衛部藥製字第 059643 號

安壓雙好膜衣錠 5/160 毫克
Estengy F.C. Tablets 5/160 mg

網號：

【成分】Each tablet contains：Amlodipine（as besylate）...5 mg　　Valsartan...160 mg

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 Amlodipine / Valsartan。
請參閱「警告」：胎兒 / 新生兒的發病率和致死率。

【適應症與使用方法】
Amlodipine/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】
Amlodipine/Valsartan 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。
曾經壓單一成分有限劑量之不良反應的病患，可轉換為該成分含量較低的 Amlodipine/ Valsartan，和另一成分一起提供相似的降血壓作用。應繼續評估 Amlodipine/ Valsartan 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患，才適合以 Amlodipine/Valsartan 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，病患之血壓未適當獲得控制時，或許可轉換至 Amlodipine/Valsartan 合併療法。

替代療法
為求方便，分開使用不同錠劑之 amlodipine 和 valsartan 的病患，可取代為使用含有相同成分劑量的 Amlodipine/Valsartan 錠劑。

【禁忌症】（參考文獻）
Amlodipine / Valsartan 禁用於對該產品成分過敏的病患。
懷孕。
在第 2 型糖尿病病患中，將 aliskiren 與血管收縮素-Ⅱ-接受體拮抗劑（ARBs）－包括 valsartan，或血管收縮素轉化酶抑制劑（ACEIs）併用【見「藥物交互作用-RAS 的雙重阻斷」】。

【警告與注意事項】（參考文獻）
胎兒 / 新生兒的發病率和致死率
妊娠安全分類 D
在懷孕第二階段和第三階段使用直接作用於腎素-血管收縮素系統的藥物時，會降低胎兒的腎功能並增加胎兒和新生兒的發病和死亡。造成的羊水過少可能與胎兒肺發育不全及骨骼變形有關。新生兒潛在的副作用包括顱骨發育不全、無尿、低血壓、腎功能衰竭和死亡。發現懷孕時，應儘早停止使用 Amlodipine / Valsartan【請見「使用於特殊族群」】。

低血壓
在以安慰劑為對照組的試驗中，可觀察到 0.4%使用 Amlodipine / Valsartan 治療且無併發症的高血壓病患，出現過度的低血壓。在活化腎素-血管收縮素系統的病患中（例如使用高劑量利尿劑造成血液容積和 / 或鹽分不足的病患），可能會在使用血管收縮素受體阻斷劑的病患中，出現有症狀的低血壓。在使用 Amlodipine / Valsartan 前，應矯治此種情況，或者應在密切的醫療監控下，開始進行治療。
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患中，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患，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。在心臟衰竭病患的對照試驗中，使用 valsartan 治療之病患中的低血壓發生率為 5.5%，相較於使用安慰劑治療之病患的 1.8%。在急性心肌梗塞 valsartan 試驗（VALIANT）中，各有 1.4%使用 valsartan 治療的病患以及 0.8%使用 captopril 治療的病患，因心肌梗塞後的低血壓，而永久停用 valsartan 或 captopril。
因為 amlodipine 誘發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。但是，和其他周邊血管擴張劑一起使用 amlodipine 時，應特別小心，尤其是使用於重度主動脈瓣狹窄的病患中。
如果使用 Amlodipine / Valsartan 的病患低血壓出現過，應讓病患仰臥，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，意即一旦血壓穩定後，通常即可繼續治療。

心絞痛和 / 或心肌梗塞增加
罕見地，病患開始使用鈣離子通道阻斷劑治療或在增加劑量時，可能會有心絞痛或急性心肌梗塞之發作頻率、持續時間和 / 或嚴重度的升高的紀錄，尤其是患有重度阻塞性冠狀動脈疾病的病患。尚不明白此作用的機轉為何。

肝功能不全
*Amlodipine 的研究：*大部分 amlodipine 可經由肝臟代謝，其血漿排除半衰期($t_{1/2}$)在肝功能不全的病患身上為 56 小時，因此，使用 amlodipine 於重度肝功能不全之病患身上時，應格外小心。
*Valsartan 的研究：*因為 valsartan 主要係從膽汁中排除，患有輕度到中度肝功能不全的病患，已證明具有較低的 valsartan 清除率（較高的時間濃度曲線下面積），包括患有膽道阻塞性疾病的患者。在這些病患身上使用 valsartan 時，應格外小心。

腎功能不全
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。
避免併用aliskiren 與Exforge 於中度以上腎功能不全的病患(GFR<60 ml/min)。
在單側或雙側腎動脈狹窄之高血壓患者身上使用血管收縮素轉化酶抑制劑的研究中，曾有血清肌酸酐或血液尿素氮上升的報告。在一項為期4 天，於12 位單側腎動脈狹窄之高血壓患者身上使用valsartan 的研究中，並未觀察到顯著的血清肌酸酐或血液尿素氮上升。並無在單側或雙側腎動脈狹窄之病患身上長期使用valsartan 的研究，但預期應可觀察到與血管收縮素轉化酶抑制劑相似的作用。
抑制腎素–血管收縮素- 醛固酮系統的結果， 預期可在易感性個體(susceptible individual) 身上觀察到腎功能變化。在腎功能取決於腎素– 血管收縮素– 醛固酮系統活性的重度心臟衰竭病患中，已證明使用血管收縮素轉換酶抑制劑和血管收縮素受體拮抗劑，和少尿症和/ 或漸進性氮血症以及(罕見) 急性腎衰竭和/ 或死亡有關。
使用valsartan 的病患亦有相似的報告。

充血性心臟衰竭
*Amlodipine 的研究：*一般而言，在心臟衰竭病患身上使用鈣離子通道阻斷劑應格外小心。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、digoxin 和利尿劑的病患身上，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類心臟衰竭病患身上，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 的心臟衰竭病患，曾出現血中尿素氮、血清肌酸酐和鉀離子濃度上升。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障礙的病患身上。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，有 93%病患同步使用血管收縮素轉化酶抑制劑，其中有因肌酸酐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 治療的病患以及 0.8%使用 captopril 治療的病患，因各種腎功能障礙而終止治療。對患有心臟衰竭或心肌梗塞後之病患進行的評估，必須涵蓋腎功能評估在內。
對於腎功能運作可能仰賴「腎素-血管收縮素-醛固酮系統（RAAS）」的病患（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。對患有心臟衰竭或心肌梗塞後的病患進行評估時，應一併評估腎臟功能。

血管性水腫
病患接受 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。這些病患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患，應立即停用 Amlodipine / Valsartan，並且不宜再次施用。

腎素–血管收縮素系統（RAS）的雙重阻斷
ARBs（包括 valsartan）與其他阻斷 RAS 之藥物（例如：ACEI 或 aliskiren）併用時必須特別小心【見「藥物交互作用-RAS 的雙重阻斷」】。

【藥物不良反應】（參考文獻）
臨床研究經驗
因為臨床試驗是在廣泛不同條件下進行的，在藥物臨床試驗中觀察到的不良反應發生率不能直接與另一種藥物的臨床試驗中的發生率比較，也可能無法反映出現實中觀察到的發生率。然而，從臨床試驗得到的訊息提供使用藥物後，與藥物相關大概的不良反應發生率。

Amlodipine / Valsartan 的研究：
曾在超過 2,600 位高血壓病患中評估 Amlodipine / Valsartan 的安全性；這些病患中超過 1,440 位曾接受治療至少 6 個月，且超過 540 位的病患曾接受治療至少 1 年。不良反應一般為輕度且暫時性的，只有相當少數的案例需要停藥。
不良反應的整體頻率與劑量或性別、年齡或種族均無關。在以安慰劑為對照組的臨床試驗中，因為副作用而終止治療的發生率，在使用 Amlodipine / Valsartan 治療的病患身上為 1.8%，而在使用安慰劑治療的病患身上為 2.1%。終止 Amlodipine / Valsartan 治療的最常見理由為周邊性水腫（0.4%）和眩暈（0.2%）。
在以安慰劑為對照組之臨床試驗中，至少有 2%使用 Amlodipine / Valsartan 治療的病患曾經歷不良反應，但相較於安慰劑組（n=337），使用 Amlodipine / Valsartan 治療的病患（n=1437）有較高的發生率，包括周邊性水腫（5.4% vs. 3.0%）、鼻咽炎（4.3% vs. 1.8%）、上呼吸道感染（2.9% vs 2.1%）和暈眩（2.1% vs 0.9%）。
在不到 1%的病患身上，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）。
下表為在以安慰劑為對照組之臨床試驗中，發生於使用 Amlodipine / Valsartan 治療之病患中的其他不良反應（≧0.2%）。並無法判定這些反應是否與 Amlodipine / Valsartan 具有因果關係。

血液和淋巴系統疾患：淋巴結病變
心臟異常：心悸、心搏過速
耳朵和迷路疾患：耳朵疼痛
胃腸道疾患：腹瀉、噁心、便秘、消化不良、腹痛、上腹痛、胃炎、嘔吐、腹部不適、痔瘡、腹脹、口乾、脹氣、牙痛、結腸炎
全身性異常及注射部位症狀：疲倦、胸痛、衰弱、凹陷性水腫、發熱、水腫、疼痛
免疫系統疾患：季節性過敏
感染及寄生蟲感染：鼻咽炎、鼻竇炎、流感、支氣管炎、咽喉炎、尿道感染、腸胃炎、咽扁桃腺炎、急性支氣管炎、病毒感染、扁桃腺炎、牙齒膿瘍、膀胱炎、肺炎
傷害、中毒和醫療處理併發症：挫傷、肘關節外髁炎、關節扭傷、肢體傷害、術後疼痛
身體檢查：心雜音
代謝作用與營養疾患：痛風、非胰島素依賴型糖尿病、高膽固醇血症
肌肉骨骼、結締組織異常：關節痛、背痛、肌肉痙攣、肢體疼痛、肌肉疼痛、骨關節炎、關節腫脹、肌肉骨骼性胸痛
神經系統疾患：頭痛、坐骨神經痛、感覺異常、頭臂症候群、腕隧道症候群、感覺減退、竇性頭痛、嗜睡
精神異常：失眠、焦慮、憂鬱
腎臟及泌尿系統異常：血尿、腎結石、排尿頻率增加
生殖系統及乳房異常：勃起障礙
呼吸、胸部及縱膈異常：咳嗽、咽喉痛、竇室充血、呼吸困難、流鼻血、有痰性咳嗽、發聲困難、鼻腔紅腫
皮膚、皮下組織異常：搔癢症、皮疹、多汗症、濕疹、紅斑
血管疾患：潮紅、熱潮紅
在臨床試驗中，亦在隔離個案身上觀察到下述臨床顯著不良反應：疹子、暈厥、視覺障礙、過度敏感、耳鳴、和低血壓。

Amlodipine 的研究：
在美國和外國臨床試驗中，已針對超過 11,000 位病患，評估 Amlodipine 的安全性。在對照臨床試驗或開放性試驗或上市後經驗中，曾報告於＜1%但＞0.1%之病患中的其他不良反應，但不確定因果關係者：
心血管：心律不整（包括心室心搏過速和心房顫動）、心搏過慢、胸痛、周邊血管缺血、暈厥、姿勢性低血壓、血管炎
中樞和周邊神經系統：周邊神經病變、顫抖
胃腸道：厭食、吞嚥困難、胰臟炎、齒齦增生
全身性：過敏反應、熱潮紅、身體不適、寒顫、體重增加、體重減輕
肌肉骨骼系統：關節病、肌肉痙攣
精神病學：性功能障礙（男性與女性）、神經質、噩夢、去人格化
呼吸系統：呼吸困難
皮膚與附屬器官：血管性水腫、多型性紅斑、紅疹、斑狀丘疹
特殊感官：視力異常、結膜炎、複視、眼睛痛、耳鳴
泌尿系統：頻尿、排尿障礙、夜尿症
自主神經系統：排汗增加
代謝作用和營養：高血糖症、口渴
造血：白血球減少症、紫斑症、血小板減少症
報告頻率≦0.1%病患數的其他 amlodipine 不良反應包括：心臟衰竭、脈搏不規律、期外收縮、皮膚變色、蕁麻疹、皮膚乾燥、禿頭、皮膚炎、肌肉虛弱、抽搐、運動失調、肌肉張力過高、偏頭痛、皮膚濕冷、冷漠、煩躁、記憶缺失、胃炎、胃口增加、軟糞、鼻炎、排尿困難、多尿症、嗅覺倒錯、味覺異常、視覺調節異常和乾眼症。其他反應為零星發生，且無法分辨為藥物或共病狀態引起，例如心肌梗塞和心絞痛。
關於使用 amlodipine 於高血壓以外之適應症時的不良反應報告，可在 Amlodipine 的處方資訊中找到。
上市後經驗
曾有罕見的男性女乳症報告，且仍不清楚因果關係。使用 amlodipine 時，曾有黃疸和肝臟酵素上升（幾乎與膽汁鬱滯或肝炎一樣）的相關報告，且某些案例嚴重到需要住院治療。
Valsartan 的研究：
在臨床試驗中，已針對超過 4,000 位高血壓病患，評估 Valsartan 的安全性。在比較 valsartan 和血管收縮素轉化酵抑制劑搭配或未搭配安慰劑的試驗中，血管收縮素轉化酵抑制劑組的乾咳發生率（7.9%）明顯高於使用 valsartan（2.6%）或安慰劑（1.5%）者。在一篇侷限於過去使用血管收縮素轉化酵抑制劑時曾出現乾咳之試驗中的 129 位病患，使用 valsartan、HCTZ 或 lisinopril 時的咳嗽發生率分別為 20%、19%和 69%（p＜0.001）。
在使用 valsartan、以安慰劑為對照組的臨床試驗中，發生於＞0.2%之病患中，且未列於上方的其他不良反應，包括：
全身：過敏反應、衰弱
肌肉骨骼：肌肉痙攣
神經學和精神病學：感覺異常
呼吸：鼻竇炎、咽喉炎
泌尿生殖器：陽萎
其他較少在臨床試驗中報告的反應為：血管性水腫。
關於使用 valsartan 於高血壓以外之適應症時的不良反應報告，可在 Valsartan 的處方資訊中找到。
上市後經驗
Amlodipine：男性女乳症很少被報告且其因果關係尚未確認。黃疸及肝臟酵素升高（大多為膽汁淤積或肝炎）確定與 amlodipine 有關，且某些情況已足夠嚴重到需要住院治療。
Valsartan：在 valsartan 的上市後經驗中，曾有下述其他不良反應報告：
血液和淋巴：血小板減少症的報告非常罕見
過敏：血管性水腫的為罕見報告
消化：肝臟酵素上升以及非常罕見的肝炎報告
腎：腎功能障礙
臨床實驗室試驗：高血鉀症
皮膚：禿頭
血管：血管炎
在使用血管收縮素Ⅱ受體阻斷劑的病患中，曾有罕見的橫紋肌溶解案例報告。

【藥物交互作用】（參考文獻）
雖然曾個別針對 amlodipine 和 valsartan 成分進行研究（如下所述），並不曾對 Amlodipine／Valsartan 和其他藥物進行藥物交互作用研究。
Amlodipine 的研究：
在臨床試驗中，amlodipine 曾安全地和 thiazide 利尿劑、β 阻斷劑、血管收縮素轉化酵抑制劑、長效型硝酸鹽類、舌下硝酸甘油錠、digoxin、warfarin、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。
Cimetidine：同步使用 amlodipine 和 cimetidine，並不會改變 amlodipine 的藥物動力學。
葡萄柚汁：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。
制酸劑：同步使用制酸劑和單一劑量之 amlodipine，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 的凝血酵原反應時間。
Simvastatin：相較於單獨使用 simvastatin，將重複劑量給予 10 mg amlodipine 與 80 mg simvastation 併用時，simavastatin 的暴露量增加 77%。對於正在使用 amlodipine 的病患，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患每天併用 180mg 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。
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 誘導劑的病患，應監測是否具足夠的臨床效果。
Valsartan 的研究：
以 ARBs、ACEIs 或 aliskiren 達到腎素-血管收縮素系統(RAS)的雙重阻斷：ARBs(包括 valsartan）與其他作用於 RAS 的藥物併用時，相較於單一療法，會使低血壓、高血鉀症及腎功能變化的發生率升高。建議為接受 Amlodipine／Valsartan 及其他影響 RAS 之藥物治療的病患監測血壓、腎功能及電解質【見「警告及注意事項」】。
在重度腎功能不全（GFR＜30 ml/min）病患中應避免將 aliskiren 與 ARBs（包括 valsartan），或 ACEIs 併用【見「警告及注意事項」】。
在第 2 型糖尿病病患中禁止將 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，並未觀察到臨床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。
Warfarin：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。
包括選擇性環氧化酵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 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）或腎功能不全病患，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，針對併用 valsartan 與 NSAID 的病患，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。
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 的全身性暴露量。
CYP 450 的藥物交互作用
尚未辨識出負責 valsartan 代謝作用的酵素，但似乎不是 CYP 450 異構酵。亦不明白 valsartan 是否能夠抑制或誘發 CYP 450。
如同其他阻斷血管收縮素Ⅱ或其作用的藥物，同步使用保鉀利尿劑（例如 spironolactone、triamterene、amiloride）、鉀離子補充品或含鉀代鹽，可能會增加血清鉀離子濃度，且在心臟衰竭病患中可能會增加血清肌酸酐。

【臨床實驗室發現】（參考文獻）
肌酸酐
在高血壓病患中，使用 Amlodipine／Valsartan 以及安慰劑的病患，各有 0.4%和 0.6%的肌酸酐濃度上升超過 50%。在心臟衰竭病患中，使用 valsartan 治療之病患和使用安慰劑治療之病患，各有 3.9%和 0.9%，其肌酸酐濃度上升超過 50%。在心肌梗塞後的病患中，使用 valsartan 治療之病患和使用 captopril 治療之病患，各有 4.2%和 3.4%，其肌酸酐濃度倍增。
肝功能試驗
在使用 Amlodipine／Valsartan 治療的病患身上，肝臟酵素的濃度偶爾會上升(超過 150%)。
血清鉀
在高血壓病患中，使用 Amlodipine／Valsartan 治療之病患和使用安慰劑治療之病患，各有 2.8%和 3.4%，其血清鉀濃度上升超過 20%。在心臟衰竭病患中，使用 valsartan 治療之病患和使用安慰劑治療之病患，各有 10%和 5.1%，其血清鉀濃度上升超過 20%。
血中尿素氮（BUN）
在高血壓病患中，使用 Amlodipine／Valsartan 治療之病患和使用安慰劑治療之病患，各有 5.5%和 4.7%，其血中尿素氮濃度上升超過 50%。在心臟衰竭病患中，使用 valsartan 治療之病患和使用安慰劑治療之病患，各有 16.6%和 6.3%，其血中尿素氮濃度上升超過 50%。
嗜中性白血球減少症
使用 Valsartan 治療之患者和使用安慰劑治療之患者，其中性白血球減少症的發生率分別為 1.9%和 0.8%。

【使用於特殊族群】（參考文獻）
懷孕
妊娠安全分類 D【請參閱「警告」、「胎兒／新生兒發病率和致死率」】。
在懷孕第二階段和第三階段使用直接作用於腎素-血管收縮素系統的藥物時，會降低胎兒的腎功能並造成胎兒和新生兒的發病和死亡。羊水過少可能與胎兒肺發育不全及骨骼變形有關。新生兒潛在的副作用包括顱骨發育不全、無尿、低血壓、腎功能衰竭和死亡。
發現懷孕時，應儘早停止使用 Amlodipine／Valsartan。這些不良後果通常與在懷孕的第二和第三孕期使用這些藥物有關。大部分流行病學研究顯示，在懷孕第一階段使用抗高血壓藥物與使用影響腎素-血管收縮素系統的降壓藥物對胎兒異常沒有差別。懷孕期間對患有高血壓的孕婦的適當醫療對母親和胎兒是非常重要的。
在罕見案例中可能無法找到作用於腎素-血管收縮素系統的取代藥。應將此藥物對胎兒的潛在危害告知懷孕的母親，並執行一系列的超音波檢查，評估羊膜內的環境。如果觀察到羊水過少，應終止使用 Amlodipine／Valsartan，除非考量到母親的生命安全。取決於懷孕的週數，可進行胎兒評估。然而，病患和醫師應警覺，可能直到胎兒發生發生持續性不可逆轉的傷害後，才會出現羊水過少的問題。曾在子宮內暴露於 Amlodipine／Valsartan 的嬰兒，應密切觀察其是否出現低血壓、少尿症和高血鉀症。
分娩和生產
尚未研究 Amlodipine／Valsartan 對於分娩和生產的影響。
哺乳母親
並不清楚 amlodipine 是否會分泌至人類的乳汁。由於缺乏此資訊，建議使用 amlodipine 期間應停止哺乳。
並不清楚 valsartan 是否會分泌至人類乳汁中，但 valsartan 會分泌至哺乳大鼠的乳汁中。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。
生殖力
並無數據顯示 amlodipine 和 valsartan 對人類生殖力的影響。在大鼠的試驗中並無觀察到 amlodipine 或 valsartan 對其生殖力的影響。
兒童使用
尚未建立 Amlodipine／Valsartan 使用於兒童病患中的安全性和療效。
曾在子宮內暴露於 Amlodipine／Valsartan 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／或代替腎功能障礙的方法。
老年人使用

在對照臨床試驗中，323 位使用 Amlodipine／Valsartan 治療的高血壓病患，其年齡≧65 歲，並有 79 位≧75 歲。Amlodipine／Valsartan 在此病患群中的療效和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。

Amlodipine：Amlodipine besylate **的臨床研究沒有包括足夠的 65 歲及以上的病患，以確定他們的藥物反應是否不同於年輕受試者。其他報告的臨床經驗尚未確定老人和年輕患者的差異。在一般情況下，應謹使用老年患者的劑量，通常先從最低劑量開始，反映了降低肝、腎或心臟功能，並伴隨疾病或其它藥物治療。老年病患的** amlodipine **清除率較低，使濃度時間曲線下面積增加 40～60%，因而初始劑量可能要較低。**

Valsartan：**在對照臨床試驗中，**1,214（36.2%）**位使用** valsartan **治療的高血壓患者，其年齡≧65 歲，並有** 265（7.9%）**位≧75 歲。整體而言，在這個病患族群使用** valsartan **沒有療效或安全的差異，但不能排除更年長病患的敏感性。**

【劑量過高】（參考文獻）

Amlodipine 的資訊

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／m^2**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。在人類身上，刻意過量使用** amlodipine **的經驗較為有限。刻意過量的報告，包括一位使用** 250 mg **而未出現症狀亦未住院的病患；另一位病患（**120 mg**）則住院洗胃且血壓正常；第三位病患（**105 mg**）住院並出現低血壓（**90／50 mmHg**），並使用血漿增加劑使血壓回復正常。**

曾有一名 19 **個月大之男童意外使用** 30 mg **之** amlodipine（**約** 2 mg／kg）**的藥物劑量過高案例記載。在急診室時，生命徵象均穩定且無低血壓的證據，但心跳速率達** 180 bpm**。在攝取過高劑量** 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，包括抬高肢體並審慎給予液體。如果低血壓持續對這些保守處置無反應，應考慮使用血管加壓劑（例如 phenylephrine**），並留意循環血量和排尿情形。靜脈注射葡萄糖酸鈣可能有助於逆轉鈣離子進入障礙。因為** amlodipine **可與蛋白強力結合，血液透析可能無法發揮效用。**

Valsartan 的資訊

與人體有關的劑量過高資料，實為有限。Valsartan **過量最可能的作用為周邊血管擴張、低血壓和心搏過速；刺激副交感（迷走）神經，會導致心搏過慢。亦曾有意識不清、循環衰竭和休克的報告。萬一出現有症狀的低血壓，應給予支持療法。血液透析並不會將** valsartan **從血漿中移除。**

在大鼠與狨猴身上分別使用劑量高達 2000 mg／kg **與** 1000 mg／kg **之** valsartan**，除了使用最高劑量時（以** mg／m^2**為單位，分別為最高人體建議劑量的** 120 **倍和** 74 **倍），大鼠會出現流涎症和腹瀉，以及狨猴會出現嘔吐外，並無明顯可見的不良反應。（以口服劑量** 160 mg／day **和** 60 kg **重之病患，進行換算。）**

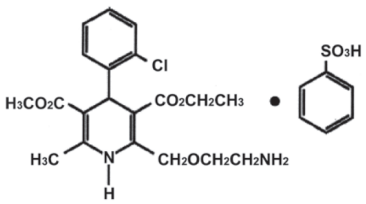
【說明】

Amlodipine/Valsartan 是 amlodipine 和 valsartan 固定劑量的複方製劑。

[錠劑外觀描述]：5/160mg 錠，黃色，圓形膜衣錠，一邊刻上"CCP" 字樣，另一邊刻"264" 字樣。

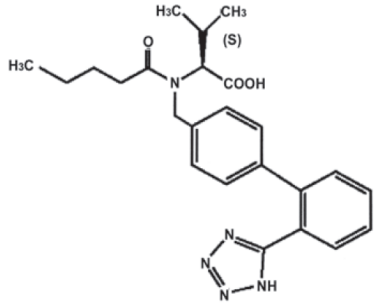
Amlodipine/Valsartan 含有 amlodipine 的 besylate 鹽，它是一種 dihydropyridine 類的鈣離子通道阻斷劑（CCB）。

Amlodipine besylate 是一種白色到淡黃色的結晶性粉劑，可稍微溶解於水中，且幾乎不會溶解於乙醇中。Amlodipine besylate 的化學名稱為 3-乙基-5 甲基（4RS）-2-[（2-氨基乙氧基）甲基]-4-（2-氯苯基）-6-甲基-1,4-二氫吡啶-3,5-二羧酸苯磺酸；其結構式如右它的實驗式為 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$，分子量為 567.1。



Valsartan 是一種非肽類、口服活性的血管收縮素 II 拮抗劑，可作用於 AT_1 受體亞型。

Valsartan 是一種白色到接近白色的微細粉劑，可溶解於乙醇和甲醇中，且可稍微溶解於水中。Valsartan 的化學名稱為氮-1-氧代)-氮-[[2'(1 氫-四氮唑-5-基)[1,1'聯苯]-4-基]甲基]-左旋-纈氨酸；其結構式如右它的實驗式為 $C_{24}H_{29}N_5O_3$，分子量為435.5。



Amlodipine/Valsartan 錠劑係以 amlodipine besylate(相當於 5 mg 之 amlodipine 游離鹼)，合併 160 mg 之 valsartan 進行配藥的複方製劑，口服使用。

【臨床藥理學】（參考文獻）

藥物作用機轉

Amlodipine

Amlodipine 是一種二氫吡啶鈣離子通道阻斷劑，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。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。可在試管內試驗觀察到負向收縮（negative inotropic effect）的作用，但此作用並未在使用治療劑量的動物中觀察到。血清鈣離子濃度並不會受到 amlodipine 的影響。在生理酸鹼值範圍內，amlodipine 是一種游離化合物（pKa=8.6），其和鈣離子通道受體的動能交互作用特性為：其與受體的結合和分離速率是漸進性的，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減低血壓。

Valsartan

血管收縮素 II 係透過血管收縮素轉化酶(ACE，激酵 II)的催化反應，從血管收縮素 I 轉化而來。血管收縮素 II 是腎素-血管收縮素系統主要的升血壓藥物，其作用包括血管收縮、刺激醛固酮的合成與釋放、刺激心臟，以及腎臟的鈉離子再吸收作用。Valsartan 可藉由選擇性阻斷血管收縮素 II 結合至許多組織中(例如血管平滑肌和腎上腺)的 AT_1 受體，而阻斷血管收縮劑和血管收縮素 II 的醛固酮分泌作用。因此，它的作用和血管收縮素 II 的合成路徑無關。在許多組織中亦可發現 AT_2 受體，但 AT_2 和心血管的體內平衡，並無已知的關聯性。相對於 AT_2 受體，valsartan 對 AT_1 受體具有較高的親合性（約為 20,000 倍）。以 valsartan 阻斷 AT_1 受體後增加的血漿中血管收縮素濃度，可能會刺激 AT_2 受體的打開。實質上，valsartan 的主要代謝物並無活性，其對 AT_1 受體的親和性約為 valsartan 本身的 200 分之 1。

以血管收縮素轉化酶抑制劑阻斷腎素-血管收縮素系統，意即抑制血管收縮素 I 進行血管收縮素 II 的生物合成作用，已被廣泛應用於高血壓的治療中。血管收縮素轉化酶抑制劑亦可抑制由血管收縮素轉化酶催化的緩激肽降解作用。因為 valsartan 不會抑制血管收縮素轉化酶（激酵 II），因此不會影響對於緩激肽的反應。尚不瞭解此差異是否具有臨床關聯性。

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。

阻斷血管收縮素 II 受體，可抑制血管收縮素 II 對腎素分泌的負調節回饋作用，但增加的血漿腎素活性和血管收縮素 II 血液濃度，並無法抵償 valsartan 對血壓的作用。

【藥效學】（參考文獻）

Amlodipine

高血壓病患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。

雖然在慢性穩定心絞痛病患之血液動力學試驗中，緊急靜脈注射 amlodipine，可減低動脈血壓並增加心跳速率，但是在長期口服投與 amlodipine 的臨床試驗中，並未造成血壓正常之心絞痛病患的心跳速率或血壓出現明顯的臨床變化。

透過每天使用一次的長期給藥，即可維持至少 24 小時的抗高血壓作用。在年輕和老年病患中，藥物的血漿濃度和療效間，均具有關聯性。Amlodipine 的降血壓程度，亦與治療前的血壓上升幅度有關；因此，中度高血壓患者（舒張壓 105~114 mmHg）比輕度高血壓患者（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/-2 mmHg）。

在腎功能正常的高血壓病患中，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患，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。然而，在正常或代償良好之心衰竭病患且明顯出現負向收縮作用的病患，亦有相似的發現。

Amlodipine 不會改變動物或人類的竇房結功能或房室結傳導。在慢性穩定心絞痛的病患身上，靜脈注射 10 mg 並不會明顯改變 A-H 和 H-V 傳導，以及起搏後的竇房結恢復時間。在使用 amlodipine 並同步使用 β 阻斷劑的病患身上，亦可獲得相似的結果。在罹患高血壓或心絞痛之病患中同步使用 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。在單獨針對心絞痛病患的臨床試驗中，amlodipine 療法並未改變心電圖的節段或產生較高程度的房室阻斷。

Amlodipine 除了高血壓以外，尚具有其他適應症，這可在 Amlodipine 的仿單中找到。

Valsartan

Valsartan 可抑制血管收縮素 II 輸注的升壓作用。口服 80 mg 的劑量，可抑制升壓作用，在高峰時可抑制約 80%的效果，且約可持續 30%的抑制效果達 24 小時。目前並無更大劑量之影響作用的資訊。

移除血管收縮素 II 的負回饋作用，可使血漿腎素升高 2 至 3 倍，並進而提升高血壓病患的血管收縮素 II 血漿濃度。使用 valsartan 後可觀察到血漿醛固酮濃度輕微降低；對血清鉀的影響則非常小。

在穩定腎功能不全之高血壓病患以及腎血管高血壓病患的多重劑量研究中，valsartan 對於腎絲球過濾速率、過濾比率、肌酸酐清除率或腎血漿流量，並無顯著的臨床影響。

在原發性高血壓病患中使用 valsartan，可明顯減低坐姿、仰臥姿和站姿收縮壓，通常不會或只會稍微隨姿勢變化而改變。

Valsartan 除了高血壓以外，尚具有其他適應症，這可在 Valsartan 的仿單中找到。

Amlodipine/Valsartan

Amlodipine/Valsartan 已證明可有效降低血壓。Amlodipine 和 valsartan 均可減低周邊阻力而降低血壓，但鈣離子流入的阻斷和血管收縮素 II 的血管收縮作用下降，為互補機制。

尚未在高血壓以外的適應症中，對 Amlodipine/Valsartan 進行研究。

【藥物動力學】（參考文獻）

Amlodipine

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。

Amlodipine 擬似分佈體積為 21 L。在高血壓病患身上，約 93%的血中 amlodipine，會與血漿蛋白結合。

經由肝臟代謝作用，amlodipine 可廣泛（約 90%）轉變為無活性代謝物，且 10%的母系化合物和 60%的代謝物會分泌至尿液中。

Amlodipine 從血漿中的排除為兩相，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。

Valsartan

單獨口服 valsartan 後的 2 到 4 小時，可達到 valsartan 的血漿最高濃度。絕對生體可用率約為 25%（範圍從 10%至 35%）。食物會減低 valsartan 的暴露量（依據濃度時間曲線下面積的測量值）約 40%，並可減低血漿最高濃度（Cmax）約 50%。

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（95%），主要為血清白蛋白。

靜脈注射後，valsartan 具有雙指數的衰退動力學（$t_{½\alpha}$＜1 小時、$t_{½\beta}$ 約 9 小時），且平均排除半衰期約為 6 小時。藥物排除主要為原型藥物，僅有約 20%的劑量會以代謝物型式被排除。主要的代謝物為 Valeryl 4-hydroxy Valsartan，約佔劑量的 9%。尚未辨識出負責 valsartan 代謝作用的酵素，但似乎不是 CYP 450 的異構酶。

Valsartan 作為口服液使用時，主要會在糞便（約 83%的劑量）和尿液（約 13%的劑量）中排除。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（約為總清除率的 30%）。

Amlodipine/Valsartan

健康成人口服使用 Amlodipine/Valsartan 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 Amlodipine/Valsartan 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：*Amlodipine 的研究：*老年病患的 amlodipine 清除率較低，並使濃度時間曲線下面積增加約 40%～60%，因而 amlodipine 的初始劑量可能要較低。
Valsartan 的研究：相較於年輕人，老年人 valsartan 暴露的量（以濃度時間曲線下面積測量之）約高出 70%，而半衰期約多出 35%。並不需要調整劑量。
性別：*Valsartan 的研究：*Valsartan 的藥物動力學在男性與女性間並無顯著差異。
腎功能不全：*Amlodipine 的研究：*Amlodipine 的藥物動力學並不會明顯受到腎功能不全的影響。因此腎衰竭的病患可以使用一般的初始劑量。
*Valsartan 的研究：*在不同程度之腎功能不全的病患上，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障礙的病患中，並不需要調整劑量。並未在重度腎功能障礙（肌酸酐清除率＜10 mL/min）的病患中進行研究。血液透析並不會將 valsartan 從血漿中移除。在罹患重度腎臟疾病的患者中，需注意 Valsartan 的使用劑量。
肝功能不全：*Amlodipine 的研究：*肝功能不全之病患的 amlodipine 清除率較低，並使濃度時間曲線下面積增加約 40%～60%，因而 amlodipine 的初始劑量可能要較低。
*Valsartan 的研究：*輕度到中度慢性肝臟疾病的患者，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）。一般而言，罹患輕度到中度肝臟疾病的患者，並不需要調整劑量。應注意罹患肝臟疾病患者的使用。

【非臨床毒理學】（參考文獻）

致癌作用/致突變作用/生殖功能障礙

*Amlodipine 的研究：*在飲食中每日使用劑量濃度換算相當於 0.5、1.25 和 2.5mg amlodipine/kg/day 之 amlodipine maleate 長達 2 年的大鼠和小鼠中，已證明此藥物並無致癌性。在小鼠中，以 mg/m^2 為單位的最高使用劑量，相當於 10 mg amlodipine/day 的最高人體建議劑量[MRHD]。在大鼠中，以 mg/m^2 為單位的最高使用劑量，相當於 MRHD 的 2.5 倍。(以 60kg 病患為計算基礎。)
使用 amlodipine maleate 進行的致突變性試驗，顯示藥物對基因或染色體並無相關的影響。
在口服劑量高達 10 mg amlodipine/kg/day(以 mg/m^2 為單位，約為 10 倍的 MRHD)之 amlodipine maleate 的大鼠中（在交配前，公鼠使用 64 天，母鼠使用 14 天），對其生殖力並無影響。
*Valsartan 的研究：*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。在這些小鼠和大鼠中使用的劑量，分別為 MRHD(160 mg/day)的 4.8 倍與 12 倍（以 mg/m^2 為單位）。(以 60 kg 病患為計算基礎。)
致突變性分析並未發現任何和 valsartan 有關的基因或染色體作用。這些分析包括沙門氏桿菌和大腸桿菌的細菌致突變性試驗、中國倉鼠 V79 細胞的基因突變試驗、中國倉鼠卵巢細胞的細胞遺傳學試驗，以及大鼠微核試驗。
口服劑量高達 200 mg/kg/day 之 valsartan，對於公的大鼠或母的大鼠的繁殖表現並無不良作用。此劑量約為最高人體建議劑量的 12 倍（以 mg/m^2 為單位）。

毒理研究

*Amlodipine 的研究：*並無證據顯示，在妊娠大鼠和兔子之各個重要器官發生階段中，口服劑量高達 10 mg/kg/day 的 amlodipine maleate(分別為最高人體建議劑量[MRHD]的 10 倍與 20 倍)，具有致畸作用或其他胚胎/胎兒毒性。(以體重 60 kg 的病患為計算基礎。)然而，在交配前、交配期間和妊娠期使用 14 天劑量相當於 10 mg amlodipine/kg/day 之 amlodipine maleate 的大鼠中，子代大小會明顯減小(約減少 50%)，且子宮內死亡會明顯增加(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。在孕婦中並無適當且具有良好對照的研究。只有當潛在效益勝於對胎兒之潛在風險時，才可在妊娠期間使用 amlodipine。
*Valsartan 的研究：*在妊娠小鼠和大鼠中使用口服劑量高達 600 mg/kg/day 之 valsartan，以及妊娠兔子使用口服劑量高達 10mg/kg/day 之 valsartan 的試驗中，並未觀察到致畸作用。然而，在器官發生期或妊娠後期和哺乳期間內，使用口服劑量 600mg/kg/day、具母體毒性(體重增加量和食物攝取量降低)之 valsartan 的大鼠試驗中，可觀察到顯著的胎兒體重、幼鼠出生體重、幼鼠存活率下降，以及輕微的發展延遲。在使用 5 和 10 mg/kg/day 劑量的兔子中，曾觀察到與母體毒性(致死率)有關的胎兒毒性(即再吸收、子代減少、流產和出生體重降低)。在小鼠、大鼠和兔子中未觀察到不良反應的劑量(600、200 和 2 mg/kg/day)，分別約為 MRHD(320 mg/day)的 9 倍、6 倍與 0.1 倍(以 mg/m^2 為單位)。(以體重 60 kg 的病患為計算基礎。)
*Amlodipine besylate 和 Valsartan 的研究：*在口服胚胎－胎兒發展試驗中合併使用劑量相當於 5 mg/kg/day amlodipine 加上 80 mg/kg/day valsartan、10 mg/kg/day amlodipine 加上 160 mg/kg/day valsartan、或 20mg/kg/day amlodipine 加上 320mg/kg/day valsartan 之 amlodipine besylate 與 valsartan 的大鼠身上，使用高劑量複方製劑時，曾發現與治療藥物有關的母體和胎兒作用(在出現顯著母體毒性的大鼠中，觀察到發展遲緩和突變)。胚胎－胎兒的無不良作用劑量(NOAEL)為 10mg/kg/day amlodipine 加上 160 mg/kg/day valsartan。以全身暴露量[AUC (0-∞)]作為分析基礎，該劑量分別相當於接受 MRHD（10/160 mg/60 kg）之人體全身暴露量[AUC (0-∞)]的 4.3 倍與 5.4 倍。

【臨床試驗】（參考文獻）

曾在 2 組安慰劑對照組與 2 組活性對照組的試驗中，於高血壓病患中研究 Amlodipine /Valsartan。在一個雙盲、安慰劑對照試驗中，共有 1,018 位輕度到中度的高血壓病患，合併使用三種劑量的 amlodipine 和 valsartan(5/80、 5/160、 5/320 mg)、或單獨使用 amlodipine(5 mg)、單獨使用 valsartan(80、160 或 320 mg)或安慰劑。在第 8 週，相較於單一療法，合併療法組可顯著減低舒張壓和收縮壓。

Amlodipine / Valsartan 對坐姿舒張壓的影響

Amlodipine 劑量	Valsartan 劑量							
	0 mg		80 mg		160 mg		320 mg	
	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑
0 mg	-6.4	—	-9.5	-3.1	-10.9	-4.5	-13.2	-6.7
5 mg	-11.1	-4.7	-14.2	-7.8	-14.0	-7.6	-15.7	-9.3

*相較於基期，在第 8 週時的坐姿舒張壓平均變化量和安慰劑排除後的平均變化量（mmHg）。平均的基期舒張壓為 99.3 mmHg。

Amlodipine / Valsartan 對坐姿收縮壓的影響

Amlodipine 劑量	Valsartan 劑量							
	0 mg		80 mg		160 mg		320 mg	
	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑
0 mg	-6.2	—	-12.9	-6.8	-14.3	-8.2	-16.3	-10.1
5 mg	-14.8	-8.6	-20.7	-14.5	-19.4	-13.2	-22.4	-16.2

*相較於基期，在第 8 週時的坐姿收縮壓平均變化量和安慰劑排除後的平均變化量（mmHg）。平均的基期收縮壓為 152.8 mmHg。

在一個雙盲、安慰劑對照的試驗中，共有 1,250 位輕度到中度的高血壓病患，合併使用兩種劑量的 amlodipine 和 valsartan（10/160、10/320 mg），或單獨使用 amlodipine（10 mg）、單獨使用 valsartan（160 或 320 mg）或安慰劑。在第 8 週，相較於單一療法，合併療法組可顯著減低舒張壓和收縮壓。

Amlodipine / Valsartan 對坐姿舒張壓的影響

Amlodipine 劑量	Valsartan 劑量					
	0 mg		160 mg		320 mg	
	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑
0 mg	-8.2	—	-12.8	-4.5	-12.8	-4.5
10 mg	-15.0	-6.7	-17.2	-9.0	-18.1	-9.9

*相較於基期，在第 8 週時的坐姿舒張壓平均變化量和安慰劑排除後的平均變化量（mmHg）。平均的基期舒張壓為 99.1 mmHg。

Amlodipine / Valsartan 對坐姿收縮壓的影響

Amlodipine 劑量	Valsartan 劑量					
	0 mg		160 mg		320 mg	
	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑	平均變化*	排除安慰劑
0 mg	-11.0	—	-18.1	-7.0	-18.5	-7.5
10 mg	-22.2	-11.2	-26.6	-15.5	-26.9	-15.9

*相較於基期，在第 8 週時的坐姿收縮壓平均變化量和安慰劑排除後的平均變化量（mmHg）。平均的基期收縮壓為 156.7 mmHg。
在一個雙盲、活性對照的試驗中，共有 947 位並未適當以 valsartan 160 mg 作為對照的輕度至中度高血壓病患，合併使用兩種劑量的 amlodipine 和 valsartan(10/160、5/160 mg)，或單獨使用 valsartan(160 mg)。在第 8 週，相較於單一療法，合併療法組可顯著減低舒張壓和收縮壓。

Amlodipine / Valsartan 對坐姿舒張壓 / 收縮壓的影響

治療組	舒張壓		收縮壓	
	平均變化*	療效差異**	平均變化*	療效差異**
Amlodipine / Valsartan 10/160 mg	-11.4	-4.8	-13.9	-5.7
Amlodipine / Valsartan 5/160 mg	-9.6	-3.1	-12.0	-3.9
Valsartan 160 mg	-6.6	—	-8.2	—

*相較於基期，在第 8 週時的坐姿舒張壓 / 收縮壓平均變化量。平均的基期血壓為 149.5/96.5（收縮 / 舒張）mmHg。
**療效差異=Amlodipine / Valsartan 和對照組（valsartan 160 mg）間的平均降血壓差異。
在一個雙盲、活性對照的試驗中，共有 944 位並未適當使用 amlodipine 10 mg 作為對照組之輕度到中度的高血壓病患，合併使用 amlodipine 和 valsartan(10/160 mg)，或單獨使用 amlodipine(10 mg)。在第 8 週，相較於單一療法，合併療法組可顯著減低舒張壓和收縮壓。

Amlodipine / Valsartan 對坐姿舒張壓 / 收縮壓的影響

治療組	舒張壓		收縮壓	
	平均變化*	療效差異**	平均變化*	療效差異**
Amlodipine / Valsartan 10/160 mg	-11.8	-1.8	-12.7	-1.9
Amlodipine 10 mg	-10.0	—	-10.8	—

*相較於基期，在第 8 週時的坐姿舒張壓 / 收縮壓平均變化量。平均的基期血壓為 147.0/95.1（收縮 / 舒張）mmHg。
**療效差異=Amlodipine / Valsartan 和對照組（amlodipine 10 mg）間的平均降血壓差異。
亦曾在一個為期 6 週、雙盲、活性對照組試驗中的 130 位重度高血壓(平均基期血壓為 171/113 mmHg）病患中，評估 Amlodipine/Valsartan 的安全性。使用 Amlodipine/Valsartan 進行治療之重度高血壓和輕度/中度高血壓病患，具有相似的不良反應。
對廣泛年齡層的成人族群進行研究，包括老年人在內（範圍從 19 到 92 歲，平均 54.7 歲）。女性幾乎佔研究族群的半數（47.3%）。Amlodipine/Valsartan 研究組中的病患，有 87.6%為高加索人。Amlodipine/Valsartan 研究組中的黑人和亞洲人病患，約佔 4%。

【供應方式】Amlodipine/Valsartan 錠劑含有相當於 5 mg 的 amlodipine（as besylate），搭配 160 mg 的 valsartan。

【貯存】請貯存於 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】2～1000 錠 PE 塑膠瓶裝、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。

賦形劑：Avicel 101、Starch corn、Aerosil 200 uncompressed、P.V.P. K-30 (Povidone K-30)、Crospovidone、Adsolider 101、Magnesium stearate、HPMC 6cps(Hypromellose 6cp)、P.E.G. 6000、Titanium dioxide、Cosmetic ochre kohnstamm 3506、Alcohol(不殘留於最終產品)、Water purified(不殘留於最終產品)

中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 Ⓐ