

**倍壓安錠** **80/5 毫克** 衛部藥製字第060201號  
**Co-Midis Tablets 80/5 mg** 本藥須由醫師處方使用

**完整處方資訊**  
**警語：胎兒毒性**  
**發現懷孕時，應儘快停用AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑(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]

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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。降低血壓有助於減少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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑能降低風險的對照試驗。

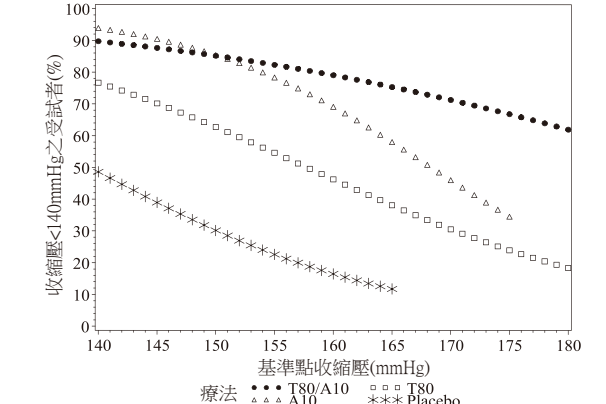
高血壓的控制應為全面心血管風險控制的一環，包括血脂控制、糖尿病控制、抗血栓治療、戒菸、運動和限制鈉攝取量。許多病人需要多種藥物才能達到血壓目標。有關血壓目標和控制的具體建議，參見已發布的指引，例如美國高血壓衛教計畫之國家高血壓預防、檢測、評估與治療聯合委員會(JNC)的指引。

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國風險的降低，亦常觀察到心肌梗塞和心血管死亡率降低。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。

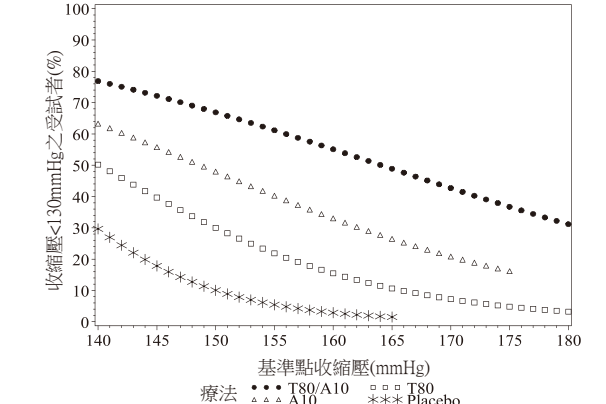
某些降血壓藥物(作為單方療法使用時)對黑人病人的血壓影響較小，而許多降血壓藥物都擁有其他 經核准的適應症和效用(例如：心絞痛、心衰竭或糖尿病性腎病)。這些因子都可考慮作為治療選擇的指引。中度或重度高血壓病人發生心血管事件(例如：中風、心臟病發作和心衰竭)、腎衰竭和視力問題的風 險相對較高，因此，及時治療具有臨床意義。個別病人的血壓目標可能會隨病人的風險而有異。

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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑相較於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)】

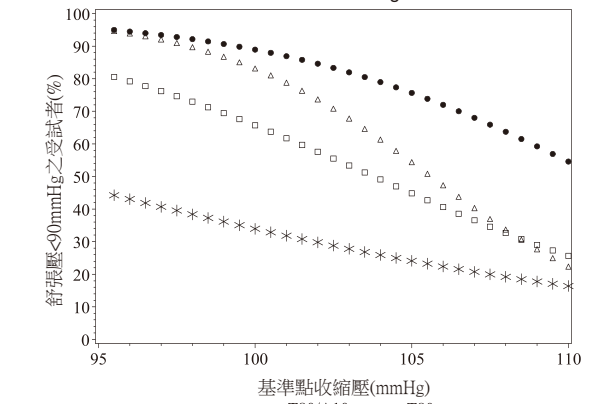
下圖為AMLODIPINE/TELMISARTAN80/10 mg達到收縮壓與舒張壓控制目標的機率估計(根據基準點收縮壓或舒張壓進行估計)；每個治療組的曲線皆利用羅吉士迴歸模型(logistic regression modeling)進行估計。由於基準點血壓高的受試者人數不多，因此每個曲線右側尾端之機率估計值的可靠性較低。



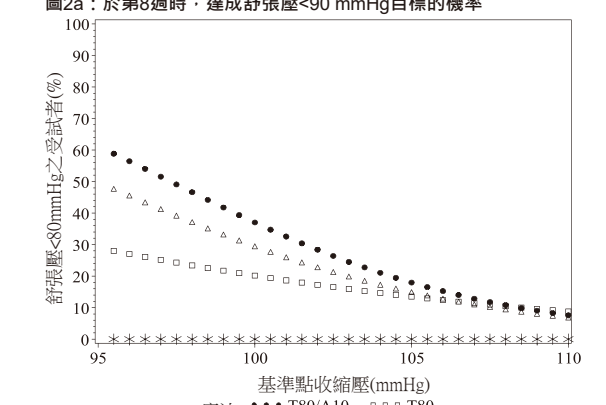
**圖1a：於第8週時，達成收縮壓<140 mmHg目標的機率**



**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Amlodipine/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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑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。AMLODIPINE/TELMISARTAN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個別錠劑治療的病患，可轉用含相同成分劑量的AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑(一天一次)治療。此時，若血壓控制效果未臻理想，可增加AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑的劑量。

**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，AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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(例如水腫的病症)，可轉用AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑 40/5 mg錠劑，一天一次，以轉用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歲或以上的人，須緩慢調整劑量。

**用法**

**口服錠劑。**

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑可與食物一起服用，亦可空腹服用。

**3 劑型與劑量**

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑為口服複方製劑，劑量為80/5 mg

Telmisartan/amlodipine為白色橢圓形雙凸錠，一面刻有747字樣，另一面刻有SCP字樣。

**4 禁忌症[依文獻記載]**

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑禁用於已知對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))。糖尿病患者或腎功能不全患者(GFR<60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>)請勿同時併用alisikren及AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑。

**5 警語及注意事項[依文獻記載]**

**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、腎衰竭和死亡。發現懷孕時，應儘快停用AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑(請參閱在特定族群的使用(8.1))。

**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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑治療之後發生低血壓。這類病患在使用AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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，必要時給予生理食鹽水點滴，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。由於此作用是非漸進式發作的，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，在肝功能不全病人的血漿排除半衰期(t<sub>1/2</sub>)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。AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑的最低劑量為40/5 mg，因此不建議以AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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。對於腎功能比較弱或腎素-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)(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。另外以ARBs、ACE抑制劑或alisikren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alisikren成分藥品來雙重阻斷RAAS，若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測患者之腎功能、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患者(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。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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑和其他可能影響 RAAS 之藥物的病人，應密切監測其血壓、腎功能和電解質。

糖尿病患者不可併用 aliskiren 與AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑。功能不全(GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)的病人應避免併用alisikren與AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑。

**5.7 心肌梗塞或心絞痛增加的風險**

**Amlodipine**

開始使用AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑或增加其劑量後，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第三級或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第三/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分級、症狀或左心室射對流量(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第三級(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]的病人)，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告診出來。糖友病患者在開始接受AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑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[依文獻記載]**

**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的發生率，無法直接進行比較，亦無法反映實際臨床上的發生率。

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑

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，AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑組(n=789)發生率≥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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑治療者的水腫(周邊水腫除外)、低血壓與胃厥發作率皆為<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%。

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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≤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	40mg	80mg	
Amlodipine	安慰劑	0%	0.8%	0.7%
	5mg	0.7%	1.4%	2.1%
	10mg	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≥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%
咽喉炎	1%	0%

除了上表中所示的不良事件之外，以下為發生率≥1%但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、下垂位水腫、心絞痛、心悸過速、腿部水腫、心電圖異常；中樞神經系統：失眠、頭暈、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、腿部痠痛；精神疾病：焦慮、憂鬱症、焦慮不安；抵抗力機構：感染、真菌感染、膿瘡、中耳炎；呼吸系統：失眠、頭暈、眩暈、支氣管炎、鼻炎、呼吸困難、鼻出血；皮膚：皮膚炎、皮疹、濕疹、瘙癢；泌尿系統：感染、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臨床試驗。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	0.6
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%的其他不良反應，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
腹瀉	1.6	0.3
頭暈	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(包括室心性搏過速與心房顫動)、心悸徐緩、胸痛、低血壓、周邊缺血性、暈厥、心悸過速、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<sup>\*\*</sup>、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<sup>\*\*</sup>、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、肌肉痠痛<sup>\*\*</sup>、肌肉痛；精神疾病：功能性障礙(男性<sup>\*\*</sup>與女性)、失眠、焦躁不安、憂鬱症、異常夢境、焦慮、自我喪失感(depersionalization)、情緒變化；呼吸系統：呼吸困難<sup>\*\*</sup>、鼻出血；皮膚與附屬器官：血管性水腫、多形性紅斑、瘙癢<sup>\*\*</sup>、皮疹<sup>\*\*</sup>、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、眼瞼痛、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。

<sup>\*\*</sup>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、皮膚瘙癢、冷燙、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目前未被發現具有臨床重要性的變化。在血清鈣離子、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 Novvas® 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、曾被燒傷、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、肌肉痠痛(包括腿部痠痛)、肌肉痛、心悸徐緩、嗜酸性球增多、血小板減少、尿酸增多、腎功能異常/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、貧血與肌酸酐酶激酶[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，中重度皮疹，嚴重報告為中毒性皮膚、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。



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、腎髒變形(包括顛骨發育不全)、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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑的病人，請進行一系列的超音波檢查，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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑，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AMLODIPINE與TELSARTAN複方製劑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 天之口服劑量的 telmisartan時，並未發現致畸作用。對兔子投予 45 mg/kg/天(依據 mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>計算，約分別為人體最大建議劑量[MRHD] amlodipine 10mg 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，對大鼠投予最高相當於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。

**8.2 哺乳**

**風險摘要**

目前尚無關於 AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑或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 AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑治療期間餵哺母乳。

**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2.4倍。

**8.4 在兒童的使用**

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑用於兒童病患時的安全性與有效性目前未獲確立。

**在子宮內有TwyNSTA暴露史的 newborn**

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**

**AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑**

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。

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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的之間的反應並無差異。一般而言，為老年人選擇劑量時應特別謹慎，考慮其肝臟、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。老年病人中的 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歲病人中的 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。 AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑的最低劑量為40/5 mg，因此不建議以AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑作為≥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。 AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑的最低劑量為40/5 mg，因此不建議以AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑，作為肝功能受損病人的起始治療[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(依文獻記載)**

**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。

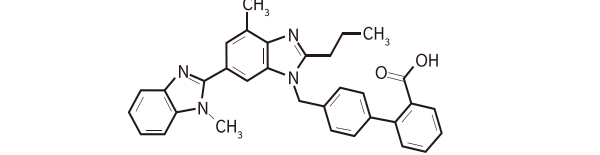
小鼠與大鼠口服單一劑量amlodipine maleate，分別相當於40 mg/kg與100 mg/kg之 amlodipine時，可導致其死亡。狗口服單一劑相當於4 mg/kg或更高劑量的amlodipine時(依據mg/m<sup>2</sup>計算，為人體最大建議劑量的11倍或更多)，可引發明顯的周邊血管擴張與低血壓。

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。

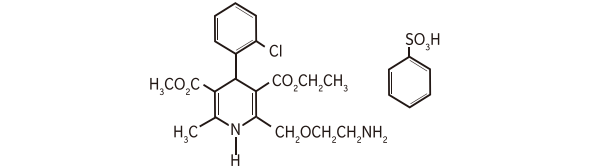
**11 性質說明**

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑為telmisartan與amlodipine的固定劑量複方製劑。

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑含有telmisartan，此為非肽狀類的血管收縮素II受體(AT<sub>1</sub>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C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>，構造式為：



AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑含有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-chloro-phenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate benzenesulphonate，實驗式為C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S，構造式為：



AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑為amlodipine besylate(相當於5 mg)的自由應態式amlodipine)與80 mg telmisartan的口服複方製劑。

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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)、甘露醇(mannitol)、無水檸檬酸(anhydrous citric acid)、硬脂酸(stearic acid)、交聯羧甲基纖維素鈉(crosscarmellose sodium)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、純水(Purified Water)。

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑具吸濕性，因此須防潮。

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑須避免照光。

**12 臨床藥理學(依文獻記載)**

**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、刺激血管收縮、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AT<sub>1</sub>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AT<sub>2</sub>受體，但並無證據顯示AT<sub>2</sub>與心血管的體內衡定性有關。Telmisartan對AT<sub>2</sub>受體的親合力，遠大於(>3,000倍)AT<sub>1</sub>受體。以ACE抑制劑(即抑制從血管收縮素I轉化為血管收縮素II的合成路徑)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，因此不會影響到緩激肽的反應。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，對心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**

**AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑**

已知AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑具有降血壓效果。AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑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中，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三劑量試驗中，電解質(血清中的鉀或鈉)或代謝功能(包括血清中的膽固醇、三酰甘油酯、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患者，其腎血流量、腎小球濾過率、濾過分率、腎血管阻力，或肌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，而使臥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(或跛步)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ΔP/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患，靜脈注射10 mg到跛步之後的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®。

**12.3 藥物動力學**

**AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑**

Amlodipine與telmisartan併用具有相近於其個別使用時的藥物動力學性質。AMLODIPINE/TELMISARTAN 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<sub>max</sub>分別降低大約24%與60%。

Amlodipine的AUC與C<sub>max</sub>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<sub>max</sub>)可用於用藥後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160mg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<sub>max</sub>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<sub>1</sub>-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<sup>14</sup>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甘氨酸共軛化合物(acylglycuroide)；此原型態的甜甘氨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**
Ramipriil與Ramiprilat：健康受試者併用telmisartan 80 mg (一天一次)與 ramipriil 10 mg (一天一次)時，其穩定狀態時ramipriil的C<sub>max</sub>與 AUC分別增高2.3與2.1倍，ramiprilat的C<sub>max</sub>與AUC則分別增高2.4與1.5倍。相反地，telmisartan的C<sub>max</sub>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ramipriil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(依文獻記載)**

**13.1 致毒性、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具有致毒性。在小鼠(1000 mg/kg/天)與大鼠(100 mg/kg/天)使用的最高劑量，分別為劑量劑量之人體最大建議劑量(MRHD)的59與13倍左右(依據mg/m<sup>2</sup>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、使用人類淋巴瘤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(使用最高劑量)(依據mg/m<sup>2</sup>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毒性。依據 mg/m<sup>2</sup> 計算，在小鼠使用的最高劑量，人體最大建議劑量(MRHD) amlodipine 10 mg/天相近。依據mg/m<sup>2</sup>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/m<sup>2</sup>計算，約為10 mg/天之MRHD的10倍)的amlodipine maleate(在交配之前，對雄大鼠治療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(依文獻記載)**

**14.1 AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑**

AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製劑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10mg的任一組合)，對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	-	-12.1/-7.2	-11.8/-7.8
5	-	-12.9/-7.2	-19.3/-10.3
10	-	-18.2/-10.9	-22.2/-14.0
		-23.9/-13.9	

Telmisartan與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，AMLODIPINE與TELMISARTAN複方製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362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