NOVARTIS

絡舒安適 150/5/12.5 膜衣錠　　衛署藥輸字第 025948 號

AMTURNIDE 150/5/12.5 film-coated tablets

絡舒安適 300/5/12.5 膜衣錠　　衛署藥輸字第 025947 號

AMTURNIDE 300/5/12.5 film-coated tablets

絡舒安適 300/5/25 膜衣錠　　衛署藥輸字第 025946 號

AMTURNIDE 300/5/25 film-coated tablets

絡舒安適 300/10/12.5 膜衣錠　　衛署藥輸字第 025945 號

AMTURNIDE 300/10/12.5 film-coated tablets

絡舒安適 300/10/25 膜衣錠　　衛署藥輸字第 025944 號

AMTURNIDE 300/10/25 film-coated tablets

本藥須由醫師處方使用

警語：胎兒毒性

- **發現懷孕時，應儘早停止使用 Amturnide。(5.1)**
- **在孕婦身上使用直接作用於腎素－血管收縮素系統的藥物，會對發育中的胎兒造成傷害和死亡。(5.1)**

1 適應症

治療高血壓。本品適用於以 aliskiren、amlodipine、hydrochlorothiazide 其中兩種成分合併治療，仍無法有效控制血壓的高血壓患者。Amturnide 可作為替代治療，適用於以相同劑量接受 aliskiren、amlodipine 及 hydrochlorothiazide 個別藥錠治療的病患。

2 劑量和用法

2.1 一般性考量

每日用藥一次。在治療 2 週後，可把劑量提高。Amturnide 最高建議劑量為 300/10/25 mg。一般建議 aliskiren 的起始劑量為 75~150mg 每日一次，aliskiren 與利尿劑並用時建議起始劑量為 75mg。

2.2 添加/轉換療法

適用於以 aliskiren、amlodipine、hydrochlorothiazide（HCTZ）其中兩種成分合併治療，仍無法有效控制血壓的高血壓患者。

病患在接受任何含 Amturnide 成份之雙重藥物合併治療時，若其中一種成份造成劑量限制性不良反應，可轉換至含該成份劑量較低的 Amturnide，以達到相似降血壓作用。

2.3 替代療法

針對接受 aliskiren、amlodipine 與 HCTZ 等不同藥錠治療的病患，以含有相同成份劑量的 Amturnide 取代。

2.4 與食物之關係

病患應建立飯前或飯後 Amturnide 的固定服藥習慣。高脂膳食會明顯降低 aliskiren 的吸收*[請參閱臨床藥理學(11.3)]*。

2.5 特殊族群

腎功能不全

因含有 hydrochlorothiazide，無尿症病患禁止使用 Amturnide。輕度至中度腎功能不全的病患無需調整起始劑量，但應定期監測腎功能。目前尚無用於重度腎功能不全病患的資料，因此 Amturnide 不建議使用於重度腎功能不全之病患(CrCL<30 mL/min)。

肝功能不全

因含有 hydrochlorothiazide 和 amlodipine，重度肝功能不全病患應謹慎使用 Amturnide。因含有 amlodipine，輕度至中度肝功能不全病患亦應謹慎使用 Amturnide，並考慮從最低可取得之 amlodipine 劑量開始治療。

老年病患

對於老年病患，不需調整起始劑量，但老年人 amlodipine 清除率較低，應考慮從最低可取得之 amlodipine 劑量開始治療。

兒童或青少年病患(18 歲以下)

2 歲以下兒童禁止使用 Amturnide。因可能產生 aliskiren 暴露量過高的安全疑慮，2 歲至 6 歲以下兒童不應使用。6 歲至 18 歲以下兒童與青少年的安全性與療效尚未獲得證實，因此不建議使用於此族群。

3 劑型與劑量

錠劑為中凸狀卵形外觀、斜邊、外包薄膜，含下列劑量：

Aliskiren/Amlodipine/HCTZ (mg)	顏色	凹凸印刷 第 1 面/第 2 面
150/5/12.5	紫羅蘭白色	YIY/NVR
300/5/12.5	淡粉紅色	LIL/NVR
300/5/25	淺橘棕色	OIO/NVR
300/10/12.5	淡紅色	UIU/NVR
300/10/25	棕色	VIV/NVR

4 禁忌症

合併使用本品及 ACEIs 或 ARBs 於糖尿病患或腎功能不全患者 (GFR < 60 ml/min/1.73 m^2)。

Amturnide 禁用於無尿、或對 sulfonamide 衍生藥物(如 HCTZ)或對本品任何成分出現過敏反應的病患[請參閱警語與注意事項(5.8)與不良反應(6.1)]。

過敏反應涵蓋蕁麻疹至過敏性休克。

2 歲以下兒童[請參閱警語與注意事項(5.15)與非臨床安全性數據(12)]。

5 警語與注意事項

5.1 胎兒毒性

妊娠安全分類 D

於第二孕期或第三孕期使用會對腎素-血管擴張素系統產生作用的藥物，會降低胎兒的腎功能並增加胎兒與新生兒發病率及死亡案例。藥物造成羊水過少可能會引起胎兒肺發育不全及骨骼變形。潛在新生兒不良反應包括顱骨發育不良、無尿、低血壓、腎衰竭與死亡。若發現懷孕，應盡快停止服用 Amturnide [請參閱使用於特殊族群(8.1)]。

5.2 Amturnide 與 ARB 或 ACEI 併用時的腎功能不全/高血鉀症/低血壓

Amturnide 禁用於正在接受 ARB 或 ACEI 治療的糖尿病病患，因為這會增加腎功能不全、高血鉀症與低血壓的風險[請參閱禁忌症(4)與臨床試驗(13.2)]。

中度腎功能不全(腎絲球過濾率(GFR) < 60 ml/min)的病患應避免併用 Amturnide 與 ARB 或 ACEI。

5.3 頭頸部血管性水腫

Aliskiren

接受 aliskiren 治療的病患，已通報出現臉部、四肢末端、嘴唇、舌頭、聲門和/或喉頭血管性水腫，並且已有需要住院與接受插管治療的案例。此症狀可能發生在治療期間任何時間點，且不論病患是否曾在使用 ACE 抑制劑或血管收縮素受體拮抗劑後出現血管性水腫，均可能出現該症狀。未知頻率的過敏性休克曾於上市後經驗中被通報。若血管性水腫發生在喉嚨、舌頭、聲門或喉頭，或若病患曾有上呼吸道手術病史，則可能發生呼吸道阻塞，甚至有致命危險。病患如出現這些副作用，儘管無呼吸窘迫，仍需要持續接受觀察，因為僅投予抗組織胺和皮質類固醇可能不足以避免呼吸道症狀。可能需要立即提供皮下注射 1:1000 腎上腺素(0.3 至 0.5 mL)並採取必要措施，以確保病患呼吸道暢通。

出現血管性水腫的病患應立即中斷 Amturnide，且不再繼續使用。

5.4 低血壓

在腎素-血管收縮素-醛固酮系統活化的病患中，例如：使用高劑量利尿劑而耗盡體液和/或鹽類的病患，如使用腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)阻斷劑，則可能導致有症狀的低血壓。在使用 Amturnide 前，應先改善這些症狀，或在密切的醫療監控下開始進行治療。

暫時性的低血壓反應，並非繼續治療的禁忌症，意即一旦穩定血壓後，通常即可繼續治療。

Amlodipine

有症狀的低血壓有可能發生，尤其是在有嚴重主動脈狹窄的病人。因為作用是緩慢發生的，不太可能出現急性低血壓。

5.5 心肌梗塞或心絞痛增加的風險

開始使用 amlodipine 或增加劑量後，曾有心絞痛或急性心肌梗塞發生頻率、發生時間以及嚴重程度上升的記錄，尤其是有嚴重阻塞性冠狀動脈疾病的病患。尚不明白此作用的機轉為何。

5.6 腎功能不全

定期監測接受 Amturnide 治療之病患的腎臟功能。影響腎素血管收縮素系統的藥物及利尿劑可能會引起腎功能改變，包括急性腎衰竭。部分腎功能受腎素-血管收縮素系統活性影響的病患(例如：腎動脈狹窄、嚴重心臟衰竭、心肌梗塞後或缺乏體液的病患)或正在接受 ARB、ACEI 或非類固醇抗發炎性藥物(NSAID)療法的病患，服用 Amturnide 時出現急性腎臟衰竭的風險可能會特別高[請參閱禁忌症(4)、警語與注意事項(5.2)、臨床試驗(13.2)]。若病患在 Amturnide 用藥期間出現具臨床顯著性的腎功能下降，應考慮暫停或停止治療。

5.7 心臟衰竭病患

目前尚未針對有心臟衰竭的病患進行 Amturnide 試驗。

曾在一項以安慰劑為對照組的試驗中，研究 1153 位患有 NYHA 第 III 類或第 IV 類心臟衰竭且使用穩定劑量之血管收縮素轉化酶抑制劑、地高辛(digoxin)和利尿劑的病患身上，進行 amlodipine (每天 5 ~ 10 mg)的研究。至少追蹤 6 個月，平均約為 14 個月。對存活率或心臟疾病的發病率(定義為威脅生命的心律不整、急性心肌梗塞或心臟衰竭惡化住院)並無整體性的不良反應。曾在 4 項為期 8 ~ 12 週之試驗中，於 697 位 NYHA 第 II/III 類心臟衰竭病患身上，進行 amlodipine 和安慰劑的比較。在這些試驗中，根據運動耐力、NYHA 分類、症狀或左心室射出分率的測量值，並無心臟衰竭惡化的證據。

5.8 過敏反應

對 HCTZ 的過敏反應可能發生在有或沒有過敏病史或支氣管氣喘的病患，但比較有可能發生在有此病史的病患身上。

5.9 全身性紅斑性狼瘡

Thiazide 利尿劑曾被通報會導致全身性紅斑性狼瘡的惡化或活化。

5.10 與鋰的交互作用

通常鋰不應與 thiazides 併用[請參閱藥物交互作用(7)]。

5.11 血清電解質異常

Amturnide

在一項短期對照試驗中，高血壓且未併用 ARB 或 ACEI 病患出現低血鉀症(血清鉀離子濃度< 3.5 mEq/L)的發生率為：接受 Amturnide 治療的病患為 11.0%，相較於接受 amlodipine/HCTZ 治療的病患為 19.0%、接受 aliskiren/HCTZ 治療的病患為 4.4%以及接受 aliskiren/amlodipine 治療的病患為 2.1%；高血鉀症(血清鉀離子濃度> 5.5 mEq/L)的發生率為 3.0%，相較於接受 amlodipine/HCTZ 治療的病患為 2.0%、接受 aliskiren/HCTZ 治療的病患為 0.7%以及接受 aliskiren/amlodipine 治療的病患為 0.7%。沒有任何接受 Amturnide 治療的病患因為血清鉀的增加或降低而停止用藥。

Aliskiren

定期監測接受 aliskiren 治療病患的血清鉀離子濃度。影響腎素血管收縮素系統的藥物可能會造成高血鉀症狀。造成高血鉀症的風險因子包括腎功能不全、糖尿病、併用 ARB 或 ACEI [請參閱禁忌症(4)、警語與注意事項(5.2)、臨床試驗(13.2)]、NSAIDs 或鉀離子補充劑或保鉀型利尿劑。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 類藥物可能會引起低血鉀及低血鈉。低血鎂可能會造成低血鉀，且即使補充鉀也難以治療。

若低血鉀症伴隨臨床徵兆(例如：肌肉無力、輕度癱瘓或心電圖(ECG)變化)，應停止使用 **Amturnide**。開始使用 **thiazide** 類藥物前，建議先改善低血鉀症與任何共伴的低血鎂症。

5.12 Cyclosporine 或 Itraconazole

當 **aliskiren** 與 **cyclosporine** 或 **itraconazole** 同時服用時，**aliskiren** 血中濃度會明顯上升，避免 **Amturnide** 與 **cyclosporine** 或 **itraconazole** 合併使用**[**請參閱藥物交互作用**(7)]**。

5.13 急性近視與續發性隅角閉鎖性青光眼

Hydrochlorothiazide 為 **sulfonamide** 藥物的一種，會引發特異體質反應，造成暫時性近視與急性隅角閉鎖性青光眼。症狀包括急性發作的視力下降或眼睛疼痛，通常發生於開始服用藥物後數小時至數週內。急性隅角閉鎖性青光眼若未接受治療，可能會導致永久喪失視力。主要治療方法為儘快停用 **hydrochlorothiazide**。若眼內壓持續未獲得控制，可能必須考慮立即尋求醫療協助或進行手術治療。引發急性隅角閉鎖性青光眼的風險因子可能包括對 **sulfonamide** 或青黴素過敏的病史。

5.14 代謝障礙

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 可能會改變葡萄糖耐受性，並增加膽固醇及三酸甘油酯的血清濃度。

使用 **hydrochlorothiazide** 時，可能會因尿酸清除率下降而造成血清尿酸濃度升高，並可能導致高尿酸血症或使病情惡化，以及使易感性病患發生痛風。

Hydrochlorothiazide 會降低尿液的鈣離子排除率，可能造成血清鈣離子濃度上升。對高血鈣病患使用 **Amturnide** 時，應監測鈣離子濃度。

5.15 兒童或青少年病患**(18** 歲以下**)**

Aliskiren 是 **P** 型醣蛋白(**P-glycoprotein**; **Pgp**)的受質，對 **Pgp** 藥物運輸蛋白系統未成熟的兒童有 **aliskiren** 暴露量過高的可能性。運輸蛋白系統何時成熟尚無法確定**[**請參閱臨床藥理學**(11)**與非臨床安全性數據**(12)]**，因此 **Amturnide** 禁止使用於 **2** 歲以下的兒童，也不應用於 **2** 歲至 **6** 歲以下的兒童。

不建議 **Amturnide** 用於 **6** 歲至 **18** 歲以下高血壓兒童與青少年。

5.16 雙重阻斷腎素**–**血管昇壓素**–**醛固酮系統 **(renin-angiotensin-aldosterone, RAAS)**

曾有使用含 **aliskiren** 成分藥品發生低血壓、暈厥、中風、高鉀血症及腎功能下降 (包括急性腎衰竭) 之通報案例，特別是合併使用作用於 **RAAS** 之藥品時，故不建議合併使用本品及 **ACEIs** 或 **ARBs** 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。

6 藥物不良反應

6.1 臨床試驗經驗

下列嚴重不良反應於仿單中其他段落有詳盡的討論：

胎兒/新生兒發病率和死亡率**[**請參閱警語與注意事項**(5.1)]**

頭頸部血管性水腫**[**請參閱警語與注意事項**(5.3)]**

低血壓**[**請參閱警語與注意事項**(5.4)]**

因為臨床試驗是在許多不同的條件下進行，無法直接比較不同臨床試驗觀察到的藥物不良反應率，且可能無法反應實務中觀察到的比率。

Amturnide

已於 **1155** 位接受 **Amturnide** 治療的病患中評估過 **Amturnide** 的安全性，包含 **182** 位病患接受治療超過 **1** 年。

一項短期對照試驗中，男性佔 **60.5%**，白人佔 **84.1%**、黑人佔 **10%**、西班牙人佔 **6.4%**及年齡大於或等於 **65** 歲的受試者佔 **19.1%**。本試驗中，接受 **Amturnide** 療法的不良反應整體發生率與各藥物成份相近。男性與女性以及黑人與白人之間的不良反應整體頻率相近。接受 **Amturnide** 治療的病患中，有 **3.6%**因於進行本試驗時發生的臨床不良事件導致治療中止，相較之下接受 **aliskiren/amlodipine**、接受 **aliskiren/HCTZ** 以及接受 **amlodipine/HCTZ** 的治療中止比例分別為 **2.4%**、**0.7%**和 **2.7%**。

表 **1**：短期對照試驗中發生在至少 **2%**接受 **Amturnide** 治療病患身上的不良反應

	Amturnide	**Ali/amlo**	**Ali/HCTZ**	**Amlo/HCTZ**
周邊水腫	**7.1%**	**8.0%**	**2.0%**	**4.1%**
頭暈	**3.6%**	**2.4%**	**3.4%**	**1.7%**
頭痛	**3.6%**	**3.1%**	**4.0%**	**5.1%**
鼻咽炎	**2.6%**	**0.7%**	**2.0%**	**3.4%**

在一項長期安全性試驗中，安全性特性與短期對照試驗相近。

Aliskiren

已於 **6460** 名病患評估過 **aliskiren** 的安全性，包含 **1740** 名治療超過 **6** 個月和 **1250** 名治療超過 **1** 年的病患。在安慰劑對照臨床試驗中，相較於 **3.5%**接受安慰劑治療的病患，有 **2.2%**接受 **aliskiren** 治療者因出現臨床不良反應(包括未控制高血壓)而中斷治療。這些數據不包括來自 **ALTITUDE** 試驗的資料，該試驗評估 **aliskiren** 與 **ARB** 或 **ACEI** 併用的療效**[**請參閱禁忌症**(4)**、警語與注意事項**(5.2)**及臨床試驗**(13.2)]**。

在臨床試驗中，有兩個使用 **aliskiren** 產生血管性水腫伴有呼吸道症狀的病例通報。另外 **2** 個眼眶周圍水腫未伴有呼吸道症狀的通報病例可能為血管性水腫，因而中斷治療。在已完成的試驗中，這些血管性水腫病例比率為 **0.06%**。

此外，有 **26** 件使用 **aliskiren** 產生其他臉部、手部、或全身水腫的通報病例，有 **4** 位病患最後中斷參與試驗。

然而，在安慰劑對照試驗中，**aliskiren** 組的臉部、手部、或全身水腫發生率為 **0.4%**，安慰劑組為 **0.5%**。在 **aliskiren** 和 **HCTZ** 兩組的長期活性對照組試驗中，兩組治療組的臉部、手部或全身水腫發生率均為 **0.4%**。

Aliskiren 會產生劑量相關的胃腸**(GI)**不良反應。服用 **300 mg** 的病患有 **2.3%**通報腹瀉症狀，安慰劑組病患為 **1.2%**。在女性和老年人**(≥ 65** 歲**)**中，腹瀉發生率從每日 **150 mg** 開始即會增加，此次群組在劑量為 **150 mg** 的腹瀉機率與男性或年輕病患在劑量為 **300 mg** 的腹瀉機率是相同的(機率均約為 **2%**)。其他 **GI** 症狀包括腹痛、消化不良以及胃食道逆流，但腹痛和消化不良只有在劑量為每日 **600 mg** 時才與安慰劑組有差異。腹瀉和其他 **GI** 症狀通常很輕微，極少使病患中斷治療。

在安慰劑對照試驗中，aliskiren 與咳嗽發生率輕微增加有關聯性(任何有使用 aliskiren 為 1.1%，安慰劑為 0.6%)。在與 ACE 抑制劑(ramipril、lisinopril)進行的活性對照組試驗中，aliskiren 組的咳嗽機率約為 ACE 抑制劑組的 1/3 至 1/2。

使用 aliskiren，與安慰劑相較，其他會導致發生率增加的不良反應包括紅疹(1%相較於 0.3%)與腎結石(0.2%相較於 0%)。

在臨床試驗中，曾有兩位接受 aliskiren 治療的病患通報強直陣攣性癲癇(tonic-clonic seizure)單次發作，並伴有意識喪失。其中一位病患本身有容易癲癇的傾向，且在癲癇後腦電圖(EEG)以及大腦造影為陰性；另一位病患的 EEG 和造影結果未通報。於是中斷 aliskiren 治療，且未再重新給藥。

接受 aliskiren 治療的病患，並未出現具臨床意義的生命徵象或 ECG 變化(包含 QTc 間期)。

依照國際醫學用語詞典 (MedDRA version 15.1) 系統器官分類列出來自臨床試驗藥物不良反應(表 2)。各系統器官分類依據發生頻率，將藥物不良反應進行排名，由最常發生的副作用依序往下排列。在各頻率分組中，再依照藥物不良反應的嚴重程度遞減排列。此外，針對各藥物不良反應，使用下列國際醫學組織委員會 (CIOMS III) 建議的格式表現相對應頻率類別：極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100, < 1/10)；不常見(≥ 1/1,000, < 1/100)；罕見(≥ 1/10,000, < 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)，包括單獨的個案。

表 2：臨床試驗中觀察到的 aliskiren 藥物不良反應

腸胃道異常	
常見	腹瀉
皮膚與皮下組織異常	
不常見	紅疹
檢查數值異常	
常見	高血鉀症

自發性通報及文獻之藥物不良反應(頻率未知)

下列藥物不良反應(表 3)來自 Rasilez (aliskiren)上市後經驗的自發通報案例以及文獻記載案例。由於這些反應是由未知大小的族群自主通報，無法有效估算其頻率，因此將其歸類為頻率未明。所用的國際醫學用語詞典(MedDRA，版本 15.1)。藥物不良反應依 MedDRA 中的系統器官分類列出。在各系統器官分類中，藥物不良反應則依嚴重程度遞減的順序排列。

表 3：自發性通報及文獻之藥物不良反應(頻率未知)

免疫系統異常
過敏性反應[請參閱警語與注意事項]、過敏、蕁麻疹
代謝及營養異常
低血鈉症
心臟異常
頭暈，周邊水腫
血管異常

低血壓
胃腸道異常
噁心、嘔吐
肝膽異常
肝臟疾病*
皮膚與皮下組織異常
嚴重皮膚副作用包括 Stevens Johnson 症候群及毒性表皮壞死溶解、搔癢、紅斑
腎臟及尿液異常
腎功能受損、腎衰竭
檢查數值異常
肌酸酐激酶增加、腎臟酵素增加

*出現具臨床症狀的肝臟疾患零星案例，以及實驗室佐證顯示為更顯著之肝功能異常情形。

兒童或青少年病患

已針對 267 位 6 至 17 歲的兒童高血壓患者進行 aliskiren 的安全性評估；包括 208 位接受 52 週治療的病患。在 6 至 17 歲患者中，最常通報的不良事件為頭痛，上呼吸道感染和病毒感染。整體而言，6 至 17 歲患者發生的不良反應頻率、類型和嚴重程度相似於成人高血壓患者。

根據神經認知和發展評估，在 6 至 17 歲兒童患者接受 aliskiren 長達 1 年後並沒有發現整體臨床相關的不良影響。

Amlodipine

在美國和外國臨床試驗中，已針對超過 11,000 位病患，評估 amlodipine (Norvasc®)的安全性。在對照臨床試驗或開放性試驗或上市後經驗中，曾通報於< 1%但> 0.1%之病患中出現的其他不良反應，但不確定因果關係者：

心血管：心律不整(包括心室心搏過速和心房顫動)、心搏過慢、胸痛、周邊血管缺血、暈厥、姿勢性低血壓、血管炎

中樞和周邊神經系統：周邊神經病變、感覺異常、顫抖、眩暈

胃腸道：厭食症、便秘、消化不良、**吞嚥困難、腹瀉、腸胃氣脹、胰臟炎、嘔吐、齒齦增生

全身性：過敏反應、無力、**背痛、熱潮紅、身體不適、疼痛、寒顫、體重增加、體重下降

肌肉骨骼系統：關節痛、關節退化、肌肉痙攣、**肌肉痛

精神病：性功能障礙(男性**與女性)、失眠、神經質、憂鬱症、惡夢、焦慮、去人格化

呼吸系統：呼吸困難、鼻出血

皮膚與附屬器官：血管性水腫、多型性紅斑、搔癢、**紅疹、**紅斑丘疹、斑狀丘疹

**這些不良反應在安慰劑對照試驗中的發生率低於 1%，但在多劑量試驗中，此類副作用發生率則介於 1%與 2%。

特殊感官：視力異常、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、排汗增加

代謝作用和營養：高血糖症、口渴

造血：白血球減少症、紫斑症、血小板減少症

報告頻率≤ 0.1%病患數的其他 amlodipine 不良反應包括：心臟衰竭、脈搏不規律、期外收縮、皮膚變色、蕁麻疹、皮膚乾燥、禿頭、皮膚炎、肌肉虛弱、抽搐、運動失調、肌肉張力過高、偏頭痛、皮膚濕冷、冷漠、煩躁、記憶缺失、胃炎、胃口增加、軟糞、鼻炎、排尿困難、多尿症、嗅覺倒錯、味覺異常、視覺調節異常和乾眼症。其他反應為零星發生，且無法分辨為藥物或共病狀態引起，例如：心肌梗塞和心絞痛。

HCTZ

其他曾通報且未列於上文的其他 HCTZ 不良反應，不論有無因果關係，均列於下方：

全身：虛弱

消化：胰臟炎、黃疸(肝膽內黃疸)、唾腺炎、腹絞痛、胃部刺激

血液學：再生不良性貧血、顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血

過敏：光敏感、蕁麻疹、壞死性血管炎(血管炎和皮膚血管炎)、發燒、呼吸窘迫包含肺炎和肺積水、過敏性休克反應

肌肉骨骼：肌肉痙攣

神經系統/精神病：坐立不安

腎：腎衰竭、腎功能失調、間質性腎炎

皮膚：多型性紅斑，包含 Stevens-Johnson 症候群、脫落性皮膚炎包含毒性皮下細胞壞死

特殊感官：短暫視力模糊、黃視症

臨床實驗室檢驗異常

於一項對照試驗中取得未併用 ARB 或 ACEI 治療之高血壓病患的臨床實驗室結果，該試驗比較 Amturnide 最高劑量 300/10/25 mg 與最高劑量之雙重藥物合併療法，即 aliskiren/amlodipine 300/10 mg、aliskiren/HCTZ 300/25 mg 與 amlodipine/HCTZ 10/25 mg。

紅血球(RBC)計數、血紅素與血容比

接受 Amturnide 治療病患的 RBC 計數、血紅素及血容比與基準點相較出現小幅度的平均變化。對於其他會作用在腎素血管收縮素系統的藥物，亦曾觀察到此效應。 在 aliskiren 單一療法試驗中，這些降低現象會導致 aliskiren 組的貧血發生率較安慰劑組略為提高(aliskiren 組為 0.1%，aliskiren 每日 600 mg 組為 0.3%，安慰劑組為 0%)。沒有病患因貧血而中斷服用 Amturnide。

血中尿素氮(BUN)/肌酸酐

沒有任何接受 Amturnide 治療而未併用 ARB 或 ACEI 治療的高血壓病患出現 BUN 上升> 40 mg/dL 或肌酸酐上升> 2.0 mg/dL。

肝功能試驗

有 2.7%接受 Amturnide 治療的病患曾出現丙胺酸轉胺酶(ALT) (麩丙胺酸轉胺酶(SGPT))濃度上升(超過基準點 150%)，接受雙重藥物合併治療的病患則有 1.7 ~ 2.7%。沒有病患因為異常的肝功能檢驗結果而停止用藥。

6.2 上市後經驗

Aliskiren、amlodipine 或 hydrochlorothiazide 核准上市使用後，曾發現下列不良反應。因為這些自行通報不良反應是來自於大小不定的族群，因此無法估計其發生頻率或確立與藥物暴露量的因果關係：

Aliskiren：

過敏：過敏性反應和需要接受呼吸道治療及住院的血管性水腫。

周邊水腫、嚴重皮膚不良反應，包括史蒂芬強森症候群(Stevens Johnson syndrome)及毒性表皮壞死溶解症。

Amlodipine：

下列上市後不良反應較不常見，且無法確定因果關係：男性女乳症。在上市後經驗中，使用 amlodipine 時曾有黃疸和肝臟酵素上升(幾乎與膽汁鬱滯或肝炎相同)的相關報告，且某些案例嚴重到需要住院治療。

Hydrochlorothiazide：

急性腎衰竭、腎臟疾病、再生不良性貧血、多型性紅斑、發熱、肌肉痙攣、衰弱、急性隅角閉鎖性青光眼、骨髓衰竭、糖尿病控制惡化、低血鉀症、血脂濃度增加、低血鈉症、低血鎂症、高血鈣症、高氯性鹼中毒、陽痿、視力障礙。

在長期以 thiazide 類藥物治療的病患中，曾有少數高血鈣及低血磷病患的副甲狀腺出現病理學變化。若出現高血鈣症，必須作進一步的診斷評估。

7 藥物交互作用

目前尚未進行任何有關 Amturnide 與其他藥物交互作用的試驗。在一項第 III 期的子試驗中，相較於 aliskiren 與 amlodipine、amlodipine 與 HCTZ 以及 aliskiren 與 HCTZ 等雙重藥物合併治療，使用 Amturnide 未造成任何有關 aliskiren、amlodipine 與 HCTZ 之暴露量的臨床相關改變。下列為 aliskiren、amlodipine 與 HCTZ 等各藥物成份的相關試驗。

Aliskiren

Cyclosporine：避免併用 cyclosporine 和 aliskiren。

Itraconazole：避免併用 itraconazole 和 aliskiren [請參閱臨床藥理學(11.3)]。

非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)包括選擇性 Cyclooxygenase-2 抑制劑(COX-2 抑制劑)：老年、缺乏體液(包括接受利尿劑療法者)或腎功能不全的病患併用 NSAIDs (包括選擇性 COX-2 抑制劑)與會影響腎素-血管收縮素系統的藥物(包括 aliskiren)，可能會導致腎功能衰退，包括可能會造成急性腎衰竭。這些副作用通常為可逆性。定期監測接受 aliskiren 與 NSAIDs 療法之病患的腎功能。

NSAIDs 可能會降低 aliskiren 的降血壓效果。

腎素－血管昇壓素－醛固酮系統(RAAS)的雙重阻斷：

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 ACEIs、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品來雙重阻斷 RAAS，不良反應 [例如：低血壓、中風、高鉀血症及腎功能下降 (包括急性腎衰竭)] 之發生率較高。

禁止讓第 2 型糖尿病病患併用 aliskiren 以及 ARB 或 ACEI [請參閱禁忌症(4)]，且重度腎功能不全病患應避免接受上述合併治療[請參閱警語與注意事項(5)]。

Furosemide：

以口服方式併用 aliskiren 與 furosemide 並不會影響 aliskiren 的藥動學，但會降低 furosemide 的暴露量。在健康受試者中，當 aliskiren(每日 300 mg)與口服 furosemide(每日 20 mg)併用時，furosemide 的曲線下面積(AUC)和最大濃度(C_{max})分別降低 28%及 49%。在心衰竭病患中，與 aliskiren (每日 300 mg)併用會使口服 furosemide (每日 60 mg)的血漿 AUC 和 C_{max} 分別降低 17%及 27%，並使 24 小時尿中 furosemide 排除率降低 29%。在 aliskiren (每日 300 mg)與 furosemide (每日 60 mg)合併治療期間，與 furosemide 單獨治療相較，前 4 小時內尿中鈉排除量及尿量分別降低 31%及 24%。與 aliskiren 每日 150 mg 併用時，觀察到 furosemide 的藥動學及療效變化較小，並未達到統計顯著性。Furosemide 單獨治療或與 aliskiren 150 mg 或 300 mg 併用時，24 小時總尿量及尿鈉排除量均無統計顯著差異(穩定狀態時)。接受 furosemide 與 aliskiren 合併治療的病患體重(併用 150 mg aliskiren 的病患平均=83.6 kg，併用 300 mg aliskiren 的病患平均=84.6 kg)與接受 furosemide 單獨治療的病患體重(平均=83.4 kg)均無統計顯著的變化。因此，對於同時接受 aliskiren 與口服 furosemide 治療的病患，建議在展開治療或調整 furosemide 或 aliskiren 劑量時監測 furosemide 的效果。

Amlodipine

Simvastatin：並用 simvastatin 與 amlodipine 增加 simvastatin 的全身性暴露量。針對接受 amlodipine 治療的病患，simvastatin 劑量最高限制為每日 20 mg。

CYP3A4 抑制劑：並用 CYP3A4(中度和強度)抑制劑將導致 amlodipine 的全身性暴露量增加，使得劑量需減量。當 amlodipine 與 CYP3A4 並用，應監測低血壓與水腫的症狀以評估劑量調整之需要。

葡萄柚汁：由於 CYP3A4 抑制作用，同時使用 amlodipine 和葡萄柚汁，amlodipine 的暴露量可能會增加。然而，在 20 位同時攝取 240 mL 葡萄柚汁和口服 10 mg 單劑 amlodipine 的健康志願者中，對 amlodipine 的藥物動力學並無顯著影響。

CYP3A4 誘導劑：有關 CYP3A4 誘導劑對於 amlodipine 可能造成的量化影響，目前並無相關資訊。當併用 amlodipine 與 CYP3A4 誘導劑時，應監測血壓。

HCTZ

當與下列藥物併用時，會影響 thiazide 利尿劑。

降血糖藥物(口服藥物和胰島素)：可能需要調整降血糖藥物的劑量。

鋰：利尿劑會增加鋰中毒風險。與 Amturnide 併用鋰鹽之前應先詳讀藥品仿單。建議在合併使用時應監測血清鋰濃度。

非類固醇抗發炎藥物(NSAIDs)與 COX2 選擇性藥物：併用 Amturnide 與非類固醇抗發炎藥物時，應觀察病患是否出現利尿劑的應有效果。

離子交換樹脂：錯開 hydrochlorothiazide 與樹脂(例如：cholestyramine、colestipol)的服藥時

間(例如，於服用樹脂前至少 4 小時或服用後 4 ~ 6 小時後服用 hydrochlorothiazide)，可能有助於降低交互作用[請參閱臨床藥理學 (11.3)]。

8 使用於特殊族群

8.1 懷孕

妊娠安全分類 D

於第二孕期或第三孕期使用會對腎素-血管擴張素系統產生作用的藥物，會降低胎兒的腎功能並增加胎兒與新生兒發病率及死亡案例。藥物造成羊水過少可能會引起胎兒肺發育不全及骨骼變形。潛在新生兒不良反應包括顱骨發育不良、無尿、低血壓、腎衰竭與死亡。 發現懷孕時，應儘早停止使用 Amturnide。這些不良結果通常與於第二與第三孕期使用藥物有關。大部分流行病之研究檢查孕婦於第一孕期服用降血壓藥物造成的胎兒異常並未區分會影響腎素-血管收縮素系統之藥物與其他降血壓藥物之不同。懷孕期間適當控制孕婦的高血壓情況很重要，能使母親和胎兒達到最佳醫療結果。在某些特殊案例中，若特定病患無法以適當替代療法取代會影響腎素-血管收縮素系統之藥物，應告知母親對胎兒造成的潛在風險。進行一系列超音波檢查評估羊膜腔環境。如果觀察到羊水過少，除非爲了挽救母親的性命，否則應中止使用 Amturnide。根據懷孕的週數，可能需進行胎兒檢查。然而，病患和醫師應警覺，可能直到胎兒發生持續性不可逆轉的傷害後，才會出現羊水過少的問題。密切觀察曾在子宮內暴露於 Amturnide 之新生兒是否出現低血壓、少尿症與高血鉀症[請參閱使用於特殊族群(8.3)]。

動物資料

目前尚未進行併用 aliskiren、amlodipine besylate 和 HCTZ 的生殖毒性試驗。但已分別針對 aliskiren、amlodipine besylate 與 HCTZ 進行這些試驗。

Aliskiren

在發育毒性試驗中，以體表面積(mg/m^2)為基礎，於器官形成時分別給予懷孕大鼠與兔子口服劑量相當於最大人體建議劑量(MRHD) 20 與 7 倍的 aliskiren hemifumarate。(大鼠所接受的實際動物劑量高達 600 mg/kg/day，兔子則為 100 mg/kg/day。)結果並未發現致畸胎性。然而，根據體表面積(mg/m^2)計算，當劑量相當於 MRHD 的 3.2 倍時，兔子胎兒的出生體重出現下降。Aliskiren 會存於懷孕兔子的胎盤、羊水和胎兒。

Amlodipine

在發育毒性試驗中，於器官形成時分別給予懷孕大鼠與兔子口服劑量高至 10 mg/kg/day 的 amlodipine maleate 並未觀察到致畸胎性或其他胚胎胎兒毒性的證據。然而，大鼠子代大小下降約 50%，且子宮內死亡的數量增加約 5 倍。已證明此劑量的 amlodipine maleate 會延長大鼠的懷孕和分娩時間。

HCTZ

當在主要器官形成期間分別給予懷孕的小鼠和大鼠劑量達到 3000 及 1000 mg/kg/day 的 HCTZ 時(約 600 和 400 倍的 MRHD)，沒有證據顯示會造成胎兒的損傷。

Thiazide 類藥物會通過胎盤，使臍靜脈與母體血漿達到相近的藥物濃度。Hydrochlorothiazide 類藥物如同其他利尿劑，也會造成胎盤灌注不足。此類藥物會在羊水中累積，報告的濃度甚至可高於臍靜脈血漿中的 19 倍。懷孕期間使用 thiazide 類藥物可能引發胎兒或新生兒黃疸或血小板減少。 由於這些藥物無法預防或改變 EPH (水腫、蛋白尿、高血壓)及妊娠中毒(子癲前症)的病程，因此，不應使用這類藥物治療懷孕婦女的高血壓症狀。另外，懷孕期間應避免使用 hydrochlorothiazide 類藥物治療其他的適應症(例如：心臟疾病等)。

8.2 哺乳母親

目前尚不清楚 **aliskiren** 或 **amlodipine** 是否會分泌至乳汁中，但 **thiazides** 會分泌至乳汁中。在泌乳期大鼠，**aliskiren** 與 **amlodipine** 都會分泌至乳汁中。 因為 **Amturnide** 對哺乳嬰兒有潛在嚴重不良反應，應考量藥物對母親的重要性來決定是否停止哺乳或停用 **Amturnide**。

8.3 兒童使用

Amturnide 使用於兒童病患中的安全性和療效尚未獲得證實。

<u>曾在子宮內暴露於 Amturnide 的新生兒：</u>

如果出現少尿症或低血壓，應直接提高血壓並增加腎血流灌注。可能需要以換血或洗腎作為治療低血壓和/或取代腎臟喪失的功能。

8.4 老年人使用

在 **Amturnide** 的短期對照試驗中，**19%**接受 **Amturnide** 治療的病患年齡≥ **65** 歲。這些受試者的安全性或療效與年輕受試者無整體差異。其他臨床經驗未發現老年人病患與年輕病患在反應上有任何差異，但無法排除部分年長者敏感性較高。

年齡≥ **75** 歲的病患開始使用 **amlodipine** 時劑量應為 **2.5 mg**，然而 **Amturnide** 並無此劑量。

8.5 腎功能不全

腎功能不全患者的 **hydrochlorothiazide** 暴露量會增加，因此應考慮降低 **Amturnide** 劑量。**Amturnide** 用於重度腎功能不全(肌酸酐廓清率(CrCl) ≤ **30 mL/min**)病患的安全性與療效目前尚未證實。

8.6 肝功能不全

Amlodipine 的暴露量在肝功能不全患者會增加，因此應考慮降低 **Amturnide** 劑量。

Hydrochlorothiazide

液體與電解質平衡的輕微改變可能會導致肝功能不全或漸進性肝臟疾病病患出現突發肝昏迷。

9 過量使用

<u>Aliskiren</u>

人類用藥過量的資料較為有限。用藥過量最可能發生的症狀應為低血壓。萬一出現有症狀的低血壓，應給予支持療法。

Aliskiren 的透析效果不佳。因此不適合以血液透析治療 **aliskiren** 用藥過量[請參閱臨床藥理學 **(11.3)**]。

<u>Amlodipine</u>

在小鼠和大鼠中分別使用相當於 **40 mg/kg** 和 **100 mg/kg** 單一口服劑量的 **amlodipine maleate**，會導致死亡。在小狗身上使用相當於 **4 mg/kg** 或以上的 **amlodipine maleate** 單一口服劑量(以 **mg/m^2** 為單位，相當於最高人體建議劑量的 **11** 倍以上)，會造成明顯的周邊血管擴張和低血壓。

用藥過量可能會造成周邊血管過度擴張，並伴隨明顯的低血壓，且可能產生反射性心搏過速。在人類身上，刻意過量使用 **amlodipine** 的經驗較為有限。刻意過量的報告，包括一位使用 **250 mg** 而未出現症狀亦未住院的病患；另一位病患(**120 mg**)則住院洗胃且血壓正常；第三位病患(**105 mg**)住院並出現低血壓(**90/50 mmHg**)，且使用血漿增加劑使血壓回復正常。曾記載有一名 **19** 個月大之男童意外攝入 **30 mg** 之 **amlodipine** (約 **2 mg/kg**)的藥物過量案例。在急診室時，生命徵象均

穩定且無低血壓的證據，但心跳速率達 **180 bpm**。在攝取過高劑量 **3.5** 小時後給予 **ipecac**，且後續觀察(一整晚)並未發現後遺症。

若出現嚴重過量使用，應進行積極心臟與呼吸監測。且需時常測量血壓。若出現低血壓，應進行心血管支持性治療，包括抬高四肢與適當補充液體。如果低血壓持續對這些保守處置無反應，應考慮使用血管加壓劑(例如：**phenylephrine**)，並留意循環血量和排尿量。靜脈注射葡萄糖酸鈣可能有助於逆轉鈣離子進入障礙。因為 **amlodipine** 可與蛋白強力結合，血液透析可能無法發揮效用。

<u>HCTZ</u>

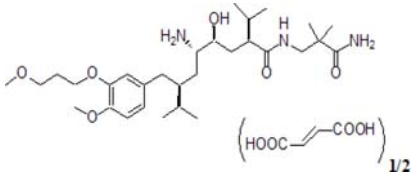
人類中最常觀察到的過量徵兆和症狀為因電解質缺乏(低血鉀、低氯血、低血鈉)和因過度利尿而造成的脫水。若有服用毛地黃，低血鉀可能使心律不整惡化。**HCTZ** 被血液透析移除的程度尚未確定。小鼠和大鼠的口服 **HCTZ LD_{50}** 超過 **10 g/kg**。這些劑量分別為 **25 mg/day MRHD** 的 **1946** 與 **3892** 倍，以體重為 **60** 公斤者的 **mg/m^2** 為單位。

10 說明

Amturnide 為含有 aliskiren hemifumarate (口服活性、非胜肽、強效直接腎素抑制劑)、amlodipine besylate (dihydropyridine 鈣離子通道阻斷劑)與 HCTZ (一種利尿劑)的單一口服錠劑。

<u>Aliskiren hemifumarate</u>

Aliskiren hemifumarate 的化學名為 (2S,4S,5S,7S)-N-(2-carbamoyl-2-methylpropyl) -5-amino-4-hydroxy-2,7 -diisopropyl- 8- [4-methoxy-3-(3-methoxypropoxy) phenyl] -octanamide hemifumarate，其結構式為

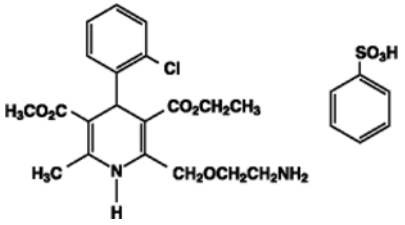


分子式：$C_{30}H_{53}N_3O_6 \cdot 0.5\ C_4H_4O_4$

Aliskiren hemifumarate 為白色至淺黃色的粉末，分子量為 609.8 (游離鹼 551.8)，可高度溶於水，亦可溶於甲醇、乙醇及異丙醇。

<u>Amlodipine besylate</u>

Amlodipine besylate 的化學名為 3-ethyl 5-methyl (±)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(*o*-chlorophenyl)-1, 4-dihydro -6-methyl-3, 5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulfonate，其結構式為：



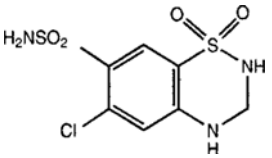
分子式：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

Amlodipine besylate 為白色至淺黃色的結晶粉末，分子量為 567.1，可略溶於水但難溶於乙醇。

HCTZ

HCTZ (美國藥典(USP)等級)為白色或近白色、幾近無味的結晶粉末。極端溶於水；可溶於丙酮；難溶於乙醇。HCTZ 之化學名為 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide。

HCTZ 是 thiazide 利尿劑。化學式為 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$，分子量為 297.73，結構式為



各劑量的非活性成份包括 colloidal silicon dioxide、crospovidone、hypromellose、iron oxide red、iron oxide yellow、iron oxide black、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、polyethylene glycol、povidone、talc 和 titanium dioxide。

11 臨床藥理學

11.1 藥物作用機轉

Amturnide

Aliskiren、amlodipine 及 HCTZ 合併治療的效果，源自於這 3 種藥物對於不同(但互補)調節血壓的作用機轉。腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)的抑制作用、鈣離子通道誘導血管收縮的抑制作用以及氯化鈉排出量增加等作用結合會降低血壓，且降低程度會比上述各途徑的單獨降壓效果來得高。

Aliskiren

腎素是由腎臟分泌，為腎臟對血容量和腎臟血流灌注減少之反應。腎素將血管收縮素原切斷，形成非活化的十胜肽血管收縮素 I (Ang I)。Ang I 經由血管收縮素轉化酶(ACE)以及非 ACE 路徑轉換成活性態的八胜肽血管收縮素 II (Ang II)。Ang II 是強力血管收縮劑，會讓兒茶酚胺從腎上腺髓質和接點前神經末端釋出。Ang II 同時也可促進醛固酮分泌以及鈉離子再吸收。這些效應共同作用可增加血壓。Ang II 也會抑制腎素的釋出，因而提供此系統的負回饋作用。從腎素經過血管收縮素到醛固酮的循環及其相關的負回饋路徑，即稱為腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)。Aliskiren 為直接的腎素抑制劑，能降低血漿腎素的活性(PRA)以及抑制血管收縮素原轉換成 Ang I。但目前尚不清楚 aliskiren 是否能夠影響其他的 RAAS 途徑，例如：ACE 或非 ACE 路徑。

所有抑制 RAAS 的藥物(包括腎素抑制劑)，會壓制負回饋路徑，使得血漿腎素濃度補償性提高。當此種濃度提高是發生在以 ACE 抑制劑和 ARB (血管收縮素受體阻斷劑)進行治療時，將導致 PRA 的提高。然而，在以 aliskiren 進行治療期間，不論 aliskiren 是以單一療法或與其他抗高血壓藥物合併治療，皆能阻斷腎素量上升所造成的效應，所以 PRA、Ang I 以及 Ang II 均會降低。

Amlodipine

Amlodipine 是一種二氫砒啶鈣離子通道阻斷劑，可抑制鈣離子通過細胞膜流入血管平滑肌和心肌。實驗資料顯示，amlodipine 可與二氫砒啶和非二氫砒啶結合處相結合。心肌和血管平滑肌的收縮過程，有賴於細胞外之鈣離子透過特定的離子通道進入這些細胞。Amlodipine 可選擇性地抑制鈣離子流入細胞膜，尤其對血管平滑肌細胞的作用更甚於心肌細胞。可在*活體外*試驗觀察到負向收縮(negative inotropic effect)的作用，但此作用並未在使用治療劑量的動物中觀察到。血清鈣離子濃度並不會受到 amlodipine 的影響。在生理酸鹼值範圍內，amlodipine 是一種游離化合物(pKa = 8.6)，其和鈣離子通道受體的動能交互作用特性為：其與受體的結合和分離速率具備漸進性質，因而造成漸進性的作用過程。

Amlodipine 是一種周邊動脈血管擴張劑，可直接作用於血管平滑肌，減低周邊血管阻力並減低血壓。

HCTZ

Thiazides 降血壓功能的作用機制仍屬未知。

HCTZ 是 thiazide 利尿劑。Thiazides 影響腎小管電解質再吸收的機制，直接增加大致等量的鈉和氯排除。HCTZ 的利尿作用可間接降低血漿量，因而增加血漿腎素活性，增加醛固酮分泌、增加尿液鉀的流失和降低血清鉀。腎素－醛固酮連結是經由血管收縮素 II，所以併用阻斷血管收縮素 II 的生成或作用的藥物，可逆轉和這些利尿劑有關的鉀流失。

11.2 藥效動力學

Amturnide

在一項確認 Amturnide 用於高血壓病患之臨床療效的活性對照試驗中，Amturnide 可降低 34%的血漿腎素活性(PRA)， aliskiren/amlodipine 降低 63%、aliskiren/HCTZ 降低 64%，而 amlodipine/HCTZ 會增加 PRA 高達 170%。

Aliskiren

在臨床試驗中，PRA 的降低範圍約為 50% ~ 80%，與劑量無關，與血壓降低亦無關聯。PRA 效應差異的臨床意義目前尚未明瞭。

Amlodipine

高血壓病患使用治療劑量的藥物後，amlodipine 會產生血管擴張並導致臥姿和站姿血壓下降。這些血壓下降，並未伴隨長期投藥所帶來之明顯的心跳速率或兒茶酚胺血漿濃度變化。雖然在針對慢性穩定心絞痛之病患的血液動力學試驗中，緊急靜脈注射 amlodipine 可減低動脈血壓並增加心跳速率，但是在慢性口服 amlodipine 的臨床試驗中，並未造成血壓正常之心絞痛病患的心跳速率或血壓出現明顯的臨床變化。

透過每天使用一次的長期給藥，即可維持至少 24 小時的抗高血壓作用。在年輕和老年病患，血漿濃度與療效間均具備關聯性。Amlodipine 的降血壓程度，亦與治療前的血壓上升幅度有關；因此，中度高血壓病患(舒張壓 105 ~ 114 mmHg)比輕度高血壓病患(舒張壓 90 ~ 104 mmHg)的藥物反應高出 50%。血壓正常的受試者，並無臨床顯著的血壓變化(+1/-2 mmHg)。

在腎功能正常的高血壓病患中，使用治療劑量的 amlodipine，會減低腎血管阻力並增加腎絲球過濾速率以及有效腎血漿流量，而不會改變過濾比率或蛋白尿。

如同其他鈣離子通道阻斷劑，使用 amlodipine 治療之心室功能正常的病患，其休息和運動期間(或節律調整)之心臟功能的血液動力學測量值，普遍已證明可稍微增加心臟指數而不會明顯影響 dP/dt 或左心室末期舒張壓或容積。在血液動力學試驗中，在動物和人體中使用治療劑量之

amlodipine 時，並不會減低心臟收縮能力，即使在人類身上併用 β 阻斷劑也未發現此效應。然而，在正常或代償良好之心衰竭病患使用會顯著降低心臟收縮的藥物，亦有相似的發現。

Amlodipine 不會改變動物或人類的竇房結功能或房室結傳導。在慢性穩定心絞痛的病患身上，靜脈注射 10 mg 並不會明顯改變 A-H 和 H-V 傳導，以及起搏後(after pacing)的竇房結恢復時間。在使用 amlodipine 併用 β 阻斷劑的病患身上，亦可獲得相似的結果。在罹患高血壓或心絞痛之病患中併用 amlodipine 和 β 阻斷劑的臨床試驗中，並未觀察到心電圖參數的不良反應。在單獨針對心絞痛病患的臨床試驗中，amlodipine 療法並未改變心電圖的節段或產生較高程度的房室阻斷。

Amlodipine 除了高血壓以外，尚具有其他適應症，這可在 Norvasc®的仿單中找到。

HCTZ

口服 HCTZ 後，2 小時內出現利尿作用，4 小時達高峰、且持續 6 到 12 小時。

藥物交互作用

Hydrochlorothiazide

*酒精、barbiturates 或麻醉藥物：*可能會發生姿勢性低血壓。

*骨骼肌肉鬆弛劑：*對肌肉鬆弛劑(例如箭毒衍生物)的反應可能會增加。

*毛地黃配糖體：*Thiazide 誘發的低血鉀症或低血鎂症可能會導致病患容易出現毛地黃中毒。

11.3 藥物動力學

吸收與分佈

Amturnide

服用 aliskiren、amlodipine 與 HCTZ 固定組合錠劑後，aliskiren、amlodipine 與 HCTZ 分別於 1～2 小時、6～12 小時及 1～4 小時後達到最高濃度。服用固定組合錠劑後，aliskiren、amlodipine 與 HCTZ 的吸收速率及吸收量與分別以獨立劑型服用時類似。

搭配食物服用 Amturnide 時，aliskiren 的平均曲線下面積(AUC)與最大濃度(C_{max})分別降低 78%與 89%。食物對 amlodipine 與 HCTZ 的吸收效果不會造成任何影響。

Aliskiren

Aliskiren 的吸收率差(生體可用率約為 2.5%)，在口服後 aliskiren 可於 1 到 3 小時內達血漿最高濃度。當與高脂膳食合併服用時，aliskiren 平均 AUC 和 C_{max} 分別會降低 71%和 85%。在 aliskiren 的臨床試驗中，並不需要固定配合膳食服用。

Amlodipine

口服 amlodipine 後 6～12 小時，可達到 amlodipine 的血漿最高濃度。絕對生體可用率估計介於 64%和 90%間。食物並不會影響 amlodipine 的生體可用率。擬似分布體約為 21L/kg。

高血壓病患體內循環的 amlodipine，約 93%與血漿蛋白結合。

HCTZ

口服後 hydrochlorothiazide 的預估絕對生體可用率約為 70%。口服後 hydrochlorothiazide 可於 2 至 5 小時內達到的最高血漿濃度(C_{max})。食物不會對 hydrochlorothiazide 的生體可用率造成具臨床顯著性的影響。

Hydrochlorothiazide 會與白蛋白結合(40～70%)並進入紅血球內。口服後 hydrochlorothiazide 的血漿濃度會呈雙指數下降，其平均分佈半衰期為 2 小時而排除半衰期約為 10 小時。

代謝與排除

Aliskiren

Aliskiren 的有效半衰期為 24 小時。穩定態血液濃度於 7～8 天後達到。約 1/4 吸收劑量以原型藥物形式出現在尿液中。有多少吸收劑量經過代謝則不明。根據*活體外*試驗，負責 aliskiren 代謝的主要酵素似為 CYP 3A4。Aliskiren 不會抑制 CYP450 異構酶(CYP 1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 和 3A)或誘發 CYP 3A4。

*運輸蛋白：*臨床前試驗發現 Pgp (MDR1/Mdr1a/1b)是負責 aliskiren 於小腸吸收及膽汁清除的主要排出系統。在 Pgp 上產生藥物交互作用的可能性，可能取決於對此傳輸蛋白的抑制程度。

Amlodipine

經由肝臟代謝作用，amlodipine 可廣泛(約 90%)轉變為無活性代謝物，且 10%原型藥和 60%的代謝物會分泌至尿液中。

Amlodipine 從血漿中的排除為兩相，而最終排除半衰期約為 30～50 小時。在每天一次連續使用 7-8 日後，血中濃度會達穩定狀態。

HCTZ

約 70%的 hydrochlorothiazide 口服劑量會以原型藥物經尿液排除。

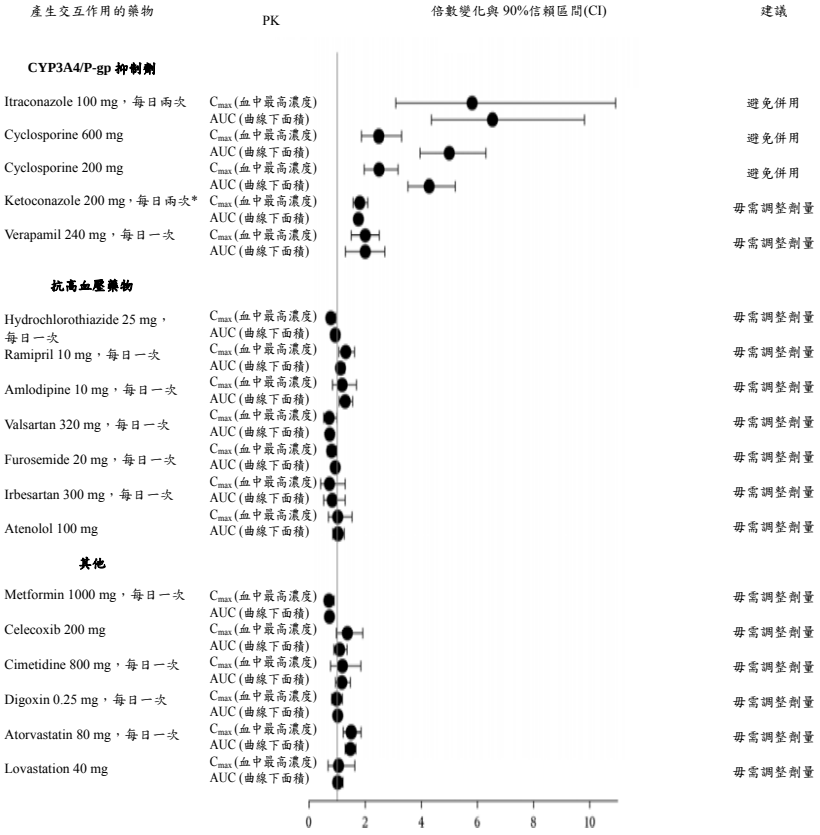
藥物交互作用：

Aliskiren

在某些單一劑量和多重劑量試驗中，曾研究併用藥物對 aliskiren 藥物動力學的影響，以及 aliskiren 藥物動力學對於併用藥物之影響。圖 1 (併用藥物對 aliskiren 的影響)和圖 2 (對併用藥物的影響)列出了交互作用強度的各項藥物動力學測量值。

圖 1：併用藥物對 aliskiren 藥物動力學的影響。

併用藥物對 Aliskiren 藥物動力學(PK)的影響



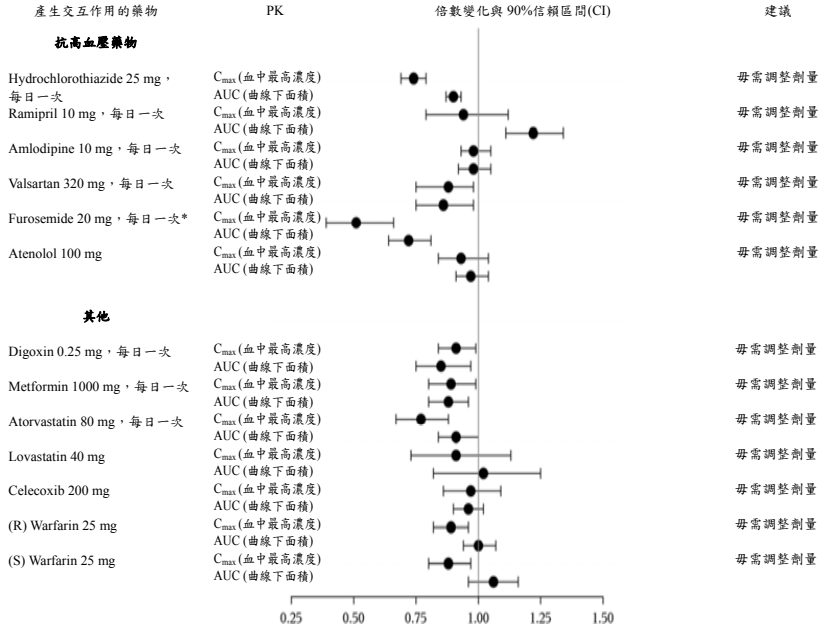
相較於單獨使用 Aliskiren 的變化

*目前並無每日給予單次劑量 400 mg 之試驗，但可預期將會增加血中濃度。

Warfarin：Warfarin 25 mg 單一劑量對於 aliskiren 藥物動力學並無具臨床顯著性之影響。

圖 2：Aliskiren 對併用藥物藥物動力學的影響

Aliskiren 對併用藥物藥物動力學(PK)的影響



相較於單獨使用的變化

*服用 Furosemide 的病患會發現在開始服用 Aliskiren 後，Furosemide 的療效將會減低。

Amlodipine

人體外的人類血漿試驗顯示，amlodipine 顯示 amlodipine 並不會影響 digoxin, phenytoin, warfarin 和 indomethacin 之蛋白質結合。

*Cimetidine：*併用 amlodipine 和 cimetidine，並不會改變 amlodipine 的藥物動力學。

*葡萄柚汁：*在 20 位同時攝取 240 mL 葡萄柚汁和口服 10 mg 單劑 amlodipine 的健康志願者中，對 amlodipine 的藥物動力學並無顯著影響。

*Maalox® (制酸劑)：*併用制酸劑 Maalox 和單一劑量之 amlodipine，對 amlodipine 的藥物動力學並無顯著影響。

*Sildenafil：*在罹患原發性高血壓之受試者身上使用單劑 100 mg 的 sildenafil，對於 amlodipine 的藥物動力學參數並無影響。合併使用 amlodipine 和 sildenafil 時，兩種藥物均可獨立產生原

本的降血壓作用。

*Atorvastatin：*併用多劑 10 mg 之 amlodipine 和 80 mg 之 atorvastatin，對於 atorvastatin 穩定狀態的藥物動力學參數，並無顯著影響。

*Digoxin：*在健康志願受試者身上併用 amlodipine 和 digoxin，並不會改變 digoxin 的血中濃度或腎清除率。

Ethanol (酒精): 單劑或多劑給予 10mg 之 amlodipine，並不會改變 ethanol 的藥物動力學。

Warfarin: 併用 amlodipine 和 warfarin 並不影響 warfarin 之凝血酶原時間。

*Simvastatin：*併用多劑 10 mg amlodipine 與 80 mg simvastatin 時，simvastatin 的暴露量會比單獨服用 simvastatin 高 77%。

*CYP3A4 抑制劑：*在老年高血壓患者併用每日劑量 180mg diltiazem 和 5mg amlodipine，曾導致 amlodipine 的全身暴露量增加 60%。在健康受試者併用 erythromycin 則不會顯著地影響 amlodipine 的全身暴露量。然而，強效 CYP3A4 抑制劑(像是 ketoconazole、itraconazole 或 ritonavir)可能亦會使 amlodipine 的血漿濃度增高。

Hydrochlorothiazide

*改變胃腸道蠕動的藥物：*抗膽鹼藥物(例如：atropine、biperiden)可能會增加 thiazide 類利尿劑的生體可用率，原因可能為胃腸蠕動以及胃排空率下降所致。相反的，促進胃腸道蠕動藥物可能會降低 thiazide 利尿劑的生體可用率。

*Cholestyramine：*在一項專門研究藥物交互作用的試驗中，於服用 hydrochlorothiazide 前 2 小時先服用 cholestyramine 會導致 hydrochlorothiazide 的暴露量下降 70%。此外，於服用 cholestyramine 前 2 小時先服用 hydrochlorothiazide 會將低 hydrochlorothiazide 的暴露量 35%。

*抗癌藥物(例如：cyclophosphamide、methotrexate)：*與 thiazide 類利尿劑併用，可能會降低細胞毒性藥物的腎排除量，並增加其骨髓抑制的效果。

特殊族群

兒童病患

一項藥物動力學的試驗中，使用 aliskiren 治療 39 名 6 歲至 17 歲的高血壓兒童與青少年 8 天，給予 aliskiren 微型錠劑(3.125 mg/微錠)，每日劑量為 2 mg/kg 或 6 mg/kg，其藥物動力學參數與成年人類似。此試驗結果並未顯示年齡、體重或性別對 aliskiren 全身性暴露量有任何顯著的影響。

在一項為期 8 週、隨機分配雙盲的試驗中，有 267 名年齡為 6 至 17 歲的兒童與青少年高血壓患者接受 aliskiren 單一治療。第 28 天的 aliskiren 空腹最低濃度與其他成人與兒童使用 aliskiren 相似劑量試驗觀察到的藥物最低暴露濃度相似。此試驗有 3 個 aliskiren 劑量組別，並依據體重來給藥。

體重類別	劑量組別		
	低劑量	中劑量	高劑量
大於等於 20 kg 但小於 50 kg	6.25 mg	37.5 mg	150 mg
大於等於 50 kg 但小於 80 kg	12.5 mg	75 mg	300 mg

體重類別	劑量組別		
	低劑量	中劑量	高劑量
大於等於 80 kg 但小於等於 150 kg	25 mg	150 mg	600 mg

人體組織 MDR1 (Pgp)的體外試驗結果，說明了組織中 MDR1 的成熟和年齡的相關性。並觀察到個體間 MDR1 的 mRNA 表現量具有高度變異性(高達 600 倍)。胎兒、新生兒和最大 23 個月的嬰兒之檢體中，肝臟 MDR1 的 mRNA 表現量在統計學上顯著較低。

MDR1 (Pgp)成熟的年齡尚無法確定。對 MDR1 未成熟的兒童，會有 aliskiren 暴露量過高的可能性*[請參閱藥物動力學-運輸蛋白(11.3)、劑量和用法(2)、禁忌症(4)和非臨床安全性數據(12)]*。

老年病患

Aliskiren

之前曾針對老年人(≥ 65 歲)進行 aliskiren 的藥物動力學研究。老年人病患的暴露量(以 AUC 測量)有增加。

Amlodipine

老年人病患的 amlodipine 清除率較低，且 AUC 增加約 40% ~ 60%。

Hydrochlorothiazide

從有限的資料顯示，相較於年輕健康自願受試者，健康與高血壓老年受試者的 hydrochlorothiazide 全身清除率偏低。

種族

Amturnide 藥物動力學在種族間的差異尚未被研究過。黑人、高加索人和日本人之間的 aliskiren 藥物動力學差異不大。

腎功能不全

Aliskiren

先前曾針對不同程度腎功能不全病患進行 aliskiren 藥物動力學的評估。對於腎功能不全的受試者，aliskiren 的吸收速率和吸收程度(AUC 和 C_{max})與腎功能不全嚴重度並無一致的相關性*[請參閱使用於特殊族群(8.5)]*。針對輕度至中度腎功能不全的病患，並無調整起始劑量的需要。但不建議使用於重度腎功能不全的病患 (GFR<30 mL/min)。

服用單劑 300 mg 後，於接受血液透析的末期腎臟疾病(ESRD)病患身上評估 aliskiren 的藥物動力學。相較於對應的健康受試者，接受血液透析之 ESRD 病患的 aliskiren 暴露速率與暴露程度(C_{max} and AUC)變化不具臨床顯著性。

血液透析的時間並未明顯影響 ESRD 病患的 aliskiren 藥物動力學。

Amlodipine

Amlodipine 的藥物動力學並不會明顯受到腎功能不全影響。

Hydrochlorothiazide

在一項試驗對象為腎功能不全病患的試驗中，輕度/中度腎功能不全(30<CLcr<90 mL/min)病患的 hydrochlorothiazide 平均排除半衰期為腎功能正常(CLcr > 90 mL/min)者的兩倍，重度腎功能

不全(≤ 30 mL/min)病患則為三倍*[請參閱使用於特殊族群(8.5)]*。

肝功能不全

Aliskiren

在輕度至重度肝病患者中，aliskiren 藥物動力學並未受到顯著的影響*[請參閱使用於特殊族群(8.6)]*。

Amlodipine

肝功能不全病患具有較低的 amlodipine 清除率，使曲線下面積(AUC)約增加 40% ~ 60%。*[請參閱使用於特殊族群(8.6)]*。

12 非臨床安全性數據

12.1 致癌物質、致突變作用或生育能力障礙

Aliskiren hemifumarate、amlodipine besylate 與 HCTZ 的試驗

目前尚無就致癌性、致突變性或生殖力進行 aliskiren hemifumarate、amlodipine besylate 與 HCTZ 併用試驗。但已分別針對 aliskiren hemifumarate、amlodipine besylate 與 HCTZ 進行這些試驗。

Aliskiren hemifumarate 的試驗

於 2 歲的大鼠和 6 個月大的基因轉殖小鼠(rasH2)口服 aliskiren hemifumarate 劑量達 1500 mg aliskiren/kg/day 進行致癌性評估。雖然與 aliskiren 的暴露相關之腫瘤發生率並無統計上顯著增加，但在兩種試驗動物服用 750 mg/kg/day 或以上的劑量時，卻觀察到下胃腸道黏膜表皮過度增生(有或無潰瘍)的現象。其中一隻大鼠出現大腸腺瘤，另一隻大鼠出現盲腸腺癌，此為所研究的大鼠品系中罕見的腫瘤。以全身性暴露量($AUC_{0\text{-}24h}$)為基準，給予大鼠 1500 mg/kg/day 劑量相當於人體最高建議劑量(300 mg aliskiren/day)的 4 倍而給予小鼠 1500 mg/kg/day 劑量相當於人體最高建議劑量(300 mg aliskiren/day)的 1.5 倍。在給予大鼠 250 mg/kg/day (最低試驗劑量)以及較高口服劑量為期 4 週和 13 週的試驗中，也有觀察到盲腸或大腸黏膜過度增生的現象。

Aliskiren hemifumarate 在以 *S. typhimurium* 和 *E. coli* 進行的 Ames 基因突變分析、中國倉鼠卵巢細胞*活體外*染色體異常分析、中國倉鼠 V79 細胞*活體外*基因突變分析、以及*活體內*大鼠骨髓微核檢驗等方法進行試驗，並沒有基因毒性的可能性。

雄性和雌性大鼠生殖力在劑量達 aliskiren 250 mg/kg/day 以 (mg/m^2 為單位時，約為人體最高建議劑量 aliskiren 300 mg/60 kg 的 8 倍)時未受影響。

Amlodipine besylate 的試驗：

在飲食中每日使用劑量濃度換算相當於 0.5、1.25 和 2.5 mg amlodipine/kg/day 之 amlodipine maleate 長達 2 年的大鼠和小鼠中，已證明此藥物並無致癌性。在小鼠中，以 mg/m^2 為單位的最高使用劑量，相當於 10 mg amlodipine/day 的最高人體建議劑量(MRHD)。在大鼠中，以 mg/m^2 為單位的最高使用劑量，相當於 MRHD 的 2.5 倍。(以體重為 60 kg 的病患作為基準進行計算。)

使用 amlodipine maleate 進行的致突變性試驗，顯示藥物對基因或染色體並無相關的影響。

大鼠口服劑量高達 10 mg amlodipine/kg/day (以 mg/m^2 為單位，約為 10 倍的 MRHD)之 amlodipine maleate (在交配前，公鼠使用 64 天，母鼠使用 14 天)，對其生殖力並無影響。

HCTZ 的試驗

在美國國家毒理計畫(NTP)贊助之為期兩年的小鼠和大鼠餵食試驗發現，HCTZ 在母小鼠(約每天 600 mg/kg 的劑量)或公的和母的大鼠(約每天 100 mg/kg 的劑量)中沒有致癌性。在這些小鼠和大鼠中使用的劑量，分別為 MRHD (25 mg/day)的 117 倍與 39 倍(以體重為 60 kg 者的 mg/m^2 作為單位)。NTP 發現在公小鼠中可能有疑似的致肝癌毒性。

HCTZ 以 *S. typhimurium* 菌株 TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、和 TA 1538 進行*活體外* Ames 突變檢驗以及中國倉鼠卵細胞(CHO)進行*活體外*染色體突變檢驗或以小鼠生殖細胞染色體、中國倉鼠骨髓染色體及 Drosophila 性聯隱性致命性基因進行體內檢驗，均未發現基因毒性。只有在*活體外* CHO 同源染色體交換(誘發突變)和在小鼠淋巴癌細胞(突變性)檢驗(這些檢驗以 HCTZ 濃度 43 ~ 1300 mcg/mL 進行)，和在 *Aspergillus Nidulans* 以無特定濃度做的檢驗中，可得到陽性的檢驗結果。

HCTZ 未發生致畸胎作用，且對於小鼠和大鼠(無論性別)的生殖力在試驗中並未發生不良影響，試驗中以餵食方式，在交配和懷孕前分別給予劑量為 100 和 4 mg/kg 的藥物。在小鼠和大鼠中使用的 HCTZ 劑量分別為人類最大建議劑量的 19 和 1.5 倍，劑量以 mg/m^2 為基率。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病患，進行換算。)

12.2 動物毒性和/或藥理學

生殖毒性試驗

[請參閱使用於特殊族群(8.1)]

12.3 幼年型動物試驗

幼年大鼠毒性試驗顯示 aliskiren 暴露量過高(> 400 倍，以出生 8 日的大鼠與成年大鼠相比)相關的毒性，是因未成熟的 MDR1 所引起。此結果說明，MDR1 未成熟的兒童病患可能會有 aliskiren 暴露量過高和相關毒性的問題*[請參閱臨床藥理學(11)]*。

13 臨床試驗

13.1 Amturnide

一項雙盲、活性對照試驗對 Amturnide 進行研究，共收入 1181 位接受治療的高血壓病患，其中 773 位於基準點時被歸類為中度高血壓(收縮壓(SBP)為 160 ~ 180 mmHg)，另外 408 位則為重度高血壓(SBP 為 180 ~ 200 mmHg)。所有隨機分配病患的平均基準點收縮壓/舒張壓約為 173/105 mmHg。共有 61%病患為男性，19%為 65 歲以上，84%為白人，10%為黑人。

試驗開始時，被分配至合併藥物治療的病患會接受較低劑量的合併治療(aliskiren 150 mg 加上 amlodipine 5 mg、aliskiren 150 mg 加上 HCTZ 12.5 mg 或 amlodipine 5 mg 加上 HCTZ 12.5 mg)，而被分配至 Amturnide 組的病患則接受 aliskiren/HCTZ 150/12.5 mg。3 天後，Amturnide 病患的劑量會調整為 aliskiren/amlodipine/HCTZ 150/5/12.5 mg，而所有其他病患則會繼續接受初始劑量。4 週後，所有病患的劑量均調整至 aliskiren/ amlodipine/HCTZ 300/10/25 mg、aliskiren/amlodipine 300/10 mg、aliskiren/HCTZ 300/25 mg 或 amlodipine/HCTZ 10/25 mg 的最高標靶劑量。

Amturnide 的降血壓效果優於其他 3 種雙重藥物合併治療的任一種(在舒張壓與收縮壓下降程度的療效指標之 $p < 0.001$)。Amturnide 降低收縮壓/舒張壓的程度比 aliskiren/HCTZ 多 9.9/6.3 mmHg、比 amlodipine/HCTZ 多 7.2/3.6 mmHg 且比 aliskiren/amlodipine 多 6.6/2.6 mmHg。

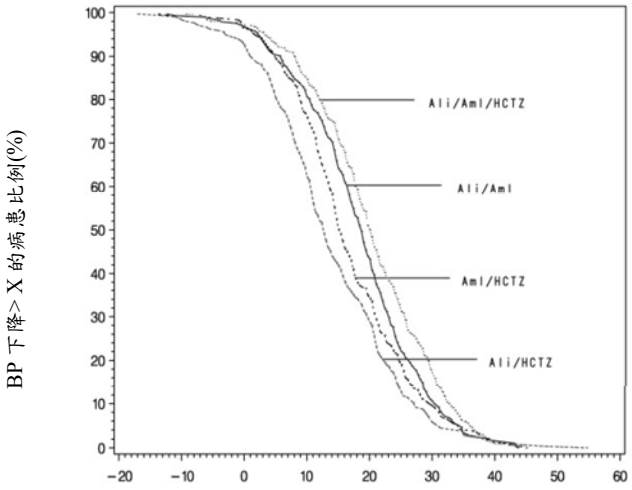
在重度高血壓病患中，Amturnide 的降血壓效果優於 3 種雙重藥物合併治療的任一種(在舒張壓

與收縮壓下降程度的療效指標之 p < 0.001)。Amturnide 降低收縮壓/舒張壓的程度比 aliskiren/HCTZ 多 16.3/8.2 mmHg、比 amlodipine/HCTZ 多 9.6/4.8 mmHg 且比 aliskiren/amlodipine 多 11.4/4.9 mmHg。

圖 3 為各治療方法降低舒張壓程度的分佈圖、圖 4 為收縮壓降低程度的分佈圖。舉例來說，圖 3 顯示 50%服用 Amturnide 病患的舒張壓下降超過 20.2 mmHg，相較於 aliskiren/amlodipine 合併治療組是 18.7 mmHg、aliskiren/HCTZ 合併治療組是 12.7 mmHg 以及 amlodipine/HCTZ 合併治療組是 15.3 mmHg。同樣的，圖 4 顯示 50%服用 Amturnide 病患的收縮壓下降超過 36.3 mmHg，相較於 aliskiren/amlodipine 合併治療組是 30.8 mmHg、aliskiren/HCTZ 合併治療組是 28.3mmHg 以及 amlodipine/HCTZ 合併治療組是 31.0 mmHg。圖 5 及 6 為出現血壓下降效果的時間圖。由於試驗缺乏安慰劑對照組，因此圖 3-6 所示的治療效果包含了不明確程度的安慰劑效果。

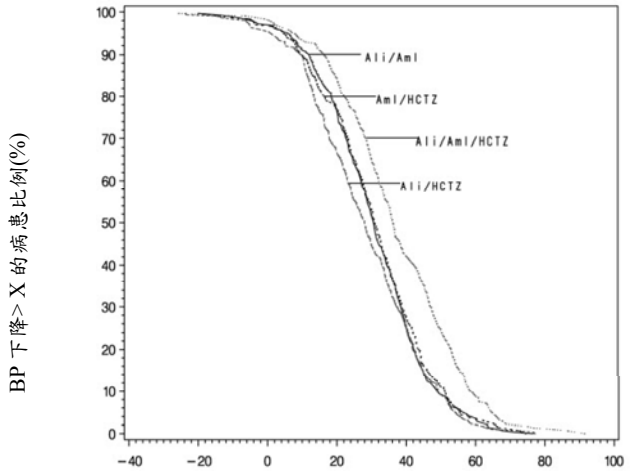
不論患者是否罹患糖尿病、有無肥胖情況、年齡≥ 65 歲或< 65 歲、男性或女性，Amturnide 具備相似的降血壓效果。

圖 3：Amturnide 與任兩種藥物合併治療組在舒張壓反應的分佈。



平均坐姿 DBP (msDBP) (mmHg)自基準點至第 8 週試驗終點的下降程度

圖 4： Amturnide 與任兩種藥物合併治療組在收縮壓反應的分佈。



平均坐姿 SBP (msSBP) (mmHg)自基準點至第 8 週試驗終點的下降程度

圖 5：在試驗終點時的平均活動舒張壓(依治療和小時數列出)

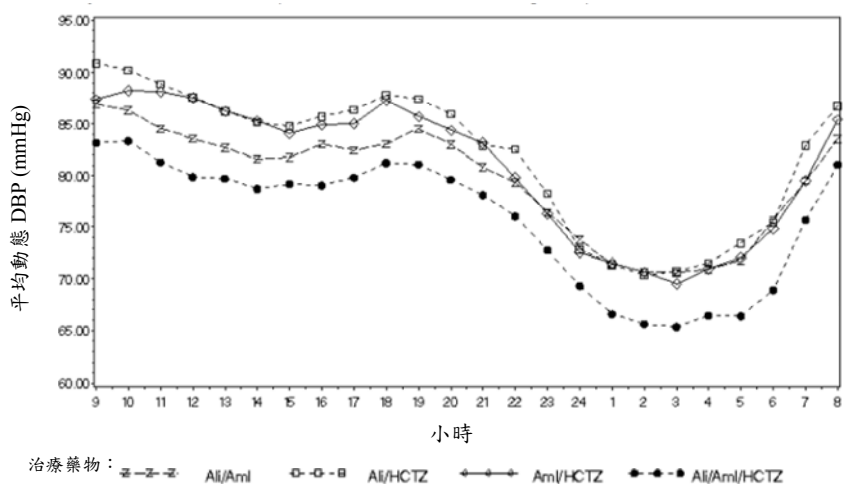
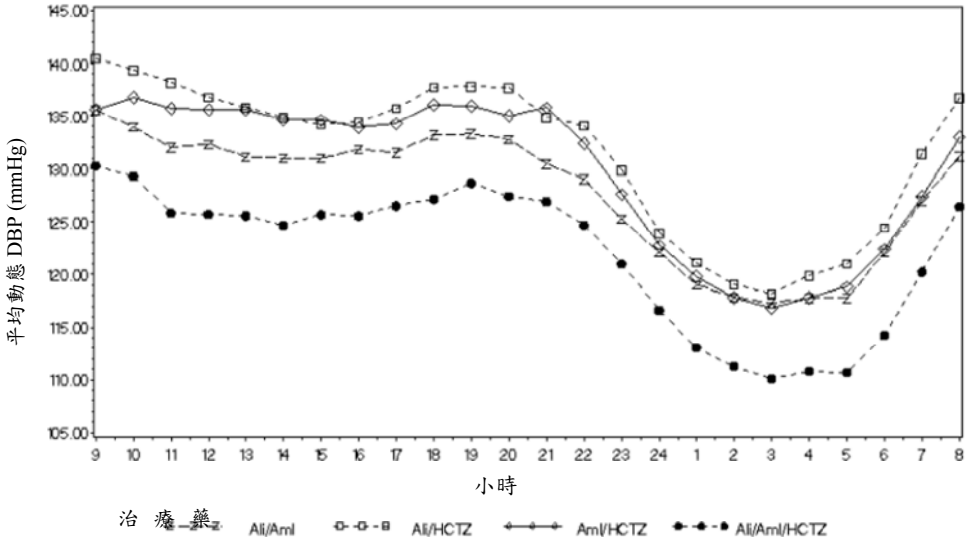


圖 6：在試驗終點時的平均活動收縮壓(依治療和小時數列出)



目前並無 Amturnide 三種成份合併治療錠劑的試驗證實可降低高血壓病患的心血管風險，但其中兩項成份 amlodipine 與 hydrochlorothiazide 已證實具有上述效益。

13.2 Aliskiren 用於接受 ARB 或 ACEI 治療的糖尿病病患(ALTITUDE 試驗)

將罹患腎臟疾病(定義為有白蛋白尿或 GFR 下降)的糖尿病病患隨機分配至接受每日服用 300 mg aliskiren (n = 4283)或安慰劑(n = 4296)。所有病患均接受 ARB 或 ACEI 背景療法。主要療效結果為第一次出現主要複合性評估指標事件的時間，其中包含心血管死亡、成功獲救的猝死、非致命性心肌梗塞、非致命性中風、因心臟衰竭導致非預期住院、末期腎臟疾病發作、腎衰亡以及血清肌酸酐濃度為基準點的兩倍且持續至少 1 個月。進行約 27 個月的追蹤(中位數)後，試驗因缺乏療效而提前終止。接受 aliskiren 治療病患的腎功能不全、低血壓及高血鉀症風險會高於接受安慰劑治療的病患，如下表所示。

表 4：ALTITUDE 試驗中特定不良事件的發生率

	Aliskiren N = 4283		安慰劑 N = 4296	
	嚴重不良反應*(%)	不良事件(%)	嚴重不良反應*(%)	不良事件(%)
腎功能不全†	4.7	12.4	3.3	10.4
低血壓††	2.0	18.6	1.7	14.8
高血鉀症†††	1.1	36.9	0.3	27.1

†腎衰竭、急性腎衰竭、慢性腎衰竭、腎功能不全

††暈眩、姿勢性暈眩、低血壓、體位性低血壓、接近暈厥狀態、暈厥

†††有鑑於接受雙重 RAAS 療法之腎功能不全病患的各種不同基準點鉀離子濃度，由試驗主持人判定是否將高血鉀症通報為不良事件。

*嚴重不良事件(SAE)的定義為：會導致持續或嚴重殘疾/失能、造成先天性異常/先天缺陷、必須住院或延長住院時間，或具醫學顯著性(即，會對病患造成傷害或可能需要進行醫療或手術介入，以預防上述結果之一的事件)的致命性或危及生命事件。

接受 aliskiren 治療病患的中風(aliskiren 的 2.7%相較於安慰劑的 2.0%)與死亡(aliskiren 的 6.9%相較於安慰劑的 6.4%)風險數據亦較高。

14 供應/貯存與處置方式

錠劑為中凸狀卵形外觀、斜邊、外包薄膜，含下列劑量與包裝：

Aliskiren/Amlodipine/HCTZ (mg)	顏色	凹凸印刷 第 1 面/第 2 面
150/5/12.5	紫羅蘭白色	YIY/NVR
300/5/12.5	淡粉紅色	LIL/NVR
300/5/25	淺橘棕色	OIO/NVR
300/10/12.5	淡紅色	UIU/NVR
300/10/25	棕色	VIV/NVR

貯存

參閱外盒；置於原包裝盒中，可允許短時間貯於 15～30°C (59～86°F)。

避免高溫及潮濕環境。

裝在原始包裝內丟棄。

製造廠

製造廠：Novartis Pharma Stein AG

廠　址：Schaffhauserstrasse, CH-4332 Stein, Switzerland

藥　商：台灣諾華股份有限公司

地　址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

FDA PI: Sep 2012

IPL: 05 Jan 2016

MOHW announced: 1041408303A/B

TWI-040816