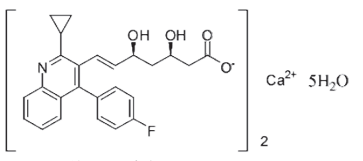
W280*H594mm 7pt

4001060
Rev. 001

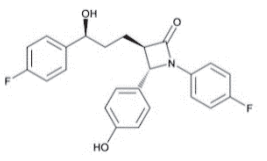
同抑脂 膠囊 2/10 毫克
Tonvasca Capsules (Pitavastatin Calcium/Ezetimibe 2/10mg)

衛部藥製字第061165號
本藥須由醫師處方使用

1. 性狀
Tonvasca含有兩種有效成份：pitavastatin及ezetimibe
Pitavastatin
Pitavastatin的化學名為Monocalcium bis{(3R,5S,6E)-7-[2-cyclopropyl-4-(4-fluorophenyl)-quinolin-3-yl]-3,5-dihydroxyhept-6-enoate} pentahydrate。結構式如下：



Pitavastatin的分子式為$C_{50}H_{46}CaF_2N_2O_8.5H_2O$，分子量為971.06。Pitavastatin為無味且白色至淡黃色外觀的粉末。可完全溶於吡啶、氯仿、稀鹽酸及四氫喃，可溶於乙二醇，難溶於辛醇，微溶於甲醇，在水或乙醇中溶解度極低，不溶於乙腈及乙醚中。Pitavastatin具吸濕性且在光照下有輕微的不穩定性。
Ezetimibe
Ezetimibe化學名為1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3-(4-fluorophenyl)-3(S)-hydroxypropyl]-4(S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone。分子式為$C_{24}H_{21}F_2NO_3$。分子量為409.4。
Ezetimibe是一種白色、結晶性粉末，易溶至極易溶於乙醇、甲醇及丙酮，幾乎不溶於水。結構式如下：



1.1 有效成分及含量
每顆膠囊含有pitavastatin calcium 2毫克 (相當於pitavastatin calcium hydrate (pentahydrate) 2.2毫克)、ezetimibe 10毫克
1.2 賦型劑
Sugar spheres、Mannitol、Povidone、Magnesium oxide、Anhydrous citric acid、Sodium lauryl sulfate、Talc、Size#2 White Gelatin Capsule
膠囊成份：Titanium dioxide、Sodium lauryl sulfate、Gelatin
1.3 劑型
微粒膠囊
1.4 藥品外觀
膠囊帽為白色且印有黑色”OP”字樣，膠囊體為白色且印有黑色”75”字樣。膠囊所充填之微粒的色澤介於白色至米白色。

2. 適應症
原發性高膽固醇血症及混合型血脂異常。

3. 用法及用量
3.1 用法用量
對需要調節血脂狀態的病人，藥物治療應為多重風險因子療法的其中一個要素。僅在以飲食控制飽和脂肪及膽固醇的攝取和其他非藥物方式仍不足時，方能輔以血脂調節藥物。
本藥須由醫師處方使用。
3.1.1 成人
Tonvasca可於一天當中的任何時間隨食物或不隨食物投予單一劑量。
3.1.2 兒童
Tonvasca在兒童及青少年用藥資料尚未建立。不建議使用於未滿18歲的兒童與青少年病人。
3.3 特殊族群用法用量
3.3.1 腎功能不全病人
Tonvasca在腎功能不全者的使用經驗尚未建立。不建議中、重度腎功能不全病人及正接受血液透析的末期腎臟病使用本品。
3.3.2 肝功能不全病人
不建議肝功能不全之病人使用Tonvasca。
3.3.3 併用Erythromycin
服用erythromycin的病人，不得使用Tonvasca。[見交互作用]
3.3.4 併用Rifampin
服用rifampin的病人，不建議使用Tonvasca。[見交互作用]

4. 禁忌
Tonvasca在下述狀況禁止使用：
- 已知對本產品任何成分過敏的病人。
- 曾有報告顯示Pitavastatin之過敏反應包括皮疹、搔癢症及蕁麻疹。[見副作用/不良反應]
- 活動性肝病病人，包含有不明原因的肝轉胺酶持續上升者。[見警語及注意事項、特殊族群注意事項]
- 孕婦或可能懷孕的婦女。因為HMG-CoA還原酶抑制劑(statin類藥物)會減少膽固醇的合成，並可能減少其他由膽固醇衍生之生物活性物質的合成，因此孕婦使用statin類藥物可能會對胎兒造成傷害。另外，懷孕期間給予本藥並無顯著助益，對孕婦的安全性也尚未確立。若病人在服用本藥期間懷孕，應告知病人藥物對胎兒的潛在危害，以及懷孕期間持續服藥缺乏已知的臨床助益。[見特殊族群注意事項、臨床前完全性事項]
- 授乳中的母親。動物試驗證實Pitavastatin會進入母乳中。由於HMG-CoA還原酶抑制劑可能造成哺乳中嬰兒的嚴重不良反應，因此pitavastatin如同其他的HMG-CoA還原酶抑制劑，禁止用於孕婦及授乳中的母親。[見特殊族群注意事項、臨床前安全性事項]
- 併用cyclosporine者。[見警語及注意事項、交互作用]

5. 警語及注意事項
5.1 警語及注意事項
5.1.1 肌病變/橫紋肌溶解症
Pitavastatin
曾有報告顯示，HMG-CoA還原酶抑制劑(包含pitavastatin)引發肌肉病變及橫紋肌溶解症，伴隨肌球蛋白尿(myoglobinuria)及繼發急性腎衰竭的案例。這些風險可能發生在任何劑量，但具劑量依存性而會隨劑量增加而升高。Pitavastatin應慎用於具有肌肉病變潛在因子的病人。這些因子包含高齡(> 65歲)、腎功能不全、甲狀腺機能低下治療不足。發生肌肉病變的風險也可能因合併使用fibrate類藥物或降血脂藥niacin而增加。Pitavastatin應慎用於腎功能不全病人、高齡病人，或在與fibrate類藥物或降血脂藥niacin合併使用時亦須特別留意。[見交互作用、見特殊族群注意事項]。
曾有併用HMG-CoA還原酶抑制劑及colchicine出現肌肉病變(包括橫紋肌溶解症)之案例報告，處方pitavastatin併用colchicine時應謹慎小心。[見交互作用]
曾有使用statin有關之免疫性壞死性肌肉病變(Immune-mediated necrotizing myopathy)案例報告。其特徵為近端肌肉無力、肌酸酐激酶(CK)濃度升高、無發炎之肌肉纖維壞死及anti-HMG-CoA reductase (HMGCR)抗體陽性，且即使停用statin仍無法改善。使用本產品之病人應小心監測。
若肌酸酐激酶(CK)濃度顯著升高，或是懷疑或經確診發生肌肉病變時，應停用Tonvasca。
當病人出現可能與肌肉病變或由橫紋肌溶解症繼發腎衰竭(如敗血症、低血壓、脫水、重大手術、創傷、或者有嚴重的代謝、內分泌或電解質失調或未控制的癲癇)相關之急性、嚴重症狀時，應暫停服用Tonvasca。應告知所有病人若出現不明原因的肌肉疼痛、觸痛、虛弱無力時，尤其是伴隨發燒或乏力者，應立即告知醫師。
曾有報告指出，使用免疫抑制劑時可改善免疫性壞死性肌肉病變。
Ezetimibe
由多項臨床試驗得知，與相關對照組(安慰劑或單獨使用statin類藥物)相比較，使用ezetimibe時發生肌病變或橫紋肌溶解的病例並無增加的現象。然而，肌病變與橫紋肌溶解是statin類藥物及其他降血脂藥物的已知不良反應。在臨床試驗中，肌酸磷酸激酶(CPK)> 10倍ULN的發生率分別為ezetimibe組0.2%，安慰劑組0.1%，Ezetimibe合併statin類藥物治療組0.1%，statin類藥物單獨治療組0.4%。
在ezetimibe的上市後使用經驗中，曾有發生肌病變及橫紋肌溶解的病例報告。大部份發生橫紋肌溶解的患者在開始使用ezetimibe前正在使用statin類藥物。然而，在單獨使用ezetimibe治療時，或將ezetimibe與已知會升高發生橫紋肌溶解之風險的藥物併用時，極少有通報橫紋肌溶解的病例報告。所有病人於開始服用Tonvasca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；若被診斷出或懷疑有肌病變時，應立即停用。如果出現肌肉症狀且CPK檢測值> 10倍正常值之上限(ULN)，即表示發生肌病變。
5.1.2 肝臟酵素
Pitavastatin
HMG-CoA還原酶抑制劑(包含pitavastatin)的使用曾發生肝轉胺酶(天門冬胺酸轉胺胺[aspartate aminotransferase, AST]或血清麩胺酸草醯乙酸轉胺胺[serum glutamic-oxaloacetic transaminase]或丙氨酸氨基轉移酶[alanine aminotransferase, ALT]或血清丙胺酸轉胺酵素[serum glutamic-pyruvic transaminase])的上升。大部份的案例均為短暫性上升，或者在繼續服藥或短暫停藥後即有改善。在以安慰劑對照之第二期試驗中，安慰劑組、pitavastatin 1毫克或pitavastatin 2毫克組均未出現ALT正常值上限3倍的狀況。202名病人中1名(0.5%)服用pitavastatin 4毫克者後出現ALT正常值上限3倍現象。
建議在療程開始、第12週、調升劑量前和調升劑量後第12週時，檢測肝臟酵素，之後並定期檢測(如每半年一次)。肝轉胺酶上升的病人應持續監測至異常現象解除。若ALT或AST在正常值上限3倍以上現象持續，則建議停用Tonvasca。
使用Tonvasca可能引起病人肝轉胺酶的持續升高，建議於用藥前、出現肝損傷之臨床症狀時(如疲勞、食慾減退、體重減輕、右上腹不適、深色尿或黃疸等)、提高劑量、更換藥品品項，或臨床醫師認為需要時監測肝功能，若出現肝損害現象或症狀時應作肝臟酵素檢驗。
鮮少有因使用statin(包括pitavastatin)發生致死性及非致死性肝衰竭之上市後案例報告。如於pitavastatin治療期間出現嚴重肝臟損傷併同臨床症狀與或高膽紅素血症或黃疸，應立即中止治療。如未能找到其他病因勿再開始使用Tonvasca。
如同其他的HMG-CoA還原酶抑制劑，Tonvasca應慎用於大量飲酒的病人。若罹患活動性肝臟疾病(含肝臟轉胺酶因不明原因持續上升者)，應禁用Tonvasca[見禁忌]。
Ezetimibe
在對照性臨床研究中，同時服用ezetimibe與statin類藥物病人，曾發生肝臟轉氨酶持續升高的情形(比ULN正常值上限大三倍以上)。因此，當服用Tonvasca時，在治療初期應做肝功能檢測，同時要依照pitavastatin的藥品建議做肝功能檢測。
建議在開始使用Tonvasca治療前先進行肝臟酵素檢測，並視臨床需要重覆檢測。患者接受statin類藥物(包含pitavastatin)治療曾發生過致死性及非致死性肝衰竭的罕見上市後報告。Tonvasca治療期間如出現具臨床症狀的嚴重肝臟受損及/或高膽紅素血症或黃疸，應立即中斷治療。若無法找出其他的可能病因，則不可重新給藥Tonvasca。
若患者飲酒過度及/或有肝病病史，則使用Tonvasca時應小心。有活動性肝病或不明原因的轉氨酶濃度持續升高者，禁止使用Tonvasca。
5.1.3 肝功能不全
正處於活動性肝病的病人或不明原因的肝臟轉胺酶持續上升者禁止使用Tonvasca。[見特殊族群注意事項]
5.1.4 糖化血色素(HbA1c)上升
病人接受HMG-CoA還原酶抑制劑(statin類藥品)治療後，曾有醣化血紅素及/或空腹血漿血糖值上升的情況。但依上市後安全監測及預測性研究，pitavastatin 並未有明確造成糖尿病之徵兆。
5.1.5 可逆性認知障礙
曾有少數上市後研究顯示，使用statin類藥品與認知功能障礙(如：記憶力減退、健忘、記憶障礙、認知混亂等)可能有關。該等認知功能問題通常是不嚴重的，且於停藥後可恢復，其症狀發生及緩解時間不定(症狀發生可為1天至數年，症狀緩解時間中位數為3週)。
5.1.6 Fibrates
Ezetimibe與除fenofibrate外的fibrates合併使用的安全性和有效性尚未建立，因此不建議Tonvasca與除fenofibrate外的fibrates合併使用。[見交互作用(7.5)]
5.1.7 Fenofibrate
已知HMG-CoA還原酶抑制劑併用fenofibrate會增加肌病變/橫紋肌溶解發生的風險，因此Tonvasca與fenofibrate併用時應小心。[見警語及注意事項(5.1.1)]
若正在併用fenofibrate與Tonvasca的病人疑似發生膽結石，應對膽囊進行檢查並考慮改變降血脂的治療方式。
5.1.8 Cyclosporine
考慮合併使用Tonvasca與cyclosporine時，必須謹慎評估。同時服用Tonvasca及cyclosporine時，需監控cyclosporine濃度。[見交互作用(7.1)]
5.1.9 抗凝血劑
若併用Tonvasca於warfarin、其他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)。[見交互作用(7.8)]

6. 特殊族群注意事項
6.1 懷孕
致畸胎效應：孕婦用藥分級X
Tonvasca
Tonvasca禁用於孕婦或可能懷孕的婦女。在正常懷孕時，血清膽固醇及TG會增加，而膽固醇產物是胎兒發育的必要物質。動脈粥狀硬化是一種慢性過程，而在懷孕期間停用降血脂藥，長期來看應該對原發性高脂血症的治療成果影響甚微。
雖尚未有充份及良好對照的試驗探討Tonvasca對孕婦的影響，然而，曾有罕見之子宮內暴露HMG-CoA還原酶抑制劑(Statin類藥物)造成先天性異常的報告。在一項追蹤約100 名服用婦女服用其他Statin類藥物所進行的前瞻性研究中，先天性異常、自然流產及死胎的發生率均未超過一般大眾的發生率。但該試驗僅能排除先天性異常較背景值增加三到四倍的風險。這些案例中有 89% 是在懷孕前開始投藥，而在確定懷孕後的第一產程 (懷孕期間前三個月)內即停藥。
因Tonvasca含有pitavastatin成份，目前已知孕婦使用pitavastatin可能會對胚胎造成傷害(請見下節)。若病人在服用Tonvasca期間懷孕，應告知病人藥物對胎兒的潛在危害，以及懷孕期間持續服藥缺乏已知的臨床助益。
Pitavastatin
生殖毒性試驗證實，在大鼠的妊娠期間投予單一劑量的pitavastatin 1 mg/kg/day後，藥物會通過大鼠胎盤，並以≤ 36%母體血漿濃度在胚胎組織內發現。
針對懷孕大鼠進行胚胎發育試驗，在其器官形成期經口投予 3、10、30 mg/kg/day 的pitavastatin。在3 mg/kg/day 的劑量時未觀察到不良作用，依 AUC 其全身暴露量為人體使用 4 mg/day 時全身暴露量的 22倍。另一項胚胎發育試驗是針對懷孕兔子，在其器官形成期經口管予 0.1、0.3、1 mg/kg/day的pitavastatin。所有的測試劑量均觀察到母體毒性，包括體重下降及流產(依AUC其全身暴露量為人體使用4 mg/day時全身暴露量的4倍)。
針對懷孕大鼠進行產前/產後(perinatal/postnatal)試驗，在其器官形成期至斷奶期經口管灌投予 0.1、0.3、1、3、10、30 mg/kg/day 的pitavastatin，結果所有劑量均具母體毒性，其中包括≥ 0.3 mg/kg/day 時的死亡率及泌乳障礙，進而降低了各劑量組的新生兒存活率(依AUC 其全身暴露量0.1 mg/kg/day相當於人體使用4 mg/day時全身暴露量的1倍)。
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/kg/day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/kg/day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。
對器官形成期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，併用時ezetimibe於較低劑量時便產生生殖方面的影響。
6.2 哺乳
因pitavastatin與ezetimibe是否分泌至人類乳汁仍不明，但是動物試驗已證實兩種成份皆會分泌至乳汁。由於HMG-CoA還原酶抑制劑有可能造成哺乳嬰兒的嚴重不良反應，因此，除非潛在的效益會大於對嬰兒潛在的危險，應告知需要以Tonvasca治療的婦女不可進行哺乳或應停用Tonvasca [見禁忌(4)]
6.4 小兒
Tonvasca
兒童的安全性及有效性尚未確立。
Pitavastatin
對兒童給藥時，應注意運動的頻率、強度，以及肌酸激酶CK（CPK）上升狀況謹慎給藥。低出生體重兒、新生兒、嬰兒或兒童用藥資料尚未建立。
Ezetimibe
根據整體ezetimibe (Ezetimibe + Ezetimibe-glucuronide)的資料，青少年與成人之間並無任何藥物動力學方面的差異。目前尚無用於<10歲之兒童族群的藥物動力學資料。
6.5 老年人
Tonvasca
在390位受試者之對照性臨床試驗中之74位65歲高齡者之次族群分析結果，在年長及年輕病人間並未觀察到療效或安全性上有顯著差異。不能排除有些年長病人較為敏感性的可能性，建議Tonvasca使用於老年人時，應謹慎使用。
Pitavastatin
在一項比較健康年輕與高齡之自願受試者(≧65歲)的藥物動力學試驗中，高齡者的pitavastatin Cmax 及AUC分別較高，分別為10%及30%。
Ezetimibe
65歲以上成人的血漿中總Ezetimibe濃度約為18到45歲成人的2倍，然而在降低LDL-C的療效和安全性方面則是類似。
6.6 肝功能不全
不建議肝功能不全之病人使用Tonvasca[見禁忌、警語及注意事項(5.1.2)]
6.7 腎功能不全
Tonvasca
Tonvasca在腎功能不全者的使用經驗尚未建立。不建議中、重度腎功能不全病人及正接受血液透析的末期腎臟病使用本品。
Pitavastatin
中、重度腎功能不全(腎絲球濾過率分別為30-59 mL/min/1.73 m^2及15-29 mL/min/1.73 m^2未接受血液透析)及正接受血液透析的末期腎臟病病人，pitavastatin起始劑量應為每日一次1 mg，最高劑量為每日一次2 mg。
Ezetimibe
腎功能不全的病人不需要調整ezetimibe劑量。
6.8 HIV positive且使用反轉錄病毒療法之病人：
Pitavastatin與HIV蛋白酶抑制劑、boceprevir、telaprevir、nefazodone及fostemsavir等併用時會減少pitavastatin的排除，增加發生肌病的風險。Tonvasca為含pitavastatin之製劑，因此與前述藥品並用時應謹慎小心。

7. 交互作用
Tonvasca尚未執行過任何藥物交互作用試驗；以下藥物交互作用內容為出自pitavastatin與ezetimibe各單方的藥物交互作用試驗結果。
7.1 Cyclosporine
Cyclosporine會大幅增加pitavastatin的暴露量。且同時服用cyclosporine與ezetimibe也會使兩個藥物(cyclosporine與ezetimibe)的暴露量增加。因Tonvasca為含pitavastatin與ezetimibe之製劑。因此禁止將cyclosporine與Tonvasca併用。[見警語及注意事項(5.1.8)]
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 m^2)，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 %)。
7.2 Erythromycin
Erythromycin會大幅增加pitavastatin的暴露量。若病人服用erythromycin，則不建議服用Tonvasca。
7.3 Rifampin
Rifampin會大幅增加pitavastatin的暴露量。若病人服用Rifampin，則不建議服用Tonvasca。
7.4 Gemfibrozil
因HMG-CoA還原酶抑制劑與gemfibrozil 併用會增加肌病變/橫紋肌溶解之風險，應避免Tonvasca與gemfibrozil併用。
7.5 其他 Fibrate 類藥物
Tonvasca 為含 pitavastatin 與ezetimibe 之製劑，因此不建議與 fibrate 類藥物併用。
目前已知在使用HMG CoA還原酶抑制劑治療時，若併用其他 fibrate 類藥物會增加發生肌肉病變的風險。此外，fibrate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。
7.6 Niacin
Pitavastatin與Niacin併用時可能影響骨骼肌的風險性會增加，因此Tonvasca不建議與Niacin併用。[見警語及注意事項(5.1.1)]。
7.7 Colchicine
曾有併用HMG-CoA還原酶抑制劑及colchicine出現肌肉病變(包括橫紋肌溶解症)之案例報告，因Tonvasca為含pitavastatin製劑，處方Tonvasca併用colchicine 時應謹慎小心。[見警語及注意事項(5.1.1)]。
7.8 Warfarin
因Tonvasca含pitavastatin與ezetimibe 之製劑，故服用warfarin的病人開始使用本品治療後，應監測其 PT及 INR 的變化。Pitavastatin與R-及S-warfarin 間並無顯著的藥物動力學交互作用。長期服用warfarin的病人在使用 pitavastatin 治療時，並未對凝血脂原時間 (prothrombin time, PT) 及國際標準比(international normalized ratio, INR) 有顯著的影響。[請參見警語及注意事項(5.1.9)]
此外，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 10mg)，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。
7.9 與HIV蛋白酶抑制劑、Boceprevir、Telaprevir、Nefazodone及Fostemsavir 等併用時會減少pitavastatin的排除，增加發生肌病的風險。Tonvasca為含pitavastatin之製劑，因此應謹慎小心。[請參見特殊族群注意事項(6.8)]
表1.併用藥物對pitavastatin全身暴露量的影響

併用藥物	投藥方式	AUC變化*	C_{max} 變化*
Cyclosporine	Pitavastatin 2mg 每日一次 (QD) 共6天+第6天 cyclosporine 2mg/kg	↑4.6倍†	↑6.6倍†
Erythromycin	第4天 pitavastatin 4mg 單一劑量 + erythromycin 500mg 每日4次共6天	↑2.8倍†	↑3.6倍†
Rifampin	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) +rifampin 600mg 每日一次(QD)共5天	↑29%	↑2.0倍
Atazanavir	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) +atazanavir 300mg 每日一次(QD)共5天	↑31%	↑60%
Darunavir/ Ritonavir	第1-5及12-16天 Pitavastatin 4mg 每日一次(QD) + 第6-16天 darunavir/ritonavir 800mg/100mg 每日一次(QD)	↓26%	↓4%
Lopinavir/ Ritonavir	第1-5及20-24天 Pitavastatin 4mg 每日一次(QD) + 第9-24天 lopinavir/ritonavir 400mg/100mg 每日二次(BID)	↓20%	↓4%
Gemfibrozil	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) +gemfibrozil 600mg 每日二次(BID)共7天	↑45%	↑31%
Fenofibrate	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) +fenofibrate 160mg 每日一次(QD)共7天	↑18%	↑11%
Ezetimibe	Pitavastatin 2mg 每日一次 (QD) +ezetimibe 10mg 共7天	↓2%	↓0.2%
Enalapril	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) +enalapril 20mg 共5天	↑6%	↓7%
Digoxin	Pitavastatin 4mg 每日一次 (QD) +digoxin 0.25mg 共7天	↑4%	↓9%
Diltiazem LA (長效)	第1-5及11-15天 Pitavastatin 4mg 每日一次(QD) 及 第6-15天 Diltiazem LA(長效) 240mg	↑10%	↑15%
葡萄柚汁	第 3 天 pitavastatin 2mg 單一劑量 + 葡萄柚汁共4天	↑15%	↓12%
Itraconazole	第 4 天 pitavastatin 4mg 單一劑量 +Itraconazole 每日一次200mg 共5天	↓23%	↓22%

＊表示為"x倍”的數據代表合併用藥與單獨服用pitavastatin的比率(如1倍＝無變化)。以%表示的數據代表相對於單獨 服用pitavastatin的變化(如0%=無變化)。
† 視為具臨床意義[見用法用量及藥物交互作用]

8. 副作用/不良反應
下列嚴重的不良反應在本仿單其他章節有詳細說明：
- 伴隨肌球蛋白尿及急性腎衰竭和肌肉病變(包含肌炎) [見警語與注意事項(5.1.1)]
- 免疫性壞死性肌肉病變 [見警語與注意事項(5.1.1)]
- 肝臟酵素異常現象 [見警語與注意事項(5.1.2)]

8.1 臨床重要副作用/不良反應
Pitavastatin
由於Pitavastatin的臨床試驗有多種試驗設計及針對不同的試驗族群，因此Pitavastatin臨床試驗所觀察到的不良反應發生率無法直接與其他的HMG-CoA還原酶抑制劑相較，且可能無法反映臨床實務上觀察到的不良反應發生率。表2為在對照性臨床試驗有≥2.0%病人出現的不良反應，且發生率大於或等於安慰劑者。試驗中病人用藥之療程達12週。
表2. Pitavastatin的短期對照性臨床試驗中發生率≥2.0%且大於安慰劑組的不良反應*

不良反應	安慰劑 N=208	Pitavastatin 1mg N=309	Pitavastatin 2mg N=951	Pitavastatin 4mg N=1,540
背痛	2.9%	3.9%	1.8%	1.4%
便秘	1.9%	3.6%	1.5%	2.2%
腹瀉	1.9%	2.6%	1.5%	1.9%
肌肉疼痛	1.4%	1.9%	2.8%	3.1%
四肢疼痛	1.9%	2.3%	0.8%	0.9%

*不良反應名稱依MedDRA建議名稱
其他在臨床試驗通報的不良反應有關節痛、頭痛、流感及鼻咽炎。
亦曾通報下述實驗檢查值異常：肌酸酐磷酸激酶、轉氨酶、鹼性磷酸酶、膽紅素和葡萄糖值上升。
在對照性臨床試驗及其開放性延伸試驗中，經Pitavastatin治療的病人中有3.9%(1mg)、3.3%(2mg)及3.7%(4mg)因不良反應而停藥。
導致停藥的不良反應中，最常見的是：肌酸酐磷酸激酶上升(0.6%/4mg)及肌肉疼痛(0.5%/4mg)。
曾有報告顯示Pitavastatin的過敏反應包括皮疹、搔癢症及蕁麻疹。
在一項隨機雙盲且具對照組的52週臨床試驗中，針對252名HIV感染合併血脂異常病人，投予Pitavastatin 4 mg每日一次(n=126)或是另一種statin藥物(n=126)。所有病人皆接受抗反轉錄病毒療法(除了darunavir以外)，且於隨機分配前至少三個月，HIV-1 RNA數值小於200 copies/mL及CD4數值大於200 cell/μL。Pitavastatin安全性數據整體而言，與其他上述臨床試驗結果一致。其中一位接受Pitavastatin治療病人(0.8%)，曾出現肌酸酐磷酸肌酶(creatine phosphokinase)最高數值超過正常上限值10倍(10x upper limit of normal)，而後自行緩解。四位接受Pitavastatin治療病人(3%)，曾出現至少一個丙氨酸氨基轉移酶(ALT)數值，超過正常值上限3倍但小於5倍，但皆未造成藥物治療停止。曾有四位接受Pitavastatin治療病人(3%)報告過病毒學治療失敗(virologic failure)，其定義為確認HIV-1 RNA數值超過200 copies/mL，且此數值較基礎值(baseline)增加超過2倍。
Ezetimibe
每日單獨投與予Ezetimibe 10 mg (n=2,396)或併用statin類藥物(n=11,308)、或併用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=2,396)，其不良反應發生率高於安慰劑組的病人(n=1,159)，或併用statin類藥品的病人(n=11,308)，其不良發生率高於單獨使用statin的病人(n=9,361)，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)之不良反應如下所列。

Ezetimibe單獨使用	
實驗室數值	罕見：ALT及/或AST值上升、血液CPK增加、γ-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
一般及投予部位	常見：疲勞
	罕見：胸痛、疼痛

Ezetimibe與Fenofibrate合併使用	
胃腸道異常	常見：腹痛

Ezetimibe與statin類藥品合併使用	
實驗室數值	罕見：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
一般及投予部位	罕見：無力、周邊水腫

Tonvasca
由於臨床研究的進行條件差異極大，因此在一種藥物之臨床研究中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床研究的發生率進行比較，也可能無法反映臨床實務中所觀察到的發生率。
在一項Tonvasca、pitavastatin、ezetimibe之對照性臨床試驗中，有390位受試者(年齡範圍20-80歲)，57%為女性、43%為男性，接受為期12週的治療
- 在此對照性臨床試驗中，因不良事件而停藥在Tonvasca研究組、pitavastatin對照組與ezetimibe對照組分別為3.1%、0.8% 及 0.8%。
- Tonvasca組中，95.2%不良反應皆為輕度不良事件，無嚴重不良事件，在此組別中常見不良反應(incidence ≧2%)，包括血肌酸磷酸激酶增加(3.1%)、肌痛(3.1%)、腹瀉(2.3%)，此三項不良反應在pitavastatin對照組發生比率為 0% 、1.5% 與0% ，在ezetimibe對照組則為2.3%、1.6% 與 1.6% 。
- 整體而言，此臨床試驗總共11位受試者(2.83%)共12件嚴重不良事件回報，所有嚴重不良事件皆因住院接受治療，並無藥物相關、危及生命或導致死亡之個案。

免疫原性
Tonvasca不適用。
8.3 上市後經驗
由於下列反應乃是由不特定大小的族群主動通報而得，因此通常不太可能確切估算其發生頻率或確立其與使用藥物的因果關係。在pitavastatin及/或ezetimibe的核准後使用期間曾另外發現下列事件。
Pitavastatin

在pitavastatin核准後的使用期間曾發現以下不良反應。因這些不良反應來自不確定群體大小之自發性通報，故不是總能確實估算出發生頻率或確認與藥物的因果關係。自pitavastatin上市後通報過與其治療有關之不良反應、不論因果關係，包括：腹部不適、腹痛、消化不良、噁心、無力、疲勞、倦怠感、肝炎、黃疸、致死性及非致死性肝衰竭、暈眩、感覺遲鈍、失眠、憂鬱、間質性肺病、勃起障礙及肌肉痙攣。
鮮少有與使用statin有關之認知障礙(如記憶喪失、容易忘記、健忘、記憶受損、混淆)上市後案例報告。所有statin都曾有過認知問題的報告案例，這些案例通常為非嚴重且於停用statin後可恢復正常，並有不同之症狀發生(1天到數年)及消除(中位數3週)時間。曾有使用statin有關之免疫性壞死性肌肉病變案例報告[見警語及注意事項(5.1.1)]。
Ezetimibe
上市後經通報的不良反應經驗如下：

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
一般及投予部位	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

9. 過量
Tonvasca
目前並無Tonvasca使用過量的治療建議。若發生過量服藥情形時，應對病人施予症狀療法，並視需要開始支持性措施。
Pitavastatin
針對服用過量pitavastatin目前並無已知的特定治療方式。若發生過量服藥情形時，應對病人施予症狀療法，並視需要開始支持性措施。由於pitavastatin的蛋白結合率高，因此血液透析很可能沒有效益。
Ezetimibe
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Tonvasca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
Tonvasca含有兩種有效成分：pitavastatin (HMG-CoA 還原酶抑制劑)及ezetimibe(抑制腸道膽固醇吸收之選擇性抑制劑)。
Pitavastatin
HMG-CoA還原酶為合成膽固醇相關的速率決定酵素，pitavastatin可競爭性抑制該還原酶，經由對受體的競爭性而能抑制在肝臟的膽固醇合成作用。結果 LDL-受體之表現增加，LDL由血液傳至肝臟中的過程因而加速，進而降低血漿總膽固醇濃度。膽固醇在肝臟的合成作用持續受抑制，更進一步降低了極低密度脂蛋白的濃度。
Ezetimibe
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，其機轉不同於其他類型降膽固醇藥物，如Statin類(HMG-CoA還原酶抑制劑)藥物。這種獨特的作用機制可與statin 類藥物的作用機制互補。 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。
10.2 藥效藥理特性
Pitavastatin
在一項對174名健康受試者的隨機、雙盲、安慰劑對照、四組並行、活性藥物(moxifloxacin)對照試驗中，pitavastatin每日劑量高達16mg時(每日最大建議量的4倍)，仍未具相關臨床意義之QTc間隔延長及心跳速率變化。
Ezetimibe
可以抑制^{14}C-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。在一項針對18位高膽固醇血症的病人進行為期兩週的臨床試驗中發現，ezetimibe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。Ezetimibe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。混合性高血脂的病患併服ezetimibe和fenofibrate可有效改善血漿中total-C、LDL-C、Apo B、TG、HDL-C以及non-HDL-C。
10.3 臨床前安全性資料
10.3.1 致癌性、致突變性、生育力損害
目前尚未針對合併使用pitavastatin與ezetimibe進行過任何動物致癌性或生育力研究。
Pitavastatin
以pitavastatin進行92週小鼠致癌性試驗，在最大容忍劑量75mg/kg/day下，其最大全身暴露量(AUC)為臨床最大暴露量4 mg/day的26倍，並未出現藥物相關的腫瘤。在92週的大鼠致癌性試驗中，經口灌以Pitavastatin 1、5、25mg/kg/day後，發現在25 mg/kg/day的劑量下甲狀腺濾泡細胞癌的發生率顯著增加，依AUC該劑量其全身暴露量相當於人體使用4 mg/day時全身暴露量的295倍。在26週的基因轉殖小鼠(Tg rasH2)致癌試驗中，經口灌以pitavastatin 30、75、及150mg/kg/day，結果並未觀察到具臨床意義的腫瘤。
在存有或未加入代謝活化酵素的傷寒桿菌及大腸桿菌所進行的Ames試驗、小鼠單次投藥及大鼠多次投藥後的微核試驗、非程序性DNA成試驗及大鼠的Comet assay等試驗中，Pitavastatin 並未影響雄性及雌性大鼠的生殖能力，該劑量的全身暴露量依據AUC分別為4 mg/day時臨床暴露量的56及354倍。
在對兔子的生殖試驗中，給予1 mg/kg/day更高之(依據AUC為4 mg/day時臨床暴露量的30倍) pitavastatin造成雄性及雌性兔子的死亡。雖然致死原因未確定，但出現腎臟毒性(腎臟白化)的整體病徵，顯示可能局部缺血。較低劑量(人體全身暴露量的15倍)時對成年雄兔及雌兔並無明顯的毒性。然而，觀察到著床能力降低、再吸收增加、及胎兒存活率降低的現象。
Ezetimibe
有一項為期104週的ezetimibe飲食致癌性研究曾對大鼠投予最高達1500毫克/公斤/日(公鼠)與500毫克/公斤/日(母鼠)的劑量(以整體ezetimibe的$AUC_{0\text{-}24hr}$為比較基礎，相當於人類在每日10毫克之劑量下所達到之暴露量的~20倍)。有一項為期104週的ezetimibe飲食致癌性研究曾對小鼠投予最高達500毫克/公斤/日的劑量(以整體ezetimibe的$AUC_{0\text{-}24hr}$為比較基礎，相當於人類在每日10毫克之劑量下所達到之暴露量的>150倍)。在前述投予藥物的大鼠或小鼠中，並無具統計意義之腫瘤發生率升高現象。
在一項以Salmonella typhimurium及Escherichia coli所進行的體外細菌致突變性(Ames)試驗中(經過或未經過代謝活化處理)，並未發現任何顯示具有致突變性的證據。在以人類周邊血液淋巴球所進行的體外染色體變異分析中(經過或未經過代謝活化處理)，並未發現任何顯示具有誘發染色體異常的證據。此外，在活體小鼠微核試驗中，並無證據顯示具有基因毒性。
在對大鼠口服(管灌)投予ezetimibe的生育力研究中，在最高達1000毫克/公斤/日(以整體ezetimibe的$AUC_{0\text{-}24hr}$為比較基礎，相當於人類在每日10毫克之劑量下所達到之暴露量的~7倍)的劑量下，公鼠或母鼠皆未顯示具有生殖毒性的證據。
10.3.2 動物毒理或藥理
目前尚未針對合併使用pitavastatin與ezetimibe進行過任何動物毒理或藥理研究。
Pitavastatin
中樞神經系統毒性
與本藥同類的其他數種藥物在犬隻試驗時曾觀察到CNS血管病變，其特徵為周邊血管出血、水腫及血管周圍空間的單核細胞浸潤。一種化學性質相近的同類藥物導致犬隻出現劑量依存性的視神經退化現象(網膜膝狀纖維Wallerian退化現象[Wallerian degeneration of retinogeniculate fibers])，於該劑量下，犬隻血中濃度為人體服用最大建議劑量時平均血中濃度的30倍。服用pitavastatin後並未觀察到Wallerian退化現象。犬隻在服用pitavastatin 1mg/kg/day劑量52週後可觀察到白內障及水晶體混濁的情形(依據AUC的比較值為最高人體劑量4 mg/day時臨床暴露量的9倍)。
Ezetimibe
在一項大鼠模型研究中，於十二指腸投予ezetimibe之葡萄糖醛酸代謝物(ezetimibe-glucuronide)的結果顯示，此代謝物在抑制膽固醇吸收方面的效力和ezetimibe相當，這表示葡萄糖醛酸代謝物具有與原形藥相當的活性。
對狗投予ezetimibe (0.03至300毫克/公斤/日)的1個月研究顯示，膽囊膽汁中的膽固醇濃度會升高約2至4倍。不過，對狗連續一年投予300毫克/公斤/日的劑量之後，並未導致膽結石或任何其他的不良肝膽影響。在一項對小鼠投予ezetimibe (0.3至5毫克/公斤/日)並餵食低脂食物或富含膽固醇之食物的14天研究中，對膽囊膽汁中的膽固醇濃度分別為不受影響或降低至正常範圍。
曾進行過一系列的短時間臨床前研究，藉以確認ezetimibe在抑制膽固醇吸收方面的選擇性。ezetimibe會抑制^{14}C-膽固醇的吸收，但對三酸甘油脂、脂肪酸、膽酸、黃體素、乙炔雌二醇或脂溶性維生素A及D的吸收則無任何影響。
以小鼠進行的4至12週毒性研究顯示，ezetimibe並不會對細胞色素P450藥物代謝酵素產生誘導作用。在大鼠、狗和兔子進行的毒性研究發現，Ezetimibe與statin類藥物(原形藥或其活性羥基酸代謝物)會發生藥物動力學交互作用。

11. 藥物動力學特性
吸收：
Tonvasca
根據Tonvasca與各已上市單方產品執行的一項生體可用率試驗結果顯示，在空腹狀態下，口服投與Tonvasca後，pitavastatin約可在投藥後1小時(範圍：0.5~1.25小時)達到最高血漿濃度，ezetimibe 則約為4.4小時(範圍：0.5~16.0小時)，而總ezetimibe則可在1.77小時(範圍：0.5~5.0小時)達到。此外，Tonvasca中的pitavastatin較單獨使用pitavastatin已上市產品的暴露量略高(Cmax ：↑17% ；AUC ：↑5%)，因進行BE統計時Cmax的90%上限值超出 125.00%，因此，Tonvasca中所含之pitavastatin體內暴露量高於同劑量pitavastatin已上市產品。故當Tonvasca與其他藥物可能會提升pitavastatin暴露量併用時，須謹慎小心。雖Tonvasca中的ezetimibe與單獨使用ezetimibe已上市產品的暴露量接近，但因進行BE統計時AUCinf的90%上限值超出125.00%，因此，Tonvasca中所含之ezetimibe體內暴露量高於同劑量ezetimibe已上市產品。故當Tonvasca與可能會提升ezetimibe暴露量的藥物併用時，須謹慎小心。
Tonvasca與高脂食物一同服用時，會延緩pitavastatin Cmax的時間(Tmax = 2.18小時)，並降低Cmax約61%，AUC約 13%。Ezetimibe及總ezetimibe的Cmax及AUC則未受到高脂食物的明顯影響。
[以下內容出自pitavastatin及ezetimibe之單方產品的藥物動力學資訊]
Pitavastatin
Pitavastatin單方產品在口服給藥後約 1 小時可達最高血漿濃度。每日服用單一劑量的 pitavastatin 1 ~ 24 mg 時，C_{max}及$AUC_{0\text{-}inf}$均大致隨劑量增加而等比例上升。Pitavastatin口服液的絕對生體可用率約51%。Pitavastatin的C_{max}及AUC在傍晚或早上服藥並無明顯差異。服用 4 mg pitavastatin的健康受試者中，傍晚服藥者的LDL-C自基期改變之程度略高於早上服藥者。Pitavastatin在小腸吸收但在大腸吸收量極低。
Ezetimibe
Ezetimibe單方產品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。
分佈：
Pitavastatin
超過 99% 的 pitavastatin 會與人體血漿的蛋白質結合，但以白蛋白及 α 1-酸性糖蛋白 (α 1-acid glycoprotein) 為主，且平均分佈體積約 148 L。Pitavastatin 及/或其代謝物與血液細胞之關連性極微。
Ezetimibe
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：
Pitavastatin
少量由CYP2C9代謝，更少部分是由CYP2C8代謝。在人體血漿中主要的代謝物是lactone，經由酯類的pitavastatin glucuronide結合尿苷 5'- 二磷酸酯(uridine 5'-diphosphate[UDP]葡萄糖醛酸基轉移酶(glucuronosyltransferase, UGT1A3及UGT2B7)而形成。
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小量氧化性代謝(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：
Pitavastatin
在7天內大約平均15%具放射性的口服單劑32 mg ^{14}C標定的pitavastatin由尿液排出，而79%由糞便排出。平均血漿排除半衰期約為 12小時。
Ezetimibe
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。
[除高齡者外，Tonvasca尚未針對特殊族群進行過評估]
種族：
Pitavastatin
在藥物動力學試驗中，黑人或非裔美國人之健康受試者其 pitavastatin C_{max}及AUC較白種人的健康受試者分別低21%及5%。比較白種人之自願受試者及日本自願受試者的藥物動力學性質時，C_{max}及AUC並無明顯差異。
Ezetimibe
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。
性別：
Tonvasca
考量本複方產品Tonvasca的暴露量略高於各單方，因此應注意女性病人副作用之發生狀況。
Pitavastatin
在比較男性與女性自願受試者的pitavastatin 藥物動力學試驗中，女性的C_{max}及AUC分別較男性高60%及54%。
Ezetimibe
女性血漿中的總ezetimibe濃度比男性略高(＜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。
高齡者：
Tonvasca
在390位受試者之對照性臨床試驗中之74位65歲高齡者之次族群分析結果，在年長及年輕病人間並未觀察到療效或安全性上有顯著差異。
Pitavastatin
在一項比較健康年輕與高齡之自願受試者 (≥ 65 歲)的藥物動力學試驗中，高齡者的 pitavastatin Cmax及 AUC 分別較高，分別為 10% 及30% 。但這不影響臨床試驗中 pitavastatin 對高齡受試者的療效及安全性。
Ezetimibe
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。
兒童族群：
本複方產品Tonvasca不建議使用於未滿18歲的兒童與青少年病人。
腎功能不全：
Pitavastatin
中度腎功能不全(腎絲球濾過率30-59 mL/min/1.73 m^2)及需接受血液透析的末期腎臟病的病人，其pitavastatin $AUC_{0\text{-}inf}$較健康受試者分別高102%及86%；C_{max} 亦較高，分別為60%及40%。病人在服用pitavastatin前立刻接受血液透析，在藥物動力學試驗期間則不進行血液透析。血液透析病人與健康受試者和中度腎功能不全者相較，pitavastatin的平均未結合比率分別增加了 33%及36%。在另一藥物動力學試驗中，投予 pitavastatin 4 mg 單一劑量的重度腎功能不全 (腎絲球濾過率15-29 mL/min/1.73 m^2且未接受血液透析病人，其 $AUC_{0\text{-}inf}$ 及C_{max}分別較健康受試者高 36% 及 18%。重度腎功能不全病人及健康受試者之 pitavastatin的平均未結合比率皆約為 0.6%。輕度腎功能不全對pitavastatin暴露量的影響目前未知。
Ezetimibe
嚴重腎臟疾病的病人(n=8，平均CrCl ≦30 ml/min/1.73 m^2)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。
本試驗中另外的病患(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。
肝功能不全：
Pitavastatin
針對健康受試者與各種程度肝功能不全的病人進行pitavastatin分佈的比較。中度肝功能不全(Child-Pugh分級為B者)病人與健康受試者的pitavastatin C_{max}比率為2.7，$AUC_{0\text{-}inf}$ 比率為3.8。輕度肝功能不全(Child-Pugh分級為A者)病人與健康受試者的 pitavastatin C_{max}比率為1.3，$AUC_{0\text{-}inf}$比率為1.6。中度、輕度肝功能不全及健康者的平均pitavastatin $t_{1/2}$分別為15、10及8小時。
Ezetimibe
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(Child Pugh score 5 to 6)的病人不需要調整劑量。Ezetimibe在中度(Child Pugh score 7 to 9)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。

12. 臨床試驗資料
一項第三期、前瞻性、多中心、雙盲、隨機、平行分組試驗，用於比較Tonvasca與pitavastatin和ezetimibe對於原發性高膽固醇血症或混合血脂異常患者的療效和安全性，主要療效評估指標為評估12週治療後低密度脂蛋白(LDL-C)的改變。試驗結果顯示在接受12週治療後，Tonvasca研究組的低密度脂蛋白(LDL-C)平均百分比降低數值，與pitavastatin對照組或ezetimibe對照組比較，無論是意圖治療群體分析還是依計畫書群體分析(ITT or PP analysis)，均具有統計上的顯著差異($p < 0.001$和$p < 0.001$)。
Tonvasca研究組在接受12週治療後的低密度脂蛋白(LDL-C)平均百分比降低數值與pitavastatin對照組或ezetimibe對照組比較：

分析群體	ITT：意圖治療群體分析			PP：計劃書群體分析		
群體	Tonvasca	Pitavastatin	Ezetimibe	Tonvasca	Pitavastatin	Ezetimibe
Week 12 mean (SD)	85.3 (30.2)	111.2 (23.1)	137.6 (25.8)	82.1 (23.5)	109.0 (22.6)	138.0 (26.2)
Mean difference	-87.4 (31.3)	-63.7 (23.9)	-35.1 (22.3)	-89.8 (27.5)	-65.3 (23.3)	-34.5 (21.7)
Mean difference (%)	-50.5	-36.1	-19.9	-51.9	-37.1	-19.7
LsMean difference (%)	-50.50	-36.11	-19.85	-51.98	-37.21	-19.56
Tonvasca v.s.	-15.83			-15.42		
Pitavastatin	(-18.6~-13.1)**			(-18.2~-12.6)**		
LsMean difference (95% CI)						
Tonvasca v.s.	-31.68			-32.43		
Ezetimibe	(-34.5~-28.9)**			(-35.2~-29.6)**		
LsMean difference (95% CI)						

ITT：意圖治療群體分析；PP：計劃書群體分析；SD：標準偏差；CI：信賴區間；
Tonvasca：為固定劑量組合，含有pitavastatin 2毫克與ezetimibe 10毫克；
Pitavastatin：為pitavastatin對照組，每顆膠囊含有pitavastatin 2毫克；
Ezetimibe：為ezetimibe對照組，每顆膠囊含有ezetimibe 10毫克；
*p<0.05；**p<0.001，使用共變異數分析(ANCOVA)或多樣本中位數差異檢定(Kruskal-Wallis test)在95%的信賴區間下建立，並取決於單樣本Kolmogorov-Smirnov正態性檢驗的結果。

13. 包裝及儲存
13.1 包裝
2-1000粒Alu-Alu鋁箔片盒裝。
13.2 效期
24個月
13.3 儲存條件
儲存於25℃下

製造廠：友霖生技醫藥股份有限公司
地　址：雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路8號
藥　商：友霖生技醫藥股份有限公司
地　址：雲林縣虎尾鎮墾地里科虎一路8號