









#### **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病候群病史之患者**

在IMPROVE-IT試驗中(見臨床試驗)，共有18,144位患者接受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複方治療的患者中，因發生不良反應事件而停藥的比例為10.6%，在使用simvastatin治療的患者中則為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≥10倍ULN，或連續兩次的CK觀察結果為≥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≥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≥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(≥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組的患者分別有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%的患者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**

在一起過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%。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。

#### **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複方個別成分的報告。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；

**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、蕁麻疹、休克性敏感反應和血管水腫、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；

**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患進行的臨床研究中，625位病患曾接受治療長達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。

#### **實驗室數值**

於對照設計的臨床試驗中，接受ezetimibe/simvastatin複方治療的病患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複方治療病患中發現，0.2%的病患具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。

#### **【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LD<sub>50</sub>預估為ezetimibe≥1,000毫克/公斤，simvastatin≥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。

#### **【儲存】**

25°C以下密封儲存。

#### **【包裝】**

2-1000錠鋁箔盒裝。

委託者：登碩生技醫藥股份有限公司

地 址：臺北市南京東路二段 206 號 8 樓之 3

製造廠：歐帕生技醫藥股份有限公司

地 址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路 1 號