



克壓脂膜衣錠5毫克/10毫克

Dualpress F.C. Tablets 5mg/10mg

衛部藥製字 第 059887 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-28

1 性狀

1.1 有效成分及含量

克壓脂 膜衣錠 5毫克/10毫克每錠含：

amlodipine besylate.....5mg

atorvastatin calcium trihydrate (結晶型粉末).....10mg

克壓脂 膜衣錠 5毫克/20毫克每錠含：

amlodipine besylate.....5mg

atorvastatin calcium trihydrate (結晶型粉末).....20mg

1.2 賦形劑

calcium carbonate、microcrystalline cellulose、pregelatinized starch、poloxamer、hydroxypropyl cellulose、croscopovidone、croscarmellose sodium、magnesium stearate、hypromellose、macrogol 6000、titanium dioxide、alcohol和purified water。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

克壓脂 膜衣錠 5毫克/10毫克：白色橢圓形雙凸錠，一面刻有“975”字樣，另一面刻有“SCP”字樣。

克壓脂 膜衣錠 5毫克/20毫克：白色橢圓形雙凸錠，一面刻有“D41”字樣，另一面刻有“SCP”字樣。

2 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。

3 用法及用量

3.1 用法用量

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

AMLODIPINE及ATORVASTATIN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。

AMLODIPINE及ATORVASTATIN的劑量範圍從5mg/10mg至10mg/80mg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AMLODIPINE及ATORVASTATIN。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，AMLODIPINE及ATORVASTATIN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AMLODIPINE及ATORVASTATIN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。倘若臨床上確有需要，也可以更快的速度依照血壓反應調整劑量。

初始治療

AMLODIPINE及ATORVASTATIN不建議用於有高血脂症合併有高血壓或心絞痛病人之起始治療。當開始使用AMLODIPINE及ATORVASTATIN時，其劑量應該根據amlodipine及atorvastatin的個別考量，來決定適當的組合。AMLODIPINE及ATORVASTATIN的成分中amlodipine的最高劑量是10mg每天一次，atorvastatin的最高劑量是80mg每天一次。

替代療法

AMLODIPINE及ATORVASTATIN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AMLODIPINE及ATORVASTATIN，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，AMLODIPINE及ATORVASTATIN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AMLODIPINE及ATORVASTATIN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7交互作用)

AMLODIPINE及ATORVASTATIN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。

AMLODIPINE及ATORVASTATIN也可以安全地與前述藥物一起使用。

AMLODIPINE及ATORVASTATIN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3-羥基-3-甲基戊二醯基輔酶A (3 hydroxy-3 methylglutaryl-coenzyme A, HMG-CoA)還原酶抑制劑及fibrates併用(參閱5.1警語/注意事項，以及7交互作用)。

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40mg(參閱5.1警語/注意事項，與7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)合併授予，atorvastatin的維持劑量不可超過每日20毫克(參閱5.1警語/注意事項，與7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5.1警語/注意事項，與7交互作用)。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全病人

AMLODIPINE及ATORVASTATIN不可用於肝功能不全病人(參閱4禁忌，以及6.6肝功能不全)。

腎功能不全病人

腎功能不全病人無須調整劑量(參閱5.1警語/注意事項)。

使用於老年人

老年病人無須調整劑量。

使用於兒童

針對兒童使用AMLODIPINE及ATORVASTATIN(複方產品)的安全性及有效性尚未做過研究。

4 禁忌

(依文獻記載)

Amlodipine/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酵素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。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

對骨骼肌的影響

服用atorvastatin的病人曾有肌肉疼痛的報告(參閱8.1臨床重要副作用/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。若與會造成全身性atorvastatin濃度上升的藥物(參閱7交互作用與11藥物動力學特性)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。CYP3A4是涉及atorvastatin生物轉化主要的肝臟同工酶(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、HIV/HCV蛋白酶抑制劑、HCV NS5A/NS5B抑制劑、letermovir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(參閱3.1用法用量)。不建議同時使用atorvastatin和fusidic acid，因此在使用fusidic acid治療期間應暫時停用atorvastatin(參閱7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8.1臨床重要副作用/不良反用)。

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骼肌方面的影響。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8.1臨床重要副作用/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；且以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 80mg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

醣化血色素(HbA1c)上升：病人接受HMG-CoA還原酶抑制劑(statin類藥品)治療後，曾有醣化血紅素及/或空腹血漿血糖值上升的情況。建議於用藥前、出現肝損傷之臨床症狀時(如疲勞、食慾減退、體重減輕、右上腹不適、深色尿或黃疸等)、提高劑量、更換藥品品項，或臨床醫師認為需要時監測肝功能。

5.3 操作機械能力

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。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

風險摘要

AMLODIPINE及ATORVASTATIN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。

AMLODIPINE及ATORVASTATIN應於發現懷孕後立即停用(參閱4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80mg MRHD (最高建議人體劑量)產生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-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≥6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癲前症、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風險。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、統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300mg/kg/日和100mg/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300mg/kg時，造成著床後流產增加以及胎兒體重下降。給予兔子母體毒性劑量50和100mg/kg/日時，造成著床後流產增加，給予100mg/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225mg/kg/日atorvastatin的研究顯示，母鼠接受可觀察到母體毒性的劑量225mg/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100mg/kg/日atorvastatin之母鼠，其仔鼠在出生後的21天期間，以及給予225mg/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100mg/kg/日劑量下的滾輪跑步機表現；在225mg/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(100mg/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10mg 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，並未發現致畸胎性或其他胚胎/胎兒毒性的證據。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 10mg/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。

6.2 哺乳

風險摘要

AMLODIPINE及ATORVASTATIN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AMLODIPINE及ATORVASTATIN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。

6.3 有生育能力的女性與男性

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AMLODIPINE及ATORVASTATIN治療期間實施有效避孕。

6.6 肝功能不全

(參閱4.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(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 10mg、

20mg、40mg及80mg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10mg、20mg、40mg及80mg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。大多數病人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。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8.1臨床重要副作用/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禁忌)。

6.8 其他族群

使用於心衰竭病人

一般而言，鈣離子阻斷劑使用於心衰竭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-第四級心衰竭病人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10.1藥理特性-作用機轉)。

7 交互作用

(依文獻記載)

對健康受試者進行之10mg amlodipine和80mg 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, 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 10mg單一劑量與240mL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 100mg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3.1用法用量：其它合併療法與5.1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3.1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是肝臟轉運體的受質(參閱11藥物動力學特性)。

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11藥物動力學特性)。

Cyclosporine是有機陰離子轉運體多肽1B1 (OATP1B1)、OATP1B3、多重抗藥性蛋白1 (MDR1)、乳癌抗藥性蛋白(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3.1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3.1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11藥物動力學特性)。Letermovir會抑制排出轉運體P-醣蛋白、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3.1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。

Elbasvir與grazoprevir是OATP1B1、OATP1B3、MDR1和BCRP抑制劑，會增加atorvastatin的曝露量。須謹慎使用，給予所需最低劑量(參閱3.1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 (500mg，一天四次)或clarithromycin (500mg每天二次)合併投予，會使atorvastatin的血中濃度升高(亦請參閱5.1警語/注意事項：對骨骼肌的影響與7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7交互作用與11藥物動力學特性)。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7交互作用)。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。無發現臨床上有有意義的交互作用(參閱7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5.1警語/注意事項：對骨骼肌的影響與7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7交互作用)。

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7交互作用)。

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5.1警語/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)，應當在有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

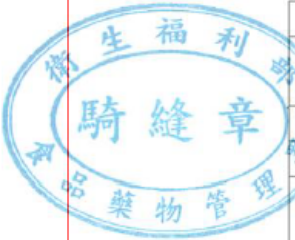
臨床試驗中以atorvastatin併用降血壓藥物和雌激素替代療法時，未有證據顯示臨床上顯著的不良交互作用。尚未進行有關特定藥物的交互作用試驗。

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5.1警語/注意事項，以及7交互作用)。

併用藥物對Atorvastatin之藥物動力學的影響

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 ^b /ritonavir 200毫克 BID ^b ，7天	10毫克SD ^c	9.4	8.6
*Glecaprevir 400毫克QD ^d / Pibrentasvir 120毫克QD ^d ，7天	10毫克QD ^d ， 7天	8.3	22.0
*Telaprevir 750毫克，Q8h ^e 10天	20毫克SD ^c	7.9	10.6
*Elbasvir 50毫克QD ^d /grazoprevir 200毫克QD ^d ，13天	10毫克SD ^c	1.95	4.3
*Boceprevir 800毫克，TID ^d ，7天	40毫克，SD ^c	2.3	2.7
*Simeprevir 150毫克QD ^d ，10天	40毫克SD ^c	2.12	1.70
*Lopinavir 400毫克BID ^b /ritonavir 100毫克BID ^b ，14天	20毫克QD ^d ，4天	5.9	4.7
*Saquinavir 400毫克BID ^b /ritonavir 400毫克BID ^b ，15天	40毫克QD ^d ，4天	3.9	4.3
*Clarithromycin 500毫克BID ^b ，9天	80毫克QD ^d ，8天	4.5	5.4
*Darunavir 300毫克BID ^b /ritonavir 100毫克BID ^b ，9天	10毫克QD ^d ，4天	3.4	2.2
*Itraconazole 200毫克QD ^d ，4天	40毫克SD ^c	3.3	1.20
*Letermovir 480毫克QD，10天 ^g	20毫克SD ^c	3.29	2.17
*Fosamprenavir 700毫克BID ^b /ritonavir 100毫克BID ^b ，14天	10毫克QD ^d ，4天	2.5	2.8
*Fosamprenavir 1400毫克BID ^b ，14天	10毫克QD ^d ，4天	2.3	4.0
*Nelfinavir 1250毫克BID ^b ，14天	10毫克QD ^d ，28天	1.74	2.2
*葡萄柚汁，240毫升QD ^d ^h	40毫克SD ^c	1.37	1.16
Diltiazem 240毫克QD ^d ，28天	40毫克SD ^c	1.51	1.00
Erythromycin 500毫克QID ^d ，7天	10毫克SD ^c	1.33	1.38
Amlodipine 10毫克，單一劑量	80毫克SD ^c	1.18	0.91
Cimetidine 300毫克QID ^d ，2週	10毫克QD ^d ，2週	1.00	0.89
Colestipol 10毫克BID ^b ，28週	40毫克QD ^d ，28週	NA	0.74**
Maalox TC [®] 30毫升QID ^d ，17天	10毫克QD ^d ，15天	0.66	0.67
Efavirenz 600毫克QD ^d ，14天	10毫克，3天	0.59	1.01
*Rifampin 600毫克QD ^d ，7天(合併投藥) [†]	40毫克SD ^c	1.12	2.9
*Rifampin 600毫克QD ^d ，5天(分開投藥) [†]	40毫克SD ^c	0.20	0.60
*Gemfibrozil 600毫克BID ^b ，7天	40毫克SD ^c	1.35	1.00
*Fenofibrate 160毫克QD ^d ，7天	40毫克SD ^c	1.03	1.02

^a代表治療比例(併用藥物加上atorvastatin相較於atorvastatin單一治療)。
^b臨床意義請參閱5.1警語/注意事項，以及7交互作用
^c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(AUC比例最高達2.5)及(或)C_{max}升高現象(C_{max}比例最高達1.71)的報告。
^d比例係依據投藥後8-16小時所取得之單一樣本
^e鑑於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。
^fSaquinavir/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。
^g每天一次 ^h每天兩次 ⁱ單一劑量 ^j每天三次 ^k每天四次 ^l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 ^a , 15天	Antipyrine, 600毫克SD ^c	1.03	0.89
80毫克QD ^a , 10天	# Digoxin 0.25毫克QD ^a , 20天	1.15	1.20
40毫克QD ^a , 22天	口服避孕藥QD ^a , 2個月		
	- norethindrone 1毫克 - ethinyl estradiol 35微克	1.28 1.19	1.23 1.30
10毫克SD ^c	Tipranavir 500毫克 BID ^b /ritonavir 200 毫克BID ^b , 7天	1.08	0.96
10毫克QD ^a , 4天	Fosamprenavir 1400毫克BID ^b 14天	0.73	0.82
10毫克QD ^a , 4天	Fosamprenavir 700毫克BID ^b /ritonavir 100毫克BID ^b , 14天	0.99	0.94

^a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7交互作用。
^a每天一次^b每天兩次^c單劑量

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/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。

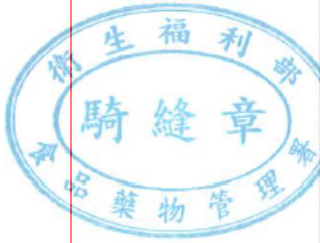
Amlodipine的經驗

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、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

罕見的不利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	不良反應
神經系統疾病	頭痛、頭暈
血管疾病	血管擴張
呼吸、胸腔及縱膈疾病	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 2.5mg組7.2%、amlodipine 5mg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)中位治療期間為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。

8.3 上市後經驗

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)可能有關係。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)。

9 過量

(依文獻記載)

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11藥物動力學特性：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 10mg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。

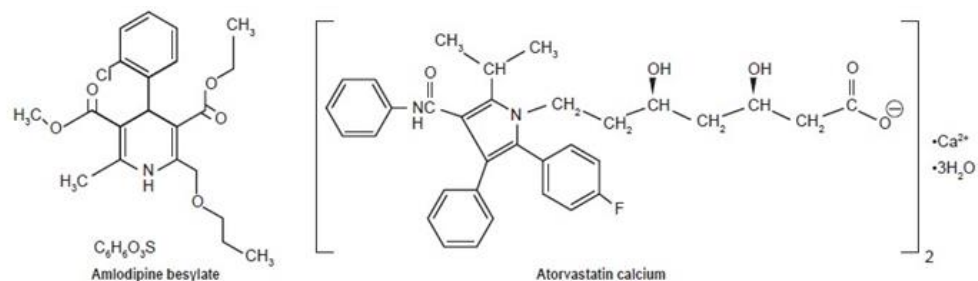
10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

Amlodipine/atorvastatin的成分amlodipine besylate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, benzenesulfonate，實驗式為C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S。

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(C₃₃H₃₄FN₂O₅)₂Ca · 3H₂O。Amlodipine besylate和atorvastatin calcium的結構式如下：



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(5/10mg、10/10mg、5/20mg、10/20mg、5/40mg、10/40mg、5/80mg或10/80mg)、與單獨使用amlodipine (5mg或10mg)、單獨使用atorvastatin (10mg、20mg、40mg、或80mg)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AMLODIPINE及ATORVASTATIN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¹之療效

參數/分析		ATO ⁰ 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML ⁰ 0 mg	平均變化(mmHg)與安慰劑之差距(mmHg)	-3.0	-4.5	-6.2	-6.2	-6.4
		-	-1.5	-3.2	-3.2	-3.4
AML 5 mg	平均變化(mmHg)與安慰劑之差距(mmHg)	-12.8	-13.7	-15.3	-12.7	-12.2
		-9.8	-10.7	-12.3	-9.7	-9.2
AML 10 mg	平均變化(mmHg)與安慰劑之差距(mmHg)	-16.2	-15.9	-16.1	-16.3	-17.6
		-13.2	-12.9	-13.1	-13.3	-14.6

¹血壓 ⁰Atorvastatin ⁰Amlodipine

合併治療降低舒張壓²之療效

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

²血壓 ⁰Atorvastatin ⁰Amlodipine

合併治療降低LDL-C³之療效 (百分比變化)

參數/分析		ATO ⁰ 0 mg	ATO 10 mg	ATO 20 mg	ATO 40 mg	ATO 80 mg
AML ⁰ 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

³低密度脂蛋白膽固醇 ⁰Atorvastatin ⁰Amlodipine

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17.1mmHg，舒張壓平均降低9.6mmHg，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：<140/90mmHg及<160mg/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：<140/90mmHg及<130mg/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：<130/85mmHg及<100mg/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 10mg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 (5-10mg)(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 (4-8mg)，以及atenolol組可加上

bendroflumethiazide potassium (1.25-2.5mg)。二組之第三線治療均為doxazosin控釋劑型(GITS)(4-8mg)。

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 (不含無症狀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)、視網膜血管阻塞、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/-17.7mmHg相較於-25.7/-15.6mmHg)，且SBP和DBP的兩組間差異p值均<0.001。

盎格魯-斯堪的那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<6.5mmol/L (251mg/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<140/90mmHg，糖尿病病人者<130/80mmHg)，且分配至每天接受atorvastatin 10mg (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 ^c	26%	89相較於119	0.0332

^a冠心病。
^b心肌梗塞
^c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)，但仍觀察到相對風險降低26%的有利趨勢。

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值<0.01。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/-15.6mmHg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。

10.2 藥效藥理特性

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)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，臨床上顯示在服藥後的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、無左主冠狀動脈疾病，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(5-10mg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。

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，針對輕度至中度高血壓，比較以藥物：amlodipine 2.5mg至10mg/天(鈣離子通道阻斷劑)或lisinopril 10mg至40mg/天(ACE抑制劑)和以thiazide利尿劑chlorthalidone 12.5至25mg/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 <35mg/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(RR0.98；95% CI 0.90-

1.07; $p=0.65$)。此外，含amlodipine治療和含chlorthalidone治療之間也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。

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-第四級心衰竭病人為研究對象，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3.1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 (10-80mg)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的影響。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72mg/dL、147mg/dL、48mg/dL、139mg/dL，安慰劑組則分別為135mg/dL、217mg/dL、46mg/dL及187mg/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「Amlodipine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 160mg/dL和TG \leq 600mg/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%)或巨量白蛋白尿(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 10mg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

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。

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 80mg和pravastatin 40mg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 80mg ($n=2,365$)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 80mg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)。非致命出血性中風的發生率是以atorvastatin組(38例非致命出血性中風)顯著高於安慰劑組(16例非致命出血性中風)。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 80mg/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 80mg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 80mg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 10mg/日完成一項8週開放性導入期後達到目標LDL-C濃度 $<130\text{mg/dL}$ 的10,001位受試者(94%為白種人，81%為男性，38% ≥ 65 歲)，評估atorvastatin 80mg/日相較於atorvastatin 10mg/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 10mg/日或80mg/日，追蹤期間中位數為4.9年。在atorvastatin 80mg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73mg/dL、145mg/dL、128mg/dL、98mg/dL和47mg/dL，在atorvastatin 10mg治療期間則分別為99mg/dL、177mg/dL、152mg/dL、129mg/dL和48mg/dL。

Atorvastatin 80mg/日治療可顯著降低MCVE發生率(80mg/日組434例事件，10mg/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 80mg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)
	n	%	N	%	
主要評估指標*					
第一次重大心血管指標	548	10.9	434	8.7	0.78 (0.69, 0.89)
主要評估指標組成部分					
非致死性、非程序相關MI	308	6.2	243	4.9	0.78 (0.66, 0.93)
中風(致死性和非致死性)	155	3.1	117	2.3	0.75 (0.59, 0.96)
次要評估指標**					
第一次因CHF住院	164	3.3	122	2.4	0.74 (0.59, 0.94)
第一次CABG或其他冠狀動脈血管成形手術 ^b	904	18.1	667	13.4	0.72 (0.65, 0.80)
第一次記錄的心絞痛指標 ^b	615	12.3	545	10.9	0.88 (0.79, 0.99)

^a atorvastatin 80 mg : atorvastatin 10 mg
^b其他次要指標組成
^cMCVE = 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
^d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

治療組間在所有原因死亡率未表現出顯著差異：atorvastatin 10mg/日組282例(5.6%)，atorvastatin 80mg/日組284例(5.7%)。Atorvastatin 80mg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 10mg治療組。Atorvastatin 80mg組發生非心血管死亡的受試者比例高於atorvastatin 10mg治療組。

在以積極降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 80mg/日與simvastatin 20mg/日至40mg/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121.5mg/dL；76%正在接受statin療法。在此項未進行導入期的前瞻性、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 80mg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、145mg/dL、115mg/dL、45mg/dL和100mg/DI，在simvastatin 20mg至40mg治療期間則分別為105mg/dL、179mg/dL、142mg/dL、47mg/dL和132mg/dL。

治療組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 80mg/日組411例(9.3%)，simvastatin 20mg至40mg/日組463例(10.4%)，HR 0.89；95%CI 0.78，1.01；p=0.07。

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

10.3 臨床前安全性資料

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2.5mg 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/m²計算，小鼠的用量類似臨床最高建議劑量10mg，而大鼠的用量約為臨床最高建議劑量10mg的2*倍)接近小鼠的最大耐受劑量，但大鼠不然。

Atorvastatin研究：Atorvastatin對大鼠沒有致癌性，所使用的最高劑量以mg/kg體重計算，比人體最高劑量(80mg/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-鳥嘌呤磷醯基核甘轉換酵素(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(交配前公鼠服用64天，母鼠服用14天)，在高達10mg amlodipine/kg天之劑量下(以mg/m²計算，是人體最高建議劑量10mg/天的8倍*)，對生育力沒有影響。

*以病人體重為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。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

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21L/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3.1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P4503A4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7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甘酸化(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%。

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C_{max}大約增加16倍，AUC大約增加11倍(參閱4禁忌)。

腎功能不全(參閱3.3特殊族群用法用量)

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，C_{max}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，C_{max}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 0.17mg/kg之平均每天劑量。體重中位數為45kg的男性和女性受試者廓清率分別為23.7 L/h和17.6 L/h。此範圍近似於70kg成人的公佈估計值24.8 L/h。一位45kg病人的平均分布體積估計值為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準期LDL-C > 4 mmol/L的Tanner第1期(N=15)和Tanner ≥ 2 期(N=24)兒童病人(6-17歲)分別每天口服一次atorvastatin 5或10mg咀嚼錠或10或20mg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。

12 臨床試驗資料

目前尚無資訊

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000粒Alu-Alu鋁箔盒裝

13.2 效期

如外包裝所示

13.3 儲存條件

25°C以下

製造廠

生達化學製藥股份有限公司二廠 台南市新營區開元路154號

藥商

生達化學製藥股份有限公司二廠 台南市新營區開元路 1 5 4 號