

# 脂必妥膜衣錠 2毫克

## Pitavol F.C. TABLETS 2mg (Pitavastatin Calcium)

衛部藥製字第 058078 號 ( GMP G-12092 )

### 處方資訊重點摘要

本重點摘要未包含如何安全有效使用 Pitavol 的所有相關資訊。請詳見 Pitavol 的完整處方資訊。

#### 適應症及用途

Pitavol 為 HMG-CoA (3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A) 還原酶抑制劑，用於原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常，本品應作為飲食控制之輔助療法。

#### 使用限制(1.2):

- 在上市前臨床試驗中，Pitavol 每日一次劑量超過 4mg 時會增加罹患嚴重肌肉病變(myopathy)的風險。Pitavol 每日單次劑量請勿超過 4mg。
- Pitavol 對心血管疾病發病率及死亡率的影响尚未確立。
- 未曾研究 Pitavol 使用於嚴重腎功能不全(腎絲球濾過率 $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )但尚未接受血液透析的患者。此類患者不可使用 Pitavol。
- 未曾研究併用蛋白酶抑制劑複合製劑 lopinavir/ritonavir。Pitavol 不可與該蛋白酶抑制劑複合製劑併用。
- 未曾研究 Pitavol 使用於 Fredrickson 第 I、III 及 V 型血脂異常的患者。

#### 用法用量

#### 本藥須由醫師處方使用。

- 成人每日 1 次，於晚餐後口服 Pitavol 1~2mg。劑量可依年齡、症狀作適當增減，LDL-低密度膽固醇值(LDL-C)降幅不足時可調升劑量，每日最高服用劑量為 4mg。
- 輕、中度腎功能不全(腎絲球濾過率 30 至 $<80\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )及正接受血液透析的末期腎臟病:起始劑量為每日一次 1mg，最高劑量為每日一次 2mg(2.2)。

#### 劑型·劑量

- 2mg 膜衣錠。

#### 禁忌

- 已知對本產品成份過敏者(4)
- 活動性肝病，可能包括不明原因的肝轉胺酶持續上升情形(4)
- 孕婦或可能懷孕的婦女(4、8.1)
- 授乳婦(4、8.2)
- 併用 cyclosporine 者(4、7.1、11.3)

#### 警語及注意事項

- **對骨骼肌的影響(如肌肉病變及橫紋肌溶解症):**風險增加程度具劑量依存性，並與高齡( $>65$  歲)、腎功能不全、甲狀腺機能低下治療不足及合併使用 fibrate 類藥物相關。患者應立即告知醫師不明原因的肌肉疼痛、觸痛、虛弱無力情形，若病徵或症狀出現則停用 Pitavol (5.1)
- **肝臟酵素異常現象及監測:**可能會有不明原因的肝轉胺酶持續上升現象。在治療前及治療中監測肝臟酵素(5.2)

#### 不良反應

- 最常出現的不良反應為肌肉疼痛、背痛、腹瀉、便秘及四肢疼痛。(6)

#### 藥物交互作用

- **Lopinavir / Ritonavir:**此複合製劑不可與 Pitavol 併用(1.2、7.2)
- **Erythromycin:**併用時會增加 Pitavastatin 暴露量。限制 Pitavol 劑量每日一次 1mg (2.3、7.3)
- **Rifampin:**併用時會增加 Pitavastatin 暴露量。限制 Pitavol 劑量每日一次 2mg (2.4、7.4)
- **Fibrate:**併用 fibrate 類藥物會增加骨骼肌肉不良作用的風險(5.1、7.5)

#### 特殊族群的用藥

- **兒童之用藥:**安全性及有效性尚未確立。(8.3)
- **腎功能不全者:**對於輕度與中度腎功能不全患者和正在接受血液透析的患者，限制 Pitavol 起始劑量為每日 1mg，Pitavol 最高劑量為每日 2mg(2.2、8.5)。未曾研究 Pitavol 使用於嚴重腎功能不全(腎絲球濾過率 $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )但尚未接受血液透析的患者。Pitavol 不可用於此類患者(5.1、8.5)

### 完整處方資料

#### 1. 適應症及用途

對需要調節血脂狀態的患者，藥物治療應為多重風險因子療法的其中一個要素。僅在以飲食控制飽和脂肪及膽固醇的攝取和其他非藥物方式仍不足時，方能輔以血脂調節藥物。

##### 1.1 原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常。

##### 1.2 使用限制:

在上市前臨床試驗中，Pitavol 每日一次劑量超過 4mg 時會增加罹患嚴重肌肉病變(myopathy)的風險。Pitavol 每日單次劑量請勿超過 4mg。

Pitavol 對心血管疾病發病率及死亡率的影响尚未確立。

未曾研究 Pitavol 使用於嚴重腎功能不全(腎絲球濾過率 $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ )但尚未接受血液透析的患者。此類患者不可使用 Pitavol。未曾研究併用蛋白酶抑制劑複合製劑 lopinavir/ritonavir。Pitavol 不可與該蛋白酶抑制劑複合製劑併用。

未曾研究 Pitavol 使用於 Fredrickson 第 I、III 及 V 型血脂異常的患者。

#### 2. 用法用量

##### 2.1 一般用藥資訊

#### 本藥須由醫師處方使用。

成人每日一次，於晚餐後口服 Pitavol 1~2mg。劑量可依年齡、症狀作適當增減，LDL-低密度膽固醇值(LDL-C)降幅不足時可調升劑

量，每日最高服用劑量為 4mg。

## 2.2 腎功能不全患者的投藥劑量

輕、中度腎功能不全(腎絲球濾過率 30 至 <80mL/min/1.73m<sup>2</sup>)及正接受血液透析的末期腎臟病的患者，Pitavol 起始劑量應為每日一次 1mg，最高劑量為每日一次 2mg。Pitavol 不可用於有嚴重腎功能不全(腎絲球濾過率 <30mL/min/1.73m<sup>2</sup>)但尚未接受血液透析的患者。

## 2.3 併用 Erythromycin

服用 Erythromycin 的患者，Pitavol 每日單次劑量不可超過 1mg〔見藥物交互作用(7.3)〕。

## 2.4 併用 Rifampin

服用 Rifampin 的患者，Pitavol 每日單次劑量不可超過 2mg〔見藥物交互作用(7.4)〕。

## 3. 主成分

每錠膜衣錠含:Pitavastatin Calcium.....2mg

## 4. 禁忌

Pitavol 在下述狀況時禁止使用:

- 已知對本產品任何成份過敏的患者。曾有報告顯示 Pitavol 之過敏反應包括皮疹、搔癢症及蕁麻疹〔見不良反應(6.1)〕
- 活動性肝病患者，包含有不明原因的肝轉胺酶持續上升者〔見警語與注意事項(5.2)、特殊族群的投藥(8.6)〕
- 孕婦或可能懷孕的婦女。因為 HMG-CoA 還原酶抑制劑會減少膽固醇的合成，並可能減少其他由膽固醇衍生之生物活性物質的合成。因此孕婦使用 Pitavol 可能會對胎兒造成傷害。另外，懷孕期間給予本藥並無顯著助益，對孕婦的安全性也尚未確立。若患者在服用本藥期間懷孕，應告知患者藥物對胎兒的潛在危害，以及懷孕期間持續服藥缺乏已知的臨床助益〔見特殊族群的用藥(8.1)及非臨床毒理學(12.2)〕。
- 授乳中的母親。動物試驗證實 Pitavol 會進入母乳中。由於 HMG-CoA 還原酶抑制劑可能造成哺乳中嬰兒的嚴重不良反應，因此 Pitavol 如同其他的 HMG-CoA 還原酶抑制劑，禁止用於孕婦及授乳中的母親〔見特殊族群的用藥(8.2)及非臨床毒理學(12.2)〕。
- 併用 cyclosporine 者〔見藥物交互作用(7.1)及臨床藥理學(11.3)〕。

## 5. 警語與注意事項

### 5.1 對骨骼肌肉的影響

曾有報告顯示，HMG-CoA 還原酶抑制劑(包含 Pitavol)引發肌肉病變及橫紋肌溶解症，伴隨肌球蛋白尿(myoglobinuria)及繼發急性腎衰竭的案例。這些風險可能發生在任何劑量，但具劑量依存性而會隨劑量增加而升高。

Pitavol(pitavastatin)應慎用於具有肌肉病變潛在因子的患者。這些因子包含高齡(>65 歲)、腎功能不全、甲狀腺機能低下。發生肌肉病變的風險也可能因合併使用 fibrate 類藥物或降血脂藥 niacin 而增加。Pitavol 應慎用於腎功能不全患者、高齡患者，或在與 fibrate 類藥物或降血脂藥 niacin 合併使用時亦須特別留意。〔見藥物交互作用(7.6)、特殊族群的用藥(8.4、8.5)及臨床藥理學(11.3)〕。

若肌酸酐激酶(CK)濃度顯著升高、或是懷疑或經確診發生肌肉病變時，應停用 Pitavol。

當患者出現可能與肌肉病變或由橫紋肌溶解症繼發腎衰竭(如敗血症、低血壓、脫水、重大手術、創傷、或者有嚴重的代謝、內分泌或電解質失調、或未控制的癲癇)相關之急性、嚴重症狀時，應暫停服用 Pitavol。應告知所有患者若出現不明原因的肌肉疼痛、觸痛、虛弱無力時，尤其是伴隨發燒或乏力者，應立即告知醫師。

### 5.2 肝臟酵素異常現象及監測

HMG-CoA 還原酶抑制劑(包含 Pitavol)的使用曾發生肝轉胺酶(天門冬胺酸轉胺酶〔aspartate aminotransferase,AST〕或血清麩胺酸草醯乙酸轉胺酶〔serum glutamic-oxaloacetic transaminase〕或丙氨酸氨基轉移酶〔alanine aminotransferase,ALT〕或血清丙氨酸轉胺酶〔serum glutamic-pyruvic transaminase〕的上升。大部份的案例均為短暫性上升，或者在繼續服藥或短暫停藥後即有改善。在以安慰劑對照之第 2 期試驗中，安慰劑、Pitavol1mg 或 Pitavol2mg 組均未出現 ALT 正常值上限 3 倍的狀況。202 名患者中 1 名(0.5%)服用 Pitavol4mg 者後出現 ALT 正常值上限 3 倍現象。

建議在療程開始、第 12 週、調升劑量前和調升劑量後第 12 週時，檢測肝臟酵素，之後並定期檢測(如每半年一次)。

肝轉胺酶上升的病患應持續監測至異常現象解除。若 ALT 或 AST 在正常值上限 3 倍以上現象持續，則建議停用 Pitavol 或調降劑量。

如同其他的 HMG-CoA 還原酶抑制劑，Pitavol 應慎用於大量飲酒的患者。若罹患活動性肝臟疾病(含肝轉胺酶因不明原因持續上升者)，應禁用 Pitavol〔見禁忌(4)〕。

## 6. 不良反應

下列的嚴重不良反應在仿單的其他章節有詳細說明:

- 橫紋肌溶解症伴隨肌球蛋白尿及急性腎衰竭和肌肉病變(包含肌炎)〔見警語與注意事項(5.1)〕。
- 肝臟酵素異常現象〔見警語與注意事項(5.2)〕。

在 10 項對照性臨床試驗及 4 項後續的開放性延伸(open-label extension)試驗中，4,798 名患者中有 3,291 名每日服用 1mg 到 4mg 的 pitavastatin。Pitavastatin 的平均連續暴露量(1mg 到 4mg)為 36.7 週(中位數 51.1 週)。患者平均年齡為 60.9 歲(範圍:18-89 歲)，性別分布為 48%男性及 52%女性。約有 93%的患者為白種人，7%為亞洲/印度人，0.2%為非裔美國人，0.3%為西班牙裔及其他人種。

### 6.1 臨床試驗經驗

由於 Pitavol 的臨床試驗有多種試驗設計及針對不同的試驗族群，因此 Pitavol 臨床試驗所觀察到的不良反應發生率無法直接與其他的 HMG-CoA 還原酶抑制劑相較，且可能無法反映臨床實務上觀察到的不良反應發生率。

表 1 為在對照性臨床試驗有 ≥2.0%患者出現的不良反應，且發生率大於或等於安慰劑者。試驗中患者用藥之療程達 12 週。

表 1. Pitavol 的短期對照性臨床試驗中發生率 ≥2.0% 且大於安慰劑組的不良反應\*

不良反應*	安慰劑 N=208	Pitavol 1mg N=309	Pitavol 2mg N=951	Pitavol 4mg N=1540
背痛	2.9%	3.9%	1.8%	1.4%
便秘	1.9%	3.6%	1.5%	2.2%
腹瀉	1.9%	2.6%	1.5%	1.9%
肌肉疼痛	1.4%	1.9%	2.8%	3.1%
四肢疼痛	1.9%	2.3%	0.6%	0.9%

\*不良反應名稱依 MedDRA 建議名稱。

其他在臨床試驗通報的不良反應有關節痛、頭痛、流感及鼻咽炎。

亦曾通報下述實驗檢查值異常:肌酸肝磷酸激酶、轉氨酶、鹼性磷酸酶、膽紅素和葡萄糖值上升。

在對照性臨床試驗及其開放性延伸試驗中,經 pitavastatin 治療的患者中有 3.9%(1mg)、3.3%(2mg)及 3.7%(4mg)因不良反應而停藥。導致停藥的不良反應中,最常見的是:肌酸肝磷酸激酶上升(0.6%/4mg)及肌肉疼痛(0.5%/4mg)。

曾有報告顯示 Pitavol 的過敏反應包括皮疹、瘙癢症及蕁麻疹。

## 6.2 日本臨床試驗經驗

在取得上市許可前所進行的臨床試驗 886 例病例中,有 197 例(22.2%)被認為發生不良反應,主觀與客觀症狀有 50 例(5.6%),主要症狀為腹痛、發疹、倦怠感、麻痺、搔癢等。與臨床檢查值相關之不良反應有 167 例(18.8%),主要症狀為γ-GTP(上昇)、CK(CPK)上昇、血清 ALT(GPT)上昇及血清 AST(GOT)上昇等。

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

### 重大不良反應

- 橫紋肌溶解症(發生頻率不明):特徵包括肌肉疼痛、無力感、CK(CPK)上昇、血液及尿液中肌紅素上昇等。且有可能發現伴隨急性腎衰竭等嚴重腎功能障礙,此時應立即停藥。
- 肌肉病變(myopathy)(發生頻率不明):可能導致肌肉病變,若發生包括肌肉疼痛、壓痛及明顯 CK(CPK)上昇時應立即停藥。
- 肝功能障礙、黃疸(發生頻率低於 0.1%):可能會導致肝功能障礙、黃疸並伴隨明顯 AST(GOT)、ALT(GPT)上昇,應定期進行肝功能檢查,若判定為異常時需立即停藥並作適當處置。
- 血小板減少(發生頻率不明):可能會導致血小板的減少,須定期進行血液檢查,若判定為異常時需立即停藥並作適當處置。
- 間質性肺炎(發生頻率低於 0.1%):可能發生間質性肺炎,若出現發燒、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 光異常等徵兆時,需立即停藥並作適當處置,例如給予腎上腺皮質類固醇。

### 其他不良反應

	0.1%~低於 2.0%	低於 0.1%	發生頻率不明
過敏症狀 <sup>註1)</sup>	發疹、搔癢	蕁麻疹	紅斑
消化器官	乾嘔、噁心、胃部不適、下痢	口渴、消化不良、腹痛、腹部膨脹、便秘、口內炎、嘔吐、食慾不振、舌炎	
肝臟 <sup>註2)</sup>	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP 上昇、ALP 上昇、LDH 上昇	膽紅素上昇、膽鹼酯酶上昇	
腎臟		頻尿、BUN 上昇、血清肌酸酐上昇	
肌肉 <sup>註3)</sup>	CK(CPK)上昇、肌肉疼痛、無力感	肌肉痙攣	
神經系統	頭痛、頭重感、麻痺、目眩	緊繃、嗜睡、失眠	
血液	貧血	血小板減少、顆粒性白血球減少、白血球減少、嗜酸性白血球減少、白血球增加、球蛋白上昇、庫姆氏試驗陽性	
內分泌	睪固酮低下	皮質醛酮低下、皮質醛酮上昇、ACTH 上昇、皮脂醇上昇	
其他	倦怠感、抗核抗體陽性	心悸、疲勞感、皮膚疼痛、關節痛、浮腫、視力模糊、眼花、耳閉感、尿潛血、尿酸値上昇、血清 K 値上昇、血清 P 値上昇、味覺異常。	

<sup>註1)</sup>有此狀況時,需停藥。

<sup>註2)</sup>於充份觀察後若判定為異常時,需停藥並做適當處置。

<sup>註3)</sup>可能是橫紋肌溶解症之前兆,應充份觀察並於必要時停藥。

不良反應發生頻率為取得上市許可時與上市後使用成績調查研究之合計結果。

## 7. 藥物交互作用

### 7.1 Cyclosporine

Cyclosporine 會大幅增加 pitavastatin 的暴露量。因此禁止將 Cyclosporine 與 Pitavol 併用〔見禁忌(4)及臨床藥理學(11.3)〕。

### 7.2 Lopinavir/Ritonair

由藥動學特性類似於 pitavastatin 的 HMG-CoA 還原酶抑制劑相關資料可知,Pitavol 併用蛋白酶抑制劑複合製劑 lopinavir/ritonavir 會大幅增加 pitavastatin 的暴露量。因此 Pitavol 不可與該蛋白酶抑制劑複合製劑併用〔見使用限制(1.2)〕。

### 7.3 Erythromycin

Erythromycin 會大幅增加 pitavastatin 的暴露量。若患者服用 erythromycin,則 Pitavol 每日單次劑量不得超過 1mg〔見用法用量(2.3)及臨床藥理學(11.3)〕。

### 7.4 Rifampin

Rifampin 會大幅增加 pitavastatin 的暴露量。若患者服用 rifampin,則 Pitavol 每日單次劑量不得超過 2mg〔見用法用量(2.4)及臨床藥理學(11.3)〕。

### 7.5 Fibrate 類藥物

目前已知在使用 HMG-CoA 還原酶抑制劑治療時,若併用 fibrate 類藥物會增加發生肌肉病變的風險,因此在併用 Pitavol 與 gemfibrozil 或其他 fibrate 類藥物時須特別謹慎〔見警語及注意事項(5.1)及臨床藥理學(11.3)〕。

### 7.6 Niacin

Pitavol 與 niacin 併用時可能影響骨骼肌的風險性會增加;此時若須合併使用應考慮降低 Pitavol 劑量〔見警語及注意事項(5.1)〕。

### 7.7 Warfarin



Pitavol(pitavastatin)與 R-及 S-warfarin 間並無顯著的藥物動力學交互作用。長期服用 warfarin 的患者在使用 Pitavol 治療時，並未對凝血酶原時間(prothrombin time, PT)及國際標準比(international normalized ratio, INR)有顯著的影響(見臨床藥理學(11.3))。但服用 warfarin 的患者開始使用 pitavastatin 治療後，應監測其 PT 及 INR 的變化。

## 8. 特殊族群的用藥

### 8.1 懷孕

#### 致畸胎效應：孕婦用藥分級 X

Pitavol 禁用於孕婦或可能懷孕的婦女。在正常懷孕時，血清膽固醇及 TG 會增加，而膽固醇產物是胎兒發育的必要物質。動脈粥狀硬化是一種慢性過程，而在懷孕期間停用降血脂藥，長期來看應該對原發性高脂血症的治療成果影響甚微(見禁忌(4))。雖尚未有充份及良好對照的試驗探討 Pitavol 對孕婦的影響，然而，曾有罕見之子宮內暴露 HMG-CoA 還原酶抑制劑造成先天性異常的報告。審視約 100 名服用其他 HMG-CoA 還原酶抑制劑進行前瞻性追蹤懷孕的婦女，其先天性異常、自然流產及死胎的發生率均未超過一般大眾的發生率。但該試驗僅能排除先天性異常較背景值增加三到四倍的風險。這些案例中有 89%是在懷孕前開始投藥，而在確定懷孕後的第一產程(懷孕期間前三個月)內即停藥。生殖毒性試驗證實，在大鼠的妊娠期間授予單一劑量的 pitavastatin 1mg/kg/day 後，藥物會通過大鼠胎盤，並以 $\leq 36\%$ 母體血漿濃度在胚胎組織內發現。

針對懷孕大鼠進行胚胎發育試驗，在其器官形成期經口灌以 3、10、30mg/kg/day 的 pitavastatin。在 3mg/kg/day 的劑量時未觀察到不良作用，依 AUC 其全身暴露量為人體使用 4mg/day 時全身暴露量的 22 倍。

另一項胚胎發育試驗是針對懷孕兔子，在其器官形成期經口灌以 0.1、0.3、1mg/kg/day 的 pitavastatin。所有的測試劑量均觀察到母體毒性，包括體重下降及流產(依 AUC 其全身暴露量為人體使用 4mg/day 時全身暴露量的 4 倍)。

針對懷孕大鼠進行產前/產後(perinatal/postnatal)試驗，在其器官形成期至斷奶期經口灌以 0.1、0.3、1、3、10、30mg/kg/day 的 pitavastatin，結果所有劑量均具母體毒性，其中包括 $\geq 0.3\text{mg/kg/day}$ 時的死亡率及泌乳障礙，進而降低了各劑量組的新生兒存活率(依 AUC 其全身暴露量 0.1mg/kg/day 相當於人體使用 4mg/day 時全身暴露量的 1 倍)。

孕婦使用 Pitavol 可能會對胚胎造成傷害。若患者在服用 Pitavol 期間懷孕，應告知患者藥物對胎兒的潛在危害，以及懷孕期間持續服藥缺乏已知的臨床助益。

### 8.2 授乳婦

目前未知 pitavastatin 是否會排至人體母乳中，但已證實其他同類型藥物之其中一種會有微量排至母乳。大鼠實驗證實 pitavastatin 會排至乳汁中。由於同類型藥物之其中一種會排至母乳，且 HMG-CoA 還原酶抑制劑有可能造成哺乳嬰兒的嚴重不良反應，因此應告知需要以 Pitavol 治療的婦女不可進行哺乳或應停用 Pitavol(見禁忌(4))。

### 8.3 兒童之用藥

Pitavol 對兒童患者的安全性及有效性尚未確立。

### 8.4 高齡者之用藥

在 2,800 名隨機分配服用 1mg~4mg Pitavol(pitavastatin)的對照性臨床試驗中，有 1,209(43%)為 65 歲以上的患者。在年長及年輕患者間並未觀察到療效或安全性上有顯著差異。但無法排除有些年長患者敏感性較高。

### 8.5 腎功能不全

輕、中度腎功能不全(腎絲球濾過率 30 至 $<80\text{mL/min/1.73m}^2$ )及正接受血液透析的末期腎臟病的患者，Pitavol 起始劑量應為每日一次 1mg，最高劑量為每日一次 2mg(見用法用量(2.2)及臨床藥理學(11.3))。

### 8.6 肝功能不全

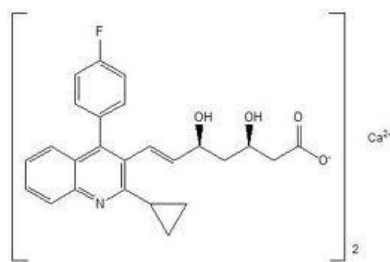
Pitavol 禁用於活動性肝病者(包括不明原因的肝轉胺酶持續上升者)。

## 9. 過量

針對服用過量 pitavastatin 目前並無已知的特定治療方式。若發生過量服藥情形時，應對患者施予症狀療法，並視需要開始支持性措施。由於 pitavastatin 的蛋白結合率高，因此血液透析很可能沒有效益。

## 10. 說明

Pitavol(pitavastatin)是 HMG-CoA 還原酶的一種抑制劑。為人工合成的口服降血脂藥物。Pitavastatin 的化學名為(+)-monocalcium bis { (3R,5S,6E) -7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-3-quinolyl]-3,5-dihydroxy-6-heptenoate }。化學結構式為：



Pitavastatin 的分子式為  $\text{C}_{50}\text{H}_{46}\text{CaF}_2\text{N}_2\text{O}_8$ ，分子量為 880.98。Pitavastatin 為無味且白色至淡黃色外觀的粉末。可完全溶於吡啶、氯仿、稀鹽酸及四氫呋喃，可溶於乙二醇，難溶於辛醇，微溶於甲醇，在水或乙醇中溶解度極低，不溶於乙腈及乙醚中。Pitavastatin 具吸濕性且在光照下有輕微的不穩定性。

## 11. 臨床藥理學

### 11.1 作用機轉

HMG-CoA 還原酶為合成膽固醇相關的速率決定酵素，Pitavastatin 可競爭性抑制該還原酶，經由對受體的競爭性而能抑制在肝臟的膽固醇合成作用。結果 LDL-受體之表現增加，LDL 由血液傳至肝臟中的過程因而加速，進而降低血漿總膽固醇濃度。膽固醇在肝臟的合成作用持續受抑制，更進一步降低了極低密度脂蛋白的濃度。

### 11.2 藥效學

在一項對 174 名健康受試者的隨機、雙盲、安慰劑對照、四組並行、活性藥物(moxifloxacin)對照試驗中，Pitavol 每日劑量高達 16mg 時(每日最大建議量的 4 倍)，仍未具相關臨床意義之 QTc 間隔延長及心跳速率變化。

### 11.3 藥物動力學

**吸收:** Pitavastatin 在口服給藥後約 1 小時可達最高血漿濃度。每日服用單一劑量的 Pitavol 1~24mg 時， $C_{\text{max}}$  及  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$  均大致隨劑量增加而等比例上升。Pitavastatin 口服液的絕對生體可用率約 51%。與高脂食品(脂肪含量 50%)一同服用 Pitavol 可降低 Pitavastatin  $C_{\text{max}}$  至 43%但未明顯減少 Pitavastatin AUC。Pitavastatin 的  $C_{\text{max}}$  及 AUC 在傍晚或早上服藥並無明顯差異。服用 4mg Pitavastatin 的健康受

試者中，傍晚服藥者的 LDL-C 自基期改變之程度略高於早上服藥者。Pitavastatin 在小腸吸收但在大腸吸收量極低。  
**分佈:**超過 99% 的 Pitavastatin 會與人體血漿的蛋白質結合，但以白蛋白及  $\alpha$  1-酸性糖蛋白( $\alpha$  1-acid glycoprotein)為主，且平均分佈體積約 148L。Pitavastatin 及/或其他代謝物與血液細胞之關連性極微。

**代謝:** Pitavastatin 少量由 CYP2C9 代謝，更少部份是由 CYP2C8 代謝。在人體血漿中主要的代謝物為 lactone，經由酯類的 Pitavastatin glucuronide 結合尿苷 5' -二磷酸酯(uridine 5' -diphosphate [ UDP ])葡萄糖醛酸基轉移酶(glucuronosyltransferase UGT1A3 及 UGT2B7)而形成。

**排泄:**在 7 天內大約平均 15% 具放射性的口服單劑 32mg<sup>14</sup>C 標定的 Pitavastatin 由尿液排出，而 79% 由糞便排出。平均血漿排除半衰期約為 12 小時。

**種族:**在藥物動力學試驗中，黑人或非裔美國人之健康受試者其 Pitavastatin C<sub>max</sub> 及 AUC 較白種人的健康受試者分別低 21 及 5%。比較白種人之自願受試者及日本自願受試者的藥物動力學性質時，C<sub>max</sub> 及 AUC 並無明顯差異。

**性別:**在比較男性與女性自願受試者的藥物動力學試驗中，女性的 Pitavastatin C<sub>max</sub> 及 AUC 分別較高 60 及 54%。但這不影響臨床試驗中 Pitavol 對女性的療效及安全性。

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

**腎功能不全:**中度腎功能不全(腎絲球濾過率 30 至 <60mL/min/1.73m<sup>2</sup>)及需接受血液透析的末期腎臟病的患者，其 Pitavastatin AUC<sub>0-inf</sub> 較健康受試者分別高 79 及 86%；C<sub>max</sub> 亦較高，分別為 60 及 40%。患者在服用 Pitavastatin 前立刻接受血液透析，在藥物動力學試驗期間則不進行血液透析。血液透析患者與健康受試者和中度腎功能不全者相較，Pitavastatin 的平均未結合比率分別增加了 33 及 36%。輕度及重度腎功能不全對 Pitavastatin 暴露量的影響目前未知。

**肝功能不全:**針對健康受試者與各種程度肝功能不全的患者進行 Pitavastatin 分佈比較。中度肝功能不全(Child-Pugh 分級為 B 者)患者與健康受試者的 Pitavastatin C<sub>max</sub> 比率為 2.7，AUC<sub>inf</sub> 比率為 3.8。輕度肝功能不全(Child-Pugh 分級為 A 者)患者與健康受試者的 Pitavastatin C<sub>max</sub> 比率為 1.3，AUC<sub>inf</sub> 比率為 1.6。中度、輕度肝功能不全及健康者的平均 Pitavastatin t<sub>1/2</sub> 分別為 15、10 及 8 小時。

**藥物交互作用:** Pitavastatin 代謝的主要途徑為經由肝臟 UGTs 的醣酸化作用，進而形成 Pitavastatin lactone。細胞色素 cytochrome P450 系統的代謝作用極少。

**Warfarin:**健康受試者每日服用 4mg Pitavol (Pitavastatin) 併用 warfarin 並未影響 warfarin 的穩定狀態藥效學(國際標準比 [ INR ]) 及凝血酶原時間 [ PT ]) 和藥物動力學性質。但服用 warfarin 的患者開始併用 Pitavastatin 進行治療後，應監測其 PT 及 INR 的變化。

**表 2. 併用藥物對 Pitavastatin 全身暴露量的影響**

併用藥物	投藥方式	AUC 變化*	Cmax 變化*
Cyclosporine	Pitavastatin 2mg 每日一次(QD)共 6 天+ 第 6 天 cyclosporine 2mg/kg	↑ 4.6 倍+	↑ 6.6 倍+
Erythromycin	第 4 天 Pitavastatin 4mg 單一劑量+ erythromycin 500mg 每日四次共 6 天	↑ 2.8 倍+	↑ 3.6 倍+
Rifampin	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ rifampin 600mg 每日一次(QD)共 5 天	↑ 29%	↑ 2.0 倍
Atazanavir	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ atazanavir 300mg 每日一次(QD)共 5 天	↑ 31%	↑ 60%
Gemfibrozil	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ gemfibrozil 600mg 每日二次(BID)共 7 天	↑ 45%	↑ 31%
Fenofibrate	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ fenofibrate 160mg 每日一次(QD)共 7 天	↑ 18%	↑ 11%
Ezetimibe	Pitavastatin 2mg 每日一次(QD)+ ezetimibe 10mg 共 7 天	↓ 2%	↓ 0.2%
Enalapril	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ enalapril 20mg 共 5 天	↑ 6%	↓ 7%
Digoxin	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ digoxin 0.25mg 共 7 天	↑ 4%	↓ 9%
葡萄柚汁	第 3 天 Pitavastatin 2mg 單一劑量+ 葡萄柚汁共 4 天	↑ 15%	↓ 12%
Itraconazole	第 4 天 Pitavastatin 4mg 單一劑量+ Itraconazole 每日一次 200mg 共 5 天	↓ 23%	↑ 22%

\*表示為“X 倍”的數據代表合併用藥與單獨服用 Pitavastatin 的比率(如 1 倍=無變化)。以 % 表示的數據代表相對於單獨服用 Pitavastatin 的變化(如 0%=無變化)

+視為具臨床意義 [ 見用法用量(2)及藥物交互作用(7) ]。

**表 3. 併用 Pitavastatin 對其他藥物全身暴露量的影響**

併用藥物	投藥方式	AUC 變化*	Cmax 變化*	
Atazanavir	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ atazanavir 300mg 每日一次(QD)共 5 天	↑ 6%	↑ 13%	
Enalapril	Pitavastatin 4mg 每日 一次(QD)+ enalapril 20mg 共 5 天	Enalapril	↑ 12%	↑ 12%
		Enalaprilat	↓ 1%	↓ 1%
Warfarin	warfarin 個人化維持 劑量(2~7mg)共 8 天 +Pitavastatin 4mg 每 日一次(QD)共 9 天	R-Warfarin	↑ 7%	↑ 3%
		S-Warfarin	↑ 6%	↑ 3%

Ezetimibe	Pitavastatin 2mg 每日一次(QD)+ ezetimibe 10mg 共 7 天	↑ 9%	↑ 2%
Digoxin	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ digoxin 0.25mg 共 7 天	↓ 3%	↓ 4%
Rifampin	Pitavastatin 4mg 每日一次(QD)+ rifampin 600mg 每日一次(QD)共 5 天	↓ 15%	↓ 18%

\*以%表示的數據代表相對於單獨服用試驗藥物的變化(如 0%=無變化)。

## 12. 非臨床毒理學

### 12.1 致癌性、致突變性、生殖能力受損

以 Pitavastatin 進行 92 週小鼠致癌性試驗，在最大容忍劑量 75mg/kg/day 下，其最大全身暴露量(AUC)為臨床最大暴露量 4mg/day 的 26 倍，並未出現藥物相關的腫瘤。在 92 週的大鼠致癌性試驗中，經口灌以 Pitavastatin 1、5、25mg/kg/day 後，發現在 25mg/kg/day 的劑量下甲狀腺濾泡細胞癌的發生率顯著增加，依 AUC 該劑量其全身暴露量相當於人體使用 4mg/day 時全身暴露量的 295 倍。在 26 週的基因轉殖小鼠(Tg rasH2)致癌試驗中，經口灌以 Pitavastatin 30、75、及 150mg/kg/day，結果並未觀察到具臨床意義的腫瘤。在存有或未加入代謝活化酵素的傷寒桿菌及大腸桿菌所進行的 Ames 試驗、小鼠單次投藥及大鼠多次投藥後的微核試驗、非程序性 DNA 合成試驗及大鼠的 Comet assay 等試驗中，Pitavastatin 均不具致突變性。在染色體變異試驗中，在高劑量時觀察到染色體突變並引起較嚴重的細胞毒性。

在口服 10 及 30mg/kg/day 的劑量下，Pitavastatin 並未影響雄性及雌性大鼠的生殖能力，該劑量的全身暴露量依據 AUC 分別為 4mg/day 時臨床暴露量的 56 及 354 倍。

在對兔子的生殖試驗中，給予 1mg/kg/day 或更高之(依據 AUC 為 4mg/day 時臨床暴露量的 30 倍) Pitavastatin 造成雄性及雌性兔子的死亡。雖然致死原因未確定，但出現腎臟毒性(腎臟白化)的整體病徵，顯示可能局部缺血。較低劑量(人體全身暴露量的 15 倍)時對成年雄兔及雌兔並無明顯的毒性。然而，觀察到著床能力降低、再吸收增加、及胎兒存活率降低的現象。

### 12.2 動物毒性實驗及/或藥理學

#### 中樞神經系統毒性

與本藥同類的其他數種藥物在犬隻試驗時曾觀察到 CNS 血管病變，其特徵為周邊血管出血、水腫及血管周圍空間的單核細胞浸潤。一種化學性質相近的同類藥物導致犬隻出現劑量依存性的視神經退化現象(視網膜膝狀纖維 Wallerian 退化現象〔Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers〕)，於該劑量下，犬隻血中濃度為人體服用最大建議劑量時平均血中濃度的 30 倍。服用 Pitavastatin 後並未觀察到 Wallerian 退化現象。犬隻在服用 Pitavastatin 1mg/kg/day 劑量 52 週後可觀察到白內障及水晶體混濁的情形(依據 AUC 的比較值為最高人體劑量 4mg/day 時臨床暴露量的 9 倍)。

## 13. 臨床試驗

### 13.1 原發性高脂血症或混合型血脂異常

劑量範圍試驗(Dose-ranging study):一項多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照的劑量範圍試驗用以評估 Pitavol (Pitavastatin)相較於安慰劑對 251 名原發性高脂血症患者的療效(表 4)。

Pitavol (Pitavastatin)每日一次投藥 12 週後，與安慰劑相較 Pitavol 1,2,4mg 組血漿中 LDL-C、TC、TG 及 Apo-B 濃度明顯降低，而 HDL-C 在試驗劑量範圍內有不等程度之增加。

表 4.原發性高脂血症患者的藥物反應(第 12 週時自基期起之調整後平均%變化量)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C
安慰劑	53	-3	-2	-2	1	0
Pitavol 1mg	52	-32	-25	-23	-15	8
Pitavol 2mg	49	-36	-30	-26	-19	7
Pitavol 4mg	51 <sup>#</sup>	-43	-35	-31	-18	5

#Apo-B 的受試者為 49 位。

與 atorvastatin 之活性對照試驗(NK-104-301):在一項針對 817 名原發性高脂血症或混合性血脂異常患者的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照、不劣性假設之第三期試驗中，比較 Pitavol 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 atorvastatin。患者先進入 6 到 8 週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至 Pitavol 或 atorvastatin 的 12 週治療組(表 5)。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則 Pitavastatin 對特定劑量之 atorvastatin 之不劣性假設將得以證實。

血脂測試結果如表 5。LDL-C 自基期至試驗結束時的變化率百分比方面，Pitavol 在兩個成對比較中對 atorvastatin 顯示不劣性結果：Pitavol 2mg vs. atorvastatin 10mg 及 Pitavol 4mg vs. atorvastatin 20mg。平均治療差異(95%CI)分別為 0%(-3%、3%)及 1%(-2%、4%)。

表 5.原發性高脂血症患者及混合性血脂異常患者對 Pitavol 及 atorvastatin 的藥物反應(自基期至第 12 週的平均%變化)

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
Pitavol 2mg 每日一次	315	-38	-30	-28	-14	4	-35
Pitavol 4mg 每日一次	298	-45	-35	-32	-19	5	-41
Atorvastatin 10mg 每日一次	102	-38	-29	-28	-18	3	-35
Atorvastatin 20mg 每日一次	102	-44	-36	-33	-22	2	-41
Atorvastatin 40mg 每日一次	-----未試驗-----						
Atorvastatin 80mg 每日一次	-----未試驗-----						



與 simvastatin 之活性對照試驗(NK-104-302):在一項針對 843 名原發性高脂血症或混合性血脂異常患者的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較 Pitavol 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 simvastatin。患者先進入 6 到 8 週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至 Pitavol 或 simvastatin 的 12 週治療組(表 6)。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則 Pitavastatin 對特定劑量之 simvastatin 之不劣性假設將得以證實。

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

**表 6.原發性高脂血症患者及混合性血脂異常患者對 Pitavol 及 simvastatin 的藥物反應(自基期至第 12 週的平均%變化)**

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
Pitavol 2mg 每日一次	307	-39	-30	-28	-16	6	-36
Pitavol 4mg 每日一次	319	-44	-35	-32	-17	6	-41
Simvastatin 20mg 每日一次	107	-35	-27	-25	-16	6	-32
Simvastatin 40mg 每日一次	110	-43	-34	-31	-16	7	-39
Simvastatin 80mg 每日一次	-----未試驗-----						

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

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

**表 7.原發性高脂血症患者及混合性血脂異常患者對 Pitavol 及 pravastatin 的藥物反應(自基期至第 12 週的平均%變化)**

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

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

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

**表 8.冠心病風險因子≥2 個的原發性高脂血症患者及混合性血脂異常患者對 Pitavol 及 simvastatin 的藥物反應(自基期至第 12 週的平均%變化)**

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

與 atorvastatin 針對第二型糖尿病患者的活性對照試驗(NK-104-305):在一項針對 410 名合併有第二型糖尿病及混合性血脂異常患者的隨機、多中心、雙盲、雙虛擬、並行、活性藥物對照、不劣性假設第三期試驗中，比較 Pitavol 與 HMG-CoA 還原酶抑制劑 atorvastatin。患者先進入 6 到 8 週的廓清/飲食控制導入期，再隨機分配至每日單一劑量之 Pitavol 或 atorvastatin 的 12 週治療組。若 LDL-C 平均變化百分比在平均治療差異其 95%信賴區間(CI)下限大於-6%，則 Pitavastatin 對特定劑量之 atorvastatin 之不劣性假設將得以證實。血脂測試結果如表 9。LDL-C 自基期變化量的治療差異(95%CI)為-2%(-6.2%、1.5%)。兩治療組在 LDL-C 方面無顯著差異。然而，

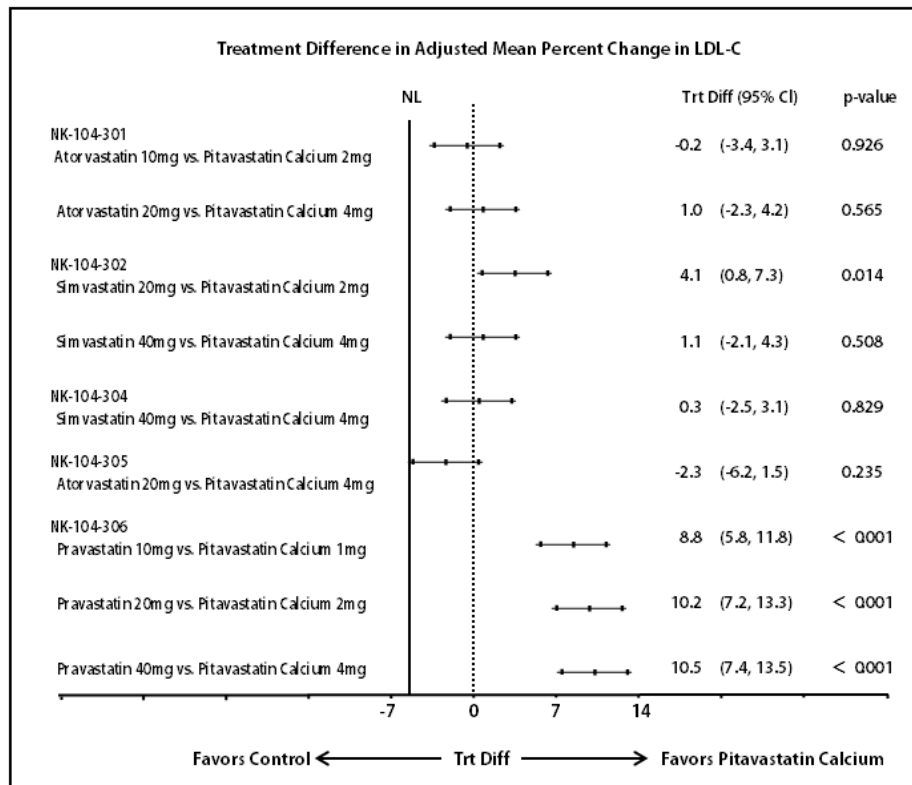
CI 下限為-6.2%，略為超過-6%的不劣性假設限制，因此未達到不劣性目標。

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

治療方式	N	LDL-C	Apo-B	TC	TG	HDL-C	non-HDL-C
Pitavol 4mg 每日一次	274	-41	-32	-28	-20	7	-36
Atorvastatin 20mg 每日一次	136	-43	-34	-32	-27	8	-40
Atorvastatin 40mg 每日一次	-----未試驗-----						
Atorvastatin 80mg 每日一次	-----未試驗-----						

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

圖 1. 調整後 LDL-C 平均變化百分比的治療差異



NL: 不劣性假設限制

### 13.2 高膽固醇血症 (日本臨床試驗 Study NK-104-11 結果)

#### 臨床效果

以高膽固醇血症患者(包括家族性高膽固醇血症患者)為對象的臨床試驗(雙盲試驗),每日 1 次於晚餐後口服 Pitavol 2mg 或 pravastatin 10mg, 為期 12 週, 共計 236 例病例中, 證實本藥有改善血清脂質的效果。口服 12 週後, 總膽固醇減少 28%(pravastatin 組減少 14%), LDL-C 減少 38%(pravastatin 組減少 18%)。三酸甘油酯值 150mg/dL 以上的病例, 口服本藥後其三酸甘油酯較口服前減少約 23%(pravastatin 組減少 20%)。

#### 14. 包裝、儲存條件

##### 14.1 包裝

2~ 1,000 錠 PTP 鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

##### 14.2 儲存條件

保存方法: 保存於 25°C, 開封後請勿放置於潮溼處。

保存期限: 如外盒標示之有效日期。

#### 15. 賦形劑

Lactose、H.P.M.C-603、Purified Water、L-HPC(LH-31)、Mag. Stearate、H.P.M.C-606、Titanium Dioxide、Triethyl Citrate、Aerosil 200。

Code No. : L-51

委託者：保瑞藥業股份有限公司

製造廠：強生化學製藥廠股份有限公司

地址：台北市內湖區行愛路 69 號 6 樓

廠址：新北市三重區三和路四段 77、79 號