

倍必康平[®]錠

40/5 毫克

80/5 毫克

衛署藥輸字第 025444 號

衛署藥輸字第 025446 號

完整處方資訊

警語：胎兒毒性

- 發現懷孕時，應儘快停用 TWYNSTA [請參閱警語及注意事項 (5.1) 以及在特定族群的使用 (8.1)]。
- 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。[請參閱警語及注意事項 (5.1) 以及在特定族群的使用 (8.1)]。

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。

降低血壓有助於減低致命性和非致命性心血管事件（主要為中風和心肌梗塞）的風險。在許多類別的降血壓藥物（包括血管收縮素 II 受體阻斷劑和 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑）之對照試驗中，已經發現這些效益。目前尚無使用 TWYNSTA 能降低風險的對照試驗。

高血壓的控制應為全面心血管風險控制的一環，包括血脂控制、糖尿病控制、抗血栓治療、戒菸、運動和限制鈉攝取量。許多病人需要多種藥物才能達到血壓目標。有關血壓目標和控制的具體建議，參見已發布的指引，例如美國高血壓衛教計畫之國家高血壓預防、檢測、評估與治療聯合委員會 (JNC) 的指引。

隨機對照試驗顯示，來自各種藥物類別且作用機制不同的多種降血壓藥物皆可降低心血管疾病的發病率和死亡率，且結論指出，達成這些效益的主因為這些藥物的降血壓功效，而非其他藥理學性質。最大且最一致的心血管效益是中風風險的降低，亦常觀察到心肌梗塞和心血管死亡率的降低。

收縮壓或舒張壓升高會增加心血管疾病的風險，血壓越高者，每 mmHg 的上升其絕對風險增幅越大，因此，即使是小幅降低重度高血壓病人的血壓，也可帶來相當大的效益。對於絕對風險不同的各種族群，降低血壓帶來的相對風險降低功效皆相近，因此，無論血壓高低，風險較高的病人（例如糖尿病或高脂血症病人）可獲得較大的絕對效益，這類病人應可從更積極的治療，將血壓降至更低目標而受益。

某些降血壓藥物（作為單方療法使用時）對黑人病人的血壓影響較小，而許多降血壓藥物都擁有其他經核准的適應症和效用（例如：心絞痛、心衰竭或糖尿病性腎病）。這些因子都可考慮作為治療選擇的指引。

中度或重度高血壓病人發生心血管事件（例如：中風、心臟病發作和心衰竭）、腎衰竭和視力問題的風險相對較高，因此，及時治療具有臨床意義。個別病人的血壓目標可能會隨病人的風險而有異。

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 telmisartan/amlodipine 80/10 mg 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。

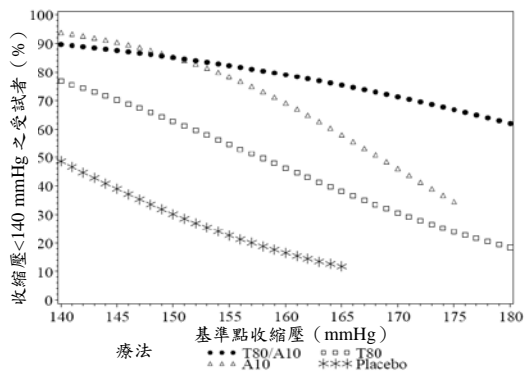


圖 1a：於第 8 週時，達成收縮壓<140 mmHg 目標的機率

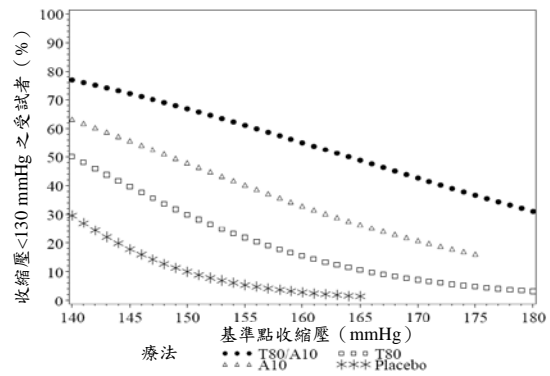


圖 1b：於第 8 週時，達成收縮壓<130 mmHg 目標的機率

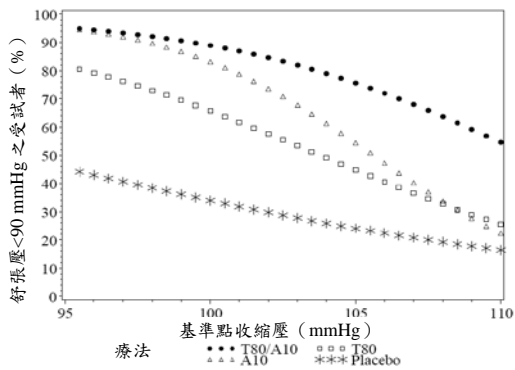


圖 2a：於第 8 週時，達成舒張壓<90 mmHg 目標的機率

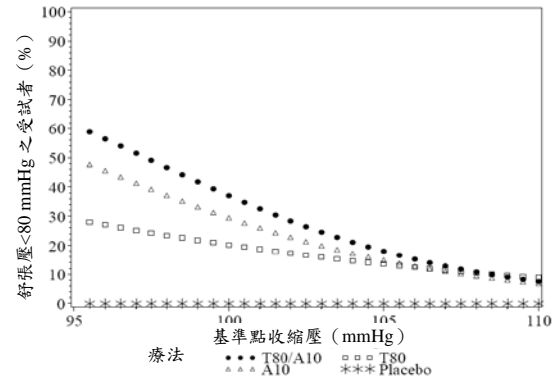


圖 2b：於第 8 週時，達成舒張壓<80 mmHg 目標的機率

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 的安慰劑組病人，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

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。telmisartan/amlodipine 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)]。

2.2 替代療法

正同時接受 amlodipine 與 telmisartan 個別錠劑治療的病人，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病人的輔助療法

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人，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）的病人，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

腎功能不全

對於輕度或中度腎功能不全的病人，起始治療無須進行劑量調整。對於重度腎功能不全的病人，須緩慢調整劑量。

肝功能不全

大部分病人的 amlodipine 治療劑量，皆從 2.5 mg 開始。對於肝功能不全的病人，須緩慢調整劑量。

75 歲或以上的病人

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

用法

口服錠劑。

TWYNSTA 可與食物一起服用，亦可空腹服用。

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

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 或 A3 字樣，分別代表 40/5 mg、與 80/5 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）的病人[請參閱不良反應 (6.2)]。

糖尿病病人或腎功能不全病人(GFR<60ml/min/1.73m²)請勿同時併用 aliskiren 及 TWYNSTA。

5 警語及注意事項

5.1 胎兒毒性

在懷孕第二孕期和第三孕期服用作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，會降低胎兒的腎功能，並增加胎兒和新生兒的發病率和死亡率。所造成的羊水過少狀況還可能引發胎兒肺發育不全和骨骼變形。可能造成的新生兒不良影響包括顱骨發育不全、無尿、低血壓、腎衰竭和死亡。發現懷孕時，應儘快停用 TWYNSTA [請參閱在特定族群的使用 (8.1)]。

5.2 低血壓

Telmisartan

若病人的腎素-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人（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。這類病人在使用 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，請讓病人仰臥，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

可能會發生有症狀的低血壓，尤其是對患有嚴重主動脈狹窄的病人。由於此作用是漸進式發作的，因此不太可能發生急性低血壓。

5.3 高鉀血症

Telmisartan

接受血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 治療的病人可能發生高鉀血症，尤其是腎功能嚴重不全、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人。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，尤其在高風險病人。

5.4 肝功能不全病人

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，在肝功能不全病人的血漿排除半衰期 ($t_{1/2}$) 為 56 小時。由於肝功能不全病人的 amlodipine 清除率降低，因此這些病人在開始使用或添加 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 錠劑作為肝功能不全病人的起始治療[請參閱在特殊族群的使用 (8.6)]。

5.5 腎功能不全

Telmisartan

由於 telmisartan 對腎素-血管收縮素-醛固酮系統(Renin-Angiotension-Aldosterone System, RAAS)具有抑制作用，預期易受影響之病人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人（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人所進行的 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人長期使用 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(RAAS)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，曾有病人腎功能發生變化（包括急性腎衰竭）的報告。另外，相較單方療法，以 ARBs、ACE 抑制劑或 aliskiren 對 RAAS 進行雙重阻斷療法，可能會增加低血壓、高鉀血症及腎功能變化(包括急性腎衰竭)之風險，故不建議合併使用 ACE 抑制劑、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品來雙重阻斷 RAAS，若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測病人之腎功能、電解質及血壓。ACE 抑制劑及 ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病變病人[請參閱禁忌症]。

ONTARGET 試驗共收錄 25,620 名動脈粥樣硬化病人或已有終端器官不全的糖尿病病人 (≥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效益，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。

對於大多數病人，同時使用兩種 RAAS 抑制劑並無效益。一般而言，應避免併用不同的 RAAS 抑制劑。針對使用 TWYNSTA 和其他可影響 RAAS 之藥物的病人，應密切監測其血壓、腎功能和電解質。

糖尿病病人不可併用 aliskiren 與 TWYNSTA。腎功能不全 (GFR <60 mL/min/1.73 m²) 的病人應避免併用 aliskiren 與 TWYNSTA。

5.7 心肌梗塞或心絞痛增加的風險

Amlodipine

開始使用 TWYNSTA 或增加其劑量後，可能導致心絞痛惡化和急性心肌梗塞，尤其是對嚴重阻塞性冠狀動脈疾病的病人。

5.8 心衰竭

Amlodipine

應對心衰竭病人進行密切監測。

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 級心衰竭病人，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 級心衰竭病人（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%) 心衰竭病人，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。

5.9 糖尿病

具有其他心血管風險的糖尿病患者（亦即同時罹患糖尿病與冠狀動脈疾病[CAD]的病患），在接受 ARB 或 ACE 抑制劑類的降血壓藥物治療時，其發生致命性心肌梗塞風險與非預期之心血管原因死亡的風險可能增加。糖尿病患者同時罹患冠狀動脈疾病時，可能並無症狀而未被診斷出。糖尿病患者在開始接受 TWYNSTA 治療之前必須接受正確的診斷評估（例如運動壓力測試），以便偵測出冠狀動脈疾病並予以治療。

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 名高血壓病人，進行安全評估；其中約 1900 名病人接受至少 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，僅少數病人須因此中斷治療。

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 名病人進行安全評估，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，僅少數病人須因此中斷治療。

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≥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
咽頭炎	1	0

除了上表所示的不良事件之外，以下為發生率≥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人。

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（較常發生於日本病人）、腎功能不全（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（發生於糖尿病病人），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、光敏感反應與錐體外障礙的通報。

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

臨床試驗數據顯示，相較於使用單一作用於 RAAS 之藥品，合併使用 ACE 抑制劑、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品來雙重阻斷 RAAS，不良反應【例如：低血壓、高鉀血症及腎功能下降（包括急性腎衰竭）】之發生率較高。

Aliskiren: 糖尿病病人請勿併用 aliskiren 及 TWYNSTA。腎功能不全病人(GFR <60 ml/min/1.73 m²)避免併用 aliskiren 及 TWYNSTA。

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）或腎功能不全的病人，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 治療的病人，應定期監測其腎功能。

NSAID（包括選擇性 COX-2 抑制劑）可能會減弱血管收縮素 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。

Simvastatin

重複劑量共同投予 10mg 的 Amlodipine 與 80mg 的 simvastatin 時，會造成 simvastatin 的暴露量相較於單獨使用 simvastatin 時增加 77%。對於正在接受 amlodipine 治療的病人應限縮 simvastatin 的劑量至每天 20 mg。

免疫抑制劑

當共同投予時，Amlodipine 可能會增加 cyclosporin 或 tacrolimus 的全身暴露量。建議頻繁地監測 cyclosporin 及 tacrolimus 之低谷血中濃度並適時調整劑量。

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 與 atorvastatin、digoxin 或 warfarin 合併投予時不會對這些藥物的藥物動力學或藥效學性質，產生臨床上的影響。

CYP3A4 抑制劑：老年高血壓病人併用每日劑量 180 mg 的 diltiazem 與 5 mg amlodipine 時，其 amlodipine 全身暴露量增加 60%。健康志願者併用紅黴素時，其 amlodipine 全身暴露量未顯著改變。但是 CYP3A4 的強效抑制劑（例如 ketoconazole、itraconazole、ritonavir）可能會更大幅度地增加 amlodipine 的血漿濃度。併用 amlodipine 與 CYP3A4 抑制劑時，應監測低血壓和水腫症狀。

CYP3A4 誘發劑：尚無關於 CYP3A4 誘發劑（例如 carbamazepine、phenobarbital、phenytoin、fosphenytoin、primidone、rifampicin、St.John's Wort）對於 amlodipine 之影響的定量資訊。當 amlodipine 與 CYP3A4 誘導劑併用時，應監測病人是否有適當的臨床療效。

8 在特定族群的使用

8.1 懷孕

風險摘要

孕婦服用 TWYNSTA 可能導致胎兒傷害。在懷孕第二孕期和第三孕期使用作用於腎素—血管收縮素系統的藥物會降低胎兒的腎功能，並增加胎兒和新生兒的發病率和死亡率（請參閱臨床注意事項）。在用於檢視懷孕第一孕期使用抗高血壓藥物後之胎兒異常狀況的流行病學研究中，大多未發現影響腎素—血管收縮素系統的藥物與其他抗高血壓藥物有所差異。在大鼠和兔子使用 telmisartan 的研究顯示，只有在母體毒性劑量下，才具有胎兒毒性（請參閱資料）。在動物生殖的研究中，於胎兒器官形成期間，分別以約人體最大建議劑量（MRHD）10 倍和 20 倍劑量的 amlodipine maleate 對懷孕的大鼠和兔子進行口服治療時，並無證據顯示其對胎兒發育具有不良影響。然而在大鼠的研究中發現，每胎幼鼠數目顯著減少（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，會延長大鼠

的懷孕期間與分娩時間（請參閱資料）。故發現懷孕時，應儘快停用 TWYNSTA。

本藥物對於適用族群的重大先天缺陷和流產的背景風險尚不明。所有的懷孕皆有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險存在。對於一般美國族群，在經臨床確認的懷孕中，發生重大畸形和流產的背景風險估計值分別為 2% 至 4% 以及 15% 至 20%。

臨床注意事項

與疾病相關的孕婦及／或胚胎／胎兒風險

懷孕期間的高血壓會增加孕婦發生子癩前症、妊娠糖尿病、早產和分娩併發症（例如需要剖腹產和產後出血）的風險。高血壓會增加胎兒發生子宮內生長受限和死胎的風險。應密切監測患有高血壓之孕婦的狀況並給予適當的處置。

胎兒／新生兒的不良反應

於妊娠第二孕期和第三孕期使用作用於 RAAS 的藥物可能會導致以下情況：羊水過少、胎兒腎功能下降而導致無尿和腎衰竭、胎兒肺發育不全、骨骼變形（包括顱骨發育不全）、低血壓和死亡。在除了會影響腎素－血管收縮素系統之藥物治療外無其他適當替代方法可用之特定病人的特殊情況下，請告知孕婦藥物對胎兒有此潛在風險。

對於在懷孕期間服用 TWYNSTA 的病人，請進行系列的超音波檢查，以評估其羊膜內的環境。根據懷孕週數，可能需要進行胎兒檢查。若發現羊水過少，應停用 TWYNSTA，除非是為了挽救母親的生命。但是，病人和醫生皆應該要知道，羊水過少狀況可能會在胎兒已遭受不可逆轉的傷害之後才出現。

請密切觀察曾在子宮內暴露於 TWYNSTA 的嬰兒是否出現低血壓、少尿和高鉀血症。若發生少尿或低血壓情況，應給予升壓治療和腎臟血流灌注。可能需要進行換血或血液透析，以逆轉低血壓及／或替代功能障礙的腎功能[請參閱在特定族群的使用（8.4）]。

資料

動物資料

尚無 telmisartan 與 amlodipine besylate 併用的生殖毒性研究，但已有單獨使用 telmisartan 和 amlodipine besylate 單方療法進行過此類研究。

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 公斤病人體重計算）。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間與分娩時間。

8.2 哺乳

風險摘要

目前尚無關於 TWYNSTA 或 telmisartan 是否存在人乳中、其對哺乳嬰兒之影響、或對產奶量之影響的資訊。少數已發表的研究報告指出，人乳中會有 amlodipine 存在，但無足夠的資訊可確認 amlodipine

對哺乳嬰兒的影響。目前尚無關於 amlodipine 對產奶量之影響的資訊。Telmisartan 會存在於哺乳期大鼠的乳汁中（請參閱資料）。由於哺乳嬰兒可能發生嚴重的不良反應，包括低血壓、高鉀血症和腎功能不全，因此建議哺乳婦女勿在 TWYNSTA 治療期間餵哺母乳。

資料

用藥後 4 至 8 小時，哺乳期大鼠乳汁中的 telmisartan 濃度為血漿中濃度的 1.5 至 2 倍。

8.4 在兒童的使用

TWYNSTA 用於兒童病人時的安全性與有效性尚未獲確立。

在子宮內有 TWYNSTA 暴露史的新生兒

若發生少尿或低血壓，應給予升壓治療和腎臟血流灌注。可能需要進行換血或血液透析，以逆轉低血壓及／或替代功能障礙的腎功能。

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 名高血壓病人中，605 人（18%）的年齡在 65 歲或以上，其中 88 人（3%）在 75 歲或以上。TWYNSTA 錠劑在此病人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。相較於較年輕的病人，在這些病人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，老年病人與較年輕病人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，老年病人與較年輕病人之間的反應並無差異。一般而言，為老年病人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。老年病人的 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 歲病人的 amlodipine 清除率下降，因此這些病人在開始使用 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 歲病人的起始治療[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人，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，因此這些病人在開始使用 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，作為肝功能不全病人的起始治療[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、暈眩與心搏過速；副交感神經（迷走神經）的刺激，則可能導致心搏徐緩。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

用藥過量可能會導致周邊血管過度擴張，並伴隨明顯的低血壓和可能的反射性心跳過速。在人類，故意過量服用 amlodipine 的經驗有限。

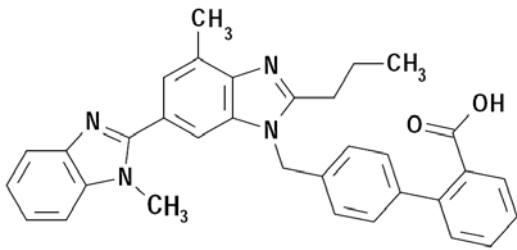
小鼠與大鼠口服單一劑量 amlodipine maleate，分別相當於 40 mg/kg 與 100 mg/kg 之 amlodipine 時，可導致其死亡。狗口服單一劑相當於 4 mg/kg 或更高劑量的 amlodipine 時（依據 mg/m² 計算，為人體最大建議劑量的 11 倍或更多），可引發明顯的周邊血管擴張與低血壓。

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。若病人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。

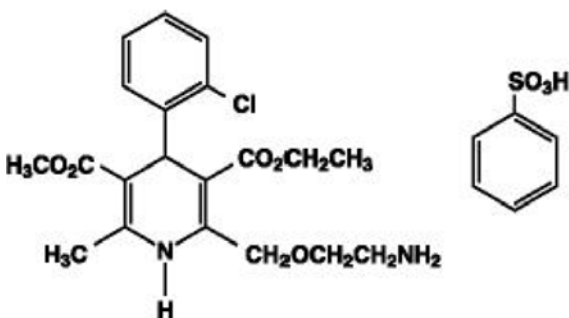
11 性質說明

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 的自由態鹼式 amlodipine）與 40 mg 或 80 mg telmisartan 的口服複方製劑，有下列兩種劑量組合：40/5 mg 與 80/5 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。

每顆 40/5 mg TWYNSTA®錠劑中含有 168.64 mg 山梨醇。

應考量同時服用含有山梨醇(或果糖)之產品與從膳食攝取之山梨醇(或果糖)的加乘作用。口服型藥品中的山梨醇含量會影響同時使用之其他口服型藥品的生體可用率。

每顆 80/5 mg TWYNSTA®錠劑中含有 337.28 mg 山梨醇。

有遺傳性果糖不耐症(hereditary fructose intolerance, HFI)的病人不可服用本藥品。

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 與心血管的體內衡定性有關。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 以及高血壓病人接受多劑 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。在針對高血壓病人的多劑量試驗中，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人，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。

Telmisartan 有高血壓以外的其他適應症，詳見 Micardis® (telmisartan) 錠劑的仿單。

Amlodipine

高血壓病人接受治療劑量的 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人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人長期口服 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。年輕與老年病人血漿中的 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，相較於輕度高血壓病人 (舒張壓在 90-104 mmHg)，中度高血壓病人 (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人，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人進行靜止時，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人，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人，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 -阻斷劑的病人，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人的臨床試驗中，未觀察到此療法對心電圖參數有任何不良影響。在僅針對心絞痛病人的臨床試驗中，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。

telmisartan/amlodipine 80/10 mg 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。高血壓病人循環中的 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酸共軛化合物 (acylglucuronide)；此原型態的尿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：腎功能降低的病人，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：腎功能不全不會顯著影響 amlodipine 的藥物動力學性質，因此，腎衰竭病人應可接受一般的初始劑量。

肝功能不足

Telmisartan：肝功能不足病人血漿中的 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：肝功能不足病人的 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。

老年病人

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：老年病人的 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)]。

藥物交互作用研究

Telmisartan

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。

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 公斤病人體重進行計算）。

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。

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人進行一項為期 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）病人，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）病人，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）病人，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人年齡、性別、體重，或身體質量指數影響。黑人病人（通常為低腎素族群）的血壓反應，明顯低於白人病人。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人，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	2-1000 顆鋁箔裝	A1
80/5 mg	2-1000 顆鋁箔裝	A3

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 病人諮詢資訊

懷孕

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

哺乳

請告知哺乳婦女，勿在 TWYNSTA 治療期間餵哺母乳[請參閱在特定族群的使用 (8.2)]。

有症狀的低血壓

請告知病人其可能出現頭昏眼花狀況 (尤其在治療的前幾天)，並應向醫護人員報告此狀況。請告知病人，液體攝取不足、出汗過多、腹瀉或嘔吐皆可能導致血壓過度下降，並伴有同樣的頭昏眼花和暈厥後果。請告知病人，發生暈厥時應與醫護人員聯繫[請參閱警語及注意事項 (5.2)]。

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 2 號 12 樓

中文仿單修訂：2020 年 05 月

中文仿單核訂：2020 年 09 月