

力安穩

膜衣錠 5/160/12.5 毫克

力安穩

膜衣錠 10/160/12.5 毫克

力安穩

膜衣錠 5/160/25 毫克

力安穩

膜衣錠 10/160/25 毫克

力安穩

Exforge HCT® Film Coated Tablets 10/160/25 mg

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胎兒胎動或死亡 【請參見「 藥語與注意事項 」(5)]】。

- 適應症與使用方法
Exforge HCT (Amlodipine、Valsartan、Hydrochlorothiazide) 適用於高血壓治療。本藥適用於以 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「*藥物劑量與給藥表*」(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 最大劑量效果。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。力安穩錠劑無法分離成相同劑量。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。海未經驗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，應服用有利利尿劑而非 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。肝功能不全應密切觀察病人，應監控是否有肝功能可能惡化及不良反應。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。
- 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「VDL」。
 - 10 mg amlodipine/160 mg valsartan/25 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「VDL」。
 - 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物過敏的病人。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 aiskiren 成分藥品於糖尿病病人或腎功能不全病人 (GFR < 60 mL/min)。

5 警語與注意事項

懷孕女性在使用 Exforge HCT 試驗中。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，或者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育和死亡。在許多發病例中可發現，在懷孕第二和第三 trimester 使用 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和輕度體液量減少的人)，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，應先預治此病人，否則屬於嚴重腎衰竭開始治療。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，但如果連續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停止治療。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，因為低血壓而停止治療。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、嚴重腎血管性心臟病或體液缺乏等病人) 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 aiskiren 與 Exforge HCT 於中至以上腎功能不全的病人 (GFR<60 mL/min)。

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劑應進行緊密監控，或者病人在服用藥物期間懷孕，應告知病人此藥物對病人的血壓。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。對存活率或心臟病的發病率 (定義為威脅生命的不良心律不整、急性心肌梗塞或心臟衰竭惡化住院) 並未整體產生不良反應。曾在 4 項為期 8－12 週之試驗中，於 697 位 NYHA 第 III/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，以運動耐量、NYHA 分類、症狀或死亡率對分出率 (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，曾出現血中尿酸量、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。可能需要減低劑量或/或減少使用利尿劑和/或 Valsartan。在 Valsartan 心臟衰竭試驗中，93% 同時使用血管收縮素轉化酶抑制劑的病人，因副作用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心臟衰竭或心肌梗塞後病人

整體而言，鈣離子通道阻劑 (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)。接受 Hydrochlorothiazide 是一種磺胺類藥物，會引起超敏反應，導致急性短暫視網膜急性性視網膜型青光眼，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。急性視網膜型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失。主要治療方式為散瞳劑停止使用 Hydrochlorothiazide。若仍未能有效控制視力，可能需考慮立即接受手術程序。引發急性視網膜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。

5.6 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對血管收縮素的病人，但比較有可能發生在有此病史的病人身上。

5.7 全身性紅斑性瘧疾

Thiazide 利尿劑曾被認為會導致全身性紅斑性瘧疾的惡化或活化。

5.8 與鹽離的交互作用

通常建議不應與 Thiazides 併用 [請參見「*藥物交互作用、Hydrochlorothiazide、交互*」(7)]。

5.9 電解質和代謝不平衡

Amlodipine、Valsartan、Hydrochlorothiazide
在一項針對中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之發生率為 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，應定期監測血清電質。

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不平衡。應建議病人採取有效的預防措施，例如有限的陽光照射和暴露在陽光下時進行充分保護，盡量減少罹患皮膚灼傷的風險。必要時請皮膚科醫師檢查可疑的皮膚病變，可能包括灼傷、手術後疼痛檢查。對於先前曾患過 NMSC 的病人，也可能需要定期考慮 hydrochlorothiazide 之使用 (請參見「*藥物不良反應*」部分)。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 類藥物可能會引起低血壓及低血鈉症狀。低血壓可能會造成低血鉀，且即使補充鉀鹽也難以治療。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、輕重或心电图 [ECG] 變化)，則應停用 Exforge HCT。在開始給予 thiazides 類藥物前，建議先治療低血鉀或任何伴隨發生的低血鈉症狀。Hydrochlorothiazide 可能會改變葡萄糖耐受性，並增加葡萄糖及三酰甘油的血清濃度。

心臟衰竭：感覺異常、嗜睡、暈厥、胸悶症候群、注意力不集中、姿勢性暈眩、味覺異常、頭部不適、昏睡、實質性腫脹、震顫精神異常；焦慮、憂鬱、失眠

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。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。不良反應一級為輕度且暫時性的，只有相當少數的案例需終止治療。男性與女性、年輕 (不 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。在一項性針對照臨床試驗中，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 Exforge HCT/Amlodipine 25/10 mg 治療的病人為 3.4%。以 Exforge HCT 進行治療時，最早出現的副作用為頭痛 (1.0%) 和低血壓 (0.7%)。

特殊族群：短暫視網膜急性性視網膜試驗中，接受 Exforge HCT 治療病人最常見的不良反应 (至少 2%) 列於下表：

編碼用辭	Aml/Val/HCTZ 10/320/25 mg N=582 n (%)	Val/HCTZ 320/25 mg N=559 n (%)	Aml/Val 10/320 mg N=566 n (%)	HCTZ/Aml 25/10 mg N=561 n (%)
------	---------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

水腫 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 (7.4)

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)

肌肉痠痛 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)

頭暈 12 (2.1) 7 (1.3) 10 (1.8) 12 (2.1)

耳鳴 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)。下表為臨床試驗中這些反應發生的其他不良反應 (>0.2%)，並無無法對這些反應是否與 Exforge HCT 具有因果關係。

5.14 非黑色素瘤皮膚癌
根據非發癌性皮膚發生性皮膚病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「*臨床藥理學*」部分)。Hydrochlorothiazide 的光敏感作用可能是 NMSC 的可能機制。因此此處本藥品時應告知病人相關風險，建議定期檢查皮膚病是否有新的病變。應建議病人採取有效的預防措施，例如有限的陽光照射和暴露在陽光下時進行充分保護，盡量減少罹患皮膚灼傷的風險。必要時請皮膚科醫師檢查可疑的皮膚病變，可能包括灼傷、手術後疼痛檢查。對於先前曾患過 NMSC 的病人，也可能需要定期考慮 hydrochlorothiazide 之使用 (請參見「*藥物不良反應*」部分)。

5.15 光過敏

曾有用 thiazide 類利尿劑而發生皮膚紅斑皮膚紅疹 (光線敏感症) 的案例。如果發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投票是必要的，建議保護陽光或人工紫外線照射的部位。

神經系統異常：感覺異常、嗜睡、暈厥、胸悶症候群、注意力不集中、姿勢性暈眩、味覺異常、頭部不適、昏睡、實質性腫脹、震顫精神異常；焦慮、憂鬱、失眠

6 不良反應

6.1 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

生精系統及乳房異常；勃起困難呼吸困難、呼吸困難、鼻腔充血、咳嗽、咽喉痛皮膚炎、皮膚瘙癢；鼻塞、多涎症、夜間盜汗、皮疹皮膚疹、低血壓

Hydrochlorothiazide 會降低尿液的鈣離子排泄率，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。心臟衰竭及氣喘病人較可能对 Hydrochlorothiazide 產生過敏性反應。心臟衰竭/或心肌梗塞後病人

整體而言，鈣離子通道阻劑 (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)。接受 Hydrochlorothiazide 是一種磺胺類藥物，會引起超敏反應，導致急性短暫視網膜急性性視網膜型青光眼，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。急性視網膜型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失。主要治療方式為散瞳劑停止使用 Hydrochlorothiazide。若仍未能有效控制視力，可能需考慮立即接受手術程序。引發急性視網膜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。

5.12 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、嘴脣、咽喉和/或舌頭腫脹。這些病人中有某些先前曾使用其他藥物 (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，並且不宜再次服用。

5.13 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 aiskiren 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 aiskiren 成分藥品於雙重阻斷 RAAS。若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測病人的腎功能、電解質及尿酸。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病病人。

5.14 非黑色素瘤皮膚癌
根據非發癌性皮膚發生性皮膚病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「*臨床藥理學*」部分)。Hydrochlorothiazide 的光敏感作用可能是 NMSC 的可能機制。因此此處本藥品時應告知病人相關風險，建議定期檢查皮膚病是否有新的病變。應建議病人採取有效的預防措施，例如有限的陽光照射和暴露在陽光下時進行充分保護，盡量減少罹患皮膚灼傷的風險。必要時請皮膚科醫師檢查可疑的皮膚病變，可能包括灼傷、手術後疼痛檢查。對於先前曾患過 NMSC 的病人，也可能需要定期考慮 hydrochlorothiazide 之使用 (請參見「*藥物不良反應*」部分)。

眼睛不適：眼瀉、上述眼部疼痛、嘔吐、腫痛、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、咽喉炎、牙齦腫痛、病毒性肺炎、呼吸道感染、鼻炎、泌尿道感染
發熱、中藥和醫療處理併發症：背痛、挫傷、關節扭傷、手術後疼痛
身體檢查：血尿酸量增加、血中肌酸酐濃度增加、體重下降
代謝作用與營養異常：低血鉀症、糖尿症、高血鉀症、低血鈉症
肌肉骨節、結締組織異常：四肢末端疼痛、關節痛、關節肌疼痛、肌肉無力、骨節肌無力、骨節肌腫脹、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、胸悶症候群、注意力不集中、姿勢性暈眩、味覺異常、頭部不適、昏睡、實質性腫脹、震顫精神異常；焦慮、憂鬱、失眠

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一的族群，因此無法確實估計其發生頻率或確立與

生精系統及乳房異常；勃起困難呼吸困難、呼吸困難、鼻腔充血、咳嗽、咽喉痛皮膚炎、皮膚瘙癢；鼻塞、多涎症、夜間盜汗、皮疹皮膚疹、低血壓

Hydrochlorothiazide 會降低尿液的鈣離子排泄率，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。心臟衰竭及氣喘病人較可能对 Hydrochlorothiazide 產生過敏性反應。心臟衰竭/或心肌梗塞後病人

整體而言，鈣離子通道阻劑 (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)。接受 Hydrochlorothiazide 是一種磺胺類藥物，會引起超敏反應，導致急性短暫視網膜急性性視網膜型青光眼，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。急性視網膜型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失。主要治療方式為散瞳劑停止使用 Hydrochlorothiazide。若仍未能有效控制視力，可能需考慮立即接受手術程序。引發急性視網膜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。

5.12 **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、嘴脣、咽喉和/或舌頭腫脹。這些病人中有某些先前曾使用其他藥物 (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，並且不宜再次服用。

5.13 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 aiskiren 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 aiskiren 成分藥品於雙重阻斷 RAAS。若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測病人的腎功能、電解質及尿酸。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病病人。

5.14 非黑色素瘤皮膚癌
根據非發癌性皮膚發生性皮膚病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「*臨床藥理學*」部分)。Hydrochlorothiazide 的光敏感作用可能是 NMSC 的可能機制。因此此處本藥品時應告知病人相關風險，建議定期檢查皮膚病是否有新的病變。應建議病人採取有效的預防措施，例如有限的陽光照射和暴露在陽光下時進行充分保護，盡量減少罹患皮膚灼傷的風險。必要時請皮膚科醫師檢查可疑的皮膚病變，可能包括灼傷、手術後疼痛檢查。對於先前曾患過 NMSC 的病人，也可能需要定期考慮 hydrochlorothiazide 之使用 (請參見「*藥物不良反應*」部分)。

眼睛不適：眼瀉、上述眼部疼痛、嘔吐、腫痛、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、咽喉炎、牙齦腫痛、病毒性肺炎、呼吸道感染、鼻炎、泌尿道感染
發熱、中藥和醫療處理併發症：背痛、挫傷、關節扭傷、手術後疼痛
身體檢查：血尿酸量增加、血中肌酸酐濃度增加、體重下降
代謝作用與營養異常：低血鉀症、糖尿症、高血鉀症、低血鈉症
肌肉骨節、結締組織異常：四肢末端疼痛、關節痛、關節肌疼痛、肌肉無力、骨節肌無力、骨節肌腫脹、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、胸悶症候群、注意力不集中、姿勢性暈眩、味覺異常、頭部不適、昏睡、實質性腫脹、震顫精神異常；焦慮、憂鬱、失眠

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一的族群，因此無法確實估計其發生頻率或確立與

生精系統及乳房異常；勃起困難呼吸困難、呼吸困難、鼻腔充血、咳嗽、咽喉痛皮膚炎、皮膚瘙癢；鼻塞、多涎症、夜間盜汗、皮疹皮膚疹、低血壓

Hydrochlorothiazide 會降低尿液的鈣離子排泄率，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。心臟衰竭及氣喘病人較可能对 Hydrochlorothiazide 產生過敏性反應。心臟衰竭/或心肌梗塞後病人

整體而言，鈣離子通道阻劑 (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)。接受 Hydrochlorothiazide 是一種磺胺類藥物，會引起超敏反應，導致急性短暫視網膜急性性視網膜型青光眼，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。急性視網膜型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失。主要治療方式為散瞳劑停止使用 Hydrochlorothiazide。若仍未能有效控制視力，可能需考慮立即接受手術程序。引發急性視網膜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。

5.12 **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、嘴脣、咽喉和/或舌頭腫脹。這些病人中有某些先前曾使用其他藥物 (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，並且不宜再次服用。

5.13 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 aiskiren 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 aiskiren 成分藥品於雙重阻斷 RAAS。若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測病人的腎功能、電解質及尿酸。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病病人。

5.14 非黑色素瘤皮膚癌
根據非發癌性皮膚發生性皮膚病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「*臨床藥理學*」部分)。Hydrochlorothiazide 的光敏感作用可能是 NMSC 的可能機制。因此此處本藥品時應告知病人相關風險，建議定期檢查皮膚病是否有新的病變。應建議病人採取有效的預防措施，例如有限的陽光照射和暴露在陽光下時進行充分保護，盡量減少罹患皮膚灼傷的風險。必要時請皮膚科醫師檢查可疑的皮膚病變，可能包括灼傷、手術後疼痛檢查。對於先前曾患過 NMSC 的病人，也可能需要定期考慮 hydrochlorothiazide 之使用 (請參見「*藥物不良反應*」部分)。

眼睛不適：眼瀉、上述眼部疼痛、嘔吐、腫痛、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、咽喉炎、牙齦腫痛、病毒性肺炎、呼吸道感染、鼻炎、泌尿道感染
發熱、中藥和醫療處理併發症：背痛、挫傷、關節扭傷、手術後疼痛
身體檢查：血尿酸量增加、血中肌酸酐濃度增加、體重下降
代謝作用與營養異常：低血鉀症、糖尿症、高血鉀症、低血鈉症
肌肉骨節、結締組織異常：四肢末端疼痛、關節痛、關節肌疼痛、肌肉無力、骨節肌無力、骨節肌腫脹、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、胸悶症候群、注意力不集中、姿勢性暈眩、味覺異常、頭部不適、昏睡、實質性腫脹、震顫精神異常；焦慮、憂鬱、失眠

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一的族群，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，曾有少見的男性乳房女性化通報案例，且因果關係仍未確定。使用 Amlodipine 時，曾有黃疸和膽固醇水平上升 (通常與膽汁淤滯或肝炎相關) 的報告，且某些發病例需要住院治療。膽固醇和膽紅素 (藥物動力學) 與 Amlodipine 的藥物動力學並無顯著影響。膽固醇和膽紅素 (藥物動力學) 與 Amlodipine 的藥物動力學並無顯著影響。

Amlodipine
在 Valsartan 和 Amlodipine/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/或：血小板減少症的報告非常罕見
消化不良：短暫視網膜急性性視網膜試驗中，接受 Exforge HCT 治療病人最常見的不良反应 (至少 2%) 列於下表：

編碼用辭	Aml/Val/HCTZ 10/320/25 mg N=582 n (%)	Val/HCTZ 320/25 mg N=559 n (%)	Aml/Val 10/320 mg N=566 n (%)	HCTZ/Aml 25/10 mg N=561 n (%)
------	---------------------------------------	--------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

水腫 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 (7.4)

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)

肌肉痠痛 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)

頭暈 12 (2.1) 7 (1.3) 10 (1.8) 12 (2.1)

耳鳴 12 (2.

懷孕第二和第三期使用影響腎素-血管收縮系統藥物而羊水過少的孕婦，可能發生不良情況，胎兒腎功能障礙導致尿毒症和腎衰竭，胎兒肺發育不全，骨骼變形（包括頸縮發育不全）、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。

動物實驗

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/m² 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 之人進行換算）。在小鼠、大鼠和兔子的胎前發育試驗中，觀察到母體毒性和胚胎的胎兒毒性在大鼠劑量為 valsartan 600 mg/kg/day，此劑量是以 mg/m² 為單位，約為人類最高建議劑量的 18 倍（以口服劑量 320 mg/day 和 60 kg 之人，進行換算，在兔子劑量為 10 mg/kg/day，是以 mg/m² 為單位，約為人類最高建議劑量的 0.6 倍（以口服劑量 320 mg/day 和 60 kg 之人，進行換算），在小鼠劑量為 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/m² 為單位，約為人類最高建議劑量的 9 倍（以口服劑量 320 mg/day 和 60 kg 之人，進行換算）。

Hydrochlorothiazide：Thiazide 類藥物會過量胎胎，使靜靜態與母體血液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，濃度甚至可高於胎前靜態血液的 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（子癱前症）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）。關立直接作用於腎素血管收縮素系統藥物的健康風險專家人員，報告具有競爭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，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。哺乳動物體重增加量降低，歸因於 hydrochlorothiazide 的高劑量和利尿作用，後續則會影響泌乳量。

Amlodipine：在妊娠大鼠和兔子的各個重要器官發生階段中，以口服劑量高達 10 mg/kg/day 免劑量治療孕婦，並無證據顯示具有致畸作用或其他死亡（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、胎兒的大量發育試驗中，使用口服劑量相當 amlodipine；valsartan 為 5、80 mg/kg/day；amlodipine；valsartan 為 10、160 mg/kg/day，以 amlodipine；valsartan 為 20、320 mg/kg/day，以高劑量併用時，曾發現與發展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。

8.2 哺乳母親
目前尚未知 valsartan 是否會分泌於人類的乳汁中。據報告，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使用藥物。

8.3 具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，應告知具有生育能力的女性這些藥物在懷孕期間的潛在風險。

8.4 兒童使用
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。

8.5 老年人在使用
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。

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

8.7 肝功能不全
Amlodipine 主要藉由代謝作用，血漿排除半衰期 (t) 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某些器質性的肝病疾病之病人，造成突發的肝昏迷。

8.8 不孕
目前並無 amlodipine, valsartan 或 hydrochlorothiazide 對於人類生殖力影響之臨床。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「非臨床毒理學」）。

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悸過速；刺激副交感（迷走）神經，會導致心悸過速。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/m² 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。在一類身上，劑量過高使用 Amlodipine 的經驗較為有限。劑量過量的報告，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) 入院並出現低血壓 (90/50 mmHg)，使用血漿置換劑後血壓回復正常。曾有一名 19 個大之男童意外使用 30 mg 之 Amlodipine（約 2 mg/kg）的藥物劑量過量案例記載。在急診室時，生命徵象均穩定且無低血壓的證據，且其心跳速率達 180 bpm。在攝取過量後 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，包括抬高肢體並考慮給予血液。如果對這些保守處置無反應，仍持續出現低血壓者應使用血管收縮劑（例如 Phenylephrine），並留意過度血虛和解毒情形。靜脈注射葡萄糖液可能有助於逆轉腦氧中毒風險。因為 Amlodipine 可與蛋白質強力結合，血液透析並無法發生效用。

Valsartan
亦曾有意識下降低、循環衰竭和休克之報告。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/m² 為單位，分別為最高人體建議劑量的 60 倍和 31 倍），大鼠曾出現流涎症和譫瀉，以及狹窄會出現嘔吐外，在大鼠與猴實驗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（低血鈉、低血鉀、低血鈉）和因過度利尿而造成的脫水所致。若有服用毛地黃，低血鈉可能使心律不整惡化。

小鼠和大鼠的 Hydrochlorothiazide 口服 LD₅₀ 大於 10 g/kg（分別為人類最高建議劑量的 單位 mg/m²）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）

在大鼠和猴類中，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，耐受性穩定且無任何治療相關作用。這些在大鼠和猴類中未有不不良反應的劑量，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/m²）。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。）

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

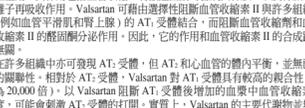
Exforge HCT 含有 Amlodipine 的 Besylate 鹽，它是一種 Dihydropyridine 類的鈣離子通道阻斷劑 (CCB)。Amlodipine besylate（美國藥典 (USP) 等級）是一種白色到淡黃色的結晶性粉劑，可微溶於水，且幾乎不溶於酒精。

Amlodipine 是一種二氫吡啶 (dihydropyridine) 鈣離子通道阻斷劑，可抑制鈣離子穿膜進入血管平滑肌和心肌。實驗結果顯示，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。可在體外試驗觀察到向內收縮 (negative inotropic effect) 的作用，但此作用並未在使用治療劑量的動物實驗觀察到。血清鈣離子濃度並不會受 Amlodipine 的影響。在生理應酬值範圍內，血管收縮素 I 轉應而來。血管收縮素 II 是腎素-激酶系統主要的活性物質，其與受體的結合和離離速率是漸進性的，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降低血壓。

Valsartan（美國藥典 (USP) 等級）是一種非肽狀類。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結晶粉劑，可溶解於乙醇和甲醇中，且可微溶於水中。Valsartan 的化學名稱是 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 C₂₄H₂₈N₄O₃，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；溶於氯化鈉溶液。正丁醇和二苯基醚：幾乎不溶於甲醇，不溶於乙醇、氯仿和稀醇的濃縮液。Hydrochlorothiazide 的化學名 為 6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiaziazine-5-sulfonamide 1,1-dioxide。

Hydrochlorothiazide 是 thiazide 利尿劑。化學式為 C₇H₈ClN₂O₄S₂，分子量為 297.73。結構式為：



Exforge HCT 膠 衣 錠 係 以 Amlodipine besylate、Valsartan 和 Hydrochlorothiazide 進行配製的複方劑量。口服使用，共有 5 種劑量強度，包括：51/60/12.5 mg、10/160/12.5 mg、51/60/25 mg、10/160/25 mg 和 10/320/25 mg Amlodipine besylate/Valsartan/Hydrochlorothiazide。各種強度之錠劑的非活性成分為微晶纖維素、交聯羧纖維、膠質二氧化碳、硬脂酸鎂、羟丙甲纖維素、聚乙二醇 400 和滑石。此外，51/60/12.5 mg 錠劑含二氧化碳，10/160/12.5 mg 錠劑含二氧化碳和黃色和紅色氧化鐵，51/60/25 mg 錠劑含二氧化碳和黃色氧化鐵，10/160/25 mg 和 10/320/25 mg 錠劑均含黃色氧化鐵。

11 臨床藥理學

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

高血壓病人使用治療劑量的藥物後，並未伴隨慢性投藥帶來明顯的心跳速率或血壓兒茶酚胺 (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臟速率，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臟速率或病人出現明顯的臨床變化。

透過每天使用一年，血液濃度療效恆具有關聯性。Amlodipine 的血壓程度，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（1/1-2 mmHg）。

相對。

Amlodipine 吸收：單獨使用 Amlodipine 後 6 - 12 小時，可達到 Amlodipine 的血漿峰值。絕對生物利用度估計於 64% 和 90% 之間。食物不影響 Amlodipine 的生物可利用率。

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 會透過胎盤並分泌至母乳。

生物轉錄：經由肝代謝劑量，Amlodipine 會最終（約 90%）轉變為無活性代謝物；且 10% 的母系化合物和 60% 的父系藥物分泌至尿中。

排除：Amlodipine 從血液中的排除為雙相的，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% 的代謝物由尿排出。

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。絕對生物利用度約為 25%（範圍從 10% - 35%）。食物可使 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。穩定狀態的分佈體積為 17 L，意指 Valsartan 不會廣泛分配於組織中，Valsartan 可與血清蛋白高度結合 (95%)，主要為血清白蛋白。

生物轉錄：靜脈注射時，Valsartan 具有雙指數的衰減動力學，且平均排除半衰期約為 6 小時。藥物回收主要為原形藥物，僅有約 20% 的劑量會以代謝物形式被排出。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 與轉負負責戊基-4-羥基 Valsartan 的生成。在臨床相關的 Valsartan 劑量下，不會抑制 CYP450 具轉酶，因為代謝程度低，CYP450 應無與 Valsartan 和併用藥物藥效交互作用。

排除：Valsartan 作為口服藥使用時，主要會在藥便（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 [T_{max}] 約 2 小時）。平均 AUC 呈線性升高，且在療效範圍內具劑量比性。曾有報告指出與食物併用時，Hydrochlorothiazide 的全身生物學可用性可能較口服劑量下提高，也可能降低。這些影響的強度很小，臨床重要性也很低。口服藥吸收，Hydrochlorothiazide 的絕對生物利用率為 70%。

分布：通常是以雙指數衰減函數描述其分布及排除動力學。擬分佈體積為 4.8 L/kg。假定性 Hydrochlorothiazide 會與血清白蛋白（40 至 70%）結合，主要為血清白蛋白。

生物轉錄：Hydrochlorothiazide 主要以原形藥物排出。排除：Hydrochlorothiazide 不會被代謝物由腎臟被快速排除。至少 61% 的口服劑量在 24 小時內以原形藥物排出。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胎盤障壁，也不會分泌到乳汁中。重組細胞下 Amlodipine 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% 的吸收量以原型化合物的形式在尿中被排除。

11.3 藥動力學

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 小時達到血藥最高濃度。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

相似。
Amlodipine 吸收：單獨使用 Amlodipine 後 6 - 12 小時，可達到 Amlodipine 的血漿峰值。絕對生物利用度估計於 64% 和 90% 之間。食物不影響 Amlodipine 的生物可利用率。

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 會透過胎盤並分泌至母乳。

生物轉錄：經由肝代謝劑量，Amlodipine 會最終（約 90%）轉變為無活性代謝物；且 10% 的母系化合物和 60% 的父系藥物分泌至尿中。

排除：Amlodipine 從血液中的排除為雙相的，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% 的代謝物由尿排出。

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。絕對生物利用度約為 25%（範圍從 10% - 35%）。食物可使 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。穩定狀態的分佈體積為 17 L，意指 Valsartan 不會廣泛分配於組織中，Valsartan 可與血清蛋白高度結合 (95%)，主要為血清白蛋白。

生物轉錄：靜脈注射時，Valsartan 具有雙指數的衰減動力學，且平均排除半衰期約為 6 小時。藥物回收主要為原形藥物，僅有約 20% 的劑量會以代謝物形式被排出。主要的代謝物為戊基-4-羥基 Valsartan，約佔劑量的 9%。以重組 CYP450 酵素的體外代謝試驗，顯示 CYP2C9 與轉負負責戊基-4-羥基 Valsartan 的生成。在臨床相關的 Valsartan 劑量下，不會抑制 CYP450 具轉酶，因為代謝程度低，CYP450 應無與 Valsartan 和併用藥物藥效交互作用。

排除：Valsartan 作為口服藥使用時，主要會在藥便（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 [T_{max}] 約 2 小時）。平均 AUC 呈線性升高，且在療效範圍內具劑量比性。曾有報告指出與食物併用時，Hydrochlorothiazide 的全身生物學可用性可能較口服劑量下提高，也可能降低。這些影響的強度很小，臨床重要性也很低。口服藥吸收，Hydrochlorothiazide 的絕對生物利用率為 70%。

分布：通常是以雙指數衰減函數描述其分布及排除動力學。擬分佈體積為 4.8 L/kg。假定性 Hydrochlorothiazide 會與血清白蛋白（40 至 70%）結合，主要為血清白蛋白。

生物轉錄：Hydrochlorothiazide 主要以原形藥物排出。排除：Hydrochlorothiazide 不會被代謝物由腎臟被快速排除。至少 61% 的口服劑量在 24 小時內以原形藥物排出。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胎盤障壁，也不會分泌到乳汁中。重組細胞下 Amlodipine 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% 的吸收量以原型化合物的形式在尿中被排除。

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 小時達到血藥最高濃度。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

相似。
Amlodipine 吸收：單獨使用 Amlodipine 後 6 - 12 小時，可達到 Amlodipine 的血漿峰值。絕對生物利用度估計於 64% 和 90% 之間。食物不影響 Amlodipine 的生物可利用率。

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 會透過胎盤並分泌至母乳。

生物轉錄：經由肝代謝劑量，Amlodipine 會最終（約 90%）轉變為無活性代謝物；且 10% 的母系化合物和 60% 的父系藥物分泌至尿中。

排除：Amlodipine 從血液中的排除為雙相的，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% 的代謝物由尿排出。

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。絕對生物利用度約為 25%（範圍從 10% - 35%）。食物可使 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。穩定狀態的分佈體積為 17 L，意指 Valsartan 不會廣泛分配於組織中，Valsartan 可與血清蛋白高度結合 (95%)，主要為血清白蛋白。

生物轉錄：靜脈注射時，Valsartan 具有雙指數的衰減動力學，且平均排除半衰期約為 6 小時。藥物回收主要為原形藥物，僅有約 20% 的劑量會以代謝物形式被排出。主要的代謝物為戊基-4-羥基 Valsartan，約佔劑量的 9%。以重組 CYP450 酵素的體外代謝試驗，顯示 CYP2C9 與轉負負責戊基-4-羥基 Valsartan 的生成。在臨床相關的 Valsartan 劑量下，不會抑制 CYP450 具轉酶，因為代謝程度低，CYP450 應無與 Valsartan 和併用藥物藥效交互作用。

排除：Valsartan 作為口服藥使用時，主要會在藥便（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 [T_{max}] 約 2 小時）。平均 AUC 呈線性升高，且在療效範圍內具劑量比性。曾有報告指出與食物併用時，Hydrochlorothiazide 的全身生物學可用性可能較口服劑量下提高，也可能降低。這些影響的強度很小，臨床重要性也很低。口服藥吸收，Hydrochlorothiazide 的絕對生物利用率為 70%。

分布：通常是以雙指數衰減函數描述其分布及排除動力學。擬分佈體積為 4.8 L/kg。假定性 Hydrochlorothiazide 會與血清白蛋白（40 至 70%）結合，主要為血清白蛋白。

生物轉錄：Hydrochlorothiazide 主要以原形藥物排出。排除：Hydrochlorothiazide 不會被代謝物由腎臟被快速排除。至少 61% 的口服劑量在 24 小時內以原形藥物排出。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胎盤障壁，也不會分泌到乳汁中。重組細胞下 Amlodipine 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% 的吸收量以原型化合物的形式在尿中被排除。

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 小時達到血藥最高濃度。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

相似。
Amlodipine 吸收：單獨使用 Amlodipine 後 6 - 12 小時，可達到 Amlodipine 的血漿峰值。絕對生物利用度估計於 64% 和 90% 之間。食物不影響 Amlodipine 的生物可利用率。

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 會透過胎盤並分泌至母乳。

生物轉錄：經由肝代謝劑量，Amlodipine 會最終（約 90%）轉變為無活性代謝物；且 10% 的母系化合物和 60% 的父系藥物分泌至尿中。

排除：Amlodipine 從血液中的排除為雙相的，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% 的代謝物由尿排出。

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。絕對生物利用度約為 25%（範圍從 10% - 35%）。食物可使 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。穩定狀態的分佈體積為 17 L，意指 Valsartan 不會廣泛分配於組織中，Valsartan 可與血清蛋白高度結合 (95%)，主要為血清白蛋白。

生物轉錄：靜脈注射時，Valsartan 具有雙指數的衰減動力學，且平均排除半衰期約為 6 小時。藥物回收主要為原形藥物，僅有約 20% 的劑量會以代謝物形式被排出。主要的代謝物為戊基-4-羥基 Valsartan，約佔劑量的 9%。以重組 CYP450 酵素的體外代謝試驗，顯示 CYP2C9 與轉負負責戊基-4-羥基 Valsartan 的生成。在臨床相關的 Valsartan 劑量下，不會抑制 CYP450 具轉酶，因為代謝程度低，CYP450 應無與 Valsartan 和併用藥物藥效交互作用。

排除：Valsartan 作為口服藥使用時，主要會在藥便（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 [T_{max}] 約 2 小時）。平均 AUC 呈線性升高，且在療效範圍內具劑量比性。曾有報告指出與食物併用時，Hydrochlorothiazide 的全身生物學可用性可能較口服劑量下提高，也可能降低。這些影響的強度很小，臨床重要性也很低。口服藥吸收，Hydrochlorothiazide 的絕對生物利用率為 70%。

分布：通常是以雙指數衰減函數描述其分布及排除動力學。擬分佈體積為 4.8 L/kg。假定性 Hydrochlorothiazide 會與血清白蛋白（40 至 70%）結合，主要為血清白蛋白。

生物轉錄：Hydrochlorothiazide 主要以原形藥物排出。排除：Hydrochlorothiazide 不會被代謝物由腎臟被快速排除。至少 61% 的口服劑量在 24 小時內以原形藥物排出。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胎盤障壁，也不會分泌到乳汁中。重組細胞下 Amlodipine 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% 的吸收量以原型化合物的形式在尿中被排除。

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 小時達到血藥最高濃度。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

</