

倍必康平[®]錠

40/5 毫克
40/10 毫克
80/5 毫克
80/10 毫克

衛署藥輸字第 025444 號
衛署藥輸字第 025445 號
衛署藥輸字第 025446 號
衛署藥輸字第 025447 號

完整處方資訊

警語：避免於懷孕期間使用

於懷孕期間使用直接作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，可能對發育中的胎兒造成傷害，甚至導致胎兒死亡。一旦得知懷孕，須儘快停止服用 TWYNSTA 錠劑。請參閱警語及注意事項 (5.1)。

1 適應症

治療高血壓，此複方藥品不適用於起始治療。

[說明]

TWYNSTA (telmisartan/amlodipine) 錠劑為治療高血壓藥物，可單獨使用或與其他高血壓藥物併用。

一項為期 8 週、以安慰劑對照、多劑量的複因子試驗 (factorial trial)，其資料提供 TWYNSTA 相較於 telmisartan 或 amlodipine 單方療法及安慰劑，在達成血壓目標上的機率估計。[請參閱臨床試驗 (14.1)]

下圖為 TWYNSTA 80/10 mg 錠劑達到收縮壓與舒張壓控制目標的機率估計 (根據基準點收縮壓或舒張壓進行估計)；每個治療組的曲線皆利用羅吉斯迴歸模型(logistic regression modeling)進行估計。由於基準點血壓高的受試者人數不多，因此每個曲線右側尾端之機率估計值的可靠性較低。

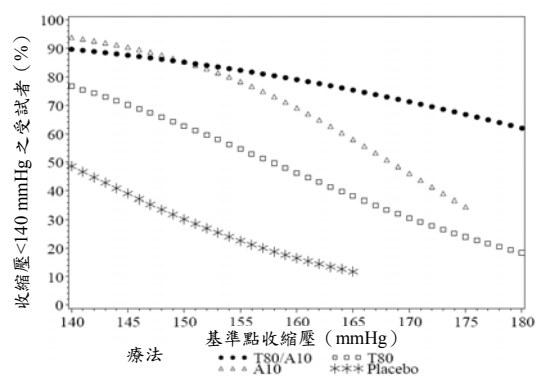


圖 1a：於第 8 週時，達成收縮壓<140 mmHg 目標的機率

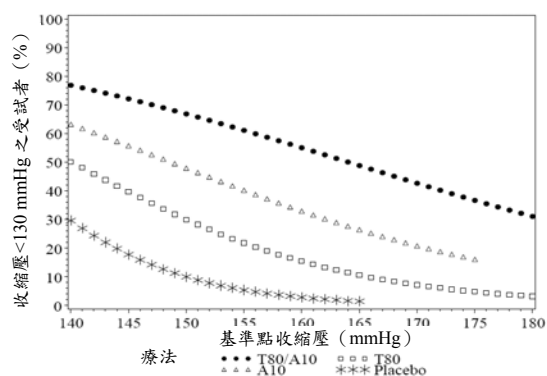


圖 1b：於第 8 週時，達成收縮壓<130 mmHg 目標的機率

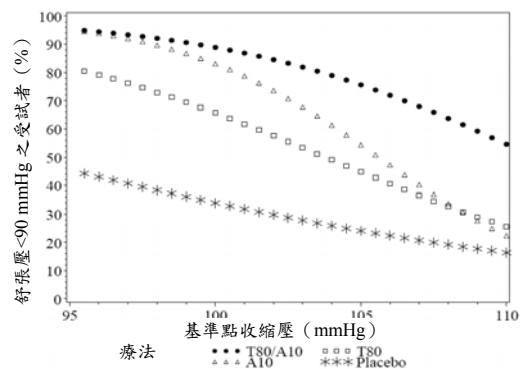


圖 2a：於第 8 週時，達成舒張壓<90 mmHg 目標的機率

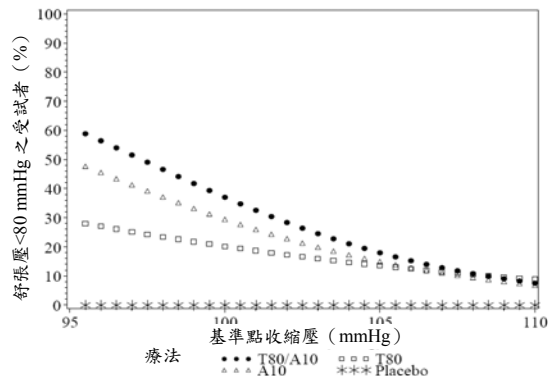


圖 2b：於第 8 週時，達成舒張壓<80 mmHg 目標的機率

上圖為第8週時，達成目標血壓的機率估計。舉例而言，基準點血壓為160/110 mmHg的安慰劑組病患，約有16%的可能性達成收縮壓<140 mmHg的目標，達成舒張壓<90 mmHg目標的可能性亦為16%。接受telmisartan治療者達成相同目標的可能性，約為46%(收縮壓)與26%(舒張壓)；接受amlodipine治療者達成相同目標的可能性，則約為69%(收縮壓)與22%(舒張壓)；接受TWYNSTA治療者的這些可能性更增至79%(收縮壓)與55%(舒張壓)。

2 用法用量

2.1 一般考量

一天一次20-80 mg劑量的telmisartan為有效的高血壓療法，amlodipine的有效劑量範圍則為2.5-10 mg。

劑量須個別調整，可於至少2週後調高。大部分的降血壓效果可於2週內顯現，通常可於4週後達到最大降幅。TWYNSTA的最大建議劑量為一天一次80/10 mg。

Telmisartan的不良反應不常見，且不具劑量相關性。Amlodipine的不良反應則有些具有劑量相關性（主要為周邊水腫），有些則無，而且前者遠比後者常見[請參閱不良反應(6.1)]。

TWYNSTA可與食物一起服用，亦可空腹服用。

2.2 替代療法

正同時接受amlodipine與telmisartan個別錠劑治療的病患，可轉用含相同成分劑量的TWYNSTA錠劑（一天一次）治療。此時，若血壓控制效果未臻理想，可增加TWYNSTA的劑量。

2.3 作為以單方療法無法有效控制血壓之高血壓患者的輔助療法

對於單獨使用amlodipine(或其他dihydropyridine類鈣離子通道阻斷劑)，或單獨使用telmisartan（或其他血管收縮素受體阻斷劑）無法有效控制血壓的病患，TWYNSTA錠劑可提供額外降低血壓的效果。

對於接受amlodipine 10 mg治療時，出現任何導致使用劑量受限之不良反應（例如水腫）的病患，可轉用TWYNSTA 40/5 mg錠劑，一天一次，以降低amlodipine的劑量，但不會降低預期會有的整體降血壓效果[請參閱不良反應(6.1)]。

2.4 在特定族群的給藥方法

腎功能受損

對於輕度或中度腎功能受損的病患，起始治療無須進行劑量調整。對於重度腎功能受損的病患，須緩慢調整劑量。

肝功能受損

大部分病患的amlodipine治療劑量，皆從2.5 mg開始。對於肝功能受損的病患，須緩慢調整劑量。

75歲或以上的病患

大部分病患的amlodipine治療劑量，皆從2.5 mg開始。對於75歲或以上的病患，須緩慢調整劑量。

3 劑型與劑量

TWYNSTA錠劑為口服複方製劑，具有以下劑量組合。

	40/5 mg	40/10 mg	80/5 mg	80/10 mg
telmisartan	40	40	80	80
amlodipine 相當量	5	10	5	10

Telmisartan/amlodipine為橢圓、雙面凸的無刻痕(non-scored)、多層錠，一面為白至黃白色，另一面為藍色。白色的一面壓印BOEHRINGER INGELHEIM標誌以及A1、A2、A3或A4字樣，分別代表40/5 mg、40/10 mg、80/5 mg與80/10 mg劑量。

4 禁忌症

TWYNSTA 錠劑禁用於已知對 telmisartan、amlodipine，或本產品之任何其他成分過敏（例如，全身性過敏反應或血管性水腫）的病患[請參閱不良反應 (6.2)]。

5 警語及注意事項

5.1 胎兒／新生兒的發病與死亡

Telmisartan

用於懷孕婦女時，直接作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，可能對胎兒與新生兒導致疾病或死亡。全球文獻中已有數十個服用血管收縮素轉化酶抑制劑的病患，發生此類事件的報告。一旦發現懷孕時，應儘快停止服用 TWYNSTA 錠劑[請參閱框格中的警語]。

於懷孕第二期至第三期，使用直接作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，可能對胎兒與新生兒造成傷害，包括低血壓、新生兒顱骨發育不全、無尿症、可逆或不可逆性腎衰竭、甚或死亡，亦有羊水過少的報告，推測可能為胎兒腎功能下降所導致，此羊水過少狀況可能引發胎兒四肢攣縮、顱面變形與肺發育不全。另有早產、胎兒生長遲緩、開放性動脈導管（patent ductus arteriosus）的報告，但尚未釐清這些事件的發生是否因使用藥物所導致。

若子宮內藥物暴露僅發生於懷孕第一期，似乎不致引發這些不良反應。對於胚胎與胎兒僅於懷孕第一期期間，暴露於血管收縮素 II 受體拮抗劑的母親，請告訴她們，大部分的胎兒毒性皆與懷孕第二期至第三期的藥物暴露有關。然而，當病患已懷孕或正在考慮懷孕時，醫生即應讓病患儘快停止使用 TWYNSTA 錠劑。

在極少數狀況（發生率也許低於千分之一），懷孕女性可能無法找到血管收縮素 II 受體拮抗劑的替代藥物。對於這些罕見病例，必須告知母親此類藥物對胎兒可能具有的危險性，並須進行一連串超音波檢查，以評估羊膜腔內的狀況。

若觀察到羊水過少的情形，即應停止使用 TWYNSTA 錠劑，除非其對懷孕女性具有救命功用。此時亦可視懷孕週數而定，進行子宮收縮壓力試驗（contraction stress testing, CST）、無壓力試驗（non-stress test, NST），或生物物理指數（biophysical profiling, BPP）評估。但病患與醫師皆須瞭解，出現羊水過少現象時，胎兒可能已經受到不可逆的傷害。

對於曾於子宮內接觸到血管收縮素 II 受體拮抗劑的嬰兒，應密切觀察其是否出現低血壓、尿量過少與高鉀血症。若發生尿量過少，即應將治療重點放在血壓與腎血流灌注的維持。可能需要換血或洗腎，以逆轉低血壓及／或彌補腎臟功能的不足。

5.2 低血壓

Telmisartan

若病患的腎素-血管收縮素系統已受到活化，例如血管容積或鹽類過低的病患（例如，接受高劑量利尿劑治療者），可能於開始接受 TWYNSTA 錠劑治療之後發生症狀性低血壓。這類病患在使用 TWYNSTA 錠劑之前必須先矯正此狀況，或在醫師密切監控下以較低的劑量開始進行治療。

若發生低血壓症，請讓病患仰臥，必要時施予生理食鹽水點滴。暫時性低血壓性反應不致妨礙隨後的治療，通常可於血壓穩定之後，繼續進行治療。

Amlodipine

由於 amlodipine 所導致的血管擴張作用為漸進發生，因此口服之後極少發生急性低血壓，但如同所有的血管擴張劑，使用 amlodipine 時，對於主動脈嚴重狹窄的病患，還是必須加以密切觀察。

5.3 高鉀血症

Telmisartan

接受血管收縮素受體阻斷劑（ARB）治療的病患可能發生高鉀血症，尤其是腎功能嚴重受損、心衰竭、正在接受腎臟替代療法（renal replacement therapy）、或正在接受鉀補充劑、留鉀性利尿劑、含鉀代鹽或其他可能增加鉀濃度之藥物治療的病患。可考慮定期進行血清電解質檢測，以偵測是否有電解質失衡的狀況，尤其在高風險病患。

5.4 肝功能受損病患

Telmisartan

由於 telmisartan 大多經由膽汁排除，因此罹患膽道阻塞病症或肝功能不足者的清除率應會降低，可先使用低劑量的 telmisartan 開始進行治療，再緩慢調高劑量[請參閱用法用量 (2.5)、在特殊族群的使用 (8.6)，以及臨床藥理學 (12.3)]。

Amlodipine

Amlodipine 主要由肝臟代謝，在肝功能受損病患的血漿排除半衰期 ($t_{1/2}$) 為 56 小時。由於肝功能受損病患的 amlodipine 清除率降低，因此這些病患在開始使用或添加 amlodipine 時，應使用 2.5 mg 劑量。TWYNSTA 的最低劑量為 40/5 mg，因此不建議以 TWYNSTA 錠劑作為肝功能受損病患的起始治療[請參閱在特殊族群的使用 (8.6)]。

5.5 腎功能受損

Telmisartan

由於 telmisartan 對腎素-血管收縮素-醛固酮系統具有抑制作用，預期易受影響之病患的腎功能可能發生變化。對於腎功能比較仰賴腎素-血管收縮素-醛固酮系統之活性的病患（例如重度充血性心衰竭或腎功能異常者），以血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑與血管收縮素受體拮抗劑治療，可能引發少尿症及／或漸進性氮質血症 (progressive azotemia) 與（極少發生的）急性腎衰竭及／或死亡。預期接受 telmisartan 治療者應會有類似的結果[請參閱臨床藥理學 (12.3)]。

在針對單側或雙側腎動脈狹窄的病患所進行的 ACE 抑制劑試驗中，曾觀察到血清肌酸酐或血中尿素氮增加的現象。目前尚無在單側或雙側腎動脈狹窄的病患長期使用 telmisartan 的經驗，但預期應與 ACE 抑制劑有類似的作用。

5.6 腎素-血管收縮素-醛固酮系統的雙重阻斷

Telmisartan

由於 telmisartan 對腎素-血管收縮素-醛固酮系統具有抑制作用，曾有病患腎功能發生變化（包括急性腎衰竭）的報告，因此，進行腎素-血管收縮素-醛固酮系統的雙重阻斷（例如，在血管收縮素 II 受體拮抗劑療法中添加 ACE 抑制劑）治療時，應密切監測腎功能。

ONTARGET 試驗共收錄 25,620 名動脈粥樣硬化患者或已有終端器官受損的糖尿病患者 (≥55 歲)，將受試者隨機分派接受 telmisartan 單方療法、ramipril 單方療法或兩藥合併療法治療，並進行 56 個月（中位數）的追蹤。相較於單方療法，接受 telmisartan 與 ramipril 合併療法的受試者並未獲得任何額外的益處，反之，腎功能異常（例如，急性腎衰竭）發生率卻高於 telmisartan 單方療法或 ramipril 單方療法，因此不建議併用 telmisartan 與 ramipril。

5.7 心肌梗塞或心絞痛增加的風險

Amlodipine

有少數病患（尤其是嚴重阻塞性冠狀動脈疾病患者）於開始接受鈣離子通道阻斷劑治療時或在增加劑量時，曾出現心絞痛的頻率、發作持續時間或嚴重程度增加或急性心肌梗塞的情形，但其作用機轉尚未釐清。

5.8 心衰竭

Amlodipine

應對心衰竭病患進行密切監測。

Amlodipine (5-10 mg/天) 已在針對 1153 名接受穩定劑量之 ACE 抑制劑、digoxin 與利尿劑治療的 NYHA 第 III 或 IV 級心衰竭病患，進行以安慰劑對照的試驗中進行研究。這些試驗的追蹤期至少 6 個月，平均約 14 個月。Amlodipine 對存活率或心臟病發病率（定義：危及性命之心律不整、急性心肌梗塞或因心衰竭惡化住院）於整體上，並無不良作用。Amlodipine 已在 4 項針對 NYHA 第 II/III 級心衰竭病患（總計 697 名受試者）、為期 8-12 週的試驗中與安慰劑進行比較。在這些試驗中，根據運動耐力量值、NYHA 分類、症狀或左心室射出分率 (LVEF)，並無心衰竭惡化的證據存在。在 PRAISE-2 試驗中，共有 1654 名已在使用穩定劑量的 ACE 抑制劑 (99%)、digitalis (99%) 與利尿劑 (99%)，

且無潛在缺血性疾病的 NYHA 第 III 級 (80%) 或第 IV 級 (20%) 心衰竭病患，經隨機分派 (1:1) 接受安慰劑或 amlodipine 治療，並進行平均為期 33 個月的追蹤。雖然在主要評估指標 (所有原因的死亡) 上，amlodipine 與安慰劑之間並無具統計顯著性的差異存在 (使用 amlodipine 時的 95% 信賴區間界限為降低 8% 至增加 29%)，但 amlodipine 組有較多受試者出現肺水腫。

6 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在各種不同的狀況下進行，因此兩種藥物在個別的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，無法直接進行比較，亦無法反映實際臨床上的發生率。

TWYNSTA 錠劑

Telmisartan 與 amlodipine 合併療法已在超過 3700 名高血壓病患，進行安全評估；其中約 1900 名病患接受至少 6 個月的治療，超過 160 人更接受至少一年的治療。不良反應通常屬輕度且為暫時性，僅少數病患須因此中斷治療。

在以安慰劑對照的複因子設計試驗中，接受 telmisartan 與 amlodipine 合併療法治療之受試族群的平均年齡為 53 歲，約 50% 男性，79% 白人、17% 黑人、4% 亞洲人。受試者接受的劑量範圍為 20/2.5 mg 至 80/10 mg (口服一天一次)。

不良反應發生率與性別、年齡或人種不具相關性。

在此以安慰劑對照的複因子設計試驗中，TWYNSTA 組 (n=789) 發生率 $\geq 2\%$ 且高於安慰劑組 (n=46) 的不良反應，包括周邊水腫 (4.8% 相較於 0%)、暈眩 (3.0% 相較於 2.2%) 與背痛 (2.2% 相較於 0%)。接受 TWYNSTA 錠劑治療者的水腫 (周邊水腫除外)、低血壓與暈厥發生率皆為 $< 2\%$ 。

在此以安慰劑對照的複因子設計試驗中，telmisartan/amlodipine 組所有治療子群的受試者有 2.2% 因不良事件而中斷治療，安慰劑組則有 4.3%。TWYNSTA 錠劑組中斷治療最常見的原因為周邊水腫、暈眩與低血壓 (發生率皆為 $\leq 0.5\%$)。

周邊水腫為 amlodipine 的已知不良反應 (與使用劑量具有相關性)，但並非 telmisartan 的不良反應。在此複因子設計試驗中，於為期 8 週、隨機分組、雙盲的治療期間，amlodipine 10 mg 單方治療組的周邊水腫發生率最高。當 telmisartan 與 amlodipine 10 mg 併用時，發生率明顯較低。

表 1：8 週治療期間的周邊水腫發生率

		Telmisartan		
		安慰劑	40 mg	80 mg
Amlodipine	安慰劑	0%	0.8%	0.7%
	5 mg	0.7%	1.4%	2.1%
	10 mg	17.8%	6.2%	11.3%

Telmisartan

Telmisartan 已在超過 3700 名病患進行安全評估，其中 1900 人接受超過 6 個月的治療，超過 1300 人接受一年以上的治療。不良事件通常屬輕度且為暫時性，僅少數病患須因此中斷治療。

在以安慰劑對照的試驗中，總共有 1041 名受試者接受各種劑量的 telmisartan (20-160 mg) 單方療法治療 (最長 12 週)，不良事件的整體發生率與安慰劑組相近。

在 telmisartan 組的發生率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的不良事件 (無論其因果關係為何)，如表 2 所示。

表 2：在 telmisartan 組的發生率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的不良事件

	Telmisartan n=1455 %	安慰劑 n=380 %
--	----------------------------	-------------------

上呼吸道感染	7	6
背痛	3	1
竇炎	3	2
腹瀉	3	2
咽喉炎	1	0

除了上表中所示的不良事件之外，以下為發生率 $\geq 1\%$ 但至少與安慰劑組相近的事件：流感類似症狀、消化不良、肌肉痛、尿道感染、腹痛、頭痛、暈眩、疼痛、疲勞、咳嗽、高血壓、胸痛、噁心、周邊水腫。在以安慰劑對照的臨床試驗中，接受 telmisartan 錠劑治療的 1455 名受試者中，有 2.8% 因不良事件而須中斷治療，380 名安慰劑組受試者中則有 6.1%。

不良事件發生率與劑量不具相關性，與受試者的性別、年齡或人種亦無相關性。

在 6 項以安慰劑對照的試驗中，telmisartan 組的咳嗽發生率與安慰劑組相同（1.6%）。

除了上面所列之外，在有對照組或開放標示的試驗中，下列為在接受 telmisartan 單方療法治療之 3500 名受試者中發生率 $>0.3\%$ 的不良事件，但無法判定其與 telmisartan 錠劑是否具有因果關係：

自主神經系統：陽萎、多汗、臉潮紅；**全身：**過敏、發燒、腿部疼痛、疲勞；**心血管：**心悸、下垂部位水腫、心絞痛、心搏過速、腿部水腫、心電圖異常；**中樞神經系統：**失眠、睏倦、偏頭痛、眩暈、皮膚感覺異常、非自主性肌肉收縮、感覺減退；**腸胃：**胃腸脹氣、便秘、胃炎、嘔吐、口乾、痔瘡、腸胃炎、腸炎、胃食道逆流、牙痛、非特異性腸胃病；**代謝：**痛風、高膽固醇血症、糖尿病；**肌肉骨骼：**關節炎、關節痛、腿部痙攣；**精神疾病：**焦慮、憂鬱症、焦躁不安；**抵抗力機轉：**感染、真菌感染、膿瘡、中耳炎；**呼吸系統：**氣喘、支氣管發炎、鼻炎、呼吸困難、鼻出血；**皮膚：**皮膚炎、皮疹、濕疹、搔癢；**泌尿系統：**頻尿、膀胱炎；**血管：**腦血管疾病；**特殊感覺：**視覺異常、結膜炎、耳鳴、耳痛。

在最初的一些臨床試驗中，在總計 3781 名受試者中，曾出現一例血管性水腫。

臨床實驗室檢測發現

在以安慰劑對照的臨床試驗中，使用 telmisartan 錠劑時，在標準實驗室檢測參數上，有極少數受試者出現具有臨床重要性的變化。

血紅素：telmisartan 組與安慰劑組分別有 0.8% 與 0.3% 受試者的血紅素降幅大於 2 g/dL。無任何受試者因貧血而中斷治療。

肌酸酐：telmisartan 組與安慰劑組，分別有 0.4% 與 0.3% 受試者的肌酸酐升高 0.5 mg/dL 或更多。有一名 telmisartan 組受試者因肌酸酐與血中尿素氮增加，而中斷治療。

肝臟酵素：接受 telmisartan 治療者偶爾有肝臟化學參數上升的狀況；所有明顯上升的狀況，皆為安慰劑組的發生率較高。無任何 telmisartan 組受試者因肝功能異常而中斷治療。

Amlodipine

Amlodipine 已在美國與國外的臨床試驗中，針對超過 11,000 名受試者進行安全評估。接受 amlodipine 治療期間所發生的不良反應大多屬輕度或中度反應。在對最高 10 mg 劑量之 amlodipine (n=1730) 與安慰劑對照組 (n=1250) 直接進行比較的臨床試驗中，amlodipine 組受試者僅約 1.5%，因不良反應而須中斷 amlodipine 治療，此與安慰劑組（約 1%）無顯著差異。最常見的副作用為頭痛與水腫。具有劑量相關性的副作用發生率（%），如表 3 所示。

表 3：以 2.5 mg、5.0 mg 與 10.0 mg 劑量之 Amlodipine，以及安慰劑治療時所發生具劑量相關性之不良作用的發生率（%）

不良事件	Amlodipine 2.5 mg n=275 %	Amlodipine 5.0 mg n=296 %	Amlodipine 10.0 mg n=268 %	安慰劑 n=520 %
水腫	1.8	3.0	10.8	0.6

暈眩	1.1	3.4	3.4	1.5
臉潮紅	0.7	1.4	2.6	0.0
心悸	0.7	1.4	4.5	0.6

在以安慰劑對照的臨床試驗中，與劑量無明顯相關性但發生率高於1%的其他不良經驗，如表4所示。

表4：在以安慰劑對照的臨床試驗中，與劑量無明顯相關性但發生率>1%的不良作用之發生率(%)

不良事件	Amlodipine n=1730 %	安慰劑 n=1250 %
頭痛	7.3	7.8
疲勞	4.5	2.8
噁心	2.9	1.9
腹痛	1.6	0.3
睏倦	1.4	0.6

以下為在以安慰劑對照的臨床試驗中、開放標示試驗或在因果關係不確定的上市經驗中，發生率<1%但>0.1%的事件（列出這些事件旨在提醒醫師注意可能的關聯性）：

心血管：心律不整（包括心室性心搏過速與心房顫動）、心搏徐緩、胸痛、低血壓、周邊缺血症、暈厥、心搏過速、姿勢性暈眩、姿勢性低血壓、血管炎；中樞與周邊神經系統：感覺減退、周邊神經病變、皮膚感覺異常、顫抖、眩暈；腸胃：食慾不振、便秘、消化不良**、吞嚥困難、腹瀉、胃腸脹氣、胰臟炎、嘔吐、牙齦增生、如廁習慣改變；全身性：過敏反應、無力**、背痛、熱潮紅、身體不適、疼痛、強直、體重上升、體重下降；肌肉骨骼系統：關節痛、關節退化病、肌肉痙攣**、肌肉痛；精神疾病：性功能障礙（男性**與女性）、失眠、焦躁不安、憂鬱症、異常夢境、焦慮、自我喪失感（depersonalization）、情緒變化；呼吸系統：呼吸困難**、鼻出血；皮膚與附屬器官：血管性水腫、多形性紅斑、搔癢**、皮疹**、紅斑性皮疹、丘疹般塊狀紅疹；特殊感覺：視覺異常、結膜炎、複視、眼睛痛、耳鳴；泌尿系統：頻尿、排尿障礙、夜尿症；自主神經系統：口乾、多汗；代謝與營養：高血糖症、口渴；造血系統：白血球減少症、紫斑症、血小板減少症。

**這些事件在以安慰劑對照的試驗中發生率低於1%，但在所有多劑量試驗中的發生率則在1%至2%之間。

以下為發生率<0.1%的事件：心衰竭、脈搏不規律、期外收縮（extrasystoles）、皮膚變色、蕁麻疹、皮膚乾燥、禿頭、皮膚炎、肌肉無力、抽搐、運動失調、張力亢進、偏頭痛、皮膚濕冷、冷漠、焦慮不安、健忘、胃炎、食慾增加、軟便、咳嗽、鼻炎、排尿困難、多尿症、嗅覺異常、味覺異常、視覺調節異常、乾眼症。

偶爾也會發生其他反應，而且無法分辨其為用藥所引發或為同時罹患的疾病，例如心肌梗塞與心絞痛。

在例行性實驗室檢測結果上，amlodipine 目前未曾被發現具有臨床重要性的變化。在血清鉀離子、血清葡萄糖、總三酸甘油酯、總膽固醇、HDL 膽固醇、尿酸、血中尿素氮或肌酸酐方面，皆未出現具臨床重要性的變化。

Amlodipine 已安全使用於慢性阻塞性肺疾、代償良好的充血性心衰竭、冠狀動脈疾病、周邊血管疾病、糖尿病與血脂異常的病患。

Amlodipine 用於高血壓以外之適應症時，所發生的不良反應相關資訊，請參閱 Norvasc® 的處方資訊。

6.2 上市後經驗

在核准上市後，telmisartan 或 amlodipine 的使用亦曾出現以下不良反應。由於這些反應係由不確定大小的族群所自行通報，因此往往無法可靠地據以估計其發生率，或確立其與藥物之使用的因果關係。是否將這些反應列入藥品標示中，通常須根據以下一項或多項因素決定：（1）反應的嚴重性、（2）通報頻率，或（3）與 telmisartan 或 amlodipine 之因果關聯性的強度。

Telmisartan

最常自發通報的事件包括：頭痛、暈眩、無力、咳嗽、噁心、疲勞、虛弱、水腫、臉部水腫、下肢水腫、血管神經性水腫、蕁麻疹、過敏、多汗、紅斑、胸痛、心房顫動、充血性心衰竭、心肌梗塞、血壓升高、高血壓惡化、低血壓（包括姿勢性低血壓）、高鉀血症、暈厥、消化不良、腹瀉、疼痛、尿道感染、勃起功能障礙、背痛、腹痛、肌肉痙攣（包括腿部痙攣）、肌肉痛、心搏徐緩、嗜酸性球增多、血小板減少、尿酸增多、肝功能異常／肝臟疾病（較常發生於日本病患）、腎功能受損（包括急性腎衰竭、貧血與肌酸磷酸激酶[CPK]升高）、全身性過敏反應、肌腱痛（包括肌腱炎、腱鞘炎）、藥物疹（例如，中毒性皮疹，最常報告為中毒性皮膚病、皮疹與蕁麻疹）、低血糖症（發生於糖尿病患者），以及血管性水腫（導致死亡）。

接受血管收縮素 II 受體阻斷劑（包括 telmisartan）治療者，曾出現少數橫紋肌溶解症的病例。

Amlodipine

有少數男性發生女乳症的通報，但因果關係不確定。有使用 amlodipine 後發生黃疸與肝臟酵素升高（大多與膽汁鬱積或肝炎症狀一致）的通報，某些病例更嚴重到必須住院。

此外，亦有意識混亂、剝脫性皮膚炎、Stevens-Johnson 症候群與光敏感反應的通報。

7 藥物交互作用

7.1 與 TWYNSTA 錠劑的藥物交互作用

兩藥併用時，amlodipine 與 telmisartan 的藥物動力學性質不會改變。

TWYNSTA 錠劑尚未與其他藥物進行藥物交互作用研究，但已有針對 TWYNSTA 錠劑之個別成分 amlodipine 與 telmisartan 進行的研究，如下述：

7.2 與 Telmisartan 的交互作用

Digoxin：當 telmisartan 與 digoxin 併用時，血漿中的 digoxin 高峰濃度與谷底濃度，分別增加 49% 與 20%（中位數）。因此，建議於開始、調整以及中斷使用 telmisartan 時，均應對 digoxin 濃度進行監測，以免發生 digitalization 用藥過度或不足的狀況。

鋰 (Lithium)：當鋰與血管收縮素 II 受體拮抗劑（包括 telmisartan）併用時，曾發生可逆性的血清中鋰濃度增加與毒性。因此，併用這些藥物時，應監測血清中的鋰濃度。

包括選擇性環氧酶-2 (Cyclooxygenase-2, 簡稱 COX-2) 抑制劑在內的非類固醇抗發炎藥物：對於年紀較大、血管容積過低（包括接受利尿劑治療者）或腎功能受損的病患，併用非類固醇抗發炎藥物（NSAID）（包括選擇性 COX-2 抑制劑）與血管收縮素 II 受體拮抗劑（包括 telmisartan）時，可能導致腎功能惡化，包括可能發生急性腎衰竭；這些作用通常可逆。對於同時接受 telmisartan 與 NSAID 治療的病患，應定期監測其腎功能。

*NSAID（包括選擇性 COX-2 抑制劑）*可能減弱血管收縮素 II 受體拮抗劑（包括 telmisartan）的降血壓作用。

Ramipril 與 Ramiprilat：健康受試者併用 telmisartan 80 mg（一天一次）與 ramipril 10 mg（一天一次）時，其穩定狀態時 ramipril 的 C_{max} 與 AUC 分別增高 2.3 與 2.1 倍，ramiprilat 的 C_{max} 與 AUC 則分別增高 2.4 與 1.5 倍。相反地，telmisartan 的 C_{max} 與 AUC 則分別降低 31% 與 16%。由於 telmisartan 與 ramipril 可能具有加成性的藥效作用，而且 telmisartan 會使 ramipril 與 ramiprilat 的暴露量增加，因此併用此兩藥物時可能產生較高的反應。不建議併用 telmisartan 與 ramipril。

其他藥物：Telmisartan 與 acetaminophen、amlodipine、glyburide、simvastatin、hydrochlorothiazide、warfarin 或 ibuprofen 併用時，不會產生具臨床重要性的交互作用。Telmisartan 非由細胞色素 P450 系統所代謝，在體外實驗中，除了對 CYP2C19 有一些抑制作用之外，telmisartan 對細胞色素 P450 酵素皆無作用，因此，telmisartan 應該不會與細胞色素 P450 酵素的抑制藥物產生交互作用，亦應不致與由細胞色素 P450 酵素所代謝的藥物產生交互作用，但對於由 CYP2C19 所代謝之藥物的代謝作用，則可能具有抑制作用。

7.3 與 Amlodipine 的藥物交互作用

在臨床試驗中，amlodipine 可與 thiazide 類利尿劑、 β -阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、長效型硝酸鹽、硝酸甘油舌下錠、digoxin、warfarin、非類固醇抗發炎藥物、抗生素與口服降血糖藥物安全併用。

下列物質不會對 amlodipine 的藥物動力學性質，產生具有臨床重要性的影響：cimetidine、葡萄柚汁、Maalox®、sildenafil。

Amlodipine 亦不會對下列藥物的藥物動力學或藥效學性質，產生具有臨床重要性的影響：atorvastatin、digoxin、warfarin。

8 在特定族群的使用

8.1 懷孕

懷孕時的致畸作用，懷孕類別 C (第一期) 與 D (第二期至第三期)。請參閱警語及注意事項 (5.1)。

8.3 哺乳的女性

Telmisartan

目前還不確定 telmisartan 是否會分泌至人乳中，但已知 telmisartan 存在泌乳大鼠的乳汁中。由於 telmisartan 可能對哺乳的嬰兒具有不良作用，因此宜考量此藥物對母親的重要性，而決定是否停止哺乳或中斷用藥。

Amlodipine

目前還不確定 amlodipine 是否會分泌至人乳中。由於欠缺此項資訊，建議於使用 amlodipine 期間停止餵哺母乳。

8.4 在兒童的使用

TWYNSTA 用於兒童病患時的安全性與有效性尚未獲確立。

8.5 在老年人的使用

TWYNSTA 錠劑

在臨床試驗中接受 telmisartan/amlodipine 合併療法治療的 3282 名高血壓病患中，605 人 (18%) 的年齡在 65 歲或以上，其中 88 人 (3%) 在 75 歲或以上。TWYNSTA 錠劑在此病患族群使用時的整體療效或安全性並無差異。

Telmisartan

在臨床試驗中接受 telmisartan 治療的所有受試者中，551 人 (18.6%) 年齡在 65 歲至 74 歲，130 人 (4.4%) 在 75 歲或以上。相較於較年輕的病患，在這些病患所觀察到的整體有效性與安全性並無差異，而在所通報的其他臨床經驗上，老年病患與較年輕病患之間的反應亦無差異，但不排除某些老年人可能較為敏感。

Amlodipine

Amlodipine besylate 錠劑的臨床試驗中 65 歲或以上的受試者人數不足，因此無法評估其與較年輕受試者的反應是否有所差異。在所通報的其他臨床經驗上，老年病患與較年輕病患之間的反應並無差異。一般而言，為老年病患選擇劑量時應特別謹慎，考量其肝臟、腎臟或心臟功能下降，以及同時罹患其他疾病或接受其他藥物療法的機率皆較高，因此通常須從低劑量開始使用。老年病患的 amlodipine 清除率下降，導致 AUC 增加大約 40-60%，因此可能須降低初始劑量。由於 ≥ 75 歲病患的 amlodipine 清除率下降，因此這些病患在開始使用 amlodipine 或添加 amlodipine 至 telmisartan 使用時，皆應使用 2.5 mg 劑量。TWYNSTA 的最低劑量為 40/5 mg，因此不建議以 TWYNSTA 錠劑作為 ≥ 75 歲病患的起始治療 [請參閱用法用量 (2.5)]。

8.6 肝功能不足

對於膽道阻塞性疾病或肝功能不足的病患，須進行密切監測，並緩慢調高劑量 [請參閱用法用量 (2) 與警語及注意事項 (5.4)]。由於肝功能不足者的 amlodipine 清除率下降，因此這些病患在開始使用 amlodipine 或添加 amlodipine 至 telmisartan 使用時，皆應使用 2.5 mg 劑量。TWYNSTA 的最低劑

量為 40/5 mg，因此不建議以 TWYNSTA 錠劑，作為肝功能受損病患的起始治療〔請參閱用法用量(2.4)〕。

8.7 人種

黑人受試者的血壓降低幅度與非黑人受試者相近，但黑人受試者的人數有限（1461 名受試者中的 237 人）。

10 用藥過量

Telmisartan

在人體用藥過量的現有資料不多。Telmisartan 錠劑用藥過量最可能出現的症狀，包括低血壓、暈眩與心悸過速；副交感神經（迷走神經）的刺激，則可能導致心悸徐緩。若發生症狀性的低血壓，須給予支持性療法。Telmisartan 無法以血液透析方式移除。

Amlodipine

小鼠與大鼠口服單一劑量 amlodipine maleate，分別相當於 40 mg/kg 與 100 mg/kg 之 amlodipine 時，可導致其死亡。狗口服單一劑相當於 4 mg/kg 或更高劑量的 amlodipine 時（依據 mg/m² 計算，為人體最大建議劑量的 11 倍或更多），可引發明顯的周邊血管擴張與低血壓。

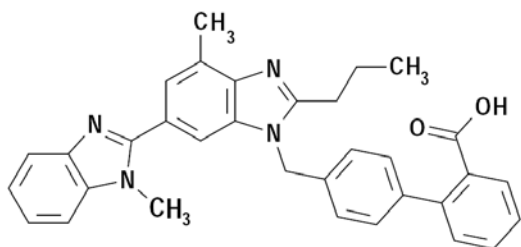
用藥過量應會引發周邊血管過度擴張與明顯的低血壓。在人體故意使用過量 amlodipine 的經驗不多。故意用藥過量的報告包括一名服下 250 mg，但未出現症狀或住院的病患；另一名病患（120 mg）則住院接受洗胃，並維持正常的血壓；第三名出現低血壓（90/50 mmHg）的病患（105 mg）亦住院接受治療，並於血漿體積擴增（plasma expansion）之後恢復正常。有一名意外藥物過量的 19 個月大男童服下 30 mg amlodipine（約 2 mg/kg），至急診就醫時生命徵象穩定，無低血壓跡象，但心跳速率每分鐘 180 下。於服藥後 3.5 小時給予 Ipecac 治療，經過隔夜觀察，未發現任何後遺症。

若發生嚴重用藥過量，即應密切監測其心臟與呼吸狀況，並密集測量血壓。若發生低血壓，即應施予心血管支持性治療（包括抬高四肢）與適當補充液體。若病患的低血壓對這些保守措施皆無反應，則應考慮使用血管升壓劑（例如 phenylephrine），並密切注意循環血量與尿量。靜脈注射葡萄糖酸鈣（calcium gluconate）可能有助逆轉 amlodipine 對鈣流入細胞的阻斷作用。由於 amlodipine 大量與蛋白質結合，因此血液透析幫助不大。

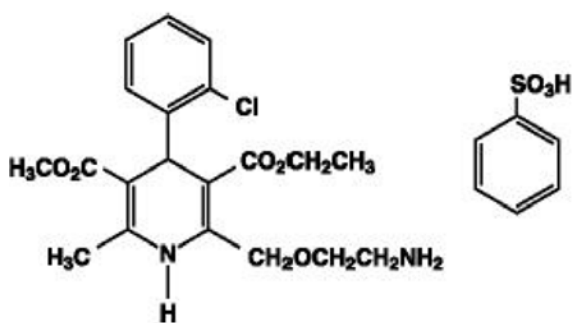
11 性質說明

TWYNSTA 為 telmisartan 與 amlodipine 的固定劑量複方製劑。

TWYNSTA 錠劑含有 telmisartan，此為非肽類的血管收縮素 II 受體（AT₁ 型）拮抗劑。Telmisartan 為白色至淡黃色固體，幾乎不溶於水以及 pH 3 至 9 範圍的溶液，可少量溶於強酸（鹽酸例外），但可溶於強鹼。Telmisartan 的化學名稱為 4'-[(1,4'-dimethyl-2'-propyl [2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-yl) methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid，實驗式為 C₃₃H₃₀N₄O₂，構造式為：



TWYNSTA 錠劑含有 amlodipine besylate，此為 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑（CCB）。Amlodipine besylate 為白色至淺黃色結晶粉末，稍微溶於水，少量溶於乙醇。Amlodipine besylate 的化學名稱為 3-Ethyl-5-methyl (4RS) -2-[(2-aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorophenyl) -6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulphonate，實驗式為 C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S，構造式為：



TWYNSTA 錠劑為 amlodipine besylate (相當於 5 mg 或 10 mg 的自由態鹼式 amlodipine) 與 40 mg 或 80 mg telmisartan 的口服複方製劑，有下列四種劑量組合：40/5 mg、40/10 mg、80/5 mg 與 80/10 mg。

TWYNSTA 錠劑亦含有以下非活性成分：氫氧化鈉(sodium hydroxide)、聚維酮 (povidone)、葡甲胺 (meglumine)、山梨醇(sorbitol)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、微晶纖維素(microcrystalline cellulose)、預膠化澱粉(pregelatinized starch)、玉米粉(corn starch)、膠態二氧化矽(colloidal silicon dioxide)、氧化鐵黑 (ferric oxide black)、氧化鐵黃 (ferric oxide yellow) 與 FD&C 藍 #1。

TWYNSTA 錠劑具吸濕性，因此須防潮。

TWYNSTA 錠劑須避免照光。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Telmisartan

血管收縮素 II 係在血管收縮素轉化酶 (ACE，激肽酶[kininase]II) 所催化的反應中，由血管收縮素 I 轉化形成。血管收縮素 II 為腎素-血管收縮素系統的主要升壓劑，其作用包括血管收縮、刺激醛固酮的合成與釋放、心臟刺激作用，以及腎臟對鈉的再吸收作用。Telmisartan 可在許多組織 (例如血管平滑肌與腎上腺) 中，選擇性地阻斷血管收縮素 II 與 AT₁ 受體的結合，進而阻斷血管收縮素 II 的血管收縮與醛固酮釋放作用。因此，其作用與血管收縮素 II 的合成路徑無關。

許多組織中亦存在 AT₂ 受體，但並無證據顯示 AT₂ 與心血管的體內穩定性有關。Telmisartan 對 AT₁ 受體的親合力，遠大於 (>3,000 倍) AT₂ 受體。

以 ACE 抑制劑(抑制從血管收縮素 I 轉化為血管收縮素 II 的生合成路徑)阻斷腎素-血管收縮素系統，已廣泛應用於高血壓的治療。ACE 抑制劑亦可抑制緩激肽 (bradykinin) 的分解 (此亦為 ACE 所催化的反應)。由於 telmisartan 不會抑制 ACE (激肽酶[kininase]II) 的作用，因此不會影響對緩激肽的反應。目前還不清楚此差異是否具有臨床重要性。Telmisartan 不會與對心血管調節具重要性的其他荷爾蒙受體或離子通道，產生結合或阻斷其作用。

血管收縮素 II 受體的阻斷可抑制血管收縮素 II 對腎素分泌的負調節回饋作用，但所造成的血漿中腎素活性與血管收縮素 II 循環濃度增高，並不會抵銷 telmisartan 對血壓所產生的作用。

Amlodipine

Amlodipine 是一種 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑，可抑制鈣離子經膜流入血管平滑肌與心肌的過程。實驗資料顯示，amlodipine 與 dihydropyridine 以及 nondihydropyridine 結合位置，皆可產生結合作用。心肌與血管平滑肌的收縮過程，須仰賴細胞外鈣離子經特定的離子通道流入這些細胞。Amlodipine 可選擇性地抑制鈣離子經細胞膜流入細胞的過程，對血管平滑肌細胞的作用大於對心肌細胞。在體外實驗中可檢測到其對心臟收縮力的降低作用 (negative inotropic effects)，但尚未在動物體觀察到治療劑量具有這類作用。血清的鈣濃度不受 amlodipine 的影響。在生理 pH 範圍內，amlodipine 為離子態化合物 (pKa=8.6)，其與鈣離子通道受體的動力學交互作用中，因與受體結合位置的結合與分離速率為漸進方式，故而具有逐漸產生作用的特性。

Amlodipine 為周邊動脈血管擴張劑，直接作用於血管平滑肌，而使周邊血管阻力降低，進而降低血壓。

12.2 藥效學

TWYNSTA 錠劑

已知 TWYNSTA 錠劑具有降血壓效果。TWYNSTA 為含兩種具有抗高血壓性質藥物的複方製劑：一種為 dihydropyridine 類鈣拮抗劑 amlodipine besylate（鈣離子拮抗劑或慢性通道阻斷劑[slow-channel blocker]），與一種血管收縮素 II 受體阻斷劑 telmisartan。

Telmisartan 與 amlodipine 皆可透過降低周邊血管阻力而降低血壓，但係經由互補的機轉產生作用。

Telmisartan

在健康的自願受試者，80 mg 劑量的 telmisartan 在最高血漿濃度下，大約可抑制 90% 經靜脈輸注之血管收縮素 II 的升壓作用，而且大約 40% 的抑制作用可持續 24 小時。

在健康受試者接受單劑 telmisartan 以及高血壓病患接受多劑 telmisartan 之後，血漿中血管收縮素 II 濃度與血漿中腎素活性（plasma renin activity，簡稱 PRA），會以劑量依賴性的方式增加。健康受試者接受一天一次最高 80 mg 劑量的 telmisartan 時，不會影響血漿中的醛固酮濃度。在針對高血壓病患的多劑量試驗中，電解質（血清中的鉀或鈉）或代謝功能（包括血清中的膽固醇、三酸甘油酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、葡萄糖或尿酸濃度），皆未出現臨床顯著性的變化。

在接受 telmisartan 80 mg 或 telmisartan 80 mg+hydrochlorothiazide 12.5 mg 治療 8 週的 30 名腎功能正常之高血壓病患，其腎血流量、腎小球濾過率、濾過分率、腎血管阻力，或肌酸酐清除率相較於基準點，皆未出現臨床顯著性的差異。

Amlodipine

高血壓病患接受治療劑量的 amlodipine 治療之後，可產生血管擴張作用，而使仰臥與站立時的血壓降低。長期服藥時這些血壓的下降，並不會伴隨心跳速率或血漿中兒茶酚胺（catecholamine）濃度的顯著變化。雖然在針對慢性穩定性心絞痛病患進行的血液動力學研究中，短期靜脈注射 amlodipine 會降低動脈血壓與增加心跳速率，但在臨床試驗中，血壓正常的心絞痛病患長期口服 amlodipine 時，其心跳速率或血壓，皆未出現臨床顯著性的變化。

長期接受一天一次 amlodipine 治療時，抗高血壓效果可維持至少 24 小時。年輕與老年病患血漿中的 amlodipine 濃度，與其療效具相關性。Amlodipine 的血壓降低幅度，亦與治療前血壓升高的幅度具相關性；因此，相較於輕度高血壓患者（舒張壓在 90 - 104 mmHg），中度高血壓患者（舒張壓在 105 - 114 mmHg）的反應大約高 50%。血壓正常者未出現具臨床顯著性的血壓變化（+1/-2 mmHg）。

在腎功能正常的高血壓病患，治療劑量的 amlodipine 可降低腎血管阻力，增加腎小球濾過率與有效腎血流量，但不改變濾過分率或蛋白尿。

如同其他鈣離子通道阻斷劑，針對接受 amlodipine 治療之心室功能正常的病患進行靜止時，與運動（或踱步）期間心臟功能的血液動力學測量時，其心臟指數通常會有小幅增加，但對 dP/dt 或左心室舒張末壓（left ventricular end diastolic pressure）或容積無顯著影響。在血液動力學研究中，當動物與人類使用治療劑量範圍的 amlodipine 時，即使與 β -阻斷劑併用（人類），也不會引發心臟收縮力降低的作用（negative inotropic effects）。然而，在正常或代償良好的心衰竭病患，使用具有顯著心臟收縮力降低作用的藥物時，亦有類似的發現。

Amlodipine 對動物或人體的竇房結功能或房室傳導功能，皆無影響。在慢性穩定性心絞痛病患，靜脈注射 10 mg 對踱步之後的 A-H 與 H-V 傳導，以及竇房結恢復時間皆無顯著影響。在接受 amlodipine 與併用 β -阻斷劑的病患，亦得到類似的結果。在針對接受 amlodipine 與 β -阻斷劑合併療法治療的高血壓或心絞痛病患的臨床試驗中，未觀察到此療法對心電圖參數有任何不良影響。在僅針對心絞痛病患的臨床試驗中，amlodipine 不會改變心電圖上的間隔，亦不會產生較高程度的房室結傳導阻斷。

Amlodipine 亦有高血壓以外的適應症，請參閱 Norvasc® 仿單。

12.3 藥物動力學

TWYNSTA 錠劑

Amlodipine 與 telmisartan 併用具有相近於其個別使用時的藥物動力學性質。

TWYNSTA 80/10 mg 錠劑與高脂餐食一起服用之後，telmisartan 的總血漿濃度-時間曲線下面積 (AUC) 與 C_{max} 分別降低大約 24% 與 60%。Amlodipine 的 AUC 與 C_{max} 則未改變 [請參閱用法用量 (2.1)]。

Telmisartan

口服之後，telmisartan 的最高濃度 (C_{max}) 可於用藥後 0.5 至 1 小時達到。食物會稍微降低 telmisartan 的生體可用率，使用 40 mg 錠劑時 telmisartan 的血漿濃度-時間曲線下面積 (AUC) 降低約 6%，使用 160 mg 劑量後則降低約 20%。Telmisartan 的絕對生體可用率具有劑量相關性。使用 40 與 160 mg 劑量時的生體可用率，分別為 42% 與 58%。在 20 至 160 mg 劑量範圍內，口服 telmisartan 的藥物動力學呈非線性關係，血漿濃度 (C_{max} 與 AUC) 隨劑量增加的幅度大於比例性增幅。Telmisartan 具有呈雙指數衰減 (bi-exponential decay) 的動力學性質，末相排除半衰期 (terminal elimination half life) 約為 24 小時。一天用藥一次時，telmisartan 的谷底期血漿濃度約為最高血漿濃度的 10 至 25%。重複每日一次給藥時的血漿中 telmisartan 蓄積指數 (accumulation index) 為 1.5 至 2.0。

Amlodipine

單獨使用 amlodipine 之後，amlodipine 的最高血漿濃度可於 6-12 小時後達到。絕對生體可用率約在 64% 至 90% 之間。Amlodipine 的生體可用率不受食物影響。

Amlodipine 係以雙相方式 (biphasic) 從血漿中清除，末相排除半衰期約為 30 至 50 小時。Amlodipine 可於連續 7 至 8 天每日用藥一次之後，達到穩定狀態的血漿濃度。

分布

Telmisartan

Telmisartan 與血漿蛋白質的結合率高 (>99.5%)，主要為白蛋白與 α_1 -酸性糖蛋白。在使用建議劑量所達到的濃度範圍內，血漿蛋白質的結合率皆極穩定。Telmisartan 的分布體積約為 500 公升，顯示在組織中亦有結合。

Amlodipine

Amlodipine 的擬似分布體積為 21 L/kg。高血壓病患循環中的 amlodipine，約有 93% 與血漿蛋白質結合。

代謝與排除

Telmisartan

靜脈注射或口服 ^{14}C 所標記的 telmisartan 後，大部分的用藥劑量 (>97%) 皆以原型經由膽汁排出，而從糞便中排除；僅極少量出現於尿液中 (分別為總放射活性的 0.91% 與 0.49%)。

Telmisartan 的代謝係藉由共軛結合 (conjugation)，而形成不具藥理活性的醯基尿甘酸共軛化合物 (acylglucuronide)；此原型態的尿甘酸化合物為人類血漿與尿液中，唯一獲得確認的代謝物。在使用單一劑之後，其尿甘酸化合物約佔血漿中所測得之放射活性的 11%。細胞色素 P450 同功酶並未參與 telmisartan 的代謝。

Telmisartan 的總血漿清除率 >800 mL/min。末相半衰期與總清除率，似乎不具劑量相關性。

Amlodipine

Amlodipine 主要經由肝臟代謝 (約 90%) 而轉變為無活性的代謝物，有 10% 的原始化合物與 60% 的代謝物於尿液中排除。

特殊族群

腎功能不足

Telmisartan: 腎功能降低的病患，無須進行劑量調整。Telmisartan 無法藉由血液透析從血中移除 [請參閱警語及注意事項 (5.5)]。

Amlodipine: 腎功能受損不會顯著影響 amlodipine 的藥物動力學性質，因此，腎衰竭病患應可接受

一般的初始劑量。

肝功能不足

Telmisartan：肝功能不足病患血漿中的 telmisartan 濃度會增加，絕對生體可用率接近 100% [請參閱警語及注意事項 (5.4)，以及在特殊族群的使用 (8.5)]。

Amlodipine：肝功能不足病患的 amlodipine 清除率降低，以致 AUC 增加約 40%至 60%。因此，應從較低的初始劑量開始使用 amlodipine。

性別

女性血漿中的 telmisartan 濃度，通常較男性高 2-3 倍。但在臨床試驗中，女性的血壓反應或起立性低血壓並未顯著增加。無須根據性別調整劑量。

老年病患

Telmisartan：老年人與 65 歲以下者的 telmisartan 藥物動力學性質無差異[請參閱用法用量(2.1)]。

Amlodipine：老年病患的 amlodipine 清除率下降，導致 AUC 增加約 40%至 60%，因此，應從較低的初始劑量開始使用 amlodipine[請參閱用法用量 (2.5)]。

13 非臨床毒理學性質

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

Telmisartan

在小鼠與大鼠飲食中添加 telmisartan 餵食最多 2 年時，並無證據顯示 telmisartan 具有致癌性。在小鼠 (1000 mg/kg/天) 與大鼠 (100 mg/kg/天) 使用的最高劑量，分別為 telmisartan 之人體最大建議劑量 (MRHD) 的 59 與 13 倍左右 (依據 mg/m² 計算)。這兩個劑量所提供的全身性 telmisartan 暴露量，分別為人類服用 MRHD (80 mg/天) 時全身性暴露量的 >100 倍與 >25 倍。

基因毒性檢測顯示，無論在基因或染色體層級，皆未發現任何與 telmisartan 有關的毒性。這些檢測包括使用沙門氏菌 (*Salmonella*) 與大腸桿菌 (*E. coli*) 所進行的細菌致突變性檢測 (Ames)、使用中國倉鼠 V79 細胞的基因突變檢測、使用人類淋巴細胞的細胞遺傳學檢測，以及小鼠微核檢測。

在 100 mg/kg/天劑量 (使用的最高劑量) (依據 mg/m² 計算，約為 telmisartan 之 MRHD 的 13 倍) 下，未發現 telmisartan 對雄大鼠及雌大鼠的生殖能力造成影響。此劑量在大鼠所產生的全身性平均暴露量 (懷孕第 6 天所檢測的 telmisartan AUC)，至少為 MRHD (80 mg/天) 在人體所產生之全身性平均暴露量的 50 倍。

Amlodipine

在大鼠與小鼠的飲食中加入 amlodipine maleate，相當於 amlodipine 0.5、1.25 與 2.5 mg/kg/天每日劑量最多兩年，無證據顯示此藥物具有致癌性。依據 mg/m² 計算，在小鼠使用的最高劑量，與人體最大建議劑量 (MRHD) amlodipine 10 mg/天相近。依據 mg/m² 計算，在大鼠使用的最高劑量，約為 MRHD 的 2.5 倍 (依 60 公斤病患體重進行計算)。

以 amlodipine maleate 進行的致突變性研究顯示，無論在基因或染色體層級，皆未發現任何藥物相關毒性。

對大鼠投予相當於最高 amlodipine 10 mg/kg/天口服劑量 (依據 mg/m² 計算，約為 10 mg/天之 MRHD 的 10 倍) 的 amlodipine maleate (在交配之前，對雄大鼠投藥 64 天，雌大鼠投藥 14 天) 時，未發現此藥物對其生殖力具有影響。

13.3 發育毒性

Telmisartan

對懷孕大鼠投予最高 50 mg/kg/天口服劑量，以及對懷孕兔子投予最高 45 mg/kg/天口服劑量的 telmisartan 時，皆未發現致畸作用。對兔子投予 45 mg/kg/天 (依據 mg/m² 計算，約為人體最大建議劑量 (MRHD) 80 mg 的 12 倍) 時，觀察到與母體毒性相關之胚胎致死性 (體重增幅與食量下降)。於懷孕後期與泌乳期間，對大鼠投予造成母體毒性 (體重增幅與食量下降) 之 15 mg/kg/天劑量的

telmisartan（依據mg/m²計算，約為MRHD的1.9倍）時，會對新生幼鼠產生不良作用，包括存活率下降、出生體重降低、成熟遲緩，以及體重增幅下降。研究顯示，在懷孕晚期的大鼠胎兒體內與大鼠乳汁中含telmisartan。對大鼠與兔子無可觀察到發育毒性作用的劑量分別為5與15 mg/kg/天，依據mg/m²計算，約分別為人體最大建議劑量（80 mg/天）的0.64與3.7倍。

Amlodipine

在懷孕大鼠與兔子各自的主要器官形成期間投予最高相當於amlodipine 10 mg/kg/天之口服劑量的amlodipine maleate（依據mg/m²計算，約分別為人體最大建議劑量[MRHD] amlodipine 10 mg的10與20倍）時，未發現致畸性或其他胚胎/胎兒毒性（依據60公斤病患體重計算）。但於交配之前14天內以及整個交配與懷孕期間，對大鼠投予相當於amlodipine 10 mg/kg/天劑量的amlodipine maleate時，每胎仔鼠數目顯著減少（約50%），死胎數目亦顯著增加（約5倍）。研究顯示，給予此劑量的amlodipine maleate，會延長大鼠的懷孕期與分娩時間。

14 臨床試驗

14.1 TWYNSTA 錠劑

TWYNSTA 錠劑的高血壓治療效果已在一項以安慰劑對照，以及兩項與活性劑對照的試驗中進行研究。

針對輕度至重度高血壓病患進行一項為期8週、多中心、隨機分組、雙盲、以安慰劑對照、平行組別的複因子試驗，探討TWYNSTA的血壓降低效果是否優於其個別成分的單方療法。此項試驗將基準點時收縮壓在117至179 mmHg（平均153 mmHg）、舒張壓在90至119 mmHg（平均102 mmHg）的1461名受試者，隨機分派至16個治療組之一。分派接受amlodipine 10 mg的受試者於前面兩週，須先從amlodipine 5 mg或其合併療法開始接受治療。相較於個別成分的單方療法，4種主要的合併療法（包括telmisartan 40或80 mg與amlodipine 5或10 mg的任一種組合），於門診使用血壓袖帶所測量的坐姿谷底期收縮壓與舒張壓上，皆出現具統計顯著性的降低作用（表5）。

表5：坐姿收縮壓及舒張壓（mmHg）相較於基準點的平均差異（減去安慰劑效應）：合併療法相較於單方療法。

Amlodipine (mg)	Telmisartan (mg)		
	0	40	80
0	—	-12.1/-7.2	-11.8/-7.8
5	-12.9/-7.2	-19.3/-10.3	-19.6/-12.0
10	-18.2/-10.9	-22.2/-14.0	-23.9/-13.9

Telmisartan/amlodipine 合併療法的大部分抗高血壓效果，可於治療開始後兩週內達到。每次評估時（第2、4、6與8週），相較於個別單方療法，接受telmisartan/amlodipine 合併療法者的坐姿舒張壓與收縮壓的降幅，皆顯著較大。

對於≥65歲或<65歲的受試者、男性或女性受試者，以及有或無糖尿病的受試者，TWYNSTA 錠劑皆有相近的抗高血壓作用。

黑人受試者的血壓降低幅度與非黑人受試者相近，但黑人受試者的人數有限（1461名受試者中的237人）。

在562名受試者子群所進行的自動動態血壓監測（ABPM），亦證實於整個24小時用藥期間在門診測量之收縮壓與舒張壓的降低結果。

在一項雙盲、以活性劑對照的試驗中，總計有1097名以amlodipine 5 mg無法有效控制血壓的輕度至重度高血壓（基準點收縮壓/舒張壓平均為149.5/96.6 mmHg）病患，接受TWYNSTA（40/5 mg或80/5 mg）或amlodipine 單方療法（5 mg或10 mg）治療。經過8週治療之後，兩種合併療法的舒張壓與收縮壓降低效果，皆優於該兩種劑量的amlodipine 單方療法（具統計顯著性）。接受TWYNSTA（40/5 mg或80/5 mg）之受試者的水腫相關事件（周邊水腫、全身性水腫與水腫）發生率，皆顯著低於接受amlodipine 10 mg治療者（分別為4.3%與27.2%）。

表6：對坐姿收縮壓/舒張壓的作用：合併療法相較於單方療法

治療組	平均變化 ¹	與 amlodipine 5 mg 之差異	與 amlodipine 10 mg 之差異
Twynsta 40/5 mg ; n=270	-13.6 / -9.4	-7.4* / -3.6*	-2.4* / -1.4*
Twynsta 80/5 mg ; n=271	-15.0 / -10.6	-8.8* / -4.9*	-3.9* / -2.7*
Amlodipine 5 mg ; n=255	-6.2 / -5.7	---	----
Amlodipine 10 mg ; n=261	-11.1 / -8.0	---	---

*p<0.05

¹第8週時，坐姿收縮壓／舒張壓相較於基準點的平均差異。

在第二項雙盲、以活性劑對照的試驗中，總計有 947 名以 amlodipine 10 mg 無法有效控制血壓的輕度至重度高血壓（基準點收縮壓／舒張壓平均為 147.5/95.6 mmHg）病患，接受 TWYNSTA（40/10 mg 或 80/10 mg）或 amlodipine 單方療法（10 mg）治療。經過 8 週治療之後，兩種合併療法的舒張壓與收縮壓降低效果，皆優於 amlodipine 單方療法（具統計顯著性）。

表 7：對坐姿收縮壓／舒張壓的作用：合併療法相較於單方療法

治療組	平均變化 ¹	與 amlodipine 10 mg 之差異
Twynsta 40/10 mg ; n=306	-11.1 / -9.2	-3.7* / -2.8*
Twynsta 80/10 mg ; n=310	-11.3 / -9.3	-3.9* / -2.8*
Amlodipine 10 mg ; n=305	-7.4 / -6.5	---

*p<0.05

¹第8週時，坐姿收縮壓／舒張壓相較於基準點的平均差異。

14.2 Telmisartan

Telmisartan 的抗高血壓效果已在 6 項以安慰劑對照的主要臨床試驗（研究的劑量範圍在 20-160 mg）中獲得證實；其中一項試驗，[檢視](#) telmisartan 與 hydrochlorothiazide 合併療法的抗高血壓效果。這些試驗總共收錄 1773 名輕度至中度高血壓（舒張壓在 95 至 114 mmHg）病患，其中 1031 人接受 telmisartan 治療。在接受每日一次 telmisartan 治療之後，血壓（收縮壓／舒張壓）相較於基準點的降幅（減去安慰劑效應之後）約為：20 mg 組 6-8/6 mmHg，40 mg 組 9-13/6-8 mmHg，80 mg 組 12-13/7-8 mmHg。較高劑量（最高 160 mg）未能使血壓進一步下降。

在開始以 telmisartan 進行抗高血壓治療時，血壓可於第一劑之後降低，並於大約 4 週後達到最大降幅。停止 telmisartan 錠劑治療之後，血壓會於數日至一週間逐漸回復至基準值。在長期試驗期間（無安慰劑對照），telmisartan 的效果至少可維持一年。Telmisartan 的抗高血壓效果不受病患年齡、性別、體重，或身體質量指數影響。黑人病患（通常為低腎素族群）的血壓反應，明顯低於白人病患。大部分（但非全部）血管收縮素 II 拮抗劑與 ACE 抑制劑，皆有此現象。

在一項有對照組的試驗中，在 hydrochlorothiazide 療法中添加 telmisartan 可使血壓產生具有劑量相關性的額外降低，其降幅與 telmisartan 單方療法所達到的降幅相近。在 telmisartan 療法中添加 hydrochlorothiazide，亦可產生額外的血壓降低效果。

給予單劑口服 telmisartan 之後，可於 3 小時內開始出現降血壓效果。使用 20、40 與 80 mg 劑量時，每日服用一次 telmisartan 的抗高血壓效果，可維持整個 24 小時的用藥間隔。使用自動動態血壓監測與傳統的血壓測量時，telmisartan 40 至 80 mg 之收縮壓及舒張壓的 24 小時谷底期對高峰期比值

介於 70 至 100%之間。在所有有對照組的試驗中，使用第一劑之後，發生有症狀之姿態性低血壓的機率極低（0.04%）。

在有對照組的試驗中，接受 telmisartan 治療者的心跳速率並未改變。

14.3 Amlodipine

Amlodipine 的抗高血壓效果已在總共有 800 名受試者接受 amlodipine 治療、538 名受試者接受安慰劑治療的 15 項雙盲、以安慰劑對照的隨機分組試驗中，獲得證實。對於輕度至中度高血壓病患，一天用藥一次可使用藥後 24 小時的仰臥與站姿血壓，出現具有統計顯著性的降低作用（對安慰劑進行校正後）：站立與仰臥姿勢血壓平均分別降低大約 12/6 mmHg 與 13/7 mmHg。在 24 小時用藥間隔期間，血壓降低效果皆可維持，在高峰期與谷底期的效果上差異極小。

16 供應／儲存與處理

TWYNSTA 錠劑為橢圓形、雙面凸的無刻痕（non-scored）、白色至黃白色／藍色多層錠劑，含有以下劑量的 telmisartan 與 amlodipine。TWYNSTA 錠劑一面壓印 BOEHRINGER INGELHEIM 標誌，以及個別產品錠劑代碼。TWYNSTA 錠劑以下列劑量與包裝規格供應：

錠劑劑量 (telmisartan/ amlodipine 相當量) mg	包裝規格	產品代碼
40/5 mg	30 顆鋁箔裝	A1
40/10 mg	30 顆鋁箔裝	A2
80/5 mg	30 顆鋁箔裝	A3
80/10 mg	30 顆鋁箔裝	A4

儲存

儲存於 30°C 以下。藥片從鋁箔取出後，應立即使用。避免潮濕與光照。

17 病患諮詢資訊

17.1 懷孕

請告知具有生育能力的女性病患，暴露於作用在腎素-血管收縮素系統之藥物的後果。請這些病患於得知懷孕後，儘快告知醫師〔請參閱警語及注意事項 (5.1)〕。

17.2 對警覺性、動作能力或視力的可能干擾

由於使用 TWYNSTA 之類的抗高血壓藥物可能出現暈厥、睏倦、暈眩或眩暈等副作用，因此病患在從事開車或操作器具或機器等活動時，應特別謹慎。

Granulate 製造廠、分包裝廠：

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim am Rhein, Germany

製造廠：

M/S Cipla Ltd.
Plot No. L-139 to L-146, Verna Industrial Estate, Verna, Salcette, Goa, India

國外許可證持有者：

Boehringer Ingelheim International GmbH
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

地址：台北市民生東路三段 49/51 號 12 樓

修訂：2011 年 6 月

OT25024HC152011

71553-08