

優泰脂膜衣錠 10/10 毫克 10/20 毫克

ATOZET (Ezetimibe/Atorvastatin) F.C. Tablets 10/10 mg

ATOZET (Ezetimibe/Atorvastatin) F.C. Tablets 10/20 mg

0653C-TWN-2017-0016327

uspi-mk0653c-cft-1405r001

S-CCDS-MK0653C-T-042017

10/10 毫克 衛部藥輸字第 026643 號

10/20 毫克 衛部藥輸字第 027283 號

本藥須由醫師處方使用

1 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。

1.1 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)。

1.2 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。

2 劑量與用法

2.1 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。

2.2 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≥2 小時或服藥後≥4 小時。[參見藥物交互作用 (7.11)].

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 (5.1) 及藥物交互作用 (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(5.1)及藥物交互作用 (7.4)]。

3 劑型與劑量規格

- 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。
-

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[參見不良反應(6.2)]。

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[參見特殊族群之使用(8.1)]。

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[參見特殊族群之使用(8.3)]。

5 警語及注意事項

5.1 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、fibrin 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 fibric 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[參見藥物交互作用(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。

藥物交互作用之處方建議統整於表 1 [參見劑量與用法 (2.3), 藥物交互作用(7), 臨床藥理學 (12.3)].

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

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 10/40 mg。

*使用時應小心且應給予最低必要劑量 [參見 臨床藥理學 (12.3)]

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 [參見藥物交互作用(7.10)]。

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，及未獲控制之癩癩)，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。

5.2 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。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)]。

5.3 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。

5.4 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。

5.5 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 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(5.1)]
- 肝臟酵素異常[參見警語及注意事項(5.2)]

6.1 臨床試驗的經驗

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 \geq 2%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≥2%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 不良反應	安慰劑 (%) n=60	Ezetimibe 10 毫克 (%) n=65	Atorvastatin [†] (%) n=248	ATOZET [†] (%) n=255
<i>神經系統疾患</i>				
頭暈	0	6	<1	2
<i>呼吸道、胸腔與縱膈疾患</i>				
咳嗽	0	3	<1	2
<i>胃腸道疾患</i>				
腹痛	2	2	4	3
噁心	0	2	5	3
<i>肌肉骨骼與結締組織疾患</i>				
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
<i>代謝與營養疾患</i>				
高血鉀	0	0	<1	2
<i>感染與寄生蟲侵染</i>				
支氣管炎	0	2	2	2
竇炎	0	3	2	2
<i>血管疾患</i>				
熱潮紅	0	0	<1	2
<i>檢查發現</i>				
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≥2%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
<i>胃腸道疾患</i>		
腹瀉	4.1	3.7
<i>全身性疾患與投藥部位症狀</i>		
疲倦	2.4	1.5
<i>感染與寄生蟲侵染</i>		
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
<i>肌肉骨骼與結締組織疾患</i>		
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≥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≥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≥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	Atorvastatin 10 毫克 n=3908	Atorvastatin 20 毫克 n=188	Atorvastatin 40 毫克 n=604	Atorvastatin 80 毫克 n=4055	安慰劑 n=7311
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

6.2 上市後的使用經驗

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: 胰臟炎; 胃食道逆流; 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(5.1)]; 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(5.1)]。

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 $> 30\text{kg/m}^2$ 、三酸甘油酯升高或曾經患有高血壓)而有所差異

7 藥物交互作用

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。

[參見臨床藥理學(12.3)]

ATOZET

於使用 statin 類藥物治療期間發生肌病的風險會因同時授予 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(5.1)與臨床藥理學(12.3)]。

7.1 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。[參見臨床藥理學(12.3)]。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(5.1)及劑量與用法(2.3)]。

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。[參見臨床藥理學(12.3)]。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(5.1)及劑量與用法(2.3)]。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。[參見臨床藥理學(12.3)]。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(5.1)及劑量與用法(2.3)]。

7.2 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[參見臨床藥理學(12.3)]。

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(5.1)]。

7.3 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。

7.4 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(5.1)]。

7.5 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(5.1)]。

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]。

7.6 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(5.1)]。

7.7 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。

7.8 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[參見臨床藥理學 (12.3)]。接受 ATOZET 的婦女在選擇口服避孕藥時，這些增加應被考量。

7.9 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。

7.10 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。

7.11 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。

7.12 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)。

7.13 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(5.1)]。

8 特殊族群的使用

8.1 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酯都會升高。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，並於第一孕期期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授予 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)授予 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。在授予 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授予時，ezetimibe 會通過胎盤。

對大鼠和兔子於器官發生期間合併授予 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)授予 20、100 或 225 毫克/公斤/日的研究顯示，在授予 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。在授予 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。

8.3 授乳母親

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)]。

8.4 兒童之使用

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

目前尚無用於兒童族群的藥物動力學資料。

8.5 老年人之使用

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[參見臨床藥理學(12.3)]。

對老年病患，並不須調整 ATOZET 的劑量。

8.6 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(5.2)、以及臨床藥理學(12.3)]。

8.7 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(5.1)]。

對腎功能不全的患者，並不須調整 ATOZET 的劑量。

10 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。

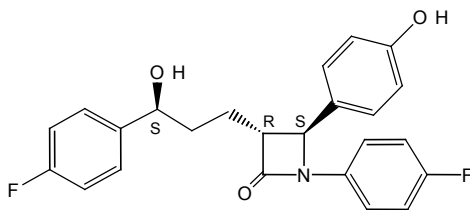
11 藥劑學特性

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 C₂₄H₂₁F₂NO₃。分子量為 409.4。

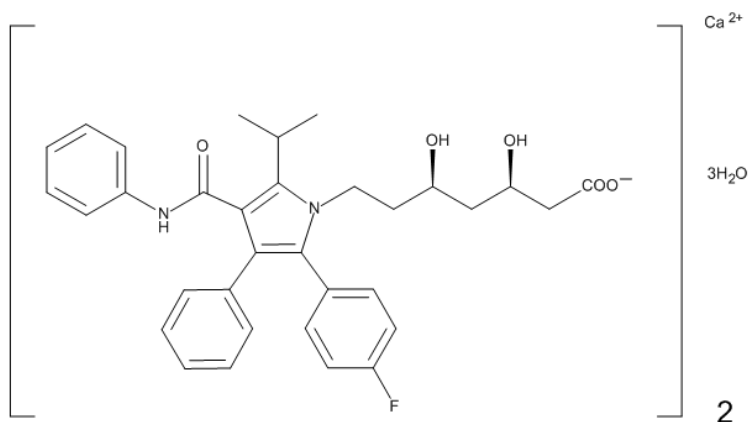
Ezetimibe 是一種白色、結晶性粉末，易溶至極易溶於乙醇、甲醇及丙酮，幾乎不溶於水。結構式如下：



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:



活性成分(有效成分)

ATOZET 為口服錠劑,

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)。

非活性成分(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。

12 臨床藥理學

12.1 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[參見臨床研究(14)]。

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。

12.2 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[參見劑量與用法(2)]。

12.3 藥物動力學

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[參見劑量與用法(2.1)]。

分佈

Ezetimibe

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

Atorvastatin

Atorvastatin 的平均分布體積約為 381 liters。Atorvastatin 與血漿蛋白的結合率≥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)；特殊族群之使用(8.3)]。

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 ¹⁴C-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β-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[參見藥物交互作用(7.1)]。在動物體內，其鄰氫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：[參見特殊族群之使用(8.4)]

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(5.1)、特殊族群之使用(8.7)]

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≤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。

藥物交互作用[亦請參見藥物交互作用(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 進行過藥物動力學藥物交互作用研究。

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。

[‡] 參見藥物交互作用(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% Levonorgestrel 0%	Ethinyl estradiol ↓9% 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%

* 參見藥物交互作用(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	劑量(毫克)	Atorvastatin	
		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 天	↓33%	↓34%
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)。

† 臨床重要性請參見警語及注意事項(5.1)和藥物交互作用(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		
	藥物/劑量(毫克)	AUC 的變化	C _{max} 的變化
80 毫克 QD，15 天	Antipyrine，600 毫克 SD	↑3%	↓11%
80 毫克 QD，14 天	Digoxin 0.25 毫克 QD，20 天*	↑15%	↑20%
40 毫克 QD，22 天	口服避孕藥 QD，2 個月- norethindrone 1 毫克- ethinyl estradiol 35 微克	↑28%	↑23%
		↑19%	↑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

* 臨床重要性請參見藥物交互作用(7)。

13 非臨床毒理學

13.1 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。

13.2 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的不利肝膽影響。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 ^{14}C -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代謝物)會發生藥物動力學交互作用。

14 臨床研究

14.1 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)。

Table 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% [269]	-54% [184]	-44% [174]	-30% [165]	+9% [49.3]	-50% [220]
10/40	65	-42% [271]	-56% [184]	-45% [173]	-34% [180]	+5% [51.1]	-52% [220]
10/80	63	-46% [267]	-61% [183]	-50% [169]	-40% [146]	+7% [50.9]	-58% [216]
Atorvastatin 劑量							
10 mg	60	-26% [271]	-37% [185]	-28% [168]	-21% [153]	+6% [53.7]	-34% [217]
20 mg	60	-30% [267]	-42% [177]	-34% [164]	-23% [147]	+4% [55.5]	-39% [211]
40 mg	66	-32% [266]	-45% [180]	-37% [167]	-24% [159]	+4% [53.0]	-41% [213]
80 mg	62	-40% [270]	-54% [184]	-46% [171]	-31% [163]	+3% [52.7]	-51% [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。

Table 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%)。

Table 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%)。

Table 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 10/40	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

16 包裝與儲存

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

儲存 ATOZET 於 30°C 以下。避免潮濕。

17 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。

17.1 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。

17.2 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、右上腹不適、尿液顏色暗沉或黃疸，一定要立即通報。

17.3 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。

17.4 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。

17.5 重要儲存與用藥須知

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。

製造廠 1 (成品造粒廠)： MSD International GmbH (Singapore Branch)

廠址： 70 Tuas West Drive, Singapore 638414, Singapore

製造廠 2： MSD International GmbH (Puerto Rico Branch) LLC

廠址： State Road 183, PRIDCO Industrial Park, Las Piedras, Puerto Rico 00771

分包裝廠： Merck Sharp & Dohme B.V.

廠址： Waarderweg 39, 2031 BN, Haarlem, The Netherlands

藥商： 美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司

地址： 台北市信義路五段 106 號 12 樓