易安穩

膜衣錠 5/80 毫克
5/160 毫克
10/160 毫克

Exforge®

Film-coated tablets 5/80mg
5/160mg
10/160mg

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
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「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

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「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 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（主要為間遘水腫）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。
易安穩膜衣錠不可分割，無法分劑成相等劑量。

NOVARTIS
衛署藥輸字第 024824 號
衛署藥輸字第 025072 號
衛署藥輸字第 024823 號

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。

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

Exforge®（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 成分藥品於糖尿病人或腎功能不全病人（GFR < 60 ml/min/1.73 m²）。

警告與注意事項

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。在腎衰、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。

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。

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。

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，因此派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 Exforge 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 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。

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。

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感析的病人中，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，常會誘低其血壓，但在邁酯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。

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後併發症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-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。

藥物不良反應

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：	腹痛、噁心、腹痛、便祕、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，還參見表 2：
因為 amlodipine 的臨床試驗是在許多不同條件下進行，無法針對某種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	視覺
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、尊麻疹、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，不通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

大幅度的 amlodipine 血漿濃度上升。因此，併用 amlodipine 與 CYP3A4 抑制劑時需謹特別小心。
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、舌下鎮酸甘油錠、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 進行 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) 在內的非甾固醇抗發炎藥物 (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，對於併用 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：當與與 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。
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 及肝臟排泄運輸蛋白 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。

懷孕、哺乳、具生育能力的女性與男性

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酵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酵抑制劑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 倍的量後幼產生生殖毒性（請見「非臨床毒理學」），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。高血壓會增加胎兒發育不全性長受限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、胎兒顱發育不全，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。

勞動資料

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 27 倍。

Valsartan：在小鼠、大鼠和兔子的胚胎發育試驗中，觀察到與 valsartan 毒性相關的胎兒毒性在大鼠為 valsartan 600 mg/kg/day，此劑量是以 m²/m² 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 m²/m² 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)。在小鼠中觀察高達 600 mg/kg/day，沒有證據顯示母體毒性或胎兒毒性，此劑量是以 m²/m² 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)。已證明抗劑量的 amlodipine maleate 會延長兔子的妊娠期和分娩時間。

哺乳

哺乳母親

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，要兒接受的母體劑量比例低計為 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。

具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。醫師應要人具備方作用於 RAAS 的任何藥物時，應告知具生育能力的女性這些藥物作用與並無關聯性，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實際結功能或房室結傳導。在理思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)，此酵素亦稱為激胺 II。它能將血管收縮素 I 轉換為血管收縮素 II 並分解緩慢酶 (bradykinin)。因為對於 ACE 並無影響，且對緩激肽或物質 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 抑劑劑的臨床試驗中，使用 valsartan 治療的病人，其咳嗽發生率明顯 (P < 0.05) 低於使用 ACE 抑劑劑的病人 (分別為 2.6% 與 7.9%)。在一項使用 ACE 抑劑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 8.5% 使用 ACE 抑劑劑之試驗受試者 (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。

高血壓和人使用 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 小時內會出現最高血壓高峰，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維繼續維持。突然或驟 Valsartan 與反彈性高血壓或其他不良臨床反應無關。

藥物動力學

總性

Amlodipine 及 valsartan 呈現線性藥物動力學。

Amlodipine

吸收：單劑使用 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 會穿過黏盤並分泌至母乳中。

生物轉換：經由肝髒代謝作用，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%，但用餐後 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。血漿中存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 ($t_{1/2\ \alpha} < 1h$ 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 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。

輕較於年輕人，老年人 valsartan 暴露的量較高。

老年族群不需調整起始劑量，但應考慮從最低可能劑量 (例如 40 mg 的 valsartan 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，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

Amlodipine besylate 和 Valsartan 的研究

在多項於動物進行的研究中，已觀察使用 valsartan 進行的臨床前安全性試驗，結果此未排除於人體使用 amlodipine 併用 valsartan 治療期間的可能性。在大鼠和狗餵食中使用 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/ 天的組中與在劑量 ≥ 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 週狗餵研究中都沒有觀察到這樣的反應，然而只有在高劑量狀態中觀察到大腸發炎 (在劑量 ≥ 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類似。

Amlodipine 併用 valsartan 的組合未產生與單獨使用 valsartan 或 amlodipine 時，在動物試驗中觀察到的毒性。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，長期 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、慢性毒性研究、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：在多項於動物進行的試驗中，在與治療有關的暴露量下，valsartan 並未排除於人體使用 valsartan 治療期間的可能性。

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流動力學出現變化 (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])。大鼠是上所使用的劑量 (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)。對長期使用類似劑量後，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 經由其專理作用導致特續性低血壓所致，特別好發於狨猴。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 m²/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。

臨床試驗

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，單劑量視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 (試驗結束時舒張壓低於 90 mmHg)。與僅使用 valsartan 160 mg 的病人相比，增加 amlodipine 10 mg 或 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 ≥ 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 的治療方案顯 示 32/28 mmHg 舒張血壓，Exforge 從 5/160 mg 增加至 10/160 mg 的治療方案可降低 36/29 mmHg 舒張血壓。

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。

在兩項具期治療試驗的研究中，Exforge 的效果維持超過一年。緊然停止使用 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今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 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，分別與最低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)。整體、各體質量指數和糖尿病狀態經第，並不影響這些結果，在罹病收縮期高血壓病人中同樣觀察到顯著的平均坐姿收縮期降低 (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，使用全球登記的試驗 (受試者為溫和人種，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)。最初為血壓控制不佳 (MSSBP ≥ 160 mmHg) 的病人中，其中 73% 的病人的 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。

供應方式

Exforge® (amlodipine and 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，可提供下述強方劑量：5/80 mg、5/160 mg、10/160 mg。

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。

貯存

30℃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] 鋁箔

[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。

製造廠：Novartis Farmaceutica S.A.
廠　址：Ronda Santa Maria, 158, 08210 Barbera del Valles Barcelona, Spain
二級包裝廠 (易安穩膜衣錠 5/80 毫克之貼標作業)：
裕利股份有限公司
廠　址：桃園市大園區和平里 1 鄰開和路 91 號
藥　商：台灣諾華股份有限公司
地　址：台北市中山區民生東路 3 段 2 號 8 樓

IPL: 10 Sep 2018
FDA PI: Jun 2019
MOHW announced: 1041408303-A/B
TWI-210420