

力安穩 膜衣錠 5/160/12.5毫克

Exforge HCT Film Coated Tablets 5/160/12.5 mg

衛署藥輸字 第 025419 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-02-10

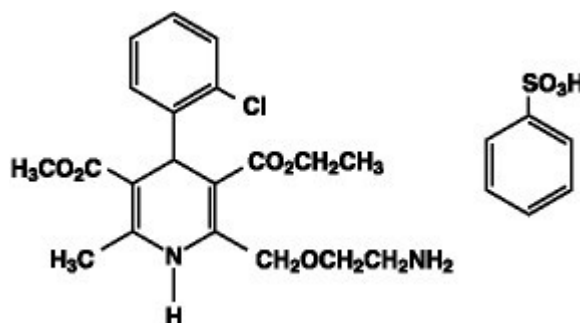
警語：孕婦應避免使用本藥品

發現懷孕時，應儘早停止使用Exforge HCT。直接作用在腎素-血管收縮素系統的藥物會造成發育中胎兒的傷害或死亡 [請參見「警語及注意事項」]。

1 性狀

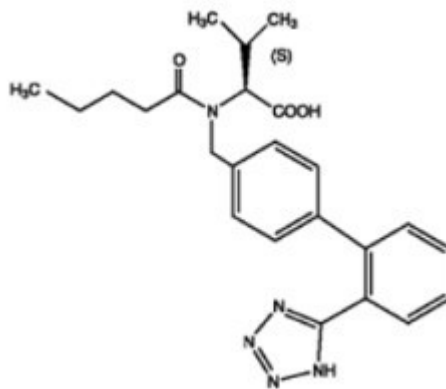
Exforge HCT是固定劑量的Amlodipine、Valsartan和Hydrochlorothiazide合併藥物。

Exforge HCT含有Amlodipine的Besylate鹽，它是一種Dihydropyridine類的鈣離子通道阻斷劑 (CCB)。Amlodipine besylate (美國藥典(USP)等級) 是一種白色到淡黃色的結晶性粉劑，可微溶於水，且幾乎不溶於酒精。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



它的實驗式為 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$ ，分子量為567.1。

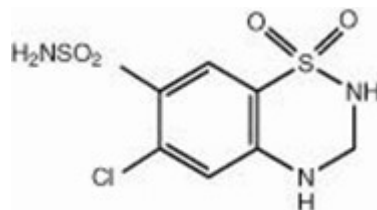
Valsartan (美國藥典(USP)等級) 是一種非胜肽類、口服活性的血管收縮素II拮抗劑，可作用於AT1受體亞型。Valsartan是一種白色到接近白色的微細粉劑，可溶解於乙醚和甲醇中，且可稍微溶解於水中。Valsartan的化學名稱爲N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) [1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine；結構式為



它的實驗式為 $C_{24}H_{29}N_5O_3$ ，分子量為435.5。

Hydrochlorothiazide (美國藥典(USP)等級) 為白色或近白色、幾近無味的結晶粉末。微溶於水；溶於氫氧化鈉溶液、正丁胺和二甲基醯胺；幾乎不溶於甲醇；不溶於乙醚、氯仿和稀釋的礦物質酸。Hydrochlorothiazide之化學名為6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide。

Hydrochlorothiazide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



1.1 有效成分及含量

Exforge HCT膜衣錠係以Amlodipine besylate、Valsartan和Hydrochlorothiazide進行配藥的複方製劑，口服使用，共有5種劑量強度，包括：5/160/12.5 mg、10/160/12.5 mg、5/160/25 mg、10/160/25 mg和10/320/25 mg Amlodipine besylate/Valsartan/Hydrochlorothiazide。

1.2 賦形劑

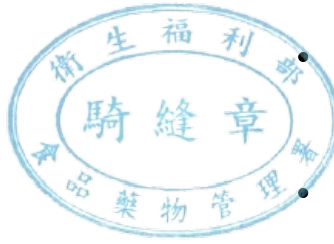
各種強度之錠劑的非活性成分為微晶纖維素、交聯聚維酮、膠質二氧化矽、硬脂酸鎂、羥丙甲纖維素、聚乙二醇4000和滑石。此外，5/160/12.5 mg錠劑含二氧化鈦，10/160/12.5 mg錠劑含二氧化鈦和黃色與紅色氧化鐵，5/160/25 mg錠劑含二氧化鈦和黃色氧化鐵，10/160/25 mg和10/320/25 mg錠劑均含黃色氧化鐵。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

- 5 mg amlodipine/160 mg valsartan/12.5 mg hydrochlorothiazide錠劑 - 白色、無標記膜衣錠、卵形、雙凸面、邊緣斜切、一面印有「NVR」，另一面印有「VCL」。



- 10 mg amlodipine/160 mg valsartan/12.5 mg hydrochlorothiazide錠劑 - 淡黃色、無標記膜衣錠、卵形、雙凸面、邊緣斜切、一面印有「NVR」，另一面印有「VDL」。
- 5 mg amlodipine/160 mg valsartan/25 mg hydrochlorothiazide錠劑 - 黃色、無標記膜衣錠、卵形、雙凸面、邊緣斜切、一面印有「NVR」，另一面印有「VEL」。
- 10 mg amlodipine/160 mg valsartan/25 mg hydrochlorothiazide錠劑 - 棕黃色、無標記膜衣錠、卵形、雙凸面、邊緣斜切、一面印有「NVR」，另一面印有「VHL」。

2 適應症

Exforge HCT (Amlodipine、Valsartan、Hydrochlorothiazide) 適用於高血壓治療。本品適用於以Amlodipine、Valsartan、Hydrochlorothiazide其中兩種成分合併治療，仍無法有效控制血壓之高血壓病人。

此固定劑量的複方製劑，並不適用於高血壓的初始治療 [請見「用法及用量」]。

3 用法及用量

3.1 用法用量

每日用藥一次。劑量可在兩週後增加。在改變劑量後兩週內即可達Exforge HCT最大抗壓效果。Exforge HCT最高建議劑量為10/320/25毫克。

Exforge HCT可以搭配食物或不搭配食物一起服用。

力安穩膜衣錠無法分割成相同劑量。

某些劑量和劑型可能僅提供部分國家使用。

3.3 特殊族群用法用量

老年族群(大於等於65歲)

老年病人不需調整起始劑量，但應考慮從最低可取得之amlodipine劑量開始治療。

兒童族群(小於18歲)

尚未確認對兒童病人的安全性和療效，不建議使用於此族群病人。

腎功能不全

若病人的血清肌酸酐廓清率 >30 mL/min，則一般Exforge HCT的治療可持續下去。患有較嚴重的腎功能不全病人，應服用亨利氏環利尿劑而非Thiazides類藥物，因此並不建議使用Exforge HCT [請參見「警語及注意事項—腎功能不全」]。

肝功能不全

嚴重肝功能不全病人應避免使用Exforge HCT。肝功能不全程度較輕微的病人，應監控是否有肝功能或腎功能惡化及不良反應。肝功能不全及膽道阻塞病人使用時應謹慎小心，應考慮從最低可取得之amlodipine劑量開始治療。

4 禁忌

由於Exforge HCT含有Hydrochlorothiazide成份，因此Exforge HCT禁用於無尿症或對磺胺類衍生藥物過敏之病人。

懷孕 [請參見「特殊族群注意事項—懷孕、哺乳、有生育能力的女性與男性」部分]。

合併使用本品及含aliskiren成分藥品於糖尿病人或腎功能不全病人 ($\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 胎兒毒性

妊娠安全分類D

懷孕女性在使用Exforge HCT時會造成胎兒傷害。若在懷孕期間使用此藥物，或若病人在服用藥物期間懷孕，應告知病人此藥物對胎兒的潛在危害。

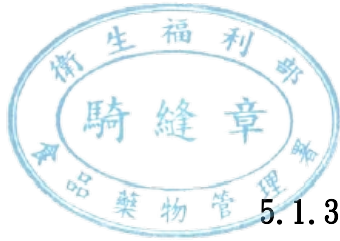
懷孕時使用直接作用於腎素血管收縮素系統的藥物時，會造成胎兒和新生兒的發病和死亡。在許多發表案例中可發現，在懷孕第二和第三期服用ACE抑制劑與胎兒及新生兒損傷有關，包含低血壓、新生兒頭骨發育不全、無尿症、可逆或不可逆的腎衰竭和死亡 [請參閱「特殊族群注意事項」]。

5.1.2 低血壓或缺乏體液或鹽份的病人

在一項針對中度至嚴重無併發症高血壓病人的對照試驗中，觀察到接受最高劑量Exforge HCT (10/320/25 mg) 治療的病人中有1.7%發生血壓過低(包括姿勢性低血壓)，而接受Valsartan/HCTZ (320/25 mg) 病人為1.8%，接受Amlodipine/Valsartan (10/320 mg) 病人為0.4%，接受HCTZ/Amlodipine (25/10 mg) 病人為0.2%。在腎素-血管收縮素系統活化的病人中(例如使用高劑量利尿劑而耗盡體液或鹽分的病人)，可能會在使用血管收縮素受體阻斷劑的病人中，出現有症狀的低血壓。在使用Exforge HCT前，應先矯治此病症，否則應於嚴密醫療監控下開始治療。

目前尚未針對有心臟衰竭、最近出現心肌梗塞、手術或洗腎的病人進行Exforge HCT試驗。提供Valsartan給患有心臟衰竭或心肌梗塞後的病人，普遍會減低其血壓，但如果遵循劑量指示下使用藥物，通常並不需要因為有症狀的低血壓而終止治療。在心臟衰竭病人的對照試驗中，使用Valsartan治療之病人中的低血壓發生率為5.5%，相較於使用安慰劑治療之病人的1.8%。在急性心肌梗塞Valsartan試驗 (VALIANT) 中，各有1.4%使用Valsartan治療的病人以及0.8%使用Captopril治療的心肌梗塞後病人，因為低血壓而終止治療。

因為Amlodipine造成的血管擴張作用為漸進性的，很少在口服使用後觀察到急性低血壓。患有主動脈瓣或二尖瓣狹窄或阻塞性肥厚心肌症之病人，不宜開始Exforge HCT治療。



如果使用Exforge HCT的病人出現低血壓，應讓病人仰臥，如果有需要，應靜脈注射正常濃度的生理食鹽水。暫時性的低血壓反應並非繼續治療的禁忌症，通常在穩定血壓後，可以繼續治療。

5.1.3 心絞痛和/或心肌梗塞增加

在罕見狀況下，病人（尤其是患有重度阻塞性冠狀動脈疾病者）可能有心絞痛或急性心肌梗塞發作頻率增加、持續時間和/或嚴重度升高的紀錄。尚不明白此作用的機轉為何。

5.1.4 腎功能不全

抑制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。腎功能受到腎素血管收縮素系統作用影響的病人（例如：腎動脈狹窄、慢性腎臟疾病、嚴重鬱血性心衰竭或體液缺乏等病人）使用Exforge HCT時，可能有較高的急性腎衰竭風險。應定期監測這些病人的腎功能。若病人在Exforge HCT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。

避免併用aliskiren與Exforge HCT於中度以上腎功能不全的病人（GFR<60 ml/min）。

腎臟移植病人

目前未有腎臟移植病人使用Exforge HCT的臨床經驗。

5.1.5 心臟衰竭

目前尚未針對有心臟衰竭的病人進行Exforge HCT試驗。

Amlodipine的研究：一般來說，在使用鈣離子通道阻斷劑應進行緊密監控，包括緊密追加體液狀態、電解質、腎功能以及心衰竭病人的血壓。曾在以安慰劑為對照組的試驗中，研究1,153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）和利尿劑的病人身上，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類心臟衰竭病人身上，進行Amlodipine和安慰劑的比較。在這些試驗中，以運動耐力、NYHA分類、症狀或左心室射出分率（LVEF）的測量值為基礎，並無心臟衰竭惡化的證據。

Valsartan的研究：某些使用Valsartan的心臟衰竭病人，曾出現血中尿素氮、血清肌酐和鉀離子濃度上升。這些作用通常為輕度且暫時性的，且較容易發生在之前即患有腎功能不全的病人身上。可能需要減低劑量和/或終止使用利尿劑和/或Valsartan。在Valsartan心臟衰竭試驗中，93%同步使用血管收縮素轉化酶抑制劑的病人，因肌酐或鉀離子濃度上升而終止治療（Valsartan的1.0%相較於安慰劑的0.2%）。在急性



心肌梗塞Valsartan試驗 (VALIANT) 中，各有1.1%使用Valsartan治療的病人以及0.8%使用Captopril治療的病人，因各種腎功能不全而終止治療。對患有心臟衰竭或心肌梗塞後之病人進行的評估，必須涵蓋腎功能評估在內。

心臟衰竭/心肌梗塞後病人

整體而言，鈣離子阻斷劑（包括amlodipine）應小心使用於嚴重充血性心臟衰竭病人（NYHA第III/IV類）。

對於腎功能運作可能仰賴「腎素-血管收縮素-醛固酮系統（RAAS）」的病人（例如：患有重度充血性心臟衰竭者），採取血管收縮素轉換酶抑制劑或是血管收縮素受體拮抗劑治療後，可能導致少尿症和/或漸進性氮血症，且在罕見情況下可能引發急性腎衰竭和/或死亡。

5.1.6 過敏反應

對Hydrochlorothiazide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人，但比較有可能發生在有此病史的病人身上。

5.1.7 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。

5.1.8 與鋰鹽的交互作用

通常鋰鹽不應與Thiazides併用 [請參見「交互作用」]。

5.1.9 電解質和代謝不平衡

Amlodipine - Valsartan - Hydrochlorothiazide

在一項針對中度至嚴重高血壓病人的Exforge HCT對照試驗中，接受最高劑量Exforge HCT (10/320/25 mg)時，於基期後任何時間低血鉀症（血清鉀濃度 < 3.5 mEq/L）發生率為10%，而HCTZ/Amlodipine (25/10 mg) 組為25%，Valsartan/HCTZ (320/25 mg) 組為7%，

Amlodipine/Valsartan (10/320 mg) 組為3%。在Exforge HCT組和HCTZ/Amlodipine組各有一位病人(0.2%)因為低血鉀症不良反應而停止治療。Exforge HCT組的高血鉀症（血清鉀濃度 > 5.7 mEq/L）發生率為0.4%，而其他以兩種藥物合併療法的發生率為0.2 ~ 0.7%。若使用Exforge HCT且有例如腎功能、其他藥物或先前有電解質不平衡病史等等因子，應定期監控血清電解質。

在Exforge HCT的對照試驗中，在許多病人中Valsartan 320 mg及Hydrochlorothiazide 25 mg對血清鉀的相反效果約略正好彼此平衡。在其他病人中，其中一種藥物的效果可能較為顯著。應以適當的時間間隔定期測定血清電解質的濃度，以偵測出可能的電解質失衡。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide類藥物可能會引起低血鉀及低血鈉症狀。低血鎂可能會造成低血鉀，且即使補充鉀也難以治療。抑制腎素血管收縮素系



統的藥物可能會造成高血鉀症狀。應定期監測血清電解質。

若低血鉀伴隨臨床症狀發生（例如：肌肉無力、輕癱或心電圖[ECG]變化），則應停用Exforge HCT。在開始給予thiazides類藥物前，建議先治療低血鉀及任何伴隨發生的低血鎂症狀。

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，以及使易感性病人發生痛風。

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。對高血鈣病人使用Exforge HCT時，應監測鈣離子濃度。

5.1.10 一般性

過敏體質及氣喘病人較可能對Hydrochlorothiazide產生過敏性反應。

5.1.11 脈絡膜積水、急性近視與續發性隅角閉鎖型青光眼

Hydrochlorothiazide是一種磺胺類或其衍生物藥物，會引起特異體質反應，導致脈絡膜積水伴隨視野缺損、急性短暫近視與急性隅角閉鎖型青光眼，症狀包括急遽的視力下降或眼部疼痛，通常發生在開始用藥後數小時至一週內。急性隅角閉鎖型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失，主要治療方式為儘快停止使用

Hydrochlorothiazide。若仍未能有效控制眼壓，可能即需考慮立即尋求醫療或手術程序。引發急性隅角閉鎖型青光眼的風險因子，包括曾使用磺胺類或青黴素等藥物發生過敏之病史。

5.1.12 血管性水腫

病人接受valsartan治療後曾出現血管性水腫（包括喉部及聲門腫脹），並導致呼吸道阻塞和/或臉部、嘴唇、咽部和/或舌頭腫脹。這些病人中有某些先前曾於使用其他藥物（包括血管收縮素轉換酶抑制劑）後出現血管性水腫。對於出現血管性水腫的病人，應立即停用Exforge HCT，並且不宜再次施用。

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

有證據顯示，合併使用ACEIs、ARBs或含aliskiren成分藥品會增加低血壓、高鉀血症及腎功能下降（包括急性腎衰竭）之風險，故不建議合併使用ACEIs、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。ACEIs及ARBs不應合併使用於糖尿病腎病變病人。

5.1.14 非黑色素瘤皮膚癌



根據丹麥國家癌症登記資料庫的兩項流行病學試驗，觀察到罹患非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)[基底細胞癌(BCC)和鱗狀細胞癌(SCC)]的風險隨著hydrochlorothiazide累積暴露劑量而增加。隨著長期使用，NMSC的風險似乎會增加[請參見「藥理特性」部分]。Hydrochlorothiazide的光敏感作用可能是NMSC的可能機制。

因此處方本藥品時應告知病人相關風險，建議定期檢查皮膚是否有新的病變，並及時通報您的處方醫師任何可疑的皮膚病變。應建議病人採取可能的預防措施，例如有限的陽光照射和暴露在陽光下時進行充分保護，盡量減少罹患皮膚癌的風險。必要時請皮膚科醫師檢查可疑的皮膚病變，可能包括切片的組織學檢查。對於先前曾罹患NMSC的病人，也可能需要重新考慮hydrochlorothiazide之使用[請參見「副作用/不良反應」部分]。

5.1.15 光過敏

曾有使用thiazide類利尿劑而發生外露部位皮膚紅疹（光線敏感症）的案例。如果發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

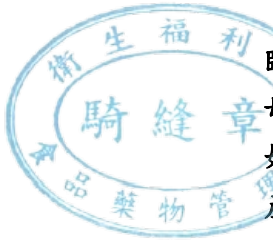
妊娠安全分類D

風險摘要

懷孕期間不得使用任何直接作用於RAAS的藥物，如Exforge HCT。

在懷孕第二階段和第三階段使用直接作用於腎素-血管收縮素系統的藥物時，會降低胎兒的腎功能並造成胎兒和新生兒的發病和死亡。羊水過少可能與胎兒肺發育不全及骨骼變形有關。新生兒潛在的副作用包括顱骨發育不全、無尿、低血壓、腎功能衰竭和死亡。發現懷孕時，應儘早停止使用Exforge HCT。這些不良後果通常與在懷孕的第二和第三孕期使用這些藥物有關。大部分流行病學研究顯示，在懷孕第一階段使用抗高血壓藥物與使用影響腎素-血管收縮素系統的降壓藥物對胎兒異常沒有差別。懷孕期間對患有高血壓的孕婦的適當醫療對母親和胎兒是非常重要的。

在罕見案例中可能無法找到作用於腎素-血管收縮素系統的取代藥。應將此藥物對胎兒的潛在危害告知懷孕的母親，並執行一系列的超音波檢查，評估羊膜內的環境。如果觀察到羊水過少，應終止使用Exforge HCT，除非考量到母親的生命安全。取決於懷孕的週數，可進行胎兒的狀況檢測。然而，病人和醫師應警覺，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。曾在子宮內暴露於Exforge HCT的嬰兒，應密切觀察其是否出現低血壓、少尿症和高血鉀症[請參見「特殊族群注意事項—小兒」]。



臨床考量

母體和/或胚胎/胎兒之疾病相關風險

妊娠高血壓會增加子癲前症、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。高血壓會增加胎兒子宮內生長受限和子宮內死亡的風險。

胎兒/新生兒風險

懷孕第二和第三期使用影響腎素-血管收縮素系統藥物而羊水過少的孕婦，可能發生以下情況：胎兒腎功能降低導致無尿症和腎衰竭、胎兒肺發育不全、骨骼變形(包括頭顱發育不全)、低血壓和死亡。

如果意外暴露於ARB治療，應考慮進行適當的胎兒監測。

母親接受過ARB治療的嬰兒，應密切觀察其低血壓的發生。

動物資料

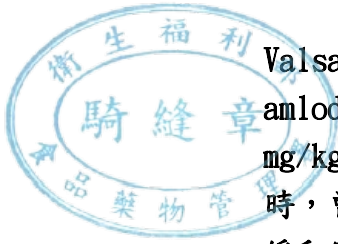
Valsartan：Valsartan口服劑量高達 200 mg/kg/day時，對雄性或雌性大鼠的繁殖表現並無不良作用，此劑量是以 mg/m^2 為單位，約為人類最高建議劑量的6倍(以口服劑量320 mg/day和 60 kg之病人進行換算)。在小鼠、大鼠和兔子的胚胎發育試驗中，觀察到與母體毒性相關的胎兒毒性在大鼠劑量為valsartan 600

mg/kg/day，此劑量是以 mg/m^2 為單位，約為人體最高建議劑量的18倍(以口服劑量320 mg/day 和 60 kg之病人，進行換算)，在兔子劑量為10 mg/kg/day，是以 mg/m^2 為單位，約為人體最高建議劑量的0.6倍(以口服劑量320 mg/day 和 60 kg之病人，進行換算)。在小鼠中劑量高達600 mg/kg/day，沒有證據顯示母體毒性或胎兒毒性，此劑量是以 mg/m^2 為單位，約為人體最高建議劑量的9倍(以口服劑量320 mg/day 和 60 kg之病人，進行換算)。

Hydrochlorothiazide：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，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）。開立直接作用於腎素血管收縮素系統藥物的健康照護專業人員，應告知具懷孕能力女性有關這些藥物在懷孕期間內的潛在風險。

Hydrochlorothiazide並無致畸作用，對生育和受孕沒有影響。在試驗的3種動物中，皆並未發現致畸的可能性。在大鼠的口服劑量為0、100、300和1000 mg/kg時，並無劑量相關的胎兒毒性。哺乳幼鼠體重增加量降低，歸因於hydrochlorothiazide的高劑量和利尿作用，後續則會影響泌乳量。

Amlodipine：在妊娠大鼠和兔子之各個重要器官發生階段中，以口服劑量高達 10 mg/kg/day amlodipine maleate治療時，並無證據具有致畸作用或其他胚胎/胎兒毒性。然而，子代大小明顯減少(約減少 50%)，且子宮內死亡情形明顯增加(約 5 倍)。已證明此劑量的 amlodipine maleate 會延長兔子的妊娠期和分娩時間。



Valsartan與amlodipine：在胚胎－胎兒的大鼠發育試驗中，使用口服劑量階層 amlodipine：valsartan為 5：80 mg/kg/day，amlodipine：valsartan為10：160 mg/kg/day，以及amlodipine：valsartan為20：320 mg/kg/day，以高劑量併用時，曾發現與治療有關的母體和胎兒影響(在出現顯著母體毒性時，觀察到發展遲緩和突變)。胚胎－胎兒的無不良反應劑量(NOEL)是amlodipine：valsartan為 10：160 mg/kg/day。該劑量分別相當於接受 MRHD (10/320 mg/60 kg)之人體全身暴露量的 4.3 倍與 2.7 倍。

6.2 哺乳

目前尚未知valsartan是否會分泌於人類的乳汁中。據通報，amlodipine會分泌於人類的乳汁中。嬰兒接受的母體劑量比例估計為3 - 7%的四分位距，最高為15%。Amlodipine對嬰兒的影響尚未知。

但Thiazide會分泌至人類的乳汁中，而Valsartan會分泌至大鼠的乳汁中。因為哺乳嬰兒有潛在不良反應，應考量藥物對母親的重要性來決定是否停止哺乳或停用藥物。

6.3 有生育能力的女性與男性

如同任何直接作用於RAAS的藥物，Exforge HCT不應用於計畫懷孕的女性。醫藥專業人員處方作用於RAAS的任何藥物時，應告知具生育能力的女性這些藥物在懷孕期間的潛在風險。

6.4 小兒

兒童病人使用Exforge HCT的安全性和療效目前尚未確立。

曾在子宮內暴露於Exforge HCT的嬰兒：

如果出現少尿症或低血壓，應直接支持血壓和腎血流灌注。可能需要以換血或血液透析作為逆轉低血壓和/或代替腎功能不全的方法。

6.5 老年人

在對照臨床試驗中，82位使用Exforge HCT治療的高血壓病人，其年齡 ≥65歲，並有13位 ≥75歲。Exforge HCT在此病人群中的療效和安全性並無整體性的差異，但無法排除某些老年人具有較高的敏感性。

6.6 肝功能不全

Amlodipine

Amlodipine主要由肝臟代謝，血漿排除半衰期($t_{1/2}$)在肝功能不全的病人身上為56小時。

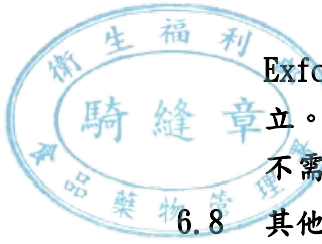
Valsartan

輕度至中度肝功能不全病人不需調整劑量。重度肝功能不全病人並無建議劑量。

Hydrochlorothiazide

使用利尿劑造成的體液和電解質平衡些微改變可能在患有肝功能不全或是惡化的肝臟疾病之病人，造成突發的肝昏迷。

6.7 腎功能不全



Exforge HCT對腎功能不全之病人 ($\text{CrCl} < 30 \text{ mL/min}$) 之安全性及有效性尚未建立。輕度 ($\text{CrCl} = 60\text{--}90 \text{ mL/min}$) 至中度 ($\text{CrCl} = 30\text{--}60 \text{ mL/min}$) 腎功能不全病人不需調整劑量。

6.8 其他族群

不孕

目前並無amlodipine, valsartan或hydrochlorothiazide對於人類生殖力影響之資訊。但在大鼠的試驗中, amlodipine, valsartan及hydrochlorothiazide皆無顯示對其生殖力的影響[請見「臨床前安全性資料」]。

7 交互作用

雖然已有針對Exforge HCT各個活性成分進行藥物交互作用研究, 但目前仍未有以Exforge HCT和其他藥物所進行的藥物交互作用研究。目前已有一項藥物動力學藥物-藥物交互作用試驗, 是針對3種藥物 (Exforge HCT) 併用和3組2種藥物併用, 進行潛在的藥物動力學交互作用研究, 結果未觀察到臨床相關交互作用。

Valsartan-hydrochlorothiazide

下列藥物則可能與Exforge HCT中之兩成份(valsartan與/或hydrochlorothiazide)產生藥物交互作用:

鋰鹽:當與ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑 (ARB)或 thiazides利尿劑合併使用時曾有血漿中鋰離子濃度可逆性地增加並產生毒性的報告。因thiazides利尿劑會降低腎臟鋰鹽清除率, 同時併用Exforge HCT可能會提高鋰中毒的危險性。所以建議在合併使用期間應仔細監測血液中鋰離子的濃度。

Amlodipine

下列藥物則可能與Exforge HCT中之amlodipine成份產生藥物交互作用:

在臨床試驗中, Amlodipine曾安全地和Thiazide利尿劑、 β 阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑、長效型硝酸鹽類、舌下硝酸甘油錠、Digoxin、Warfarin、非類固醇抗發炎藥物、抗生素和口服低血糖藥物合併使用。

Cimetidine: 同步使用Amlodipine和Cimetidine, 並不會改變Amlodipine的藥物動力學。

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。

氫氧化鎂和氫氧化鋁 (制酸劑): 氫氧化鎂和氫氧化鋁制酸劑和單一劑量Amlodipine併用時, 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: 同步使用多劑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同步使用Amlodipine和Digoxin，並不會改變Digoxin的血漿濃度或腎清除率。

Warfarin：同步使用Amlodipine和Warfarin，並不會改變Warfarin的凝血酶原反應時間。

Simvastatin：相較於單獨使用simvastatin，將多次給予10 mg amlodipine與80 mg simvastatin併用時，曾導致人體對simvastatin的暴露量增加77%。對於正在使用amlodipine的病人，建議應將simvastatin的劑量限制在每天20 mg。

CYP3A4抑制劑：患有高血壓的老年病人每天併用180 mg diltiazem和5 mg amlodipine後，曾導致人體對amlodipine的全身暴露量增加1.6倍。強效CYP3A4抑制劑（像是ketoconazole、itraconazole或ritonavir）可能比diltiazem造成更大幅度的amlodipine血漿濃度上升。因此，併用amlodipine與CYP3A4抑制劑時需特別小心。

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。對於併用amlodipine與CYP3A4誘導劑的病人，應監測是否具足夠的臨床效果（例如rifampicin、hypericum perforatum）。

Valsartan

下列藥物則可能與Exforge HCT中之valsartan成份產生藥物交互作用：

以ARBs、ACEIs或aliskiren達到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、高鉀血症及腎功能下降（包括急性腎衰竭）] 之發生率較高。避免併用aliskiren與Exforge HCT於中度以上腎功能不全的病人(GFR<60 ml/min)。對於第2型糖尿病病人，禁止將aliskiren與ARBs（包括valsartan），或ACEIs併用 [見「禁忌」]。

Valsartan同步使用Amlodipine、Atenolol、Cimetidine、Digoxin、Furosemide、Glyburide、Hydrochlorothiazide或Indomethacin時，並未觀察到顯著的藥物動力學交互作用。Valsartan-atenolol複方製劑可比任一成分更具抗高血壓作用，但降低心跳速率的程度並未比單獨使用Atenolol明顯。

在體外代謝試驗中，由於在CYP450代謝程度低，所以Valsartan應該沒有透過CYP450和其他併用藥物產生藥物交互作用[請參見「藥物動力學特性—Valsartan」]。

同步使用Valsartan和Warfarin並不會改變Valsartan的藥物動力學或Warfarin抗凝血特性的作用時程。

如同其他阻斷血管收縮素II或其作用的藥物，同步使用保鉀利尿劑（例如Spironolactone、Triamterene、Amiloride）、鉀離子補充品或含鉀代鹽，可能會增加血清鉀離子濃度，且在心臟衰竭病人中可能會增加血清肌酐酸。

非類固醇類抗發炎藥物（NSAID），包括選擇性COX-2抑制劑：當血管收縮素II拮抗劑與NSAID同時使用時，前者的抗高血壓效果可能會減弱。並且，在高齡、體液缺乏（包括正接受利尿劑治療者）或腎功能不全的病人中，併用血管收縮素II拮抗劑與NSAID可能會使腎功能惡化的風險升高。因此，在為接受Valsartan治療且併用NSAID的病人展開或修改治療時，建議監測病人的腎功能。

運輸蛋白（Transporter）：人類肝臟組織的體外試驗結果顯示，valsartan為肝臟吸收運



輸蛋白OATP1B1及肝臟排除運輸蛋白MRP2的受質。若併用吸收運輸蛋白抑制劑（如：rifampin、ciclosporin）或是排除運輸蛋白抑制劑（如：ritonavir），可能增加 valsartan 的全身藥物暴露量。

Hydrochlorothiazide

下列藥物則可能與Exforge HCT中之hydrochlorothiazide成份產生藥物交互作用：

酒精、Barbiturates或麻醉藥物：可能會發生姿勢性低血壓。

降血糖藥物（口服藥物和胰島素）：Thiazides可能會改變對葡萄糖的耐受性。可能需要調整降血糖藥物的劑量。

其它降血壓藥物：（潛在）加成果效。Thiazides會增強其他抗高血壓藥物（例如Guanethidine、Methyldopa、 β -阻斷劑、血管擴張劑、鈣離子通道阻斷劑、血管收縮素轉化酶（ACE）抑制劑、血管收縮素受體拮抗劑（ARB）以及直接腎素抑制劑（DRI））的抗高血壓作用。

離子交換樹脂：Thiazide類利尿劑（如：Hydrochlorothiazide）的吸收會受到陰離子交換樹脂（如Cholestyramine和Colestipol）的影響而減少。然而，錯開

Hydrochlorothiazide及樹脂的劑量（在投予樹脂的至少4小時前或4至6小時後投予hydrochlorothiazide），即可將此交互作用降至最低。

皮質類固醇、腎上腺皮質激素：嚴重電解質缺乏，尤其是低血鉀。

升壓胺（例如正腎上腺素）：可能會對升壓胺的反應降低，但不足以排除使用。

骨骼肌鬆弛劑、非極性藥物（例如Tubocurarine）：可能增加對肌肉鬆弛劑的反應。

非類固醇抗發炎藥物與選擇性COX-2抑制劑：在某些病人，服用非類固醇之抗發炎藥物（例如Salicylic acid 衍生物、Indomethacin）會降低亨利氏環、鉀缺乏和Thiazide利尿劑的利尿、利鈉和降血壓效果。同時若發生低血容量症可能會造成急性腎衰竭。

影響血中鉀離子濃度藥物：利尿劑的低鉀效果可能會因併用利鉀利尿劑、皮質類固醇、促腎上腺皮質激素（ACTH）、Amphotericin、Carbenoxolone、盤尼西林G、Salicylic acid衍生物或抗心律不整藥物而升高 [請參見「警語及注意事項」]。

影響血中鈉離子濃度藥物：利尿劑的低鈉效果可能會因併用如抗憂鬱藥物、抗精神病藥物、抗癲癇藥物等藥物而增強。長期投予這些藥物時應小心 [請參見「警語及注意事項」]。

毛地黃苷：Thiazide可能引起低血鉀危象或低血鎂危象等不良反應，而促使毛地黃引起心律不整發作 [請參見「警語及注意事項」]。

Allopurinol：與Thiazide利尿劑（包括Hydrochlorothiazide）併用可能會增加對Allopurinol產生過敏性反應的發生率。

Amantadine：與Thiazide利尿劑（包括Hydrochlorothiazide）併用可能會提高Amantadine引起不良反應的風險。

抗癌藥物（例如Cyclophosphamide、Methotrexate）：與Thiazide利尿劑併用可能會減低細胞毒性藥物的腎臟排除，並增強其骨髓抑制效果。

抗膽鹼藥物：抗膽鹼藥物（例如Atropine、Biperiden）可能會提高Thiazide類利尿劑的生體可用率，顯然是透過減慢腸胃蠕動及胃排空速率。相反的，促腸胃蠕動藥物（例如Cisapride）可能會降低Thiazide類利尿劑的生體可用率。

Vitamin D: Thiazide類利尿劑（包括Hydrochlorothiazide）與Vitamin D或鈣鹽併用可能會增強血清鈣離子濃度增加。

Ciclosporin: 與Ciclosporin併用可能增加高尿酸血症與痛風類併發症的風險。

鈣鹽: 與Thiazide利尿劑併用因增加腎小管對鈣離子再吸收，可能會導致高血鈣症。

Diazoxide: Thiazide利尿劑可能會增強Diazoxide的高血糖效果。

Methyldopa: 文獻中曾有併用Hydrochlorothiazide和Methyldopa時，發生溶血性貧血的報告。

升壓胺類: Hydrochlorothiazide可能會降低對升壓胺類（例如正腎上腺素）的反應。此效果的臨床顯著程度目前還不確定，且不足以排除升壓胺類的使用。

Carbamazepine: 可能會造成症狀性低血鈉症。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

臨床試驗經驗

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，且可能無法反應臨床實務中觀察到的比率。

在Exforge HCT的對照試驗中，只有評估最高劑量(10/320/25 mg)，安全性數據是來自582位高血壓病人。不良反應一般為輕度且暫時性的，只有相當少數的案例需終止治療。

男性與女性、年輕 (< 65歲) 和年長 (≥ 65歲) 病人以及黑人與白人病人的整體不良反應率相似。在一項活性對照臨床試驗中，接受Exforge HCT 10/320/25 mg治療的病人中有4.0%由於不良反應而停藥，而接受Valsartan/HCTZ 320/25 mg治療的病人為2.9%，接受Amlodipine/Valsartan 10/320 mg治療的病人為1.6%，接受HCTZ/Amlodipine 25/10 mg治療的病人為3.4%。以Exforge HCT進行治療時，最常見的停藥理由為頭暈 (1.0 %) 和低血壓 (0.7 %)。

活性藥物對照臨床試驗中，接受Exforge HCT治療病人最常見的不良反應（至少2%）列於下表：

編碼用辭	Aml/Va1/HCTZ 10/320/25 mg N=582 n (%)	Val/HCTZ 320/25 mg N=559 n (%)	Aml/Va1 10/320 mg N=566 n (%)	HCTZ/Aml 25/10 mg N=561 n (%)
暈眩	48 (8.2)	40 (7.2)	14 (2.5)	23 (4.1)
水腫	38 (6.5)	8 (1.4)	65 (11.5)	63 (11.2)
頭痛	30 (5.2)	31 (5.5)	30 (5.3)	40 (7.1)
消化不良	13 (2.2)	5 (0.9)	6 (1.1)	2 (0.4)



疲勞	13 (2.2)	15 (2.7)	12 (2.1)	8 (1.4)
肌肉痙攣	13 (2.2)	7 (1.3)	7 (1.2)	5 (0.9)
背痛	12 (2.1)	13 (2.3)	5 (0.9)	12 (2.1)
噁心	12 (2.1)	7 (1.3)	10 (1.8)	12 (2.1)
鼻咽炎	12 (2.1)	13 (2.3)	13 (2.3)	12 (2.1)

在0.5%的病人身上，可觀察到直立姿勢性不良反應(姿勢性低血壓和姿勢性暈眩)。

下表為臨床試驗中使用Exforge治療之病人產生的其他不良反應 (>0.2%)。並無法判定這些反應是否與Exforge HCT具有因果關係。

心臟異常：心搏過速

耳朵和迷路疾患：眩暈、耳鳴

眼睛異常：視力模糊、脈絡膜積水(頻率未知)

胃腸道不適：腹瀉、上腹部疼痛、嘔吐、腹痛、牙痛、口乾、胃炎、痔瘡

全身性異常及注射部位症狀：衰弱、非心臟性胸痛、發寒、身體不適

感染及寄生蟲感染：上呼吸道感染、支氣管炎、流感、咽頭炎、牙齒膿瘍、病毒性腸胃炎、呼吸道感染、鼻炎、泌尿道感染

傷害、中毒和醫療處理併發症：背痛、挫傷、關節扭傷、手術疼痛

身體檢查：血中尿酸量增加、血中肌酸磷酸激酶增加、體重下降

代謝作用與營養疾患：低血鉀症、糖尿病、高血脂症、低血鈉症

肌肉骨骼、結締組織異常：四肢末端疼痛、關節痛、骨骼肌疼痛、肌肉無力、骨骼肌無力、骨骼肌僵硬、關節腫脹、頸部疼痛、骨關節炎、肌腱炎

神經系統異常：感覺異常、嗜睡、暈厥、腕隧道症候群、注意力不集中、姿勢性暈眩、味覺異常、頭部不適、昏睡、竇性頭痛、震顫

精神異常：焦慮、憂鬱、失眠

腎臟及泌尿系統異常：頻尿

生殖系統及乳房異常：勃起障礙

呼吸、胸部及縱膈異常：呼吸困難、鼻腔充血、咳嗽、咽喉痛

皮膚、皮下組織異常：搔癢、多汗症、夜間盜汗、皮疹

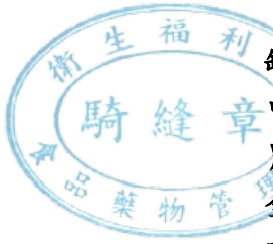
血管疾患：低血壓

在臨床試驗中，亦在零星個案身上觀察到下述臨床顯著不良反應：厭食、便秘、脫水、排尿困難、食慾增加、病毒感染。

Amlodipine

在美國和外國臨床試驗中，已針對超過11,000位病人，評估Amlodipine的安全性。在對照臨床試驗或開放性試驗或上市後經驗中，曾通報有< 1%但> 0.1%之病人產生、但上文未列出且不確定因果關係的其他不良反應：

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、顫抖

胃腸道：厭食、吞嚥困難、胰臟炎、齒齦增生

全身性：過敏反應、熱潮紅、身體不適、寒顫、體重增加

肌肉骨骼系統：關節病、肌肉痙攣

精神病學：性功能障礙（男性與女性）、神經質、噩夢、去人格化

皮膚與附屬器官：血管性水腫、多型性紅斑、紅疹、斑狀丘疹

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：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

針對接受Amlodipine治療的病人，通報頻率 $\leq 0.1\%$ 的不良反應包括：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、軟便、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，且無法與藥物或共病狀態進行區辨，例如心肌梗塞和心絞痛。

有關Amlodipine用於治療高血壓以外適應症時通報之不良反應，可參見完整處方資訊。

Valsartan

在臨床試驗中，已針對超過4,000位高血壓病人，評估Valsartan的安全性。在比較Valsartan和血管收縮素轉化酶抑制劑搭配或未搭配安慰劑的試驗中，血管收縮素轉化酶抑制劑組的乾咳發生率(7.9%)明顯高於使用Valsartan (2.6%) 或安慰劑(1.5%) 者。在一篇限於過去使用血管收縮素轉化酶抑制劑時曾出現乾咳之試驗中的129位病人，使用Valsartan、HCTZ或Lisinopril時的咳嗽發生率分別為20%、19%和69% ($p < 0.001$)。

在Valsartan的對照臨床試驗中，發生於 $> 0.2\%$ 之病人、且未列於上方的其他不良反應包括：

消化：脹氣

呼吸：鼻竇炎、咽喉炎

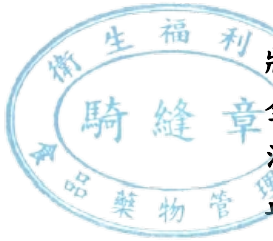
泌尿生殖器：陽萎

關於使用Valsartan於高血壓以外之適應症時的不良反應報告，可在Diovan的處方資訊中找到。

Hydrochlorothiazide

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

良性、惡性和未明示腫瘤(包括囊腫和息肉)：非黑色素瘤皮膚癌(基底細胞癌和鱗



狀細胞癌)[請參見「警語及注意事項」和「藥理特性」部分]

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
包含肺炎和肺水腫、過敏性休克反應

代謝：尿糖症、高尿酸血症

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

臨床實驗室檢測結果

來自Exforge HCT對照試驗中，比較Exforge HCT最高劑量為10/320/25 mg相對於2種藥物併用的最高劑量（即Valsartan/HCTZ 320/25 mg、Amlodipine/Valsartan 10/320 mg和HCTZ/Amlodipine 25/10 mg）臨床實驗室檢測結果。Exforge HCT成分的檢測結果則來自其他試驗。

肌酸酐：高血壓病人肌酸酐增加50%的發生比例方面，Exforge HCT組病人為2.1%，於Valsartan/HCTZ組病人為2.4%，Amlodipine/Valsartan組病人為0.7%，HCTZ/Amlodipine組病人為1.8%。

在心臟衰竭病人中，使用Valsartan治療之病人和使用安慰劑治療之病人，各有3.9%和0.9%，其肌酐濃度上升超過50%。在心肌梗塞後的病人中，使用Valsartan治療之病人和使用Captopril治療之病人，各有4.2%和3.4%，其肌酐濃度增為兩倍。

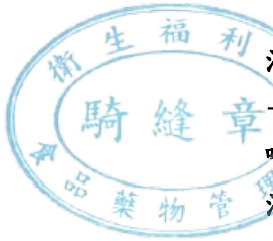
肝功能試驗：在接受Exforge HCT治療的病人身上，肝臟相關化學檢驗值偶爾會上升（超過150%）。

血中尿素氮（BUN）：針對高血壓病人所觀察到BUN增加50%的比例方面，接受Exforge HCT治療的病人其比例為30%，於Valsartan/HCTZ組病人為29%，Amlodipine/Valsartan組病人為15.8%，HCTZ/Amlodipine組病人為18.5%。大部份BUN值仍在正常範圍內。

在心臟衰竭病人中，使用Valsartan治療之病人和使用安慰劑治療之病人，各有17%和6%，其血中尿素氮濃度上升超過50%。

血清電解質（鉀）：針對高血壓病人所觀察到血清鉀濃度減少20%以上的發生率，相較於Valsartan/HCTZ組病人為3.3%，Amlodipine/Valsartan組病人為0.4%，HCTZ/Amlodipine組病人為19.3%，接受Exforge HCT治療病人比例為6.5%。觀察到鉀濃度增加20%的以上的發生率，相較於Valsartan/HCTZ組病人為2.4%，Amlodipine/Valsartan組病人為6.2%，HCTZ/Amlodipine組病人為2.2%，接受Exforge HCT治療的病人比例為3.5%。

針對心臟衰竭的病人，血清鉀濃度上升超過20%的以上的發生率，接受Valsartan



治療之病人和接受安慰劑治療之病人，各有10%和5.1% [請參見「警語及注意事項—電解質和代謝不平衡」]。

嗜中性白血球減少症：嗜中性白血球減少症 (< 1500/L) 的比例，接受Valsartan治療之病人和接受安慰劑治療之病人，各有1.9%和0.8%。

8.3 上市後經驗

下列之不良反應得知於上市後之經驗。因為這些自行通報不良反應是來自於大小不定的族群，因此無法確實估計其發生頻率或確立與藥物曝露的因果關係。

Amlodipine

有關Amlodipine，曾有少見的男性女乳症通報案例，且因果關係仍未確定。使用Amlodipine時，曾有黃疸和肝臟酵素上升（通常與膽汁鬱滯或肝炎相關）的報告，且某些案例嚴重到需要住院治療。

Valsartan

在Valsartan或Valsartan/Hydrochlorothiazide的上市後經驗中，曾有下列其他不良反應通報案例：

血液和淋巴：血小板減少症的報告非常罕見

過敏：血管性水腫的報告較為罕見

消化：肝臟酵素上升以及非常罕見的肝炎報告

腎：腎功能不全

臨床實驗室試驗：高血鉀症

皮膚：禿頭、皮炎皰瘡

血管性：血管炎

神經系統：暈厥

在使用血管收縮素II受體阻斷劑的病人中，曾有罕見的橫紋肌溶解案例報告。

Hydrochlorothiazide

在Hydrochlorothiazide的上市後經驗中，曾有下列其他不良反應通報案例：

急性腎衰竭、腎功能不全、再生不良性貧血、多形性紅斑、發熱、肌肉痙攣、無力、急性閉角型青光眼、骨髓造血功能衰竭、糖尿病控制惡化、低血鉀、血脂增高、低血鈉症、低血鎂症、高血鈣症、低氯性鹼中毒、陽痿、視力障礙。

在長期以thiazide類藥物治療的病人中，曾有少數高血鈣及低血磷病人的副甲狀腺出現病理學變化。如果發生高鈣血症，需進一步診斷評估。

9 過量

與人體有關的劑量過高資料，較為有限。藥物過量最可能的產生症狀為低血壓和心搏過速；刺激副交感(迷走)神經，會導致心搏過慢。萬一出現有症狀的低血壓，應給予支持療法。

Amlodipine

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。在狗身上使用相當於4 mg/kg以上之Amlodipine的單一口服劑量（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。

劑量過高預期可能會造成過度的周邊血管擴張與明顯的低血壓。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人；另一位病人(120 mg)則住院洗胃且血壓正常；第三位病人(105 mg)住院並出現低血壓(90/50 mmHg)，使用血漿擴張劑後血壓回復正常。曾有一名19個月大之男童意外使用30 mg之Amlodipine（約2 mg/kg）的藥物劑量過高案例記載。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。

如果發生大量劑量過高，應主動監控心臟和呼吸。且需時常測量血壓。萬一出現低血壓，應提供心血管功能支持，包括抬高肢體並審慎給予液體。如果對這些保守處置無反應，仍持續出現低血壓應考慮使用血管加壓劑（例如Phenylephrine），並留意循環血量和解尿情形。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，血液透析並無法發揮效用。

Valsartan

亦曾有意識下降、循環衰竭和休克的報告。

血液透析並不會將Valsartan從血漿中移除。

除了使用最高劑量時（以 mg/m^2 為單位，分別為最高人體建議劑量的60倍和31倍），大鼠會出現流涎症和腹瀉，以及狢猴會出現嘔吐外，在大鼠與狢猴身上分別使用劑量高達2000 mg/kg與1000 mg/kg之Valsartan，並無明顯可見的不良反應。（以口服劑量320 mg/day和60 kg重之病人，進行換算。）

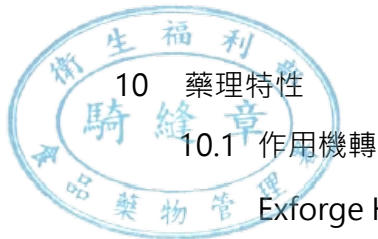
Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide被血液透析移除的程度尚未確定。病人身上最常觀察到的徵兆和症狀，是由於電解質缺乏（低血鉀、低血氯、低血鈉）和因過度利尿而造成的脫水所致。若有服用毛地黃，低血鉀可能使心律不整惡化。

小鼠和大鼠的Hydrochlorothiazide口服 LD_{50} 大於10 g/kg〔分別為人類最高建議劑量（單位 mg/m^2 ）的2000和4000倍；以體重60 kg病人口服劑量25 mg/day為假設去計算〕

Valsartan和Hydrochlorothiazide

在大鼠和狢猴中，Valsartan單一劑量分別達1524和762 mg/kg時與Hydrochlorothiazide劑量分別達476和238 mg/kg併用，耐受性極佳且無任何治療相關作用。這些在大鼠和狢猴中未有不良反應的劑量，Valsartan分別為人類最高建議劑量(MRHD) 46.5和23倍，且Hydrochlorothiazide分別為MRHD的188和113倍（單位 mg/m^2 ）。（以體重60 kg病人之Valsartan口服劑量320 mg/day，Hydrochlorothiazide口服劑量25 mg/day為假設去計算。）



Exforge HCT活性成份分別針對在3種參與血壓調節的不同機轉。具體來說，
Amlodipine阻斷鈣離子對心肌與血管平滑肌細胞收縮作用；Valsartan阻斷血管收縮素II對心肌、血管平滑肌、腎上腺和腎臟細胞的血管收縮和鈉滯留作用；
Hydrochlorothiazide直接促進腎臟中的鈉和氯離子的排泄，使血管內容積減少。下列分別對各個活性成分機轉作詳細說明。

Amlodipine

Amlodipine是一種二氫吡啶 (dihydropyridine) 鈣離子通道阻斷劑，可抑制鈣離子穿膜流入血管平滑肌和心肌。實驗資料顯示，Amlodipine可與二氫吡啶 (dihydropyridine) 和非二氫吡啶 (non-dihydropyridine) 結合處結合。心肌和平滑肌的收縮過程，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 ($pK_a = 8.6$)，其和鈣離子通道受體的動態交互作用特性為：其與受體的結合和解離速率是漸進性的，因而造成作用為漸進性。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。

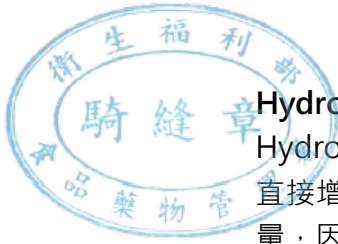
Valsartan

血管收縮素II係透過血管收縮素轉化酶 (ACE，激酶II) 的催化反應，從血管收縮素I轉化而來。血管收縮素II是腎素-血管收縮素系統主要的升血壓劑，其作用包括血管收縮、刺激醛固酮的合成與釋放，以及腎臟的鈉離子再吸收作用。Valsartan可藉由選擇性阻斷血管收縮素II與許多組織中 (例如血管平滑肌和腎上腺) 的AT1受體結合，而阻斷血管收縮劑和血管收縮素II的醛固酮分泌作用。因此，它的作用和血管收縮素II的合成路徑無關。

在許多組織中亦可發現AT2受體，但AT2和心血管的體內平衡，並無已知的關聯性。相對於AT2受體，Valsartan對AT1受體具有較高的親合性 (約為20,000倍)。以Valsartan阻斷AT1受體後增加的血漿中血管收縮素濃度，可能會刺激AT2受體的打開。實質上，Valsartan的主要代謝物並無活性，其對AT1受體的親和性約為Valsartan本身的200分之1。

以血管收縮素轉化酶抑制劑阻斷腎素-血管收縮素系統，意即抑制血管收縮素I進行血管收縮素II的生物合成作用，已被廣泛應用於高血壓的治療中。血管收縮素轉化酶抑制劑亦可抑制由血管收縮素轉化酶催化的緩激肽降解作用。因為Valsartan不會抑制血管收縮素轉化酶 (激酶II)，因此不會影響對於緩激肽的反應。此差異是否具有臨床關聯性仍然未知。Valsartan不會結合或阻斷其他已知對心血管調節具有重要性的賀爾蒙受體或離子通道。

阻斷血管收縮素II受體，可抑制血管收縮素II對腎素分泌的負調節回饋作用，但增加的血漿腎素活性和血管收縮素II血液濃度，並無法抵償Valsartan對血壓的作用。



Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide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的排除。Hydrochlorothiazide的利尿作用可間接降低血漿量，因而增加血漿腎素活性，增加醛固酮排除、增加尿液鉀的流失和降低血清鉀。腎素-醛固酮連結是由血管收縮素II參與調控，所以併用血管收縮素II受體拮抗劑，可逆轉和這些利尿劑有關的鉀流失。

Thiazide抗高血壓作用機轉仍屬未知。

10.2 藥效藥理特性

Exforge HCT顯示具有降血壓作用。Exforge HCT的3種成份 (Amlodipine、Valsartan、Hydrochlorothiazide)透過互補機制降低血壓，每種成份各作用在不同位置，阻斷不同有效路徑。每種成份的藥效動力學說明如下。尚未在高血壓以外的適應症中，對Exforge HCT進行研究。

Amlodipine

高血壓病人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，並未伴隨慢性投藥所帶來之明顯的心跳速率或血漿兒茶酚胺 (catecholamine) 濃度變化。雖然在慢性穩定心絞痛之病人中緊急靜脈注射Amlodipine，可減低動脈血壓並增加心跳速率，但是在長期口服Amlodipine的臨床試驗中，並未造成血壓正常之心絞痛病人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。在年輕和老年病人，血漿濃度與療效皆具有關聯性。Amlodipine的降血壓程度，亦與治療前的血壓上升幅度有關；因此，中度高血壓病人 (舒張壓105-114 mmHg) 比輕度高血壓病人 (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人中，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。

搭配其他鈣離子通道阻斷劑，使用Amlodipine治療之心室功能正常的病人，其休息和運動期間 (或起搏) 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。在血液動力學研究中，在動物和人體中使用治療劑量之Amlodipine時，藥物與負向收縮作用間並無關聯性，即使在人類身上同步使用β阻斷劑。然而，在正常或代償良好之心衰竭病人且明顯出現負向收縮作用的病人，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人身上，靜脈注射10 mg並不會明顯改變A-H和H-V傳導，以及起搏後的竇房結恢復時間。在使用Amlodipine並同步使用β阻斷劑的病人身上，亦可獲得相似的結果。在罹患高血壓或心絞痛之病人中同步使用Amlodipine和β阻斷劑的臨床研究中，並未觀察到心電圖參數的不良反應。在單獨針對心絞痛病人的臨床試驗中，Amlodipine療法並未改變心電圖的節段或產生較高度的房室阻斷。

有關Amlodipine除了治療高血壓以外的適應症，於完整處方開立資訊中說明。



Valsartan

Valsartan可抑制血管收縮素II輸注的升壓作用。口服80 mg的劑量，可抑制升壓作用，在高峰時可抑制約80%的效果，且約可持續30%的抑制效果達24小時。目前並無更大劑量之影響作用的資訊。

移除血管收縮素II的負回饋作用，可使血漿腎素升高2至3倍，並進而提升高血壓病人的血管收縮素II血漿濃度。使用Valsartan後可觀察到血漿醛固酮濃度輕微降低；對血清鉀的影響則非常小。

在穩定腎功能不全之高血壓病人以及腎血管高血壓病人的多重劑量研究中，Valsartan對於腎絲球過濾速率、過濾比率、肌酸酐清除率或腎血漿流量，並無顯著的臨床影響。在原發性高血壓病人中使用Valsartan，可明顯減低坐姿、仰臥姿和站姿收縮壓，通常不會或只會稍微隨姿勢變化而改變。

有關Valsartan除了治療高血壓以外的適應症，於完整處方開立資訊中說明。

Hydrochlorothiazide

口服Hydrochlorothiazide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。

非黑色素瘤皮膚癌

根據流行病學試驗的現有數據，觀察到HCTZ之累積劑量與NMSC具依賴性的關係。一項試驗分別包括71,533例BCC和8,629例SCC族群，以及相對之1,430,833和172,462例對照組族群。使用高HCTZ (累積 $\geq 50,000$ mg)與BCC之調整後勝算比(OR)為1.29 (95% CI: 1.23-1.35)以及SCC之調整後勝算比(OR)為3.98 (95% CI: 3.68-4.31)相關。BCC和SCC均觀察到明顯的累積劑量反應關係。另一項試驗顯示唇癌(SCC)與暴露於HCTZ之間可能有關係：使用風險集合抽樣策略將633例唇癌與63,067例對照族群相比。顯著的累積劑量-反應關係顯示，調整OR為2.1 (95% CI: 1.7-2.6)，在高使用時($\sim 25,000$ mg) OR增加至3.9 (3.0-4.9)，在最高累積劑量($\sim 100,000$ mg)時OR為7.7 (5.7-10.5)。例如：100,000 mg累積劑量相當於每日定量劑量為25 mg，使用超過10年[請參見「警語及注意事項」以及「副作用 / 不良反應」部分]。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌物質、致突變作用或生育能力障礙

Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide的研究：尚未有以此合併藥物進行的致癌性、致突變性或生殖研究。然而，曾分別單獨以Amlodipine、Valsartan和Hydrochlorothiazide進行這些研究。依據臨床前安全性和人體藥物動力學試驗，顯示這些成份之間未有任何毒理學方面明顯不良交互作用。

Amlodipine的研究：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60 kg病人為計算基礎。)

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。

在口服劑量高達10 mg Amlodipine/kg/day (以 mg/m^2 為單位，約為10倍的MRHD)之Amlodipine maleate的大鼠中 (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。

Valsartan的研究：並無證據顯示在飲食中使用濃度換算分別相當於160和200 mg/kg/day之Valsartan長達2年的小鼠和大鼠中，具有致癌性。在這些小鼠和大鼠中使用的劑量，分別為MRHD (320 mg/day)的2.4倍與6倍(以 mg/m^2 為單位)。(以60 kg病人為計算基礎。)

致突變性分析並未發現任何和Valsartan有關的基因或染色體作用。這些分析包括沙門氏桿菌和大腸桿菌的細菌致突變性試驗、中國倉鼠V79細胞的基因突變試驗、中國倉鼠卵巢細胞的細胞遺傳學試驗，以及大鼠微核試驗。

口服劑量高達200 mg/kg/day之Valsartan，對於公鼠或母鼠的繁殖表現並無不良作用。此劑量約為最高人體建議劑量的6倍 (以 mg/m^2 為單位)。

Hydrochlorothiazide的研究：國家毒理計畫 (NTP) 贊助的為期兩年的小鼠和大鼠餵食研究發現Hydrochlorothiazide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。然而NTP發現在公小鼠中可能有疑似的致肝癌毒性。

以Salmonella Typhimurium菌株TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537、和TA 1538進行Hydrochlorothiazide體外Ames致突變性試驗，並以中國倉鼠卵巢細胞 (CHO) 進行Hydrochlorothiazide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以及果蠅性聯隱性致死性狀基因進行體內試驗，均未發現基因毒性。在體外CHO同源染色體交換 (誘發突變) 和在小鼠淋巴瘤細胞 (突變性) 試驗，以及Aspergillus Nidulans染色體未分離試驗中，得到陽性的檢測結果。

在雄性和雌性小鼠和大鼠的生殖性試驗中，以餵食方式分別讓在交配前和懷孕期間小鼠和大鼠接觸劑量達100和4 mg/kg的Hydrochlorothiazide，結果顯示並未發生不良影響。在試驗中，小鼠和大鼠中使用的Hydrochlorothiazide劑量，分別為人類最高建議劑量的19和1.5倍 (單位以 mg/m^2 計算)。(以口服劑量25 mg/day和60 kg重之病人，進行換算。)

根據現有的實驗資料，並無證據顯示hydrochlorothiazide對大鼠和小鼠的致癌活性(小鼠肝細胞腫瘤僅見於接受高劑量的雄鼠；發病率並未超過以往在對照組觀察到的濃度)。曾在一系列體外和體內試驗系統中評估誘發突變的可能性。雖然在體外試驗中獲得部分正相關結果，但所有體內試驗都呈現沒有關聯性結果。口服hydrochlorothiazide治療後，hydrochlorothiazide可在體外和小鼠皮膚中增強UVA誘導的pyrimidine二聚體的形成。因此結論為，雖然hydrochlorothiazide可增強UVA光的遺傳毒性作用，但體內並無相關的誘變可能。

10.3.2 胚胎發育毒性

Amlodipine的研究：在妊娠大鼠和兔子之各個重要器官發生階段中，口服劑量高達10 mg的Amlodipine maleate (分別為最高人體建議劑量[MRHD]的10



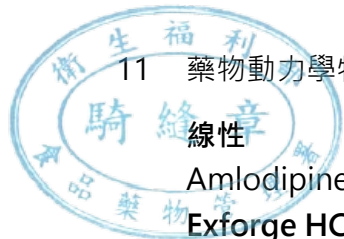
倍與20倍)，並無證據具有致畸作用或其他胚胎/胎兒毒性(以體重60 kg的病人為計算基礎)。在孕婦中並無適當且具有良好對照的研究。

Valsartan的研究：在妊娠小鼠和大鼠中使用口服劑量高達600 mg/kg/day之Valsartan，以及妊娠兔子使用口服劑量高達10 mg/kg/day之Valsartan的試驗中，並未觀察到致畸作用。然而，在器官發生期或妊娠後期和哺乳期間內，使用具母體毒性(體重增加量和食物攝取量降低)之口服劑量600 mg/kg/day Valsartan的大鼠試驗中，可觀察到顯著的胎兒體重、幼鼠出生體重、幼鼠存活率下降，以及輕微的發展延遲。在使用5和10 mg/kg/day劑量的兔子中，曾觀察到與母體毒性(致死率)有關的胎兒毒性(如再吸收、子代減少、流產和出生體重降低)。在小鼠、大鼠和兔子中未觀察到不良反應的劑量600、200與2 mg/kg/day，分別約為MRHD (320 mg/day) 的9倍、6倍與0.1倍(以 mg/m^2 為單位)。(以體重60 kg的病人為計算基礎。)

生殖毒性：一項大鼠生殖力試驗中，口服劑量高達200 mg/kg/day的valsartan，對雄性或雌性大鼠的繁殖表現並無不良作用，此劑量是以 mg/m^2 為單位，約為人體最高建議劑量的約6倍(以口服劑量320 mg/day和60 kg之病人，進行換算)。

Hydrochlorothiazide的研究：在國家毒理計畫贊助研究中，以強飼方式分別讓懷孕6至15天小鼠和大鼠服用劑量達3000和1000 mg/kg/day的Hydrochlorothiazide，結果顯示未有致畸胎毒性。在試驗中，小鼠和大鼠中使用的Hydrochlorothiazide劑量，分別為人類最高建議劑量的408和405倍(單位以 mg/m^2 計算)。(以口服劑量25 mg/day和60 kg重之病人進行換算)。

Valsartan和Hydrochlorothiazide的研究：分別將小鼠、大鼠或兔子進行口服Valsartan劑量達600、100和10 mg/kg/day併以Hydrochlorothiazide劑量達188、31和3 mg/kg/day的方式處理，結果未獲得致畸胎毒性的證據。這些在小鼠、大鼠和兔子未有致畸胎毒性的劑量中，Valsartan分別為人類最高建議劑量(MRHD)的9、3.5和0.5倍，而Hydrochlorothiazide分別為MRHD的38、13和2倍(單位以 mg/m^2 計算)。(以60 kg重病人之Valsartan口服劑量320 mg/day合併Hydrochlorothiazide口服劑量25 mg/day為假設去計算。)在以Valsartan/Hydrochlorothiazide劑量 $\geq 200/63 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 條件下處理大鼠，以及在Valsartan/Hydrochlorothiazide劑量10/3 mg/kg/day條件下處理兔子，曾觀察到與母體毒性有關的胎兒毒性。在大鼠中，胎兒毒性證據有仔鼠重下降，以及仔鼠胸骨片、椎骨、肋骨和/或腎乳突的變異。在兔子中，胎兒毒性證據包括後期再吸收數增加，並造成總吸收數、受精卵著床失敗數上升及活仔數下降。在小鼠、大鼠和兔子中，Valsartan/Hydrochlorothiazide未觀察到不良反應的劑量分別為600/188、100/31和3/1 mg/kg/day，其中，Valsartan劑量分別相當於MRHD的9、3和0.18倍，Hydrochlorothiazide劑量分別相當於MRHD的38、13和0.5倍(單位以 mg/m^2 計算)。(以60 kg重病人之Valsartan口服劑量320 mg/day合併Hydrochlorothiazide口服劑量25 mg/day為假設去計算。)



11 藥物動力學特性

線性

Amlodipine、valsartan及HCTZ呈現線性藥物動力學。

Exforge HCT

一般健康成人口服使用Exforge HCT後，Amlodipine、Valsartan和HCTZ分別在約6小時、3小時和2小時達到血漿最高濃度。Exforge HCT內的Amlodipine、Valsartan和HCTZ的吸收速率和程度，與單獨使用各藥物時相同。

Amlodipine

吸收：單獨使用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。食物不影響Amlodipine的生體可用率。

分佈：Amlodipine擬似分佈體積為21 L/kg。高血壓病人體內循環的Amlodipine，約93%與血漿蛋白結合。Amlodipine會穿過胎盤並分泌至母乳中。

生物轉換：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%的母系化合物和60%的代謝物會分泌至尿液中。

排除：Amlodipine從血漿中的排除為雙相的，而最終排除半衰期約為30 ~ 50小時。在每天連續使用Amlodipine的7到8天後，Amlodipine血漿濃度可達穩定狀態。10%的Amlodipine與60%的代謝物經由尿液排出。

Valsartan

吸收：單獨口服Valsartan後的2到4小時，可達到Valsartan的血漿最高濃度。絕對生體可用率約為25% (範圍從10% ~ 35%)。食物會使Valsartan的藥物暴露(以曲線下面積 [AUC] 測量)降低約40%，最大血漿濃度(Cmax)降低約50%，但用藥後8小時Valsartan在進食組和空腹組中的血漿濃度相似。然而，AUC的降低並未伴隨著臨床顯著的療效下降，因此Valsartan可伴隨食物使用，亦可空腹使用。

分佈：靜脈注射valsartan後，穩定狀態的分佈體積為17 L，意指Valsartan不會廣泛散佈於組織中。Valsartan可與血清蛋白高度結合(95%)，主要為血清白蛋白。

生物轉換：靜脈注射後，Valsartan具有雙指數的衰退動力學，且平均排除半衰期約為6小時。藥物回收主要為原型藥物，僅有約20%的劑量會以代謝物型式被回收。主要的代謝物為戊基4-羥基Valsartan，約佔劑量的9%。以重組CYP450酵素進行的體外代謝試驗，顯示CYP2C9異構酶負責戊基4-羥基Valsartan的生成。在臨床相關的Valsartan濃度下，不會抑制CYP450異構酶。因為代謝程度低，CYP450應無參與Valsartan和併用藥物藥物交互作用。

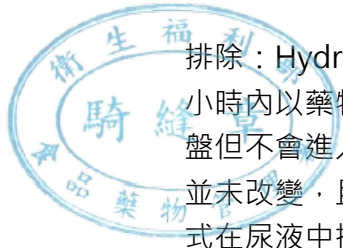
排除：Valsartan作為口服液使用時，主要會在糞便(約83%的劑量)和尿液(約13%的劑量)中回收。靜脈注射使用後，Valsartan的血漿清除率約為2 L/h，且腎清除率為0.62 L/h (約為總清除率的30%)。Valsartan的半衰期為6小時。

Hydrochlorothiazide

吸收：口服後，Hydrochlorothiazide的吸收迅速(最大血漿濃度時間 [Tmax] 約2小時)。平均AUC呈線性升高，且在療效範圍內具劑量比例性。曾有報告指出與食物併用時，Hydrochlorothiazide的全身生體可用率可能會較空腹狀態下提高，也可能降低。這些影響的幅度很小，臨床重要性也很低。口服投藥後，Hydrochlorothiazide的絕對生體可用率為70%。

分佈：通常是以雙指數衰減函數描述其分佈及排除動力學。擬分佈體積為4~8 L/kg。循環性Hydrochlorothiazide會與血清蛋白質 (40至70%) 結合，主要為血清白蛋白。

生物轉換：Hydrochlorothiazide主要以藥物原型排出。



排除：Hydrochlorothiazide不會被代謝但會由腎臟被快速排除。至少有61%的口服劑量在24小時內以藥物原型而排出。排除半衰期為5.8和18.9小時之間。Hydrochlorothiazide會穿過胎盤但不會進入血 - 腦障壁，也不會分泌到乳汁中。重複給藥下Hydrochlorothiazide的動力學並未改變，且每天1次給藥時僅有極微量的累積情形。超過95%的吸收劑量以原型化合物的形式在尿液中排除。

特殊族群

孩童

目前尚無孩童使用Exforge HCT的藥物動力學資料。

老年人

年輕與老年病人達到最高血中濃度時間相似。老年病人的Amlodipine清除率較低，並使濃度時間曲線下面積增加約40% ~ 60%，因而Amlodipine的初始劑量可能要較低。

相較於年輕人，老年人暴露至Valsartan的量 (以濃度時間曲線下面積測量之) 約高出70%，而半衰期約多出35%。並不需要調整劑量。

有限的資料指出，健康或高血壓之老年病人之Hydrochlorothiazide清除率皆相較年輕健康者低。

年輕及年老病人對於這三種成分耐受性良好，因此建議使用一般劑量。

性別

Valsartan的藥物動力學在男性與女性間並無顯著差異。

種族

尚無種族差異的藥物動力學資料。

腎功能不全

Amlodipine的藥動學並不會明顯受到腎功能不全影響。因此腎衰竭的病人可以使用一般的初始劑量。

腎功能(以肌酸酐清除率測量之)對Valsartan之暴露量(以濃度時間曲線下面積測量之)，在不同程度腎功能不全的病人，並無明顯的關聯性。因此，在輕度到中度腎功能不全的病人中，並不需要調整劑量。並未在重度腎功能不全(肌酸酐清除率 $\text{CrCl} < 10 \text{ mL/min}$)的病人中進行研究。血液透析並不會將Valsartan從血漿中移除。

在一項針對腎功能不全病人的試驗中，與腎功能正常病人 ($\text{CrCl} > 90 \text{ mL/min}$) 相比，輕度至中度腎損傷病人 ($30 < \text{CrCl} < 90 \text{ mL/min}$) 中，平均Hydrochlorothiazide排除半衰期幾乎加倍；重度腎損傷病人 ($\text{CrCl} \leq 30 \text{ mL/min}$) 則為三倍。[請參閱「特殊族群注意事項」]

肝功能不全

肝功能不全之病人的Amlodipine清除率較低，並使濃度時間曲線下面積增加約40% ~ 60%。

輕度到中度慢性肝臟疾病的病人，其Valsartan暴露量平均比健康志願者 (配對年齡、性別和體重) 高出2倍(以濃度時間曲線下面積測量之)。[請參見「特殊族群注意事項」]。

12 臨床試驗資料

在一項雙盲、活性對照組試驗中，針對高血壓病人，進行Exforge HCT研究。試驗中共有2,271位中度至重度高血壓 (平均基期收縮/舒張血壓為170/107 mmHg) 病人，接受

Amlodipine/Valsartan/HCTZ 10/320/25 mg、Valsartan/HCTZ 320/25 mg、

Amlodipine/Valsartan 10/320 mg或HCTZ/Amlodipine 25/10 mg治療。在試驗開始時，分配至2種藥物組的病人，接受較低劑量的治療組合，而分配至Exforge HCT組的病人，接受

160/12.5 mg的Valsartan/Hydrochlorothiazide。在1週後，將Exforge HCT病人劑量調至5/160/12.5 mg的Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide，而其他所有病人仍繼續接受起始劑量。在2週後，所有病人均調至完整治療劑量。其中55%病人為男性，14%為65歲以上，72%為高加索人種，17%為黑人。

在第8週時，相較於其它的3組2種成份治療組，3種成份合併治療組有較大的血壓下降量 (舒張壓和收縮壓下降量均為 $p < 0.0001$)。Exforge HCT組的收縮壓/舒張壓減少量，較Valsartan/HCTZ組多7.6/5.0 mmHg，較Amlodipine/Valsartan多6.2/3.3 mmHg，較Amlodipine/HCTZ組多8.2/5.3 mmHg (請見圖1)。在使用Exforge HCT最高劑量後2週，即可達到完整降血壓作用 (請見圖2與圖3)。由於本樞紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖1、2和3顯示的治療作用中包含的安慰劑效應大小未知。

相較於其它的3組2種成份治療組 (45至54%)，Exforge HCT治療下達到血壓 (BP) 控制 ($<140/90$ mmHg)的病人比例較高 (71%) 且達統計顯著性。

曾針對268位病人的次組進行動態血壓監測試驗。觀察到3種藥物合併治療的24小時收縮壓和舒張壓降低效果，明顯優於Valsartan/HCTZ、Valsartan/Amlodipine及HCTZ/Amlodipine，且達臨床及統計顯著性。在對照雙盲試驗中，年齡、性別及種族對於Exforge HCT並無顯著影響。

圖1：試驗終點時的平均血壓下降量

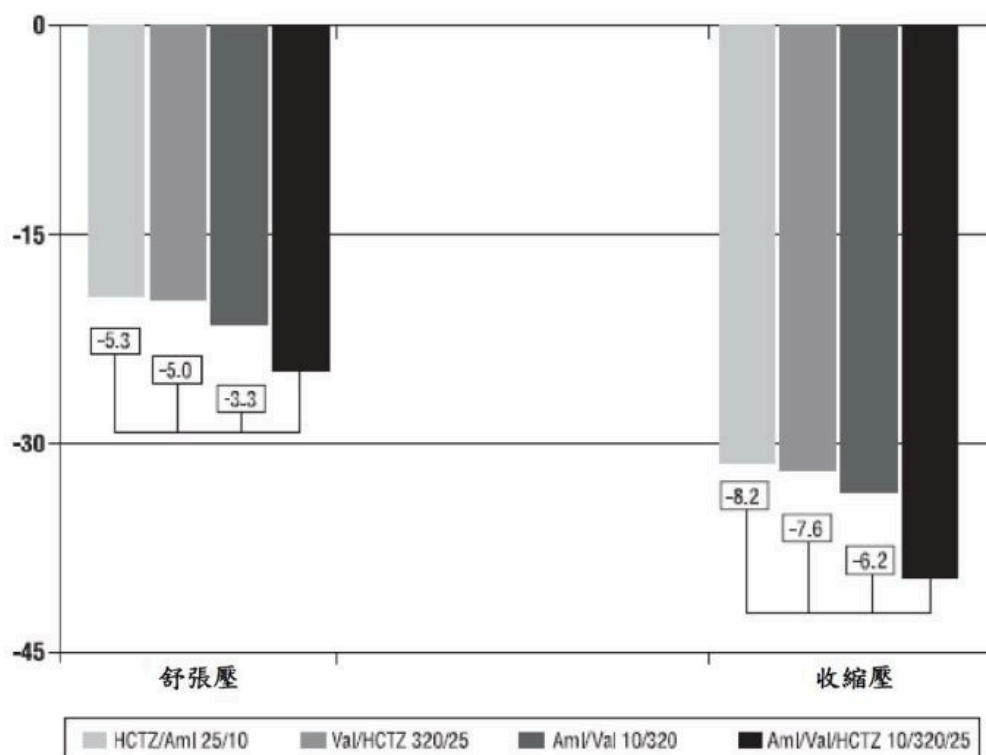


圖2：依治療組和週數列出平均坐姿舒張壓

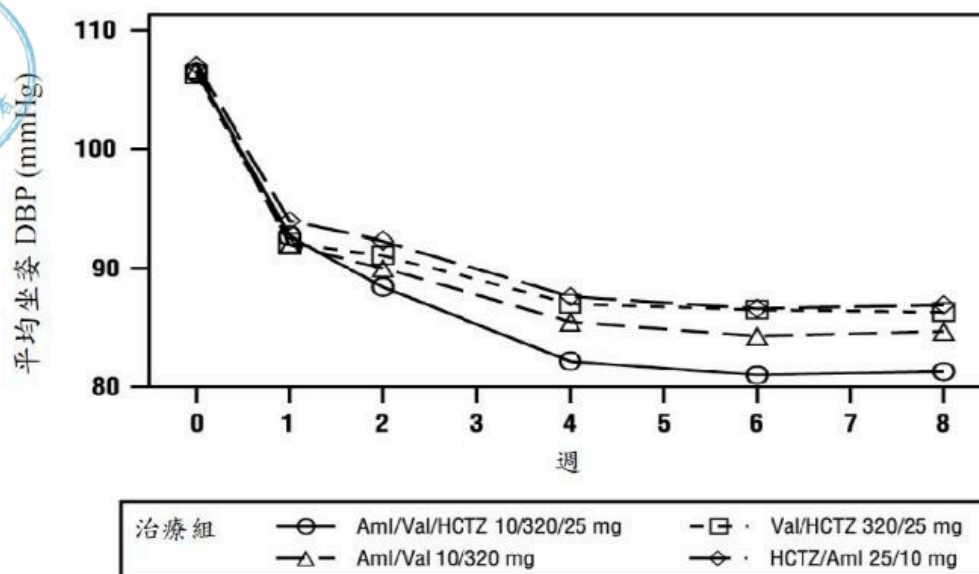
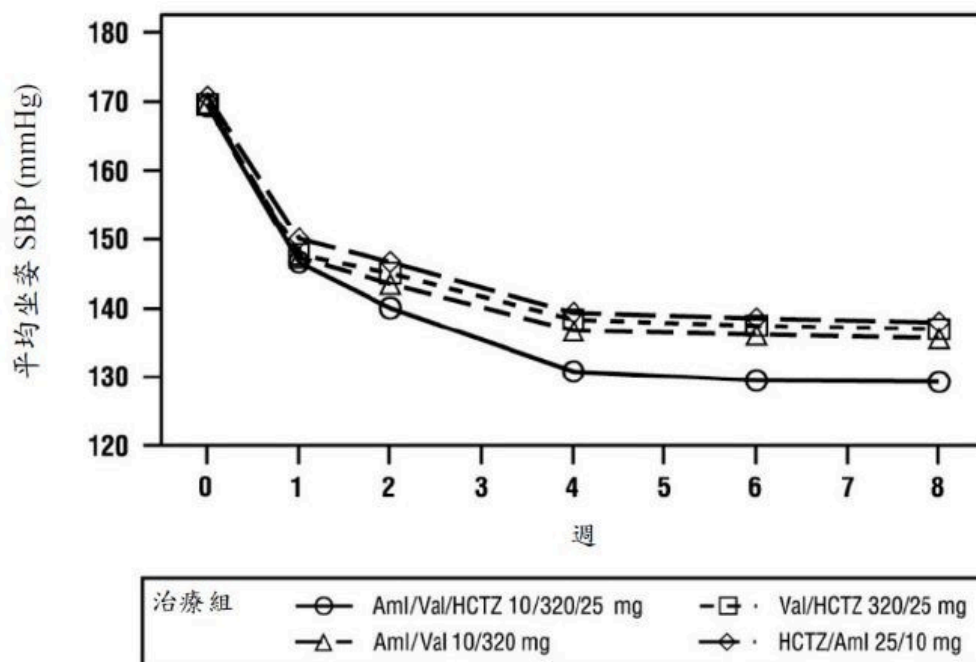


圖3：依治療組和週數列出平均坐姿收縮壓



此外，有283位次族群病人接受動態血壓監測試驗。3種療法合併組的降血壓作用可維持24小時 (請見圖4和圖5)。

圖4：在試驗終點時的平均動態舒張壓(依治療組和小時數列出)

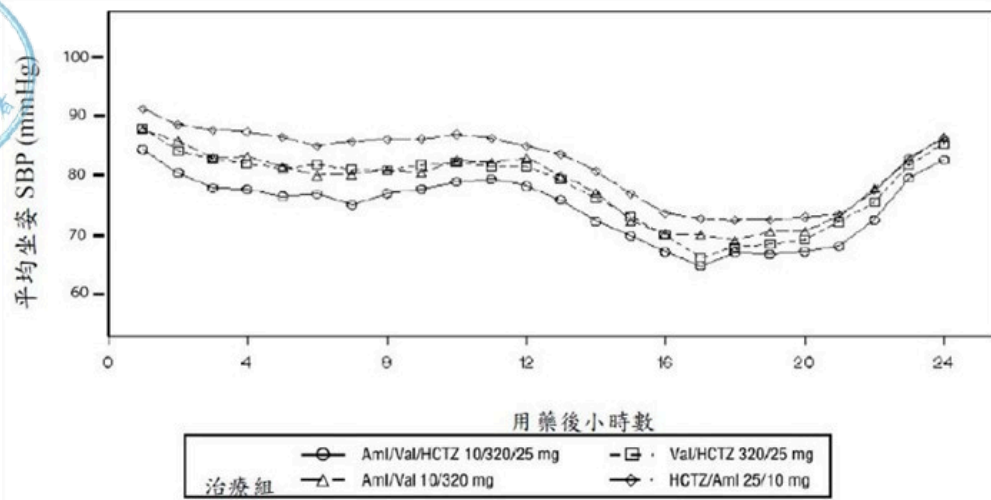
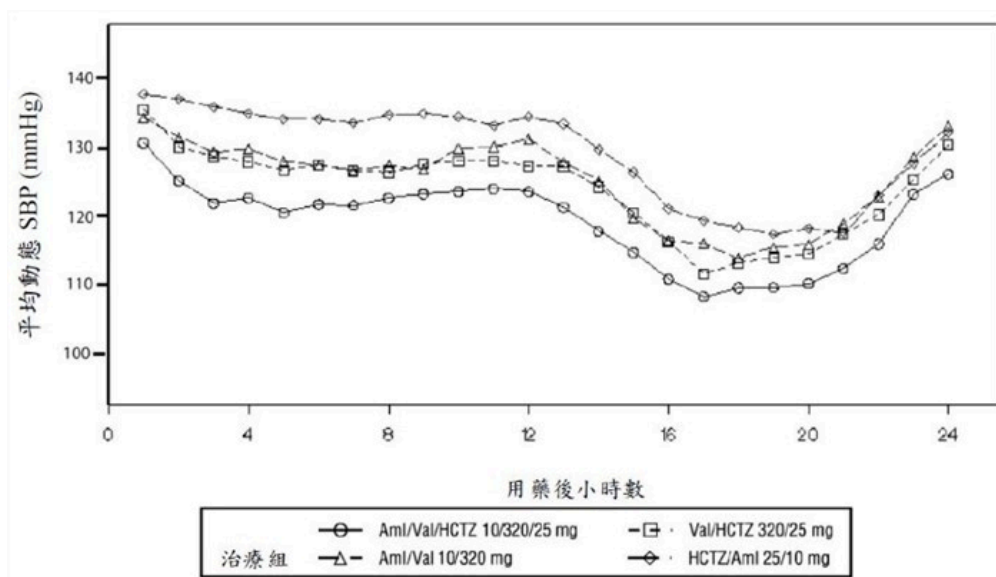


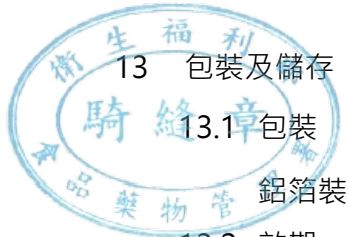
圖5：在試驗終點時的平均動態收縮壓(依治療組和小時數列出)



目前尚無臨床試驗顯示Exforge HCT複方藥錠可降低高血壓病人的心血管疾病風險。然而，amlodipine與hydrochlorothiazide類藥物，以及與valsartan屬於相同藥理分類的數種ARB類藥物等，均顯示具備此類效益。

EXCITE (EXperienCe of amlodipine and valsarTan in hypErTension)試驗 (amlodipine和valsartan對高血壓的影響)

一項開放性、非對照的試驗中，中東和亞洲13個國家的9,794位高血壓病人依常規臨床準則進行治療，並進行了26週的前瞻性觀察。共有8,603位處方接受amlodipine/valsartan，以及1,191位處方接受amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide。其中，15.5%為老年人，32.5%為肥胖，31.3%罹患糖尿病，9.8%罹患單純收縮期高血壓。在整體族群中Amlodipine/valsartan和amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide的固定劑量組合，分別與臨床上有意義的及顯著的平均坐姿收縮/舒張壓降低相關(分別為-31.0/-16.6 mmHg和-36.6/-17.8 mmHg)。年齡、身體質量指數和糖尿病狀態差異，並不影響這些結果。在單純收縮期高血壓病人中同樣觀察到臨床上有意義的和顯著的收縮壓降低(分別為-25.5 mmHg和-30.2 mmHg)。



13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔裝

13.2 效期

架儲期兩年

13.3 儲存條件

儲存條件 $\leq 30^{\circ}\text{C}$ ，應避免潮濕，短程運送溫度可允許 $15-30^{\circ}\text{C}$ 。

13.4 儲存注意事項

若超過包裝上標示的有效期限，請勿使用。

注意：本品應置於兒童伸手不及處。

15 其他

力安穩 膜衣錠 5/160/12.5毫克

Exforge HCT Film Coated Tablets

衛署藥輸字第025419號

5/160/12.5 mg

力安穩 膜衣錠 5/160/25毫克

Exforge HCT Film Coated Tablets 5/160/25

衛署藥輸字第025418號

mg

力安穩 膜衣錠 10/160/12.5毫克

Exforge HCT Film Coated Tablets

衛署藥輸字第025420號

10/160/12.5 mg

力安穩 膜衣錠 10/160/25毫克

Exforge HCT Film Coated Tablets

衛署藥輸字第025421號

10/160/25 mg

IPL: 2018-PSB/GLC-0940-s

10-Sep-2018, 1-Feb-2021

MOHW announced: 1081405767A, 1131406944

TWI-030225

製造廠

NOVARTIS FARMA S.P.A.

VIA PROVINCIALE SCHITO 131-80058 TORRE ANNUNZIATA,
ITALY

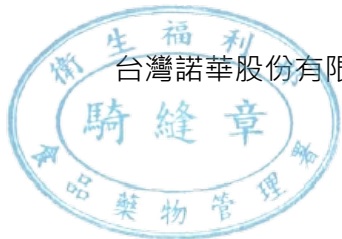
NOVARTIS PHARMA AG

LICHTSTRASSE 35, 4056 BASEL, SWITZERLAND

藥商

(02)2322-7777

114.02.10



台灣諾華股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓