	-41
Simvastatin 20mg 每日一次	107	-35	-27	-25	-16	6	-32
Simvastatin 40mg 每日一次	110	-43	-34	-31	-16	7	-39
Simvastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

與 Pravastatin 針對高齡者之活性對照試驗 (NK-104-306)：在一項針對 942 名高齡 (≥ 65 歲) 原發性高脂血症或混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、並行、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較 Pitavastatin 及 HMG-CoA 還原酶抑制劑 pravastatin。病人先進入 6 到 8 週的療清 / 飲食控制導入期，再隨機分配至每日單一劑量之 Pitavastatin 或 pravastatin 的 12 週治療組 (表 7)。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95% 信賴區間 (CI) 下限大於 -6%，則 pitavastatin 被認為是對特定劑量之 pravastatin 具不劣性。

血脂測試結果如表 7。由以下兩個劑量成對比較證實，Pitavastatin 較 Pravastatin 明顯降低了 LDL-C：Pitavastatin 1mg vs. pravastatin 10mg, Pitavastatin 2mg vs. pravastatin 20mg 及 Pitavastatin 4mg vs. pravastatin 40mg。平均治療差異 (95% CI) 分別為 9% (6%、12%)、10% (7%、13%) 及 10% (7%、13%)。

表 7. 原發性高脂血症病人及混合性血脂異常病人對 Pitavastatin 及 pravastatin 的藥物反應 (自基期至第 12 週的平均 % 變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 1mg 每日一次	207	-31	-25	-22	-13	1	-29
Pitavastatin 2mg 每日一次	224	-39	-31	-27	-15	2	-36
Pitavastatin 4mg 每日一次	210	-44	-37	-31	-22	4	-41
Pitavastatin 10mg 每日一次	103	-22	-17	-15	-5	0	-20
Pravastatin 20mg 每日一次	96	-29	-22	-21	-11	-1	-27
Pravastatin 40mg 每日一次	102	-34	-28	-24	-15	1	-32
Pravastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

與 simvastatin 針對冠心病風險因子 ≥ 2 個之病人活性對照試驗 (NK-104-304)：在一項針對 351 名冠心病風險因子 ≥ 2 個的原發性高脂血症或混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較 Pitavastatin 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 simvastatin。病人先進入 6 到 8 週的療清 / 飲食控制導入期，再隨機分配至 Pitavastatin 或 simvastatin 的 12 週治療組 (表 8)。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95% 信賴區間 (CI) 下限大於 -6%，則 Pitavastatin 對特定劑量之 simvastatin 之不劣性假設將得以證實。

血脂測試結果如表 8。Pitavastatin 4 mg 組的 LDL-C 基期至終點平均變化百分比為不劣於 simvastatin 40 mg 組。平均治療差異 (95% CI) 為 0% (-2%、3%)。

表 8. 冠心病風險因子 ≥ 2 個的原發性高脂血症病人及混合性血脂異常病人對 Pitavastatin 及 simvastatin 的藥物反應 (自基期至第 12 週的平均 % 變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 4mg 每日一次	233	-44	-34	-31	-20	7	-40
Simvastatin 40mg 每日一次	118	-44	-34	-31	-15	5	-39
Pravastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

與 atorvastatin 針對第二型糖尿病病人的活性對照試驗 (NK-104-305)：在一項針對 410 名合併有第二型糖尿病及混合性血脂異常病人的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、並行、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較 Pitavastatin 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 Atorvastatin。病人先進入 6 到 8 週的療清 / 飲食控制導入期，再隨機分配至每日單一劑量的 Pitavastatin 或 atorvastatin 的 12 週治療組。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95% 信賴區間 (CI) 下限大於 -6%，則 pitavastatin 對特定劑量之 atorvastatin 之不劣性假設將得以證實。

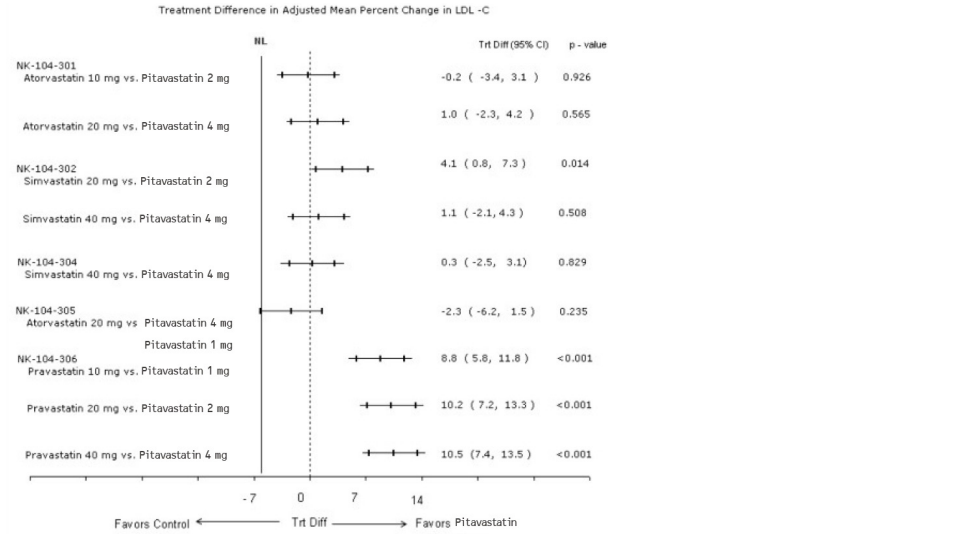
血脂測試結果如表 9。LDL-C 自基期變化量的治療差異 (95% CI) 為 -2% (-6.2%、1.5%)。兩治療組在 LDL-C 方面無顯著差異。然而，CI 下限為 -6.2%，略為超過 -6% 的不劣性假設限制，因此未達到不劣性目標。

表 9. 合併有第二型糖尿病及混合性血脂異常病人對 Pitavastatin 及 atorvastatin 的藥物反應 (自基期至第 12 週的平均 % 變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	Non-HDL-C
Pitavastatin 4mg 每日一次	274	-41	-32	-28	-20	7	-36
Atorvastatin 20mg 每日一次	36	-43	-34	-32	-27	8	-40
Atorvastatin 40mg 每日一次	----- 未試驗 -----						
Atorvastatin 80mg 每日一次	----- 未試驗 -----						

上述第三期試驗中，Pitavastatin 及活性對照成份在 LDL-C 自基期變化量的療效差異彙整於圖 1。

圖 1. 調整後 LDL-C 平均變化百分比的治療差異



NL：不劣性假設限制

12.2 高膽固醇血症【日本臨床試驗 Study NK-104-11 結果】

臨床效果

以高膽固醇血症病人 (包括家族性高膽固醇血症病人) 為對象的臨床試驗 (雙盲試驗)，每日一次於晚餐後口服 Pitavastatin 2 mg 或 pravastatin 10 mg，為期 12 週，共計 236 例病例中，證實本藥有改善血清脂質的效果。口服 12 週後，總膽固醇減少 28% (pravastatin 組減少 14%)，LDL-C 減少 38% (pravastatin 組減少 18%)。三酸甘油酯值 150 mg/dL 以上的病例，口服本藥後其三酸甘油酯較口服前減少約 23% (pravastatin 組減少 20%)。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2 ~ 1000 錠 Alu-Alu 鋁箔盒裝、PTP 鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

保存於 25℃ 以下。

製造廠：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠

303新竹縣湖口鄉工業一路6號

藥 商：健喬信元醫藥生技股份有限公司

303新竹縣湖口鄉工業一路6號