

本页面为的副标题，欢迎您按下列格式编辑，使副标题更清晰、更准确。

壓立平	5/80 毫克	衛部藥製字第058570號
Valsoon	膜衣錠 5/160毫克	衛部藥製字第059836號
	5/80 mg	
	F.C. Tablets 5/160 mg	本藥須由醫師處方使用
錠劑		
處方藥物		
處方資訊		

使用於孕婦（依文獻記載）

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，應儘早終止使用本品(amlodipine 和valsartan)。請參閱「懷孕、哺乳、具生育能力的女性與男性」部分

適應症與使用方法
本品 (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「藥物劑量和給藥方式」)。
藥物劑量和給藥方式
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5mg-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 的本品臨床試驗中，抗高血壓作用會隨劑量增加而增加。Valsartan 的危險性(請參閱「警告與注意事項」)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。曾經歷單一成分有劑量之不良反應的病人，可轉換為該成分含量較低的本品，和另一成分一起提供相似的降血壓作用。應繼續評估本品的臨床反應，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} ，才適合以本品開始進行治療
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，或許可轉換至本品合併療法。
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本品錠劑。
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“警告與注意事項”及“臨床藥理學-藥物動力學”)。
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(見“臨床藥理學-藥物動力學”)。

禁忌症（依文獻記載）
本品 (amlodipine 和valsartan) 禁用於對該產品成分過敏的病人。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 m ²)。
警告與注意事項（依文獻記載）
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，觀察到接受本品治療的病人中有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。在使用本品前，應先矯治此病症，否則應於嚴密醫療監控下開始治療。
如果使用本品的病人出現低血壓，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。
高血壓症
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。
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，應謹慎使用本品，因為這類型病人的血中尿素和血清肌酸酐可能會增加。
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<10ml/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 (GFR<60 ml/min)。
腎臟移植病人
目前未有腎臟移植病人使用本品的臨床經驗。
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，使用本品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。
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、咽部或/ 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，應立即停用本品，並且不再再次施用。
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/ 或漸進性氣血症，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。
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。
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。
雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統 (renin-angiotensinaldosterone,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。

藥物不良反應（依文獻記載）
目前已於5 項對照試驗評估本品安全性，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-本品
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：	肌肉痠痛、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

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

本页面为的副标题，欢迎您按下列格式编辑，使副标题更清晰、更准确。

壓立平	5/80 毫克	衛部藥製字第058570號
Valsoon	膜衣錠 5/160毫克	衛部藥製字第059836號
	5/80 mg	
	F.C. Tablets 5/160 mg	本藥須由醫師處方使用
錠劑		
處方藥物		
處方資訊		

適應症與使用方法
本品 (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「藥物劑量和給藥方式」)。
藥物劑量和給藥方式
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5mg-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 的本品臨床試驗中，抗高血壓作用會隨劑量增加而增加。Valsartan 的危險性(請參閱「警告與注意事項」)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。曾經歷單一成分有劑量之不良反應的病人，可轉換為該成分含量較低的本品，和另一成分一起提供相似的降血壓作用。應繼續評估本品的臨床反應，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} ，才適合以本品開始進行治療
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，或許可轉換至本品合併療法。
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本品錠劑。
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“警告與注意事項”及“臨床藥理學-藥物動力學”)。
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(見“臨床藥理學-藥物動力學”)。

禁忌症（依文獻記載）
本品 (amlodipine 和valsartan) 禁用於對該產品成分過敏的病人。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 m ²)。
警告與注意事項（依文獻記載）
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，觀察到接受本品治療的病人中有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。在使用本品前，應先矯治此病症，否則應於嚴密醫療監控下開始治療。
如果使用本品的病人出現低血壓，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。
高血壓症
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。
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，應謹慎使用本品，因為這類型病人的血中尿素和血清肌酸酐可能會增加。
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<10ml/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 (GFR<60 ml/min)。
腎臟移植病人
目前未有腎臟移植病人使用本品的臨床經驗。
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，使用本品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。
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、咽部或/ 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，應立即停用本品，並且不再再次施用。
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/ 或漸進性氣血症，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。
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。
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。
雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統 (renin-angiotensinaldosterone,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。

表1	藥物不良反應-本品
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：	肌肉痠痛、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

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

本页面为的副标题，欢迎您按下列格式编辑，使副标题更清晰、更准确。

Val Sartan		
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、 容容比下降、 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。

藥物交互作用（依文獻記載）
<i>Amlodipine</i> 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，simavastatin 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5mg 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 誘變劑 : 有關CYP3A4 誘變劑對於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 誘變劑的病人，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、長效型磷酸鹽類、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“禁忌症”)。

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

臨床藥理學（**依文獻記載**）

藥效學

本品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。

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α 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。

藥物動力學（**依文獻記載**）

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 (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 (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。血漿中有發現少量羧基代謝物 (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 (1/2 α < 1h 且 1/2 β 約為 9h)。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。

Amlodipine和Valsartan複方製劑

健康成人口服使用本品後，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 本品中吸收 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。

非臨床毒理學（**依文獻記載**）

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。在大鼠和狢猴中使用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≥ 3/48 mg/kg/ 天的雄性中與在劑量≥ 7.5/120 mg/kg/ 天的雌性中，觀察到amlodipine/valsartan 相關的前腎發炎。在任何劑量的13 週狢猴研究中都沒有觀察到這樣的反應，然而只有在高劑量狢猴中觀察到大腸發炎(在劑量≤ 5/80 mg/kg / 天未有此反應)。在本品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

臨床和非臨床上都已針對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、腎小管細胞降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換藥換算分別相當於 160 和 200 mg/kg/day 之 valsartan 長達 2 年的小鼠和大鼠中，具有致癌性。

臨床試驗（**依文獻記載**）

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本品治療。單劑量複方組合的抗高血壓作用持續 24 小時。

本品(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 的本品使血壓降低 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 10/160mg 和 10/320 mg 的本品使血壓降低 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 160 mg 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 13.9/2.9 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 10mg 的病人相比，增加 valsartan 160 mg 可使收縮壓 / 舒張壓額外降低 2.9/2.1mmHg。

本品也在 130 名舒張壓≥ 110mmHg 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，本品從 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，本品的效果維持超過一年。驟然停止使用本品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（**依文獻記載**）

在雙盲對照試驗中，年齡、性別、種族及 / 或身體質量指數 (≥ 30 kg/m² < 30 kg/m²) 並未影響對本品之反應。曾進行兩項雙盲、活性對照試驗，使用本品做為初始治療。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 HCTZ12.5 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（**依文獻記載**）

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/-16.6mmHg 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）（**依文獻記載**）

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，針對本品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，以本品治療 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，比較本品與 nifedipine 胃腸道治療系統 (GITS)，共有 564 位高血壓病人，包括 9.2% (本品組) 和 9.7% (nifedipine GITS 組) 的糖尿病病人，治療 12週後，本品使 MSSBP 和 MSDBP 平均降幅較 nifedipine GITS 多 5.8 和 4.0mmHg (p < 0.0001) (本品平均降低 16.6 和 8.6 mmHg，而 nifedipine GITS平均降低 10.8 和 4.6 mmHg)。使用本品的病人達到 BP 目標 (未罹患或罹患糖尿病患者分別為< 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、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，以本品(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16.5 mmHg。整體而言，接受本品治療的病人中有48.3% 達到預期治療的BP 目標。

供應方式

本品 (amlodipine 和valsartan)錠劑含有相當於5 mg的amlodipine，搭配80mg或160 mg的valsartan，可提供下述複方製劑：5/80 mg、5/160 mg。
Colloidal silicon dioxide, Cospovidone, Microcrystalline cellulose (M101、M302、M200), Magnesium stearate, Hydroxypropylmethyl cellulose, Polyethylene Glycol, Titanium dioxide, Ferric oxide。

貯存

25℃以下，避光儲存，見包裝外盒。

若超過包裝上標示的有效期限，請勿使用。


[包裝] 2-1000錠Alu-Alu鋁箔盒裝

[有效期限]標示於包裝上。

使用指示及處置

注意：本品應置於兒童伸手不及處。

藥商 / 製造廠


PIC/S GMP藥廠
生達化學製藥股份有限公司二廠
台南市新營區開元路154號

2218730 20200601