

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

商品名

CADUET

定性與定量組成

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

口服錠含有 amlodipine besilate 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。

劑型

錠劑

臨床特性

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患者；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患者。

降低冠心病高危險群的心血管事件發生率

對於臨床上沒有冠心病的高血壓患者，但是至少有三個其他冠心病危險因子，包括第二型糖尿病、年紀大於等於 55 歲、微白蛋白尿或蛋白尿、吸煙或第一等親在 55 歲 (男性) 或 60 歲 (女性)前曾發生冠心病事件，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

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，根據患者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、肥胖患者減重、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，依其結果若有必要，可再行調整 **amlodipine** 及 **atorvastatin** 的劑量。倘若臨床上確有需要，也可以以更快的速度依照血壓反應調整劑量。

初始治療

CADUET不建議用於有高脂血症合併有高血壓或心絞痛患者之起始治療。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。可給予患者相等劑量的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患者，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起始劑量加以選擇。

併用的藥物 (參閱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**) 併用以增加降血脂療效。一般應避免與 **HMG-CoA** 還原酶抑制劑及 **fibrates** 併用 (參閱**特殊警語及注意事項**，以及**藥物交互作用及其他交互作用**)。

特殊族群與用藥特殊考量

肝功能不全患者

CADUET不可用於肝功能不全患者 (參閱**禁忌**，以及**特殊警語及注意事項**)。

腎功能不全患者

腎功能不全患者無須調整劑量 (參閱**特殊警語及注意事項**)。

使用於老年人

老年患者無須調整劑量。

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：

若病患有在服用 HIV 蛋白酶抑制劑 tipranavir/ritonavir 複方，或 C 型肝炎蛋白酶抑制劑 telaprevir 的患者，避免併用 atorvastatin 治療。

倘若 atorvastatin 需要與 cyclosporine 併用時，atorvastatin 的劑量不可超過 10 毫克。

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

已有藥物動力學的藥物交互作用報導使用 HIV 蛋白酶抑制劑 (lopinavir/ritonavir、saquinavir/ritonavir、darunavir/ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir/ritonavir 與 nelfinavir)、C 型肝炎蛋白酶抑制劑 (boceprevir)、clarithromycin 與 itraconazole，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 (參閱特殊警語及注意事項-對骨骼肌的影響與藥物交互作用及其他交互作用)。

禁忌

Amlodipine/atorvastatin 禁用於下列患者：

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

特殊警語及注意事項

使用於心衰竭患者

一般而言，鈣離子阻斷劑使用於心衰竭患者時均應特別注意

在一個針對非缺血性病因造成 NYHA 第三級及第四級心衰竭患者的長期安慰劑對照研究中 (PRAISE-2)發現，心衰竭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 者有較多肺水腫之報告 (參閱藥效學性質)。

使用於肝功能不全患者 (參閱禁忌)

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 (超過正常值上限 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、20、40 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 (兩次或更多次檢測結果超過正常值上限 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的基礎值。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 超過正常值上限 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 (參閱不良反應)。

對於大量飲酒或曾經罹患肝病的患者，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 (creatinine phosphokinase, CPK) 的濃度上升超過正常值上限 10 倍。當患者出現瀰漫性肌肉疼痛、肌肉壓痛或無力，及/或 CPK 明顯升高時，應視為肌肉病變。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，以及肌肉病變被確定或懷疑肌肉病變時，應停止服用amlodipine/atorvastatin。HMG-CoA還原酶抑制劑若與 cyclosporine、fibrin acid 衍生物、erythromycin、niacin、azole 類抗黴菌劑、colchicine、telaprevir、boceprevir或 tipranavir/ritonavir複方一起使用時，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 (isozyme)。醫師在考慮合併使用 atorvastatin 與 fibrin acid 衍生物、erythromycin、免疫抑制劑、azole 類抗黴菌劑或修正血脂劑量之 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。在使用fusidic acid治療期間最好暫時停用

atorvastatin (參閱**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。Atorvastatin/amlodipine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**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。對此類患者應更加嚴密地監視是否出現骨骼肌方面的影響。患者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。)

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次類型事後分析顯示，在以 atorvastatin 80 毫克開始進行治療的患者中，出血性中風的發生率要比使用安慰劑的患者高。對於進入研究而過去曾有出血性中風或腔隙性腦梗塞之病史的患者而言，這種風險升高的現象特別明顯。對先前曾發生中風或腔隙性腦梗塞的患者，由於使用 atorvastatin 80 毫克的風險效益平衡結果尚未確定，因此在開始治療前應審慎考慮發生出血性中風的潛在風險。

內分泌功能

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，曾有醣化血紅素及/或空腹血漿血糖值上升的情況。

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 Cmax 沒有影響：91% (90% 信賴區間：80 至103%)；但 atorvastatin 的 AUC 增加 18% (90% 信賴區間：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抑制劑、長效硝酸鹽、舌下硝化甘油、非類固醇抗發炎藥、抗生素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的老年高血壓患者(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，並不會有意義地改變amlodipine的全身曝露量 (增加 22% AUC)。目前其臨床相關性尚未確定。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抑制劑一起併用時，應監測是否有低血壓及水腫的現象。

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, Hypercium 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,因為某些患者的amlodipine生物可用率可能會增高,而使用降血壓作用增強。

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

鋁鎂 (制酸劑) : 含鋁鎂的制酸劑與 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 : 除了對腎臟移植的患者之外，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。許多針對腎臟移植患者的試驗顯示 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 %。腎臟移植患者使用 amlodipine 時，應考慮監測 cyclosporine 的濃度。

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、fibric acid衍生物、會影響脂質劑量的 niacin 或 cytochrome P450 3A4抑制劑 (例如: erythromycin與azole類抗黴菌劑) (參閱以下與亦參閱用法用量: 其它合併療法與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 5.2mg/kg/day 合併投予會使 atorvastatin 的曝露量升高 7.7 倍 (亦請參閱用法用量-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。

Erythromycin/Clarithromycin： Erythromycin 與 clarithromycin 皆為細胞色素 P450 3A4 的抑制劑。 Atorvastatin 與 erythromycin (500 毫克，一天四次)或 clarithromycin (500 毫克，每天二次)合併投予，會使 atorvastatin 的血中濃度升高 (亦請參閱特殊警語及注意事項: 對骨骼肌的影響與藥動學性質: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 患者，在合併使用 clarithromycin 治療期間應降低其劑量，如果(在短期使用此抗生素的情況下)無法降低劑量，或可考慮暫時停止使用 atorvastatin 治療。

蛋白酶抑制劑： 將 atorvastatin 和蛋白酶抑制劑(已知為細胞色素 P450 3A4 的抑制劑)合併投予會使 atorvastatin 的血中濃度升高 (參閱藥動學性質)。若患者服用 HIV 蛋白酶抑制劑 tipranavir/ritonavir 複方，或 C 型肝炎蛋白酶抑制劑 telaprevir 的患者，應避免使用 atorvastatin。若患者服用 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。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。

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 的患者，在合併使用 itraconazole 治療期間應降低其劑量。如果(在短期使用此抗生素的情況下)無法降低劑量或可考慮暫時停止 atorvastatin 治療(請參閱**特殊警語及注意事項：對骨骼肌的影響與藥動學性質：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)。

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。

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。

Antipyrine：因為 atorvastatin 不會影響 antipyrine 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 的患者應進行適當的監測。

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 治療的患者，併用 Lipitor 時，應嚴密監控。

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

生育、懷孕與授乳

Amlodipine/atorvastatin 含有 atorvastatin，故禁用於孕婦。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，及得知對胎兒有潛在危險的情況下，才可以服用 amlodipine/atorvastatin。

Amlodipine/atorvastatin 含有 atorvastatin，故禁用於授乳婦。現在還不知道 atorvastatin 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 amlodipine/atorvastatin 的母親不可餵母乳。

Amlodipine 對人類懷孕或授乳的安全性尚未確立。在動物的生殖試驗中，除了在人體最高建議劑量 50 倍的劑量時會使大鼠延後分娩和加長分娩時間之外，amlodipine 於此類狀況之毒性尚未被發現(參閱**臨床前安全性資料**)。

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。

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 1092 名兼有高血壓及血脂異常的患者評估過安全性。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患者，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患者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
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、胰臟炎、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	男性女乳症、陽痿
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 的患者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、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。

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 5.2% 因發生不良反應而停藥，接受安慰劑治療的患者則有 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患者中，最為常見 (≥ 1%) 的可能和使用 atorvastatin 治療有關的不良反應為：

感染與寄生蟲侵染：鼻咽炎

代謝與營養障礙：高血糖

呼吸、胸腔與縱膈障礙：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：陽痿

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。

兒童患者

接受 atorvastatin 治療的患者不良反應的經驗大致類似接受安慰劑治療的患者。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。

*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、毒性表皮壞死溶解、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、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^[L1]：曾有罕見^[L2]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）^[L3]可能有關係。所有 statin 皆曾有引起認知問題的報導。^[L4]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）。

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，必須依照患者的需要就其症狀加以治療，以及使用其他支持性療法。

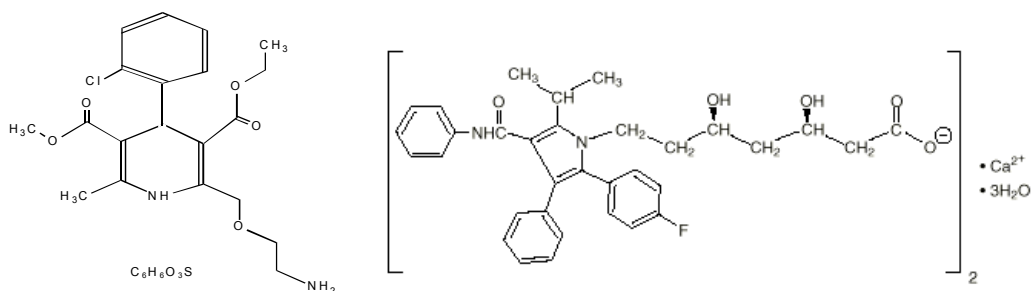
藥理學性質

藥效學性質

Amlodipine/Atorvastatin 藥效學

Amlodipine/atorvastatin 的成分 amlodipine besilate 化學名為 (R,S) 3-ethyl-5-methyl-(±)2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate, 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 besilate 和 atorvastatin calcium 的結構式如下：



Amlodipine besilate

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-methylglutaryl-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。

Amlodipine 與 Atorvastatin 併用於兼有高血壓及血脂異常患者之臨床研究

在一個包含 1660 名兼有高血壓及血脂異常之患者的雙盲、安慰劑對照試驗中，比較 8 種 amlodipine/atorvastatin 劑量組合 (5/10、10/10、5/20、10/20、5/40、10/40、或 10/80 mg)、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% 患者有糖尿病，22% 患者吸煙，14% 有心血管疾病的家族史。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之療效

參數/分析		ATO 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML 0 mg	平均變化 (mmHg)	-3.0	-4.5	-6.2	-6.2	-6.4
	與安慰劑之差距 (mmHg)	—	-1.5	-3.2	-3.2	-3.4
AML 5 mg	平均變化 (mmHg)	-12.8	-13.7	-15.3	-12.7	-12.2

	與安慰劑之差距 (mmHg)	-9.8	-10.7	-12.3	-9.7	-9.2
AML 10 mg	平均變化 (mmHg)	-16.2	-15.9	-16.1	-16.3	-17.6
	與安慰劑之差距 (mmHg)	-13.2	-12.9	-13.1	-13.3	-14.6

合併治療降低舒張壓之療效

參數/分析		ATO 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML 0 mg	平均變化 (mmHg)	-3.3	-4.1	-3.9	-5.1	-4.1
	與安慰劑之差距 (mmHg)	—	-0.8	-0.6	-1.8	-0.8
AML 5 mg	平均變化 (mmHg)	-7.6	-8.2	-9.4	-7.3	-8.4
	與安慰劑之差距 (mmHg)	-4.3	-4.9	-6.1	-4.0	-5.1
AML 10 mg	平均變化 (mmHg)	-10.4	-9.1	-10.6	-9.8	-11.1
	與安慰劑之差距 (mmHg)	-7.1	-5.8	-7.3	-6.5	-7.8

合併治療降低 LDL-C 之療效 (百分比變化)

參數/分析		ATO 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

在一項開放性試驗中，1220 名兼有高血壓及血脂異常之患者在 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患者才能進入此項研究 (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，患者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 都得到控制的患者進入研究，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% 患者的血壓和 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患者：<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或糖尿病以外的心血管危險因子的患者：<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、糖尿病或其他動脈粥狀硬化疾病的患者：<130/85 mmHg 及 <100 mg/dL)。在這個臨床試驗中，只有 13% 患者使用 amlodipine/atorvastatin 作為高血壓和血脂異常的起始治療；然而有 56% 患者以 amlodipine/atorvastatin 的 amlodipine 成分作為高血壓的附加治療，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 都得到控制的患者比例，使用 amlodipine/atorvastatin 作為高血壓和血脂異常合併症起始治療的患者為 65%，以 amlodipine/atorvastatin 的 amlodipine 成分作為高血壓附加治療的患者為 55-64% (之前使用 atorvastatin 以外的降血脂劑的患者為 55%，之前使用 atorvastatin 的患者為 58%，之前未使用降血脂劑的患者為 64%)。

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** 舒緩心絞痛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])。由於心跳能保持穩定，這種減少心臟負擔的作用可以降低心肌能量耗損和氧氣需求。
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痙攣 (Prinzmetal's 或變異型心絞痛) 患者的心肌氧氣運送，並且減弱吸煙所引發的冠狀動脈收縮。

高血壓患者服用一天一次的 **amlodipine** 之後，臨床上顯示在服藥後的 24 小時區間中，患者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。

心絞痛患者服用一天一次的 **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，糖尿病及痛風的患者。

使用於心衰竭患者

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

一個以服用穩定劑量之 ACE 抑制劑、毛地黃 (**digitalis**)、利尿劑的 NYHA 第三至第四級心衰竭患者為研究對象，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。在同一個患者群中，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 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、LDL-C (低密度脂蛋白膽固醇) 及 apo B (脂蛋白元 B [apolipoprotein B])。Atorvastatin 也可降低 VLDL-C (極低密度脂蛋白膽固醇) 及 TG (三酸甘油酯)，並且增加 HDL-C (高密度脂蛋白膽固醇)。

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 可以有效的減少同型接合子家族型高膽固醇血症患者的 LDL，這些患者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患者中，包括非胰島素依賴型糖尿病患者內，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-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) 患者，atorvastatin 可以降低其 IDL-C (中密度脂蛋白膽固醇) 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-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 波心肌梗塞的患者。他們接受標準治療，包括飲食控制，及以每天 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、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顯著降低 16%。心絞痛患者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 的基礎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患者、男性及女性患者，小於 65 歲及大於 65 歲的患者中也有相類似之結果。

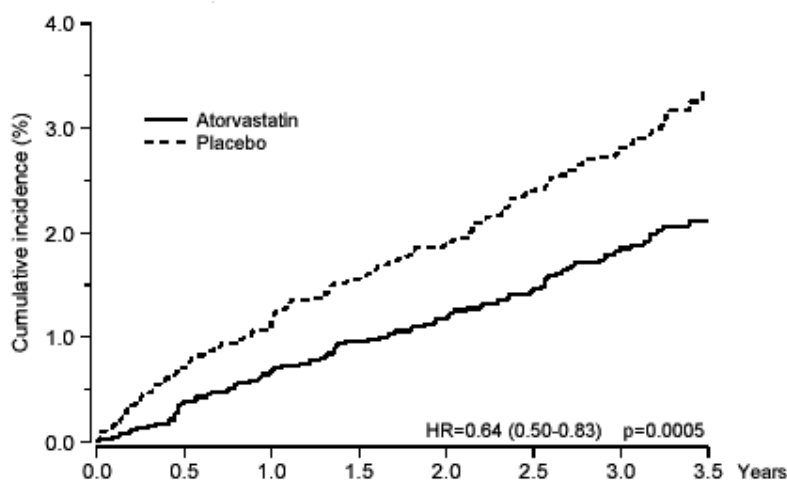
預防心血管疾病盎格魯-斯堪的那維亞心臟結果試驗(ASCOT)研究在 10,350 名 40-80 歲 (平均 63 歲)，未曾發生過心肌梗塞，血漿總膽固醇 < 251 mg/dL (6.5mmol/L) 的高血壓患

者中, LIPITOR(atorvastatin calcium)對於致死性和非致死性冠心病的影響。此外,所有的患者至少有三個心血管疾病危險因子如下: 男性(81.1%)、年齡超過 55 歲(84.5%)、吸煙(33.2%)、糖尿病(24.3%)、一等親有冠心病事件的病史(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 LIPITOR 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。

LIPITOR 每天 10 mg 對血脂的效果與先前的臨床試驗結果相似。

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

圖 1 LIPITOR 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)



LIPITOR 也使血管再生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 LIPITOR 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。

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的雙盲、安慰劑對照研究中，187 名 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 (每天一次) 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 78 (55.7%)。

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元 B (apolipoprotein B) 的血漿濃度。

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的降血脂之效果 (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	脂蛋白元 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

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 尚未在包含青春期前患者或年紀未滿 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 C_{max} 為 101% (90% CI : 98, 104)，AUC

為 100% (90% CI : 97, 103), atorvastatin 成分的 C_{max} 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 C_{max} 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，C_{max} 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 (first-pass metabolism) 所致。經由測定 C_{max} 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，C_{max} 及 AUC 大約降低 30%。然而，LDL-C 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 研究：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 的末端相血漿排除半衰期約為 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 大量被代謝成鄰羥基及對羥基 (ortho- and para-hydroxylated) 衍生物，以及各種 β-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。循環系統內的 HMG-CoA 還原酶抑制活性約有 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 terfenadine 的血漿濃度並不會產生臨床上顯著的影響，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)。由動物試驗得知鄰羥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

肝功能不全

Atorvastatin 研究：有慢性酒精性肝病 (Childs-Pugh B 級) 之患者，atorvastatin 的 Cmax 大約增加 16 倍，AUC 大約增加 11 倍 (參閱禁忌)。

腎功能不全 (參閱用法用量)

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，因此腎功能不全患者無須調整劑量 (參閱用法用量)。

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患者中類似。老年患者對 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。在心衰竭患者中，AUC 和排除半衰期的增加正如對研究患者年齡群所預期的。接受相似的amlodipine 劑量時，老年與年輕患者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

Amlodipine 研究：62 名 6 至 17 歲的高血壓病人接受 amlodipine 1.25~20 mg，其經體重校正之廓清率及分佈體積與成人相似。

Atorvastatin 研究：目前尚無兒童群體之藥物動力學資料。

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(參閱特殊警語及注意事項，以及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 的變化 ^{&}	Cmax 的變化 ^{&}
#Cyclosporine 5.2 毫克/公斤/日，穩定劑量	10 毫克 QD，28 天	↑ 7.7 倍	↑ 9.7 倍
# Tipranavir 500 毫克 BID/ritonavir 200 毫克 BID, 7 天	10 毫克, SD	↑ 8.4 倍	↑ 7.6 倍
# Telaprevir 750 毫克，Q8h 10 天	20 毫克, SD	↑ 6.9 倍	↑ 9.6 倍
# Boceprevir 800 毫克，TID，7 天	40 毫克, SD	↑ 2.30 倍	↑ 2.66 倍
# Lopinavir 400 毫克 BID/ ritonavir 100 毫克 BID，14 天	20 毫克 QD，4 天	↑ 5.9 倍	↑ 4.7 倍
# Saquinavir 400 毫克 BID/ ritonavir 400 毫克 BID，15 天	40 毫克 QD，4 天	↑ 2.9 倍	↑ 3.3 倍
# Clarithromycin 500 毫克 BID，9 天	80 毫克 QD，8 天	↑ 3.4 倍	↑ 4.4 倍
# Darunavir 300 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID, 9 天	10 毫克 QD，4 天	↑ 2.4 倍	↑ 1.3 倍
# Itraconazole 200 毫克 QD，4 天	40 毫克 SD	↑ 2.3 倍	↑ 0.2 倍
# Fosamprenavir 700 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID，14 天	10 毫克 QD，4 天	↑ 1.5 倍	↑ 1.8 倍
# Fosamprenavir 1400 毫克 BID，14 天	10 毫克 QD，4 天	↑ 1.3 倍	↑ 3.0 倍
# Nelfinavir 1250 毫克 BID，14 天	10 毫克 QD，28 天	↑ 0.74 倍	↑ 1.2 倍
# 葡萄柚汁，240 毫升 QD *	40 毫克 SD	↑ 0.37 倍	↑ 0.16 倍
Diltiazem 240 毫克 QD，28 天	40 毫克 SD	↑ 0.51 倍	0 倍
Erythromycin 500 毫克 QID，7 天	10 毫克 SD	↑ 0.33 倍	↑ 0.38 倍
Amlodipine 10 毫克，單一劑量	80 毫克 SD	↑ 0.15 倍	↓ 0.12 倍
Cimetidine 300 毫克 QID，2 週	10 毫克 QD，2 週	↓ 0.001 倍	↓ 0.11 倍
Colestipol 10 毫克 BID，28 週	40 毫克 QD，28 週	不確定	↓ 0.26 倍**
Maalox TC [®] 30 毫升 QD，17 天	10 毫克 QD，15 天	↓ 0.33 倍	↓ 0.34 倍

併用藥物及其用法	Atorvastatin		
	併用藥物及其用法	AUC 的變化 ^{&}	Cmax 的變化 ^{&}
Efavirenz 600 毫克 QD, 14 天	10 毫克, 3 天	↓ 0.41 倍	↓ 0.01 倍
#Rifampin 600 毫克 QD, 7 天 (合併投藥) [†]	40 毫克 SD	↑ 0.30 倍	↑ 1.72 倍
#Rifampin 600 毫克 QD, 5 天 (分開投藥) [†]	40 毫克 SD	↓ 0.80 倍	↓ 0.40 倍
#Gemfibrozil 600 毫克 BID, 7 天	40 毫克 SD	↑ 0.35 倍	↓ 0.004 倍
#Fenofibrate 160 毫克 QD, 7 天	40 毫克 SD	↑ 0.03 倍	↑ 0.02 倍

[&] 「倍數」變化=變化率[(I-B)/B], I =交互作用期間的藥物動力學參數值, B =基礎期的藥物動力學參數值。[#] 臨床意義請參閱**特殊警語及注意事項**, 以及**藥物交互作用及其他交互作用**

* 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 1.5 倍)及(或)Cmax 升高現象(最高達 71%)的報告。

** 投藥後 8-16 小時所取得之單一樣本的分析結果

[†] 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。

[‡] 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。

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 的變化 ^{&}	Cmax 的變化 ^{&}
80 毫克 QD, 15 天	Antipyrine, 600 毫克 SD	↑ 0.03 倍	↓ 0.11 倍
80 毫克 QD, 14 天	#Digoxin 0.25 毫克 QD, 20 天	↑ 0.15 倍	↑ 0.20 倍
40 毫克 QD, 22 天	口服避孕藥 QD, 2 個月 - norethindrone 1 毫克 - ethinyl estradiol 35 微克	↑ 0.28 倍 ↑ 0.19 倍	↑ 0.23 倍 ↑ 0.30 倍
10 毫克 SD	Tipranavir 500 毫克 BID/ritonavir 200 毫克 BID, 7 天	沒改變	沒改變
10 毫克 QD, 4 天	Fosamprenavir 1400 毫克 BID, 14 天	0.27 倍	0.18 倍
10 毫克 QD, 4 天	Fosamprenavir 700 毫克 BID/ritonavir 100 毫克 BID, 14 天	沒改變	沒改變

[&] 「倍數」變化=%變化= %變化率[(I-B)/B], I =交互作用期間的藥物動力學參數值, B =基礎期的藥

物動力學參數值

臨床意義請參閱藥物交互作用及其他交互作用

臨床前的安全性資料

致癌性

Amlodipine 研究：大鼠和小鼠以 amlodipine 加入飲食中治療長達 2 年，在以每天每公斤餵以 0.5、1.25 及 2.5 mg amlodipine 的劑量下，顯示此藥沒有致癌之證據。使用的最高劑量 (以 mg/m^2 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。

*以患者體重為 50 公斤 (kg) 計算。

Atorvastatin 研究：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/天) 高 63 倍，若以 $\text{AUC}_{(0-24)}$ 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 $\text{AUC}_{(0-24)}$ 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。

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 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 (交配前公鼠服用 64 天，母鼠服用 14 天)，在高達 10 mg amlodipine/kg 天之劑量下 (以 mg/m^2 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。

* 以患者體重為 50 公斤 (kg) 計算。

Atorvastatin 研究：對公大鼠施以劑量高達 175 毫克/公斤/日的 atorvastatin，或對母大鼠施以高達 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、40 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。

藥劑學特性

儲存

15-30°C 以下

包裝

2-1000 粒鋁箔盒裝

版本: CDS 20130708-2 + TFDA1021402914B-3

藥 商：輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址：新北市淡水區中正東路二段 177 號

製 造 廠：Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH

地 址：Betriebsstätte Freiburg

Mooswaldallee 1, 79090 Freiburg, Germany