

U NOVARTIS

力安穩

Exforge HCT®

膜衣錠 5/160/12.5 毫克

Film Coated Tablets 5/160/12.5 mg

衛署藥輸字第 025419 號

力安穩

Exforge HCT®

膜衣錠 10/160/12.5 毫克

Film Coated Tablets 10/160/12.5 mg

衛署藥輸字第 025420 號

力安穩

Exforge HCT®

膜衣錠 5/160/25 毫克

Film Coated Tablets 5/160/25 mg

衛署藥輸字第 025418 號

力安穩

Exforge HCT®

膜衣錠 10/160/25 毫克

Film Coated Tablets 10/160/25 mg

衛署藥輸字第 025421 號

本藥須由醫師處方使用

**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「警語與注意事項」(5.1)]。**

1 適應症與使用方法

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「*藥物劑量和給藥方式*」(2)]。

2 藥物劑量與給藥方式

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。

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清除率 >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「*腎功能不全*」(5.4)]。

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。

3 劑型與劑量

• 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」。

4 禁忌症

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「懷孕、哺乳、具生育能力的女性與男性」部分)。合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病病人或腎功能不全病人 (GFR < 60 ml/min/1.73 m²)。

5 警語與注意事項

5.1 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「*特殊族群之使用*」(8.1)]。

5.2 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。

5.3 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) 可能會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。

5.4 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、嚴重鬱血性心臟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。

5.5 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、腎功能以及心臟病人的血壓。曾在一項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、血清肌酐酸和鉀離子濃度上升。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，因肌酐酸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。

5.6 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。

5.7 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。

5.8 與鋰鹽的交互作用

通常鋰鹽不應與 Thiazides 併用 [請參見「*藥物交互作用、Hydrochlorothiazide、鏗*」(7)]。

5.9 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%，

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「**警語與注意事項**，**電解質和代謝不平衡**」(5.10)〕。

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%。

6.2 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。

7 藥物交互作用

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：
銣鹽：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鎂離子濃度可逆性地增加並產生毒性的報告。因thiazides利尿劑會降低腎臟銣鹽清除率，同時併用Exforge HCT可能會提高銣中毒的危險性。所以建議在合併使用期間應仔細監測血液中鎂離子的濃度。

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“禁忌症”）。
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－Valsartan**」,第12.3節〕。
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

利尿劑（例如Spironolactone、Triamterene、Amiloride）或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）加成效果。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尿尿利尿劑、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「**警語與注意事項**」(5)〕。

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「**警語與注意事項**」(5)〕。**毛地黃苷**：Thiazide可能引起低血鉀現象或低血鎂現象等不良反應，而促使毛地黃引起心律不整發作〔請參見「**警語與注意事項**」(5)〕。

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 使用於特殊族群

懷孕、哺乳、具生育能力的女性與男性

8.1 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

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* 體外染色體突變試驗，或以小鼠生殖細胞染色體、中國倉鼠腎體染色體以及果蠅體突變試驗，均未發現基因毒性。在體外雌性聯合作用致死性基因體內試驗，均未發現基因毒性。在體外 CHO 同源染色體交換 (誘發突變) 和在小鼠淋巴母細胞 (突變性) 試驗，以及 *Aspergillus nidulans* 染色體分離試驗中，得到陽性的檢測結果。在雄性和雌性小鼠和大鼠的生理性試驗中，以療養方式分別讓大鼠和兔子進行口服 *Valsartan* 劑量達 600、100 和 10 mg/kg/day 併以 *Valsartan* 和 *Hydrochlorothiazide* 的研究：分別將小鼠、大鼠或兔子進行口服 *Valsartan* 劑量達 188、31 和 3 mg/kg/day 的方式處理，結果 *Hydrochlorothiazide* 劑量達 100 和 4 mg/kg 的在配對前和懷孕期間小鼠和大鼠接屬劑量達 100 和 4 mg/kg 的 *Hydrochlorothiazide*。結果顯示並未發生不良影響。在試驗中，小鼠的劑量中 *Valsartan* 分別為人類最高建議劑量 (MRHD) 的 9.3 和 0.5 倍，而未獲得致畸胎毒性的證據。這些在小鼠、大鼠和兔子均未有毒母胎毒性 *Hydrochlorothiazide* 劑量達 100 和 10 mg/kg/day 的方式處理，結果 *Hydrochlorothiazide* 劑量達 600、100 和 10 mg/kg/day 併以 *Valsartan* 和 *Hydrochlorothiazide* 的研究：分別將小鼠、大鼠或兔子進行口服 *Valsartan* 劑量達 320 mg/day 為假設去計算。 (以口服劑量 25 mg/kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在雄性和雌性小鼠和大鼠的生理性試驗中，以療養方式分別讓大鼠和兔子進行換算。結果顯示並未發生不良影響。在試驗中，小鼠的劑量中 *Valsartan* 分別為人類最高建議劑量 (MRHD) 的 9.3 和 0.5 倍，而未獲得致畸胎毒性的證據。這些在小鼠、大鼠和兔子均未有毒母胎毒性 *Hydrochlorothiazide* 劑量達 100 和 4 mg/kg 的在配對前和懷孕期間小鼠和大鼠接屬劑量達 100 和 4 mg/kg 的 *Hydrochlorothiazide*。結果顯示並未發生不良影響。在試驗中，小鼠的劑量中 *Valsartan* 分別為人類最高建議劑量 (MRHD) 的 9.3 和 0.5 倍，而未獲得致畸胎毒性的證據。這些在小鼠、大鼠和兔子均未有毒母胎毒性 *Hydrochlorothiazide* 劑量達 100 和 4 mg/kg 的在配對前和懷孕期間內，使用具有母體毒性 (體重增加和食物攝取量降低) 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、幼鼠存活率下降，以及輕微的發育延遲。在使用 5 和 10 mg/kg/day 劑量的兔子中，曾觀察到與母體 *Hydrochlorothiazide*。在 1 週後，將 *Exforge HCT* 病人劑量調整至 5/160/12.5 mg 的 *Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide*，而其他人有病人仍繼續接受起始劑量。在 2 週後，所有病人均調整至完整治療劑量。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。

在雄性和雌性小鼠和大鼠的生理性試驗中，以療養方式分別讓大鼠和兔子進行換算。結果顯示並未發生不良影響。在試驗中，小鼠的劑量中 *Valsartan* 分別為人類最高建議劑量 (MRHD) 的 9.3 和 0.5 倍，而未獲得致畸胎毒性的證據。這些在小鼠、大鼠和兔子均未有毒母胎毒性 *Hydrochlorothiazide* 劑量達 100 和 4 mg/kg 的在配對前和懷孕期間內，使用具有母體毒性 (體重增加和食物攝取量降低) 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、幼鼠存活率下降，以及輕微的發育延遲。在使用 5 和 10 mg/kg/day 劑量的兔子中，曾觀察到與母體 *Hydrochlorothiazide*。在 1 週後，將 *Exforge HCT* 病人劑量調整至 5/160/12.5 mg 的 *Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide*，而其他人有病人仍繼續接受起始劑量。在 2 週後，所有病人均調整至完整治療劑量。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。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

圖 3：依治療組和週數列出平均坐姿收縮壓

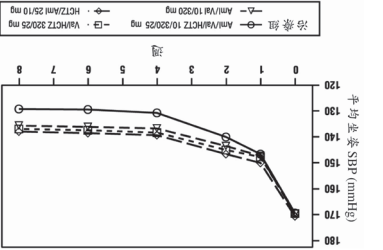


圖 4：在試驗終點時的平均動態舒張壓 (依治療組和小時數列出)

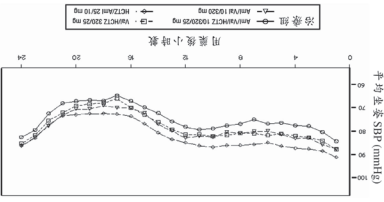
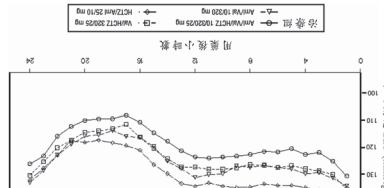


圖 5：在試驗終點時的平均動態收縮壓 (依治療組和小時數列出)



在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

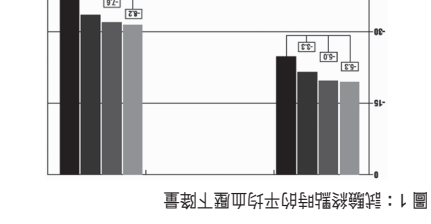


圖 2：依治療組和週數列出平均坐姿舒張壓

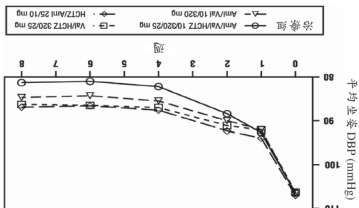


圖 1：試驗終點時的平均血壓下降量



在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。

在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究：在國家毒理計畫資助研究中，以 *Hydrochlorothiazide* 的研究 (請見圖 1)。在 mg/kg 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)。由於本種紐試驗為活性藥物對照試驗，因此於圖 1 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/m² 計算)。(以口服劑量 25 mg/day 和 60 kg 重之病人進行換算)。