



愛脂婷錠10/20毫克

Agitin Tablets 10/20mg

衛部藥製字 第 059251 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-09-05

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Agitin為口服錠劑，每錠含ezetimibe 10毫克及simvastatin 20毫克。

1.2 賦形劑

Butylated hydroxyanisole, citric acid monohydrate, crospovidone, hydroxypropyl cellulose, spray dried lactose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, propyl gallate.

1.3 劑型

錠劑。

1.4 藥品外觀

白色長橢圓形錠劑，一側標記"SYN"，另一側標記"079"。

2 適應症

1. Ezetimibe/Simvastatin複方 (ezetimibe 10 mg合併simvastatin 40 mg)適用於近十日之內因急性冠心症候群(acute coronary syndrome)而住院的病人，可減少主要心血管事件(major cardiovascular events)之發生。

2. 原發性高膽固醇血症

【說明】：Ezetimibe/Simvastatin複方適用於「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性高血脂症病人」飲食控制外的輔助治療，可以降低已升高的血中總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、apolipoprotein B、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇濃度，並增加高密度脂蛋白膽固醇。

3. 同型接合子家族性高膽固醇血症(HoFH)

【說明】：Ezetimibe/Simvastatin複方可降低此類病人已升高的血中總膽固醇及低密度脂蛋白膽固醇濃度，此類病人也可同時接受輔助療法(如：LDL血漿分離術)。

3 用法及用量

3.1 用法用量

病人在使用ezetimibe/simvastatin複方治療前，必須採用標準的降膽固醇飲食療法，且在本品治療期間，應持續使用此種飲食療法。劑量依個人低密度脂蛋白膽固醇基礎值、建議治療目標及病人反應而定。每日服用一次，於晚間隨餐或空腹服用。

Ezetimibe/Simvastatin複方(ezetimibe 10 mg合併simvastatin 40 mg)適用於近十日之內因急性冠心症候群(acute coronary syndrome)而住院的病人，可減少主要心血管事件(major cardiovascular events)之發生：

在心血管事件風險降低(IMPROVE-IT)研究中，起始劑量為每日 10/40毫克，於晚間投予。10/80毫克之劑量僅建議使用於效益高於潛在風險時(見注意事項，臨床研究)。

原發性高膽固醇血症：

劑量由每日10/10毫克至10/40毫克。建議起始劑量為每日10/20毫克，對於只需適度降低低密度脂蛋白膽固醇的病人，可由10/10毫克開始，須積極降低低密度脂蛋白膽固醇者(>55%)，可由每日10/40 毫克開始治療。以起始劑量或調整劑量治療2週以上，可檢測血脂值，必要時可調整劑量。Ezetimibe/Simvastatin複方10/80毫克僅建議使用於目前已使用ezetimibe/simvastatin複方10/80毫克一年以上且未發生肌病變之病人(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)。

同型接合子家族性高膽固醇血症：

建議劑量為每日10/40毫克，於晚間投予。10/80毫克之劑量僅建議使用於目前已使用ezetimibe/simvastatin複方10/80 毫克一年以上且未發生肌病變之病人(見上述說明，禁忌，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)。針對本類病人ezetimibe/simvastatin複方應做為其他降血脂治療的輔助療法(如LDL血漿分離術)或用於無其他治療方法時。

Ezetimibe/Simvastatin複方若與lomitapide併用時，ezetimibe/simvastatin複方的劑量不可超過10/40 mg/day，國人應從每日最低劑量10/10 mg作為起始劑量(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症及藥物交互作用)。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能障礙

中度腎功能不全病人無須調整劑量。嚴重腎功能不全病人(肌酸酐廓清率 ≤ 30 mL/min)若需以ezetimibe/simvastatin複方治療時，每日劑量超過 10/10毫克時，應小心使用(見特殊族群)。

老人

老人無需調整劑量(見特殊族群)。

兒童

不建議使用。

肝功能障礙

輕度肝功能不全病人無須調整劑量(Child-Pugh評分5或6)。中度(Child-Pugh評分7-9)或重度(Child-Pugh評分 > 9)肝功能障礙病人，不建議使用(見注意事項及特殊族群)。

與其他藥物併用

與膽酸結合劑合併使用時，ezetimibe/simvastatin複方應在服用膽酸結合劑前2小時以上或服用後4小時以上投予。

和verapamil、dronedarone或diltiazem併用時，ezetimibe/simvastatin複方每日劑量不可超過10/10毫克(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症及藥物交互作用)。

Ezetimibe/Simvastatin複方若與amiodarone、amlodipine、ranolazine或含有elbasvir或grazoprevir的藥物併用時，ezetimibe/simvastatin複方的劑量不可超過每日10/20毫克(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症，以及藥物交互作用)。

Ezetimibe/Simvastatin複方和fibrates併用的安全性和有效性，除了fenofibrate之外，尚未進行研究。因此，除了fenofibrate之外，ezetimibe/simvastatin複方應避免和fibrates併用(見禁忌，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症和藥物交互作用)。

4 禁忌

《依文獻記載》

- 對本品所含成分過敏者。
- 活動性肝病或血清轉氨酶(serum transaminase)不明原因持續上升。

- 孕婦及授乳婦(見懷孕及授乳婦)。
- 當ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate合併服用時，請參考fenofibrate的仿單內容。
- 併用CYP3A4之強效抑制劑(例如itraconazole、ketoconazole、posaconazole、voriconazole、HIV蛋白質分解酶抑制劑、boceprevir、telaprevir、erythromycin、clarithromycin、telithromycin、nefazodone及含有cobicistat的藥品)(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症及藥物交互作用)。
- 併用gemfibrozil、cyclosporine或danazol (見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症及藥物交互作用)。

5 警語及注意事項

《依文獻記載》

5.1 警語/注意事項

當ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate合併服用時，請參考fenofibrate的仿單內容。

肌病變/橫紋肌溶解症

如同其他的HMG-CoA還原酶抑制劑，simvastatin所引起的肌病變通常是肌肉疼痛、壓痛或無力，肌酸酐激酶creatin kinase (CK)會超過正常值上限(ULN)的10倍。有時肌病變會造成橫紋肌溶解症，可或無伴隨因肌球蛋白尿引發的急性腎衰竭，和極少數的致死個案發生。肌病變發生的危險性會隨著血漿中HMG-CoA還原酶抑制劑的濃度升高而增加(如上升的simvastatin和simvastatin acid血漿濃度)，其一部分可能是由具有交互作用的藥物干擾simvastatin的代謝及/或運輸途徑所導致(見藥物交互作用)。易造成肌病變的因子包括老年(大於65歲)、女性、未控制之甲狀腺機能低下及腎功能不全。

如同其他HMG-CoA還原酶抑制劑，肌病變/橫紋肌溶解症的風險與simvastatin的劑量有關。一個臨床試驗的資料顯示，41,413位病人接受simvastatin治療，其中24,747位(大約60%)加入試驗追蹤中位數至少4年，其肌病變的發生率在使用20、40和80毫克/天時，分別約為0.03%、0.08%和0.61%。在這些試驗中，病人都有仔細監測，而且也已排除一些具有交互作用的藥品。

在一臨床試驗中，以每日simvastatin 80毫克治療有心肌梗塞病史的病人(平均追蹤6.7年)，和給予每日20毫克的病人相較(0.02%)，肌病變的發生率約為1.0%，大約一半的肌病變案例發生在治療的第一年，接著治療的每年發生率約為0.1%。

相對於其他有降低LDL-C類似療效的statin類藥物，病人接受simvastatin 80毫克治療出現肌病變的機率較大。若病人使用ezetimibe/simvastatin複方10/80毫克的劑量，但又必須併用其他會產生交互作用的藥物，則應改用其他交互作用可能性較低的 statin類藥物(見以下說明，用法用量，禁忌)。

於開始使用ezetimibe/simvastatin複方或增加劑量時，應告知病人發生肌病變的風險，且若有不明的肌肉疼痛、壓痛或無力時，應立即告知，一旦診斷或疑似肌病變時，應立即停藥。懷疑有肌病變時，宜檢測其血清肌酸肌酶。相關症狀發生時，及CK值超出正常值上限的10倍以上，則表示產生肌病變。大多數病人在立即停用simvastatin後，肌肉症狀及上升的CK值會獲得緩解(見副作用)。當病人開始以ezetimibe/simvastatin複方治療時，或其ezetimibe/simvastatin複方的劑量須增加時，需考慮定期監測其CK值。當病人增加劑量至

10/80 mg，建議應定期監測其CK值。但仍無法保證此監控方式可以預防肌病變的發生。

許多病人以simvastatin治療發生橫紋肌溶解症時，多併有其他病史，包括長期糖尿病所引起的腎功能不全，此病人於服用ezetimibe/simvastatin複方時應嚴密監測，在施行大手術或任何緊急醫療或手術狀況前數日，應暫時停藥。

在IMPROVE-IT試驗中，有18,144位CHD及有急性冠心症候群病史之病人於隨機分組後分別接受每日ezetimibe/simvastatin複方10/40毫克(n=9,067)或每日simvastatin 40毫克(n=9,077)的治療。在6.0年(中位數)追蹤期間，ezetimibe/simvastatin複方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 \geq 10倍ULN，或連續兩次的CK觀察結果為 \geq 5倍但 $<$ 10倍ULN。在ezetimibe/simvastatin複方組中，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 \geq 10倍ULN並有腎臟損傷的跡象，連續兩次事件 \geq 5倍ULN且 $<$ 10倍ULN並有腎臟損傷的跡象，或是CK \geq 10,000 IU/L並無腎臟損傷的跡象(見副作用)。

在一項超過9,000位慢性腎臟疾病病人的臨床研究中，病人經隨機接受ezetimibe/simvastatin複方10/20毫克，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/Simvastatin複方的肌病變/橫紋肌溶解症發生率為0.2%，而安慰劑組為0.1%。

在一臨床試驗中，以simvastatin 40 mg/day治療處於高風險心血管疾病的病人(追蹤中位數3.9年)，非中國人病人的肌病變發生率大約是0.05% (n=7,367)，而中國人病人則是0.24% (n=5,468)。在此臨床試驗中，因亞洲族群僅納入中國人；當使用ezetimibe/simvastatin複方治療亞洲病人時應小心，且應使用最低劑量。

藥物交互作用

由於ezetimibe/simvastatin複方含有simvastatin，與下列藥物併用會增加肌病變/橫紋肌溶解症的危險性：

禁止併用之藥物

- CYP3A4強效抑制劑：禁止併用具有CYP3A4強效抑制作用之藥物(例如，itraconazole、ketoconazole、posaconazole、voriconazole、erythromycin、clarithromycin、telithromycin、HIV蛋白質分解酶抑制劑、boceprevir、telaprevir、nefazodone或含有cobicistat的藥品)。若必須短期使用強效CYP3A4抑制劑治療，治療期間應暫停使用ezetimibe/simvastatin複方(見禁忌，藥物交互作用，臨床藥理學，藥物動力學)。
- Gemfibrozil、cyclosporine或danazol：這些藥物禁止與ezetimibe/simvastatin複方併用(見禁忌，藥物交互作用，臨床藥理學，藥物動力學)。

其他藥物

- Fusidic acid：病人併用fusidic acid與simvastatin可能會增加肌病變/橫紋肌溶解之風險(見藥物交互作用，與其他藥物交互作用)。不建議ezetimibe/simvastatin複方與fusidic acid同時給藥。病人如果必須使用全身性fusidic acid治療，則在療程中應停止使用ezetimibe/simvastatin複方。在特殊情況時，若必須延長使用全身性fusidic acid進行治療，例如嚴重感染，則同時給予ezetimibe/simvastatin複方與fusidic acid應僅基於個案情況下被考慮使用，且需密切監測。
- Amiodarone：於一臨床試驗顯示，simvastatin 80毫克和amiodarone併用時，有

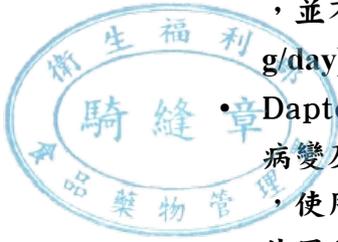
6%病人發生肌病變的副作用。若病人併用amiodarone治療，則ezetimibe/simvastatin複方的每日劑量不可超過10/20毫克(見藥物交互作用)。

• 鈣離子通道阻斷劑

- Verapamil或diltiazem：病人若同時服用diltiazem及simvastatin 80毫克，會增加肌病變的危險。若病人併用verapamil或diltiazem治療，則ezetimibe/simvastatin複方的每日劑量不可超過10/10毫克(見藥物交互作用，其他藥物交互作用)。

- Amlodipine：臨床試驗顯示，病人若同時服用amlodipine及simvastatin 80毫克，其發生肌病變的危險率會輕微提高(見藥物交互作用)。若病人併用amlodipine，則ezetimibe/simvastatin複方的每日劑量不可超過10/20毫克。

- Lomitapide：若HoFH病人併用lomitapide治療，則ezetimibe/simvastatin複方的每日劑量不可超過10/40 mg (見藥物交互作用)。
- CYP3A4之中度抑制劑：病人同時併用ezetimibe/simvastatin複方和對CYP3A4有中度抑制作用的藥物，尤其是較高劑量的ezetimibe/simvastatin複方，可能會提高肌病變發生的風險。當同時給予ezetimibe/simvastatin複方與CYP3A4之中度抑制劑，ezetimibe/simvastatin複方的劑量可能必須調整。
- 乳癌抗藥性蛋白(BCRP)抑制劑：併用BCRP抑制劑(如elbasvir和grazoprevir)可能會導致simvastatin的血漿濃度升高和提高肌病變發生的風險，因此ezetimibe/simvastatin複方的劑量可能必須調整。目前並無simvastatin併用elbasvir和grazoprevir之相關研究。然而，若病人併用含elbasvir或grazoprevir的藥物進行治療，則ezetimibe/simvastatin複方的每日劑量不可超過10/20 mg (參見藥品交互作用，其他藥品的交互作用)。
- Fenofibrate：在一項為期12週的研究中，183位病人接受ezetimibe/simvastatin複方10/20毫克/天及fenofibrate 160毫克/天併用治療，並無發生肌病變的報告。Ezetimibe/Simvastatin複方劑量高於10/20毫克/天和fenofibrate併用尚未進行過研究。當處方ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate併用時，使用上應小心，因為fenofibrate單獨給藥就有可能引起肌病變。若懷疑併用ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate治療的病人可能出現膽結石，應對膽囊進行檢查並考慮改用其他的降血脂藥物(見副作用及fenofibrate仿單)。
- 其他fibrates：Ezetimibe/Simvastatin複方和fibrates (fenofibrate除外)併用的安全性及療效尚未進行研究。因此，應避免ezetimibe/simvastatin複方和fibrates (fenofibrate除外)併用。Gemfibrozil應禁止併用(見禁忌)。
- Niacin (每日大於1公克)：同時給予調節血脂劑量的niacin (1克/天)與simvastatin時，曾觀察到造成肌病變/橫紋肌溶解的案例。在一臨床試驗中(追蹤中位數3.9年)，對處於高風險心血管疾病且LDL-C控制良好的病人給予simvastatin 40 mg/day併用或不併用ezetimibe 10 mg，同時再給予調節血脂劑量的niacin (≥ 1 g/day)，發現對心血管結果並無遞增效益(incremental benefit)。因此需小心評估使用simvastatin併用niacin治療的好處應超過其潛在風險才可使用。此外，在這個試驗中，中國人病人給予simvastatin 40 mg或ezetimibe/simvastatin 10/40 mg的肌病變發生率大約是0.24%，而中國人病人給予simvastatin 40 mg或ezetimibe/simvastatin 10/40 mg併用持續釋放的niacin/laropiprant 2 g/40 mg，其肌病變發生率則是1.24%。在此臨床試驗中，因亞洲族群僅納入中國人，且肌病變的風險在中國人比在非中國人高



，並不建議亞洲病人併用ezetimibe/simvastatin複方與調節血脂劑量的niacin (≥ 1 g/day)。(見藥物交互作用)。

- Daptomycin：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/或橫紋肌溶解的案例。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ezetimibe/simvastatin複方(見藥物交互作用)。
- 抗凝血藥物：若併用ezetimibe/simvastatin複方於warfarin、其他coumarin類抗凝血劑或fluidione療程時，則需適當地監控國際標準比值(International Normalized Ratio, INR)(見藥物交互作用)

重症肌無力症/眼肌無力症

在少數的案例中，Statin類藥物被報導會誘發或加重既有的重症肌無力症/眼肌無力症症狀(見上市後經驗)，若出現此症狀，則必須停用Ezetimibe/Simvastatin複方，亦有報導指出若重新服用相同或不同的Statin類藥品症狀會再復發。

肝酵素

於對照設計臨床試驗中，同時服用ezetimibe和simvastatin，曾發現轉氨酶連續升高(≥ 3 倍ULN)(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病人於隨機分組後分別接受每日ezetimibe/simvastatin複方10/40毫克($n=9,067$)或每日simvastatin 40毫克($n=9,077$)的治療。在6.0年(中位數)追蹤期間，ezetimibe/simvastatin複方組中的轉氨酶連續升高(≥ 3 倍ULN)的發生率為2.5%，simvastatin組則為2.3% (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/simvastatin複方10/20 毫克，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/Simvastatin複方的轉氨酶持續升高(比正常值上限大三倍)發生率為0.7%，而安慰劑組為0.6% (見副作用)。

當符合臨床適應症而開始使用ezetimibe/simvastatin複方，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。於劑量增加至10/80毫克前，及劑量調整3個月後，均需做肝功能檢查。治療第一年，應定期檢查(例如每半年一次)，病人血清轉氨酶上升時，應特別注意，立即做肝功能檢查，且要增加檢查的頻率。若轉氨酶值增加，尤其是持續上升至正常值上限3倍時，應立即停藥。請注意，肌肉也會釋出ALT，因此當ALT伴隨肌氨酸激酶(CK)上升時，就表示可能出現肌病變(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)。使用本品可能引起病人肝轉氨酶的持續升高，應告知病人於治療時應注意是否出現肝損傷之症狀，包括疲勞、食慾減退、右上腹不適、尿色深或黃疸等。

曾有極少數使用statin類藥物(包含simvastatin)病人發生致死性及非致死性肝衰竭的上市後通報。若使用ezetimibe/simvastatin複方治療期間，發生併有臨床症狀及/或高血膽色素症或黃疸的嚴重肝損傷，應立即停藥。在釐清病源不是因ezetimibe/simvastatin複方所致之前，不要重新給予ezetimibe/simvastatin複方治療。

有嗜酒且(或)有肝病者，使用ezetimibe/simvastatin複方應特別小心，活動性肝病或轉氨酶不明原因持續升高者，應禁用ezetimibe/simvastatin複方。

肝功能不全

Ezetimibe對中度或重度肝功能不全病人所增加的曝藥量的作用未知，故不建議使用於這類病人(見特殊族群)。

糖化血色素(HbA1c)上升：病人接受HMG-CoA還原酶抑制劑(statin類藥品)治療後，曾有糖化血紅素及/或空腹血漿血糖值上升的情況。

可逆性認知障礙：曾有少數上市後研究顯示，使用statin類藥品與認知功能障礙(如：記憶力減退、健忘、記憶障礙、認知混亂等)可能有關。該等認知功能問題通常是不嚴重的，且於停藥後可恢復，其症狀發生及緩解時間不定(症狀發生可為1天至數年，症狀緩解時間中位數為3週)。

重症肌無力

曾有少數案例報告指出，statin類藥品可能導致新發生或加重既有之重症肌無力或眼肌型肌無力症。如果症狀加重，應停用本品。曾有個案於再次使用相同或另一種statin類藥品後症狀再復發的案例報告。

5.4 實驗室檢測

於對照設計的臨床試驗中，接受ezetimibe/simvastatin複方治療的病人其血清轉氨酶具臨床意義(ALT及/或AST連續升高至正常值上限3倍以上)升高之發生率為1.7%，但一般無症狀產生，和膽汁鬱滯無關，停藥後或持續治療，都會回復到基值(見注意事項)。

接受ezetimibe/simvastatin複方治療病人中發現，0.2%的病人有臨床意義的肌酸酐激酶CK值升高(正常值上限10倍以上)。

使用statin類藥物曾有糖化血色素HbA1c與飯前血糖(fasting serum glucose)濃度增加之報告，包括simvastatin。

6 特殊族群注意事項

《依文獻記載》

6.1 懷孕

動脈粥狀硬化為慢性的過程，通常於懷孕期間停用降血脂藥，對原發性高膽固醇血症的長期治療結果影響不大。

Ezetimibe/Simvastatin複方

孕婦禁用。

Simvastatin

孕婦使用simvastatin的安全性未確立。至今無simvastatin使用於孕婦的對照性臨床試驗，有極少數個案報告指出懷孕婦女使用HMG-CoA還原酶抑制劑發生胎兒先天性異常。然而，前瞻性分析近200名懷孕前期使用simvastatin或其他近似HMG-CoA還原酶抑制劑，胎兒先天性異常的發生率和一般族群相當。懷孕樣本數在統計學上足以排除其胎兒先天性異常發生率為背景人口發生率的2.5倍或更高的可能性。

服用simvastatin或其他類似HMG-CoA還原酶抑制劑病人的後代，先天性異常發生率，和一般人的差異，雖無明顯證據，孕婦服用simvastatin可能降低胎兒的膽固醇合成前驅物mevalonate之濃度。因此孕婦、計畫懷孕或疑似懷孕者不可使用ezetimibe/simvastatin複方。懷孕期間，應停用ezetimibe/simvastatin複方，或直至確認並未懷孕止(見禁忌)。

Ezetimibe

無ezetimibe使用於孕婦的資料。

Ezetimibe和simvastatin併用時，於懷孕老鼠胚胎發育的研究中，無致畸胎性作用。於懷孕兔子試驗則觀察到低發生率的骨骼異常成形。

6.2 哺乳

老鼠試驗顯示ezetimibe會分泌於乳汁中，尚未知ezetimibe/simvastatin複方的主成分是否分泌於人體乳汁中，因此授乳婦不應服用ezetimibe/simvastatin複方。

6.5 老年人

用於治療大於65歲以上之病人時，應注意會增加肌病變之風險。

因為老年(大於65歲以上)是造成肌病變的因子，為老年人處方ezetimibe/simvastatin複方時應謹慎。一臨床試驗顯示，相較於小於65歲之病人，每日simvastatin 80毫克用於治療大於65歲以上之病人時，肌病變風險增加。

7 交互作用

《依文獻記載》

Ezetimibe/Simvastatin複方

Ezetimibe和simvastatin，臨床上無顯著的藥物動力學上的交互作用。

Ezetimibe/Simvastatin複方和同時服用ezetimibe及simvastatin具生體相等性。

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simvastatin和simvastatin acid血漿濃度而導致發生肌病變的風險上升。

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simvastatin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。

禁用之藥物

以下藥物禁止併用：

CYP3A4強效抑制劑

臨床前試驗顯示ezetimibe不會誘發cytochrome P450藥品代謝酶，ezetimibe和經由cytochrome P450 1A2、2D6、2C8、2C9和3A4或N-acetyltransferase代謝的藥品，臨床上無明顯的藥物動力學交互作用。Simvastatin經由CYP3A4代謝，但不會抑制其活性，因此不會影響其他由CYP3A4代謝的藥品的血漿濃度。強效CYP3A4抑制劑會減少

ezetimibe/simvastatin複方中simvastatin的排除，因而增加發生肌病變的危險：禁止併用具有CYP3A4強效抑制作用之藥物(例如，itraconazole、ketoconazole、posaconazole、voriconazole、erythromycin、clarithromycin、telithromycin、HIV蛋白質分解酶抑制劑、boceprevir、telaprevir、nefazodone及含有cobicistat的藥品)(見禁忌，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症，臨床藥理學，藥物動力學)。

Gemfibrozil, Cyclosporine或Danazol (見禁忌，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)

Gemfibrozil：一個藥物動力學研究顯示，併用gemfibrozil會增加總ezetimibe濃度約1.7倍。

目前無臨床資料(見禁忌，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)。

Cyclosporine：於8位腎臟移植病人所做的試驗中，肌酸酐廓清率 >50 mL/min且服用固定劑量的cyclosporine病人，單劑投予10毫克ezetimibe後，與另一試驗的健康受試者(n=17)的結果對照，平均總ezetimibe濃度曲線下面積增加3.4倍(範圍2.3-7.9倍)。於不同試驗中，嚴重腎功能不全病人(肌酸酐廓清率13.2 mL/min/1.73 m²)接受腎臟移植，投予多種藥品，包括

cyclosporine，總ezetimibe較對照組增加12倍。在12位健康受試者所進行的兩階段交叉試驗中，每天投予ezetimibe 20毫克連續8天且於第7天併用單一劑量cyclosporine 100毫克與單獨投予單一劑量cyclosporine 100毫克比較，會造成cyclosporine的血中濃度曲線下面積平均增加15%（範圍從降低10%至增加51%）（見禁忌，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）。

其他藥物交互作用

Fenofibrate：在一個研究中，183位病人接受ezetimibe/simvastatin複方10/20毫克/天和fenofibrate 160毫克/天長達12週，沒有病人發生肌病變及膽囊疾病相關事件之報告（見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）。一個藥物動力學研究顯示，併用fenofibrate會增加總ezetimibe濃度約1.5倍。這樣的增加並沒有臨床意義。Ezetimibe和fenofibrate併用的安全性和有效性，已在一個臨床研究中進行評估（見副作用）。

其他Fibrates：Ezetimibe/Simvastatin複方和fibrates併用的安全性和有效性，除了fenofibrate之外，尚未進行研究。Fibrates可能增加膽固醇排泄至膽汁中，而導致膽結石（cholelithiasis）。Ezetimibe和其他fibrates併用，則尚未進行研究。一個狗的臨床前研究顯示，ezetimibe會增加膽汁中的膽固醇。儘管這個臨床前發現與人類的關聯性未知，但目前尚無病人使用的研究，仍不建議ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate之外的fibrates併用。

Fusidic acid：併用fusidic acid可能會增加肌病變/橫紋肌溶解症之風險（見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）。

Amiodarone：Amiodarone和ezetimibe/simvastatin複方併用時，會增加肌病變/橫紋肌溶解症的危險（見用法用量，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）。

Cholestyramine：和cholestyramine併用，會降低總ezetimibe（ezetimibe + ezetimibe glucuronide）的AUC約55%。Ezetimibe/Simvastatin複方和cholestyramine併用，可能會因此交互作用而使低密度脂蛋白膽固醇的降幅減少。

鈣離子通道阻斷劑：併用verapamil, diltiazem或amlodipine會增加肌病變/橫紋肌溶解的風險（見用法用量，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）。

Lomitapide：併用lomitapide可能會增加肌病變/橫紋肌溶解症的風險（見用法用量，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）。

CYP3A4之中度抑制劑：病人同時併用ezetimibe/simvastatin複方和對CYP3A4有中度抑制作用的藥物，尤其是較高劑量的ezetimibe/simvastatin複方，可能會提高肌病變發生的風險（見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）。

運輸蛋白(transport protein) OATP1B1抑制劑：Simvastatin acid是運輸蛋白OATP1B1的受質。同時併用會抑制運輸蛋白OATP1B1的藥物（例如cyclosporine），可能導致simvastatin acid的血中濃度增加，及提高肌病變發生的風險（見禁忌，注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）。

乳癌抗藥性蛋白(BCRP)抑制劑：Simvastatin是排出性轉運蛋白BCRP的受質。同時與BCRP抑制劑（如elbasvir和grazoprevir）併用可能會導致simvastatin的血漿濃度升高和提高肌病變發生的風險。當simvastatin併用BCRP抑制劑時，ezetimibe/simvastatin複方的劑量可能必須調整（參見劑量與用法；注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症）

Niacin：一個納入15個成年健康人的研究顯示，NIASPAN緩釋錠劑（前2天每天1,000毫克，後5天每天2,000毫克，伴隨低脂早餐）與ezetimibe/simvastatin複方（每日10/20毫克，給予7天）併用時，會造成niacin（22%）與nicotinuric acid（19%）的平均濃度曲線下面積小幅增加。同一試驗顯示，與NIASPAN併用會輕微增加ezetimibe（9%）、總ezetimibe（26%）、simvastatin（20%）及simvastatin acid（35%）的平均濃度曲線下面積。

病人併用simvastatin與調節血脂劑量的niacin (≥ 1 g/day)，曾觀察到肌病變/橫紋肌溶解症的案例(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)。

秋水仙素：有報告指出，腎功能不全的病人併用秋水仙素及ezetimibe/simvastatin複方會引起肌病變及橫紋肌溶解症。這類病人併用這些藥物治療時，應在臨床上小心監測。

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(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)。

其他交互作用

葡萄柚汁含有一種或一種以上抑制CYP3A4的成分，會增加經由CYP3A4代謝藥品的血漿濃度。一般用量(每日250 mL)所產生上述效應極小(以濃度-時間曲線下面積計算活性血漿HMG-CoA還原酶抑制劑，抑制活性增加13%)，因此無臨床相關性。但因為同時飲用大量葡萄柚汁會顯著升高血漿中HMG-CoA還原酶抑制之活性，故以ezetimibe/simvastatin複方治療時，應避免飲用葡萄柚汁(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)。

抗凝血劑

在兩個分別以健康人及高膽固醇血症病人所做的臨床研究中，每日投予20-40毫克simvastatin，會增加coumarin的抗凝血作用：其凝血時間(prothrombin time)國際標準化比值(International Normalized Ratio, INR)分別由基礎值1.7增至1.8，及基礎值2.6增至3.4。病人在服用coumarin抗凝血劑時，於開始ezetimibe/simvastatin複方治療前，要先測試其凝血時間，治療初期應頻繁的確認無凝血時間顯著改變的情況發生。一旦測出穩定的凝血時間後，可以繼續按coumarin類抗凝血藥物的建議時間間隔作凝血時間的監測，當ezetimibe/simvastatin複方劑量改變或停藥時，應重覆上述步驟。未使用抗凝血劑的病人，以simvastatin治療並未發現相關的出血及凝血時間的改變。

一個於12位健康成年男性所進行的研究顯示，併用ezetimibe (每日一次10毫克)對warfarin的生體可用率及凝血酶原時間沒有顯著影響。使用warfarin或fluidione之外再併用ezetimibe治療的病人中，其凝血時間國際標準化比值有增加的上市後報告。這些病人大部分亦有使用其他藥物(見注意事項)。

Ezetimibe/Simvastatin複方對凝血酶原時間的影響尚未進行研究。

制酸劑：與制酸劑併用會降低ezetimibe的吸收，但不影響其生體可用率，吸收率的降低不具臨床意義。

8 副作用/不良反應

《依文獻記載》

8.1 臨床重要副作用/不良反應

於臨床試驗中，已評估大約12,000位病人使用ezetimibe/simvastatin複方(或ezetimibe和simvastatin併用)的安全性資料。Ezetimibe/Simvastatin複方一般耐受性良好。

2,404位服用ezetimibe/simvastatin複方的病人其藥品相關的副作用發生率較1,340位服用安慰劑的病人高，常見($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)或不常見($\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)和藥品相關的副作用如下：

實驗室數據

常見：ALT及/或AST值升高、血液CK值升高

不常見：血液膽紅素增加、血液尿酸增加、 γ 麩胺醯基轉移酶增加、凝血時間國際標準化

比值增加、蛋白尿、體重下降

神經系統異常

不常見：眩暈、頭痛

胃腸道

不常見：腹痛、腹部不適、上腹痛、消化不良、脹氣、噁心、嘔吐

皮膚及皮下組織異常

不常見：搔癢、丘疹

肌肉骨骼及結締組織異常

不常見：關節痛、肌肉痙攣、肌肉無力、肌肉骨骼不適、頸痛、四肢疼痛

一般及投予部位

不常見：無力、疲倦、全身虛弱無力、周邊水腫

精神疾患

不常見：睡眠異常

9,595位服用ezetimibe/simvastatin複方的病人其藥品相關的副作用發生率較8,883位單獨服用statins的病人高，常見($\geq 1/100$ ， $< 1/10$)或不常見($\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)和藥品相關的副作用如下：

實驗室數據

常見：ALT及/或AST值升高

不常見：血液膽紅素增加、血液CK值升高、 γ 麩胺醯基轉移酶增加

神經系統異常

不常見：頭痛、感覺異常

胃腸道

不常見：腹脹、腹瀉、口乾、消化不良、脹氣、胃食道逆流、嘔吐

皮膚及皮下組織異常

不常見：搔癢、丘疹、蕁麻疹

肌肉骨骼及結締組織異常

常見：肌肉痛

不常見：關節痛、背痛、肌肉痙攣、肌肉無力、肌肉骨骼疼痛、四肢疼痛

一般及投予部位

不常見：無力、胸痛、疲倦、周邊水腫

精神疾患

不常見：失眠

Ezetimibe/Simvastatin複方和Fenofibrate併用

一個對照性的臨床研究顯示，ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate併用的整體不良反應報告，與那些單獨使用ezetimibe/simvastatin複方和/或fenofibrate的報告一致。

冠狀動脈性心臟病及有急性冠心症候群病史之病人

在IMPROVE-IT試驗中(見臨床試驗)，共有18,144位病人接受ezetimibe/simvastatin複方10/40毫克(n=9,067；其中有6%調高至ezetimibe/simvastatin複方10/80毫克)或simvastatin 40毫克(n=9,077；其中有27%調高至simvastatin 80毫克)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複方治療的病人中，因發生不良反應事件而停藥的比例為10.6%，在使用 simvastatin 治療的病人中

則為10.1%。Ezetimibe/Simvastatin複方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 \geq 10倍ULN，或連續兩次的CK觀察結果為 \geq 5倍但 $<$ 10倍ULN。在ezetimibe/simvastatin複方組中，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 \geq 10倍ULN並有腎臟損傷的跡象，連續兩次事件 \geq 5倍ULN且 $<$ 10倍ULN並有腎臟損傷的跡象，或是CK \geq 10,000 IU/L且無腎臟損傷的跡象。在ezetimibe/simvastatin複方組中，轉胺酶連續升高(\geq 3倍ULN)的發生率為2.5%，simvastatin組則為2.3%（見注意事項）。分配至ezetimibe/simvastatin複方組及simvastatin組的病人分別有3.1%及3.5%通報發生膽囊相關不良反應。在兩個治療組中，住院接受膽囊切除手術的發生率皆為1.5%。分別有9.4%及9.5%的病人在試驗期間被診斷出發生癌症(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ezetimibe/simvastatin複方10/20毫克，1天1次(n=4,650)或安慰劑(n=4,620)的治療。兩組的安全性資料在中位數為4.9年的追蹤期間，彼此相當。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/simvastatin複方治療的病人有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/simvastatin複方治療的病人有0.2%，而接受安慰劑治療的病人有0.1%。轉氨酶持續升高(比正常值上限大三倍以上)方面，接受ezetimibe/simvastatin複方治療的病人有0.7%，而接受安慰劑治療的病人有0.6%（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/simvastatin複方治療組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。

重症肌無力 - 頻率未知。

眼肌型肌無力症 - 頻率未知。

8.3 上市後經驗

以下不良反應為上市後使用ezetimibe/simvastatin複方或臨床試驗期間或上市後使用ezetimibe/simvastatin複方個別成份的報告。Ezetimibe/Simvastatin複方的不良反應報告，與那些ezetimibe和/或simvastatin已發表過的報告一致。

調查研究：肝功能檢查異常；

血液及淋巴系統異常：血小板減少症、貧血；

神經系統異常：週邊神經病變；重症肌無力症(見警語/注意事項-重症肌無力症/眼肌無力症) 眼部異常：眼肌無力症(見警語/注意事項-重症肌無力症/眼肌無力症)

呼吸道、胸部和縱膈異常：咳嗽、間質性肺病；

胃腸道異常：便秘、胰臟炎、胃炎；

皮膚及皮下組織異常：禿髮、過敏反應包含丘疹、扁平苔蘚、蕁麻疹、過敏性休克、血管性水腫、嚴重皮膚不良反應(Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARS)包括Stevens-Johnson症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS)以及毒性上皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)；藥物疹合併嗜伊紅血症與全身性症狀(Drug Reaction with Eosinophilic and Systemic Symptoms, DRESS)、多型性紅斑；

肌肉骨骼及結締組織異常：肌肉痙攣、肌病變/橫紋肌溶解(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)；曾有極少數與statin類藥物使用相關的免疫壞死性肌病變(immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM)案例。IMNM是一種自體免疫性肌病變。IMNM有以下特徵：近端肌肉無力、血清肌酸酐激酶上升(儘管停止statin治療仍持續)、肌切片顯示壞死性肌病變無明顯發炎、使用免疫抑制劑類藥物能獲改善(見注意事項，肌病變/橫紋肌溶解症)。

代謝和營養異常：食慾降低；

血管異常：熱潮紅、高血壓；

一般及投予部位：疼痛；

肝膽異常：肝炎/黃疸、致死性及非致死性肝衰竭、膽石症、膽囊炎、藥物性肝損傷；

生殖系統及乳房異常：勃起功能障礙；

精神疾患：憂鬱；

罕有明顯的過敏症狀報告包括：血管水腫、類紅斑性狼瘡症狀、風濕性多發性肌痛、皮炎、血管炎、血小板減少症、嗜伊紅血球增多症、紅血球沈降率增加、關節炎、關節痛、蕁麻疹、光過敏、發燒、潮紅、呼吸困難及全身虛弱無力。

曾有極少數與statin類藥物使用相關的認知功能障礙(例如記憶力喪失、健忘、失憶、記憶力衰退、混亂)的上市後通報案例。這些認知功能問題曾被通報於所有的statin類藥物。通報的事件大都不嚴重且在停止使用statin類藥物後可恢復，症狀發生及解除時間具變異性，分別為1天至數年及3週的中位數。

Ezetimibe和Fenofibrate併用

在一個多中心、雙盲、安慰劑對照，於混合型高血脂症病人進行的臨床研究中，625位病人曾接受治療長達12週，576位長達1年。這個研究並未針對治療組罕見事件作比較評估。使用fenofibrate單一治療組與併用ezetimibe和fenofibrate組，其血清轉氨酶具有臨床意義升高(持續升高至超過正常值上限的3倍)之發生率(95%信賴區間)分別是4.5% (1.9, 8.8)與2.7% (1.2, 5.4)，會依治療用量有所加減。使用fenofibrate單一治療組與併用ezetimibe和fenofibrate組，其膽囊切除術(cholecystectomy)的對應發生率分別是0.6% (0.0, 3.1)與1.7% (0.6, 4.0)(見注意事項)。這個研究的兩個治療組，其肌酸磷酸激酶(CPK)的升高，都沒有超過正常值上限的10倍。

9 過量

《依文獻記載》

Ezetimibe/Simvastatin複方

過量時無特殊治療方式，應採症狀或支持療法。於老鼠或大白鼠的急性口服毒性試驗中，併用ezetimibe (1,000毫克/公斤)及simvastatin (1,000毫克/公斤)的耐受性良好，未具臨床中毒症狀。對此兩種動物的口服LD50預估為 ezetimibe \geq 1,000毫克/公斤，simvastatin \geq 1,000毫克/公斤。

Ezetimibe

臨床試驗中，15名健康受試者每日投予ezetimibe 50毫克達14天，18名原發性高膽固醇血症病人每日口服40毫克達56天以及27名同型接合子性麥硬脂醇血症(植物脂醇血症)病人每日口服40毫克達26週，一般耐受性良好。

曾有一些過量的案例報告，大多無副作用的產生，若有副作用，亦不嚴重。

Simvastatin

少數過量的案例曾被報告，服藥最大量為3.6公克，病人痊癒後均無後遺症。

10 藥理特性

《依文獻記載》

10.1 作用機轉

治療分類

Ezetimibe/Simvastatin複方為一種降血脂藥品，能選擇性地抑制小腸對膽固醇和相關植物性固醇的吸收，及抑制體內膽固醇的合成。

10.2 藥效藥理特性

作用機轉

Ezetimibe/Simvastatin複方

血漿中的膽固醇是由小腸吸收及體內合成而得。Ezetimibe/Simvastatin複方含有具互補性降血脂作用的ezetimibe和simvastatin兩種成分，經由抑制膽固醇的吸收及合成來降低總膽固醇(total-C)、低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)、脫輔基蛋白B (Apo B)、三酸甘油酯(TG)及非高密度脂蛋白膽固醇(non-HDL-C)，並能增加高密度脂蛋白膽固醇(HDL-C)。

Ezetimibe

口服ezetimibe能有效抑制小腸對膽固醇的吸收，其作用機轉不同於其他降膽固醇藥物(如statins、降膽酸劑(bile acid sequestrants [resins])、fibric acid衍生物及植物性stanols)。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主要作用於小腸絨毛邊緣，抑制膽固醇的吸收，導致由小腸運送到肝臟的膽固醇減少；statins則減少肝臟中膽固醇的合成，合併二種作用可使膽固醇明顯降低。

針對18位高膽固醇血症病人進行為期2週的臨床試驗，和安慰劑比較，ezetimibe抑制小腸吸收膽固醇達54%。

曾進行一系列臨床前試驗，研究ezetimibe對抑制膽固醇吸收的選擇性，發現ezetimibe會抑制 $[^{14}\text{C}]$ 標示膽固醇($[^{14}\text{C}]$ -cholesterol)的吸收，但對三酸甘油酯、脂肪酸、膽酸、黃體激素、ethinyl estradiol或脂溶性維生素A和D的吸收都沒有影響。

Simvastatin

Simvastatin為不具活性的內酯(lactone)，經口服後，於肝臟水解成活性的 β -hydroxyacid，能有效抑制HMG-CoA還原酶的作用(3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase)，使其無法催化HMG-CoA轉化成mevalonate，以抑制膽固醇生合成的早期及速率決定步驟。

Simvastatin對正常或已升高的低密度脂蛋白膽固醇均有降低的作用。低密度脂蛋白由極低密度脂蛋白(VLDL)合成，因與低密度脂蛋白接受體具高度親和性，主要由此方式進行分解代謝。

Simvastatin降低低密度脂蛋白的作用機轉為降低極低密度脂蛋白膽固醇濃度及誘發低密度脂蛋白接受體，以減少低密度脂蛋白膽固醇的合成並促進其分解代謝。治療期間，apolipoprotein B亦明顯降低。此外，simvastatin能適度地升高高密度脂蛋白膽固醇及降低血漿中的三酸甘油酯，這些作用使得總膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇比值及低密度脂蛋白膽固醇/高密度脂蛋白膽固醇的比值降低。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

《依文獻記載》

藥物動力學

**吸收****Ezetimibe**

Ezetimibe口服後會很快被吸收，大部分經鍵結成為具藥理活性的phenolic glucuronide (ezetimibeglucuronide)。Ezetimibe-glucuronide及ezetimibe分別於1-2小時及4-12小時內達到平均最高血中濃度(C_{max})。由於ezetimibe無法溶於適合注射的水性溶液中，故無法測其絕對生體可用率。

Ezetimibe 10毫克錠劑與食物一起服用(高脂或低脂飲食)，不影響其口服生體可用率。

Simvastatin

口服simvastatin後進入全身血液循環的 β -hydroxyacid低於5%，是因大多由肝臟首渡效應(first-pass extraction)排出。Simvastatin於人體血漿的主要代謝物為 β -hydroxyacid及其他4種活性代謝物。

有關空腹的狀態，simvastatin於給予測試用餐點前立即投藥，其活性成分和總抑制成分的血漿曲線圖均未受影響。

分布**Ezetimibe**

Ezetimibe和ezetimibe-glucuronide在人體中與血漿蛋白的結合率分別為99.7%和88-92%。

Simvastatin

Simvastatin和 β -hydroxyacid在人體中均會與血漿蛋白結合(95%)。

Simvastatin單次或多次投予的藥物動力學資料中，多次投藥不會產生藥物蓄積作用。以上所有的藥物動力學試驗顯示，在投藥後1.3-2.4小時達最高血中濃度。

代謝**Ezetimibe**

Ezetimibe主要在小腸和肝臟經由與glucuronide鍵結後代謝(phase II反應)，然後由膽汁排出。所有動物試驗中，氧化代謝(phase I反應)很少。血漿中測得的主要藥品衍生成分為ezetimibe和ezetimibe-glucuronide，分別約佔血漿中藥品總量的10-20%及80-90%。Ezetimibe和ezetimibeglucuronide明顯的經由腸肝循環，緩慢由血漿排除。Ezetimibe和ezetimibe-glucuronide的半衰期約22小時。

Simvastatin

Simvastatin為非活性的內酯，於體內快速地水解成對HMG-CoA還原酶有強力抑制作用的 β -hydroxyacid，水解作用主要在肝臟進行；於血漿的水解速率極慢。

Simvastatin於人體吸收良好，大部份會經由肝臟首渡效應排除。排出率依據肝臟的血流量而定。主要作用部位在肝臟，然後藥效物質由膽汁排除。因此全身血液循環系統中的活性藥品量很少。靜脈注射 β -hydroxyacid代謝物之後，平均半衰期為1.9小時。

排泄**Ezetimibe**

口服 ^{14}C -ezetimibe (20毫克)，血漿中ezetimibe總量約佔總放射活性的93%。經10天的收集，糞便及尿液中的放射活性分別為78%及11%。48小時後，血漿無法測得放射活性。

Simvastatin

口服放射活性之simvastatin於96小時內，分別約有13%及60%的放射活性物質由尿液及糞便排出，於糞便中的量為吸收後經膽汁排出的量和未吸收藥品的量。靜脈注射 β -hydroxyacid代謝物，平均只有0.3%由尿液排出。

特殊族群**兒童**

就總ezetimibe來看，青少年和成人的藥物動力學資料沒有差異。目前並無10歲以下兒童的藥物動力

學資料。

老人

老人(≥65歲)的血漿總ezetimibe濃度比年輕人(18-45歲)高約2倍，服用ezetimibe的老人和年輕人，在低密度脂蛋白膽固醇的降低作用及整體安全性相當。

肝功能不全

和健康人比較，輕度肝功能不全病人(Child-Pugh評分5或6)，單劑投予10毫克ezetimibe，總ezetimibe AUC (平均濃度曲線下面積)增加約1.7倍。於為期14天多次給藥試驗中，和健康受試者比較，中度肝功能不全病人(Child-Pugh評分7-9)，每日投予10毫克，於第1及第14天的總ezetimibe AUC增加約4倍。輕度肝功能不全病人，無需調整劑量。由於ezetimibe在中度或重度肝功能不全病人(Child-Pugh評分>9)濃度增加的作用不明，故不建議使用(見注意事項)。

腎功能不全**Ezetimibe**

與健康受試者(n=9)比較，對嚴重腎疾病人者(n=8，平均肌酸酐廓清率CrCl≤30 mL/min/1.73 m²)單劑投予10毫克ezetimibe，總ezetimibe AUC約增加1.5倍。

在此試驗中，一名腎臟移植的病人服用多種藥品，包括cyclosporine，總ezetimibe曝露量增加12倍。

Simvastatin

於一項試驗中，嚴重腎功能不全病人(肌酸酐廓清率<30 mL/min)，單劑投予HMG-CoA還原酶抑制劑時，和健康受試者比較，血漿總藥物濃度約增加2倍。

性別

女性的血漿總ezetimibe濃度比男性略高(<20%)。Ezetimibe減少低密度脂蛋白膽固醇的作用和整體安全性，男性和女性相當。

種族

從ezetimibe藥物動力學研究的統合分析來看，黑人和白人(高加索人種)無差異。

12 臨床試驗資料**《依文獻記載》**

對照性的臨床研究顯示，ezetimibe/simvastatin複方顯著降低高膽固醇血症病人的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B (Apo B)、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇，並增加高密度脂蛋白膽固醇。

Ezetimibe/Simvastatin複方**預防心血管事件**

Ezetimibe/Simvastatin複方被證實可降低冠狀動脈性心臟病(CHD)和有急性冠心症候群(ACS)病史之病人的主要心血管事件。

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天內的病人。病人因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)。所有病人在依1:1的比例隨機分組後，分別接受ezetimibe/simvastatin 10/40毫克(n=9,067)或simvastatin 40毫克(n=9,077)的治療，並追蹤6.0年(中位數)。

病人的平均年齡為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病人(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病人(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%的病人使用statin類藥物治療。一年之後，ezetimibe/simvastatin複方組中仍繼續接受治療之病人的平均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病人通常都可取得其血脂值。

主要的終點指標是一種複合指標，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複方組的9,067位病人中有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位病人中則有2,742位(7年KM比率為34.67%) (見圖1與表1)。在這個高風險族群，總死亡率沒有改變(見表1)。

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1)。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1：Ezetimibe/Simvastatin複方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

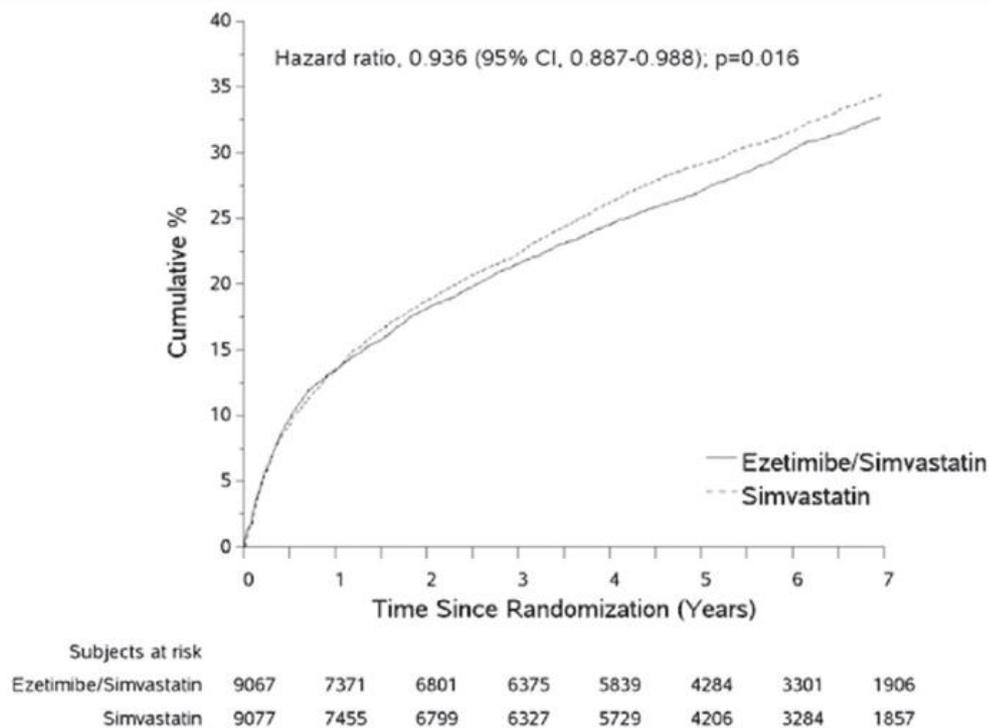
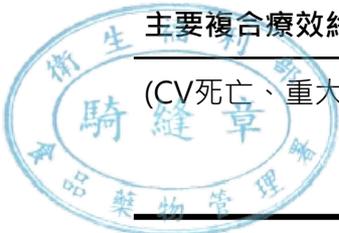


表1：在IMPROVE-IT試驗的所有接受隨機分組的病人中，各治療組的重大心血管事件發生情形

結果	Ezetimibe/Simvastatin 複方 10/40 mg* (N=9,067)		Simvastatin 40 mg [†] (N=9,077)		風險比 (95% CI)	P-value
	n	K-M% [‡]	n	K-M% [‡]		


 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%	1083	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, 0.980)	0.052
-----	-------	-----	-------	-------------------------	-------



					1.001)	
非出血性中風 [§]	242	3.48%	305	4.23%	0.793 (0.670, 0.939)	0.00 7
出血性中風	59	0.77%	43	0.59%	1.377 (0.930, 2.040)	0.11 0
任何因素造成的死亡	1,215	15.36%	1,231	15.28%	0.989 (0.914, 1.070)	0.78 2

* 有6%調高至ezetimibe/simvastatin 10/80毫克。

† 有27%調高至simvastatin 80毫克。

‡ 7年Kaplan-Meier估算值。

§ 包括缺血性中風或類型未定的中風。

預防慢性腎臟疾病(CKD)的主要血管事件

心臟與腎臟保護試驗(SHARP)是一個針對9,438個慢性腎臟疾病病人的多國、隨機性、以安慰劑為對照、雙盲的試驗，其中1/3的病人在試驗基礎值時均接受透析治療。共有4,650位病人分配到ezetimibe/simvastatin複方10/20治療組，4,620位病人分配到安慰劑組，接受中位數4.9年的追蹤。病人的平均年齡為62歲，其中63%為男性，72%為高加索人，23%患有糖尿病。而針對沒有接受透析治療的病人而言，平均估計的腎絲球過濾率(eGFR)為26.5 mL/min/1.73 m²。並沒有針對血脂濃度設定納入標準。基礎值的平均低密度脂蛋白膽固醇(LDL-C)為108 mg/dL。包含不再服用試驗藥物的病人，滿1年時測量到的LDL-C濃度方面，simvastatin 20 mg單一治療組相較於安慰劑組降低了26%，而ezetimibe/simvastatin複方10/20治療組相較於安慰劑組降低了38%。

SHARP試驗計畫書規定的主要比較方式，是針對一開始即分配到ezetimibe/simvastatin複方治療組(n=4,193)或安慰劑組(n=4,191)的病人，出現的「主要血管事件」(MVE, major vascular events，定義為非致命性心肌梗塞或心原性死亡、中風或任何血管重建)進行意圖治療分析。次要分析包括針對所有(試驗基礎值或滿1年時)隨機分配到ezetimibe/simvastatin複方治療組(n=4,650)或安慰劑組(n=4,620)的病人，進行相同的複合指標以及該指標組成要素分析。

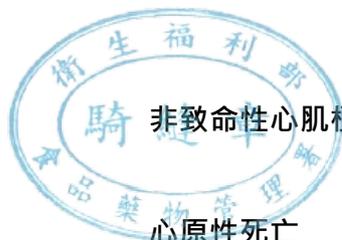
主要試驗指標分析發現，ezetimibe/simvastatin複方明顯降低主要血管事件的風險(安慰劑組有749位病人出現事件，ezetimibe/simvastatin複方組有639位病人出現事件)，風險相對降低了16% (p=0.001)。

然而，這個試驗設計沒有考慮ezetimibe單一成分在顯著降低慢性腎臟疾病病人的主要血管事件之個別療效。表2列出所有接受隨機分配病人的主要血管事件(MVE)個別組成要素。

Ezetimibe/Simvastatin複方明顯降低了中風與任何血管重建的風險，但是在心肌梗塞與心原性死亡方面，ezetimibe/simvastatin複方則未出現統計顯著差異。

表2. SHARP試驗中所有隨機分配病人，根據治療組別的主要血管事件表^a

結果	Ezetimibe/Simvastatin複方1 0/20 (N=4,650)	安慰劑 (N=4,620)	風險比 (95%信賴區 間)	P-value
主要血管事件	701 (15.1%)	814 (17.5%)	0.85 (0.77-0.9)	0.001



非致命性心肌梗塞	134 (2.9%)	159 (3.4%)	0.84 (0.66-1.05)	0.12
心原性死亡	253 (5.4%)	272 (5.9%)	0.93 (0.78-1.10)	0.38
任何中風	171 (3.7%)	210 (4.5%)	0.81 (0.66-0.99)	0.038
非出血性中風	131 (2.8%)	174 (3.8%)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
出血性中風	45 (1.0%)	37 (0.8%)	1.21 (0.78-1.86)	0.40
任何血管重建	284 (6.1%)	352 (7.6%)	0.79 (0.68-0.93)	0.004
主要動脈粥狀硬化事件(MAE) ^b	526 (11.3%)	619 (13.4%)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

^a於基礎值或滿1年時，針對分配到ezetimibe/simvastatin複方10/20或安慰劑組的所有SHARP病人，進行意圖治療分析

^b MAE係定義為非致命性心肌梗塞、冠狀動脈性心臟病死亡、非出血性中風，或任何血管重建的複合指標

Ezetimibe/Simvastatin複方對於LDL-C基礎值較低(<2.5 mmol/L)的病人以及在試驗基礎值時接受透析治療的病人達到之LDL絕對降低值較其他病人低，且這兩組病人對應的風險降低效益較弱。

原發性高膽固醇血症

Ezetimibe/Simvastatin複方

有五個多中心、雙盲，於原發性高膽固醇血症病人所進行的ezetimibe/simvastatin複方研究報告已發表：其中兩個是與simvastatin作比較，兩個是與atorvastatin作比較，一個則是與rosuvastatin作比較。

一個多中心、雙盲、安慰劑對照、為期12週的試驗中，887位高膽固醇血症病人被隨機分配到十個治療組其中之一：安慰劑、ezetimibe (10毫克)、simvastatin (10毫克、20毫克、40毫克或80毫克)或是併用ezetimibe和simvastatin，相當於ezetimibe/simvastatin複方(10/10、10/20、10/40和10/80)。接受ezetimibe/simvastatin複方的病人與那些接受simvastatin所有劑量的病人相比，ezetimibe/simvastatin複方顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B、三酸甘油酯、非高密度脂蛋白膽固醇及C-反應蛋白(C-reactive Protein)。Ezetimibe/Simvastatin複方對高密度脂蛋白膽固醇的影響，與simvastatin所見的影響類似。進一步的分析顯示，與安慰劑相比，ezetimibe/simvastatin複方可增加高密度脂蛋白膽固醇(見表3)。

表3. 原發性高膽固醇血症病人對ezetimibe/simvastatin複方的反應(相較於為治療基礎值^b之變化百分率的平均值)

治療(每日劑量)	N	總膽固醇	低密度脂蛋白膽固醇	脫輔基蛋白B	高密度脂蛋白膽固醇	三酸甘油酯 ^a	非高密度脂蛋白膽固醇
----------	---	------	-----------	--------	-----------	--------------------	------------

綜合資料

(所有的ezetimibe/simvastatin複方劑量)^c

35	-38	-53	-42	+8	-28	-49
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

綜合資料

(所有的simvastatin劑量)^c

34	-26	-38	-29	+8	-15	-34
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

Ezetimibe 10毫克

92	-14	-20	-15	+7	-13	-19
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

安慰劑

93	+2	+3	+3	+2	-2	+2
----	----	----	----	----	----	----

Ezetimibe/Simvastatin複方劑量

10/10

87	-32	-46	-36	+9	-21	-41
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

10/20

86	-37	-51	-41	+8	-31	-47
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

10/40

89	-39	-55	-44	+9	-32	-51
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

10/80

91	-43	-61	-47	+6	-28	-55
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

Simvastatin劑量

10毫克

81	-21	-31	-23	+5	-4	-27
----	-----	-----	-----	----	----	-----

20毫克

90	-24	-35	-25	+6	-14	-31
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

40毫克

91	-29	-42	-33	+8	-19	-37
----	-----	-----	-----	----	-----	-----

80毫克

87	-32	-46	-35	+11	-26	-41
----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

^a 對三酸甘油酯而言，為相較於基礎值之變化百分率的中位數。

^b 基礎值-未使用降血脂藥。

^c 綜合劑量(10/10至10/80)的ezetimibe/simvastatin複方與simvastatin相比，顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇，且與安慰劑相比，顯著增加高密度脂蛋白膽固醇。

在一個類似設計的研究中，所有脂質參數的結果普遍一致。這兩個研究的一項綜合統計分析顯示，不論病人的三酸甘油酯水平高於或低於200 mg/dL，其對ezetimibe/simvastatin複方的反應皆類似。

在一個多中心、雙盲、對照、為期23週的研究中，710位已知有冠狀動脈性心臟病(CHD)，或有如NCEP ATP III指南所定義的冠心病風險相當病況(CHD risk equivalents)，且低密度脂蛋白膽固醇大於或等於130 mg/dL的病人，被隨機分配到四個治療組其中之一：併用ezetimibe和simvastatin，相當於ezetimibe/simvastatin複方(10/10、10/20以及10/40)或是simvastatin 20毫克。低密度脂蛋白膽固醇未降到100 mg/dL以下的病人，其simvastatin劑量在6週期間增加到80毫克的劑量。在第五週時，ezetimibe/simvastatin複方10/10、10/20或10/40降低的低密度脂蛋白膽固醇顯著大於simvastatin 20毫克。

此外，在第五週時，與那些接受simvastatin 20毫克的病人相比，接受ezetimibe/simvastatin複方10/10、10/20或10/40的病人，有明顯較多達到低密度脂蛋白膽固醇的治療目標(見表4)。低密度脂蛋白膽固醇的降低量及達到低密度脂蛋白膽固醇治療目標的百分比，其第五週的結果與最後的研究結果(第23週)一致。

表4. 有冠心病或冠心病風險相當病況，且低密度脂蛋白膽固醇大於或等於130 mg/dL的病人，5週後對ezetimibe/simvastatin複方的反應

	Simvastatin 20毫克	Ezetimibe/Simvastatin複方 10/10	Ezetimibe/Simvastatin複方 10/20	Ezetimibe/Simvastatin複方 10/40
N	253	251	109	97
低密度脂蛋白膽固醇變化的百分比	-38	-47	-53	-59
達到低密度脂蛋白膽固醇目標的百分比	46	75	83	88

在一個多中心、雙盲、為期6週的研究中，1,902位未符合他們國家膽固醇教育計劃(National Cholesterol Education Program, NCEP) ATP III低密度脂蛋白膽固醇治療目標的原發性高膽固醇血症病人，被隨機分配到八個治療組其中之一：Ezetimibe/Simvastatin複方(10/10、10/20、10/40或10/80)，或是atorvastatin(10毫克、20毫克、40毫克或80毫克)。接受ezetimibe/simvastatin複方所有劑量的病人與那些接受atorvastatin所有劑量的病人相比，ezetimibe/simvastatin複方降低的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B和非高密度脂蛋白膽固醇，以及增加的高密度脂蛋白膽固醇，統計學上顯著大於atorvastatin。

Ezetimibe/Simvastatin複方對三酸甘油脂的影響，與atorvastatin所見的影響類似(見表5)。

表5. 原發性高膽固醇血症病人對ezetimibe/simvastatin複方與atorvastatin的反應(相較於未治療基礎值^b之變化百分率的平均值)

治療(每日劑量)	N	總膽固醇	低密度脂蛋白膽固醇	脫輔基蛋白B	高密度脂蛋白膽固醇	三酸甘油脂 ^a	非高密度脂蛋白膽固醇
綜合資料 (所有的ezetimibe/simvastatin複方劑量)	951	-38 ^c	-53 ^c	-43 ^c	+8 ^c	-27	-49 ^c
綜合資料 (所有的atorvastatin劑量)	951	-34	-45	-38	+4	-26	-42
Ezetimibe/Simvastatin複方劑量							
10/10	238	-34 ^d	-47 ^d	-37 ^d	+8	-26	-43 ^d
10/20	238	-37 ^d	-51 ^d	-40 ^d	+7	-25	-46 ^d
10/40	238	-41 ^d	-57 ^d	-46 ^d	+9 ^d	-27	-52 ^d
10/80	23	-43 ^d	-59 ^d	-48 ^d	+8 ^d	-31	-54 ^d

Atorvastatin劑量

10毫克	23 8	-27	-36	-31	+7	-21	-34
20毫克	23 7	-32	-44	-37	+5	-25	-41
40毫克	23 7	-36	-48	-40	+4	-24	-45
80毫克	23 9	-40	-53	-44	+1	-32	-50

a 對三酸甘油酯而言，為相較於基礎值之變化百分率的中位數。

b 基礎值-未使用降血脂藥。

c 與atorvastatin的差異具有統計意義($p < 0.05$)。

d 與simvastatin毫克當量相等的atorvastatin相比，其差異具有統計意義($p < 0.05$)

在一個多中心、雙盲、為期24週的研究中，788位未符合他們NCEP ATP III低密度脂蛋白膽固醇治療目標的原發性高膽固醇血症病人，被隨機分配併用ezetimibe和simvastatin，相當於ezetimibe/simvastatin複方(10/10和10/20)，或是atorvastatin 10毫克。三個治療組的statin劑量全都在以6週期的間隔下增加到80毫克。在每一個預定劑量作比較，發現ezetimibe/simvastatin複方降低低密度脂蛋白膽固醇的程度大於atorvastatin (見表6)。

表6. 原發性高膽固醇血症病人對ezetimibe/simvastatin複方與atorvastatin的反應(相較於未治療基礎值^b之變化百分率的平均值)

治療	N	總膽固醇	低密度脂蛋白膽固醇	脫輔基蛋白B	高密度脂蛋白膽固醇	三酸甘油酯 ^a	非高密度脂蛋白膽固醇
第6週							
Atorvastatin 10毫克 ^c	26 2	-28	-37	-32	+5	-23	-35
Ezetimibe/Simvastatin複方10/10 ^d	26 3	-34 ^f	-46 ^f	-38 ^f	+8 ^f	-26	-43 ^f
Ezetimibe/Simvastatin複方10/20 ^e	26 3	-36 ^f	-50 ^f	-41 ^f	+10 ^f	-25	-46 ^f
第12週							
Atorvastatin 20毫克	24 6	-33	-44	-38	+7	-28	-42
Ezetimibe/Simvastatin複方10/20	25 0	-37 ^f	-50 ^f	-41 ^f	+9	-28	-46 ^f



Ezetimibe/Simvastatin 複方10/40	25 2	-39 ^f	-54 ^f	-45 ^f	+12 ^f	-31	-50 ^f
第18週							
Atorvastatin 40毫克	23 7	-37	-49	-42	+8	-31	-47
Ezetimibe/Simvastatin 複方10/40 ⁹	48 2	-40 ^f	-56 ^f	-45 ^f	+11 ^f	-32	-52 ^f
第24週							
Atorvastatin 80毫克	22 8	-40	-53	-45	+6	-35	-50
Ezetimibe/Simvastatin 複方10/80 ⁹	45 9	-43 ^f	-59 ^f	-49 ^f	+12 ^f	-35	-55 ^f

^a 對三酸甘油酯而言，為相較於基礎值之變化百分率的中位數。

^b 基礎值-未使用降血脂藥。

^c Atorvastatin：起始劑量10毫克，在第6、12、18及24週時，分別增加到20毫克、40毫克及80毫克。

^d Ezetimibe/Simvastatin複方：起始劑量10/10，在第6、12、18及24週時，分別增加到10/20、10/40及10/80。

^e Ezetimibe/Simvastatin複方：起始劑量10/20，在第6、12、18及24週時，分別增加到10/40、10/40及10/80。

^f 在預定週時，與atorvastatin的差異具有統計意義($p \leq 0.05$)。

⁹ 為第18和24週時，ezetimibe/simvastatin複方共同劑量的綜合資料。

在一個多中心、雙盲、為期6週的研究中，2,959位未符合他們NCEP ATP III低密度脂蛋白膽固醇治療目標的原發性高膽固醇血症病人，被隨機分配到六個治療組其中之一：Ezetimibe/Simvastatin複方(10/20、10/40或10/80)，或是rosuvastatin(10毫克、20毫克或40毫克)。

接受ezetimibe/simvastatin複方所有劑量的病人與那些接受rosuvastatin所有劑量的病人相比，使用ezetimibe/simvastatin複方降低的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B、三酸甘油酯及非高密度脂蛋白膽固醇，統計學上顯著大於rosuvastatin。Ezetimibe/Simvastatin複方對高密度脂蛋白膽固醇的影響，與rosuvastatin所見的影響類似(見表7)。

表7. 原發性高膽固醇血症病人對ezetimibe/simvastatin複方與rosuvastatin的反應(相較於未治療基礎值^b之變化百分率的平均值)

治療(每日劑量)	N	總膽 固醇	低密度脂蛋 白膽固醇	脫輔 基蛋 白B	高密度脂蛋 白膽固醇	三酸甘 油酯 ^a	非高密度脂蛋 白膽固醇
綜合資料 (所有的ezetimibe/simv astatin複方劑量)	14 78	-40 ^c	-56 ^c	-45 ^c	+8	-26 ^c	-51 ^c
綜合資料	14	-37	-52	-42	+8	-25	-47

(所有的rosuvastatin劑量)

Ezetimibe/Simvastatin
複方劑量

10/20	49 2	-37 ^d	-52 ^d	-42 ^d	+7	-23 ^d	-47 ^d
10/40	49 3	-39 ^e	-55 ^e	-44 ^e	+8	-27	-50 ^e
10/80	49 3	-44 ^f	-61 ^f	-50 ^f	+8	-30 ^f	-56 ^f
Rosuvastatin劑量							
10毫克	49 2	-32	-46	-37	+7	-20	-42
20毫克	49 5	-37	-52	-43	+8	-26	-48
40毫克	49 4	-41	-57	-47	+8	-28	-52

^a對三酸甘油酯而言，為相較於基礎值之變化百分率的中位數。

^b基礎值 未使用降血脂藥。

^c與rosuvastatin的差異具有統計意義($p < 0.05$)。

^d與rosuvastatin 10毫克相比具有統計意義($p < 0.05$)。

^e與rosuvastatin 20毫克相比具有統計意義($p < 0.05$)。

^f與rosuvastatin 40毫克相比具有統計意義($p < 0.05$)。

在一個雙盲、安慰劑對照、為期8週的研究中，240位已接受simvastatin單一治療，且未符合國家膽固醇教育計畫(NCEP)低密度脂蛋白膽固醇目標(2.6到4.1 mmol/L [100到160 mg/dL]，取決於基礎值特性)的高膽固醇血症病人，除了繼續他們的simvastatin治療外，再隨機分配投予ezetimibe 10毫克或是安慰劑。接受simvastatin治療，且基礎值未達低密度脂蛋白膽固醇目標的病人(~80%)中，被隨機分配併用ezetimibe和simvastatin的病人，與被隨機分配併用安慰劑和simvastatin的病人相比，在研究療效指標時，有明顯較多的比例達到他們的低密度脂蛋白膽固醇目標，分別為76%和21.5%。Simvastatin和ezetimibe或安慰劑併用，其對應降低的低密度脂蛋白膽固醇亦有顯著差異(27%或3%)。此外，simvastatin和ezetimibe併用，與simvastatin和安慰劑併用相比，顯著降低總膽固醇、脫輔基蛋白B及三酸甘油酯。

在一個多中心、雙盲、為期24週的試驗中，214位接受thiazolidinediones (rosiglitazone或pioglitazone)及simvastatin 20毫克治療至少3個月及6週，且低密度脂蛋白膽固醇平均值為93 mg/dL的第二型糖尿病病人，被隨機分配投予simvastatin 40毫克，或是併用ezetimibe和simvastatin (其劑量相當於ezetimibe/simvastatin複方10/20)。

Ezetimibe/Simvastatin複方10/20與simvastatin 40毫克(simvastatin加倍劑量)相比，在降低低密度脂蛋白膽固醇(分別為-21%和0%)、總膽固醇(分別為-14%和-1%)、脫輔基蛋白B (分別為-14%和-2%)及非高密度脂蛋白膽固醇(分別為-20%和-2%)上明顯較有效，超過simvastatin 20毫克所觀察到

的降低作用。兩個治療組之間，高密度脂蛋白膽固醇和三酸甘油脂的結果沒有顯著差異。這些結果並不受thiazolidinedione治療所影響。

和Fenofibrate併用

在一個多中心、雙盲、安慰劑對照，於混合型高膽固醇血症病人所進行的臨床研究中，611位病人曾接受治療長達12週。病人被隨機分配投予安慰劑、ezetimibe/simvastatin複方10/20、fenofibrate 160毫克，或是併用ezetimibe/simvastatin複方10/20和fenofibrate 160毫克。

與單獨使用fenofibrate相比，ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate併用顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B、非高密度脂蛋白膽固醇及三酸甘油脂；和

ezetimibe/simvastatin複方單獨使用相比，ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate併用可顯著降低脫輔基蛋白B、非高密度脂蛋白膽固醇、三酸甘油脂並可增加高密度脂蛋白膽固醇(見表8)。

表8. 混合型高膽固醇血症病人對ezetimibe/simvastatin複方和fenofibrate的反應(相較於12週時未治療基礎值^b之變化百分率的中位數^a)

治療(每日劑量)	N	總膽固醇	低密度脂蛋白膽固醇	脫輔基蛋白B	高密度脂蛋白膽固醇	三酸甘油脂 ^a	非高密度脂蛋白膽固醇
安慰劑	60	-1	-4	0	+1	-3	-2
Ezetimibe/Simvastatin複方10/20	184	-35	-47	-39	+9	-29	-45
Fenofibrate 160毫克	184	-15	-16	-20	+18	-41	-21
Ezetimibe/Simvastatin複方10/20 + Fenofibrate 160毫克	183	-39	-46	-45	+19	-50	-51

^a 對高密度脂蛋白膽固醇而言，為相較於基礎值之變化百分率的平均值。

^b 基礎值未使用降血脂藥。

Ezetimibe

兩個多中心、雙盲、安慰劑對照、為期12週，於1,719位原發性高膽固醇血症病人所進行的研究統整分析結果顯示，與安慰劑相比，ezetimibe顯著降低總膽固醇(13%)、低密度脂蛋白膽固醇(19%)、脫輔基蛋白B(14%)及三酸甘油脂(8%)，並且增加高密度脂蛋白膽固醇(3%)。對於各種年齡、性別、種族以及低密度脂蛋白膽固醇基礎值，其降低低密度脂蛋白膽固醇的作用都是一致的。此外

ezetimibe對脂溶性維生素A、D和E的血漿濃度沒有影響，對凝血酶原時間(prothrombin time)沒有影響，也不會減少腎上腺皮質類固醇激素的製造。

Simvastatin

Ezetimibe/Simvastatin複方含有simvastatin。在兩個大型、安慰劑對照的臨床試驗，即斯堪地那維亞半島simvastatin存活率研究(Scandinavian Simvastatin Survival Study: 4S)(N=4,444位病人)及心臟保護研究(Heart Protection Study, HPS)(N=20,536位病人)中，針對由於罹患冠心病、糖尿病、週邊血管疾病、有中風病史或其他腦血管疾病，而有冠狀動脈疾病相關事件高風險的病人，來評估simvastatin的治療作用。Simvastatin證實可降低：總死亡率(經由降低冠心病死亡)、非致命性心肌梗塞與中風的風險，以及冠狀和非冠狀血管重建(revascularization)手術的需求性。

同型接合子家族性高膽固醇血症(HoFH)

一個雙盲、隨機分配、為期12週的研究，針對經臨床和/或基因診斷為同型接合子家族性高膽固醇血症的病人來進行。針對在基礎值時接受simvastatin 40毫克的次組群病人(n=14)來進行數據分析。發



現simvastatin的劑量從40增加到80毫克(n=5)·相較於simvastatin 40毫克時的基礎值·低密度脂蛋白膽固醇降低了13%。併用ezetimibe和simvastatin·相當於ezetimibe/simvastatin複方(10/40和10/80綜合起來·n=9)·相較於simvastatin 40毫克時的基礎值·低密度脂蛋白膽固醇降低了23%。併用ezetimibe和simvastatin·相當於ezetimibe/simvastatin複方(10/80·n=5)的那些病人·相較於simvastatin 40毫克時的基礎值·其低密度脂蛋白膽固醇降低了29%。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

25°C以下密封儲存。

13.4 儲存注意事項

無。

14 病人使用須知

無。

15 其他

無。

製造廠

健喬信元醫藥生技股份有限公司
健喬廠

303新竹縣湖口鄉工業一路6號

藥商

健喬信元醫藥生技股份有限公司

303新竹縣湖口鄉工業一路6號