維妥力™ 錠 10/10毫克，10/20毫克 10/40毫克，10/80毫克 930706653

VYTORIN® Tablets (Ezetimibe/Simvastatin) 10/10 mg，10/20 mg 10/40 mg，10/80 mg

WPC-VYT-T-092007
VYT-HK/TAI-20072148

本藥須由醫師處方使用
10/10 毫克 衛署藥輸字第 024252 號
10/20 毫克 衛署藥輸字第 024250 號
10/40 毫克 衛署藥輸字第 024249 號
10/80 毫克 衛署藥輸字第 024251 號

治療分類

VYTORIN®(ezetimibe/simvastatin)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。

成分含量

VYTORIN為口服錠劑，每錠含ezetimibe 10毫克及simvastatin 10毫克(VYTORIN 10/10)，或20毫克(VYTORIN 10/20)，或40毫克(VYTORIN 10/40)，或80毫克(VYTORIN 10/80)。

臨床藥理學

作用機轉

VYTORIN

血漿中的膽固醇是由小腸吸收及體內合成而得。VYTORIN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

□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位高膽固醇血症病患進行為期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}C]標識膽固醇([^{14}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。

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(ezetimibe-glucuronide)。

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(Cmax)。由於ezetimibe無法溶於適合注射的水性溶液中，故無法測算絕對生體可用率。

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ezetimibe-glucuronide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

兒童對ezetimibe的吸收及代謝和青少年(10-18歲)及成人類似。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。兒童及青少年(9-17歲)臨床使用經驗目前限於同型接合子家族性高膽固醇血症(HoFH)或麥硬脂醇血症(homozygous sitosterolemia)的病患。

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，輕度肝功能不全患者(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，中度肝功能不全患者(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。輕度肝功能不全患者，無需調整劑量。由於ezetimibe在中度或重度肝功能不全患者(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，對嚴重腎疾病患者(n=8，平均肌酸酐廓清率CrCl ≤30 mL/min/1.73 m^2)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cyclosporin，總ezetimibe曝露量增加12倍。

Simvastatin

於一項試驗中，嚴重腎功能不全患者(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，黑人和高加索人種無差異。

臨床研究

對照性的臨床研究顯示，VYTORIN顯著降低高膽固醇血症病患的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B (Apo B)、三酸甘油脂及非高密度脂蛋白膽固醇，並增加高密度脂蛋白膽固醇。

原發性高膽固醇血症

VYTORIN

有五個多中心、雙盲，於原發性高膽固醇血症病患所進行的VYTORIN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位高膽固醇血症病患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VYTORIN(10/10、10/20、10/40和10/80)。接受VYTORIN的病患與那些接受simvastatin所有劑量的病患相比，VYTORIN顯著降低總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B、三酸甘油脂、非高密度脂蛋白膽固醇及C-反應蛋白(C-reactive Protein)。VYTORIN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，VYTORIN可增加高密度脂蛋白膽固醇。(見表1)

表1

原發性高膽固醇血症病患對VYTORIN的反應 (相較於未治療基礎值* 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VYTORIN劑量)[b]	353	-38	-53	-42	+8	-28	-49
綜合資料(所有的simvastatin劑量)[c]	349	-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
VYTORIN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

* Registered Trademark of MSP Singapore Company, LLC. Copyright © MSP Singapore Company, LLC, 2003-2007
™ Trademark of MSP Singapore Company, LLC.

*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。
*基礎值－未使用降血脂藥。
*綜合劑量(10/10至10/80)的VYTORIN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，不論病患的三酸甘油酯水平高於或低於200 mg/dL，其對VYTORIN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位已知有冠狀動脈血管心臟疾病(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的病患，被隨機分配到四個治療組其中之一：併用ezetimibe 和simvastatin，相當於VYTORIN(10/10、10/20、以及10/40)，或是simvastatin20 毫克。低密度脂蛋白膽固醇未降到100 mg/dL以下的病患，其simvastatin 劑量在6 週期間增加到80毫克的最大劑量。在第五週時，VYTORIN 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毫克的病患相比，接受VYTORIN 10/10、10/20或10/40的病患，有明顯較多達到低密度脂蛋白膽固醇的治療目標(見表2)。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2

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的病患，5 週後對VYTORIN的反應

	Simvastatin 20毫克	VYTORIN 10/10	VYTORIN 10/20	VYTORIN 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，1902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患，被隨機分配到八個治療組其中之一：VYTORIN(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VYTORIN所有劑量的病患與那些接受atorvastatin所有劑量的病患相比，VYTORIN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。VYTORIN對三酸甘油脂的影響，與atorvastatin所見的影響類似。(見表3)

表3

原發性高膽固醇血症病患對VYTORIN與Atorvastatin的反應(相較於未治療基礎值* 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VYTORIN劑量)	951	-38	-53	-43	+8	-27	-49
綜合資料(所有的Atorvastatin劑量)	951	-34	-45	-38	+4	-26	-42
VYTORIN劑量							
10/10	238	-34[b]	-47[b]	-37[b]	+8	-26	-43[b]
10/20	238	-37[b]	-51[b]	-40[b]	+7	-25	-46[b]
10/40	238	-41[b]	-57[b]	-46[b]	+9[b]	-27	-52[b]
10/80	237	-43[b]	-59[b]	-48[b]	+8[b]	-31	-54[b]
Atorvastatin劑量							
10毫克	238	-27	-36	-31	+7	-21	-34
20毫克	237	-32	-44	-37	+5	-25	-41
40毫克	237	-36	-48	-40	+4	-24	-45
80毫克	239	-40	-53	-44	+1	-32	-50

*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。
*基礎值－未使用降血脂藥。
[a]與atorvastatin的差異具有統計意義(p<0.05)。
[b]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患，被隨機分配併用ezetimibe 和simvastatin，相當於VYTORIN(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VYTORIN降低低密度脂蛋白膽固醇的程度大於atorvastatin(見表4)。

表4

原發性高膽固醇血症病患對VYTORIN與Atorvastatin的反應(相較於未治療基礎值* 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]	262	-28	-37	-32	+5	-23	-35
VYTORIN 10/10[b]	263	-34[b]	-46[b]	-38[b]	+8[b]	-26	-43[b]
VYTORIN 10/20[d]	263	-36[b]	-50[b]	-41[b]	+10[b]	-25	-46[b]
第12週							
Atorvastatin 20毫克	246	-33	-44	-38	+7	-28	-42
VYTORIN 10/20	250	-37[b]	-50[b]	-41[b]	+9	-28	-46[b]
VYTORIN 10/40	252	-39[b]	-54[b]	-45[b]	+12[b]	-31	-50[b]
第18週							
Atorvastatin 40毫克	237	-37	-49	-42	+8	-31	-47
VYTORIN 10/40[b]	482	-40[b]	-56[b]	-45[b]	+11[b]	-32	-52[b]
第24週							
Atorvastatin 80毫克	228	-40	-53	-45	+6	-35	-50
VYTORIN 10/80[b]	459	-43[b]	-59[b]	-49[b]	+12[b]	-35	-55[b]

*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。
*基礎值－未使用降血脂藥。
[a] 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。
[b] VYTORIN：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。
[c] VYTORIN：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。
[d]在預定週時，與atorvastatin的差異具有統計意義(p≤0.05)。
[e]為第18 和24週時，VYTORIN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，2959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患，被隨機分配到六個治療組其中之一：VYTORIN(10/20、10/40或10/80)，或是rosuvastatin(10毫克、20毫克或40毫克)。接受VYTORIN所有劑量的病患與那些接受rosuvastatin所有劑量的病患相比，使用VYTORIN降低的總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、脫輔基蛋白B、三酸甘油脂及非高密度脂蛋白膽固醇，統計學上顯著大於rosuvastatin。VYTORIN對高密度脂蛋白膽固醇的影響，與rosuvastatin所見的影響類似。(見表5)

表5

原發性高膽固醇血症病患對VYTORIN與Rosuvastatin的反應(相較於未治療基礎值* 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
綜合數據(所有的VYTORIN 劑量)	1478	-40[b]	-56[b]	-45[b]	+8	-26[b]	-51[b]
綜合數據(所有的rosuvastatin 劑量)	1481	-37	-52	-42	+8	-25	-47
VYTORIN劑量							
10/20	492	-37[c]	-52[c]	-42[c]	+7	-23[d]	-47[c]
10/40	493	-39[e]	-55[e]	-44[e]	+8	-27	-50[e]
10/80	493	-44[f]	-61[f]	-50[f]	+8	-30[f]	-56[f]
Rosuvastatin劑量							
10毫克	492	-32	-46	-37	+7	-20	-42
20毫克	495	-37	-52	-43	+8	-26	-48
40毫克	494	-41	-57	-47	+8	-28	-52

*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。
*基礎值－未使用降血脂藥。
[a]與rosuvastatin的差異具有統計意義(p < 0.05)。
[b]與rosuvastatin 10毫克相比具有統計意義(p< 0.05)。
[c]與rosuvastatin 20毫克相比具有統計意義(p< 0.05)。
[d]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)的高膽固醇血症病患，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患(~80%)中，被隨機分配併用ezetimibe和simvastatin的病患，與被隨機分配併用安慰劑和simvastatin的病患相比，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的第二型糖尿病病患，被隨機分配投予simvastatin 40毫克，或是併用ezetimibe和simvastatin(其劑量相當於VYTORIN 10/20)。

VYTORIN 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患所進行的臨床研究中，611位病患曾接受治療長達12週。病患被隨機分配投予安慰劑、VYTORIN 10/20、fenofibrate 160毫克，或是併用VYTORIN 10/20和fenofibrate 160毫克。

與單獨使用fenofibrate相比，VYTORIN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VYTORIN單獨使用相比，VYTORIN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6)。

表6

混合型高膽固醇血症病患對VYTORIN和Fenofibrate的反應(相較於12週時未治療基礎值* 之變化百分率的中間值)

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
安慰劑	60	-1	-4	0	+1	-3	-2
VYTORIN 10/20	184	-35	-47	-39	+9	-29	-45
Fenofibrate 160毫克	184	-15	-16	-20	+18	-41	-21
VYTORIN 10/20 + Fenofibrate 160毫克	183	-39	-46	-45	+19	-50	-51

*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。
*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1719位原發性高膽固醇血症病患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

VYTORIN 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位病患)及心臟保護研究(Heart Protection Study,HPS)(N=20,536位病患)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患，來評估simvastatin的治療作用。Simvastatin證實可降低：總死亡率的風險(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。
VYTORIN對於心血管罹病率和死亡率的影響，在simvastatin 已證實之外的尚未建立。

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的病患來進行。針對在基礎值時接受simvastatin 40毫克的次組群病患(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VYTORIN(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VYTORIN(10/80，n=5)的那些病患，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%。

適應症

原發性高膽固醇血症
【說明】：VYTORIN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患」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、三酸甘油脂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。

同型接合子家族性高膽固醇血症(HoFH)
【說明】：VYTORIN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)。

用法用量

病患在使用VYTORIN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、建議治療目標及病患反應而定。每日服用一次，於餐間隨餐或空腹服用。
劑量由每日10/10毫克至10/80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患，可由10/10毫克開始，須精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。

同型接合子家族性高膽固醇血症
建議劑量為每日10/40毫克或10/80毫克，於晚間投予。針對本類患者VYTORIN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。

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
輕度肝功能不全患者無需調整劑量(Child-Pugh評分5或6)。中度(Child-Pugh評分7-9)或重度(Child-Pugh評分＞9)肝功能障礙患者，不建議使用(見注意事項及特殊族群)。

腎功能障礙
中度腎功能不全患者無需調整劑量，嚴重腎功能不全患者(肌酸酐�清率≤30 mL/min)若需以VYTORIN治療時，每日劑量超過10/10毫克時，應小心使用(見特殊族群)。

與其他藥物併用
與膽酸結合劑合併使用時，VYTORIN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。
與cyclosporin或danazol併用時，VYTORIN每日不可超過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)。
和amiodarone或verapamil併用時，VYTORIN每日劑量不可超過10/20毫克(見注意事項，*肌病變/橫紋肌溶解症* 及藥物交互作用)。
VYTORIN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，VYTORIN應避免和fibrates併用(見注意事項，*肌病變/橫紋肌溶解症* 和藥物交互作用)。
當simvastatin和fibrates(特別是gemfibrozil)併用時，會增加肌病變的風險。因此，雖然不建議，但如果VYTORIN和gemfibrozil必須併用，則每日劑量不得超過10/10毫克(見注意事項，*肌病變/橫紋肌溶解症* 和藥物交互作用)。

禁忌

- 對本品所含成分過敏者。
- 活動性肝病或血清轉胺基酶(serum transaminase)不明原因持續上升。
- 孕婦及授乳婦(見懷孕及授乳婦)。
- 當VYTORIN和fenofibrate合併服用時，請參考fenofibrate的仿單內容。

注意事項

當VYTORIN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creatine 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。

● 由於VYTORIN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：
CYP 3A4強效抑制劑等：itraconazole、ketoconazole、erythromycin、clarithromycin、telithromycin、HIV蛋白質分解酶抑制劑、或nefazodone，尤其在和高劑量VYTORIN併用時(見藥物交互作用)。
其他藥物：
Gemfibrozil或其他fibrates，尤其和高劑量VYTORIN併用時。在一試驗中有184位病患每日併服VYTORIN 10/20毫克及fenofibrate 160毫克達12週，並無肌病變的報告(見藥物交互作用)。
Cyclosporin或danazol特別和高劑量VYTORIN併用時(見藥物交互作用)。
Amiodarone或verapamil和高劑量VYTORIN併用(見藥物交互作用)。於進行中的臨床試驗顯示，simvastatin 80毫克和amiodarone併用時，有6%病人發生肌病變的副作用。
Diltiazem：VYTORIN 10/80毫克併用diltiazem時，會輕微增加肌病變的危險。在臨床試驗中，simvastatin 40毫克和diltiazem併用，產生肌病變的危險性和單獨使用simvastatin 40毫克相似(見藥物交互作用)。
Fusidic acid：病患併用fusidic acid與VYTORIN可能會增加肌病變之風險。
Niacin(≧1克/天) (見藥品交互作用，和單獨使用會產生肌病變的降血脂藥有交互作用。
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，41,050位病患接受simvastatin治療，其中24,747位(大約60%)治療至少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0.02%、0.08%和0.53%。在這些試驗中，病患都有仔細監測，而且也已排除一些具有交互作用的藥品。
因此：
1. **VYTORIN應避免和CYP3A4強效抑制劑併用(如itraconazole、ketoconazole、erythromycin、clarithromycin、telithromycin、HIV蛋白質分解酶抑制劑、或nefazodone)**。若必須以itraconazole、ketoconazole、erythromycin、clarithromycin或telithromycin治療時，治療期間，應暫停使用VYTORIN，亦應避免和其他具強效CYP 3A4抑制作用的藥品併用，除非利多於弊。
2. VYTORIN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，VYTORIN應避免和fibrates併用。**
   VYTORIN劑量高於10/20毫克/天和fenofibrate併用尚未進行研究。當處方要求VYTORIN 和fenofibrate必須併用時，需給予警語，因為即使單獨給予fenofibrate時，即可能引起肌病變。一個為期12週的研究中，184 位病患接受VYTORIN 10/20毫克/天 + fenofibrate 160毫克/天，發現其併用的耐受性良好。在另一個為期12週的研究中，411位病患接受simvastatin 20毫克/天和fenofibrate 160毫克/天，其併用的耐受性亦良好。
   Simvastatin和fibrates(特別是gemfibrozil)併用時，會增加肌病變的風險。Simvastatin應避免和fibrates併用，除非權衡臨床效益可能大過增加的風險。Simvastatin和gemfibrozil併用時，simvastatin的每日劑量不得超過10毫克，**因此，雖然不建議，但如果VYTORIN和gemfibrozil必須併用，則每日劑量不得超過10/10毫克。**
3. **與cyclosporine或danazo併用時，VYTORIN每日劑量不可超過10/10毫克**，併用時應確實評估其利益是否大於危險性。**於cyclosporin治療期間，開始使用VYTORIN時應特別小心**(見藥物交互作用)。
4. **與amiodarone或verapamil併用時，VYTORIN每日劑量不應超過10/20毫克，若超過10/20毫克的劑量，應避免併用，除非權衡臨床效益大過增加肌病變的危險性。**
5. 病患使用fusidic acid與VYTORIN應被嚴密監控。必要時應考慮暫停止用VYTORIN。
6. 當給予VYTORIN與niacin(≧1克/天)時應格外小心，因為單獨給予niacin可能會造成肌病變。
7. **於開始使用VYTORIN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。**相關症狀發生時，及/或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，於開始使用VYTORIN治療或劑量增加時，可能要定期檢查CK值，但不一定能預防肌病變的發生。
8. 許多病人以simvastatin治療發生橫紋肌溶解症時，多伴有其他病史，包括長期糖尿病所引起的腎功能不全，此病患於服用VYTORIN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。

肝酵素
於對照設計臨床試驗中，同時服用ezetimibe和simvastatin，曾發現轉胺基酶連續升高(≧3倍ULN)(見副作用)。
當符合臨床適應症而開始使用VYTORIN之前及之後，建議做肝功能檢查，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)，病人血清轉胺基酶上升時，應特別注意，立即做肝功能檢查，且要增加檢查的頻率。若轉胺基酶值增加，尤其是持續上升至正常值上限3倍時，應立即停藥。
有嗜酒且(或)有肝病史者，使用VYTORIN應特別小心，活動性肝病或轉胺基酶不明原因持續升高者，應禁用VYTORIN。

肝功能不全
Ezetimibe對中度或重度肝功能不全患者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)。

Fibrates
VYTORIN和除fenofibrate外的fibrates併用的安全性及有效性尚未建立，並不建議VYTORIN和除fenofibrate外的fibrates合併使用(見藥物交互作用)。

Fenofibrate
假如併用VYTORIN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
在cyclosporine治療期間，開始使用VYTORIN時應特別小心。同時服用VYTORIN及cyclosporine時應該監測cyclosporine的濃度 (見藥物交互作用)。

抗凝血劑
若併用VYTORIN於warfarin、其它coumarin類抗凝血劑或fiuindione療程時，則需適當地監控國際標準比值(International Normalized Ratio, INR) (請參見交互作用)。

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。

VYTORIN
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普異人口發生率的2.5倍或更高的可能性。
服用simvastatin或其他類似HMG-CoA還原酶抑制劑病患的後代，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生合成前體物mevalonate之濃度。因此孕婦、計畫懷孕或疑似懷孕者不可使用VYTORIN。懷孕期間，應停用VYTORIN，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。

授乳婦

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

藥物交互作用

VYTORIN
Ezetimibe和simvastatin，臨床上無顯著的藥物動力學上的交互作用。
VYTORIN和同時服用ezetimibe及simvastatin具生體相等性。

CYP3A4交互作用
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，但下列強效CYP3A4抑制劑，因減少VYTORIN中simvastatin的排除，而增加發生肌病變的危險 **(見注意事項，*肌病變/橫紋肌溶解症*)：Itraconazole、Ketoconazole、Erythromycin、Clarithromycin、Telithromycin、HIV蛋白質分解酶抑制劑、Nefazodone。**
和單獨使用會產生肌病變的降血脂藥有交互作用
單獨使用下列非強效CYP3A4抑制作用的降血脂藥，會產生肌病變，故併用時會增加肌病變的危險：**Gemfibrozil，其他fibrates (在一試驗中有184位病患每日併服VYTORIN 10/20毫克及fenofibrate 160毫克達12週，並無肌病變的報告)，Niacin(nicotinic acid)(≧1公克/天)。(見注意事項，*肌病變/橫紋肌溶解症*)**
其他藥物交互作用
Cyclosporine或Danazol：Cyclosporine或Danazol尤其和高劑量VYTORIN併用時，會增加肌病變/橫紋肌溶解症的危險(見注意事項，*肌病變/橫紋肌溶解症*)。
Amiodarone或Verapamil：amiodarone或verapamil和高劑量VYTORIN併用時，會增加肌病變/橫紋肌溶解症的危險(見注意事項，*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%。VYTORIN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。
Diltiazem：接受diltiazem治療的病患，併用VYTORIN 10/80會輕微增加肌病變的危險(見注意事項，*肌病變/橫紋肌溶解症*)。
Fusidic Acid：病患併用fusidic acid與VYTORIN可能會有增加肌病變之風險。(見注意事項，*肌病變/橫紋肌溶解症*)
Fibrates：VYTORIN和fibrates併用的安全性和有效性，除了fenofibrate之外，尚未進行研究。在一個研究中，184位病患接受VYTORIN 10/20 毫克/天和fenofibrate 160 毫克/天長達12週，沒有病患發生膽囊疾病相關事件。Fibrates可能增加膽固醇排泄至膽汁中，而導致膽結石(cholelithiasis)。
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)；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，但目前尚無病患使用的研究，仍不建議VYTORIN和fenofibrate之外的fibrates併用。
Fenofibrate：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。
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。這樣的增加並沒有臨床意義。目前無臨床資料。
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。但於使用simvastatine治療期間，飲用大量葡萄柚汁(每日超過1公升)，則血漿中HMG-CoA還原酶抑制活性明顯增加，故以VYTORIN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：凝血時間(prothrombin time)依INR(International Normalized Ratio)報告，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VYTORIN治療前，要先測試其凝血時間。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VYTORIN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fluindione之外再併用ezetimibe治療的病患中，有國際標準化比值(International Normalized Ratio；INR)增加的上市後報告。這些病患大部分亦有使用其他藥物(見注意事項)。
VYTORIN對凝血酶原時間的影響尚未進行研究。
胆酸劑：與胆酸劑併用會降低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。
Cyclosporine：於8位腎臟移植病人所做的試驗中，肌酸酐鄋清率＞50 mL/min且服用固定劑量的cyclosporine病患，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)。於不同試驗中，嚴重腎功能不全患者(肌酸酐鄋清率13.2 mL/min/1.73 m^2)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%)(見注意事項)。

副作用

於臨床試驗中，已評估超過3800位病患使用VYTORIN(或ezetimibe和simvastatin併用)的安全性資料。VYTORIN一般耐受性良好。
於三個類似設計的安慰劑對照試驗中，1,236位病人服用VYTORIN，常見和藥品相關的副作用(≧1/100，＜1/10)如下：
胃腸道：腹氣。
肌肉骨骼及結締組織：肌肉痛。
神經系統：頭痛。
VYTORIN和Fenofibrate併用
一個對照性的臨床研究顯示，VYTORIN和fenofibrate併用的整體不良反應報告，與那些單獨使用VYTORIN和/或fenofibrate的報告一致。
上市後經驗
VYTORIN的不良反應報告，與那些ezetimibe和/或simvastatin已發表過的報告一致。
其他臨床試驗中，ezetimibe常見的不良反應報告如下：
胃腸道：腹痛、腹瀉；
一般：疲倦。
上市後的不良反應報告(不論是否具有因果關係者)包括：
血液及淋巴系統異常：血小板減少症；
肝臟異常：膽石症；膽囊炎、肝炎；
肌肉骨骼、結締組織異常：關節痛和極罕見肌病變/橫紋肌溶解(見注意事項)；
精神疾患：憂鬱；
神經系統疾患：頭昏眼花；
實驗室數值：CPK增加；肝臟轉胺酵素升高；
皮膚及皮下組織：過敏反應包括丘疹和蕁麻疹(罕見[≧1/10,000，＜1/1000])及休克性敏感反應和血管水腫(極罕見[＜1/10,000])；
胃腸道：噁心(罕見)、胰臟炎(極罕見)。
Ezetimibe和Fenofibrate併用
在一個多中心、雙盲、安慰劑對照，於混合型高脂血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，其血清轉胺基酶與有臨床意義升高(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)，會依治療用量有所作加減。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。
臨床試驗及/或上市後，罕有simvastatin相關不良反應報告：
血液淋巴系統：貧血；
胃腸道：腹痛、便秘、腹瀉、消化不良、噁心、嘔吐、胰臟炎；
一般及投予部位：無力；
肝功能：肝炎/黃疸，極罕見肝衰竭；
肌肉骨骼、結締組織：肌肉痙攣、肌病變、橫紋肌溶解症(見注意事項)；
神經系統：眩暈、感覺異常、週邊神經病變；
皮膚及表皮組織：禿髮、搔癢、丘疹。
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、血管炎、血小板減少症、嗜伊紅血球增多症、紅血球沉降率增加、關節炎、關節痛、蕁麻疹、光過敏、發燒、潮紅、呼吸困難及身體虛倦。

實驗室數值
於對照設計的臨床試驗中，接受VYTORIN治療的病患其血清轉胺基酶具臨床意義(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VYTORIN治療病患中發現，0.2%的病患有臨床意義的肌酸酐激酶CK值升高(正常值上限10倍以上)。

過量

VYTORIN
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(1000毫克/公斤)及simvastatin(1000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_{50}預估為ezetimibe≧1000毫克/公斤，simvastatin≧1000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，或18名原發性高膽固醇血症病人每日口服40毫克達56天，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
30℃以下密閉儲存。
包裝
鋁箔盒裝2-1000粒盒裝

製造廠：MSD Technology Singapore Pte Ltd.
廠　址：21 Tuas South Avenue 6, 637766, Singapore
包裝廠：Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Limited
廠　址：54-68 Ferndell Street, South Granville, N.S.W. 2142 Australia
藥　商：美商默沙東藥廠股份有限公司台灣分公司
地　址：台北市敦化南路二段216號14樓
930706653