



怡妥錠10公絲

EZETROL TABLETS 10MG

衛署藥輸字 第 024058 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-12-13

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含有10 mg ezetimibe。

1.2 賦形劑

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

1.3 劑型

EZETROL為口服錠劑。

1.4 藥品外觀

具414刻痕之白色橢圓錠劑。

2 適應症

高膽固醇血症、同型接合子性麥硬脂醇血症(植物脂醇血症)、Ezetimibe和Simvastatin 40mg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】

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

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)

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)。

同型接合子性麥硬脂醇血症(植物脂醇血症)(Homozygous Sitosterolemia，又稱Phytosterolemia)

EZETROL可用於同型接合子家族性麥硬脂醇血症的病人，可以降低麥硬脂醇(sitosterol)以及 campesterol的濃度。

Ezetimibe和Simvastatin 40mg併用於近10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。

3 用法及用量

3.1 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。

原發性高膽固醇血症、同型接合子家族性高膽固醇血症、同型接合子性麥硬脂醇血症(植物脂醇血症)

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。

Ezetimibe和Simvastatin 40mg併用於近10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

建議劑量為EZETROL 10毫克與simvastatin 40毫克合併於晚間投予。10/80毫克之劑量僅建議使用於效益高於潛在風險時(請參閱5. 警語及注意事項、12. 臨床試驗資料)。

3.3 特殊族群用法用量

腎臟功能受損

單一療法

用於腎臟功能受損病人時，不需要調整EZETROL的劑量(請參閱6. 特殊族群注意事項)。

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病人時，不需調整simvastatin的劑量。對於嚴重腎功能不全的病人(肌酸酐廓清率<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(請參閱simvastatin仿單)。

老人

老年人不需要調整劑量(請參閱6. 特殊族群注意事項)。

兒童

用於大於十歲的兒童及青少年：不需要調整劑量(請參閱6. 特殊族群注意事項)。

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(請參閱6. 特殊族群注意事項)。

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。

4 禁忌

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。

5 警語及注意事項

5.1 警語/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，曾發生氨基轉移酵素持續升高的情形(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(請參閱8. 副作用/ 不良反應)。

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 10/40毫克(n=9067)或每日simvastatin 40毫克(n=9077)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%(請參閱8. 副作用/ 不良反應)。

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%(請參閱8. 副作用/ 不良反應)。

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人，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的案例，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的案例。所有的病人於開始服用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、觸痛、虛弱無力，應立即回報。同時服用EZETROL及任何statin類藥品的病人，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 10/40毫克(n=9067)或每日simvastatin 40毫克(n=9077)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，或連續兩次的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，連續兩次事件 ≥ 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(請參閱8. 副作用/ 不良反應)。

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%(請參閱8. 副作用/ 不良反應)。

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(請參閱6. 特殊族群注意事項)。

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(請參閱7. 交互作用)。

Fenofibrate

假如併用EZETROL和fenofibrate的病人懷疑患有膽石症，則必須作膽囊相關檢查且應該考慮改變降血脂的治療(請參閱8. 副作用/ 不良反應及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(請參閱7. 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) (請參閱7. 交互作用)。

6 特殊族群注意事項

6.1 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。

6.2 哺乳

在老鼠實驗中發現ezetimibe會分泌到乳汁中，但是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。

7 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病人(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 %)(請參閱5. 警語及注意事項)。

Fibrates

Ezetimibe 和fenofibrate併用的安全性及療效已經由臨床試驗評估(請參閱8. 副作用/不良反應和8.2臨床試驗經驗，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，在临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療程中的病人，其國際標準比值有上升的情形，其中大多數病人，當時也正在使用其他藥物治療(請參閱5. 警語及注意事項)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

目前尚無資訊。

8.2 臨床試驗經驗

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 $\geq 1/100$ ， $< 1/10$)或罕見(發生率 $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)之不良反應如下所列。

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-麩胺醯轉移酶(gamma-glutamyl transferase)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病人所進行的研究中，有625位病人接受治療達12週及576位病人達一年。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酶升高(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的病人分別為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) (請參閱5. 警語及注意事項)。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。

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(參閱12. 臨床試驗)，共有18,144位病人接受ezetimibe/simvastatin 10/40毫克(n=9067；其中有6%調高至ezetimibe/simvastatin 10/80毫克)或simvastatin 40毫克(n=9077；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%(請參閱5. 警語及注意事項)。分配至ezetimibe/simvastatin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%。氨基轉移酶持續升高(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%(請參閱5. 警語及注意事項)。該試驗在事先定義的不良反應事件方面，包括癌症(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酶升高(持續ALT及/或AST $\geq$ 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(請參閱5. 警語及注意事項)。

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($\geq$ 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。

8.3 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：嚴重皮膚不良反應(Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARS)包括Stevens-Johnson症候群(Steven-Johnson Syndrome, SJS)、毒性上皮壞死溶解症(Toxic Epidermal Necrolysis, TEN)、藥物疹合併噬伊紅血症與全身性症狀(Drug Reaction with

Eosinophilic and Systemic Symptoms, DRESS)與多形性紅斑

肌肉骨骼及結締組織異常：肌痛、肌病變/橫紋肌溶解症(請參閱5.警語及注意事項)

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、藥物性肝損傷

精神異常：憂鬱

9 過量

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。

10 藥理特性

10.1 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(請參閱7. 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，可以降低總血漿膽固醇(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。混合性高血脂的病人併服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。

10.2 藥效藥理特性

EZETROL®(ezetimibe)是新一類的降血脂藥品·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。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

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。

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的口服生體可用率。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 ^{14}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(請參閱5.警語及注意事項)。

腎功能不全

嚴重腎臟疾病的病人(n=8, 平均CrCl $\leq$ 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。

本試驗中另外的病人(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。

12 臨床試驗資料

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(參閱表一)。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 ^a	HDL-C
試驗一	安慰劑	205	+1	+1	-1	-1	-1
	EZETROL	622	-12	-18	-15	-7	+1
試驗二	安慰劑	226	+1	+1	-1	+2	-2
	EZETROL	666	-12	-18	-16	-9	+1
兩試驗的綜合資料	安慰劑	431	0	+1	-2	0	-2
	EZETROL	1288	-13	-18	-16	-8	+1

^a與治療前基礎值的差異百分比中數

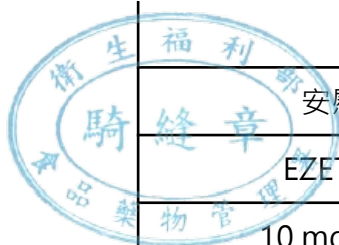
併用Statin類藥品

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位高膽固醇血症病人分別接受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(請參閱表二)。

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 St	Simvastatin St	Pravastatin St	Lovastatin St
--	-----------------	----------------	----------------	---------------



	udy	udy	udy	udy
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(請參閱表三)。

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
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
^a 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位高膽固醇血症病人，以隨機方式分組，除繼續服用statin類藥品外，合併服用EZETROL10 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(請參閱表四)。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^a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 ^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+EZETROL	379	-17	-25 (-36 mg/dl ^c)	-19	-14	+3

^a接受各種statin藥品的病人比率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 + 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，病人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。若病人的LDL C未達目標值(< 100 mg/dl)，服用單方atorvastatin的病人組可視情況將劑量調高至80 mg，而合併服用EZETROL組的病人可將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目標值的病人數有顯著的差異，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目標值的病人數(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病人所進行的研究中，有625位病人接受治療達12週及576位病人達一年。以隨機的方式讓病人接受安慰劑、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(請參閱表五)

表五：混合性高膽固醇病人同時開始服用EZETROL和fenofibrate的反應(第12週與治療前基礎^b差異的平均百分比^a)

治療方式 (每日劑量)	人數	Total-C	LDL-C	ApoB	TG ^a	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

^a三酸甘油酯與基礎值比較的平均百分比

^b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

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=9067)或simvastatin 40毫克(n=9077)的治療，並追蹤6.0年(中位數)。

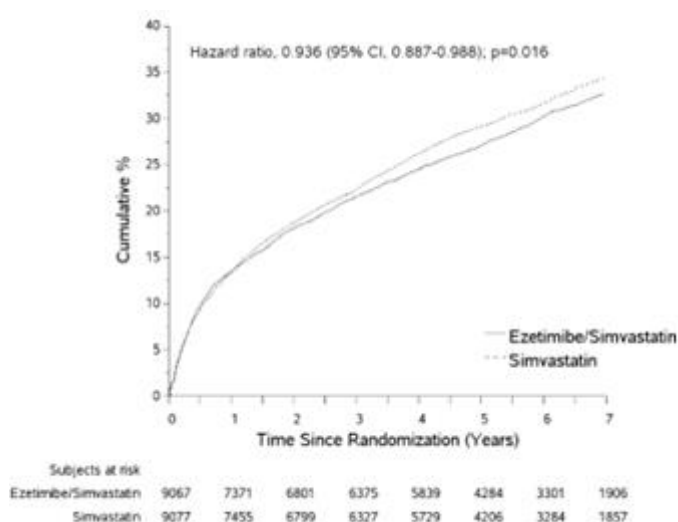
病人的平均年齡為63.6歲；有76%為男性，有84%高加索人，並有27%患有糖尿病。已接受降血脂治療之病人(n=6390)在發生符合研究條件之事件時的平均LDL-C值為80 mg/dL (2.1 mmol/L)，先前未接受降血脂治療的病人(n=11594)則為101 mg/dL (2.6 mmol/L)。在因符合條件之ACS事件而住院治療之前，有34%的病人使用statin類藥物治療。一年之後，ezetimibe/simvastatin組中仍繼續接受治療之病人的平均LDL-C為53.2 mg/dL (1.4 mmol/L)，simvastatin單一療法組則為69.9 mg/dL (1.8 mmol/L)。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9067位病人中有2572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9077位病人中則有2742位(7年KM比率為34.67%) (請參閱圖一與表七)。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 (請參閱表七)。

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(請參閱表七)。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。

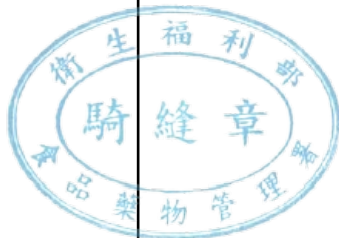
Ezetimibe/simvastatin在許多次族群(包括性別、年齡、種族、糖尿病史、基礎血脂值、先前使用statin類藥物治療、以及高血壓)中的療效表現大致都和整體的結果相符合。

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

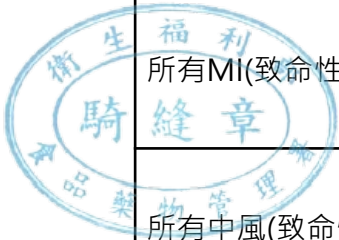


表七：在IMPROVE-IT試驗的所有接受隨機分組的病人中，各治療組的重大心血管事件發生情形

結果	Ezetimibe/Sim	Simvastati	風險比	p-val
----	---------------	------------	-----	-------



	vastatin 10/40 mg ^a (N=9067)		n 40 mg ^b (N=9077)		(95% CI)	ue
	n	K-M % [‡]	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	2572	32.72%	27 42	34.6 7%	0.936 (0.887, 0.988)	0.01 6
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	1322	17.52%	14 48	18.8 8%	0.912 (0.847, 0.983)	0.01 6
MCE、非致命性中風、死亡(所有導因)	3089	38.65%	32 46	40.2 5%	0.948 (0.903, 0.996)	0.03 5
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	2716	34.49%	28 69	36.2 0%	0.945 (0.897, 0.996)	0.03 5
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%	53 8	6.8 4%	1.000 (0.887, 1.127)	0.99 7
重大冠狀動脈事件：						
非致命性MI	945	12.77%	10 83	14.4 1%	0.871 (0.798, 0.950)	0.00 2
須住院治療的不穩定型心絞痛	156	2.06%	14 8	1.9 2%	1.059 (0.846, 1.326)	0.61 8
30天後進行冠狀動脈血管重建手術	1690	21.84%	17 93	23.3 6%	0.947 (0.886, 1.012)	0.10 7
非致命性中風	245	3.49%	30 5	4.2 4%	0.802 (0.678, 0.949)	0.01 0



所有MI(致命性與非致命性)	977	13.13%	11 18	14.8 2%	0.872 (0.800, 0.950)	0.00 2
所有中風(致命性與非致命性)	296	4.16%	34 5	4.7 7%	0.857 (0.734, 1.001)	0.05 2
非出血性中風 ^d	242	3.48%	30 5	4.2 3%	0.793 (0.670, 0.939)	0.00 7
出血性中風	59	0.77%	43	0.5 9%	1.377 (0.930, 2.040)	0.11 0
任何因素造成的死亡	1215	15.36%	12 31	15.2 8%	0.989 (0.914, 1.070)	0.78 2
^a 有6%調高至ezetimibe/simvastatin 10/80毫克。 ^b 有27%調高至simvastatin 80毫克。 ^c 7年Kaplan-Meier估算值。 ^d 包括缺血性中風或類型未定的中風。						

同型接合子性麥硬脂醇血症(植物脂醇血症)

另有一項藉以評估EZETROL治療同型接合子性麥硬脂醇血症效果的試驗。在這個為期八週、多中心、雙盲、對照以安慰劑，收錄37位同型接合子性麥硬脂醇血症病人，以隨機方式分組，30位以EZETROL10 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。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000粒鋁箔片盒裝。

13.2 效期

請參閱外盒。

13.3 儲存條件

儲存溫度為30°C(86°F)以下，並防潮濕。

15 其他

WPC-OG0653-T-062023

RCN100003106

112.12.13

製造廠

Organon Heist bv

MSD INTERNATIONAL GMBH
(PUERTO RICO BRANCH) LLC

Industriepark 30, 2220 Heist-op-den-Berg, Belgium

PRIDCO INDUSTRIAL PARK, STATE ROAD #183, LAS PIEDRAS,
PUERTO RICO 00771

藥商

荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司

臺北市信義區松仁路97號4樓