

亞妥悠® 膜衣錠 10,20,40 毫克 Atoty® F.C. Tablets 10,20,40 mg

編號: E163, E187, E186

成分: 口服的亞妥悠膜衣錠含有相當於 10, 20, 40 毫克 atorvastatin 的 Atorvastatin calcium.

適應症: (依文獻記載)

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 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, 但是至少有二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)前曾經發生冠心病事件, atorvastatin 適用於: 降低心肌梗塞的風險、降低中風的風險、降低心血管再造術與心絞痛的風險。

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 II 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, 當飲食及其他非藥物治療的成效不彰時, atorvastatin 也可降低其總膽固醇及低密度脂蛋白。

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 Atorvastatin 來降低總膽固醇、LDL-膽固醇、脂蛋白 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)
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方式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這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為主的藥物, 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)就成為治療的第二目標。非高密度脂蛋白膽固醇目標值設在比每個危險類別的低密度脂蛋白膽固醇目標高 30 mg/dL。

開始使用 Atorvastatin 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, 腎病候群, 異常蛋白血症, 阻塞性肝病, 其他藥物治療, 及酒精), 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 - (0.2) × [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, 應該用超速離心法檢測低密度脂蛋白膽固醇濃度。

Atorvastatin 尚未在以乳糜微粒濃度升高為主之脂蛋白異常(Fredrickson I 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病家族史的兒童患者的膽固醇濃度分類描述如下:

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

用法用量 (依文獻記載)

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 血中濃度升高之具有交互作用性的藥物, atorvastatin 起始劑量應為每日一次 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 毫克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藥的思慮使用研究顯示, 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。

異型接合子家族型高膽固醇血症兒童患者(10 ~ 17 歲) 一建議起始劑量為 10 mg/d, 最高建議劑量為 20 mg/d(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, 臨床藥理學及適應症), 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之間並沒有差別(參閱藥動學特性: 特殊族群)。

禁忌(依文獻記載)

有活動性肝病包括肝臟轉胺酶不明原因的持續上升之患者。對本藥任何成分過敏之患者。

懷孕與授乳

已經懷孕或可能懷孕的婦女。對孕婦授乳 Atorvastatin 可能會對胎兒造成傷害。血清中的膽固醇及三酸甘油酯在正常懷孕期間本來就會升高, 而且, 膽固醇或膽固醇衍生物乃是胎兒發育所不可缺少的物質。動脈粥樣硬化是一長期過程, 在懷孕期間或臨盆後發生先天性畸形的治療原發性高膽固醇血症的結果應該影響不大。目前並無任何適當且控制良好的在懷孕期間使用 Atorvastatin 的研究; 不過, 曾有極少數於胎兒時期接觸 statin 類藥物後發生先天性畸形的報告。在以大鼠和兔子所進行的動物生殖研究中, 並未發現任何顯示 atorvastatin 具有致畸性的證據。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。患者若在接受期間懷孕, 應立即停止使用 Atorvastatin, 並被告知對胎兒的潛在危險(參閱特殊族群)。

授乳母親: 目前仍不確定 atorvastatin 是否會分泌進入人類的乳汁; 不過, 同一類別中的另一種藥物有少量會移行進入乳汁。由於 statin 類藥物可能會使餵哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應, 因此, 必須使用 Atorvastatin 治療的婦女不可為她們的嬰兒餵哺母乳(參閱特殊族群)。

警語和注意事項(依文獻記載)

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(HbA1c)上升: 病患接受 HMG-CoA 還原酶抑制劑 (statin 類藥品) 治療後, 曾有醣化血色素及空腹血糖值上升的情況。
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, 且在停藥後可恢復, 其症狀發生及緩解時間不定(症狀發生可為 1 天至數年, 症狀緩解時間中位數為 3 週)。

骨骼肌: Atorvastatin 和其他同類藥品都曾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。腎功能缺損患者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。

和其他 statin 類藥物一樣 atorvastatin 偶爾也會引起肌肉病變, 其定義為肌肉疼痛或肌肉無力, 同時肌氨酸磷酸激酶(creatinine phosphokinase, CPK)的濃度上升超過正常值上限 10 倍。將高劑量的 atorvastatin 與某些藥物併用, 如 cyclosporine 和強力的 CYP3A4 抑制劑(如 clarithromycin、itraconazole 及 HIV 蛋白酶抑制劑), 會升高發生肌肉病變/橫紋肌溶解的風險。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, 應考慮肌肉病變。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肉病變時, 應停止 Atorvastatin 治療。此類藥品與 cyclosporine、fibrin acid 衍生物、erythromycin、clarithromycin、與 ritonavir 加 saquinavir 或 lopinavir 加 ritonavir 併用、niacin 或 azole 類抗真菌劑一起使用期間, 發生肌肉病變的危險性會增加。醫師在考慮併用 Atorvastatin 與 fibrin acid 衍生物、erythromycin、clarithromycin 與 ritonavir 加 saquinavir 或 lopinavir 加 ritonavir 併用、免疫抑制劑、azole 類抗真菌劑或降血脂劑之 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。Atorvastatin 與前述藥品併用時, 應考慮較低的起始與維持劑量(參閱藥品交互作用)。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肉病變的發生。會發生交互作用之藥物的處方資訊如表 1 所示(亦請參閱用法用量、藥品交互作用、臨床藥理學)。

表 1 會升高發生肌肉病變/橫紋肌溶解之風險的藥物交互作用

會發生交互作用的藥物	處方建議
Cyclosporine、HIV 蛋白酶抑制劑(tipranavir 加 ritonavir)、C 型肝炎蛋白酶抑制劑(telaprevir)	避免使用 atorvastatin
HIV 蛋白酶抑制劑(lopinavir 加 ritonavir)	小心使用, 使用最低必要劑量
Clarithromycin、itraconazole、HIV 蛋白酶抑制劑(saquinavir 加 ritonavir*)、arunavir 加 ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir 加 ritonavir	每日劑量勿超過 atorvastatin 20 毫克
HIV 蛋白酶抑制劑(nelfinavir)	每日劑量勿超過 atorvastatin 40 毫克

*小心使用與使用最低必要劑量

已有 atorvastatin 與 colchicines 併用造成肌溶解的報導。醫師處方 atorvastatin 併用 colchicines 時應小心(參閱藥品交互作用)。

患者若發生與肌肉病變有關的嚴重急性性狀况, 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。

肝功能障礙: 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 的患者出現氨基轉移酶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 20、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, 氨基轉移酶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 Atorvastatin 繼續治療。

在開始 Atorvastatin 治療之前, 應做肝臟酵素檢測, 之後依臨床需要再重覆檢測。目前罕有上市後病患服用 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 atorvastatin 出現嚴重肝損傷且伴有臨床症狀與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, 勿再開始服用 atorvastatin。Atorvastatin 應應用於大量飲酒及/或曾經罹患肝病者。有活動性肝病或不明原因的血清氨基轉移酶持續升高的患者, 禁用 Atorvastatin (參閱禁忌)。

內分泌功能: 曾有報導使用 HMG-CoA 抑制劑, 包括 atorvastatin, 會增高 HbA1c 與禁食時血清葡萄糖濃度。Statin 類藥物會干擾膽固醇合成, 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, 也不會減少腎上腺儲備(adrenal reserve)。Statin 類藥物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。對停經前婦女腦下垂體-性腺軸的影響(如果有的話)不明。Statin 類藥物若與可能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。在一項為期兩年的研究中, 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_{0-24h} 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濃度高 30 倍的劑量下, 以一種與劑量相關的方式, 使臨床上升的狗發生視神經變性(視網膜膠狀纖維維克勒氏變性[Wallerian degeneration])。

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類型事後分析顯示, 在對 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 (依文獻記載) 下列嚴重不良反應在本仿單的其它段落中有較為詳盡的說明：橫紋肌溶解與肌肉病變(參閱**警語及注意事項**) 肝臟酵素異常(參閱**警語及注意事項**)

臨床試驗不良反應 (依文獻記載)
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，可能也無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。

在涵蓋 16,066 位(8755 位使用 Atorvastatin, 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 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患者中則有 9.5%。在接受 Atorvastatin 治療的患者中，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%)、腹瀉(0.5%)、噁心(0.4%)、丙胺酸轉胺酶升高(0.4%)、以及肝臟酵素異常(0.4%)。在安慰劑對照試驗的 Atorvastatin 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)為鼻咽喉炎(8.3%)、關節痛(6.9%)、腹瀉(6.8%)、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 Atorvastatin 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 (如下)
在任何劑量之 Atorvastatin 治療的患者中，發生率≥2%且高於安慰劑組的臨床不良反應(不考慮導因)(病患比例%)

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
鼻咽喉炎	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
腹瀉	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、膽汁鬱積；**肌肉骨骼系統**：肌肉骨骼疼痛、肌肉疲勞、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、肌酸酐磷酸激酶升高、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、膿液檢查呈陽性反應。

盎格魯-斯堪的那維亞心臟結果試驗(ASCOT)

在 ASCOT 中(參閱**臨床研究**)，10,305 名患者(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 Atorvastatin 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，Atorvastatin 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**)，2838 名第二型糖尿病患者(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 Atorvastatin 每天 10 mg (n=1428)或安慰劑(n=1410)治療。在中位數 3.9 年的追蹤期間，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 4731 名無臨床明顯之 CHD 但在前 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 Atorvastatin 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≥3XULN)的發生率(0.9%)要高於安慰劑組(0.1%)。CK 升高(>10XULN)的病例極為少見，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糖尿病(參閱**警語及注意事項**)。

一項事後分析顯示，和安慰劑相比較，Atorvastatin 80 毫克可降低缺血性中風的發生率(Atorvastatin 治療組，218/2365，9.2%；安慰劑組，274/2366，11.6%)，但會升高出血性中風的發生率(Atorvastatin 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(Atorvastatin 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(atorvastatin 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：Atorvastatin 80 毫克/日治療組中有 216 例(9.1%)，安慰劑組中有 211 例(8.9%)。在 Atorvastatin 80 毫克治療組中，發生心血管相關死亡之受試者比對數值的數值(3.3%)要比安慰劑組(4.1%)小。在 Atorvastatin 80 毫克治療組中，發生非心血管相關死亡之受試者比對數值的數值(5.0%)要比安慰劑組(4.0%)大。

上市後不良反應報告

視覺模糊不清(blurred vision)、倦怠(malaise)

在 Atorvastatin 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計其發生頻率或確立其與藥物間的因果關係。上市後，與 Atorvastatin 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、Steven-Johnson 症候群、毒性表皮壞死溶解)、橫紋肌溶解、疲勞、韌帶斷裂、肝衰竭、暈眩、憂鬱、周邊神經病變與膜囊炎。

曾有罕見的上市後報導，併用 statin 會造成認知損傷(例如：記憶喪失、容易忘記、健忘、記憶損傷、混淆)。所有 statin 皆曾有引起認知問題的報導。這些報導通常不嚴重，而且在 statin 停藥後便可恢復正常，依症狀發生的時間(一天到數年)與症狀消除(中位數 3 週)而有所不同。

兒童患者(10~17 歲)

在一項對男孩和月經初潮後女孩(n=140；31%為女性，92%為高加索人，1.6%為黑人，1.6%為亞洲人，4.8%為其他種族)進行的 26 週對照性試驗中，Atorvastatin 每天 10~20 mg 的安全性和耐受性大致類似安慰劑(參閱**臨床研究與特殊族群：兒童使用**)。

【藥物相互作用】(依文獻記載)

與 HIV 蛋白酶抑制劑、doceprevir、telaprevir 及 nefazodone 等併用時會減少本品的排除，增加肌肉的風險。

在使用 statin 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：fibrin acid 衍生物、可調節血脂劑之 niacin、cyclosporine 或強效 CYP 3A4 抑制劑(例如：clarithromycin、HIV 蛋白酶抑制劑與 itraconazole)(參閱**警語及注意事項-骨骼肌與臨床藥理**)。

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

Clarithromycin：和單獨使用 LIPITOR 相較，將 atorvastatin 80 毫克與 clarithromycin (500

毫克，每天二次)合併投予會使 atorvastatin 的 AUC 顯著的升高 [參閱**臨床藥理**]。因此，服用 clarithromycin 的患者，當併用 LIPITOR 劑量超過 20 毫克時應小心。

併用蛋白酶抑制劑：和單獨使用 atorvastatin 的 AUC 相較，LIPITOR 併用 HIV 蛋白酶抑制劑以及 C 型肝炎蛋白酶抑制劑 telaprevir，atorvastatin 的 AUC 會顯著的升高 [參閱**臨床藥理**]。因此，使用 HIV 蛋白酶抑制劑 ritonavir 加 ritonavir 或 C 型肝炎蛋白酶抑制劑 telaprevir 的患者，應避免併用 atorvastatin。對使用 HIV 蛋白酶抑制劑 lopinavir 加 ritonavir，處方 atorvastatin 時應小心，應使用最低必要劑量。對於使用 HIV 蛋白酶抑制劑 saquinavir 加 ritonavir、darunavir 加 ritonavir、fosamprenavir 或 fosamprenavir 加 ritonavir，atorvastatin 的劑量勿超過 20 毫克，且應小心使用 [參閱**警語及注意事項-骨骼肌與用法用量**]。

Itraconazole：併用 atorvastatin 40 毫克與 itraconazole 200 毫克時，atorvastatin 的 AUC 會有顯著的升高 [參閱**臨床藥理**]。因此，使用 itraconazole 的病人，當併用 atorvastatin 超過 20 毫克時應小心 [參閱**警語及注意事項-骨骼肌與用法用量**]。

葡萄柚汁：含有一種(含)以上會抑制 CYP3A4 的成分，會增高 atorvastatin 的血漿濃度，特別是大量飲用葡萄柚汁(連續每天飲用超過 1.2 公升)。

Cyclosporine：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)會增加 atorvastatin 的生體可用率。和單獨投予 atorvastatin 相較，將 atorvastatin 10 毫克與 cyclosporine 5.2mg/kg/day 合併投予會使 atorvastatin 的 AUC 顯著的升高 [參閱**臨床藥理**]。應避免 atorvastatin 與 cyclosporine 併用 [參閱**警語及注意事項-骨骼肌**]。

Gemfibrozil：因為當 HMG-CoA 還原酶抑制劑併用 gemfibrozil 時，肌肉病/橫紋肌溶解的風險會增高，故應避免 atorvastatin 與 gemfibrozil 併用 [參閱**警語及注意事項-骨骼肌**]。

其他 Fibrates：因為已知 HMG Co-A 還原酶抑制劑與其他 fibrates 併用時，肌肉病的風險會增高，atorvastatin 與其他 fibrates 併用時應小心 [參閱**警語及注意事項-骨骼肌**]。

Niacin：當 atorvastatin 與 niacin 併用時會增強骨骼肌作用的風險。如果需併用時，應降低 atorvastatin 的劑量。

Rifampin 或其他細胞色素 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，因此建議將 atorvastatin 與 rifampin 同時投予，因為於投予 rifampin 之後再投予 atorvastatin 會伴隨出現 atorvastatin 血中濃度明顯降低的現象。

Digoxin：將多量 atorvastatin 與 digoxin 合併投予時，digoxin 的穩定狀態血中濃度會增加約 20%。正在使用 digoxin 的患者應進行適當的監測。

口服避孕藥：將立普妥與口服避孕藥合併投予時，norethindrone 與 ethinyl oestradiol 的血中濃度會出現升高的現象 [參閱**臨床藥理**]。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。

Warfarin：對長期使用 warfarin 治療患者投予 LIPITOR 時，其凝血酶原時間不會受到臨床意義上的影響。

Colchicine：已有 atorvastatin 與 colchicine 併用造成肌肉病的案例包括橫紋肌溶解的報導。醫師處方 atorvastatin 併用 colchicine 時應小心。

特殊族群(依文獻記載)

懷孕 懷孕用藥分級 X 級(參閱禁忌**)**

Atorvastatin 禁用於已經懷孕或可能懷孕的婦女。血清中的膽固醇及三酸甘油酯在正常懷孕期間本來就會升高。降血脂藥物在懷孕期間並無法提供任何效益，因為膽固醇與膽固醇衍生物乃是正常胎兒發育所必需的物質。動脈粥樣硬化是一種長期發展的過程，在懷孕期間暫停降血脂藥物對原發性高膽固醇血症的長期治療結果應該影響不大。

目前並無任何適當且控制良好的在懷孕期間使用 atorvastatin 的研究。曾有極少數於胎兒時期接觸 statin 類藥物後發生先天性畸形的報告。在一項針對約 100 名使用其它 statin 類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。不過，這項研究只能排除較背景發生率高三至四倍的先天性畸形風險。在這些病例中，有 89% 都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。

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)為基準計算，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)(參閱**禁忌：懷孕**)。

一項研究從大鼠懷孕第 21 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)。

對孕婦投予 statin 類藥物可能會對胎兒造成傷害。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。婦女若於服用 Atorvastatin 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，以及目前並不確知在懷孕期間繼續用藥的臨床效益。

授乳母親

目前仍不確知 atorvastatin 是否會分泌進入人類的乳汁；但同一類別中的另一種藥物有少量會移行進入乳汁。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%。動物乳汁藥物濃度可能無法精確反映人類的乳汁濃度。由於同一類別中的另一種藥物移行進入乳汁，而且 statin 類藥物可能會使哺乳的嬰兒產生不良反應，因此，應告知必須使用 Atorvastatin 治療的婦女不可為她們的嬰兒餵哺母乳(參閱**禁忌**)。

兒童使用

曾在以青春前期男孩和月經初潮後女孩為對象，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 治療者的不良反應大致類似接受安慰劑治療者，不拘因果關係評估為何，這兩組最常見的不良反應都是感染。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明顯的影響。(參閱**臨床研究；不良反應：兒童患者(10~17 歲)；以及用法用量：異型接合子家族型高膽固醇血症兒童患者(10~17 歲)**)。青春前期少女接受 Atorvastatin 治療時，應接受適當避孕方法的建議(參閱**禁忌：懷孕，以及特殊族群：懷孕**)。Atorvastatin 尚未在包含青春前期患者或小于 10 歲患者的對照性臨床試驗中做過研究。

曾在同一個異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 39,828 位於臨床研究期間接受 Atorvastatin 治療的患者中，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並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患者有顯著的反應有何差異，但不能排除有年長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 Atorvastatin 時應謹慎。

肝功能不全患者：Atorvastatin 禁用於活動性肝病患者，包括肝臟轉胺酶不明原因持續升高的患者(參閱**禁忌及藥物學**)。

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。

性質：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，而該轉化反應乃是膽固醇合成的早期步驟，也是速率決定步驟。

Atorvastatin calcium 的化學名為 (R-(R*, R*)) 2-(4-fluorophenyl)-β, 6-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 (C₃₈H₃₄FN₂O₅)₂·Ca·3H₂O，分子量為 1209.42；結構式如下：

Atorvastatin calcium 是白色至灰白色結晶性粉末，不溶於 pH 值等於及小於 4 的水溶液中，極難溶於蒸餾水、pH 7.4 磷酸鹽緩衝液及乙腈(acetonitrile)，微溶於乙醇，而易溶於甲醇中。

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。膽固醇和三酸甘油酯是血中脂蛋白複合體(lipoprotein complex)的一部分。利用超高速離心可將這些複合體區分為高密度脂蛋白(HDL)、中密度脂蛋白(IDL)、低密度脂蛋白(LDL)和極低密度脂蛋白(VLDL)等部分。三酸甘油酯(TG)與膽固醇在肝臟被投入低密度脂蛋白，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 B (apolipoprotein B, 簡稱 apo B) 的濃度升高促成人類動脈粥樣硬化，是罹患心血管疾病之危險因子，而高密度脂蛋白膽固醇的濃度升高則與心血管疾病風險降低有關。在動物模型，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 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 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脂藥物鮮少有反應。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 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及死亡率與總膽固醇及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 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 B。Atorvastatin 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 A-1。Atorvastatin 亦可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)、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 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、中密度脂蛋白及殘留物(remnants)也會促進動脈粥樣硬化。血漿三酸甘油酯濃度偏高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，且伴有冠心病的獨立代謝性危險因子。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，提高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定。

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。相較於藥血中濃度，藥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

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)的絕對生物利用度約 14%，而全身的 HMG- CoA 還原酶抑制活性約 30%。生物利用度偏低的原因可能是胃腸道黏膜在其吸收前便將其清除(presystolic clearance)及/或肝臟首過代謝效應。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。Atorvastatin 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用無異(參閱用法用量)。**分佈：**Atorvastatin 的平均分佈體積約為 381 公升，血漿蛋白結合率 ≥98%。Atorvastatin 的血漿/血漿比為 0.25，此表示本藥難以滲透至紅血球內。根據在大鼠的觀察，atorvastatin 可能會分泌至人類乳汁中(參閱禁忌：授乳母親)。**代謝：**Atorvastatin 廣泛代謝為鄰羟基及對羟基(ortho-and parahydroxylated)衍生物，以及各種 β-氧化產物。這些鄰羟基及對羟基代謝產物的 HMG-CoA 還原酶抑制活性與 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：藥物交互作用)。鄰羟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，C_{max} 約增加 40%，AUC 約增加 30%。臨床資料顯示，任何一種 atorvastatin 劑量在老年患者造成的低密度脂蛋白降低幅度都比年輕人大(參閱特殊族群：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，C_{max} 約增加 20%，AUC 約降低 10%。然而，Atorvastatin 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)。**腎功能不全患者之使用，警語和注意事項：骨骼肌。** **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 與血漿蛋白結合率極高，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 血漿濃度顯著升高，在 Childs-Pugh A 級患者，C_{max} 與 AUC 各增加 4 倍；在 Childs-Pugh B 級患者，C_{max} 大約增加 16 倍，AUC 大約增加 11 倍(參閱禁忌)。

表 3 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 的變化 ^a	C _{max} 的變化 ^a
*Cyclosporine 5.2 毫克/公斤/日，穩定劑量	10 毫克 OD, 28 天	↑ 8.7 倍	↑ 10.7 倍
#Tiplranavir 500 毫克 BID/ritonavir 200 毫克 BID, 7 天	10 毫克 SD	9.4 倍	8.6 倍
#Tiplranavir 750 毫克 q8h, 10 天	20 毫克 SD	7.88 倍	10.6 倍
*+Saquinavir 400 毫克 BID/ritonavir 400 毫克 BID, 15 天	40 毫克 OD, 4 天	3.9 倍	4.3 倍
#Clarithromycin 500 毫克 BID, 9 天	80 毫克 OD, 8 天	4.4 倍	5.4 倍
#Darunavir 300 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID, 9 天	10 毫克 OD, 4 天	3.4 倍	2.25 倍
#Itraconazole 200 毫克 OD, 4 天	40 毫克 SD	3.3 倍	20%
#Fosamprenavir 700 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID, 14 天	10 毫克 OD, 4 天	2.53 倍	2.84 倍
#Fosamprenavir 1400 毫克 BID, 14 天	10 毫克 OD, 4 天	2.3 倍	4.04 倍
#Nelfinavir 1250 毫克 BID, 14 天	10 毫克 OD, 28 天	74%	2.2 倍
葡萄柚汁, 240 毫克 OD	40 毫克 SD	↑ 37%	↑ 16%

Diltiazem 240 毫克 OD, 28 天	40 毫克 SD	↑ 51%	無任何變化
Erythromycin 500 毫克 QID, 7 天	10 毫克 SD	↑ 33%	↑ 38%
Amlodipine 10 毫克, 單一劑量	80 毫克 SD	↑ 15%	↓ 12%
Cimetidine 300 毫克 QD, 4 週	10 毫克 OD, 2 週	↓ Less than 1%	↓ 11%
Colestipol 10 毫克 BID, 28 週	40 毫克 OD, 28 週	未定	↓ 26%**
Maalox TC ®30 毫升 OD, 17 天	10 毫克 OD, 15 天	↓ 33%	↓ 34%
Efavirenz 600 毫克 OD, 14 天	10 毫克, 3 天	↓ 41%	↓ 1%
Rifampin 600 毫克 OD, 7 天(同時投藥) †	40 毫克 SD	↑ 30%	↑ 2.7 倍
*Rifampin 600 毫克 OD, 5 天(分開投藥) †	40 毫克 SD	↑ 80%	↓ 40%
*Gemfibrozil 600 毫克 BID, 7 天	40 毫克 SD	↑ 35%	↓ Less than 1%
*Fenofibrate 160 毫克 OD, 7 天	40 毫克 SD	↑ 3%	↑ 2%

^a 以 X 倍變化表示的數據代表與其藥物併用時和單獨使用 atorvastatin 時的比率(亦即 1 倍 = 無任何變化)。以 % 變化表示的數字代表單獨使用 atorvastatin 時的 % 差異(亦即 0% = 無任何變化)。

* 臨床意義請參閱警語及注意事項：骨骼肌，以及藥品交互作用。

* 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 2.5 倍)及(或)C_{max} 升高現象(最高達 71%)的報告。

* 投藥後 8-16 小時所取得之單一標本的折結果。

† 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。

† 在此試驗所使用的 saquinavir 加 ritonavir 劑量不是臨床上所使用的劑量。當臨床使用時所增加的 atorvastatin 曝露量會比在此試驗中所觀察到的來的高。因此，使用時應小心與使用最低必要劑量。

表 4 Atorvastatin 對併用藥物之藥動學的影響

Atorvastatin	併用藥物及其用法		
	藥物/劑量(毫克)	AUC 的變化	C _{max} 的變化
80 毫克 OD, 15 天	Antipyrine, 600 毫克 SD	↑ 3%	↓ 11%
80 毫克 OD, 14 天	# Digoxin 0.25 毫克 OD, 20 天	↑ 15%	↑ 20%
40 毫克 OD, 22 天	口服避孕藥 OD, 2 個月		
	- norethindrone 1 毫克 - ethinyl estradiol 35 微克	↑ 28% ↑ 19%	↑ 23% ↑ 30%
10 毫克 SD	Tiplranavir 500 毫克 BID/ritonavir 200 毫克 BID, 7 天	無任何變化	無任何變化
10 毫克 OD, 4 天	Fosamprenavir 1400 毫克 BID, 14 天	27%	18%
10 毫克 OD, 4 天	Fosamprenavir 700 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID, 14 天	無任何變化	無任何變化

臨床意義請參閱藥品交互作用。

臨床前毒理學(依文獻記載)

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 的劑量，結果在接受高劑量的母鼠肌肉內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_{0-24h} 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癌瘤顯著增多，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_{0-24h} 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 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 隻出現附辜發育不全及無精液症；在 30 和 100 mg/kg/天的劑量下，單丸的重量明顯減輕；在 100 mg/kg/天的劑量下，附辜的重量也減輕。雄大鼠在交配前 11 週開始接受 atorvastatin 100 mg/kg/天劑量，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。

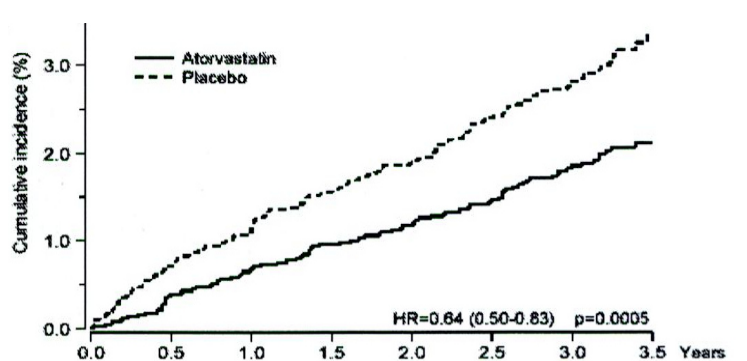
臨床研究 (依文獻記載)

預防心血管疾病

盎格魯-斯基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) 的高血壓患者中，Atorvastatin 對於致死性和非致死性冠心病的影響。此外，所有的患者至少有二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 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 每天 10 mg 對血脂的效果與先前的臨床試驗結果相似。

Atorvastatin 顯著降低冠狀動脈事件[致死性冠心病(安慰劑組 46 次，Atorvastatin 組 40 次)或非致死性心肌梗塞(安慰劑組 108 次，Atorvastatin 組 60 次)]的發生率，相對風險降低 36% [(根據發生率：Atorvastatin 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，Atorvastatin 都有效。由於事件不多，就女性來說尚無確定的結果。

圖 1 Atorvastatin 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 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% (發生率為 Atorvastatin 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。

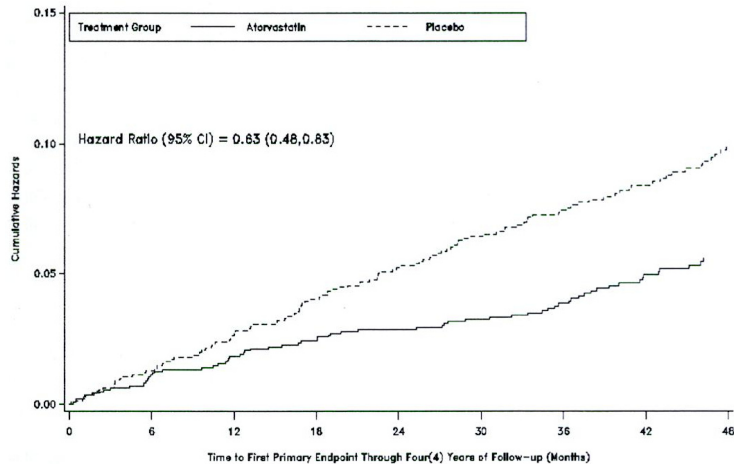
在 Atorvastatin 糖尿病協同試驗(CARDS)，研究以 2838 名受試者(94%是白人，68%是男性)為樣本，評估 Atorvastatin 對心血管疾病(CVD)療效指標的影響。這些患者的年齡為 40~75 歲，根據 WHO 標準患有第二型糖尿病，以前沒有心血管疾病的病史，低密度脂蛋白(LDL) ≤160 mg/dL，三酸甘油酯(TG) ≤600 mg/dL；除了糖尿病之外，還有一個以上的危險因子：吸煙(23%)、高血壓(80%)、視網膜病變(30%)、微白蛋白尿(9%)或巨白蛋白尿(3%)。該研究沒有收納接受血液透析的患者。在這個多中心、安慰劑對照、雙盲臨床試驗，受試者以 1:1 (1:1)的比例隨機接受 Atorvastatin 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、急性冠狀動脈死亡、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，三酸甘油酯中位數 151 mg/dL，高密度脂蛋白膽固醇中位數 52 mg/dL。

Atorvastatin 10 mg/天對血脂濃度的療效與先前的臨床試驗結果類似。Atorvastatin 顯著降低重大心血管事件(主要療效指標事件)的發生率(Atorvastatin 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為何，Atorvastatin 均有效。

Atorvastatin 使中風的風險顯著降低 48% (Atorvastatin 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 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、血管重建及急性冠狀動脈死亡沒有顯著差異。

Atorvastatin 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，Atorvastatin 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



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 可降低高脂血症及混合型血脂異常患者的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、極低密度脂蛋白膽固醇、脂蛋白 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 對多種高脂血症患者群都有效，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。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，Atorvastatin 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 B (apo B) 及三酸甘油酯(TG)。(匯集的結果列於表 5)。

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

* 從兩項劑量反應研究匯集的結果

在從 24 項對照性試驗匯集的 Fredrickson IIa 及 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 與其他與其他 statin 類藥物對高脂血症患者的療效。隨機分配後，患者接受 Atorvastatin 每天 10 mg 或固定劑量之對照劑治療 16 週(表 6)

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 10mg	707	-27 ^a	-36 ^b	-28 ^b	-17 ^a	+7 ^a	-37 ^a
Lovastatin 20mg	191	-19	-27	-20	-6	+7	-28
差異之 95% CI ^c		-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 10mg	222	-25 ^a	-35 ^b	-27 ^b	-17 ^a	+6	-36 ^b
Pravastatin 20 mg	77	-17	-23	-17	-9	+8	-28
差異之 95% CI ^c		-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 10mg	132	-29 ^a	-37 ^b	-34 ^b	-23 ^b	-7	-39 ^b
Simvastatin 20 mg	45	-24	-30	-30	-15	+7	-33
差異之 95% CI ^c		-8.7, -2.7	-10.1, -2.6	-8.0, -1.1	-15.1, -0.7	-4.3, 3.9	-9.6, -1.9

^a 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。

^b 有意義差異於 lovastatin，ANCOVA，p ≤ 0.05

^c 有意義差異於 pravastatin，ANCOVA，p ≤ 0.05

^d 有意義差異於 simvastatin，ANCOVA，p ≤ 0.05

表 6 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 6 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 的反應列於下表(表 7)。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)。

	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 8)。

	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 10mg	Atorvastatin 80mg
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 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 名沒有受體功能的患者中，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 (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)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 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)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 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 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 B 的血漿濃度(參閱表 9)。

表 9 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	三酸甘油酯	脂蛋白 B
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

Atorvastatin 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 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 治療對於降低成人期罹病率與死亡率之長期療效尚未確立。

儲存

請貯存於乾燥、陰涼(25°C 以下)及小孩接觸不到之處所。

包裝

2 ~ 1000 錠型膠瓶裝、鋁箔盒裝。

賦形劑

10mg:

Croscarmellose sodium

Adsolider 101

Magnesium stearate

Ludipress

Opadry II white

HPMC 6 cps

Water purified (不殘留於最終產品)

Alcohol (不殘留於最終產品)

20mg:

Croscarmellose sodium

Adsolider 101

Magnesium stearate

Ludipress

Opadry II white

HPMC 6 cps

Water purified (不殘留於最終產品)

Alcohol (不殘留於最終產品)

40mg:

Croscarmellose sod. (Ac-Di-Sol)

Lactose

Microcrystalline cellulose (Avicel 101)

Povidone K30

Calcium carbonate

Talc micronized

Primogel

silicon dioxide (Adsolider 101)

Magnesium stearate

HPMC 6 cps

PEG 6000

HPMC (Pharmacoat 603)

Titanium dioxide