

久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2203

聯絡人：萬如耘

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 112 年 06 月 14 日

發文字號：字第 11206010 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：新包裝照片/新版仿單

主旨：暉致醫藥藥品 Caduet 5mg/10mg tablet（脂脈優 5 毫克/10 毫克，衛署藥輸
字第 024391 號）— 包裝及仿單變更通知。

說明：

- 一、本公司為暉致醫藥股份有限公司之經銷商。
- 二、暉致醫藥藥品 Caduet 5mg/10mg tablet（脂脈優 5 毫克/10 毫克）
變更要點如下：
 1. 自批號 HA6878 起，藥商地址變更為台北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓。
 2. 外盒新增 QR code，可連結至 TFDA 網站—藥品許可證。
 3. 新仿單版本為 CDS 20201215-3。
- 三、此次變更係依衛生福利部規定自行辦理更新，是項藥品之成分、健保代碼及
健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司

負責人：傅 輝 東



新包裝照片-1



舊包裝照片-1



新包裝照片-2



舊包裝照片-2



新包裝照片-3



舊包裝照片-3



脂脈優® 5 毫克/10 毫克
脂脈優® 5 毫克/20 毫克
脂脈優® 10 毫克/10 毫克

衛署藥輸字第 024391 號
衛署藥輸字第 024392 號
衛署藥輸字第 024390 號

1. 商品名

CADUET

2. 定性與定量組成

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

賦形劑：calcium carbonate、croscarmellose sodium、microcrystalline cellulose、pregelatinized starch、polyorbate 80、hydroxypropyl cellulose、silicon dioxide colloidal、magnesium stearate、opadry II white (5mg/10mg 和 5mg/20mg)、opadry II blue (10mg/10mg) 和 purified water。

口服錠含有 amlodipine besylate 和 atorvastatin calcium，其中 amlodipine 與 atorvastatin 的含量分別相當於 5 mg/10 mg、5 mg/20 mg、10 mg/10 mg。

3. 劑型

膜衣錠

4. 臨床特性

4.1 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病人；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病人。

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病人，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)前曾經發生冠心病事件，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。

4.2 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

CADUET 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。

CADUET 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、心絞痛和高血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，根據病人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，再依該適當劑量轉換至 Caduet。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，CADUET 應該在非藥物治療(包括適當的飲食控制、運動、肥胖病人減重、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 CADUET 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(BP)，依其結果若有必要，可再行調整 amlodipine 及 atorvastatin 的劑量。尚若臨床上確有需要，也可以更快的速度依照血壓反應調整劑量。

初始治療

CADUET 不建議用於有高血壓症合併有高血壓或心絞痛病人之起始治療。當開始使用 CADUET 時，其劑量應該根據 amlodipine 及 atorvastatin 的個別考量，來決定適當的組合。CADUET 的成分中 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

CADUET 可以代替此二成分中經過個別調整劑量的成分。可給予病人相等劑量的 CADUET，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病人，CADUET 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 CADUET 起始劑量應該依據繼續使用的成分和添加成分的成分起劑量加以選擇。

併用的藥物(參閱 4.5 藥物交互作用及其他交互作用)

CADUET 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(ACE)抑制劑、長效硝酸鹽、舌下硝化甘油等一起使用。CADUET 也可以安全地與前述藥物一起使用。

CADUET 的成分 atorvastatin 可與膽汁之結合樹脂(bile acid binding resin)併用以增加降血脂效果。一般應避免與 3-羥基-3-甲基戊二羧基輔酶 A(3 hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)還原酶抑制劑及 fibrates 併用(參閱 4.4 特殊警語及注意事項，以及 4.5 藥物交互作用及其他交互作用)。

特殊族群與用藥特殊考量

肝功能不全病人

CADUET不可用於肝功能不全病人(參閱4.3禁忌, 以及4.4特殊警語及注意事項)。

腎功能不全病人

腎功能不全病人無須調整劑量(參閱4.4特殊警語及注意事項)。

使用於老年人

老年人無須調整劑量。

使用於兒童

針對兒童使用CADUET(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：

若病人有在服用HIV蛋白酶抑制劑tipranavir/ritonavir複方, 或C型肝炎蛋白酶抑制劑(telaprevir)的病人, 避免併用atorvastatin治療。

倘若 atorvastatin 需要與 cyclosporine、telaprevir、tipranavir/ritonavir 複方、或 glecaprevir/pibrentasvir 複方併用時, atorvastatin 的劑量不可超過 10 毫克。

不建議讓正在併用 letermovir 與 cyclosporine 的病人使用 atorvastatin。

若 atorvastatin 需要與 itraconazole 併用, atorvastatin 的維持劑量不應超過每日 40 mg(參閱4.4 特殊警語及注意事項, 與 4.5 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 4.4 特殊警語及注意事項, 與 4.5 藥物交互作用及其他交互作用)。

也有藥物動力學的藥物交互作用報導使用其他人類免疫缺陷病毒(HIV)蛋白酶抑制劑(lopinavir/ritonavir、saquinavir/ritonavir、darunavir/ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir/ritonavir 與 nelfinavir)、C 型肝炎(HCV)蛋白酶抑制劑(boceprevir、elbasvir/grazoprevir、simeprevir)、clarithromycin、itraconazole 與 letermovir, 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 4.4 特殊警語及注意事項 對骨骼肌的影響與 4.5 藥物交互作用及其他交互作用)。

4.3 禁忌

Atorvastatin/atorvastatin 禁用於下列病人：

1. 對 dihydropyridine 類化合物、amlodipine、atorvastatin 或本品任何成分過敏之病人；
2. 有活動性肝病或不明原因的血清氨基轉移酶持續上升超過正常值上限(ULN)3 倍以上之病人；
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 amlodipine/atorvastatin。

* Amlodipine 是 dihydropyridine 鈣離子通道阻斷劑。

4.4 特殊警語及注意事項

使用於心衰病人

一般而言, 鈣離子阻斷劑使用於心衰病人時均應特別注意。

在一個針對非缺血性病因而造成紐約心臟協會(NYHA)第三級-第四級心衰病人的長期安慰劑對照研究中(PRAISE-2)發現, 心衰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者有較多腳水腫之報告(參閱5.1藥效學性質)。

使用於肝功能不全病人(參閱4.3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(他汀類)一樣, 服用 atorvastatin 之後曾經有氨基轉移酶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 的病人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, 氨基轉移酶的濃度便可回復至治療前的基礎值。大多數病人於降低劑量後可以繼續治療; 沒有後遺症。

Atorvastatin 治療前應做肝功能檢查, 並定期監測。病人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病人應持續接受監測, 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酶的濃度上升(參閱 4.8 不良反應)。

對於大量飲酒或曾經罹患肝病的病人, 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酶持續升高之病人, 禁用本品(參閱 4.3 禁忌)。

對骨骼肌的影響

服用 atorvastatin 的病人曾有肌肉疼痛的報告(參閱 4.8 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。當病人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。病人應被告知, 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癢現象, 須立即告知醫師。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。若與會造成全身性 atorvastatin 濃度上升的藥物參閱 4.5 藥物交互作用及其他交互作用與 5.2 藥動學性質)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(sozyme)。醫師在考慮合併使用 atorvastatin 與 fibrin acid 衍生物、

erythromycin、免疫抑制劑、azole類抗黴菌劑、HIV/HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5A/NS5B抑制劑、letermovir或修正血脂劑之niacin療法時，應仔細衡量其利弊得失。治療期間應小心監測病人是否出現肌肉疼痛、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(參閱4.2用法用量)。不建議同時使用atorvastatin和fusidic acid，因此在這種fusidic acid治療期間應暫時停用atorvastatin(參閱4.5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。Amlodipine/atorvastatin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4.8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。對此類病人應更加嚴密地監視是否出現骨節痛方面的影響。病人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。)

免疫引起之壞死性肌肉病變

曾有一些使用 statin 類藥物治療期間或治療後出現免疫引起之壞死性肌肉病變 (immune-mediated necrotizing myopathy [IMNM]) 的報告，此類報告非常罕見 (參閱 4.8 不良反應)。IMNM 的臨床特徵為：儘管停用 statin 類藥物治療，但仍出現近端肌肉無力且血清肌酸激酶升高，抗 HMG CoA 還原酶抗體呈陽性；肌肉切片顯示有壞死性肌肉病變；且免疫抑制劑治療有所改善。可能需要進行其他神經肌肉和血清學檢測。可能需要使用免疫抑制劑治療。開始使用不同含 statin 類藥物前，請謹慎評估 IMNM 的風險。若開始使用不同 statin 類藥物進行治療，請監測 IMNM 之臨床徵兆及症狀。

出血性中風

一項針對以積極降低膽固醇濃度預防中風試驗 (SPARCL)；此試驗對過去 6 個月內發生中風或 TIA 但無 CHD 的 4,731 位受試者，施用 atorvastatin 80 mg 相較於安慰劑進行的事後分析中，曾觀察到 atorvastatin 80 mg 組的出血性中風發生率高於安慰劑 (atorvastatin 組 55 位，2.3%相較於安慰劑組 33 位，1.4%；HR：1.68，95% CI：1.09, 2.59；p=0.0168)。致命出血性中風的發生率在不同治療組間相近 (atorvastatin 組和安慰劑組分別為 17 位相較於 18 位)。非致命出血性中風的發生率，是以 atorvastatin 組 (38 位，1.6%) 顯著高於安慰劑組 (16 位，0.7%)。部分基準期特性 (包括進入試驗時患有出血性中風和小間隙中風) 會造成 atorvastatin 組的出血性中風發生率較高。

內分泌功能

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

4.5 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C_{max}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、抗生藥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 的老年高血壓病人(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，並不會顯著地改變 amlodipine 的全身曝露量(增加 22% AUC)。儘管目前其臨床相關性尚未確定，但是老年人可能表現出較顯著的藥動學改變。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 抑制劑併用時，應慎用。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 會增加病人的低血壓風險。當 amlodipine 與 clarithromycin 一起使用時，建議密切觀察病人。

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、Hypericum 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，因為某些病人的 amlodipine 生物可用率可能會增高，而使降血壓作用增強。

利用人類血藥進行的體外研究顯示amlodipine對於下列受試藥物(digoxin、phenytoin、warfarin或ndomethacin)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。

鎳鈣鎂 (劑酸劑)

含鎳鈣的制酸劑與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

除了對腎臟移植的病人之外，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。許多針對腎臟移植病人的試驗顯示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%。腎臟移植病人使用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治療的病人使用amlodipine時，必須監測tacrolimus的血中濃度並視情況調整劑量。

Rapamycin (mTOR) 抑制劑的機轉目標

mTOR 抑制劑 (例如：sirolimus、temsirolimus 和 everolimus) 為 CYP3A 受質。Amlodipine 為一種弱效 CYP3A 抑制劑。併用 mTOR 抑制劑時，amlodipine 可能會增加 mTOR 抑制劑的曝露量。

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、fibrin acid衍生物、會影響脂質劑量的niacin或cytochrome P450 3A4轉運體抑制劑 (例如：erythromycin與azole類抗黴菌劑) (參閱下文與4.2用法用量：其它合併療法與4.4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 4.2 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。

Atorvastatin 是肝臟轉運體的作用受質(參閱 5.2 藥動學性質)。

將 atorvastatin 10 毫克與 cyclosporine 5.2 毫克/公斤/天合併投予會使 atorvastatin 的曝露量升高(AUC 比值：8.7；參閱 5.2 藥動學性質)。Cyclosporine 是有機陰離子轉運體多肽 1B1 (OATP1B1)、OATP1B3、多重抗藥性蛋白 1 (MDR1)、乳糖抗藥性蛋白(BCRP)以及 CYP3A4 的抑制劑，因此會增加 atorvastatin 的曝露量。Atorvastatin 的劑量不可超過每日 10 毫克(參閱 4.2 用法用量：併用其他藥物)。

Glecaprevir 與 pibrentasvir 是 OATP1B1、OATP1B3、MDR1 和 BCRP 抑制劑，會增加 atorvastatin 的曝露量。Atorvastatin 的劑量不可超過每日 10 毫克(參閱 4.2 用法用量：併用其他藥物)。

併用每日 atorvastatin 20 毫克與 480 毫克 letermovir 會使 atorvastatin 的曝露量升高(AUC 比值：3.29；參閱 5.2 藥動學性質)。Letermovir 會抑制排出轉運體 P-糖蛋白、BCRP、MRP2、OAT2 和肝臟轉運體 OATP1B1/1B3，因此會增加 atorvastatin 的曝露量。Atorvastatin 的劑量不可超過每日 20 毫克(參閱 4.2 用法用量：併用其他藥物)。

當併用 letermovir 與 cyclosporine 時，經 CYP3A 與 OATP1B1/1B3 調節之其他併用藥物其藥物交互作用程度可能會有所不同。不建議讓正在併用 letermovir 與 cyclosporine 的病人使用 atorvastatin。

Elasavir 與 grazoprevir 是 OATP1B1、OATP1B3、MDR1 和 BCRP 抑制劑，會增加 atorvastatin

的曝曬量，須謹慎使用，給予所需最低劑量(參閱 4.2 用法用量：併用其他藥物)。

Erythromycin/Clarithromycin

Erythromycin 與 clarithromycin 皆為細胞色素 P450 3A4 的抑制劑。Atorvastatin 與 erythromycin (500 mg，一天四次)或 clarithromycin (500 mg 每天二次)合併投予，會使 atorvastatin 的血中濃度升高(亦請參閱 4.4 特殊警語及注意事項：對骨骼肌的影響與第 5.2 節 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 病人，在合併使用 clarithromycin 治療期間應降低其劑量，如果(在短期使用此抗生藥的情況下)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)。若病人服用 HIV 蛋白酶抑制劑 tipranavir/ritonavir 複方，或 C 型肝炎蛋白酶抑制劑 telaprevir 的病人，應避免使用 atorvastatin。若病人服用 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(參閱 5.2 藥動學性質)。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(參閱 5.2 藥動學性質)。

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 的病人，在合併使用 itraconazole 治療期間應降低其劑量。如果(在短期使用此抗生藥的情況下)無法降低劑量或可考慮暫時停止 atorvastatin

治療(請參閱 4.4 特殊警語及注意事項：對骨骼肌的影響與 5.2 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)(參閱 5.2 藥動學性質)。

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(參閱 5.2 藥動學性質)。

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。

Antipyridine

因為 atorvastatin 不會影響 antipyridine 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 的病人應進行適當的監測。

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 治療的病人，併用 atorvastatin 時，應嚴密監控。

Fusidic Acid

雖然尚未執行 atorvastatin 與 fusidic acid 的交互作用試驗，但已知併用 statin 類藥物(包括 atorvastatin)和 fusidic acid 的病人有較高的橫紋肌溶解風險。此一交互作用的機制不明。在經認定必須使用全身性 fusidic acid 的病人中，應於 fusidic acid 治療期間全程停用 statin 療法。Statin 療法可以在最後一劑 fusidic acid 的 7 天後重新開始施用。

在需要長時間施用全身性 fusidic acid 的例外情況下(例如為了治療重度感染時)，應當在醫療人員密切監測的條件下，方可依個案狀況考慮併用 atorvastatin 和 fusidic acid。應建議病人在感受任何肌肉無力、疼痛或壓痛的症狀時，立即就診。

Colchicine

雖然尚未執行 atorvastatin 與 colchicine 的交互作用試驗，已有 atorvastatin 與 colchicine 併用引起肌肉病的報導，併用 atorvastatin 與 colchicine 時應小心。

其他合併療法

臨床試驗中以 atorvastatin 併用降血壓藥物和雌激素替代療法時，未有證據顯示臨床上顯著的不良交互作用。尚未進行有關特定藥物的交互作用試驗。

4.6 懷孕與授乳

懷孕

風險摘要

CADUET 禁用於懷孕中的女性。

Atorvastatin

Atorvastatin 禁用於懷孕女性，因為在懷孕女性中的安全性尚未確立，而且降血脂藥物在懷孕期間沒有明顯的效益。由於 HMG-CoA 還原酶抑制劑會減少膽固醇合成，還可能減少由膽固醇衍生之其他生物活性物質的合成，因此 atorvastatin 用於懷孕女性時可能對胎

兒造成危害。CADUET 應於發現懷孕後立即停用 (參閱 4.3 禁忌)。關於 atorvastatin 的使用，目前已發表的資料有限，不足以決定重大先天性畸形或流產的藥物相關風險。在大鼠和兔子的動物生殖試驗中，分別在最高達 30 和 20 倍於 80 mg MRHD (最高建議人體劑量) 產牛之人體暴露量的劑量下 (根據體表面積 [mg/m²] 換算)，並無觀察到胚胎-兒毒性或先天性畸形的證據。大鼠在妊娠和授乳期間給予 atorvastatin，在 26 倍 MRHD 的劑量下，觀察到出生後生長和發育減緩的現象 (參閱資料)。

Amlodipine

上市後報告中關於懷孕女性使用 amlodipine 的有限現有資料，並不足以讓我們充分了解重大先天性缺陷和流產的藥物相關風險。懷孕期間高血壓控制不佳會帶來母體和胎兒的風險 (參閱臨床考量事項)。在動物生殖研究中，當懷孕大鼠和兔子在器官生成期間分別以約 10 倍和 20 倍 MRHD 的劑量接受 amlodipine maleate 的口服治療時，並無證據顯示造成胎兒不良發育。不過對於大鼠而言，從交配前到整個妊娠期間給予相當於 amlodipine 10mg/kg/日劑量的 amlodipine maleate，造成每窩仔鼠數目顯著減少 (約 50%)，子宮內死胎數目顯著增加 (約 5 倍)。研究顯示在此劑量下，amlodipine maleate 可延長大鼠的妊娠期和分娩期長度 (參閱資料)。

對於適應症族群而言，重大先天性缺陷和流產的背景風險估計值不明。任何懷孕案例都有先天缺陷、流產或其他不利結果的背景風險。在美國全人口，在臨床上發現的懷孕案例中重大先天性缺陷和流產的背景風險估計值分別為 2 到 4%和 15 到 20%。

臨床考量事項

疾病相關母體和/或胚胎胎兒風險

懷孕期間的高血壓會提高母體發生子癱前症、妊娠糖尿病、早產和生產併發症 (例如需要剖腹和產後出血) 的風險。高血壓也提高胎兒發生子宮內生長限制和子宮內死亡的风险。針對患有高血壓的懷孕女性應密切予以監測，並據此進行處置。

資料

人體資料

Atorvastatin

由觀察性研究、綜合分析和個案報告所得之關於 atorvastatin calcium 的有限已發表資料，並未顯示較高的重大先天性畸形或流產風險。過去曾接獲在子宮內暴露於其他

HMG-CoA 還原酶抑制劑後發生先天性異常的罕見案例。一項回顧約 100 起前瞻性追蹤 simvastatin 或 lovastatin 暴露的懷孕案例顯示，先天性異常、自發性流產和胎兒死亡/死胎的發生率並未超過全人口的期望值。案例數足以排除先天性異常相對於背景發生率增加 ≥3 到 4 倍的可能性。在 89%前瞻性追蹤的懷孕案例中，藥物治療是在懷孕之前啟用，並且在第一孕期某個時間點發現懷孕時停用。

動物資料

Atorvastatin

Atorvastatin 會通過大鼠胎盤，在胎兒肝臟達到與母體血漿相當的濃度。於器官生成期間，分別以最高達 300 mg/kg/日和 100 mg/kg/日的口服劑量給予懷孕大鼠和兔子時，在大鼠或兔子皆無觀察到致畸胎性。以體表面積 (mg/m²) 換算，上述劑量造成的暴露量大約是 MRHD 人體暴露量的 30 倍 (大鼠) 或 20 倍 (兔子)。給予大鼠母體毒性劑量

300 mg/kg 時，造成著床後產增加以及胎兒體重下降。給予兔子母體毒性劑量 50 和 100 mg/kg/日時，造成著床後產增加，給予 100 mg/kg/日的劑量則造成胎兒體重下降。

一項大鼠妊娠第 7 天至授乳第 20 天（斷奶）給予 20、100 或 225 mg/kg/日 atorvastatin 的研究顯示，母鼠接受可觀察到母體毒性的劑量 225 mg/kg/日，其仔鼠在出生、出生後第 4 天、斷奶和斷奶後的存活率降低。給予 100 mg/kg/日 atorvastatin 之母鼠，其仔鼠在出生後的 21 天期間，以及給予 225 mg/kg/日之母鼠，其仔鼠在出生後第 91 天期間，均表現出體重減輕。仔鼠的發育有延遲現象（在 100 mg/kg/日劑量下的滾輪跑步機表現；在 225 mg/kg/日劑量下的聽覺驚嚇反應及耳羽分離和眼睛睜開）。根據 AUC 的換算，上述 atorvastatin 的劑量相當於 MRHD 人體暴露量的 6 倍（100 mg/kg）和 22 倍（225 mg/kg）。

Amlodipine

當懷孕大鼠和兔子在主要器官生成期間，分別以口服給予最高相當 10 mg amlodipine/kg/日劑量（根據體表面積換算，分別約為 MRHD 的 10 倍和 20 倍）的 amlodipine maleate 時，並未發現致畸性或其他胚胎胎毒性的證據。不過在大鼠方面，從交配前 14 天開始直到整個妊娠期間，給予相當於 amlodipine 10 mg/kg/日劑量的 amlodipine maleate，每窩仔鼠數目顯著減少（約 50%），而且子宮內死胎數目數顯著增加（約 5 倍）。研究顯示在此劑量下，amlodipine maleate 可延長大鼠的妊娠期和分娩期長度。

授乳

風險摘要

CADUET 不得在哺餵母乳期間使用。

Atorvastatin

Atorvastatin 不得在哺餵母乳期間使用（參閱 4.3 禁忌）。關於此藥對哺乳嬰兒的影響，或此藥對乳汁生成的影響，沒有相關資訊。目前並不清楚 atorvastatin 是否存在於人類乳汁，但研究顯示此類別中另一種藥物可分泌至人類乳汁，且 atorvastatin 存在於大鼠乳汁中。由於可能在哺乳嬰兒中造成嚴重不良反應，因此請告知女性不建議在 CADUET 治療期間哺餵母乳。

Amlodipine

由已發表的臨床授乳研究得到的有限現有資料指出，amlodipine 以估算為 4.2% 的中位相對嬰兒劑量存在於人類乳汁中。未曾觀察到 amlodipine 對哺乳嬰兒造成不良反應。關於 amlodipine 對乳汁生成的影響，目前沒有相關資訊。

具有生殖能力的女性和男性

避孕

Atorvastatin 用於懷孕女性時可能對胎兒造成危害。請建議具有生殖能力的女性在 CADUET 治療期間實施有效避孕。

4.7 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。

4.8 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 1,092 名兼有高血壓及血脂異常的病人評估過安全性。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病人，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病人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
精神障礙	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	視覺受損
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、腹瀉、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	性乳房痛、陽萎
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、黃疸與肝臟酵素升高亦不常發生(大部份和膽汁鬱滯一致)。有某些併服amlodipine的病人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。

兒童病人 (6-17 歲)

Amlodipine 使用於兒童時耐受良好。不良事件近似於成人的觀察資料。在一項納入 268 位兒童的試驗中，最常見不良事件如下：

MedDRA 系統器官分類	不良作用
神經系統疾病	頭痛、頭暈

MedDRA 系統器官分類	不良作用
血管疾病	血管擴張
呼吸、胸腔及縱隔疾病	鼻出血
胃腸疾病	腹痛
全身性異常與投藥部位異常	虛弱

大部分不良事件均為輕微或中等程度。嚴重不良事件 (主要為頭痛) 發生率為 amlodipine 2.5 mg 組 7.2%、amlodipine 5 mg 組 4.5%和安慰劑組 4.6%。終止參與試驗的最常見原因為控制不良之高血壓。未有病人因實驗室檢測結果異常而停藥。未發生心跳速率的顯著變化。

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 atorvastatin, 7311位使用安慰劑)中心治療期間為53週之病人的atorvastatin安慰劑對照性臨床試驗資料庫中，接受atorvastatin治療的病人有5.2%因發生不良反應而停藥，接受安慰劑治療的病人則有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病人中，最為常見(≥1%)的可能和使用atorvastatin治療有關的不良反應為：

感染與寄生蟲感染：鼻咽炎

代謝與營養障礙：高血糖

呼吸、胸腔與縱隔障礙：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：陽萎

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。

兒童病人

接受atorvastatin治療的病人不良反應的經驗大致類似接受安慰劑治療的病人。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。

在一項對於6歲以上兒童進行的3年試驗中，依據有關整體成熟和發育評估、Tanner分期評估以及身高與體重測量，未觀察到對於生長和性成熟造成臨床上顯著之作用。使用於兒童病人的安全性和耐受性特性近似於atorvastatin使用於成人病人時的已知安全性特性。

上市後的經驗

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、味覺障礙。

胃腸障礙：胰臟炎。

皮膚與皮下組織障礙：Steven-Johnson症候群、毒性表皮壞死性溶解、血管性水腫、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、免疫媒介性壞死性肌肉病變、肌炎、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)。

4.9 過量

沒有關於人體服用amlodipine/atorvastatin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amlodipine/atorvastatin的清除率（參閱5.2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，必須依照病人的需要就其症狀加以治療，以及使用其他支持性療法。

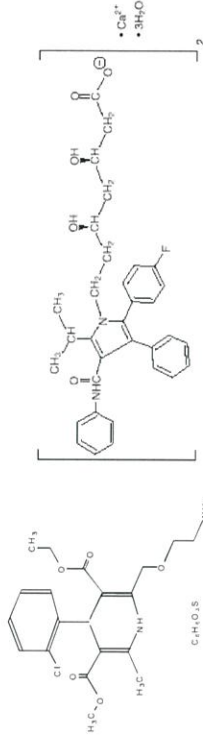
5 藥理學性質

5.1 藥效學性質

Amlodipine/Atorvastatin 藥效學

Amlodipine/atorvastatin的成分 amlodipine besylate 化學名為 (R,S) 3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, benzenesulfonate, 實驗式為 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ 。

Amlodipine/atorvastatin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 $(C_{33}H_{34}FN_2O_5)_2Ca \cdot 3H_2O$ 。Amlodipine besylate 和 atorvastatin calcium 的結構式如下：



Amlodipine besylate

Atorvastatin calcium

Amlodipine/Atorvastatin 的作用機轉

Amlodipine/atorvastatin 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。Amlodipine/atorvastatin 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。Amlodipine/atorvastatin 的 atorvastatin 成分分是 HMG-CoA 還原酶的選擇性競爭抑制劑。這種還原酶是使 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。

Amlodipine與Atorvastatin併用於兼有高血壓及血脂異常病人之臨床研究

在一個包含1660名兼有高血壓及血脂異常之病人的雙盲、安慰劑對照試驗中，比較8種 amlodipine/atorvastatin 劑量組合(5/10 mg、10/10 mg、5/20 mg、10/20 mg、5/40 mg、10/40 mg、或 10/80 mg) 與單獨使用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%病人有糖尿病，22%病人吸煙，14%有心血管疾病(CVD)的家族史。到試驗進行之第8週，8個CADUET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 0 mg	平均變化 (mmHg) 與安慰劑之差距 (mmHg)	-3.0 —	-4.5 -1.5	-6.2 -3.2	-6.2 -3.2	-6.4 -3.4
AML 5 mg	平均變化 (mmHg) 與安慰劑之差距 (mmHg)	-12.8 -9.8	-13.7 -10.7	-15.3 -12.3	-12.7 -9.7	-12.2 -9.2
AML 10 mg	平均變化 (mmHg) 與安慰劑之差距 (mmHg)	-16.2 -13.2	-15.9 -12.9	-16.1 -13.1	-16.3 -13.3	-17.6 -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 0 mg	平均變化 (mmHg) 與安慰劑之差距 (mmHg)	-3.3 —	-4.1 -0.8	-3.9 -0.6	-5.1 -1.8	-4.1 -0.8
AML 5 mg	平均變化 (mmHg) 與安慰劑之差距 (mmHg)	-7.6 -4.3	-8.2 -4.9	-9.4 -6.1	-7.3 -4.0	-8.4 -5.1
AML 10 mg	平均變化 (mmHg) 與安慰劑之差距 (mmHg)	-10.4 -7.1	-9.1 -5.8	-10.6 -7.3	-9.8 -6.5	-11.1 -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 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病人在14週的期間內接受選擇性的amlodipine/atorvastatin劑量調整。只有血壓未得到控制的病人才能進入此項研究(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，病人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都得到控制的病人進入研究，而62%的受試者乃是二者皆未得到控制。Amlodipine/atorvastatin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%病人的血壓和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病人；<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(CHD)或糖尿病以外的心血管危險因子的病人；<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(CHD)、糖尿病或其他動脈粥狀硬化疾病的病人；<130/85 mmHg及<100 mg/dL)。在這個臨床試驗中，只有13%病人使用amlodipine/atorvastatin作為高血壓和血脂異常的起始治療；然而有56%病人以amlodipine/atorvastatin的amlodipine成分作為高血壓的起始治療，其中包括以amlodipine/atorvastatin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都得到控制的病人比例，使用amlodipine/atorvastatin作為高血壓和血脂異常合併症起始治療的病人為65%，以amlodipine/atorvastatin的amlodipine成分作為高血壓附加治療的病人為55-64%(之前使用atorvastatin以外的降血脂劑的病人為55%)，之前使用atorvastatin的病人為58%，之前未使用降血脂劑的病人為64%)。

盎格魯-斯堪的那維亞心臟效果試驗

盎格魯-斯堪的那維亞心臟效果試驗(ASCOT)是一項2x2因子隨機化設計試驗，目的為針對19,342位病人(降血壓組—ASCOT-BPLA)，比較二種降血壓療程對致死和非致死冠狀動脈事件的作用，以及就10,305位病人(降血脂組—ASCOT-LLA)比較添加atorvastatin 10 mg和安慰劑對致死和非致死冠狀動脈事件的作用。ASCOT-BPLA和ASCOT-LLA分別有19,257和10,240位可評估療效病人。

盎格魯-斯堪的那維亞心臟效果試驗中的降血壓組(ASCOT-BPLA)

採用前瞻性隨機分配開放性盲性評估指標(PROBE)設計，針對19,342位≥40至<80歲、未曾發生心肌梗塞(MI)或因心絞痛而接受治療、具有至少三項下列事先規定之心血管風險因子：男性、年齡>55歲、吸菸、第2型糖尿病、一位直系血親在55歲(男性)或60歲(女性)前曾發生CAD事件、TC濃度：HDL >6、周邊血管疾病、左心室肥大、曾發生腦血管事件、特定心電圖(ECG)異常、蛋白尿/白蛋白尿之高血壓病人，比較了amlodipine (5-10 mg) (n=9681) 或atenolol (50-100 mg) (n=9661)治療療程的作用。

為了達到進一步的 BP 目標（非糖尿病病人 <140/90 mmHg，糖尿病病人 <130/80 mmHg），amlodipine 組可加上 perindopril (4-8 mg)，以及 atenolol 組可加上 bendroflumethiazide potassium (1.25-2.5 mg)。二組之第三線治療均為 doxazosin 控釋劑型(GITS) (4-8 mg)。

ASCOT-BPLA 試驗在發生 903 例主要事件（非致死性 MI 和致死性 CHD）且追蹤時間中位數為 5.5 年後，基於含 amlodipine 療程對於下列次要指標的顯著效益而提前終止：所有原因死亡率、心血管 (CV) 死亡率和中風。本試驗原本計畫需要至少 1150 例主要指標事件。

比較含 amlodipine 組與含 atenolol 組時，非致死性 MI 和致死性 CHD 的主要指標並未達到統計上的顯著性。比較含 amlodipine 組與含 atenolol 組時，全部冠狀動脈事件、所有原因死亡、致死性和非致死性中風的次要指標均出現統計上的顯著減少。

19,257 位可評估療效病人的主要和次要指標發生率：

事件	含 amlodipine 治療 N=9639 n (%)	含 atenolol 治療 N=9618 n (%)	風險降低 (%)	對數等級 檢定 p 值
非致死性 MI ^a + 致死性 CHD (主要指標)	429 (4.5)	474 (4.9)	10	0.105
全部 CV 事件和程序 ^b	1362 (14.1)	1602 (16.7)	16	<0.001
全部冠狀動脈事件 ^c	753 (7.8)	852 (8.9)	13	0.007
非致死性 MI (不含症狀 MI) + 致死性 CHD	390 (4.0)	444 (4.6)	13	0.046
所有原因死亡率	738 (7.7)	820 (8.5)	11	0.025
心血管死亡率 ^d	263 (2.7)	342 (3.6)	24	<0.001
致死性和非致死性中風	327 (3.4)	422 (4.4)	23	<0.001
致死性和非致死性心臟衰竭	134 (1.4)	159 (1.7)	16	0.126

^a 心肌梗塞

^b 心血管死亡率、非致死性 MI (症狀性和非症狀性)、不穩定型心絞痛、慢性穩定性心絞痛、危及生命之心律不整、非致死性心臟衰竭、非致死性中風、短暫性腦缺血發作 (TIA)、可逆性缺血性神經功能缺損 (RIND)、視網膜血管性塞、周邊動脈疾病和血管成形手術

^c 致死性 CHD、非致死性 MI (症狀性和非症狀性)、慢性穩定性心絞痛、不穩定型心絞痛、致死性和非致死性心臟衰竭

^d 包括 RIND

兩個治療療程的血壓 (SBP/DBP) 相較於基準期均顯著降低 (p 值 <0.001)。含 amlodipine 組從基準期的 SBP/DBP 降低程度顯著大於含 atenolol 組 (分別為 -27.5/-17.7 mmHg 相較於 -25.7/-15.6 mmHg)，且 SBP 和 DBP 的兩組間差異 p 值均 <0.001。

盎格魯-斯通的阿維亞心臟效果試驗中的降血脂組(ASCOT-LLA)

在 ASCOT-LLA 中，針對 10,305 位未曾發生 MI 且 TC 濃度 <6.5 mmol/L (251 mg/dL) 的 40 至 80 歲 (平均 63 歲) 高血壓病人，評估 atorvastatin 對致死性和非致死性 CHD 的作用。此外，所有病人均具有至少三種下列心血管風險因子：男性、年齡 >55 歲、吸菸、糖尿病、一位直系血親曾發生 CAD、TC：HDL >6，周邊血管疾病、左心室肥大、曾發生腦血管事件、特定 ECG 異常、蛋白尿/白蛋白尿。在本雙盲、安慰劑對照試驗中，為病人進行降血壓治療 (非糖尿病病人者的目標 BP <140/90 mmHg，糖尿病病人者 <130/80 mmHg)，且分配至每天接受 atorvastatin 10 mg (n=5168) 或安慰劑 (n=5137)。由於期中分析時 atorvastatin 的療效相較於安慰劑超過顯著性臨界值，ASCOT-LLA 在 3.3 年時提前終止，而非進行 5 年。此外，atorvastatin 和安慰劑組病人的血壓均控制良好且表現近似。這些改變在治療期間持續存在。

Atorvastatin 可降低下列事件的發生率：

事件	風險降低 (%)	事件數 (Atorvastatin 相較於安慰劑)	p 值
冠狀動脈事件 (致死性 CHD ^a 加上非致死性 MI ^b)	36 %	100 相較於 154	0.0005
全部心血管事件和血管成形手術	20 %	389 相較於 483	0.0008
全部冠狀動脈事件	29 %	178 相較於 247	0.0006
致死性和非致死性中風*	26 %	89 相較於 119	0.0332

^a 冠心病。

^b 心肌梗塞

* 儘管致死性和非致死性中風的降低程度未達到事先規定之顯著水準 (p=0.01)，但

是仍觀察到相對風險降低 26% 的可利趨勢。

儘管觀察到有利趨勢，但是全部死亡率和心血管死亡率卻未顯著降低。
盎格魯-斯堪的那維亞心臟效果試驗 2x2

ASCOT-LLA 使用事先規定的 ASCOT 2x2 因子分析，研究將 atorvastatin 加入 amlodipine 相較於 atenolol 組的可能差異。

在納入 ASCOT-LLA 的 10,305 位病人中，atorvastatin 組有 5168 位病人 (2584 位病人接受 amlodipine，2584 位接受 atenolol)，安慰劑組有 5137 位 (2554 位病人接受 amlodipine，2583 位接受 atenolol)。

非致死性 MI 和致死性 CHD 的複合評估指標的風險降低係依據 10,240 位可評估療效病人的資料進行。

Amlodipine 和 atorvastatin 的併用治療顯著降低致死性 CHD 和非致死性 MI 的複合主要評估指標的風險：

- 相較於 amlodipine + 安慰劑為 53% (95%CI 31%-68%， $p < 0.0001$)
- 相較於 atenolol + atorvastatin 為 39% (95%CI 8%-59%， $p < 0.016$)

差異的 p 值為 0.027，在事先規定之 0.01 水準時不具統計上的顯著性。

全部四個治療療程之血壓 (SBP/DBP) 均相較於基準期之血壓顯著降低 ($p < 0.001$)。含 amlodipine 療程從基準期的 SBP/DBP 降低程度顯著大於含 atenolol 組 (amlodipine/atorvastatin 相較於 atenolol/atorvastatin 為 -26.5/-15.6 mmHg 相較於 -24.7/-13.6 mmHg，amlodipine/安慰劑相較於 atenolol/安慰劑為 -27.1/-15.8 mmHg 相較於 -24.1/-13.6 mmHg)。兩組間在 SBP/DBP 差異的 p 值均 < 0.01 。

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膜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 舒緩心臟的確實作用機轉目前尚未完全確立，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])。由於心肌能保持穩定，這種減少心臟負擔的作用可以降低心肌耗損和氧氣需求。

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徑擊 (Prinzmetal's) 或變異型心絞痛病人的心肌氧氣運送，並且減弱吸煙所引發的冠狀動脈收縮。

高血壓病人服用一天一次的 amlodipine 之後，臨床顯示在服藥後的 24 小時區間中，病人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。

心絞痛病人服用一天一次的 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、糖尿病及痛風的病人。

Amlodipine 用於冠狀動脈疾病

在 PREVENT 試驗中，825 名經血管攝影證實患有冠狀動脈疾病 (CAD) 的病人被隨機分配至 amlodipine (5-10 mg 每天一次) 或安慰劑，並接受 3 年追蹤。雖然該試驗未在以定量冠狀動脈血管攝影測得之冠狀動脈管腔直徑變化此項主要目標上展現顯著性，但數據仍顯示 CAD 病人的預後較佳：因心絞痛和血管成形手術而住院的案例較少。

CAMELOT 試驗納入 1318 位近期以血管攝影證實患有 CAD、無在主動脈疾病，且無心臟衰竭或射出分率 $< 40\%$ 的病人。病人 (76% 男性，89% 白人，93% 在美國試驗單位納入)，89% 有心絞痛病史，52% 未接受 PCI，4% 曾接受 PCI 但未放置支架，44% 已放置支架) 被隨機分配至 amlodipine (5-10 mg 每天一次) 或安慰劑其中一項的雙盲治療，同時使用包含 aspirin (89%)、statin 類藥物 (83%)、乙型阻斷劑 (74%)、硝化甘油 (50%)、抗凝血劑 (40%) 與利尿劑 (32%) 在內，但排除其他鈣離子通道阻斷劑的標準照護用藥。平均追蹤期間為 19 個月。主要評估指標是首次發生下列任一事件前所經時間：因心絞痛而住院、冠狀動脈血管成形手術、心肌梗塞、心血管死亡、接受急救之心搏停止、因心臟衰竭而住院、中風/TIA，或周邊血管疾病。在 amlodipine 組和安慰劑組內分別共有 110 (16.6%) 和 151 (23.1%) 起首次事件發生，危險比為 0.691 (95% CI: 0.540-0.884， $p = 0.003$)。

一項於 CAMELOT 試驗中進行的血管攝影子試驗 ($n = 274$) 顯示，在以血管內超音波判定的冠狀動脈內粥狀動脈瘤體積變化上，amlodipine 與安慰劑之間沒有顯著差異。

下表歸納出重要綜合評估指標，以及主要綜合評估指標的臨床結果。主要評估指標的其他項目 (包括心血管死亡、接受急救之心搏停止、心肌梗塞、因心臟衰竭而住院、中風/短暫性腦缺血發作 [TIA]，或周邊血管疾病) 並未顯示 amlodipine 與安慰劑之間有顯著差異。

一個以服用穩定劑量之 ACE 抑制劑、毛地黃(digitals)、利尿劑的 NYHA 第三-第四級心衰竭病人為研究对象，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。在同一個病人群中，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。這種還原酶是使 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性高膽固醇血症 (FH)、非家族型高膽固醇血症，以及混合型高脂血症的病人，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，也會使循環系統中的 LDL 粒子品質產生有利的變化。Atorvastatin 可以有有效的減少同型接合子家族型高膽固醇血症病人的 LDL，這些病人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 4.2 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病人中，包括非胰島素依賴型糖尿病病人在內，這些結果都一致。

用於獨立型高三酸甘油酯血症(isolated hypertriglyceridaemia)病人，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)病人，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 型高脂蛋白血症病人中，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之影響。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 波心肌梗塞的病人。他們接受標準治療，包括飲食控制、以及每天 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

表-CAMELOT 的顯著臨床效果發生率

臨床效果 N (%)	Amlodipine (N=663)	安慰劑 (N=655)	風險降低 (p 值)
複合 CV 評估指標	110 (16.6)	151 (23.1)	31% (0.003)
因心絞痛住院	51 (7.7)	84 (12.8)	42% (0.002)
冠狀動脈血管成形手術	78 (11.8)	103 (15.7)	27% (0.033)

心臟病發作預防治療試驗

曾進行一項稱為以降血壓治療預防心臟病發作之試驗 (ALLHAT) 的隨機分配、雙盲、發病率-死亡率試驗，針對對中度至中度高血壓，比較以藥物：amlodipine 2.5 mg 至 10 mg/天 (鈣離子通道阻斷劑)或 lisinopril 10 mg 至 40 mg/天(ACE 抑制劑)和以 thiazide 利尿劑 chlorthalidone 12.5 至 25 mg/天作為第一線治療之療法。

共隨機分配 42,418 位中高齡(平均年齡 66.9±7.7 歲)之高血壓病人，平均追蹤 4.9 年。病人具有至少另外一項 CHD 風險因子，包括患有 MI 或中風 > 6 個月病史，或者有血管重建的記錄 (36.0%)、第二型糖尿病 (36.1%)、HDL-C <35 mg/dL (11.6%)、依據心電圖或心臟超音波診斷為左心室肥大 (20.9%)、目前吸菸 (21.9%)。

主要評估指標為致死性 CHD 或非致死性 MI 之複合評估指標。含 amlodipine 治療和含 chlorthalidone 治療之間在主要評估指標未出現顯著差異 (RR 0.98; 95%CI 0.90-1.07; p=0.65)。此外，含 amlodipine 治療和含 chlorthalidone 治療之間在所有原因死亡率未出現顯著差異 (RR 0.96; 95%CI 0.89-1.02; p=0.20)。

使用於心衰竭病人

對於 NYHA 第二至第四級心衰竭病人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病人的安慰劑對照研究(PRAISE)證實，amlodipine 不會增加心衰竭病人的死亡率或死亡與發病之複合危險。

缺血性事件及死亡的危險顯著降低 16%。心絞痛病人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病人、男性及女性病人，小於 65 歲及大於 65 歲的病人中也有相類似之結果。

預防心血管疾病

本節將在「Amiodipine 合併 Atorvastatin 使用於高血壓和血脂異常病人之臨床試驗」，*盎格魯-斯堪的那維亞心臟效果試驗*中，討論 atorvastatin 對於致死性和非致死性 CHD 的作用。

在協作性 Atorvastatin 糖尿病試驗 (CARDS) 中，以 2838 位 40 至 75 歲，根據 WHO 標準患有第二型糖尿病、沒有先前心血管疾病病史，和 LDL \leq 160 mg/dL 和 TG \leq 600 mg/dL 的受試者 (94% 白人，68% 男性)，評估 atorvastatin 對心血管疾病評估指標的影響。在糖尿病之外，受試者具有至少一項或多項下列風險因子：目前吸菸 (23%)、高血壓 (80%)、視網膜病變 (30%)，或微量白蛋白尿 (9%) 或大量白蛋白尿 (3%)。該試驗未納入正接受血液透析的受試者。在這項多中心、安慰劑對照、雙盲臨床試驗中，受試者以 1:1 的比率隨機分配至 atorvastatin 10 mg 每天一次 (1,429) 或安慰劑 (1,411)，並接受平均期間 3.9 年的追蹤。主要評估指標是發生任何重大心血管事件：心肌梗塞、急性 CHD 死亡、不穩定型心絞痛、冠狀動脈血管成形手術，或中風。主要分析是主要評估指標事件首次發生前所經時間。

Atorvastatin 的絕對和相對風險降低作用如下：

事件	相對風險降低 (%)	事件數 (atorvastatin 相較於安慰劑)	p 值
重大心血管事件 (致死性和非致死性 AMI、無症狀 MI、急性 CHD 死亡、不穩定型心絞痛、CABG、PTCA、血管成形手術、中風)	37 %	83 相較於 127	0.0010
MI (致死性和非致死性 AMI、無症狀 MI)	42 %	38 相較於 64	0.0070
中風 (致死性和非致死性)	48 %	21 相較於 39	0.0163

AMI = 急性心肌梗塞；CABG = 冠狀動脈繞道支架；CHD = 冠心病；MI = 心肌梗塞；PTCA = 經皮冠狀動脈血管成形術

未有證據顯示依據病人性別、年齡或基準期 LDL-C 濃度之療效差異。

曾觀察到具有邊緣臨界統計上顯著性的死亡相對風險降低 27% (安慰劑組 82 例死亡，治療組 61 例死亡) (p=0.0592)。

治療組間的不良事件或嚴重不良事件的整體發生率近似。

動脈粥樣硬化

在以積極降血脂治療逆轉動脈粥樣硬化試驗 (REVERSAL) 中，在 CHD 病人進行血管攝影時，採用血管內超音波 (IVUS) 評估 atorvastatin 80 mg 和 pravastatin 40 mg 對於冠狀動脈粥樣硬化的作用。在此項隨機分配、雙盲、多中心、對照臨床試驗中，於基準期和 18 個月時為 502 位病人進行 IVUS。在 atorvastatin 組 (n=253) 中，atorvastatin 組粥樣硬化瘤總體積 (主要試驗標準) 從基準期的百分比變化中位數為 -0.4% (p=0.98)，pravastatin 組 (n=249) 則為 +2.7% (p=0.001)。與 pravastatin 比較時，atorvastatin 出現統計上顯著作用 (p=0.02)。

Atorvastatin 也顯著降低平均 TC 34.1% (pravastatin: -18.4%, p<0.0001)，平均 TG 濃度降低 20% (pravastatin: -6.8%, p<0.0009)，以及平均 apo B 降低 39.1% (pravastatin: -22.0%, p<0.0001)。Atorvastatin 使平均 HDL-C 增加 2.9% (pravastatin: +5.6%, p=0.6627)。Atorvastatin 組在 CRP 方面平均降低 36.4%，pravastatin 組則降低 5.2% (p<0.0001)。

兩個治療組之間的安全性和耐受性特性相近。

中風預防

在涉及 4,731 名沒有臨床上明顯 CHD 但曾於過去 6 個月內發生中風或暫時性腦缺血發作 (TIA) 之受試者 (年齡範圍 21-92 歲，40% 女性；93.3% 白人，3.0% 黑人，0.6% 亞洲人，3.1% 其他) 的 SPARCL 試驗中，受試者接受 atorvastatin 80 mg (n=2,365) 或安慰劑 (n=2,366) 的治療，且追蹤中位數為 4.9 年。

在一項事後分析中，相較於安慰劑，atorvastatin 80 mg 降低缺血性中風發生率 (218/2365，9.2% 相較於 274/2366，11.6%) 且增加出血性中風發生率 (55/2365，2.3% 相較於 33/2366，1.4%)。組別間的致死性出血性中風發生率近似 (atorvastatin 組 17 例相較於安慰劑組 18 例)。非致命性出血性中風的發生率是以 atorvastatin 組 (38 例非致命性出血性中風) 顯著高於安慰劑組 (16 例非致命性出血性中風)。進入試驗時患有出血性中風的受試者，似乎有較高的出血性中風風險 [atorvastatin 為 7 例 (16%)，安慰劑為 2 例 (4%)]。

在所有原因死亡事件方面，治療組之間沒有顯著差異：atorvastatin 80 mg/日組為 216 例 (9.1%)，安慰劑組為 211 例 (8.9%)。發生心血管死亡的受試者比例，在數值上是以 atorvastatin 80 mg 組 (3.3%) 低於安慰劑組 (4.1%)。發生非心血管死亡的受試者比例，在數值上是以 atorvastatin 80 mg 組 (5.0%) 高於安慰劑組 (4.0%)。

心血管事件的次級預防

在治療至新目標試驗 (TNT) 中，對於患有臨床上顯著之CHD、且在以atorvastatin 10 mg/日完成一項8週開放性導入期後達到目標LDL-C濃度<130 mg/dL的10,001位受試者 (94%為白種人，81%為男性，38%≥65歲)，評估atorvastatin 80 mg/日相較於atorvastatin 10 mg/日對於減少心血管事件的作用。將受試者隨機分配至接受atorvastatin 10 mg/日或80 mg/日，追蹤期間中位數為4.9年。在atorvastatin 80 mg治療期間，12週的平均LDL-C、TC、TG、非HDL和HDL膽固醇濃度分別為73 mg/dL、145 mg/dL、128 mg/dL、98 mg/dL和47 mg/dL，在atorvastatin 10 mg治療期間則分別為99 mg/dL、177 mg/dL、152 mg/dL、129 mg/dL和48 mg/dL。

Atorvastatin 80 mg/日治療可顯著降低MCVE發生率 (80 mg/日組434例事件，10 mg/日組548例事件)，且降低相對風險22%。MCVE包含以下事件：死於CHD、非致命的MI、接受急救的心搏停止、致命或非致命的中風。

Atorvastatin 80 mg顯著降低下列風險：

顯著評估指標	Atorvastatin 10 mg (N=5006)	Atorvastatin 80 mg (N=4995)	HR ^a (95% CI)
主要評估指標*	n	%	%
第一次重大心血管指標	548	10.9	8.7
主要評估指標組成部分			
非致死性、非程序相關MI	308	6.2	4.9
中風(致死性和非致死性)	155	3.1	2.3
次要評估指標**			
第一次因CHF住院	164	3.3	2.4
第一次CABG或其他冠狀動脈血管成形手術 ^b	904	18.1	13.4
第一次記錄的心絞痛指標 ^b	615	12.3	10.9
^a atorvastatin 80 mg : atorvastatin 10 mg			0.78 (0.66, 0.93) 0.75 (0.59, 0.96) 0.74 (0.59, 0.94) 0.72 (0.65, 0.80) 0.88 (0.79, 0.99)

顯著評估指標	Atorvastatin 10 mg (N=5006)	Atorvastatin 80 mg (N=4995)	HR ^a (95% CI)
其他次要指標組成			
* MCVE = 因CHD死亡、非致死性MI、接受急救之心搏停止，以及致死性和非致死性中風			
** 未納入主要評估指標之次要評估指標			
HR = 危險比；CI = 信賴區間；MI = 心肌梗塞；CHF = 鬱血性心臟衰竭；CABG = 冠狀動脈繞道支架			
未進行多重比較調整的次要評估指標的信賴區間			

治療期間在所有原因死亡率率未表現出顯著差異：atorvastatin 10 mg/日組282例 (5.6%)，atorvastatin 80 mg/日組284例 (5.7%)。Atorvastatin 80 mg組發生心血管死亡 (包括CHD死亡和致死性中風組成部分) 的受試者比例低於atorvastatin 10 mg治療組。Atorvastatin 80 mg組發生非心血管死亡的受試者比例高於atorvastatin 10 mg治療組。

在以積極降低血脂增加終點降低程度試驗 (IDEAL) 中，對於最高80歲且具有CHD病史的8888位受試者，比較atorvastatin 80 mg/日與simvastatin 20 mg/日至40 mg/日的治療，以評估是否可降低CV風險。病人主要為男性 (81%)，白種人 (99%)，平均年齡61.7歲，且隨機分配時的平均LDL-C為121.5 mg/dL；76%正在接受statin療法。在此項未進行導人期的前瞻性、隨機分配、開放性、盲性指標 (PROBE) 試驗中，受試者的追蹤期間中位數為4.8年。在atorvastatin 80 mg治療期間，第12週的平均LDL-C、TC、TG、HDL和非HDL膽固醇濃度分別為78 mg/dL、145 mg/dL、115 mg/dL、45 mg/dL和100 mg/dL，在simvastatin 20 mg至40 mg治療期間則分別為105 mg/dL、179 mg/dL、142 mg/dL、47 mg/dL和132 mg/dL。

治療期間在第一次重大冠狀動脈事件 (致死性CHD、非致死性MI和接受急救的心搏停止) 發生率主要評估指標未出現顯著差異：atorvastatin 80 mg/日組411例 (9.3%)，simvastatin 20 mg至40 mg/日組463例 (10.4%)，HR 0.89；95%CI 0.78，1.01；p=0.07。

治療期間在所有原因死亡率率未出現顯著差異：atorvastatin 80 mg/日組366例 (8.2%)，simvastatin 20 mg至40 mg/日組374例 (8.4%)。Atorvastatin 80 mg組與simvastatin 20 mg至40 mg組間發生CV或非CV死亡的受試者比例近似。

5.2 藥動學性質
藥動學與代謝
吸收

Amlodipine/atorvastatin研究：口服amlodipine/atorvastatin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 amlodipine/atorvastatin 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)。

Amlodipine/atorvastatin 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 amlodipine/atorvastatin 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 還原酶抑制劑活性可達 30%。生體可用率偏低的原因是因為腸道黏膜在其吸收前便將其清除(presystemic clearance)，及或肝臟首渡代謝反應(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用無關(參閱 4.2 用法用量)。

分佈

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 的末端相血漿清除半衰期約為 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 大量被代謝成羧基及對羧基(ortho- and para- hydroxylated)衍生物，以及各種 β-氧化產物。這些羧基及對羧基代謝物的 HMG-CoA 還原酶體外抑制活性與 atorvastatin 相等。循環系統內的 HMG-CoA 還原酶抑制劑活性約有 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 ferfenadine 的血漿濃度並不會產生臨床上顯著的影響，ferfenadine 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 4.5 藥物交互作用及其他交互作用)。由動物試驗得知羧基代謝物在體內會繼續進行尿苷酸化(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 平均血漿清除半衰期約為 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%。

Atorvastatin 是肝臟轉運體、OATP1B1 與 OATP1B3 轉運體的受質，其代謝物是 OATP1B1 的受質。Atorvastatin 也被發現是排出轉運體 MDR1 和 BCRP 的受質，可能會限制 atorvastatin 的腸道吸收和膽道清除。

特殊族群

肝功能不全

Atorvastatin 研究：有慢性酒精性肝病(Child-Pugh B 級)之病人，atorvastatin 的 Cmax 大約增加 16 倍，AUC 大約增加 11 倍(參閱 4.3 禁忌)。

腎功能不全(參閱 4.2 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，因此腎功能不全病人無須調整劑量。

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病人中類似。老年病人對 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(CHF)病人中，AUC 和排除半衰期的增加正如對研究病人年齡群所預期的。接受相似的 amlodipine 劑量時，老年與年輕病人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 研究特別評估老年病人是否達到他們的 NCEP 治療目標，該研究包含 1087 名未滿 65 歲的病人，815 名 65 歲以上的病人，以及 185 名 75 歲以上的病人。結果顯示，atorvastatin 的安全性、療效或達成脂質治療目標的情況，在老年病人和整個群體之間並沒有差別。

兒童

Amlodipine 研究：在一項以 73 位 12 個月大至 17 歲及 17 歲以下兒童高血壓病人進行的臨床慢性暴露試驗中，給予 amlodipine 0.17 mg/kg 之平均每天劑量。體重中位數為 45 kg 的男性和女性受試者劑量分別為 23.7 L/h 和 17.6 L/h。此範圍近似於 70 kg 成人的公佈估計值 24.8 L/h。一位 45 kg 病人的平均分佈體積估計值為 1130 L (25.11 L/kg)。在 24 小時給藥間隔內觀察到 BP 作用的維持，幾乎未表現出波峰和波谷濃度變化作用的差異。相較於成人藥動學歷史資料，本試驗觀察到的參數資料顯示每天一次為適當的給藥方式。

Atorvastatin 研究：在一項開放性 8 週試驗中，患有異型接合子家族型高膽固醇血症且基線期 LDL-C > 4 mmol/L 的 Tanner 第 1 期 (N=15) 和 Tanner 2-2 期 (N=24) 兒童病人 (6-17 歲)

分別每天口服一次 atorvastatin 5 或 10 mg 咀嚼錠或 10 或 20 mg 膜衣錠。體重為 atorvastatin 族群 PK 模型的唯一顯著共變項。以非等比例方式依據體重進行評量時，兒童受試者的 atorvastatin 擬似口服廓清率近似於成人。在 atorvastatin 和 o-hydroxyatorvastatin 的暴露範圍內觀察到 LDL-C 和 TC 的一致降低。

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 4.4 特殊警語及注意事項，以及 4.5 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 的比值 ^a	C _{max} 的比值 ^a
*Cyclosporine 5.2 毫克/公斤/日，穩定劑量		10 毫克 QD ^b ，28 天	8.7	10.7
*Tipranavir 500 毫克 BID/ritonavir 200 毫克 BID，7 天		10 毫克 SD ^c	9.4	8.6
*Glecaprevir 400 毫克 QD/Pibrentasvir 120 毫克 QD ^d ，7 天		10 毫克 QD ^e ，7 天	8.3	22.0
*Telaprevir 750 毫克，Q8h，10 天		20 毫克 SD	7.9	10.6
*Elbasvir 50 毫克 QD/grazoprevir 200 毫克 QD ^f ，13 天		10 毫克 SD	1.95	4.3
*Boceprevir 800 毫克，TID ^g ，7 天		40 毫克，SD	2.3	2.7
*Simeprevir 150 毫克 QD ^h ，10 天		40 毫克 SD ⁱ	2.12	1.70
*Lopinavir 400 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID ^j ，14 天		20 毫克 QD ^k ，4 天	5.9	4.7
*Soquinavir 400 毫克 BID/ritonavir 400 毫克 BID ^l ，15 天		40 毫克 QD ^m ，4 天	3.9	4.3

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 的比值 ^a	C _{max} 的比值 ^a
*Clarithromycin 500 毫克 BID ⁿ ，9 天		80 毫克 QD ^o ，8 天	4.5	5.4
*Daranavir 300 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID ^p ，9 天		10 毫克 QD ^q ，4 天	3.4	2.2
*Itraconazole 200 毫克 QD ^r ，4 天		40 毫克 SD ^s	3.3	1.20
*Letermovir 480 毫克 QD ^t ，10 天 ^a		20 毫克 SD ^u	3.29	2.17
*Fosamprenavir 700 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID ^v ，14 天		10 毫克 QD ^w ，4 天	2.5	2.8
*Fosamprenavir 1400 毫克 BID ^x ，14 天		10 毫克 QD ^y ，4 天	2.3	4.0
*Nelfinavir 1250 毫克 BID ^z ，14 天		10 毫克 QD ^{aa} ，28 天	1.74	2.2
*葡萄柚汁，240 毫升 QD ^{ab} *		40 毫克 SD ^{ac}	1.37	1.16
Diltiazem 240 毫克 QD ^{ad} ，28 天		40 毫克 SD ^{ae}	1.51	1.00
Erythromycin 500 毫克 QID ^{af} ，7 天		10 毫克 SD ^{ag}	1.33	1.38
Amlodipine 10 毫克，單一劑量		80 毫克 SD ^{ah}	1.18	0.91
Cimetidine 300 毫克 QID ^{ai} ，2 週		10 毫克 QD ^{aj} ，2 週	1.00	0.89
Colestipol 10 毫克 BID ^{ak} ，28 週		40 毫克 QD ^{al} ，28 週	NA	0.74 ^{aa}
Maalox TC ^{ac} 30 毫升 QID ^{am} ，17 天		10 毫克 QD ^{an} ，15 天	0.66	0.67
Efavirenz 600 毫克 QD ^{ao} ，14 天		10 毫克，3 天	0.59	1.01
*Rifampin 600 毫克 QD ^{ap} ，7 天 (合併投藥)		40 毫克 SD ^{aq}	1.12	2.9
*Rifampin 600 毫克 QD ^{ar} ，5 天 (分開投藥)		40 毫克 SD ^{as}	0.20	0.60
*Gemfibrozil 600 毫克 BID ^{at} ，7 天		40 毫克 SD ^{au}	1.35	1.00
*Fenofibrate 160 毫克 QD ^{av} ，7 天		40 毫克 SD ^{aw}	1.03	1.02

併用藥物對 Atorvastatin 之藥物動力學的影響	
併用藥物及其用法	Atorvastatin
*代表治療比例 (併用藥物加上 atorvastatin 相較於 atorvastatin 單一治療)。	
* 臨床意義請參閱 4.4 特殊警語及注意事項，以及 4.5 藥物交互作用及其他交互作用	
* 曾在有過度飲用葡萄柚汁(一天≥750 毫升- 1.2升)之後出現更大幅度之 AUC 升高現象(AUC 比例最高達 2.5)及(C _{max} 升高現象(C _{max} 比例最高達 1.71))的報告。	
** 比例係依據投藥後 8-16 小時所取得之單一標本	
* 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。	
* 每天一次	
* 每天兩次	
* 單劑量	
* 每天三次	
* 每天四次	
* 每 8 小時	

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 的比值 ^a	C _{max} 的比值 ^a
80 毫克 QD ^b ，15 天	Anti-pyrene ^c ，600 毫克 SD	1.03	0.89
80 毫克 QD ^b ，10 天	Digoxin 0.25 毫克 QD ^c ，20 天	1.15	1.20
40 毫克 QD ^b ，22 天	口服避孕藥 QD ^c ，2 個月 - norethindrone 1 毫克 - ethinyl estradiol 35 微克	1.28 1.19	1.23 1.30
10 毫克 SD ^b	Tipranavir 500 毫克 BID ^c /ritonavir 200毫克 BID ^c 7 天	1.08	0.96
10 毫克 QD ^b ，4 天	Fosamprenavir 1400 毫克 BID ^c 14 天	0.73	0.82

35

10 毫克 QD ^b ，4 天	Fosamprenavir 700 毫克 BID ^c /ritonavir 100 毫克 BID ^c ， 14 天	0.99	0.94
----------------------------	---	------	------

* 代表治療比例 (併用藥物加上 atorvastatin 相較於 atorvastatin 單一治療)。

* 臨床意義請參閱第 4.5 節藥物交互作用及其他交互作用。

^a 每天一次
^b 每天兩次
^c 單劑量

5.3 臨床前的安全性資料

致瘤性

Amlodipine 研究：大鼠和小鼠以 amlodipine 加入飲食中治療長達 2 年，在以每天每公斤體以 0.5、1.25 及 2.5 mg amlodipine 的劑量下，顯示此藥沒有致瘤之證據。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 對大鼠沒有致瘤性，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瘤性研究顯示，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。

*以病人體重為 50 公斤 (kg) 計算。

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次黃嘌呤-鳥嘌呤磷酸基核甘轉換酵素 (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 (交配前小鼠服用 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。

36

* 以病人體重為50公斤(kg)計算。

Atorvastatin 研究：對公老鼠施以劑量高達 175 毫克/公斤日的 **atorvastatin**，或對母老鼠施以高達 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 毫克/公斤、40 毫克/公斤或 120 毫克/公斤日的 **atorvastatin**，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。

6 藥劑學特性

6.1 儲存

15-30°C

6.2 包裝

2-1000 粒鋁箔盒裝

版本: CDS 20201215-3

藥 商：輝致醫藥股份有限公司

地 址：臺北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓

製 造 廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地 址：Betriebsstätte Freiburg

Mooswaldallee 1, D-79090 Freiburg, Germany

