



優泰脂膜衣錠10/20 毫克

ATOZET F.C. Tablets 10/20mg

衛部藥輸字 第 027283 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-03

1 性狀

1.1 有效成分及含量

ATOZET10mg/10mg:含有10mg ezetimibe ;以及相當於10mg atorvastatin (10.9mg atorvastatin calcium trihydrate)。

ATOZET10mg/20mg:含有10mg ezetimibe ;以及相當於20mg atorvastatin (21.7mg atorvastatin calcium trihydrate)。

1.2 賦形劑

ATOZET 錠含有下列非活性成分：lactose monohydrate、microcrystalline cellulose、croscarmellose sodium、povidone、sodium lauryl sulfate、magnesium stearate、hydroxypropyl cellulose、calcium carbonate、colloidal silicon dioxide及polysorbate
膜衣組成成分為：hydroxypropyl methylcellulose/hypromellose、macrogol/polyethylene glycol、titanium dioxide及talc。

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

ATOZET 10 mg/10 mg (ezetimibe 10 mg/atorvastatin 10 mg) 錠劑為白色至乳白色膠囊形狀、雙面突起的膜衣錠，一面有“257”的字樣。

ATOZET 10 mg/20 mg (ezetimibe 10 mg/atorvastatin 20 mg) 錠劑為白色至乳白色膠囊形狀、雙面突起的膜衣錠，一面有“333”的字樣。

2 適應症

適應症與用途

對因高膽固醇血症而使發生動脈粥樣硬化性血管疾病之風險明顯升高的患者，使用血脂改變藥物治療應只是多重危險因子介入治療的一部份。應於僅採取限制飽和脂肪與膽固醇的飲食控制法及其他非藥物方法不足以達到效果時，再以藥物治療輔助飲食控制。

高膽固醇血症

對於患有原發性(異型接合子家族性及非家族性)高膽固醇血症或混合型高血脂症的患者，ATOZET®可作為飲食之外的輔助治療，以降低升高的總膽固醇(total C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL C)、載脂蛋白B(Apo B)、三酸甘油酯(TG)及非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL C)，並增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL C)。

使用限制

在心血管罹病率及死亡率方面，除了atorvastatin已證實的效益之外，ATOZET尚未確定可提供更多的效益。目前尚未針對Fredrickson第I、III、IV及第V型血脂異常進行過ATOZET的研究。

3 用法及用量

建議劑量

ATOZET的劑量範圍為10/10 mg-ezetimibe/atorvastatin 10/20 mg，每日一次。ATOZET的起始建議劑量為10/10 mg或ezetimibe/atorvastatin 10/20 mg，每日一次。ATOZET可於一天當中的任何時間隨食物或不隨食物投予單一劑量。在開始使用ATOZET之後及/或調整劑量時，應於2週(含)以上的時間內進行血脂檢測，並據以調整劑量。

患者應將ATOZET錠劑整粒吞服。不可將錠劑研碎、溶解或咀嚼使用。

與其他藥品併用**膽酸螯合劑 (Bile Acid Sequestrants)**

ATOZET的給藥時間應在膽酸螯合劑服藥前 \geq 2小時或服藥後 \geq 4小時。[參見交互作用 (7)]。

Cyclosporine, Clarithromycin, Itraconazole, 或某些HIV/HCV抗病毒藥物

若患者正接受cyclosporine或人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑-tipranavir 併用 ritonavir 或C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑-telaprevir治療，應避免給予ATOZET。若患者正接受人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑-lopinavir併用ritonavir治療，則使用ATOZET時應小心並應給予最低劑量。

若患者正接受clarithromycin、itraconazole，或C型肝炎抗病毒藥物-elbasvir、 grazoprevir等，或患者正接受人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑-saquinavir併用ritonavir、 darunavir 併用 ritonavir、 fosamprenavir，或fosamprenavir併用ritonavir治療，則ezetimibe/atorvastatin的劑量不得超過10/20 mg，同時應進行適當的臨床評估以確保所給予的ezetimibe/atorvastatin劑量為最低必要劑量。若患者正接受人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑- nelfinavir，或C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑-boceprevir治療，則ezetimibe/atorvastatin的劑量不得超過10/40 mg，同時應進行適當的臨床評估以確保所給予的ezetimibe/atorvastatin劑量為最低必要劑量 [參見警語及注意事項 (5) 及交互作用 (7)]。

其他併用的降血脂藥物

ATOZET 不建議與 gemfibrozil 併用 [參見警語及注意事項(5)及交互作用 (7)]。

4 禁忌

活動性肝病或不明原因的肝臟轉胺酶持續升高。

對ATOZET的任何成分過敏[參見副作用/不良反應(8)]。

已經懷孕或可能已經懷孕的婦女。對孕婦投予ATOZET可能會導致胎兒損害。在正常懷孕期間，血中膽固醇與三酸甘油酯都會升高，且膽固醇或膽固醇衍生物乃是胎兒發育的必需物質。動脈粥樣硬化是一個長期發展的過程，因此，在懷孕期間停用降血脂藥物對原發性高膽固醇血症之長期治療結果的影響應該極小。目前並無適當且控制良好的在懷孕期間使用ATOZET的研究；不過，有極少數的報告指出，在出生前暴露於statin類藥物之後，曾觀察到發生先天性異常的現象。在以大鼠和兔子所進行的動物生殖研究中，並未發現任何顯示atorvastatin具有致畸性的證據。只有在患者極不可能懷孕並已瞭解潛在之風險的情況下，才可對育齡婦女投予ATOZET。如果患者在使用本藥期間懷孕，應立即停用ATOZET，並告知患者胎兒可能面臨的風險[參見特殊族群注意事項(6)]。

授乳母親。目前並不確知atorvastatin是否會分泌進入人類的乳汁；不過，同類別的另一種藥物則有少量會移行進入乳汁。由於statin類藥物可能會使餵哺母乳的嬰兒發生嚴重的不良反應，因此，須使用ATOZET治療的婦女不可為她們的嬰兒餵哺母乳[參見特殊族群注意事項(6)]。

5 警語及注意事項**5.1 警語/注意事項****肌病變/橫紋肌溶解症**

Atorvastatin

使用atorvastatin及其他這類藥物曾發生過橫紋肌溶解症伴隨肌球蛋白尿(myoglobinuria)，繼之發生急性腎衰竭之罕見個案。腎功能不全病史可能為引發橫紋肌溶解症的危險因子。這些患者使用本藥時，應嚴密監測其對骨骼肌的影響。

Atorvastatin如同其他的statins藥物一樣，有可能引發肌病變，肌病變的定義為肌肉痠痛或肌肉無力且肌酸激酶(creatine phosphokinase, CPK)的濃度大於正常值上限的10倍。將較高劑量的atorvastatin和某些藥物併用，如cyclosporine與強效的CYP3A4抑制劑(如clarithromycin、itraconazole與HIV蛋白酶抑制劑)，會升高發生肌病/橫紋肌溶解的風險。

曾有極少數在使用statin類藥物期間伴隨發生免疫媒介性壞死性肌病(IMNM；一種自體免疫性肌肉病變)的報告。IMNM的特徵為：近端肌肉無力，以及血清肌酸激酶升高，且在停用statin類藥物之後仍持續不退；肌肉切片檢查顯示發生壞死性肌肉病變，但無明顯發炎現象；使用免疫抑制劑可獲得改善。

任何患者如有瀰漫性肌痛、肌肉壓痛或無力，及/或肌酸激酶(CPK)濃度明顯上升時，應聯想到可能發生肌病變。病患應被告知，如有不明原因的肌肉疼痛、壓痛或無力，應立刻通報醫師，特別是伴隨全身無力或發燒時或停藥後持續有肌肉症狀或徵兆。當肌酸激酶(CPK)濃度明顯升高，或被診斷出或懷疑為肌病變時，應停用ATOZET。

Statins治療期間如同時給予cyclosporine、fibrates、acid衍生物、erythromycin、clarithromycin、C型肝炎抗病毒藥物- telaprevir、elbasvir、grazoprevir等、人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑複方(包括saquinavir併用ritonavir、lopinavir併用ritonavir、tipranavir併用ritonavir、darunavir併用ritonavir、fosamprenavir，及fosamprenavir併用ritonavir)、菸鹼酸或azole類抗黴菌劑治療，則發生肌病變的風險會增加。若醫師考慮同時給予ATOZET與fibrates、acid衍生物、erythromycin、clarithromycin、elbasvir、grazoprevir、saquinavir併用ritonavir、lopinavir併用ritonavir、darunavir併用ritonavir、fosamprenavir，或fosamprenavir併用ritonavir、azole類抗黴菌劑、或菸鹼酸之血脂調整劑量，應衡量潛在的利益與風險，並小心監測患者是否出現任何肌肉疼痛、壓痛或無力的症狀或徵兆，尤其是剛開始治療的那幾個月以及任何一種藥物向上調整劑量的任何期間。當患者同時使用前述藥物時，應考慮降低ATOZET的起始劑量及維持劑量[參見交互作用(7)]。在此種情況下應定期監測肌酸激酶濃度，但並不保證監測就能避免嚴重肌病變的發生。

交互作用之處方建議統整於表1 [參見用法及用量 (3), 交互作用(7), 藥理特性(10)].

表 1: 使肌病變/橫紋肌溶解症風險增加的Atorvastatin 交互作用

交互作用藥物	ATOZET的處方建議
Cyclosporine、人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑(tipranavir 併用 ritonavir)、C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑(telaprevir)、gemfibrozil	ATOZET應避免使用
人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑(lopinavir併用 ritonavir)	使用時應小心且應給予最低必要劑量
Clarithromycin、itraconazole、人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑(saquinavir 併用 ritonavir*、darunavir併用 ritonavir、fosamprenavir、fosamprenavir併用 ritonavir)、C型肝炎抗病毒藥物(elbasvir, grazoprevir)	ezetimibe/atorvastatin 每日劑量不可超過 10/20 mg daily.
人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑(nelfinavir)、C型肝炎 抗病毒藥物(boceprevir)	ezetimibe/atorvastatin每日劑量不可超過

*使用時應小心且應給予最低必要劑量 [參見藥理特性(10)]

Atorvastatin與秋水仙素(colchicine)併用曾有肌病變(包括橫紋肌溶解症)出現的個案報告，因此在給予ATOZET與秋水仙素時應小心 [參見交互作用(7)]。

同時給予HMG-CoA還原酶抑制劑及daptomycin時，曾觀察到造成肌病變及/或橫紋肌溶解的病例。當處方HMG-CoA還原酶抑制劑和daptomycin併用時，使用上應小心，因為兩種藥品單獨給藥都有可能引起肌病變及/或橫紋肌溶解。病人使用daptomycin時應考慮暫時停用ATOZET [參見交互作用(7)]。

任何患者的急性、嚴重狀況如被認為可能是肌病變，或有易誘發橫紋肌溶解症引發腎衰竭之危險因子(例如嚴重的急性感染、低血壓、大型手術、外傷，嚴重代謝性、內分泌性及電解質失調，及未獲控制之癲癇)，則應暫停使用或停用ATOZET治療。

Ezetimibe

在臨床試驗中，和相關對照組(安慰劑或單獨使用statin類藥物)相比較，使用ezetimibe時發生肌病或橫紋肌溶解的病例並無增加的現象。不過，肌病與橫紋肌溶解乃是statin類藥物及其他降血脂藥物的已知不良反應。在臨床試驗中，肌酸磷酸激酶(CPK) >10 倍ULN的發生率分別為ezetimibe組0.2%，安慰劑組0.1%，ezetimibe合併statin類藥物治療組0.1%，statin類藥物單獨治療組0.4%。發生骨骼肌毒性反應的風險會因使用較高劑量的statin類藥物、高齡(>65 歲)、甲狀腺機能減退、腎功能受損而升高，並會因所使用的statin類藥物及併用其他藥物而有所不同。在ezetimibe的上市後使用經驗中，曾有發生肌病及橫紋肌溶解的病例報告。發生橫紋肌溶解的患者大部份在開始使用ezetimibe前都正在使用statin類藥物。不過，在單獨使用ezetimibe治療時，以及將ezetimibe與已知會升高發生橫紋肌溶解之風險的藥物(如fibric acid衍生物)併用時，也曾有發生橫紋肌溶解的報告。將ATOZET與fenofibrate併用時，如果確診或疑似發生肌病，應立即停用這兩種藥物。如果出現肌肉症狀且CPK檢測值 >10 倍正常值之上限 (ULN)，即表示發生肌病。

肝臟酵素

Atorvastatin

和某些其他的降血脂藥物一樣，statin類藥物也會引發肝功能生化檢驗異常。在臨床試驗中，有0.7%接受atorvastatin治療的患者發生血清轉胺酶持續升高的現象(>3 倍ULN，發生2次(含)以上)。使用10、20、40及80毫克的atorvastatin治療時，這類異常現象的發生率分別為0.2%、0.2%、0.6%與2.3%。

在atorvastatin的臨床試驗中，曾有一位患者發生黃疸。其他患者在肝功能檢驗值(LFT)升高時皆未伴隨出現黃疸或其他的臨床徵兆或症狀。在降低劑量、中斷給藥或停止治療之後，轉胺酶濃度便會回復到與治療前相當或相近的程度，並且沒有後遺症。在30位出現持續性LFT升高現象的患者中，有18位患者繼續使用降低劑量的atorvastatin治療。

Ezetimibe

在對照性臨床研究中，ezetimibe組(0.5%)與安慰劑組(0.3%)出現肝臟轉胺酶連續升高現象(≥ 3 倍ULN)的發生率大致相當。

在將ezetimibe與atorvastatin合併投予的對照性臨床併用研究中，使用ezetimibe合併atorvastatin治療之患者出現肝臟轉胺酶連續升高現象(≥ 3 倍ULN)的發生率為0.6%。這些轉胺酶升高的現象通常都沒有症狀，也未伴隨發生膽汁鬱滯，並且在停止治療之後或繼續治療期間都會回復到基礎值。

ATOZET

肝臟酵素檢測建議在ATOZET 開始治療前先進行，並視臨床需要重覆檢測。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。患者接受statins(包括atorvastatin)治療曾發生過致死性及非致死性肝衰竭的罕見上市後報告。ATOZET治療期間如出現具臨床症狀的嚴重肝臟受損及/或高膽紅素血症或黃疸,應立刻中斷治療。若無法找出其他的可能病因,則ATOZET不可重新給藥。

若患者飲酒過度及/或有肝病病史,則使用ATOZET時應小心。有活動性肝病或不明原因的轉氨酶濃度持續升高者,禁止使用ATOZET [參見禁忌(4)]。

內分泌功能

有報告指出,使用HMG-CoA還原酶抑制劑(包括atorvastatin)治療會使糖化血色素及空腹血糖值上升。

Statins會干擾膽固醇的合成,因此理論上可能會減少腎上腺及/或性腺類固醇的生成。臨床研究顯示,atorvastatin不會降低基礎血漿皮質醇的濃度(basal plasma cortisol concentration)或損害腎上腺儲量(adrenal reserve)。Statins對男性生殖能力的影響尚無足夠患者人數之研究。對於停經前婦女在腦下垂體-性腺軸的影響(若有任何影響的話)則不得而知。當ATOZET與會降低內生性類固醇荷爾蒙濃度或活性的藥物併用時(例如,ketoconazole、spironolactone及cimetidine)應小心。

最近曾發生中風或短暫性腦缺血發作之患者的使用

在一項積極降低膽固醇濃度以預防中風之研究(SPARCL)的事後檢定分析中,對於4,731名無冠狀動脈心臟病(CHD)但在進入研究前6個月內曾發生過中風或短暫性腦缺血發作的受試者給予atorvastatin 80 mg或安慰劑治療,其結果發現,atorvastatin 80 mg治療組相對於安慰劑組有較高的出血性中風發生率。(55, 2.3% atorvastatin vs. 33, 1.4% 安慰劑; HR: 1.68, 95% CI: 1.09, 2.59; $p=0.0168$)。致死性出血性中風的發生率在兩組之間相當(atorvastatin組與安慰劑組分別為17 vs. 18)。就非致死性出血性中風的發生率而言,atorvastatin組(38, 1.6%)顯著高於安慰劑組(16, 0.7%)。Atorvastatin治療組的某些基準點特性(包括納入研究時的出血性及腔隙性中風(lacunar stroke))可能與其較高的出血性中風發生率有關。

中樞神經系統的毒性

Atorvastatin

有一隻母狗在接受120 mg/kg/day的劑量治療3個月後出現腦出血的情況。另外一隻母狗則是在接受高達280 mg/kg/day的劑量治療11週後呈現垂死狀態,將其犧牲解剖後發現有腦出血及視神經出現空泡(optic nerve vacuolation)的情形。母狗接受120 mg/kg的劑量產生之藥品全身曝露量約達到人類最高給藥劑量80 mg/day藥品暴露血漿濃度曲線下面積(AUC, 0-24 hours)的16倍。在一項為期2年的研究中,有2隻公狗(其中一隻接受10 mg/kg/day,另一隻接受120 mg/kg/day的劑量治療)出現單次的強直性痙攣。小鼠接受達400 mg/kg/day或大鼠接受達100 mg/kg/day的劑量長達2年,皆未見中樞神經系統出現病灶。前述劑量分別會使小鼠及大鼠藥品的曝露量達到人類最高建議劑量80 mg/day藥品暴露劑量血漿濃度曲線下面積(AUC₀₋₂₄)的6-11倍及8-16倍。狗接受此類其他藥物之治療曾出現中樞神經系統血管病變,其特徵為血管周圍出血、水腫,及單核細胞浸潤血管周圍間隙。這類藥物有類似的化學性質,在狗的服用劑量達到之藥品血漿濃度為人類服用最高建議劑量之平均藥物濃度的30倍時,在臨床上會使正常的狗出現與劑量相關的視神經退化(視網膜膝狀體纖維之瓦勒氏退化(Wallerian degeneration of retinogeniculate fiber))。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕藥品分類: X級

[參見禁忌 (4)]

ATOZET

ATOZET禁用於已經懷孕或可能懷孕的婦女。在正常懷孕期間，血清膽固醇與三酸甘油脂都會升高。在懷孕期間，降血脂藥物並無法提供任何效益，因為膽固醇與膽固醇衍生物乃是正常胎兒發育所必需的物質。動脈粥樣硬化是一個長期發展的過程，因此，在懷孕期間停用降血脂藥物對原發性高膽固醇血症之長期治療結果的影響應該極小。

目前並無適當且控制良好的在懷孕期間使用ATOZET的研究。曾有極少數在出生前暴露於statin類藥物之後發生先天性異常的報告。在一項針對約100位暴露於其他statin類藥物之懷孕婦女進行之前瞻性研究分析中，先天性異常、自發性流產、以及胎兒死亡/死產的發生率並未超過一般人口族群中的預期發生率。不過，這項研究只能排除發生先天性異常之風險較背景發生率升高3至4倍的情形。這些患者有89%是在懷孕前開始使用藥物治療，並於第一孕期間間確定懷孕時即停止治療。

孕婦服用statin類藥物可能會導致胎兒損害。由於ATOZET含有atorvastatin成分，因此，只有在患者極不可能懷孕並已瞭解潛在之風險的情況下，才可對具生育能力的婦女投予ATOZET。如果婦女在使用ATOZET期間懷孕，應立即停藥，並再度告知患者胎兒可能面臨的風險，以及在懷孕期間若繼續用藥並無任何已知的臨床效益。

Ezetimibe

在對大鼠和兔子於器官發生期間口服(管灌)投予ezetimibe的胚胎-胎兒發育研究中，在試驗劑量下(250、500、1000毫克/公斤/日)並無證據顯示具有造成胚胎死亡之作用。在大鼠的試驗中，在1000毫克/公斤/日的劑量下(以整體ezetimibe的AUC_{0-24hr}為比較基礎，約為人類於每日10毫克之劑量下所達到之暴露量的10倍)，常見胎兒骨骼異常(胸肋骨多出一對、頸椎椎體未骨化、肋骨變短)的發生率有升高的現象。在投予ezetimibe的兔子試驗中，在1000毫克/公斤/日的劑量下(以整體ezetimibe的AUC_{0-24hr}為比較基礎，約為人類於每日10毫克之劑量下所達到之暴露量的150倍)，出現額外胸肋骨的發生率有升高的現象。對懷孕的大鼠和兔子多劑量口服投予時，ezetimibe會通過胎盤。

對大鼠和兔子於器官發生期間合併投予ezetimibe與statin類藥物的多劑量研究顯示

· ezetimibe與statin類藥物的暴露量會較高。和單一療法相比較，合併療法在較低劑量下會發生生殖功能方面的影響。

Atorvastatin

Atorvastatin會通過大鼠的胎盤，且在胎兒肝臟所達到的藥品濃度和母體血漿濃度相當。

Atorvastatin在高達300毫克/公斤/日(大鼠)或高達到100毫克/公斤/日(兔子)的劑量下並不具致畸性。以體表面積(毫克/米²)原則進行換算，這些劑量約為人類暴露量的30倍(大鼠)或20倍(兔子)。一項對大鼠於懷孕第7天至哺乳第21天(斷奶)投予20、100或225毫克/公斤/日的研究顯示，在投予225毫克/公斤/日之母鼠所生下的仔鼠中，出生時、新生期、斷奶時及成熟期的仔鼠存活率有降低的現象。在投予100毫克/公斤/日之母鼠所生下的仔鼠中，第4天及第21天的體重有降低的現象；在225毫克/公斤/日的劑量下，出生時、第4、21及第91天的仔鼠體重有降低的現象。仔鼠發育有遲緩的現象(100毫克/公斤/日之劑量下的滾輪平衡能力，與225毫克/公斤/日之劑量下的聽覺驚嚇反應；225毫克/公斤/日之劑量下的耳廓分離時間與睜眼時間)。這些劑量分別相當人類於80毫克/日之劑量下所達到之AUC的6倍(100毫克/公斤)與22倍(225毫克/公斤)。曾接獲極少數在出生前暴露於statin類還原酶抑制劑之後發生先天性異常的報告。

6.2 哺乳

大鼠的研究顯示，餵哺母乳之仔鼠中的整體ezetimibe暴露量最高可達母體血漿中所觀察到之暴露量的一半。

目前並不確知ezetimibe是否會分泌進入人類的乳汁。

目前並不確知atorvastatin是否會分泌進入人類的乳汁，但同類別的另一種藥物有少量會移行進入乳汁。

在餵哺母乳的仔鼠中，血漿及肝臟的atorvastatin濃度分別相當於母鼠乳汁中之濃度的50%與40%。由於可能會使餵哺母乳的嬰兒發生不良反應，因此，使用ATOZET治療的婦女不可餵哺母乳[參見禁忌(4)]。

6.4 小兒

ATOZET

用於兒童病患的安全性及有效性尚未確立。

Ezetimibe

根據整體ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide)的資料，青少年與成人之間並無任何藥物動力學方面的差異。目前尚無用於<10歲之兒童族群的藥物動力學資料。

Atorvastatin

在一項開放性、為期8週的試驗中，按照體重的異速生長度量法，顯示兒童受試者中的atorvastatin擬似口服廓清率近似於成人，因為體重為含兒童HeFH病人(10歲至17歲，n=29)資料之atorvastatin族群PK模型的唯一顯著共變數。

6.5 老年人

在臨床研究中接受ezetimibe合併atorvastatin治療的患者中，有1166位的年齡為65歲(含)以上(包括291位75歲(含)以上的患者)。ATOZET在這些患者中的有效性與安全性和較年輕的受試者大致相當。不能排除有些老年人較為敏感的可能性。由於年長(≥ 65 歲)是肌病的促發因子之一，因此對老年人處方ATOZET時應謹慎[參見藥理特性(10)]。

對老年病患，並不須調整ATOZET的劑量。

6.6 肝功能不全

ATOZET禁用於患有活動性肝病或肝臟轉胺酶出現不明原因之持續升高現象的患者[參見禁忌(4)、警語及注意事項(5)、以及藥理特性(10)]。

6.7 腎功能不全

腎功能不全病史可能是發生statin類藥相關肌病的促發因子之一。對這類患者應嚴密監視是否發生骨骼肌影響[參見警語及注意事項(5)]。

對腎功能不全的患者，並不須調整ATOZET的劑量。

7 交互作用

許多機制可能會導致與HMG-CoA還原酶抑制劑發生交互作用。像是會抑制特定酵素(如CYP3A4)及/或轉運蛋白(如OATP1B)路徑的藥品或中藥可能會增加atorvastatin血漿濃度而導致發生肌病變/橫紋肌溶解症的風險上升。

藉由參考所有共用藥物的處方資訊以取得更多這些藥物與atorvastatin之間發生潛在交互作用及/或造成酵素或轉運蛋白變化之可能性的相關資訊，並從而得知調整劑量的可能性。[參見藥理特性(10)]

ATOZET

於使用statin類藥物治療期間發生肌病的風險會因同時投予fibric acid衍生物、降血脂劑量的niacin、cyclosporine、或強效的CYP3A4抑制劑(如clarithromycin、HIV蛋白酶抑制劑、itraconazole)而升高[參見警語及注意事項(5)與藥理特性(10)]。

CYP3A4 交互作用

Atorvastatin乃經由細胞色素P450 3A4代謝。Atorvastatin與細胞色素P450 3A4強效抑制劑併用可能會導致atorvastatin血漿濃度上升。交互作用的程度以及影響的大小需視細胞色素P450 3A4受影響的程度而定。由於ATOZET含有atorvastatin成分，因此，於使用ATOZET治療期間發生肌病的風險會因同時投予下列藥物而升高：

Clarithromycin: Atorvastatin 80 mg 與clarithromycin (500 mg 每日兩次)併用治療之atorvastatin濃度曲線下面積(AUC)會明顯高於atorvastatin單藥治療之AUC。[參見藥理特性(10)]。因此，若患者正接受clarithromycin治療，當ezetimibe/atorvastatin的劑量超過10/20 mg時應小心 [參見警語及注意事項(5)及用法及用量(3)]。

併用蛋白酶抑制劑: 當atorvastatin與人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑之多種複方併用，以及與C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑- telaprevir併用時，atorvastatin的AUC會明顯高於atorvastatin單藥治療時。 [參見藥理特性(10)]。因此，當患者正使用人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑-tipranavir 併用ritonavir，或C型肝炎病毒蛋白酶抑制劑-telaprevir治療時，應避免併用ATOZET。若患者正接受人類免疫缺乏病毒(HIV)蛋白酶抑制劑治療-lopinavir併用ritonavir，則ATOZET應給予最低必要劑量且使用時應小心。對正在使用HIV蛋白酶抑制劑saquinavir加ritonavir、darunavir加ritonavir、fosamprenavir、或fosamprenavir加ritonavir的患者，ezetimibe/atorvastatin的劑量不可超過10/20毫克，並應謹慎用藥[參見警語及注意事項(5)及用法及用量(3)]。對正在使用HIV蛋白酶抑制劑nelfinavir或C型肝炎蛋白酶抑制劑boceprevir的患者，ezetimibe/atorvastatin的劑量不可超過每日10/40毫克，並建議進行嚴密的臨床監視。

Itraconazole: Atorvastatin 40 mg 與itraconazole 200 mg併用，atorvastatin的濃度曲線下面積(AUC)會明顯增加。[參見藥理特性(10)]。因此，若患者正接受itraconazole 治療，ezetimibe/atorvastatin的劑量不可超過10/20 mg [參見警語及注意事項(5) 及用法及用量(3)]。

Cyclosporine

Atorvastatin與atorvastatin的代謝物皆為OATP1B1運輸蛋白的作用受質。OATP1B1的抑制劑(如cyclosporine)會升高atorvastatin的生體可用率。和單獨投予atorvastatin相比較，將atorvastatin 10毫克與cyclosporine 5.2毫克/公斤/日合併投予會使atorvastatin的AUC明顯升高[參見藥理特性(10)]。

此外，將ezetimibe與cyclosporine併用也會使ezetimibe與cyclosporine的暴露量升高。在重度腎功能受損的患者中，ezetimibe暴露量的升高程度可能會更大。應避免將ATOZET與cyclosporine併用 [參見警語及注意事項(5)]。

葡萄柚汁

葡萄柚汁含有一種(含)以上會抑制CYP3A4的成分，因此會使atorvastatin的血中濃度升高，尤其是在過量攝取葡萄柚汁(>每天1.2升)的情況下。

Gemfibrozil

由於將HMG-CoA還原酶抑制劑與gemfibrozil合併投予時，發生肌病/橫紋肌溶解的風險會升高，因此應避免將ATOZET與gemfibrozil併用[參見警語及注意事項(5)]。

Fenofibrates (e.g., fenofibrate 與 fenofibric acid)

已知在HMG-CoA 還原酶抑制劑治療期間併用fenofibrate 會增加肌病變發生的風險，因此ATOZET與fenofibrate併用時應小心。 [參見警語及注意事項(5)]。

Fenofibrates可能會升高膽固醇排入膽汁的作用，從而導致膽結石。如果正在接受ATOZET與fenofibrate治療的患者疑似發生膽結石，必須進行膽囊檢查，並應考慮改用其他的降血脂藥物[參見fenofibrate與fenofibric acid的仿單說明]。

Niacin

ATOZET與niacin併用對骨骼肌影響的風險會增加；在這種情況下，應考慮降低ATOZET 的劑量 [參見警語及注意事項(5)]。

Digoxin

Atorvastatin與digoxin併用在多次給藥後，digoxin達到穩定狀態的濃度大約會增加20%。對於接受digoxin治療的患者，應給予適當監測。

口服避孕藥

Atorvastatin與口服避孕藥併用會增加norethindrone及ethinyl estradiol的血漿濃度曲線下面積[參見藥理特性(10)]。接受ATOZET的婦女在選擇口服避孕藥時，這些增加應被考量。

Rifampin或其他的細胞色素P450 3A4誘導劑

將atorvastatin與細胞色素P450 3A4誘導劑(如efavirenz、rifampin)合併投予會導致不同程度的atorvastatin血中濃度降低。鑒於rifampin的雙重交互作用機制，因此建議將ATOZET與rifampin同時投予，因為於投予rifampin之後再投予atorvastatin，曾伴隨出現atorvastatin的血中濃度明顯降低的現象。

秋水仙素

Atorvastatin與秋水仙素併用曾有引發肌病變(包括橫紋肌溶解症)的個案報告，因此當同時給予ATOZET與秋水仙素時應小心。

Cholestyramine

併用cholestyramine會使全部ezetimibe(ezetimibe + ezetimibe glucuronide)的平均濃度曲線下面積(AUC)減少約55%。因此，在cholestyramine之外再加上ezetimibe，ezetimibe所增加的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)之降幅會被此交互作用所減弱。

Coumarin類抗凝血劑

如果在warfarin (一種coumarin類抗凝血劑)的療程中加入ATOZET，應適當監測國際標準化比值(INR)。

乳癌抗藥性蛋白(BCRP)抑制劑

Atorvastatin是排出轉運蛋白BCRP的受質。同時與BCRP抑制劑(如elbasvir和grazoprevir)併用可能會導致atorvastatin的血漿濃度升高和提高肌病發生的風險；因此，atorvastatin的劑量可能必須調整。Atorvastatin併用elbasvir和grazoprevir會因某種程度上的CYP3A和/或BCRP抑制作用使atorvastatin的血漿濃度升高1.9倍；因此，對於併用elbasvir或grazoprevir治療的病患，ezetimibe/atorvastatin的每日劑量不應該超過10/20 毫克[參見 警語及注意事項(5), 肌病變/橫紋肌溶解症]。

Daptomycin

併用HMG-CoA 還原酶抑制劑及daptomycin可能會增加肌病變及/或橫紋肌溶解症的風險 [參見警語及注意事項(5)]。

8 副作用/不良反應

下列嚴重不良反應在本仿單的其他段落中有較為詳盡的說明：

橫紋肌溶解與肌病[參見警語及注意事項(5)]

肝臟酵素異常[參見警語及注意事項(5)]

8.1 臨床重要副作用/不良反應

目前尚無資訊。

8.2 臨床試驗經驗**ATOZET**

由於臨床研究的進行條件差異極大，因此，在一種藥物之臨床研究中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床研究中的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的

發生率。

在一項ATOZET (ezetimibe加atorvastatin)安慰劑對照性臨床試驗中，有628位患者(年齡範圍18-86歲，59%為女性，85%為高加索人，6%為黑人，5%為西班牙人，3%為亞洲人)接受為期12週(中位時間)的治療，其中有6%的LIPTRUZET組患者及5%的安慰劑組患者因發生不良反應而停止治療。

在ATOZET治療組中，最常導致停止治療且發生率高於安慰劑組的不良反應為：

- 肌痛(0.8%)
- 腹痛(0.8%)
- 肝臟酵素升高(0.8%)

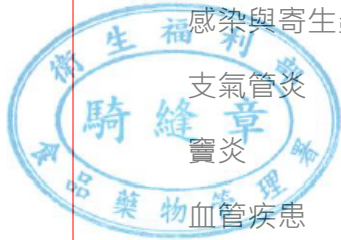
在這項試驗中，最常通報的不良反應(發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組)為：ALT升高(5%)、AST升高(4%)、以及肌肉骨骼疼痛(4%)。

有7項臨床試驗曾針對總共2403位患者評估ATOZET的安全性(1項安慰劑對照試驗及6項活性藥物對照試驗)。

表2摘列了安慰劑對照試驗中有³2%使用ATOZET治療之患者(n=255)通報且發生率高於安慰劑組之臨床不良反應的發生頻率(不考慮因果關係評估的結果)。

表2*：在使用ATOZET治療的患者中，發生率³2%且高於安慰劑組的臨床不良反應與特定實驗室不良反應(不考慮因果關係)

身體系統/器官類別	安慰劑	Ezetimibe 10毫克	Atorvastatin [†]	ATOZET [†]
不良反應	(%) n=60	(%) n=65	(%) n=248	(%) n=255
神經系統疾患				
頭暈	0	6	<1	2
呼吸道、胸腔與縱膈疾患				
咳嗽	0	3	<1	2
胃腸道疾患				
腹痛	2	2	4	3
噁心	0	2	5	3
肌肉骨骼與結締組織疾患				
關節痛	0	5	6	3
肌肉無力	0	2	0	2
肌肉骨骼疼痛	3	8	5	4
代謝與營養疾患				
高血鉀	0	0	<1	2



感染與寄生蟲侵染

支氣管炎

0 2 2 2

竇炎

0 3 2 2

血管疾患

熱潮紅

0 0 <1 2

檢查發現

ALT升高

0 0 2 5

AST升高

0 0 <1 4

* 合併投予等同於ATOZET之活性成分的安慰劑對照性併用研究。

† 所有劑量

在完成12週的研究之後，符合條件的患者分別使用等同於ATOZET的ezetimibe加atorvastatin (10/10-10/80)或atorvastatin (10-80毫克/日)另外治療48週。長期合併投予ezetimibe加atorvastatin的整體安全性概況和單獨使用atorvastatin時大致相當。

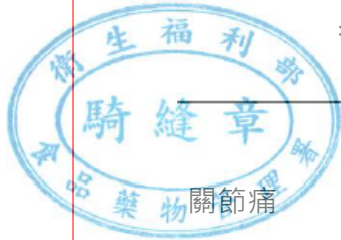
Ezetimibe

在10項雙盲、安慰劑對照性臨床試驗中，共有2396位患有原發性高脂血症且LDL-C升高的患者(年齡範圍9-86歲，50%為女性，90%為高加索人，5%為黑人，3%為西班牙人，2%為亞洲人)使用ezetimibe 10毫克/日治療，中位治療時間為12週(0至39週)。

有≥2%使用ezetimibe治療之患者通報且發生率高於安慰劑組的不良反應(不考慮因果關係評估的結果)如表3所示。

表3：在使用Ezetimibe治療的患者中，發生率³2%且高於安慰劑組的臨床不良反應(不考慮因果關係)

身體系統/器官類別 不良反應	Ezetimibe 10毫克(%) n=2396	安慰劑(%) n=1159
胃腸道疾患		
腹瀉	4.1	3.7
全身性疾患與投藥部位症狀		
疲倦	2.4	1.5
感染與寄生蟲侵染		
流行性感冒	2.0	1.5
竇炎	2.8	2.2
上呼吸道感染	4.3	2.5
肌肉骨骼與結締組織疾患		



身體系統/器官類別
不良反應

Ezetimibe 10毫克(%)
n=2396

安慰劑(%)
n=1159

關節痛	3.0	2.2
四肢疼痛	2.7	2.5

Atorvastatin

在一個涵蓋16,066位接受53週(中位時間)治療之患者(8755位接受atorvastatin治療，7311位接受安慰劑治療；年齡範圍10-93歲，39%為女性，91%為高加索人，3%為黑人，2%為西班牙人，4%為其他人種)的atorvastatin安慰劑對照性臨床試驗資料庫中，有9.7%接受atorvastatin治療的患者及9.5%接受安慰劑治療的患者因發生不良反應而停止治療(不考慮因果關係)。

在安慰劑對照試驗中，使用atorvastatin治療之患者(n=8755)最常通報的不良反應(發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組；不考慮因果關係)為：鼻咽炎(8.3%)、關節痛(6.9%)、腹瀉(6.8%)、四肢疼痛(6.0%)、以及尿道感染(5.7%)。

表4摘列了17項安慰劑對照試驗中有 $\geq 2\%$ 使用atorvastatin治療之患者(n=8755)通報且發生率高於安慰劑組之臨床不良反應的發生頻率(不考慮因果關係)。

表4：在使用任何劑量之Atorvastatin治療的患者中，發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組的臨床不良反應(不考慮因果關係)

不良反應*	任何劑量 n=8755	Atorvastati 10毫克 n=3908	Atorvastati 20毫克 n=188	Atorvastati 40毫克 n=604	Atorvastati 80毫克 n=4055	安慰劑 n=731 1
鼻咽炎	8.3	12.9	5.3	7.0	4.2	8.2
關節痛	6.9	8.9	11.7	10.6	4.3	6.5
腹瀉	6.8	7.3	6.4	14.1	5.2	6.3
四肢疼痛	6.0	8.5	3.7	9.3	3.1	5.9
尿道感染	5.7	6.9	6.4	8.0	4.1	5.6
消化不良	4.7	5.9	3.2	6.0	3.3	4.3
噁心	4.0	3.7	3.7	7.1	3.8	3.5
肌肉骨骼疼痛	3.8	5.2	3.2	5.1	2.3	3.6
肌肉痙攣	3.6	4.6	4.8	5.1	2.4	3.0
肌痛	3.5	3.6	5.9	8.4	2.7	3.1
失眠	3.0	2.8	1.1	5.3	2.8	2.9
咽喉疼痛	2.3	3.9	1.6	2.8	0.7	2.1

*在任一劑量組中之發生率>2%且高於安慰劑組的不良反應

8.3 上市後經驗

由於下列反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此通常不太可能確切估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。

在ezetimibe及/或atorvastatin的核准後使用期間曾另外發現下列事件。

血液與淋巴系統疾患：血小板減少症

神經系統疾患：頭痛；感覺遲鈍；感覺異常；周邊神經病變

曾有極少數在使用statin類藥物期間伴隨發生認知功能障礙(如記憶缺失、善忘、健忘、記憶力減退、混淆)的上市後使用報告。所有statin類藥物都曾有伴隨發生這些認知問題的報告。這些報告通常都不嚴重，並且在停用statin類藥物之後便會逆轉，但出現症狀的時間(1天至數年)及症狀消退的時間(中位數為3週)不盡相同。

眼部疾患：視力模糊；視覺障礙

耳朵和內耳方面疾患：耳鳴；聽力喪失

血管疾患：高血壓

呼吸道、胸部和縱膈方面疾患：咳嗽；咽喉痛；鼻出血

胃腸道疾患：胃食道逆流；胰臟炎；口乾；打嗝；嘔吐

皮膚與皮下組織疾患：禿頭症；搔癢症；皮疹；多型性紅斑；血管神經性水腫；水泡性皮膚病(包括多型性紅斑、Stevens-Johnson症候群以及毒性上皮壞死溶解症)

肌肉骨骼與結締組織疾患：肌病/橫紋肌溶解[參見警語及注意事項(5)]；頸部疼痛；關節腫脹；肌炎；肌腱炎，嚴重時導致肌腱斷裂

曾有極少數在使用statin類藥物期間伴隨發生免疫媒介性壞死性肌病(IMNM；一種自體免疫性肌肉病變)的報告。IMNM的特徵為：近端肌肉無力，以及血清肌酸激酶升高，且在停用statin類藥物之後仍持續不退；肌肉切片檢查顯示發生壞死性肌肉病變，但無明顯發炎現象，而使用免疫抑制劑可獲得改善。[參見警語及注意事項(5)]。

生殖系統與乳房方面疾患：男性乳房發育症

全身性的症狀和投藥部位狀況：胸痛；疼痛；四肢水腫；發燒

調查研究：尿液白血球呈陽性

有報告指出，使用HMG-CoA還原酶抑制劑(包括atorvastatin)治療會使糖化血色素及空腹血糖值上升。

外傷、中毒與手術併發症：肌腱斷裂

免疫系統疾患：過敏性反應；過敏反應

肝膽疾患：肝炎；膽結石；膽囊炎；膽汁淤積；致命性及非致命性肝臟衰竭

精神疾患：憂鬱

實驗室檢驗異常：肌酸磷酸激酶升高

曾有報告指出，使用statins類藥物出現下列不良反應：

- 性功能障礙
- 憂鬱
- 間質性肺病之特殊案例，特別是接受長期治療者
- 糖尿病：發生頻率根據是否具有危險因子(空腹血糖值 ≥ 5.6 mmol/L、BMI > 30 kg/m²、三酸甘油脂升高或曾經患有高血壓)而有所差異

9 過量

ATOZET

目前並無任何特別針對ATOZET使用過量的治療建議。萬一用藥過量時，應對患者進行症狀治療，並視需要採取支持性治療措施。

Ezetimibe

在臨床研究中，15名健康受試者接受ezetimibe 50 mg/day的治療至多達14天，18名原發性高血脂症患者接受ezetimibe 40 mg/day的治療至多達56天，以及27名同型接合子豆固醇血症(homozygous sitosterolemia)患者接受ezetimibe 40 mg/day治療26週，通常都有良好的耐受性。一名同型接合子豆固醇血症(homozygous sitosterolemia)女性患者意外接受ezetimibe 120 mg/day的治療至多達28天，並無臨床或實驗室不良事件通報。

Atorvastatin

Atorvastatin會與血漿蛋白廣泛鍵結，因此血液透析可能無法顯著提高atorvastatin的廓清率。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

ATOZET

血漿膽固醇來自於腸道的吸收及內生性的合成。ATOZET 內含ezetimibe及atorvastatin兩種作用機轉互補的降血脂藥物。

Ezetimibe

Ezetimibe可抑制小腸的膽固醇吸收作用，從而降低血中膽固醇。Ezetimibe的分子作用目標已證實為涉及膽固醇與植物固醇之腸道吸收作用的固醇運輸蛋白-Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1)。一項針對18位高膽固醇血症患者所進行的2週臨床研究顯示，和安慰劑相比較，ezetimibe可使腸道的膽固醇吸收作用降低54%。Ezetimibe並不會對脂溶性維生素A、D及E造成任何具臨床意義的影響，也不會減弱腎上腺皮質類固醇激素的生成作用。

Ezetimibe並不會抑制肝臟的膽固醇合成作用，也不會增進膽酸分泌作用。Ezetimibe會集中於小腸的刷狀緣(brush border)並抑制膽固醇吸收，促使腸道膽固醇輸送至肝臟的作用降低。這會導致肝臟膽固醇貯量減少，並會促進膽固醇自血液中廓清的作用；這種獨特的作用機制可與statin類藥物的作用機制互補[參見臨床試驗資料(12)]。

Atorvastatin

動物模型研究顯示，atorvastatin可抑制HMG-CoA還原酶與肝臟的膽固醇合成作用，並可增加細胞表面之肝臟LDL接受體的數量，促進LDL的吸收與代謝，從而降低血中膽固醇與脂蛋白的濃度；atorvastatin亦可降低LDL生成作用及LDL粒子的數量。

10.2 藥效藥理特性

藥效學

臨床研究顯示，總膽固醇、LDL-C與Apo B (LDL的主要構成蛋白)的濃度升高會促使人類發生動脈粥樣硬化。此外，HDL-C濃度降低也與動脈粥樣硬化的發生有關。流行病學研究已經確定，心血管相關罹病率及死亡率的變化和總膽固醇及LDL-C的濃度成正比，並和HDL-C的濃度成反比。和LDL一樣，富含膽固醇及三酸甘油脂的脂蛋白，包括極低密度脂蛋白(VLDL)、中密度脂蛋白(IDL)及其殘留物，也會助長動脈粥樣硬化的進展。升高HDL-C或降低TG對發生冠狀動脈及心血管相關疾病及死亡之風險的獨立影響尚未確立。

Atorvastatin及其部份代謝物在人體內具有藥理活性。肝臟是主要的作用部位，也是合成膽固醇及清除LDL的主要部位。相較於全身藥物濃度，藥物劑量和LDL-C降低效果的關聯性更好。應依據治療反應個別調整藥物的劑量[參見用法及用量(3)]。

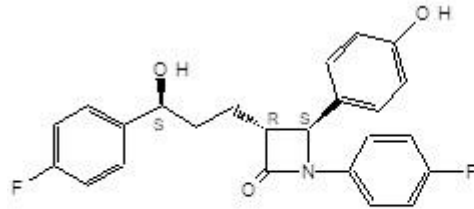
藥劑學特性

ATOZET 含有兩種有效成分:ezetimibe(抑制腸道膽固醇及相關植物固醇吸收之選擇性抑制劑);及atorvastatin [(3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA)還原酶抑制劑)]。

Ezetimibe

Ezetimibe化學名為1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3(S)-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone。分子式為 $C_{24}H_{21}F_2NO_3$ 。分子量為 409.4。

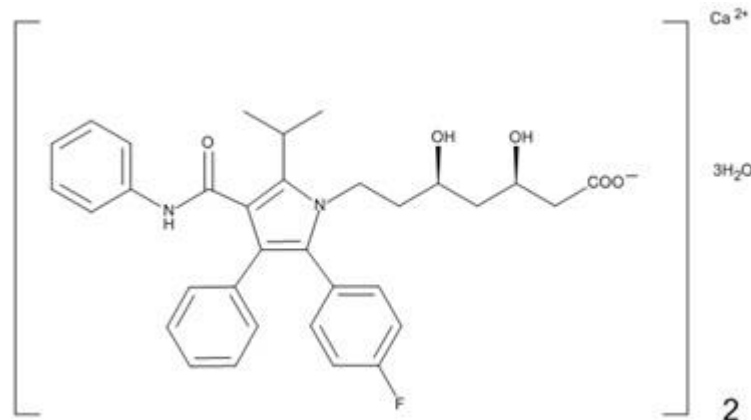
Ezetimibe是一種白色、結晶性粉末，易溶至極易溶於乙醇、甲醇及丙酮，幾乎不溶於水。結構式如下：



Atorvastatin

Atorvastatin calcium trihydrate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。

Atorvastatin calcium trihydrate為白色或幾近白色粉末,可溶於dimethyl sulfoxide溶劑，對水、乙醇及二氯甲烷溶解度為極微溶至幾乎不溶。分子式為 $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10} \cdot 3H_2O$,分子量為 1209.42。結構式如下：



10.3 臨床前安全性資料

非臨床毒理學

致癌性、致突變性、生育力損害

目前尚未針對合併使用ezetimibe與atorvastatin進行過任何動物致癌性或生育力研究。在一項以Salmonella typhimurium及Escherichia coli所進行的體外細菌致突變性(Ames)試驗中(經過或未經過代謝活化處理)，並無任何證據顯示ezetimibe與atorvastatin併用具有致突變性。在一項針對ezetimibe與atorvastatin以人類周邊血液淋巴球所進行的體外染色體變異分析中(經過或未經過代謝活化處理)，並未發現任何顯示具有誘發染色體異常的證據。在活體小鼠微核試驗中，在最高達250毫克/公斤的劑量下，並無任何證據顯示ezetimibe與atorvastatin併用(1:1)具有基因毒性。

Ezetimibe

有一項為期104週的ezetimibe飲食致癌性研究曾對大鼠投予最高達1500毫克/公斤/日(公鼠)與500毫克/公斤/日(母鼠)的劑量(以整體ezetimibe的AUC_{0-24hr}為比較基礎，相當於人類在每日10毫克之劑量下所達到之暴露量的~20倍)。有一項為期104週的ezetimibe飲食致癌性研究曾對小鼠投予最高達500毫克/公斤/日的劑量(以整體ezetimibe的AUC_{0-24hr}為比較基礎，相當於人類在每日10毫克之劑量下所達到之暴露量的>150倍)。在前述投予藥物的大鼠或小鼠中，並無具統計意義之腫瘤發生率升高現象。

在一項以Salmonella typhimurium及Escherichia coli所進行的體外細菌致突變性(Ames)試驗中(經過或未經過代謝活化處理)，並未發現任何顯示具有致突變性的證據。在以人類周邊血液淋巴球所進行的體外染色體變異分析中(經過或未經過代謝活化處理)，並未發現任何顯示具有誘發染色體異常的證據。此外，在活體小鼠微核試驗中，並無證據顯示具有基因毒性。

在對大鼠口服(管灌)投予ezetimibe的生育力研究中，在最高達1000毫克/公斤/日(以整體ezetimibe的AUC_{0-24hr}為比較基礎，相當於人類在每日10毫克之劑量下所達到之暴露量的~7倍)的劑量下，公鼠或母鼠皆未顯示具有生殖毒性的證據。

Atorvastatin

在一項對大鼠投予10、30及100毫克/公斤/日劑量的2年致癌性研究中，曾於高劑量組母鼠中發現2個罕見的肌肉腫瘤案例：其中一例為橫紋肌肉瘤，另一例為纖維肉瘤。此劑量所達到的血中AUC_{0-24hr}值約為人類於投予80毫克口服劑量後所達到之平均血中藥物暴露量的16倍。

一項對小鼠投予100、200或400毫克/公斤/日劑量的2年致癌性研究的結果發現，高劑量組公鼠中的肝臟腺瘤發生率及高劑量組母鼠中的肝癌發生率有明顯升高的現象。這些案例的血中AUC_{0-24hr}值約為人類於投予80毫克口服劑量後所達到之平均血中藥物暴露量的6倍。

下列體外試驗(經過或未經過代謝活化處理)顯示，atorvastatin並不具致突變性或誘發染色體異常：以Salmonella typhimurium及Escherichia coli所進行的Ames試驗、以中國倉鼠肺臟細胞所進行的HGPRT正向突變分析、以及以中國倉鼠肺臟細胞所進行的染色體變異分析。在活體小鼠微核試驗中，atorvastatin也呈陰性反應。

在以最高達175毫克/公斤(相當於人類暴露量的15倍)之劑量所進行的的大鼠研究中，對於生育力並無顯著改變。在連續3個月投予100毫克/公斤/日之atorvastatin (相當於人類在80毫克之劑量下所達到之AUC的16倍)的10隻大鼠中，有2隻大鼠的附睪出現發育不全及無精蟲的現象；在30及100毫克/公斤的劑量下有睪丸重量明顯較低的現象，在100毫克/公斤的劑量下有附睪重量較低的現象。在交配前連續11週投予100毫克/公斤/日之劑量的公大鼠中，曾發現精蟲活動力降低、精子頭部濃度降低、以及異常精子增加的現象。在狗連續2年投予10、40或120毫克/公斤/日之劑量下，atorvastatin並未造成任何精液參數或生殖器官組織病理學方面的不良影響。

動物毒理學及/或藥理學

Ezetimibe

在一項大鼠模型研究中，於十二指腸投予ezetimibe之葡萄糖醛酸代謝物(ezetimibe-glucuronide)的結果顯示，此代謝物在抑制膽固醇吸收方面的效力和ezetimibe相當，這表示葡萄糖醛酸代謝物具有與原形藥相當的活性。

對狗投予ezetimibe (0.03至300毫克/公斤/日)的1個月研究顯示，膽囊膽汁中的膽固醇濃度會升高~2至4倍。不過，對狗連續一年投予300毫克/公斤/日的劑量之後，並未導致膽結石或任何其他不良肝膽影響。在一項對小鼠投予ezetimibe (0.3至5毫克/公斤/日)並餵食低脂食物或富含膽固醇之食物的14天研究中，對膽囊膽汁中的膽固醇濃度分別為不受影響或降低至正常範圍。曾進行過一系列的短時間臨床前研究，藉以確認ezetimibe在抑制膽固醇吸收方面的選擇性。

Ezetimibe會抑制¹⁴C-膽固醇的吸收，但對三酸甘油酯、脂肪酸、膽酸、黃體素、乙炔雌二醇或

脂溶性維生素A及D的吸收則無任何影響。

以小鼠進行的4至12週毒性研究顯示，ezetimibe並不會對細胞色素P450藥物代謝酵素產生誘導作用。在大鼠、狗和兔子進行的毒性研究發現，ezetimibe與statin類藥物(原形藥或其活性羧基酸代謝物)會發生藥物動力學交互作用。

11 藥物動力學特性

ATOZET

ATOZET與併服ezetimibe與 atorvastatin 相對應劑量之錠劑具有生體相等性。

吸收

Ezetimibe

Ezetimibe在口服後會很快被吸收，並且廣泛結合成具藥理活性的phenolic glucuronide (ezetimibe-glucuronide)。

Atorvastatin

口服投予後可於1至2小時內達到atorvastatin的最高血中濃度。吸收程度會隨atorvastatin的劑量成正比。Atorvastatin (原型藥)的絕對生體可用率約為14%，而全身的HMG-CoA還原酶抑制活性約為30%。生體可用率偏低原因為胃腸道黏膜的吸收前廓清作用及/或肝臟首渡代謝作用所致。和晨間服藥相比較，晚間服藥後所達到的atorvastatin血中濃度會較低(C_{max} 與AUC約降低30%)。不過，不論在一天當中的何時服藥，LDL-C降低的效果都相同。

食物對口服吸收的影響

ATOZET

基於兩單方成分皆可空腹或飯後服用，ATOZET可隨食物或不隨食物服用[參見用法及用量(3)]。

分佈

Ezetimibe

Ezetimibe和ezetimibe-glucuronide與人類血漿蛋白高度結合(>90%)。

Atorvastatin

Atorvastatin的平均分佈體積約為381 liters。Atorvastatin與血漿蛋白的結合率 $\geq 98\%$ 。血液/血漿比約為0.25，這表示只有少量藥物會穿透進入紅血球。根據在大鼠中的觀察結果，atorvastatin可能會分泌進入人類的乳汁[參見禁忌(4)及特殊族群注意事項(6)]。

代謝與排除

Ezetimibe

Ezetimibe主要在小腸及肝臟經由葡萄糖醛酸結合作用(glucuronide conjugation)被代謝，然後再經由膽汁及腎臟排除。Ezetimibe在所有的評估物種中都只觀察到最小程度的氧化代謝作用。

在人體中，ezetimibe被快速代謝為ezetimibe-glucuronide。血漿中的主要藥物成分為ezetimibe 及 ezetimibe-glucuronide，這兩者分別占血漿中全部藥物的10-20%及80-90%。Ezetimibe及ezetimibe-glucuronide會經由腸肝循環，從血漿排除的半衰期約為22小時。

人體口服 ^{14}C -ezetimibe(20 mg)後，血漿中的全部ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe-glucuronide)大約占總放射活性的93%。服藥後48小時在血漿中就無法偵測到放射活性了。

經過10天的收集，大約有78%及11%的放射活性會出現於糞便及尿液中。Ezetimibe是糞便中的主要成分，佔給藥劑量的69%，至於ezetimibe-glucuronide是尿液中的主要成分，佔給藥劑量的9%。

Atorvastatin

Atorvastatin會被代謝成鄰氫基及對氫基衍生物(ortho-及 parahydroxylated derivatives)及各種b-氧化產物。在體外試驗中，鄰氫基及對氫基(ortho- 及 parahydroxylated)代謝物的HMG-CoA還原酶抑制活性與atorvastatin相當。循環中大約70%的HMG-CoA還原酶抑制活性來自於這些活性代謝物。體外試驗顯示，atorvastatin主要是透過細胞色素P450 3A4進行代謝，人體試驗的結果也與體

外試驗的發現相符合，與erythromycin (已知為此同功酵素的抑制劑)合併投予之後，atorvastatin的血中濃度會升高[參見交互作用(7)]。在動物體內，其鄰羥基代謝物會再進一步進行葡萄糖醛酸化代謝。

Atorvastatin及其代謝物在肝臟及/或肝外代謝後，主要經由膽汁排除，但似乎不會進行腸肝再循環。Atorvastatin在人體中的平均血漿排除半衰期約為14小時。HMG-CoA還原酶抑制活性的半衰期約為20-30小時，這是因為有活性代謝物存在所致。在口服後，低於2%的atorvastatin劑量在尿液中被發現。

特殊族群

老年病患

Ezetimibe

在一項連續10天每天投予一次ezetimibe 10毫克的多重劑量研究中，年紀較大(≥65歲)之健康受試者的整體ezetimibe血中濃度要比較年輕的受試者高出約2倍。

Atorvastatin

健康老年受試者(≥65歲)的atorvastatin血中濃度要比年輕成人高(C_{max} 高出約40%，AUC高出約30%)。臨床資料顯示，在任何藥物劑量下，老年病患族群中的LDL降低幅度都要大於較年輕的成人。

兒童病患

[參見特殊族群注意事項(6)]

性別

Ezetimibe

在一項連續10天每天投予一次ezetimibe 10毫克的多重劑量研究中，女性的整體ezetimibe血中濃度要略高於(<20%)男性。

Atorvastatin

女性的atorvastatin血中濃度與男性不同(C_{max} 高出約20%，AUC則低了約10%)；不過，在男性和女性之間，atorvastatin的LDL-C降低效果並無任何具臨床意義的差異。

種族

Ezetimibe

根據一項針對多重劑量藥物動力學研究所進行的整合分析，在黑人與高加索人受試者之間，並無任何藥物動力學差異。針對亞洲受試者所進行的研究顯示，ezetimibe的藥物動力學表現和在高加索人受試者中所見者大致相同。

肝功能不全

Ezetimibe

和健康受試者相比較，對輕度肝功能不全(Child-Pugh評分為5至6分)的患者投予單劑10毫克的ezetimibe之後，整體ezetimibe的平均AUC會升高約1.7倍。在中度(Child-Pugh評分為7至9分)或重度肝功能不全(Child-Pugh評分為10至15分)的患者中，整體ezetimibe與ezetimibe的平均AUC值分別會升高約3至4倍及5至6倍。在一項針對中度肝功能不全患者所進行的14天多重劑量研究中(每日10毫克)，在第1天與第14天時，整體ezetimibe與ezetimibe的平均AUC都要比健康受試者升高約4倍。

Atorvastatin

在患有慢性酒精性肝病的患者中，atorvastatin的血中濃度會明顯升高。在患有Child-Pugh A級疾病的患者中， C_{max} 與AUC各會高出4倍。在患有Child-Pugh B級疾病的患者中， C_{max} 與AUC分別會升高約16倍與11倍[參見禁忌(4)]。

腎功能不全

[參見警語及注意事項(5)、特殊族群注意事項(6)]

Ezetimibe

和健康受試者(n=9)相比較，對重度腎功能不全的患者(n=8；平均CrCl \leq 30毫升/分鐘/1.73米²)投予單劑10毫克的ezetimibe之後，整體ezetimibe、ezetimibe-glucuronide與ezetimibe的平均AUC值會升高約1.5倍。

Atorvastatin

腎臟疾病對atorvastatin的血中濃度或LDL-C降低效果並無任何影響。

血液透析**Atorvastatin**

雖然目前尚未針對末期腎病患者進行過相關的研究，但一般並不認為血液透析可明顯促進atorvastatin的廓清作用，因為本藥會與血漿蛋白廣泛結合。

交互作用[亦請參見交互作用(7)]

將ezetimibe與atorvastatin合併投予時，並未發現任何具臨床意義的藥物動力學交互作用。目前尚未特別針對ATOZET進行過藥物動力學交互作用研究。

細胞色素P450

在一項針對12位健康成年男性所進行的「雞尾酒」研究中，ezetimibe對一系列已知會透過細胞色素P450 (1A2、2D6、2C8/9及3A4)代謝的探測藥物(caffeine、dextromethorphan、tolbutamide與IV midazolam)皆未造成任何明顯的影響。這表示ezetimibe既不是這些細胞色素P450同功酵素的抑制劑，也不是其誘導劑，因此，ezetimibe不太可能會影響透過這些酵素代謝之藥物的代謝作用。

Atorvastatin會透過細胞色素P450 3A4的作用進行代謝。將ATOZET與細胞色素P450 3A4的抑制劑合併投予會導致ATOZET中之atorvastatin成分的血中濃度升高。發生交互作用與藥物作用增強的程度取決於細胞色素P450 3A4所受到之影響的變化情形。

Ezetimibe

表5：併用藥物對整體Ezetimibe的影響

併用藥物與劑量療程	整體Ezetimibe*	
	AUC的變化	C _{max} 的變化
Cyclosporine-符合需要的穩定劑量(75-150毫克BID) ^{†,‡}	↑ 240%	↑ 290%
Fenofibrate，200毫克QD，14天 [‡]	↑ 48%	↑ 64%
Gemfibrozil，600毫克BID，7天 [‡]	↑ 64%	↑ 91%
Cholestyramine，4克BID，14天 [‡]	↓ 55%	↓ 4%
氫氧化鋁&氫氧化鎂複方制酸劑，單劑 [§]	↓ 4%	↓ 30%
Cimetidine，400毫克BID，7天	↑ 6%	↑ 22%
Glipizide，10毫克，單劑	↑ 4%	↓ 8%
Statins		
Lovastatin 20毫克QD，7天	↑ 9%	↑ 3%
Pravastatin 20毫克QD，14天	↑ 7%	↑ 23%
Atorvastatin 10毫克QD，14天	↓ 2%	↑ 12%
Rosuvastatin 10毫克QD，14天	↑ 13%	↑ 18%

Fluvastatin 20毫克QD，14天

↓ 19%

↑ 7%

* 以10毫克劑量的ezetimibe為基礎

† 輕度腎功能不全或腎功能正常的腎臟移植後患者。在一項不同的研究中，有一位重度腎功能不全(肌酸酐廓清率為13.2毫升/分鐘/1.73米²)的腎臟移植患者曾接受多種藥物治療(包括cyclosporine)，結果顯示整體ezetimibe的曝露量比健康受試者高出12倍。

‡ 參見交互作用(7)

§ Supralox[®]，20毫升

表6：與Ezetimibe併用對其他藥物之全身暴露量的影響

併用藥物與其劑量療程	Ezetimibe的劑量療程	併用藥物之AUC的變化	併用藥物之C _{max} 的變化
Warfarin，於第7天投予單劑25毫克	10毫克QD，11天	↓ 2% (R-warfarin) ↓ 4% (S-warfarin)	↑ 3% (R-warfarin) ↑ 1% (S-warfarin)
Digoxin，單劑0.5毫克	10毫克QD，8天	↑ 2%	↓ 7%
Gemfibrozil，600毫克BID，7天*	10毫克QD，7天	↓ 1%	↓ 11%
Ethinyl estradiol & Levonorgestrel，QD，21天	10毫克QD，於21天口服避孕藥週期的第8-14天給藥	Ethinyl estradiol 0%	Ethinyl estradiol ↓ 9%
		Levonorgestrel 0%	Levonorgestrel ↓ 5%
Glipizide，於第1天及第9天投予10毫克	10毫克QD，第2-9天	↓ 3%	↓ 5%
Fenofibrate，200毫克QD，14天*	10毫克QD，14天	↑ 11%	↑ 7%
Cyclosporine，於第7天投予單劑100毫克*	20毫克QD，8天	↑ 15%	↑ 10%
Statins			
Lovastatin 20毫克QD，7天	10毫克QD，7天	↑ 19%	↑ 3%
Pravastatin 20毫克QD，14天	10毫克QD，14天	↓ 20%	↓ 24%
Atorvastatin 10毫克QD，14天	10毫克QD，14天	↓ 4%	↑ 7%
Rosuvastatin 10毫克QD，14天	10毫克QD，14天	↑ 19%	↑ 17%

Fluvastatin 20毫克QD · 14天

10毫克QD · 14天

↓ 39%

↓ 27%

* 參見交互作用(7)

Atorvastatin

表7：併用藥物對Atorvastatin之藥物動力學的影響

併用藥物與劑量療程	Atorvastatin		
	劑量(毫克)	AUC的變化*	C _{max} 的變化*
Cyclosporine 5.2毫克/公斤/日 · 穩定劑量 [†]	10毫克 QD · 28天	↑ 8.7倍	↑ 10.7倍
Tipranavir 500毫克BID/ritonavir 200毫克BID · 7天 [†]	10毫克 · SD	↑ 9.4倍	↑ 8.6倍
Telaprevir 750毫克q8h · 10天 [†]	20毫克 · SD	↑ 7.88倍	↑ 10.6倍
Saquinavir 400毫克BID/ritonavir 400毫克BID · 15天 ^{†,#}	40毫克 QD · 4天	↑ 3.9倍	↑ 4.3倍
Clarithromycin 500毫克BID · 9天 [†]	80毫克 QD · 8天	↑ 4.4倍	↑ 5.4倍
Darunavir 300毫克BID/ritonavir 100毫克BID · 9天 [†]	10毫克QD · 4天	↑ 3.4倍	↑ 2.25倍
Itraconazole 200毫克QD · 4天 [†]	40毫克 · SD	↑ 3.3倍	↑ 20%
Fosamprenavir 700毫克BID/ritonavir 100毫克BID · 14天 [†]	10毫克QD · 4天	↑ 2.53倍	↑ 2.84倍
Fosamprenavir 1400毫克BID · 14天 [†]	10毫克QD · 4天	↑ 2.3倍	↑ 4.04倍
Nelfinavir 1250毫克BID · 14天 [†]	10毫克QD · 28天	↑ 74%	↑ 2.2倍
葡萄柚汁 · 240毫克QD ^{†,‡}	40毫克 · SD	↑ 37%	↑ 16%
Diltiazem 240毫克QD · 28天	40毫克 · SD	↑ 51%	No change
Erythromycin 500毫克QID · 7天	10毫克 · SD	↑ 33%	↑ 38%
Amlodipine 10毫克 · 單劑	80毫克 · SD	↑ 15%	↓ 12%
Cimetidine 300毫克QD · 4週	10毫克QD · 2週	↓ 不及1%	↓ 11%
Colestipol 10毫克BID · 28週	40毫克QD · 28週	未定	↓ 26% [§]
Maalox TC [®] 30毫升QD · 17天	10毫克QD · 15	↓ 33%	↓ 34%



	天		
Efavirenz 600毫克QD · 14天	10毫克 · 3天	↓ 41%	↓ 1%
Rifampin 600毫克QD · 7天 (同時給藥) ^{†,¶}	40毫克 · SD	↑ 30%	↑ 2.7倍
Rifampin 600毫克QD · 5天 (分開給藥) ^{†,¶}	40毫克 · SD	↓ 80%	↓ 40%
Gemfibrozil 600毫克BID · 7天 [†]	40毫克 · SD	↑ 35%	↓ 不及1%
Fenofibrate 160毫克QD · 7天 [†]	40毫克 · SD	↑ 3%	↑ 2%
Boceprevir 800毫克TID · 7天	40毫克 · SD	↑ 2.30倍	↑ 2.66倍

* 以x倍變化標註的數據係表示合併投藥與單獨投予atorvastatin之間的簡易比率(如1倍=無任何變化)。以%變化標註的數據係表示和單獨投予atorvastatin相比較的%差異(如0%=無任何變化)。

[†] 臨床重要性 參見警語及注意事項(5)和交互作用(7)。

[‡] 過量攝取葡萄柚汁時(≥每天750毫升-1.2升)，曾有AUC (高達2.5倍)及/或C_{max} (高達71%)之升高幅度較大的報告。

[§] 於投藥後8-16小時採樣(單次)。

[¶] 鑒於rifampin的雙重交互作用機制，建議將atorvastatin與rifampin同時投予，因為如果於投予rifampin之後再投予atorvastatin，atorvastatin的血中濃度會明顯降低。

[#] 此項研究中的saquinavir加ritonavir的劑量並非臨床使用劑量。臨床使用時，atorvastatin暴露量的升高幅度可能要高於在這項研究中所觀察到的結果。因此，一定要謹慎從事，並應使用最低必需劑量。

表8：Atorvastatin對併用藥物之藥物動力學的影響

Atorvastatin	併用藥物與劑量療程	AUC的變化	C _{max} 的變化
80毫克QD · 1 5天	Antipyrine · 600毫克SD	↑ 3%	↓ 11%
80毫克QD · 1 4天	Digoxin 0.25毫克QD · 20天*	↑ 15%	↑ 20%
40毫克QD · 2 2天	口服避孕藥QD · 2個月- norethindrone 1毫克- ethinyl es tradiol 35微克	↑ 28% ↑ 19%	↑ 23% ↑ 30%
10毫克 · SD	Tipranavir 500毫克BID/ritonavir 200毫克BID · 7天	無任何變化	無任何變化
10毫克QD · 4 天	Fosamprenavir 1400毫克BID · 14天	↓ 27%	↓ 18%
10毫克QD · 4 天	Fosamprenavir 700毫克BID/ritonavir 100毫克BID · 14天	無任何變化	無任何變化

* 臨床重要性請參見交互作用(7)。

原發性高膽固醇血症

ATOZET – Lipid 有效性

ATOZET降低高膽固醇血症患者的總膽固醇 (total-C)、低密度脂蛋白膽固醇 (LDL-C)、載脂蛋白B (Apo B)、三酸甘油酯(TG)及非高密度脂蛋白膽固醇 (non-HDL-C)，並增加高密度脂蛋白膽固醇 (HDL-C)。

ATOZET對於高膽固醇血症的男性及女性病患有效。在非高加索人的經驗有限，ATOZET的有效性強度無法精確估計。

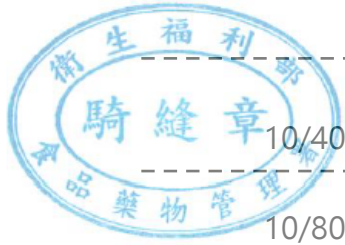
在一項多中心、雙盲、安慰劑對照的臨床研究中，共收納628名高血脂患者並給予12週治療，其中246名患者接續給予另外48週治療。患者被隨機分配至安慰劑、ezetimibe(10 mg)、atorvastatin(10 mg、20 mg、40 mg或80 mg)或ezetimibe與atorvastatin併用治療(劑量相當於ATOZET 10/10、10/20、ezetimibe/atorvastatin 10/40及10/80)組別，共治療12週。經過12週治療後，符合條件的患者會被分配至ezetimibe與atorvastatin併用治療組(劑量相當於ATOZET 10/10、10/20、ezetimibe/atorvastatin 10/40及10/80)或atorvastatin (10-80 mg/day)治療組以接受另外48週治療。

病患族群為: 59% 女性; 85% 高加索人，6% 黑人，3% 亞洲人，5% 西班牙人，1% 美洲印第安人，<1% 其他; 18 至 86歲 (平均年齡 57歲)。

將ATOZET(所有劑量)治療組與atorvastatin (所有劑量)治療組的患者進行比較。結果顯示，ATOZET 治療組在降低總膽固醇(total-C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、載脂蛋白B(Apo B)、三酸甘油酯(TG)及非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)方面，以及在增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)方面皆明顯優於atorvastatin單藥治療組(見表9)。

表9:原發性高血脂症患者對ATOZET 之反應 (經過12週治療後相對於治療前基準點[†]的平均值* (%)變化)

治療 (每日劑量)	人數	Total-C [基準值 [§]]	LDL-C [基準值 [§]]	Apo B [基準值 [§]]	TG* [基準值 [§]]	HDL-C [基準值 [§]]	Non-HDL-C [基準值 [§]]
綜合所有數據 (ATOZET所有劑量) [†]	255	-41% [267]	-56% [182]	-45% [170]	-33% [165]	+7% [50.8]	-52% [217]
綜合所有數據 (atorvastatin所有劑量) [†]	248	-32% [269]	-44% [181]	-36% [168]	-24% [155]	+4% [53.7]	-41% [215]
Ezetimibe 10 mg	65	-14% [259]	-20% [177]	-15% [167]	-5% [145]	+4% [50.6]	-18% [209]
安慰劑	60	+4% [262]	+4% [180]	+3% [168]	-6% [143]	+4% [50.4]	+4% [212]
ATOZET劑量							
10/10	65	-38% [262]	-53% [177]	-43% [165]	-31% [158]	+9% [51.9]	-49% [211]
10/20	62	-39% [262]	-54% [177]	-44% [165]	-30% [158]	+9% [51.9]	-50% [211]



		[269]	[184]	[174]	[165]	[49.3]	[220]
	65	-42%	-56%	-45%	-34%	+5%	-52%
		[271]	[184]	[173]	[180]	[51.1]	[220]
	63	-46%	-61%	-50%	-40%	+7%	-58%
		[267]	[183]	[169]	[146]	[50.9]	[216]
Atorvastatin 劑量							
10 mg	60	-26%	-37%	-28%	-21%	+6%	-34%
		[271]	[185]	[168]	[153]	[53.7]	[217]
20 mg	60	-30%	-42%	-34%	-23%	+4%	-39%
		[267]	[177]	[164]	[147]	[55.5]	[211]
40 mg	66	-32%	-45%	-37%	-24%	+4%	-41%
		[266]	[180]	[167]	[159]	[53.0]	[213]
80 mg	62	-40%	-54%	-46%	-31%	+3%	-51%
		[270]	[184]	[171]	[163]	[52.7]	[218]

* 三酸甘油酯相對於基準點的中位數(%)變化

† 基準點 – 尚未使用降血脂藥物治療

‡ ATOZET 的綜合數據(10/10-10/80)與atorvastatin的所有劑量綜合數據(10-80 mg)相較顯示，ATOZET能顯著降低總膽固醇(total C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、載脂蛋白B(Apo B)、三酸甘油酯(TG)及非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)並顯著增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)。

§ 基準值單位: mg/dL; TG為中位數，其他數值為平均值

ATOZET(所有劑量)或atorvastatin(所有劑量)治療組經過另外48週治療後，兩組在治療終點的血脂變化與上述12週治療的結果大致相同。

在一項多中心、雙盲、對照性、為期14週的臨床研究中共收納621名患者，這些患者患有異型接合子家族性高膽固醇血症(HeFH)、冠狀動脈心臟病(CHD)或帶有多重心血管危險因子(≥ 2)且在飲食上遵照美國國家膽固醇教育計劃第一步(NCEP Step I)或更嚴格的標準。所有患者在隨機分組前皆接受atorvastatin 10 mg 治療至少4週。隨後患者被隨機分配至ezetimibe 與atorvastatin(相當於ATOZET 10/10)併用治療組或atorvastatin 20 mg/day單藥治療組。患者在接受隨機分組治療4週及/或9週後，若低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)未能達到目標值，則將atorvastatin的劑量加倍。病患族群為: 47% 女性; 91% 高加索人，2% 黑人，2% 亞洲人，5% 西班牙人，<1% 其他; 18 至 82歲 (平均年齡 61歲)。

ATOZET 10/10治療組降低總膽固醇(total-C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、三酸甘油酯(TG)及非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)的效果明顯優於atorvastatin 20 mg/day治療組。但這兩個治療組對高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)的影響則無顯著差異(見表10)。此外，ATOZET 10/10治療組在第4週時，低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)達到<2.6 mmol/L (<100 mg/dL)的患者比例明顯高於atorvastatin 20 mg治療組(12% vs. 2%)。ATOZET 10/10治療組及atorvastatin 20 mg治療組在基準點的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)平均濃度分別為186 mg/dL及 187 mg/dL。

表10: 患有冠狀動脈心臟病或帶有多重心血管危險因子且低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C) ≥ 130 mg/dL的患者在治療4週後對ATOZET 之反應 (相對於基準點的平均值* %變化†)



治療 (每日劑量)	人數	Total-C [基準值 [†]]	LDL-C [基準值 [†]]	HDL-C [基準值 [†]]	TG* [基準值 [†]]	Non-HDL-C [基準值 [†]]
ATOZET 10/10	305	-17% [§] [262]	-24% [§] [186]	+2% [50.0]	-9% [§] [117]	-22% [§] [212]
Atorvastatin 20 mg	316	-6% [264]	-9% [187]	+1% [49.9]	-4% [119]	-8% [214]

* 三酸甘油酯相對於基準點的中位數(%)變化

† 患者原本接受atorvastatin 10 mg治療，之後更換成ATOZET 10/10或調整劑量至atorvastatin 20 mg

‡ 基準值單位: mg/dL; TG為中位數，其他數值為平均值

§ p<0.05，與atorvastatin之差異

在一項多中心、雙盲、對照性，為期6週的臨床研究(TEMPO)中共收納184名低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度介於2.6 mmol/L~4.1 mmol/L之間(100 mg/dL~160 mg/dL)且為冠狀動脈心臟病中高度危險群的患者，本研究為這些患者在原有的atorvastatin治療外再加入atorvastatin或ezetimibe/atorvastatin。所有患者在隨機分組前皆接受atorvastatin 20 mg治療至少4週。若患者未能達到美國國家膽固醇教育計劃成人治療指引第三版(NCEP ATP III)的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)之目標值(<2.6 mmol/L [<100 mg/dL])則會被隨機分配至ezetimibe 與atorvastatin(相當於ATOZET 10/20)併用治療組或atorvastatin 40 mg/day治療組，共治療6週。

病患族群為: 45% 女性; 60% 高加索人，26% 多種族，6% 黑人，8% 亞洲人，<1% 美洲印第安人或阿拉斯加原住民; 24 至 78歲 (平均年齡 58歲)。

ATOZET 10/20治療組降低總膽固醇(total-C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、載脂蛋白B(Apo B)及非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)的效果明顯優於atorvastatin 40 mg/day治療組。但這兩個治療組對高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)及三酸甘油酯(TG)的影響並無顯著差異(見表11)。此外，ATOZET 10/20治療組達到低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)<2.6 mmol/L (<100 mg/dL)的患者比例明顯高於atorvastatin 40 mg治療組(84% vs. 49%)。

表11: 原發性高膽固醇血症患者對ATOZET 之反應 (相對於基準點的平均值* % 變化[†])

治療 (每日劑量)	人數	Total-C [基準值 [†]]	LDL-C [基準值 [†]]	Apo B [基準值 [†]]	HDL-C [基準值 [†]]	TG* [基準值 [†]]	Non-HDL-C [基準值 [†]]
ATOZET 10/20	92	-20% [§] [203]	-31% [§] [120]	-21% [§] [123]	+3% [50.9]	-18% [155]	-27% [§] [152]
Atorvastatin 40 mg	92	-7% [201]	-11% [118]	-8% [120]	+1% [52.1]	-6% [148]	-10% [149]

* 三酸甘油酯相對於基準點的中位數(%)變化

† 患者原本接受atorvastatin 20 mg治療，之後更換成ATOZET 10/20或調整劑量至atorvastatin 40 mg

‡ 基準值單位: mg/dL; TG為中位數，其他數值為平均值

§ p<0.05，與atorvastatin之差異

在一項多中心、雙盲、對照性，為期6週的臨床研究(EZ-PATH)中共收納556名低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)濃度介於1.8 mmol/L~4.1 mmol/L之間(70 mg/dL ~ 160 mg/dL)且為冠狀動脈心臟病高危險群的患者，本研究給予這些患者ezetimibe與atorvastatin併用治療或atorvastatin單藥治療以使低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)降低至目標值。所有患者在隨機分組前皆接受atorvastatin 40 mg治療至

少4週。若患者未能達到美國國家膽固醇教育計劃成人治療指引第三版(NCEP ATP III)的低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C) <1.8 mmol/L (<70 mg/dL)之目標值，則會被隨機分配至ezetimibe 與 atorvastatin(相當於ezetimibe/atorvastatin 10/40)併用治療組或atorvastatin 80 mg/day治療組，共治療6週。

病患族群為：39% 女性；81% 高加索人，11% 黑人，6% 多種族，2% 亞洲人；31 至 80歲 (平均年齡 52歲)。

Ezetimibe/atorvastatin 10/40治療組降低總膽固醇(total-C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、載脂蛋白B(Apo B)、三酸甘油酯(TG)及非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)的效果明顯優於atorvastatin 80 mg/day治療組。但這兩個治療組對高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)的影響並無顯著差異(見表12)。此外，ezetimibe/atorvastatin 10/40治療組達到低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C) <1.8 mmol/L (<70 mg/dL)的患者比例明顯高於atorvastatin 80 mg治療組(74% vs. 32%)。

表12: 原發性高膽固醇血症患者對ATOZET 之反應 (相對於基準點的平均值* % 變化†)

治療 (每日劑量)	人 數	Total-C [基準值 [‡]]	LDL-C [基準值 [‡]]	Apo B [基準值 [‡]]	HDL-C [基準值 [‡]]	TG* [基準值 [‡]]	Non-HDL- C [基準值 [‡]]
Ezetimibe/atorvastatin 1 0/40	277	-17% [§] [165]	-27% [§] [89]	-18% [§] [101]	0% [47.7]	-12% [§] [131]	-23% [§] [117]
Atorvastatin 80 mg	279	-7% [165]	-11% [90]	-8% [102]	-1% [46.9]	-6% [136]	-9% [118]

* 三酸甘油酯相對於基準點的中位數(%)變化

† 患者原本接受atorvastatin 40 mg治療，之後更換成ezetimibe/atorvastatin 10/40或調整劑量至atorvastatin 80 mg

‡ 基準值單位: mg/dL; TG為中位數，其他數值為平均值

§ $p < 0.05$ ，與atorvastatin之差異

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠(Aluminium/Aluminium blister)鋁箔盒裝。

13.2 效期

請見外盒標示。

13.3 儲存條件

儲存ATOZET於30 °C以下。

13.4 儲存注意事項

避免潮濕。

14 病人使用須知

錠劑應整粒吞服。切勿將錠劑研碎、溶化或咀嚼使用。

患者如果漏服一劑藥物，不可額外多服一劑。只須重新按照平常的時間服藥即可。

病患諮詢須知

應囑咐患者遵從國家膽固醇教育計劃(NCEP)所建議的飲食、規律的運動計劃、並定期進行空腹血脂

檢查。

肌肉疼痛

應將發生肌病的風險告知所有開始使用ATOZET治療的患者，並應囑咐他們，如果出現任何不明原因的肌肉疼痛、觸痛或虛弱無力的現象，一定要立即通報，尤其是伴有不適或發燒的反應，或這些肌肉相關徵兆或症狀在停用ATOZET之後仍持續不退的時候。與某些類型的藥物併用或攝食較大量(>1公升)的葡萄柚汁時，發生這類事件的風險會升高。患者應向醫師說明所有正在使用的藥物，包括處方藥與成藥。

肝臟酵素

建議在開始使用ATOZET治療之前，以及出現肝臟損傷的徵兆或症狀時，應進行肝臟酵素檢測。應囑咐所有使用ATOZET治療的患者，如果出現任何可能意味發生肝臟損傷的症狀，包括疲倦、厭食、體重減輕、右上腹不適、尿液顏色暗沉或黃疸，一定要立即通報。

懷孕

應囑咐育齡婦女，在使用ATOZET治療期間應採取有效的避孕措施，以避孕懷孕。應和患者討論未來的懷孕計劃，並向其說明如果準備懷孕應於何時停用ATOZET。應囑咐患者，如果懷孕，即應停用ATOZET，並與健康照護專業人員連絡。

餵哺母乳

應囑咐正在餵哺母乳的婦女不可使用ATOZET。對血脂異常且正在餵哺母乳的患者，應建議他們和健康照護專業人員討論其他的選擇。

15 其他

0653C-TWN-2019-019609

uspi-mk0653c-cft-1405r001

S-CCDS-MK0653C-T-122018

製造廠

MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC PRIDCO INDUSTRIAL PARK, STATE ROAD #183, LAS PIEDRAS, PUERTO RICO 00771

(成品造粒廠)MSD

INTERNATIONAL GMBH 70 TUAS WEST DRIVE, SINGAPORE 638414
(SINGAPORE BRANCH)

MERCK SHARP & DOHME B.V. WAARDERWEG 39,2031 BN,HAARLEM,THE NETHERLANDS

藥商

荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司 臺北市信義區基隆路1段206號20樓