

7010501310172

# 怡妥® 錠10公絲

## EZETROL® 10 mg Tablets (Ezetimibe)

WPC-MK0653-T-032015  
SPC-D0C\_PL\_00025-0609  
0653-TWN-2016-013949

衛署藥輸字第024058號  
本藥係由醫師处方使用

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

### 臨床治療類別

EZETROL® (ezetimibe) 是新一類的降血脂藥物，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 口服之後，具活性且有效，具有不同於其他類型降膽固醇藥物 (0)：statins、降膽固醇藥 (bile acid sequestrants) (resins)、fibric acid 衍生物、plant stanols 的獨特作用機轉。Ezetimibe 作用於膽固醇的運輸 (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，進而降低內膽固醇轉送至肝臟。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 (bile acid sequestrants) 也不會抑制肝臟合成膽酸 (膽酸)。Ezetimibe 可以抑制「C-cholesterol」的吸收，包括對二羧甘油酸、膽酸、膽酸、progesterone、shimyl estradiol 或膽固醇性維生素 E 的吸收都沒有影響。在大鼠、狗、兔等所進行的毒性試驗中，可見 ezetimibe 與 HMG-CoA reductase 抑制劑間有藥物動力學上的交互作用。在大鼠，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 與阿托伐他汀同時服用，可以抑制內膽固醇的吸收達 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物合併使用，將可以產生互相作用而達到降膽固醇的效果。EZETROL 與 statin 類藥物合併使用對於治療動脈硬化性病人，可以降低血液中的總膽固醇 (total plasma cholesterol, total-C)、低密度脂蛋白膽固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、apolipoprotein B (Apo B)、以及三羧甘油酸 (triglyceride, TG)；也可增加高密度脂蛋白膽固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)；兩種藥物一起使用比單獨使用的效果更為佳。混合性血脂異常的病患併用 EZETROL 和 fenofibrate 可有效改善總膽固醇、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，會促成動脈粥狀硬化的發生。此外，HDL-C 的濃度降低同樣也與動脈硬化的發生有關。為了解學研究已經證實，心血管疾病的風險率及致死率與 total-C 和 LDL-C 的濃度成正比，而 HDL-C 的濃度成反比。此外，當血脂異常和一般性動脈硬化中，其中低密度脂蛋白 (very-low-density lipoprotein cholesterol, VLDL) 中低密度脂蛋白 (intermediate-density lipoprotein, IDL) 及其殘留物，同樣地會促成動脈硬化的發生。

### 藥物動力學

Ezetimibe 口服之後會很快被吸收，大部分被代謝成具有生理活性的 phenolic glucuronide (ezetimibe-gucuronide)。Ezetimibe-gucuronide 及 ezetimibe 達到平均最高血液濃度 (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液中而不適宜注射，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，無論是高脂肪或低脂肪含量的飲食都不會影響 ezetimibe 的口服生物利用度。因此，餐前或餐後均可服用 EZETROL。

併用 Ezetimibe 和 ezetimibe-gucuronide 與人類血清白蛋白的結合率分別為 99.7% 和 98-99.2%。

Ezetimibe 主要在小腸及肝臟經由 glucuronide conjugation 被代謝 (相互反應)，再經由膽汁排除。在所有不同的試驗動物身上當觀察到極小量氧化性代謝 (相互反應)。血液中主要檢測到的藥物衍生物 ezetimibe 和 ezetimibe-gucuronide，分別約佔血液中藥品總量的 10.2% 和 80-90%。Ezetimibe 和 ezetimibe-gucuronide 會經由腸肝循環，因此血漿清除的速率較慢。Ezetimibe 和 ezetimibe-gucuronide 的半衰期約 22 小時。

人體口服「C-ezetimibe (20 mg)」之後，在血液中測得的 ezetimibe 總量約佔所有放射線活性劑量的 93%。經過 14 天的收集，所給予的放射線活性劑量約有 78% 和 11% 分別在糞便及尿液中回收。48 小時後，血液中無可檢測到的放射線活性劑量。

### 人體特性 (特殊族群)

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。ezetimibe 的血液濃度在青少年以及成人之間並無藥動學上的差異。目前並無 15 歲以下兒童族群的藥物學資料。

老人：老年人 (65 歲) 的血液濃度為年輕人 (18 至 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 的血液中濃度曲線下面積 (AUC) 平均值約為正常人的 1.1 倍。在一般大劑量 ezetimibe (10 mg) 為期 14 天的多次劑量的研究中，在中度肝功能不全病人 (Child Pugh score 7 到 9) 的 ezetimibe 的 AUC 平均值，在第一天及第十四天均比正常人高 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。這樣的結果並非臨床意義，故腎功能不全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藥治療，包括 cyclosporine) 併用 ezetimibe 的暴露量高達 12 倍。

性別：血液中的總 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類似。所以，並不需要根據性別來調整劑量。

種族：根據一項藥學研究的 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，以安慰劑對照的研究中，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 對血中膽固醇性維生素 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 (與試驗前基值值的差異平均值百分比)

治療組別	人數	Total-C	LDL-C	Apo B	TG*	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	431	0	+1	-2	0	-2
EZETROL	1288	-13	-18	-16	-8	+1

\* 與治療前基值值的差異百分比中數

### 併用 Statin 類藥物

EZETROL 與 Statin 類藥物合併服用：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 statin 類藥物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 類藥物所達到的降低 LDL-C 的功效相近或略優於單方使用最低劑量的 statin 類藥物 (請參見表二)。

表二：服用 EZETROL 與 Statin 類藥物試驗前的 LDL-C 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
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	-51	-	-
statin 各種劑量與 ezetimibe 綜合	-44	-36	-25	-25
EZETROL + statin 各種劑量	-56	-51	-39	-40

綜合分析服用 EZETROL 及併用各種劑量的 statin 類藥物的結果顯示，EZETROL 有益於調節 total-C、Apo B、TG 及 HDL-C 的百分比 (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*	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	+7
Pravastatin 單方	-17	-20	-14	+8
EZETROL + Lovastatin	-29	-33	-25	+9
Lovastatin 單方	-18	-21	-12	+4

\* 差異百分比中數

### 差異分析

併用 Statin 類藥物治療期間合併服用 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 類藥物治療後，LDL-C 仍未達到國際目標值者計 796 位 (National Cholesterol Education Program, NCEP) 目標 (100-160 mg/dl)。根據試驗前狀況而定的 789 位高膽固醇血症患者，以隨機方式分組，繼續服用 statin 類藥物外，合併服用 EZETROL 10 mg 或安慰劑。

這些接受單方 statin 類藥物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 LDL-C 目標的達成率分別為 72% 和 70%。而接受安慰劑的僅 19%。試驗結果顯示，已服用 statin 類藥物合併服用 EZETROL 相較於安慰劑可降低 total-C、LDL-C、Apo B、TG，同時可提高 HDL-C (請參見表四)。而任何一種 statin 類藥物降低 LDL-C 的效果都一樣。

表四：高膽固醇血症病人以 statin 類藥物治療期間合併服用 EZETROL 的平均效果 (與試驗前基值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	HDL-C
服用中的 Statin 藥物 + 安慰劑	390	-2	-4 (-6 mg/dl)*	-3	-3	+1
服用中的 Statin 藥物 + EZETROL	379	-17	-25 (-36 mg/dl)*	-19	-14	+3

\* 接受安慰劑的 statin 類藥物的病患比率 40% atorvastatin, 31% simvastatin, 29% 其他 (pravastatin、fluvastatin、cerivastatin、lovastatin)

\* 與基值值比較的差異百分比中數

\* 與試驗前 LDL-C 基值值 (statin)：EZETROL: 138 mg/dl 及 statin + placebo: 139 mg/dl 的差異。

EZETROL 或安慰劑加入 statin 類藥物治療後，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 基值值為 > 130 mg/dl) 以隨機方式分組，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 的病患可繼續將劑量調高至 80 mg，而合併服用 EZETROL 的病患可將 atorvastatin 的劑量調高至 40 mg。試驗前 LDL-C 的平均基值值為 187 mg/dl，並且約有 60% 的病人患有異型雙合子家族性高膽固醇血症 (HeFH)。試驗結果時，兩組達到 LDL-C 目標值的病患都有顯著的差異，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 的降低效果取有顯著的差異。合併服用 EZETROL 的 atorvastatin 10 mg 的有 24%，單方 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 劑量或調高劑量自合併服用 EZETROL 10 mg 之後所得效果與前兩組 atorvastatin 試驗結果相似。即兩組達到 LDL-C 目標值的病患數 (EZETROL 合併服用 simvastatin 組為 24%，simvastatin 單方組為 11%) 具有顯著的差異。

### 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。以隨機的方式讓兩組接受安慰劑、EZETROL 單方、160 mg fenofibrate 單方或者 EZETROL 合併 160 mg fenofibrate。EZETROL 合併 fenofibrate 和單方 fenofibrate 比較，可顯著降低 total-C、LDL-C、Apo B 以及 non-HDL-C。合併服用 EZETROL 和 fenofibrate 與降低 TG 和 HDL-C 的百分比則與單方服用 fenofibrate 是相當的 (請參見表五)。

表五：混合性高膽固醇血症者同時開始服用 EZETROL 和 fenofibrate 的反應 (第 12 週與治療前基值值) 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*	HDL-C	Non-HDL-C
安慰劑	160	+1	+1	-1	-1	-1	-1
EZETROL	625	-12	-18	-15	-7	+1	-1
160 mg fenofibrate	160	-12	-18	-15	-7	+1	-1
EZETROL + 160 mg fenofibrate	465	-24	-36	-30	-14	+3	+3

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 160 mg 183 -22 -20 -26 -44 19 -30

\* 三羧甘油酸與基值值比較的百分比中數

治療一年後其血脂指標的改善與 12 週的結果一致 (如上表)。

同型複合子家族性高膽固醇血症

在兩項為期十二週、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 (與試驗前基值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

分析分析 EZETROL 合併服用 Atorvastatin (80 mg) 或 Simvastatin (80 mg) 17 -21

### 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、活性和藥物對照性研究。這項研究共收錄 18,144 位急性冠狀動脈症候群 (ACS)、急性心肌梗塞 (MI) 或不穩定性心絞痛 (UA) 而在院治療 10 天內的患者。患者因 ACS 而住院，如果先接受治療後再接受降血脂治療，其 LDL-C 必須為  $\geq 125$  mg/dl ( $\leq 3.2$  mmol/L)。如果已在接受降血脂治療，則必須為  $\geq 100$  mg/dl ( $\leq 2.6$  mmol/L)。所有患者在 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 6.6 年 (中位數)。

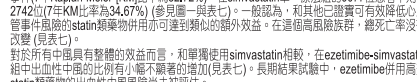
患者的平均年齡為 63.6 歲，有 76% 為男性，有 64% 為高加索人，並有 27% 患有糖尿病。已接受降血脂治療的患者 (n=6390) 在發生符合研究條件之事件時的平均 LDL-C 值為 80 mg/dl (2.1 mmol/L)，先前未接受降血脂治療的患者 (n=11594) 用 101 mg/dl (2.6 mmol/L)。在因符合條件之 ACS 事件而在院治療之前，有 34% 的患者使用 statin 類藥物治療。一年之後，ezetimibe/simvastatin 組中心臟病接受治療之患者的平均 LDL-C 為 53.2 mg/dl (1.4 mmol/L)，simvastatin 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獲得其目標值。

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 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性心絞痛、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 的治療中加入 ezetimibe 的治療方式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 (相對降低風險值為 6.4%，p=0.016)。在 Ezetimibe/simvastatin 組的 9067 位患者中有 2572 位發生主要終點指標事件 (7 年 Kaplan-Meier [KM] 比率为 37.2%)。在 simvastatin 單一療法組 9077 位患者中有 2742 位 (7 年 KM 比率为 34.6%) (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。在這個風險族群群，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，ezetimibe/simvastatin 組中心血管性中風的例有小幅不顯著的增加 (見表七)。長期結果試驗中，ezetimibe 併用高膽固醇血症藥物的心血管風險尚未被評估。

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同。

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患中，各治療組的重大心血管事件發生情形

結果								
	Simvastatin 9077	7415	6799	6327	5726	6006	2354	1857
主要複合終點指標 (CV死亡、重大冠狀動脈事件及非致命性中風)	2572	37.2%	2742	34.6%	0.936 (0.887, 0.986)	0.016		
次要複合終點指標 (CV死亡、非致命性中風、緊急冠狀動脈血管重建手術)	1322	17.52%	1448	18.88%	0.912 (0.847, 0.983)	0.016		
MCE、非致命性中風、死亡 (所有導管)	3089	38.65%	3246	40.25%	0.903 (0.839, 0.966)	0.035		
CV 死亡、非致命性中風、須住院治療的不穩定性心絞痛、任何血管重建手術	2716	34.49%	2869	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治療終點指標 (在任何時間首次發生事件)								
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		
非致命性中風	156	2.06%	148	1.92%	1.059 (0.846, 1.326)	0.618		
30 天後發生冠狀動脈血管重建手術	1690	21.84%	1793	23.36%	0.886 (0.812, 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%	1118	14.82%	0.872 (0.800, 0.950)	0.002		

