

# 怡妥<sup>®</sup> 錠10公絲

## EZETROL<sup>®</sup> 10 mg Tablets

(Ezetimibe)

WPC-MK0653-T-112011  
0653-TWN-2012-005310V2

衛署藥輸字第024058號  
本藥須由醫師處方使用

### 藥物主成分

EZETROL為口服錠劑，每錠含有10 mg ezetimibe。

### 非活性成分

每10毫克錠劑含croscarmellose sodium、lactose monohydrate、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、povidone及sodium laurilsulfate。

### 臨床治療類別

EZETROL<sup>®</sup> (ezetimibe)是新一類的降血脂藥，它可以選擇性抑制膽固醇以及相關植物固醇在腸胃道的吸收。

### 作用機轉

EZETROL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)。該載體負責膽固醇及植物固醇在小腸的吸收。

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<sup>14</sup>C-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兩週的臨床試驗發現，EZETROL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。EZETROL和statin類藥品合併投與用於治療高膽固醇血症病人時，可以降低總血脂膽固醇(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。混合性高血脂的病患併服EZETROL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

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<sub>max</sub>)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的絕對生物利用度。

EZETROL 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的口服生物利用度。因此，餐間或空腹時均可服用EZETROL。

### 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。在所有不同種的試驗動物身上曾觀察到極少量氧化性代謝(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<sup>14</sup>C- 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%。經過十天的收集，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。目前並無小於十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 to 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 to 9)的總ezetimibe的AUC平均值，在第一天及第十四天均比正常人約高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 m<sup>2</sup>)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，黑人與白人之間並無藥動學上的差異。

### 臨床試驗

#### 原發性高膽固醇血症

##### 單方治療

在兩項為期十二週、針對1719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，EZETROL 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 (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，EZETROL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EZETROL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 <sup>a</sup>	HDL-C
試驗一	安慰劑	205	+1	+1	-1	-1
	EZETROL	622	-12	-18	-15	+7
試驗二	安慰劑	226	+1	+1	-1	-2
	EZETROL	666	-12	-18	-16	+9
綜合試驗	安慰劑	423	0	+1	-2	0
綜合資料	EZETROL	1288	-13	-18	-16	+8

<sup>a</sup> 與治療前基礎值的差異百分比中數

#### 併用Statin類藥品

##### EZETROL與Statin類藥品合併服用

在四個為期十二週、多中心、雙盲性，並以安慰劑為對照的研究中，1187位高膽固醇血症患者分別接受EZETROL 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EZETROL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EZETROL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	Simvastatin	Pravastatin	Lovastatin
	Study	Study	Study	Study
安慰劑	+4	-1	-1	0
EZETROL	-20	-19	-20	-19
10 mg statin	-37	-27	-21	-20
EZETROL + 10 mg statin	-53	-46	-34	-34
20 mg statin	-42	-36	-23	-26
EZETROL + 20 mg statin	-54	-46	-40	-41
40 mg statin	-45	-38	-31	-30
EZETROL + 40 mg statin	-56	-56	-42	-46
80 mg statin	-54	-45	-	-
EZETROL + 80 mg statin	-61	-58	-	-
statin各種劑量結果綜合	-44	-36	-25	-25
EZETROL + statin各種劑量結果綜合	-56	-51	-39	-40

綜合分析服用EZETROL及併用各種劑量的statin類藥品的結果顯示，EZETROL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、Apo B、TG及HDL-C試驗前後差異的平均百分比**

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

<sup>a</sup> 差異百分比中數

#### 已服用Statin類藥品治療期間再合併服用EZETROL

一項為期八週、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仍未降低至試驗前劑量計量(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EZETROL 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EZETROL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EZETROL，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的效果同樣。

Copyright © 2011 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All rights reserved.

**表四：高膽固醇血症病人以statin類藥品治療期間再合併服用EZETROL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 <sup>b</sup>	HDL-C
服用中的Statin			-4 (-6 mg/dl) <sup>c</sup>	-3	-3	+1
藥品+安慰劑	390	-2				
服用中的Statin			-25 (-36 mg/dl) <sup>c</sup>	-19	-14	+3
藥品+EZETROL	379	-17				

<sup>a</sup> 接受各種statin藥品的病患比率40% atorvastatin，31% simvastatin，29%其他 (pravastatin、fluvastatin、cerivastatin、lovastatin)

<sup>b</sup> 與基礎值比較的差異百分比中數

<sup>c</sup> 與試驗前LDL-C基礎值(statin + EZETROL :138 mg/dl及statin + placebo :139 mg/dl)的差異值。

EZETROL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、為期十四週的試驗中，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EZETROL 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EZETROL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EZETROL組有22%，而單方atorvastatin組為7%。試驗進行四週時，LDL-C值的降低效果就有明顯的差異，即合併服用EZETROL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EZETROL 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(EZETROL合併服用simvastatin組有27%，simvastatin單方組僅3%)及LDL-C值的降低效果(EZETROL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、EZETROL 單方、160 mg fenofibrate單方或者EZETROL合併160 mg fenofibrate。

EZETROL合併fenofibrate和單獨投與fenofibrate比較，可顯著降低total-C、LDL-C、Apo B以及non-HDL-C。合併使用EZETROL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EZETROL和fenofibrate的反應(第12週與治療前基礎值差異的平均百分比)**

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

<sup>a</sup> 三酸甘油酯與基礎值比較的百分比

<sup>b</sup> 基礎值-未投與降血脂藥品

治療一年後其血脂指標的改善與12週的結果一致(如上表)。

#### 同型接合子家族性高膽固醇血症

一項為期十二週、雙盲、隨機性的試驗，用於評估EZETROL對治療HoFH的效果，收錄了50位正接受40 mg的atorvastatin或simvastatin治療、無論是否併用LDL apheresis，經臨床或基因型診斷為HoFH的病人，經隨機分成三組，分別接受80 mg的atorvastatin或simvastatin、合併服用EZETROL 10 mg及40 mg的atorvastatin或simvastatin或合併服用EZETROL 10 mg及80 mg的atorvastatin或simvastatin。結果如表六所示，合併服用EZETROL 10 mg及40 mg或80 mg的atorvastatin或simvastatin比服用單方40 mg或80 mg的atorvastatin或simvastatin更顯著地降低LDL-C。

**表六：HoFH病人以EZETROL治療的平均效果(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	LDL-C
Atorvastatin (80 mg) 或 Simvastatin (80 mg)	17	-7
EZETROL 合併服用 Atorvastatin (40, 80 mg) 或 Simvastatin (40, 80 mg)	33	-21

#### 分組分析

EZETROL 合併服用 Atorvastatin (80 mg) 或 Simvastatin (80 mg)	17	-27
---	----	-----

#### 同型接合子性變硬脂血症(植物脂血症)

另一項藉以評估EZETROL治療同型接合子性變硬脂血症效果的試驗。在這個為期八週、多中心、雙盲、對照以安慰劑，收錄37位同型接合子性變硬脂血症患者，以隨機方式分組，30位以EZETROL 10 mg治療，其餘7位接受安慰劑。結果顯示，EZETROL可以顯著地降低兩個主要的植物脂醇值，sitosterol及campesterol，分別降低了21%及24%。相對的，服用安慰劑的病人的sitosterol及campesterol則分別升高了4%及3%。試驗中，以EZETROL治療的病人，其降低植物脂醇的效果不斷的有進展。

試驗結果顯示，無論EZETROL併服降膽酸藥物(bile acid sequestrants) (n=8)或未併服(n=21)，所得的效果都一樣。

#### 適應症

高膽固醇血症、同型接合子性變硬脂血症(植物脂血症)。

#### 說明

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

【說明】EZETROL單獨投與，或與HMG-CoA還原酶抑制劑(statin)合併投與，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。

同型接合子家族性高膽固醇血症(Homozygous Familial Hypercholesterolemia，簡稱HoFH)：

【說明】EZETROL與Statin類藥品合併投與於同型接合子家族性高膽固醇血症的病人，可以降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇的濃度。病人可同時接受輔助治療(如：LDL 血漿分離術)。

同型接合子性變硬脂血症(植物脂血症) (Homozygous Sitosterolemia，又稱Phytosterolemia)：

【說明】EZETROL可用於同型接合子家族性變硬脂血症的病人，可以降低變硬脂醇(sitosterol)以及campesterol的濃度。

#### 用法、用量

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

EZETROL的建議劑量為10毫克，每天服用一次，單獨投與或與statin類藥品合併投與。EZETROL可以在一天中的任何時候服用，隨餐或空腹均可。

#### 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EZETROL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EZETROL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(肌酸酐清除率<30ml/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

用於大於十歲的兒童及青少年：不需要調整劑量(請參見病人特性「特殊族群」)。

十歲以下的兒童：不建議使用EZETROL。

#### 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EZETROL (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

EZETROL合併服用降膽酸藥物時，服用EZETROL之後，必須間隔兩小時以上才能服用降膽酸藥物，或服用降膽酸藥物之後，必須間隔四小時以上才能服用EZETROL。

#### 禁忌症

對本藥的任何成分過敏。

當EZETROL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

當EZETROL與statin類或fenofibrate藥物合併投與時，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EZETROL與statin類藥品病人，曾發生氨基轉移酶持續升高的情形(比ULN正常值上限大三倍以上)。因此，當EZETROL與statin類藥品合併使用時，在治療初期應做肝功能檢查，同時也要依照該statin類藥品的建議做肝功能檢查(請參見副作用)。

在一項超過9000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EZETROL 10 mg併用simvastatin 20 mg，1天1次(n=4650)或安慰劑(n=4620)的治療(追蹤期中位數為4.9年)。EZETROL併用simvastatin的氨基轉移酶持續升高(比正常值上限大三倍以上)發生率為0.7%，而安慰劑組為0.6%(請參見副作用)。

#### 骨骼肌

於多項臨床試驗中得知，與EZETROL有關的肌病變或橫紋肌溶解症，和相關控制組(安慰劑或單獨服用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大於十倍的正常值上限，於使用EZETROL時，發生率為0.2%，於使用安慰劑時，發生率為0.1%，同時使用EZETROL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%。

EZETROL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EZETROL前使用statin類藥品。然而，於EZETROL單一療法中，極少通報橫紋肌溶解症案例，當併用EZETROL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案例。所有的病患於開始服用EZETROL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、痠痛、虛弱無力，應立即回報。同時服用EZETROL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十倍的正常值上限。

在一項超過9000位慢性腎臟疾病病人的臨床試驗中，病人經隨機接受EZETROL 10 mg併用simvastatin 20 mg，1天1次(n=4650)或安慰劑(n=4620)的治療(追蹤期中位數為4.9年)。EZETROL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，EZETROL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EZETROL和除fenofibrate外的fibrates合併使用(請參見藥物交互作用)。

**Fenofibrate**

假如併用EZETROL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EZETROL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EZETROL於warfarin、其它coumarin類抗凝血劑或fluindione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**

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1000 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1000 mg／公斤／天的劑量(相當於人類每天服用10 mg時、其總ezetimibe的AUC 0-24小時的十倍)，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1000 mg／公斤／天的劑量(相當於人類每天服用10 mg時、其總ezetimibe的AUC 0-24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與多劑量的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還原酶抑制劑均禁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**

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EZETROL。

**藥物交互作用**

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合併投與時，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**

和制酸劑合併投與，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合併投與時，總ezetimibe (ezetimibe + ezetimibe glucuronide)的AUC平均值會降低約55％。Ezetimibe和cholestyramine合併投與所增加降低LDL-C的作用會因此減弱。

**Cyclosporine**

在一項試驗中，有八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 m<sup>2</sup>)，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合併投與時增加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合併投與時增加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合併投與時，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(一天一次，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EZETROL於warfarin或fluindione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**

臨床試驗為期最多112週，每日單獨投與EZETROL 10 mg (n=2396)或併用statin類藥品(n=11,308)或fenofibrate (n=185)顯示，EZETROL具有良好的耐受性，產生的不良反應多為輕微而短暫。服用EZETROL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EZETROL的病人(n=2396)，其不良反應發生率高於安慰劑組的病人(n=1159)，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statin的病人(n=9361)，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)之不良反應如下列。

EZETROL單獨使用：

實驗室數值：

罕見：ALT及/或AST值上升、血液CPK增加、gamma-羧胺醯轉移酶(gamma-glutamyltransferase)增加、肝功能檢驗異常。

呼吸道、胸部及橫隔膜異常：

罕見：咳嗽

胃腸道異常：

常見：腹痛、腹瀉、脹氣

罕見：消化不良、胃食道逆流、噁心

肌肉骨骼及結締組織異常：

罕見：關節痛、肌肉痙攣、頸痛

代謝及營養異常：

罕見：食慾降低

血管異常：

罕見：熱潮紅、高血壓

一般及投與部位：

常見：疲勞

罕見：胸痛、疼痛

EZETROL與statin類藥品合併使用：

實驗室數值：

常見：ALT及/或AST值上升

神經系統異常：

常見：頭痛

罕見：皮膚感覺異常

胃腸道異常：

罕見：口乾、胃炎

皮膚及皮下組織異常：

罕見：搔癢、紅疹、蕁麻疹

肌肉骨骼及結締組織異常：

常見：肌痛

罕見：背痛、肌肉無力、四肢疼痛

一般及投與部位：

罕見：無力、周邊水腫

EZETROL與fenofibrate合併使用：

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位患者達一年。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(持續大於三倍的正常值上限)的發生率(95%的信賴區間)，在單獨使用fenofibrate與EZETROL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EZETROL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大於十倍正常值上限的情形。

**慢性腎臟疾病病人**

在一超過9000位病人的心臟與腎臟保護試驗(SHARP)中，病人接受固定劑量的EZETROL 10 mg併用simvastatin 20 mg，1天1次(n=4650)或安慰劑(n=4620)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EZETROL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EZETROL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(比正常值上限大三倍以上)方面，接受EZETROL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%。該試驗在事先定義的不良反應事件方面，包括癌症(EZETROL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。

**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≥三倍的正常值上限)的發生率，單獨使用EZETROL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EZETROL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不沒有症狀的，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EZETROL的病人和與statin類藥品合併投與的病人，發生臨床上有意義的CPK(≥十倍的正常值上限)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)

一般及投與部位：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

肝膽異常：肝炎、膽石症、膽囊炎

精神異常：抑鬱

**過量服用**

針對15位健康受試者，每日投與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位豆固醇血症的病人，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本品的紀錄，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，併防潮濕。

**包裝規格**

2-1000粒鋁箔片盒裝。

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

Pridco Industrial Park,State Road # 183, Las Piedras, Puerto Rico 00771

包裝廠：Schering-Plough Labo N.V.

Industriepark 30, Zone A, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

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