

10. 劑量過高

目前未有amlodipine/valsartan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，可考慮嘔吐或洗胃。

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。

臨床藥理學

藥效學

Amlodipine/valsartan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，即可刺激不受阻斷的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

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。血漿中有發現少量經基代謝物(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} α < 1 h且t_{1/2} β約為9 h)。Valsartan主要以原型藥物型式，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。

Valsartan/amlodipine

健康成人口服使用valsartan/amlodipine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valsartan/amlodipine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。

15.【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相關的前胃發炎。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amlodipine/valsartan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。

16.【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amlodipine/valsartan治療。單劑量複方組合的抗高血壓作用持續 24 小時。

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amlodipine/valsartan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amlodipine/valsartan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valsartan160 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。

amlodipine/valsartan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，amlodipine/valsartan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，amlodipine/valsartan的效果維持超過一年。驟然停止使用

amlodipine/valsartan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(≥ 30 kg/m², < 30 kg/m²)並未影響對amlodipine/valsartan之反應。

曾進行兩項雙盲、活性對照試驗，使用amlodipine/valsartan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10/160 mg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amlodipine/valsartan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amlodipine/valsartan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amlodipine/valsartan與nifedipine胃腸道治療系統(GITS)，共有564位高血壓病人，包括9.2% (amlodipine/valsartan組)和9.7% (nifedipine GITS組)的糖尿病病人，治療12週後，amlodipine/valsartan使MSSBP和MSDBP平均降幅較nifedipine GITS多5.8和4.0 mmHg (p < 0.0001) (amlodipine/valsartan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amlodipine/valsartan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amlodipine/valsartan (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amlodipine/valsartan治療的病人中有48.3%達到預期治療的BP目標。

17.【供應方式】

Amlodipine/valsartan錠劑含有相當於5 mg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。

賦形劑

calcium carbonate, colloidal silicon dioxide, croscarmellose sodium, magnesium stearate,microcrystalline cellulose.

Coating：

ferric oxide yellow, hypromellose, microcrystalline cellulose, stearic acid, titanium dioxide.

18.【儲存】

25°C以下，避光儲存。

19.【使用指示及處置】

注意：本品應置於兒童伸手不及處。

20.【包裝】

2-1000錠ALU-ALU鋁箔盒裝。

21.【版次】

亞培版次INSOR3590101

歐帕版次91211220 01

委託者：美商亞培股份有限公司台灣分公司

地 址：台北市民生東路三段51號6樓

製造者：歐帕生技醫藥股份有限公司

地 址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路1號