

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 Sandoz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 Sandoz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<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Ezetimibe Sandoz。

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 Sandoz（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 Sandoz合併服用降膽酸藥物時，服用Ezetimibe Sandoz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Ezetimibe Sandoz。

禁忌症

對本藥的任何成分過敏。

當Ezetimibe Sandoz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Ezetimibe Sandoz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正常值上限大三倍以上)。因此，當Ezetimibe Sandoz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Ezetimibe 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)。Ezetimibe併用simvastatin的氨基轉移酵素持續升高(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大於十倍的正常值上限，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、痠痛、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Ezetimibe 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)。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 Sandoz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 Sandoz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 Sandoz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 Sandoz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 Sandoz於warfarin，其它coumarin類抗凝血劑或fluidione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／天的劑量顯示下，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ezetimibe。

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物學交互作用。

Ezetimibe和Iidapsone、dextromethorphan、digoxin、口服避孕藥(ethinyl estradiol和levonorgestrel)、glipizide、tolbutamide、midazolam合併投與時，對於這些藥品的藥物學沒有影響。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 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物學交互作用。

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改為Ezetimibe於warfarin或fluidione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Ezetimibe 10 mg (n= 2396)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=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)的不良反應如下所列。

Ezetimibe單獨使用：

實驗室數值：

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

呼吸道、胸部及橫膈膜異常：

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

Ezetimibe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

Ezetimibe與fenofibrate合併使用：

胃腸道異常：

常見：腹瀉

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。此試驗末在治療組針對罕見事件進行比較，發生臨床具有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Ezetimibe 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(比正常值上限大三倍以上)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%。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。

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類藥品合併投與的病人，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。

曾有少數案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。

賦形劑

Lactose monohydrate, Hypromellose, Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose, Sodium lauryl sulfate, Magnesium stearate

儲存

儲存溫度為30°C 以下，併防潮濕。

包裝規格

2-1000錠AL-AL鋁箔盒裝。

製造廠：Lek Pharmaceuticals, d.d.

廠 址：Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

藥 商：台灣諾華股份有限公司

地 址：台北市仁愛路二段99號11、12、13樓

TWI-300715