

易安穩膜衣錠 5/160 毫克

Exforge film-coated tablet 5/160mg

衛署藥輸字 第 025072 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-06-08

使用於孕婦

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甚至會造成死亡。發現懷孕時，應儘早終止使用Exforge® (amlodipine和valsartan)。請參閱「特殊族群注意事項」部分。

1 性狀

1.1 有效成分及含量

Exforge® (amlodipine和valsartan)錠劑含有相當於5 mg的amlodipine besylate，或10 mg amlodipine的游離鹼，搭配80 mg或160 mg的valsartan，可提供下述複方製劑：5/80 mg、5/160 mg、10/160 mg。

1.2 賦形劑

各種劑量之錠劑的非活性成分為膠質二氧化矽、交聯聚維酮、硬脂酸鎂和微晶纖維素。錠劑的膜衣含有羥丙甲纖維素、氧化鐵、聚乙二醇、滑石和二氧化鈦。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

易安穩膜衣錠5/80毫克：為深黃色圓形之膜衣錠，一面印有NVR，另一面印有NV，邊緣呈斜面狀。

易安穩膜衣錠5/160毫克：為深黃色橢圓形之膜衣錠，一面印有NVR，另一面印有ECE。

易安穩膜衣錠10/160毫克：為淺黃色橢圓形之膜衣錠，一面印有NVR，另一面印有UIC。

易安穩膜衣錠不可分割，無法分割成相等劑量。

2 適應症

Exforge® (amlodipine和valsartan)適用於治療高血壓，此複方藥品不適合用於起始治療（請見「用法及用量」）。

3 用法及用量

3.1 用法用量

本品適用於以amlodipine或valsartan單方無法獲得血壓有效控制的病人。

每日服用一劑5 mg-10 mg之Amlodipine，可有效治療高血壓，而valsartan的有效劑量為80 mg-160 mg。在使用5 mg - 10 mg之amlodipine、和80 mg - 160 mg之valsartan的Exforge®臨床試驗中，抗高血壓作用會隨劑量增加而增加。

Valsartan的危險性（請參閱「警語及注意事項」）一般與劑量無關；amlodipine則結合了劑量相依型現象（主要為周邊水腫）和非劑量相依型現象，且前者較後者常見。以任何amlodipine和valsartan複方製劑進行治療，將和兩組的非劑量相依型風險有關。

曾經歷單一成分有限劑量之不良反應的病人，可轉換為該成分含量較低的Exforge，和另一成分一起提供相似的降血壓作用。應繼續評估Exforge的臨床反應，且若血壓在治療後3-4週仍未獲得控制時，劑量可緩慢調整增加至最大10/160 mg。

欲將劑量相依型危害減至最低，通常只有在使用單一療法無法成功出現抗高血壓作用的病人，才適合以Exforge開始進行治療。

由臨床療效引導劑量逐步調整

單獨使用amlodipine（或其他DHP CCB）或單獨使用valsartan（或其他ARB）後，病人之血壓未適當獲得控制時，或許可轉換至Exforge合併療法。

替代療法

為求方便，分開使用不同錠劑之amlodipine和valsartan的病人，可取代為使用含有相同成分劑量的Exforge錠劑。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全

輕至中度腎功能不全病人不需調整劑量。

肝功能不全

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（見「警語及注意事項」及「藥物動力學特性」）。

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。

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（「藥物動力學特性」）。

4 禁忌

Exforge® (amlodipine和valsartan)禁用於對該產品成分過敏的病人。

懷孕(請參見「特殊族群注意事項」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(GFR < 60 ml/min/1.73 m²)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 血液容積和/或鹽分不足的病人

在一項針對無併發症高血壓病人的安慰劑對照試驗中，觀察到接受Exforge治療的病人中有0.4%發生血壓過低。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)，使用血管收縮素受體阻斷劑者可能會出現有症狀的低血壓。在使用Exforge前，應先矯治此病症，否則應於嚴密醫療監控下開始治療。如果使用Exforge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。通常在穩定血壓後，可以繼續治療。

5.1.2 高血鉀症

同步使用鉀離子補充品、保鉀利尿劑、含鉀代鹽或其他可能會導致血中鉀離子濃度增加之藥品(如heparin)，需注意且時常監測血中鉀離子濃度。同步使用鉀離子補充品、保鉀利尿劑、含鉀代鹽或其他可能會導致血中鉀離子濃度增加之藥品(如heparin)，需注意且時常監測血中鉀離子濃度。

5.1.3 腎動脈狹窄之病人

對於治療患有單側或雙側腎動脈狹窄、單個腎臟腎動脈狹窄的高血壓病人，應謹慎使用Exforge，因為這類型病人的血中尿素和血清肌酸酐可能會增加。

5.1.4 腎功能不全之病人

目前並無嚴重腎功能不全病人(血清肌酸酐清除率 $<10\text{ml/min}$)之數據，因此須謹慎使用於此類病人。輕度至中度腎功能不全的病人不需調整劑量。避免將血管收縮素受體阻斷劑或血管收縮素轉化酶抑制劑與aliskiren合併使用於腎功能不全的病人($\text{GFR}<60\text{ ml/min}$)。

5.1.5 腎臟移植病人

目前未有腎臟移植病人使用Exforge的臨床經驗。

5.1.6 肝功能不全

Valsartan主要係從膽汁中排除，而大部分Amlodipine可經由肝臟代謝，使用Exforge於肝功能不全或患有膽道阻塞性疾病之病人時，應格外小心。

5.1.7 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，並且不宜再次施用。

5.1.8 心臟衰竭或後心肌梗塞之病人

一般而言，在嚴重充血性心臟衰竭病人身上使用鈣離子通道阻斷劑應格外小心。在心臟衰竭或最近出現心肌梗塞以及進行手術或血壓透析的病人中，應小心觀察初始治療的反應。提供valsartan給患有心臟衰竭或心肌梗塞後的病人，常會減低其血壓，但在遵循劑量指示下使用藥物，則並不需要因持續有症狀的低血壓而停用valsartan。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。對患有心臟衰竭或後心肌梗塞的病人進行評估時，應一併評估腎臟功能。

5.1.9 急性心肌梗塞之病人

當病人開始使用amlodipine或其使用劑量增加時，尤其是患有重度阻塞性冠狀動脈疾病者，可能會有心絞痛或急性心肌梗塞發作或嚴重度升高的情況。

5.1.10 主動脈瓣與二尖瓣狹窄、阻塞性肥厚心肌症病人

如同所有其他的血管擴張劑，針對患有主動脈瓣或二尖瓣狹窄或阻塞性肥厚心肌症的病人使用amlodipine時，應特別小心。

5.1.11 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。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

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。血管收縮素阻斷劑對胎兒的風險無法被排除，在懷孕第二階段和第三階段使用血管收縮素轉化酶抑制劑會造成發育中胎兒傷害和死亡，除此之外，回溯性數據顯示在懷孕第一階段使用血管收縮素轉化酶抑制劑對胎兒的天生缺陷具潛在風險，有資料發現懷孕婦女在不經意服用valsartan後出現流產、羊水過少、新生兒腎功能不全。

並無懷孕婦女使用amlodipine的臨床資料，在動物試驗中顯示給予人體建議劑量8倍的量後始產生生殖毒性(請見「臨床前安全性資料」)，對人體的潛在風險是未知的。

若在療程中發現懷孕時，應儘早停止使用Exforge。

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及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(NOAEL)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。

Valsartan：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)。

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。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。

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。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。

6.8 其他族群

目前並無amlodipine或valsartan對於人類生殖力影響之資訊。但在大鼠的試驗中，amlodipine及valsartan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

Amlodipine的研究：

Simvastatin：相較於單獨使用simvastatin，將重複劑量給予10 mg amlodipine與80 mg simvastatin併用時，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，amlodipine的全身暴露量增加1.6倍。強效CYP3A4抑制劑(如：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。

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。

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及hypericum perforatum)。

在單一療法中，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、atorvastatin、sildenafil、maalox(制酸劑)、cimetidine、非類固醇類抗發炎藥物、抗生素和口服降血糖藥物合併使用。

Valsartan的研究：

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。

在腎功能不全(GFR<60 ml/min)之病人應避免將aliskiren與ARBs(包括valsartan)，或ACEIs併用(見「禁忌」)。

在第2型糖尿病病人中禁止將aliskiren與ARBs(包括valsartan)，或ACEIs併用(見「禁忌」)。

鉀離子：同步使用鉀離子補充品、保鉀利尿劑、含鉀代鹽或其他可能會導致血中鉀離子濃度增加之藥品(如heparin)，需注意且時常監測血中鉀離子濃度。

包括選擇性環氧化酶2抑制劑(COX-2抑制劑)在內的非類固醇抗發炎藥物(NSAID)：血管收縮素II拮抗劑與NSAID同時投予時，可能減弱降血壓的效果。此外，對於年長、體液流失(包括正在接受利尿劑治療者)或腎功能不全病人，併用血管收縮素II拮抗劑與NSAID可能導致腎功能惡化的風險增加。因此，針對併用valsartan與NSAID的病人，建議應在治療開始時或進行治療修正時對腎臟功能進行監測。

鋰：當鋰與ACE抑制劑或ARBs(包括Exforge)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。因此，建議在兩者合併使用期間應仔細監測血液中鋰離子的濃度。若同時併用利尿劑，可能會增加鋰中毒的危險性。

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、cyclosporin)或是排除運輸蛋白抑制劑(如：ritonavir)，可能增加valsartan的全身性暴露量。在valsartan同步使用cimetidine、warfarin、furosemide、digoxin、atenolol、indomethacin、hydrochlorothiazide、amlodipine或glibenclamide時，並未觀察到具臨床意義的藥物交互作用。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

目前已於5項對照試驗評估Exforge安全性，累積參與病人有5,175位，其中有2,613位接受valsartan合併amlodipine治療。

藥物不良反應或不良反應(表1及表2)依發生頻率排列，最常發生的列於最前面，順序如下：非常常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100，< 1/10)；不常見(≥ 1/1,000，< 1/100)；少見(≥ 1/10,000，< 1/1,000)；非常少見(< 1/10,000)，包括零星案例通報。各頻率組內的不良反應由最嚴重者依序排列至最不嚴重者。

表1 藥物不良反應-Exforge

感染及寄生蟲感染	
常見:	鼻咽炎, 流感
免疫系統異常	
少見:	過敏
眼睛異常	
少見	視力受損
精神異常	
少見:	焦慮
神經系統異常	
常見:	頭痛
不常見:	頭暈, 嗜睡, 姿勢性暈眩, 感覺異常
耳朵和迷路疾患	
不常見:	眩暈
少見:	耳鳴
心臟異常	
不常見:	心搏過速, 心悸
少見:	暈厥
血管疾患	
不常見:	姿勢性低血壓
少見:	低血壓
呼吸、胸部及縱膈異常	
不常見:	咳嗽, 咽喉痛
胃腸道不適	

不常見:	腹瀉, 噁心, 腹痛, 便秘, 口乾
皮膚和皮下組織疾患	
不常見:	皮疹, 紅斑
少見:	多汗症, 疹, 搔癢
肌肉骨骼、結締組織異常	
不常見:	關節腫脹, 背痛, 關節痛
少見:	肌肉痙攣, 沉重感
腎臟及泌尿系統異常	
少見:	頻尿, 多尿症
生殖系統及乳房異常	
少見:	勃起障礙
全身性異常及注射部位症狀	
常見:	水腫, 指壓性水腫, 臉部水腫, 外週性水腫, 疲勞, 潮紅, 衰弱, 潮熱

關於合併使用的額外資訊

在雙盲、活性或安慰劑對照已完成的臨床試驗中，接受合併治療病人的周邊性水腫的發生率(5.8%)統計上低於接受amlodipine單一療法病人(9%)。

實驗室評估

使用valsartan/amlodipine治療高血壓的病人與基期相比，實驗室檢驗結果顯示很少有顯著的變化。amlodipine/valsartan組(5.5%)與valsartan單一療法組(5.5%)，比安慰劑組(4.7%)具有稍高且值得注意的血中尿素氮。

個別成份的其他資訊

即使在臨床試驗中未曾發生，曾發現與任一成份有關的不良反應仍可能發生於Exforge治療期間。

Amlodipine

無論與試驗藥物的因果關係為何，其他amlodipine單一療法通報過的不良反應，請參見表2：因為amlodipine的臨床試驗是在許多不同條件下進行，無法針對某藥物於不同臨床試驗中觀察到的不良反應率，和另一藥物於不同臨床試驗中觀察到的不良反應率直接比較，且可能無

法反映實際藥物使用上觀察到的比率。

表2 Amlodipine單一療法之不良反應

眼睛異常	
不常見	複視
血液及淋巴系統異常	
非常少見	血小板減少症, 白血球減少症
免疫系統異常	
非常少見	過敏反應
代謝作用與營養疾患	
非常少見	高血糖
精神異常	
不常見	失眠, 情緒改變
神經系統異常	
不常見	震顫, 感覺異常, 味覺異常
非常少見	周邊神經病變, 肌肉張力過高
心臟異常	
非常少見	心律不整, 心搏過慢, 心房顫動, 心室心搏過速, 心肌梗塞
血管疾患	
非常少見	血管炎
呼吸、胸部及縱膈異常	
不常見	呼吸困難, 鼻炎
胃腸道不適	
不常見	嘔吐, 消化不良
非常少見	胰臟炎, 胃炎, 齒齦增生
肝膽疾患	
非常少見	肝炎, 黃疸
皮膚和皮下組織疾患	
不常見	禿頭, 紫斑症, 皮膚變色, 光敏感

非常少見	血管性水腫, 蕁麻疹, 多型性紅斑, Steven Johnson症候群
肌肉骨骼、結締組織異常	
不常見	肌痛症
腎臟及泌尿系統異常	
不常見	排尿障礙, 夜尿症
生殖系統及乳房異常	
不常見	男性女乳症
全身性異常及注射部位症狀	
不常見	疼痛, 身體不適, 胸痛
身體檢查	
不常見	體重下降, 體重上升
非常少見	肝酵素增加

Valsartan

表3按照器官系統分類列出臨床試驗中、上市後經驗以及實驗室檢查發現在高血壓適應症的其他不良反應。

上市後經驗以及實驗室檢查發現的不良反應，不適用於任何不良反應頻率，因此歸類為「未知」頻率。

表3 Valsartan單一療法之不良反應

血液及淋巴系統異常	
未知	血紅蛋白下降, 血容比下降, 嗜中性白血球低下, 血小板減少症
免疫系統異常	
未知	過敏反應(如血清病)
代謝作用與營養疾患	
未知	血鉀上升
血管疾患	
未知	血管炎
肝膽疾患	
未知	肝功能指數異常(如血中bilirubin增加)

皮膚和皮下組織疾患	
未知	血管性水腫, 水疱性皮膚炎
肌肉骨骼、結締組織異常	
未知	肌痛症
腎臟及泌尿系統異常	
未知	腎功能不全, 血中肌酸酐增加

無論與試驗藥物的因果關係為何，在高血壓病人的臨床試驗中也觀察到以下事件：失眠、性慾減退、咽喉炎、鼻炎、鼻竇炎、上呼吸道感染、病毒感染。

9 過量

目前未有Exforge過量使用經驗。Valsartan劑量過高的主要症狀為可能為明顯低血壓伴隨頭暈。Amlodipine劑量過高可能會導致周邊血管擴張過度，且可能會引起反射性心搏過速。曾有明顯且可能持續長時間的全身性低血壓，足以造成致死性休克之報告。

Amlodipine劑量過高所引起的臨床明顯低血壓，需要給予積極的心血管支持戒護，包括頻繁的心臟與呼吸功能監測、抬高肢體，並注意全身體液容積與尿液輸出量。

如果並無使用上的禁忌症，給予血管收縮劑可能有助於恢復血管張力與血壓。

如果距離服藥時間不久，可考慮催吐或洗胃。

健康自願受試者在服用amlodipine後立即或2小時內給予活性碳，顯示可明顯降低amlodipine的吸收。

靜脈注射葡萄糖酸鈣可能有助於逆轉鈣離子進入障礙。

Valsartan及amlodipine無法藉由血液透析移除。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

Exforge結合兩種降血壓化合物，這兩種化合物具互補性的作用機制來控制原發性高血壓病人之血壓：amlodipine屬於鈣離子通道拮抗劑，valsartan是血管收縮素II拮抗劑，合併使用這兩種成分具加乘性的降血壓效果，可比任一成分更具抗高血壓作用。

10.2 藥效藥理特性

Amlodipine

Amlodipine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可與二氫吡啶和非二氫吡啶結合處相結合。心肌和平滑肌的收縮過程，有賴於胞外鈣離子透過特定的離子通道進入這些細胞。

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。

在年輕和老年病人中，藥物的血漿濃度和療效間，均具有關聯性。

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。Amlodipine不會改變動物或人類的竇房結功能或房室結傳導。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。

Valsartan

Valsartan是一種口服活性、強效以及具專一性的血管收縮素II受體拮抗劑。Valsartan可選擇性作用於AT1受體亞型，該受體負責已知的血管收縮素II作用。Valsartan阻斷AT1受體後，血管收縮素II血漿濃度增加，即可刺激未受阻斷的AT2受體，而AT2受體會抵消AT1受體作用。

Valsartan對AT1受體不會有任何部份促進劑活性，且對AT1受體的親合性遠大於對AT2受體的親合性(約20,000倍)。

Valsartan不會抑制血管收縮素轉化酶(ACE)，此酵素亦稱為激酶II，它能將血管收縮素I轉換為血管收縮素II並分解緩激酶(bradykinin)。因為對於ACE並無影響，且對緩激酶或物質P缺乏增益作用，血管收縮素II拮抗劑不太可能與咳嗽有關。在比較valsartan與ACE抑制劑的臨床試驗中，使用valsartan治療的病人，其乾咳發生率明顯($P < 0.05$)低於使用ACE抑制劑的病人(分別為2.6%與7.9%)。在一項使用ACE抑制劑治療期間內曾出現乾咳之病人的臨床試驗中，19.5%使用valsartan之試驗受試者，以及19.0%使用thiazide利尿劑的受試者曾出現咳嗽，相較於68.5%使用ACE抑制劑之試驗受試者($P < 0.05$)。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。

高血壓病人使用Valsartan，可使血壓下降但不會影響脈搏速率。

在大部分的病人中，使用單一口服劑量後2小時內，將可出現抗高血壓作用，且在4至6小時內會出現降血壓高峰。抗高血壓療效可持續至服藥後24小時。重複服用時，任何劑量的最大降血壓作用一般發生在2至4週內，且可在長期治療期間內繼續維持。突然戒斷Valsartan與反彈性高血壓或其他不良臨床反應無關。

10.3 臨床前安全性資料

Amlodipine besylate和Valsartan的研究

在多項於數種動物身上以amlodipine併用valsartan進行的臨床前安全性試驗中，結果並未排除於人體使用amlodipine併用valsartan治療劑量的可能性。在大鼠和狒猴中使用amlodipine併用valsartan進行持續13週的動物研究，以及在大鼠中研究胚胎發育毒性。

在一項為期13週的大鼠口服毒性研究中，在劑量 $\geq 3/48$ mg/kg/天的雄性中與在劑量 $\geq 7.5/120$ mg/kg/天的雌性中，觀察到amlodipine/valsartan相關的前胃發炎。在任何劑量的13週狒猴研究中都沒有觀察到這樣的反應，然而只有在高劑量狒猴中觀察到大腸發炎(在劑量 $\leq 5/80$ mg/kg/天未有此反應)。在Exforge臨床試驗中觀察到的胃腸道不良反應，合併療法的發生率不比單一療法還頻繁。

Amlodipine併用valsartan的組合未進行致突變性、染色體斷裂性、繁殖性能或致癌性的測試，因此沒有證據顯示這兩種成份之間存在任何相互作用。

Amlodipine的研究

臨床和非臨床上均已針對amlodipine建立充分的安全性資料。在致癌性研究和致突變性研究中未有相關發現。

在劑量高達10 mg/kg/天(根據病人體重50公斤，基於

mg/m²最高人體建議劑量10 mg的8倍)的情況下，接受amlodipine治療(雄性為交配前64天，雌性為交配前14天)對大鼠的生育能力沒有影響。

Amlodipine經單獨測試致突變性、染色體斷裂性、生殖毒性或致癌性的結果均為陰性。

Valsartan的研究

根據傳統安全性藥理研究、基因毒性研究、潛在致癌性及生殖影響研究，臨床前試驗資料顯示對人體不具特殊危險性。

安全性藥理及長期毒性：在多項於數種動物身上進行的臨床前安全性試驗中，結果並未排除於人體使用valsartan治療劑量的可能性。

在臨床前安全性試驗中對大鼠施用高劑量之valsartan (200至600 mg/kg/天體重)後，導致其紅血球參數下降(紅血球、血紅素、血容比)，並有證據顯示腎臟血液動力學出現變化(血中尿素氮略為上升、腎小管細胞增生以及嗜鹼性粒細胞增多[雄性])。大鼠身上所使用的劑量(每天200及600 mg/kg)，分別約為人體建議最大劑量(單位：mg/m²)的6倍和18倍(假定為一名體重60 kg的病人，每日口服劑量320 mg)。對狢猴使用類似劑量後，發現到類似的變化，但影響更為嚴重，特別是因該變化而產生腎病變，包括血中尿素氮及肌酸酐上升。在這兩個物種的試驗中，均發現腎近絲球細胞肥大的情況。這些變化可能是因valsartan經由其藥理作用導致持續性低血壓所致，特別好發於狢猴。對人體使用之valsartan治療劑量，應不致造成腎近絲球細胞肥大的情況。

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/m²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)。

致突變性：在各種標準的體外和體內基因毒性研究中，valsartan在基因或染色體上不具有致突變可能性。

致癌性：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。

11 藥物動力學特性

線性

Amlodipine及valsartan呈現線性藥物動力學。

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。食物並不會影響Amlodipine的生體可用率。

分佈：Amlodipine擬似分佈體積為21 L/kg。體外試驗結果顯示約97.5%的血中amlodipine會與血漿蛋白結合。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。

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。平均絕對生體可用率約為23%。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(C_{max})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(94-97%)，主要為血清白蛋白。

生物轉換：大部分的valsartan不會被代謝成其他型態，僅20%恢復為代謝物型式。血漿中有發現少量羥基代謝物(少於valsartan曲線下面積(AUC)的10%)，為不具藥理活性的代謝物型式。

排除：Valsartan具有多重指數衰退動力學($t_{1/2\alpha} < 1\text{h}$ 且 $t_{1/2\beta}$ 約為9 h)。Valsartan主要以原型態藥物型式，於糞便(約占劑量的83%)和尿液(約占劑量的13%)排泄。靜脈注射使用後，valsartan的血漿清除率約為2 L/h，而腎清除率為0.62 L/h (約為總清除率的30%)。Valsartan的半衰期為6小時。

Exforge

健康成人口服使用Exforge[®]後，valsartan和amlodipine分別在3小時和6-8小時後可達到血漿最高濃度。從Exforge中吸收valsartan和amlodipine的速率和程度，與單獨使用各錠劑時的速率和程度相同。

特殊族群

老年人

服用amlodipine後到達血中最高濃度的時間在老年族群及年輕族群中是相似的，老年族群的amlodipine清除率較低，並使濃度時間曲線下面積及排除半衰期增加。

相較於年輕人，老年人valsartan暴露的量較高。

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

腎功能不全

Amlodipine的藥物動力學並不會明顯受到腎功能不全的影響。

在不同程度之腎功能不全的病人上，腎功能(以肌酸酐清除率測量之)和valsartan之暴露量(以濃度時間曲線下面積測量之)，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，可使用正常起始劑量。

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)。應注意罹患肝臟疾病病人的使用。

12 臨床試驗資料

在兩項安慰劑對照試驗中，超過1400名高血壓病人每日接受一次Exforge治療。單劑量複方組合的抗高血壓作用持續24小時。

Exforge (amlodipine besylate/valsartan) 在舒張壓 ≥ 95 mmHg且 < 110 mmHg的高血壓病人中進行兩項安慰劑對照試驗。在第一項試驗中(基期血壓為153/99 mmHg)，相較於使用安慰劑的7/7 mmHg，劑量為5/80 mg、5/160 mg和5/320 mg的Exforge使血壓降低20-23/14-16 mmHg；在第二項試驗中(基期血壓為157/99 mmHg)，相較於使用安慰劑的13/9 mmHg，劑量為10/160 mg和10/320 mg的Exforge使血壓降低28/18-19 mmHg。

一項多中心、隨機分配、雙盲、活性對照、平行分組試驗顯示，在使用valsartan 160 mg治療效果不佳的病人中，相較於53%仍然使用valsartan 160 mg的病人，75%使用amlodipine/valsartan 10/160 mg的病人及62%使用amlodipine/valsartan 5/160 mg的病人，可達到血壓正常化(試驗結束時靜止舒張壓 < 90 mmHg)。與僅使用valsartan 160mg的病人相比，增加amlodipine 10 mg和5 mg可分別使收縮壓/舒張壓額外降低6.0/4.8 mmHg和3.9/2.9 mmHg。

一項多中心、隨機分配、雙盲、活性對照、平行分組試驗顯示，在使用amlodipine 10 mg治療效果不佳的病人中，相較於67%仍然使用amlodipine 10 mg的病人，78%使用amlodipine/valsartan 10/160 mg的病人，可達到血壓正常化(試驗結束時靜止舒張壓 < 90 mmHg)。與僅使用amlodipine 10 mg的病人相比，增加valsartan 160 mg可使收縮壓/舒張壓額外降低2.9/2.1 mmHg。

Exforge也在130名舒張壓 ≥ 110 mmHg且 < 120 mmHg的高血壓病人的活性對照試驗中進行研究。在

這項試驗中(基期血壓為171/113 mmHg)·相較於lisinopril/hydrochlorothiazide從10/12.5 mg增加至20/12.5 mg的治療方案降低32/28 mmHg靜止血壓·Exforge從5/160 mg增加至10/160 mg的治療方案可降低36/29 mmHg靜止血壓。

在其他試驗中·對於所有基線血壓水平·初始合併用藥治療可達到收縮壓或舒張壓控制的概率大於使用valsartan或amlodipine單獨治療。

在兩項長期追蹤試驗中·Exforge的效果維持超過一年。驟然停止使用Exforge與血壓快速升高並無關聯。在使用amlodipine可充分控制血壓但出現令人無法接受之水腫情況的病人中·合併用藥治療或可達到類似的血壓控制效果·且較少出現水腫的情況。

次族群中的療效

在雙盲對照試驗中·年齡、性別、種族及/或身體質量指數 ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$, $< 30 \text{ kg/m}^2$)並未影響對Exforge之反應。

曾進行兩項雙盲、活性對照試驗·使用Exforge做為初始治療。在一項試驗中·共有572位患有中度至重度高血壓的黑人病人·隨機分配接受amlodipine/valsartan併用或amlodipine單一療法·為期12週。Amlodipine/valsartan併用的初始劑量為5/160 mg·持續2週·強制調升至10/160mg·持續2週·然後選擇性的調升至10/320 mg·持續4週·並選擇性加入HCTZ 12.5 mg·持續4週。

Amlodipine單一療法的初始劑量為5 mg·持續2週·強制調升至10 mg·持續2週·然後選擇性的調升至10 mg·持續4週·並選擇性加入HCTZ 12.5 mg·持續4週。在8週時的主要試驗指標·amlodipine/valsartan和amlodipine之間的治療差異為6.7/2.8 mmHg。

在另一項類似設計的試驗中·共有646位患有中度至重度高血壓(MSSBP ≥ 160 mmHg且 < 200 mmHg)的病人·隨機分配接受amlodipine/valsartan併用或amlodipine單一療法·為期8週。

Amlodipine/valsartan併用的初始劑量為5/160 mg·持續2週·強制調升至10/160 mg·持續2週·然後選擇性加入HCTZ 12.5 mg·持續4週。Amlodipine單一療法的初始劑量為5 mg·持續2週·強制調升至10 mg·持續2週·然後選擇性加入HCTZ 12.5 mg·持續4週。在4週時的主要試驗指標·amlodipine/valsartan和amlodipine之間的治療差異為6.6/3.9 mmHg。

EXCITE (EXperienCe of amlodipine and valsarTan in hypErTension) 試驗

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)。

亞洲試驗(用於中國和台灣病人)

三項亞洲試驗·包括12,000位以上的高血壓病人·大多數是中國人·與全球登記的試驗(受試者為混和人種·但主要是高加索人)相較之下·針對Exforge顯示出相似的療效和安全性。

在中國進行的一項多中心、開放性、前瞻性、觀察性試驗·納入11,422位高血壓病人·其中16.5%患有糖尿病·3.1%患有腎功能不全·以Exforge治療8週後·平均坐姿收縮壓(MSSBP)和平均坐姿舒張壓(MSDBP)均有臨床意義和統計顯著性的降低(平均分別降低27.1和15.3 mmHg ; $p < 0.0001$)。最初為糖尿病或腎功能不全病人訂定的BP目標為 $< 130/80$ mmHg·其他所有病人的BP目標為 $< 140/90$ mmHg·第8週時有66.1%的病人達標。第8週時·76.8%的病人達到統一訂定的BP目標(所有病人為

<140/90 mmHg)。

在中國進行的一項多中心、隨機分配、開放性、活性對照、平行組試驗，比較Exforge與nifedipine胃腸道治療系統(GITS)，共有564位高血壓病人，包括9.2% (Exforge組)和9.7% (nifedipine GITS組)的糖尿病病人，治療12週後，Exforge使MSSBP和MSDBP平均降幅較nifedipine GITS多5.8和4.0 mmHg ($p < 0.0001$) (Exforge平均降低16.6和8.6 mmHg，而nifedipine GITS平均降低10.8和4.6 mmHg)。使用Exforge的病人達到BP目標(未罹患或罹患糖尿病者分別為<140/90或<130/80 mmHg)的百分比(79.0%)顯著高於nifedipine GITS (57.4% ; $p < 0.0001$)。

在台灣進行的一項多中心、開放性、前瞻性、觀察性試驗中，納入1,029位高血壓病人，包括39.8%的糖尿病病人，以Exforge (單獨使用或作為附加療法)治療12週後，MSSBP和MSDBP分別平均降低12.5和6.5 mmHg。整體而言，接受Exforge治療的病人中有48.3%達到預期治療的BP目標。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

鋁箔

13.2 效期

標示於包裝上。

13.3 儲存條件

30°C以下，避光儲存，見包裝外盒。

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

IPL: 10 Sep 2018, 1-Feb-2021

FDA PI: Jun 2019

MOHW announced: 1041408303A/B

TWI-080623

製造廠

NOVARTIS FARMA S.P.A.

VIA PROVINCIALE SCHITO 131-80058 TORRE ANNUNZIATA,
ITALY

NOVARTIS PHARMA. AG

LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL SWITZERLAND

藥商

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