

怡優脂錠 10 毫克 Ezetity Tablets 10 mg

編號：

【成分】Each tablet contains：Ezetimibe 10 mg(Ezetimibe 為口服錠劑，每錠含有 10 mg Ezetimibe。)

【非活性成分】

Croscarmellose sodium、Lactose monohydrate、Magnesium stearate、Avicel 101、Pharmacoat 603 及 Sodium lauryl sulfate。

【臨床治療類別】

Ezetimibe 是新一類的降血脂藥品，它可以選擇性抑制膽固醇在腸胃道的吸收。

【作用機轉】（依文獻記載）

Ezetimibe 於口服之後，具活性且有效，具有不同於其他類型降膽固醇化合物（如：Statins，降膽酸藥物（Bile Acid Sequestrants）[resins]，Fibric Acid 衍生物，Plant Stanols）的獨特作用機轉。Ezetimibe 作用的分子目標為固醇載體（Sterol Transporter）Niemann-Pick C1-Like 1（NPC1L1），該載體負責膽固醇在小腸的吸收。

Ezetimibe 主要作用於小腸的刷狀邊緣而抑制膽固醇的吸收，進而降低腸內膽固醇輸送至肝臟。如此可以減少肝臟中膽固醇的儲存，並增加血液中膽固醇的清除。Ezetimibe 不會增加膽酸的分泌（像 Bile Acid Sequestrants），也不會抑制肝臟合成膽固醇（像 Statins）。曾進行一系列的臨床前試驗來決定 Ezetimibe 在抑制膽固醇吸收方面的選擇性。Ezetimibe 可以抑制 ¹⁴C-cholesterol 的吸收，但是對三酸甘油酯、脂肪酸、膽酸、Progesterone、Ethinyl Estradiol 或是脂溶性維生素 A 及 D 的吸收都沒有影響。在大鼠、狗、兔子所進行的毒性試驗中，可見到 Ezetimibe 與 HMG-CoA Reductase 抑制劑間有藥物動力學上的交互作用。在人類，當 Ezetimibe 與 HMG-CoA Reductase 抑制劑併用時，並沒有看到具臨床意義的藥物動力學交互作用發生【請參見藥物交互作用】。

針對 18 位高膽固醇血症的病人進行為期 2 週的臨床試驗發現，Ezetimibe 與安慰劑相較時，可以抑制腸內膽固醇的吸收達 54%。藉由抑制腸內膽固醇的吸收，Ezetimibe 會使輸送至肝臟的膽固醇減少。Statins 的主要作用為減少肝臟合成膽固醇。若將這兩種不同作用機轉的藥品合併使用，將可以產生互補作用而達到降低膽固醇的效果。Ezetimibe 和 Statin 類藥品合併投予用於治療高膽固醇血症病人時，可以降低低密度脂蛋白膽固醇（Total Plasma Cholesterol; Total-C）、低密度脂蛋白膽固醇（Low-Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C）、Apolipoprotein B（Apo B），以及三酸甘油酯（Triglycerides; TG），也可增加高密度脂蛋白膽固醇（High-Density Lipoprotein Cholesterol; HDL-C)；兩種藥品一起使用比單獨使用的效果為佳。高密度高血脂的病患併服 Ezetimibe 和 Fenofibrate 可有效改善血漿中 Total-C、LDL-C、Apo B、TG、HDL-C 以及 Non-HDL-C。

臨床研究指出，Total-C、LDL-C 和 Apo B（Apo B 為 LDL 的主要組成蛋白）的濃度升高，會促成人體粥狀動脈硬化的發生。此外，HDL-C 的濃度降低同樣也與粥狀動脈硬化的發生有關。流行病學的研究已經證實，心血管疾病的罹病率及致死率與 Total-C 和 LDL-C 的濃度成正比，而和 HDL-C 的濃度成反比。此外，富含膽固醇和三酸甘油酯的脂蛋白，其中包括極低密度脂蛋白（Very-Low-Density Lipoprotein Cholesterol; VLDL），中密度脂蛋白（Intermediate-Density Lipoprotein; IDL）及其殘留物，同樣地會促成粥狀動脈硬化的發生。

【藥物動力學】（依文獻記載）

吸收

Ezetimibe 在口服之後會很快被吸收，大部分被代謝成具有藥理活性的 Phenolic Glucuronide（Ezetimibe – Glucuronide）。Ezetimibe – Glucuronide 及 Ezetimibe 達到平均最高血漿濃度（C_{max}）的時間分別為 1~2 小時及 4~12 小時。因為此化合物不溶於水性溶劑中而不適宜注射，因此，無法測定 Ezetimibe 的絕對生體可用率。Ezetimibe 10 mg 錠劑與食物一起服用，無論是高脂肪或無脂肪含量的飲食都不會影響 Ezetimibe 的口服生體可用率。因此，餐間或空腹時均可服用 Ezetimibe。

分佈

Ezetimibe 和 Ezetimibe – Glucuronide 與人類血漿蛋白質的結合率分別為 99.7%和 88~92%。

代謝

Ezetimibe 主要在小腸及肝臟經由 Glucuronide Conjugation 被代謝（第二相反應），再經由膽汁排除。在所有不同種族的試驗動物身上曾觀察到極小量氧化性代謝（第一相反應）。血漿中主要偵測到的藥品衍生物是 Ezetimibe 和 Ezetimibe – Glucuronide，分別約占血漿中藥品總量的 10~20%和 80~90%。Ezetimibe 和 Ezetimibe – Glucuronide 會經由腸肝循環，因此自血漿排除的速度緩慢。Ezetimibe 和 Ezetimibe – Glucuronide 的半衰期約 22 小時。

排泄

人體口服 ¹⁴C-Ezetimibe（20 mg）之後，在血漿中所測得的 Ezetimibe 總量約佔所有放射線活性計數的 93%。經過 10 天的收集，所給予的放射線活性約有 78%和 11%分別在糞便及尿液中回收。48 小時後，血漿中已無可偵測到的放射線活性。

病人特性「特殊族群」

兒童

兒童、青少年（10 至 18 歲）及成人間對於 Ezetimibe 的吸收和代謝情形類似。由 Ezetimibe 總濃度來看，青少年以及成人之間並無藥動學上的差異。目前並無小於 10 歲之兒童族群的藥動學資料。

老人

血漿中的 Ezetimibe 總濃度，老年人（≥65 歲）約為年輕人（18 到 45 歲）的 2 倍，而服用 Ezetimibe 的老年人和年輕人在 LDL-C 的降低和安全性方面則是類似。所以，老年人不需要調整劑量。

肝功能不全

輕度肝功能不全的病人（Child Pugh score 5 到 6）在服用單一劑量 10 mg 的 Ezetimibe 之後，總 Ezetimibe 的血中濃度曲線下面積（AUC）平均值約為正常人的 1.7 倍。在一個每天給予 Ezetimibe 10 mg，為期 14 天的多次劑量的研究中，有中度肝功能不全病人（Child Pugh score 7 到 9）的總 Ezetimibe 的 AUC 平均值，在第 1 天及第 14 天均比正常人約高 4 倍。輕度肝功能不全的病人不需要調整劑量。因為 Ezetimibe 使用於中度或重度肝功能不全（Child Pugh score >9）之病人的影響不明，所以這群病人不建議服用 Ezetimibe【請參見注意事項】。

腎功能不全

嚴重腎臟疾病的病人（n=8，平均 CrCl≤30 ml/min/1.73 m²）在服用單一劑量 10 mg 的 Ezetimibe 之後，總 Ezetimibe 的 AUC 平均值比正常人（n=9）約高 1.5 倍。這樣的結果並不具臨床意義，故腎功能受損的病人不需要調整劑量。

本試驗中另外的病患（腎臟移植後及給予多重藥物，包括 Cyclosporine）總 Ezetimibe 的暴露量高達 12 倍。

性別

血漿中的總 Ezetimibe 濃度，女性比男性略高（<20%），而服用 Ezetimibe 的女性和男性在 LDL-C 的降低和安全性方面則是類似。所以，並不需要根據性別來調整劑量。

種族

根據一項藥動學研究的 Meta-Analysis，黑人與白種人之間並無藥動學上的差異。

【臨床試驗】（依文獻記載）

原發性高膽固醇血症

單方治療

在兩項為期 12 週、針對 1,719 位患有原發性高膽固醇血症的病人執行的多中心、雙盲性，以安慰劑對照之研究中，Ezetimibe 10 mg 顯著地比安慰劑更有效地降低 Total-C、LDL-C、Apo B 及 TG，並且增加 HDL-C（請參見表一）。其降低 LDL-C 的功效不因年齡、性別、種族及接受試驗治療前的 LDL-C 值的差異而有所不同。此外，Ezetimibe 對血中脂溶性維生素 A、D 及 E 的濃度、凝血時間及腎上腺皮質激素的分泌都沒有影響。

表一：原發性高膽固醇血症病人服用 Ezetimibe 之後的平均反應（與試驗前基礎值的差異平均值百分比）

	治療組別	人數	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C
試驗一	安慰劑	205	+1	+1	-1	-1	-1
	Ezetimibe	622	-12	-18	-15	-7	+1
試驗二	安慰劑	226	+1	+1	-1	+2	-2
	Ezetimibe	666	-12	-18	-16	-9	+1
兩試驗的綜合資料	安慰劑	431	0	+1	-2	0	-2
	Ezetimibe	1,288	-13	-18	-16	-8	+1

^a 與治療前基礎值的差異百分比中數。

併用 Statin 類藥品

Ezetimibe 與 Statin 類藥品合併服用

在四個為期 12 週、多中心、雙盲性，並以安慰劑為對照的研究中，1,187 位高膽固醇血症患者分別接受 Ezetimibe 10 mg 單方，或合併以不同劑量的 Atorvastatin、Simvastatin、Pravastatin 或 Lovastatin 治療。結果顯示，降低 LDL-C 的效果並不受各 Statin 類藥品及不同使用劑量的影響。此外，以最低劑量（10 mg）的 Ezetimibe 併用任何一種 Statin 類藥品所達到的降低 LDL-C 的效果相近或優於單方使用最高劑量的 Statin 類藥品（請參見表二）。

表二：服用 Ezetimibe 與 Statin 類藥品試驗前後的 LDL-C 血中濃度計算值平均差異百分比

	Atorvastatin Study	Simvastatin Study	Pravastatin Study	Lovastatin Study
安慰劑	+4	-1	-1	0
Ezetimibe	-20	-19	-20	-19
10mg Statin	-37	-27	-21	-20
Ezetimibe + 10mg Statin	-53	-46	-34	-34
20mg Statin	-42	-36	-23	-26
Ezetimibe + 20mg Statin	-54	-46	-40	-41
40mg Statin	-45	-38	-31	-30
Ezetimibe + 40mg Statin	-56	-56	-42	-46
80mg Statin	-54	-45	-	-
Ezetimibe + 80mg Statin	-61	-58	-	-
Statin 各種劑量結果綜合	-44	-36	-25	-25
Ezetimibe + Statin 各種劑量結果綜合	-56	-51	-39	-40

綜合分析服用 Ezetimibe 及併用各種劑量的 Statin 類藥品的結果顯示，Ezetimibe 有益於調節 Total-C、Apo B、TG 及 HDL-C 的功效（請參見表三）。

表三：綜合分析 Total-C、ApoB、TG 及 HDL-C 試驗前後差異的平均百分比

	Total-C	Apo B	TG ^a	HDL-C
Ezetimibe + Atorvastatin	-41	-45	-33	+7
Atorvastatin 單方	-32	-36	-24	+4
Ezetimibe + Simvastatin	-37	-41	-29	+9
Simvastatin 單方	-26	-30	-20	+7
Ezetimibe + Pravastatin	-27	-30	-21	+8
Pravastatin 單方	-17	-20	-14	+7
Ezetimibe + Lovastatin	-29	-33	-25	+9
Lovastatin 單方	-18	-21	-12	+4

^a 差異百分比中數。

已服用 Statin 類藥品治療期間再合併服用 Ezetimibe

一項為期 8 週、多中心、雙盲性，以安慰劑為對照的試驗中，接受單方 Statin 類藥品治療後，LDL-C 仍未降低至國際膽固醇衛教計畫（National Cholesterol Education Program; NCEP）目標（100~160 mg/dl，視試驗

前狀況而定）的 769 位高膽固醇血症患者，以隨機方式分組，除繼續服用 Statin 類藥品外，合併服用 Ezetimibe 10 mg 或安慰劑。

這些接受單方 Statin 類藥品治療而在試驗進行前 LDL-C 未降至目標值的病人約佔 82%；於試驗結束後達 LDL-C 目標的，接受 Ezetimibe 治療的有 72%，而接受安慰劑的僅 19%。

試驗結果顯示，已服用 Statin 類藥品治療期間再合併服用 Ezetimibe，顯著地比安慰劑可降低 Total-C、LDL-C、Apo B 及 TG，同時可提高 HDL-C（請參見表四）。而任何一種 Statin 類藥品降低 LDL-C 的效果都一樣。

表四：高膽固醇血症病人以 Statin 類藥品治療^a期間再合併服用 Ezetimibe 的平均效果（與試驗前基礎值的差異平均值百分比）

治療方式（每日劑量）	人數	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^b	HDL-C
服用中的 Statin 藥品 + 安慰劑	390	-2	-4（-6 mg/dl ^c ）	-3	-3	+1
服用中的 Statin 藥品 + Ezetimibe	379	-17	-25（-36 mg/dl ^c ）	-19	-14	+3

^a 接受各種 Statin 藥品的病患比率 40% Atorvastatin，31% Simvastatin，29%其他（Pravastatin、Fluvastatin、Cerivastatin、Lovastatin）。

^b 與基礎值比較的差異百分比中數。

^c 與試驗前 LDL-C 基礎值（Statin + Ezetimibe: 138 mg/dl 及 Statin + Placebo: 139 mg/dl）的差異值。

Ezetimibe 或安慰劑加入 Statin 類藥品治療後，降低 C-reactive Protein 的中數分別為 10%及 0%。

一項多中心、雙盲、為期 14 週的試驗中，621 位高膽固醇血症的病人，每天服用 Atorvastatin 10 mg，病患 LDL-C 基礎值為 >130 mg/dl 以隨機分組，分別服用 Atorvastatin 20 mg 或在 Atorvastatin 10 mg 之外合併服用 Ezetimibe 10 mg。若病患的 LDL-C 未達目標值（<100 mg/dl），服用單方 Atorvastatin 的病患組可視情況將劑量調高至 80 mg，而合併服用 Ezetimibe 組的病患可將 AtorvaStatin 的劑量調高至 40 mg。試驗前 LDL-C 的平均基礎值為 187 mg/dl，並且約有 60%的病人患有異型接合子家族性高膽固醇血症（HeFH）。試驗結束時，兩組達到 LDL-C 目標值的病患數有顯著的差異，分別是併用 Ezetimibe 組有 22%，而單方 Atorvastatin 組為 7%。試驗進行 4 週時，LDL-C 值的降低效果就有明顯的差異，即合併服用 Ezetimibe 及 Atorvastatin 10 mg 的有 24%，服用 Atorvastatin 20 mg 為 9%。患有 HeFH 的病人也達到類似的 LDL-C 目標達成率及 LDL-C 降低值。另一個類似的試驗，針對 100 位正接受 Simvastatin 20 mg 治療而未達 LDL-C 目標值的高膽固醇血症病人，再增加 Simvastatin 劑量或調高劑量且合併服用 Ezetimibe 10 mg 之後所得療效與前述 Atorvastatin 試驗結果相似。即兩組間達到 LDL-C 目標值的病患數（Ezetimibe 合併服用 Simvastatin 組有 27%，Simvastatin 單方組僅 3%）及 LDL-C 值的降低效果（Ezetimibe 併服 Simvastatin 組降低 24%，Simvastatin 單方組降低 11%）具有明顯的差異。

併用 Fenofibrate

一項多中心、雙盲性，以安慰劑為對照在混合性高膽固醇患者所進行的研究中，有 625 位患者接受治療達 12 週及 576 位患者達一年。以隨機的方式讓病患接受安慰劑、Ezetimibe 單方、160 mg Fenofibrate 單方或者 Ezetimibe 合併 160 mg Fenofibrate。

Ezetimibe 合併 Fenofibrate 和單獨投予 Fenofibrate 比較，可顯著降低 Total-C、LDL-C、Apo B 以及 Non-HDL-C。合併使用 Ezetimibe 和 Fenofibrate 其降低 TG 和提升 HDL-C 的百分比和單獨服用 Fenofibrate 是相當的（請參見表五）。

表五：混合性高膽固醇患者同時開始服用 Ezetimibe 和 Fenofibrate 的反應（第 12 週與治療前基礎值^b差異的平均百分比^a）

治療方式（每日劑量）	人數	Total-C	LDL-C	Apo B	TG ^a	HDL-C	Non-HDL-C
安慰劑	63	0	0	-1	-9	+3	0
Ezetimibe	185	-12	-13	-11	-11	+4	-15
Fenofibrate 160 mg	188	-11	-6	-15	-43	+19	-16
Ezetimibe + Fenofibrate 160mg	183	-22	-20	-26	-44	+19	-30

^a 三酸甘油酯與基礎值比較的平均百分比。

^b 基礎值-未投予降血脂藥品

治療 1 年後其血脂指標的改善與 12 週的結果一致（如上表）。

預防心血管事件

IMPROVE-IT（IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial）是一項多中心、隨機、雙盲、活性藥物對照性研究，這項研究共收錄 18,144 位因急性冠狀動脈症候群（ACS；急性心肌梗塞[MI]或不穩定型心絞痛[UA]而住院治療 10 天內的患者。患者因 ACS 而就診時，如果先前未曾接受降血脂治療，其 LDL-C 必須為 ≤125 mg/dl（≤3.2 mmol/L），如果已在接受降血脂治療，則必須為 ≤100 mg/dl（≤2.6 mmol/L）。所有患者在依 1:1 的比例隨機分組後，分別接受 Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg（n=9,067）或 Simvastatin 40 mg（n=9,077）的治療，並追蹤 6.0 年（中位數）。患者的平均年齡為 63.6 歲；有 76%為男性，有 84%高加索人，並有 27%患有糖尿病。已接受降血脂治療之患者（n=6,390）在發生符合研究條件之事件時的平均 LDL-C 值為 80 mg/dl（2.1 mmol/L），先前未接受降血脂治療的患者（n=11,594）則為 101 mg/dl（2.6 mmol/L）。在因符合條件之 ACS 事件而住院治療之前，有 34%的患者使用 statin 類藥物治療。1 年之後，Ezetimibe/Simvastatin 組中仍繼續接受治療之患者的平均 LDL-C 為 53.2 mg/dl（1.4 mmol/L），Simvastatin 單一療法組則為 69.9 mg/dl（1.8 mmol/L）。仍繼續接受研究藥物治療的患者通常都可取得其血脂值。

主要的終點指標是一種綜合指標，包括心血管性死亡、重大冠狀動脈事件（MCE；其定義為接受隨機分配之治療至少 30 天後所發生的非致命性心肌梗塞、經證實並須住院治療的不穩定型心絞痛、或任何冠狀動脈血管重建手術）、以及非致命性中風。這項研究顯示，和單獨使用 Simvastatin 相比較，於 Simvastatin 的療程中加入 Ezetimibe 的治療方式在減少主要複合終點指標事件（心血管性死亡、MCE 及非致命性中風）方面可提供額外的效益（相對風險降低幅度為 6.4%，p=0.016）。在 Ezetimibe/Simvastatin 組的 9,067 位患者中有 2,572 位發生主要終點指標事件（7 年 Kaplan-Meier [KM]比率為 32.72%），在 Simvastatin 單一療法組的 9,077 位患者中則有 2,742 位（7 年 KM 比率為 34.67%）（參見圖一與表七）。一般認為，和其他已證實可有效降低心血管事件風險的 Statin 類藥物併用亦可達到類似的額外效益。在這個高風險族群，總死亡率沒有改變（見表七）。

對於所有中風具有整體的效益而言，和單獨使用 Simvastatin 相較，在 Ezetimibe/Simvastatin 組中出血性中風的比例有小幅不顯著的增加（見表七）。長期結果試驗中，Ezetimibe 併用高效 Statin 類藥物的出血性中風風險尚未被評估。Ezetimibe/Simvastatin 在許多次族群（包括性別、年齡、種族、糖尿病史、基礎血脂值、先前使用 Statin 類藥物治療、以及高血壓）中的療效表現大致都和整體的結果相符合。

圖一：Ezetimibe/Simvastatin 對主要複合終點指標（心血管性死亡、重大冠狀動脈事件或非致命性中風）的影響

表七：在 IMPROVE-IT 試驗的所有接受隨機分組的患者中，各治療組的重大心血管事件發生情形

結果	Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg ^a (N=9,067)		Simvastatin 40 mg ^b (N=9,077)		風險比 (95% CI)	p-value
	n	K-M% ^a	n	K-M% ^c		
主要複合療效終點指標 （CV 死亡、重大冠狀動脈事件及非致命性中風）	2,572	32.72%	2,742	34.67%	0.936 (0.887, 0.988)	0.016
次要複合療效終點指標 30 天後所發生的 CHD 死亡、非致命性 MI、緊急冠狀動脈血管重建手術	1,322	17.52%	1,448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0.016
MCE、非致命性中風、死亡（所有導因）	3,089	38.65%	3,246	40.25%	0.948 (0.903, 0.996)	0.035
CV 死亡、非致命性 MI、須住院治療的不穩定型心絞痛、任何血管重建手術、非致命性中風	2,716	34.49%	2,869	36.20%	0.945 (0.897, 0.996)	0.035
主要複合終點指標的個別評估項目與特定療效終點指標 （在任何時間首次發生指定事件）						
心血管性死亡	537	6.89%	538	6.84%	1.000 (0.887, 1.127)	0.997
重大冠狀動脈事件：						
非致命性 MI	945	12.77%	1,083	14.41%	0.871 (0.798, 0.950)	0.002
須住院治療的不穩定型心絞痛	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618
30 天後進行冠狀動脈血管重建手術	1,690	21.84%	1,793	23.36%	0.947 (0.886, 1.012)	0.107
非致命性中風	245	3.49%	305	4.24%	0.802 (0.678, 0.949)	0.010
所有 MI（致命性與非致命性）	977	13.13%	1,118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002
所有中風（致命性與非致命性）	296	4.16%	345	4.77%	0.857 (0.734, 1.001)	0.052
非出血性中風 ^d	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670, 0.939)	0.007
出血性中風	59	0.77%	43	0.59%	1.377 (0.930, 2.040)	0.110

任何因素造成的死亡	1,215	15.36%	1,231	15.28%	0.989 (0.914, 1.070)	0.782
^a 有 6%調高至 Ezetimibe/Simvastatin 10/80 mg。						
^b 有 27%調高至 Simvastatin 80 mg。						
^c 7 年 Kaplan-Meier 估算值。						
^d 包括缺血性中風或類型未定的中風。						

【適應症】

高膽固醇血症、Ezetimibe和Simvastatin 40 mg併用於近10日之內因急性冠心症候群（Acute Coronary Syndrome）而住院的患者，可減少主要心血管事件（Major Cardiovascular Events）之發生。

【說明】

1.原發性高膽固醇血症（Primary Hypercholesterolemia）：

【說明】Ezetimibe單獨投予，或與HMG-CoA還原酶抑制劑（Statin）合併投予，用於治療原發性高膽固醇血症（異型接合子家族性及非家族性）的病人，配合飲食控制，可以降低總膽固醇（Total cholesterol; Total-C）、低密度脂蛋白膽固醇（Low-Density Lipoprotein Cholesterol; LDL-C）、Apolipoprotein B（Apo B），以及三酸甘油酯（Triglycerides; TG），並增加高密度脂蛋白膽固醇。

2.Ezetimibe和Simvastatin 40 mg併用於近10日之內因急性冠心症候群（Acute Coronary Syndrome）而住院的患者，可減少主要心血管事件（Major Cardiovascular Events）之發生。

【用法、用量】（依文獻記載）

本藥須由醫師處方使用。

病人應該接受適當的降膽固醇飲食控制，並且在Ezetimibe 治療期間仍需持續飲食控制。

原發性高膽固醇血症：

Ezetimibe的建議劑量為10 mg，每天服用1次，單獨投予或與Statin 類藥品合併投予。Ezetimibe 可以在1天中的任何時候服用，隨餐或空腹均可。

Ezetimibe 和 Simvastatin 40 mg 併用於近10日之內因急性冠心症候群（Acute Coronary Syndrome）而住院的患者，可減少主要心血管事件（Major Cardiovascular Events）之發生：

建議劑量為Ezetimibe 10 mg 與 Simvastatin 40 mg 合併於晚間投予。10/80 mg 之劑量僅建議使用於效益高於潛在風險時【請參見注意事項，臨床試驗】。

腎臟功能受損

單一療法

用於腎臟功能受損患者時，不需要調整Ezetimibe的劑量【請參見病人特性「特殊族群」】。

併用 Simvastatin 療法

在腎功能不全的病人不需要調整Ezetimibe的劑量。用於中度及輕度腎功能不全患者時，不需調整 Simvastatin 的劑量。對於嚴重腎功能不全的患者（肌酸酐廓清率<30 ml/min），Simvastatin 超過10 mg/day 以上的劑量都應審慎考慮。如果認為有必要使用時，應謹慎服藥（請參見 Simvastatin 仿單）。

老人

老年人不需要調整劑量【請參見病人特性「特殊族群」】。

兒童

用於大於10歲的兒童及青少年：不需要調整劑量【請參見病人特性「特殊族群」】。

10歲以下的兒童：不建議使用Ezetimibe。

肝功能不全

在輕微肝功能不全的病人（Child Pugh score 5 to 6）不需要調整劑量。但是在中度（Child Pugh score 7 to 9）或重度肝功能不全（Child Pugh score>9）的病人不建議使用Ezetimibe【請參見注意事項和病人特性「特殊族群」】。

合併服用降膽酸藥物

Ezetimibe 合併服用降膽酸藥物時，服用Ezetimibe 後，必須間隔2小時以上才能服用降膽酸藥物，或服用降膽酸藥物之後，必須間隔4小時以上才能服用Ezetimibe。

【禁忌症】（依文獻記載）

對Ezetimibe的任何成分過敏。

當Ezetimibe 合併服用 Statin 類或 Fenofibrate 藥物時，請參考該藥物的仿單使用。

【注意事項】（依文獻記載）

當Ezetimibe 與 Statin 類或 Fenofibrate 藥物合併投予時，請參考該藥品的仿單。

肝酵素

在一項有對照組的臨床試驗中，觀察同時服用Ezetimibe 與 Statin 類藥品病人，曾發生氨基轉移酵素持續升高的情形（比ULN正常值上限大3倍以上）。因此，當Ezetimibe 與 Statin 類藥品合併使用時，在治療初期應做肝功能檢查，同時也要依該Statin 類藥品的建議做肝功能檢查【請參見副作用】。

在IMPROVE-IT（IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial）試驗中，有18,144位 CHD 及有急性冠心症候群病史之患者於隨機分組後分別接受每日Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg（n=9,067）或每日 Simvastatin 40 mg（n=9,077）的治療。在6.0年（中位數）追蹤期間，Ezetimibe/Simvastatin 組中的轉胺酶連續升高（≥3倍ULN）的發生率為2.5%，Simvastatin 組則為2.3%【請參見副作用】。

在一項超過9,000位慢性腎臟疾病病人且有對照組的臨床試驗中，病人經隨機分配接受Ezetimibe 10 mg 併用 Simvastatin 20 mg，1天1次（n=4,650）或安慰劑（n=4,620）的治療（追蹤期中位數為4.9年）。Ezetimibe 併用 Simvastatin 的氨基轉移酵素持續升高（比正常值上限大3倍以上）發生率為0.7%，而安慰劑組為0.6%【請參見副作用】。

骨髓肌

於多項臨床試驗中得知，與Ezetimibe 有關的肌病變或橫紋肌溶解症，和相關控制組（安慰劑或單獨使用Statin 類藥品）作比較，沒有過量表現。然而，肌病變與橫紋肌溶解症是 Statin 類藥品及降血脂藥物，已知的不良反應。多項臨床試驗中顯示，CPK 大於10 倍的正常值上限，於使用Ezetimibe 時，發生率為0.2%，於使用安慰劑時，發生率為0.1%，同時使用Ezetimibe 與 Statin 類藥品時，發生率為0.1%，單獨使用 Statin 類藥品時，發生率為0.4%。

Ezetimibe 上市後經驗中，不論其相關性，有通報肌病變及橫紋肌溶解症不良反應的案例。大部分橫紋肌溶解症的病患，是發生於開始服用Ezetimibe 前使用Statin 類藥品。然而，於Ezetimibe 單一療法中，極少通報橫紋肌溶解症的案例，當併用Ezetimibe 於已知會增加橫紋肌溶解症風險的製劑時，也極少通報橫紋肌溶解症的案例。所有的病患於開始服用Ezetimibe 時，應被告知有肌病變的風險及當發生任何不預期的肌肉痛、觸痛、虛弱無力，應立即回報。同時服用Ezetimibe 及任何 Statin 類藥品的病患，若被診斷出或懷疑有肌病變時，應立即停用。肌病變意指發生上述症狀及肌酸磷酸肌酶大於10 倍的正常值上限。在IMPROVE-IT 試驗中，有18,144位CHD 及有急性冠心症候群病史之患者於隨機分組後接受每日Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg（n=9,067）或每日 Simvastatin 40 mg（n=9,077）的治療。在6.0年（中位數）追蹤期間，Ezetimibe/Simvastatin 組中的肌病變發生率為0.2%，Simvastatin 組則為0.1%，肌病變的定義為不明原因的肌肉虛弱或疼痛，且血清CK≥10 倍ULN，或連續2次的CK 觀察結果為≥5 倍但<10 倍ULN。在Ezetimibe/Simvastatin 組中，橫紋肌溶解症的發生率為0.1%，Simvastatin 組則為0.2%，橫紋肌溶解症的定義為不明原因的肌肉虛弱或疼痛，且血清CK≥10 倍ULN 並有腎臟損傷的跡象，連續2次事件≥5 倍ULN 且<10 倍ULN 並有腎臟損傷的跡象，或是CK≥10,000 IU/L 且無腎臟損傷的跡象【請參見副作用】。

在一項超過9,000位慢性腎臟疾病病人的臨床試驗中，病人經隨機接受Ezetimibe 10 mg 併用 Simvastatin 20 mg，1天1次（n=4,650）或安慰劑（n=4,620）的治療（追蹤期中位數為4.9年）。Ezetimibe 併用 Simvastatin 的肌病變/橫紋肌溶解症發生率為0.2%，而安慰劑組為0.1%【請參見副作用】。

肝功能不全

在中度或重度肝功能不全的病人，因為並不清楚Ezetimibe 的使用會造成何種影響，所以，Ezetimibe 並不建議使用於這一群病人【請參見病人特性「特殊族群」】。

Fibrates

Ezetimibe 和除 Fenofibrate 外的 Fibrates 合併使用的安全性和有效性尚未建立，因此，並不建議Ezetimibe 和除 Fenofibrate 外的 Fibrates 合併使用【請參見藥物交互作用】。

Fenofibrate

假如併用Ezetimibe和Fenofibrate的患者懷疑患有膽石症，則必須作膽囊相關檢查且應該考慮改變降血脂的治療【請參見副作用及Fenofibrate的仿單】。

Cyclosporine

考慮合併使用Ezetimibe 與 Cyclosporine 時，必須謹慎評估。同時服用Ezetimibe 及 Cyclosporine 時，需監控 Cyclosporine 濃度【請參見藥物交互作用】。

抗凝血劑

若併用Ezetimibe 於 Warfarin、其它 Coumarin 類抗凝血劑或 Fludione 療程時，應適當地監控國際標準比值（International Normalized Ratio, INR）【請參見藥物交互作用】。

【懷孕】（依文獻記載）

目前尚無適當和控制良好的試驗來研究懷孕婦女服用Ezetimibe 的影響。在懷孕期間，只有當潛在的利益大於對胎兒的風險，才可以服用Ezetimibe。

於器官形成階段的大鼠和兔子經口投予Ezetimibe，檢視其對胚胎發展之影響的研究結果顯示，在250 或500 或1,000 mg/公斤/天的試驗劑量下，並未顯示有胚胎致死作用。投予大鼠1,000 mg/公斤/天的劑量（相當於人類每天服用10 mg 時、其總Ezetimibe 的AUC₀₋₂₄小時的10 倍），觀察到胎兒骨骼畸形現象（多長一對的胸肋骨，頸椎骨中心未骨化，肋骨短縮）的發生率增加。投予兔子1,000 mg/公斤/天的劑量（相當於人類每天服用10 mg 時、其總Ezetimibe 的AUC₀₋₂₄小時的150 倍），觀察到增長多餘的胸肋骨發生率增加。當懷孕的大鼠和兔子經口投予多劑量的時候，Ezetimibe 會進入胎盤。

對器官形成階段的大鼠和兔子投予多劑量的Ezetimibe 和HMG-CoA 還原酶抑制劑（Statins），結果導致體內有較高濃度的Ezetimibe 及 Statins。與Ezetimibe 單方相較，於複方時所使用的Ezetimibe 於較低劑量時便產生生殖方面的影響。

所有的HMG-CoA 還原酶抑制劑均藥用於孕婦和授乳婦女。當有懷孕可能的婦女在併服Ezetimibe 與HMG-CoA 還原酶抑制劑之前，應該先參考HMG-CoA 還原酶抑制劑的懷孕使用分級與使用說明書。

分娩

目前尚未知道Ezetimibe 對懷孕婦女分娩時是否有任何的影響。

【哺乳婦女】（依文獻記載）

在老鼠實驗中發現Ezetimibe 會分泌到乳汁中，但是否會分泌到人類的乳汁則不明。因此，除非潛在的效益會大於對嬰兒潛在的危險，否則哺乳婦女不應使用Ezetimibe。

【藥物交互作用】（依文獻記載）

臨床前試驗發現，Ezetimibe 並不會誘發 Cytochrome P450 藥物代謝酵素。Ezetimibe 和已知經由 Cytochrome P450 1A2、2D6、2C8、2C9、3A4，或是 N-Acetyltransferase 代謝的藥物，在臨床上並沒有觀察到明顯的藥動學交互作用。

Ezetimibe 和 Dapsone、Dextromethorphan、Digoxin、口服避孕藥（Ethinyl Estradiol 和 Levonorgestrel）、Glipizide、Tolbutamide、Midazolam 合併投予時，對於這些藥品的藥動學沒有影響。Cimetidine 和Ezetimibe 一起使用時，對Ezetimibe 的生體可用率沒有影響。

制酸劑

和制酸劑合併投予，會降低Ezetimibe 的吸收速率，但不影響Ezetimibe 的生體可用率。吸收速率的降低並無臨床上的意義。

Cholestyramine

和 Cholestyramine 合併投予時，總Ezetimibe（Ezetimibe + Ezetimibe Glucuronide）的AUC 平均值會降低約55%。Ezetimibe 和 Cholestyramine 合併投予所增加降低LDL-C 的作用會因此減弱。

Cyclosporine

在一項試驗中，有8 位病人在腎臟移植後，肌酸酐廓清率>50 ml/min，且服用固定劑量的 Cyclosporine，在服用單一劑Ezetimibe 10 mg 之後，結果造成總Ezetimibe 的AUC 平均值為另一試驗中17 位健康受試者的3.4 倍（涵蓋2.3 倍至7.9 倍）。另外一項試驗中，一位腎臟移植的嚴重腎功能不全患者（肌酸酐廓清率為13.2 ml/min/1.73 m²），接受包括 Cyclosporine 在內的多種藥物治療，結果這位病人的總Ezetimibe

的AUC 比對照組大了12 倍之多。在一項之兩階段交叉試驗，12 位健康受試者，每天服用Ezetimibe 20 mg，為期8 天，並於第7 天服用單一劑量 Cyclosporine 100 mg，其 Cyclosporine AUC 比單獨服用單一劑量 Cyclosporine 100 mg，平均上升15%（範圍從下降10%至上升51%）【請參見注意事項】。

Fibrates

Ezetimibe 和 Fenofibrate 併用的安全性及療效已經由臨床試驗評估【請參見副作用和臨床試驗，併用 Fenofibrate】，和其他 Fibrates 類藥品合併使用的安全性和有效性則尚未建立。Fibrates 可能會增加膽固醇分泌至膽汁中的量，因而導致膽石病（Cholelithiasis）。臨床前試驗中發現，Ezetimibe 會使狗膽汁中的膽固醇增加，這項作用對人體的關聯性仍未知，因此，在完成相關人體試驗之前，不建議併用Ezetimibe 和除 Fenofibrate 外的 Fibrates。

Fenofibrate

藥物動力學試驗顯示，和 Fenofibrate 合併投予時增加 Total Ezetimibe 的濃度約1.5 倍，此增加被認為不具臨床意義。

Gemfibrozil

藥物動力學試驗顯示，和 Gemfibrozil 合併投予時增加 Total Ezetimibe 的濃度約1.7 倍，此增加被認為不具臨床意義。目前尚無臨床試驗數據。

Statins

Ezetimibe 與 Atorvastatin、Simvastatin、Pravastatin、Lovastatin、Fluvastatin、Rosuvastatin 合併投予時，在臨床上並沒有觀察到明顯的藥動學交互作用。

抗凝血劑

於一項試驗中，12 位健康成人男性受試者同時服用 Warfarin 與 Ezetimibe（1 天1 次，每次10 mg），對於 Warfarin 的生體可用率及前凝血酶原時間並無有意義的影響。曾有上市後報告指出併用Ezetimibe 於 Warfarin 或 Fludione 療程中的病患，其國際標準比值有上升的情形，其中大多數病患，當時也正在使用其他藥物治療【請參見注意事項】。

【副作用】（依文獻記載）

臨床試驗為期最多112 週，每日單獨投予Ezetimibe 10 mg（n=2,396）或併用 Statin 類藥品（n=11,308）或 Fenofibrate（n=185）顯示，Ezetimibe 具有良好的耐受性，產生的不良反應多為輕微而短暫。服用Ezetimibe 的副作用總發生率與安慰劑類似，因為不良反應而需要停藥的機率也與安慰劑類似。

單獨使用Ezetimibe 的病人（n=2,396），其不良反應發生率高於安慰劑組的病人（n=1,159），或併用 Statin 類藥品的病人（n=11,308），其不良反應發生率高於單獨使用 Satin 的病人（n=9,361），所發生與藥品相關且常見（發生率≥1/100，<1/10）或罕見（發生率≥1/1,000，<1/100）之不良反應如下所列。

Ezetimibe 單獨使用：	Ezetimibe 與 Statin 類藥品合併使用：
實驗室數值：	實驗室數值：
罕見：ALT 及/或 AST 值上升、血液CPK 增加、Gamma-穀胺轉移酶（Gamma-Glutamyltransferase）增加、肝功能檢驗異常。	常見：ALT 及/或 AST 值上升
呼吸道、胸部及橫隔膜異常：	神經系統異常：
罕見：咳嗽	常見：頭痛
胃腸道異常：	罕見：皮膚感覺異常
常見：腹痛、腹瀉、脹氣	胃腸道異常：
罕見：消化不良、胃食道逆流、噁心	罕見：口乾、胃炎
肌肉骨骼及結締組織異常：	皮膚及皮下組織異常：
罕見：關節痛、肌肉痙攣、頸痛	罕見：搔癢、紅疹、蕁麻疹
代謝及營養異常：	肌肉骨骼及結締組織異常：
罕見：食慾降低	常見：肌痛
血管異常：	罕見：背痛、肌肉無力、四肢疼痛
罕見：熱潮紅、高血壓	一般及投予部位：
一般及投予部位：	罕見：無力、周邊水腫
常見：疲勞	Ezetimibe 與 Fenofibrate 合併使用：
罕見：胸痛、疼痛	胃腸道異常：
	常見：腹痛

一項多中心、雙盲、以安慰劑為對照組在混合性高膽固醇血症患者所進行的研究中，有625 位患者接受治療達12 週及576 位患者達1 年。此試驗未在治療組針對罕見事件進行比較。發生臨床上具重要意義的氨基轉移酵素升高（持續大於3 倍的正常值上限）的發生率（95%的信賴區間），在單獨使用 Fenofibrate 與 Ezetimibe 合併使用 Fenofibrate 的患者分別為4.5%（1.9，8.8）與2.7%（1.2，5.4）。同樣地，單獨使用 Fenofibrate 與 Ezetimibe 合併使用 Fenofibrate 發生膽囊切除的比例分別為0.6%（0.0，3.1）與1.7%（0.6，4.0）【請參見注意事項】。此試驗在每個治療組中並沒有發生CPK 大於10 倍正常值上限的情形。

冠狀動脈性心臟病及有急性冠心症候群病史之患者

在IMPROVE-IT 試驗中，有18,144 位患者接受Ezetimibe/Simvastatin 10/40 mg（n=9,067；其中有6%調高至Ezetimibe/Simvastatin 10/80 mg）或 Simvastatin 40 mg（n=9,077；其中有27%調高至 Simvastatin 80 mg）的治療，在6.0年（中位數）追蹤期間，兩組的安全性概況大致相同。在使用Ezetimibe/Simvastatin 治療的患者中，因發生不良反應事件而停藥的比例為10.6%，在使用 Simvastatin 治療的患者中則為10.1%。Ezetimibe/Simvastatin 組中的肌病變發生率為0.2%，Simvastatin 組則為0.1%，肌病變的定義為不明原因的肌肉虛弱或疼痛，且血清CK≥10 倍ULN，或連續2次的CK 觀察結果為≥5 倍但<10 倍ULN。在Ezetimibe/Simvastatin 組中，橫紋肌溶解症的發生率為0.1%，Simvastatin 組則為0.2%，橫紋肌溶解症的定義為不明原因的肌肉虛弱或疼痛，且血清CK≥10 倍ULN 並有腎臟損傷的跡象，連續2次事件≥5 倍ULN 且<10 倍ULN 並有腎臟損傷的跡象，或是CK≥10,000 IU/L 且無腎臟損傷的跡象。在Ezetimibe/Simvastatin 組中，轉胺酶連續升高（≥3 倍ULN）的發生率為2.5%，Simvastatin 組則為2.3%【請參見注意事項】。分配至Ezetimibe/Simvastatin 組及 Simvastatin 組的患者分別有3.1%及3.5%通報發生膽囊相關不良反應。在兩個治療組中，住院接膽囊切除手術的發生率分別為1.5%。分別有9.4%及9.5%的患者在試驗期間被診斷出生癌症（定義為任何新發生的惡性腫瘤）。

慢性腎臟疾病病人

在一超過9,000 位病人的心臟與腎臟保護試驗（SHARP）中，病人接受固定劑量的Ezetimibe 10 mg 併用 Simvastatin 20 mg，1天1次（n=4,650）或安慰劑（n=4,620）的治療。追蹤期中位數為4.9年。該試驗僅記錄嚴重不良反應事件，以及因為任何嚴重不良反應事件而退出試驗的資料。因為不良反應事件而退出試驗的比例，彼此相當（接受Ezetimibe 併用 Simvastatin 治療的病人有10.4%，而接受安慰劑治療的病人有9.8%）。肌病變/橫紋肌溶解症的發生率方面，接受Ezetimibe 併用 Simvastatin 治療的病人有0.2%，而接受安慰劑治療的病人有0.1%。氨基轉移酵素持續升高（比正常值上限大3倍以上）方面，接受Ezetimibe 併用 Simvastatin 治療的病人有0.7%，而接受安慰劑治療的病人有0.6%【請參見注意事項】。該試驗在事先定義的不良反應事件方面，包括癌症（Ezetimibe 併用 Simvastatin 治療組9.4%，安慰劑組9.5%）、肝炎、膽囊切除或膽結石/胰臟炎的併發症，其發生率並未出現具有統計上顯著的增加。

Pregabalin 抗癱瘓效果在子集評估顯示，年齡、性別或種族不會造成在臨床上重要的療效差別。

實驗室數值

在有對照組且只使用單一藥品治療的臨床試驗中，發生臨床上具有重要意義的氨基轉移酵素升高（持續ALT 及/或AST≥3 倍的正常值上限）的發生率，單獨使用Ezetimibe 的病人（0.5%）與使用安慰劑的病人類似（0.3%）。而在合併兩種藥品治療的臨床試驗中，病人同時服用Ezetimibe 與 Statin 類藥品的發生率為1.3%，單獨服用 Statin 的病人則為0.4%。這些數值的升高通常是有沒有症狀的，與膽汁鬱積無關，停藥或不停藥都會回到治療前的數值【請參見注意事項】。

單獨使用Ezetimibe 的病人和與 Statin 類藥品合併投予的病人，發生臨床上有意義的CPK（≥10 倍的正常值上限）數值升高的情形，分別與使用安慰劑和單獨使用 Statin 的病人類似。

上市後經驗

上市後經通報的不良反應經驗，不論其相關性評估如下：

血液及淋巴系統異常：血小板減少症

神經系統異常：頭暈、皮膚感覺異常

胃腸道異常：胰臟炎、便秘

皮膚及皮下組織異常：多形性紅斑

肌肉骨骼及結締組織異常：肌痛、肌病變/橫紋肌溶解症【請參見注意事項】

一般及投予部位：無力

免疫系統異常：包含休克性敏感反應、血管神經性水腫、皮疹及蕁麻疹的過敏反應

肝臟異常：肝炎、膽石症、膽囊炎

精神異常：抑鬱

【過量服用】（依文獻記載）

針對15 位健康受試者，每日投予Ezetimibe 50 mg 長達14 天，18 位原發性高膽固醇血症的病人，每日投予Ezetimibe 40 mg 長達56 天，及27 位豆腐血症的病人，每日投予40 mg 長達26 週，臨床研究結果顯示，其一般而言具有良好的耐受性。

曾有少數幾例過量使用Ezetimibe 的紀錄，其中多半無副作用產生，發生副作用的也都不嚴重。若發生過量服用的情形時，應該給予病人症狀及支持性治療。

【儲存】

儲存溫度為30°C（86°F）以下，防防潮濕。

【包裝規格】

2~1,000 粒 PVC-AL 鋁箔盒裝、HDPE 塑膠瓶裝。



中國化學製藥股份有限公司 新豐工廠

CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200

新豐工廠：新竹縣新豐鄉上坑村坑子口 182-1 號☎