力服樂 膜衣錠 10/160/12.5 毫克
Dafiro HCT® Film-Coated Tablets 5/160/12.5 mg
力服樂 膜衣錠 5/160/25 毫克
Dafiro HCT® Film-Coated Tablets 5/160/25 mg
力服樂 膜衣錠 10/160/12.5 毫克
Dafiro HCT® Film-Coated Tablets 10/160/12.5 mg
力服樂 膜衣錠 10/160/25 毫克
Dafiro HCT® Film-Coated Tablets 10/160/25 mg

NOVARTIS

衛署藥製字第 [illegible] 號
衛署藥製字第 [illegible] 號
衛署藥製字第 [illegible] 號
衛署藥製字第 [illegible] 號

本藥須由醫師處方使用

警語：孕婦應避免使用本藥品
說明使用時，應選擇另外劑型的單方藥品Dafiro HCT ® 直接作用在腎素、血管收縮素系統的腦啡肽酶抑制劑的藥物來取代使用藥品。【請參見 *"醫師說明書使用"*, (5.1)】

1 適應症與使用方法

Dafiro HCT (Aliskiren/Valsartan + Valsartan + Hydrochlorothiazide) 適用於高血壓患者，本品適用於Aliskiren/Valsartan/Hydrochlorothiazide 其中兩種成分合併治療，仍無法有效控制高血壓之高血壓病人。
抗高血壓的作用，主要發生於第一週內開始的治療後1週見效，達最大效應約在第3週。

2 藥物劑量與給藥方式

每日用一次，空腹或非空腹服用。建議劑量為每日服用一顆Dafiro HCT 膜衣錠服用。
Dafiro HCT 可以搭配食物或不搭配食物一起服用。
吞服膜衣錠，不要咬碎或切開服用。
若無體重無法調整劑量的情況下，
老年族群 (大於等於 65 歲)：
肝功能不全的病人：
腎功能不全的病人：
腎臟損傷 (小於 18 歲)：
尚未確認於兒童病人的安全性和效用，不建議使用於此族群病人。
腎臟功能不全：若病人的血清肌酸酐濃度達≥300 mol/liter，則一般 Dafiro HCT 不適合用於此類病人。若有輕度腎臟功能不全的病人，應服用較低劑量的 Dafiro HCT 。
膽汁性肝硬化：
肝功能不全：嚴重肝功能不全的病人應避免使用 Dafiro HCT，肝功能不全程度輕微或中等的病人，應監控並在肝功能或腎功能惡化情況下調整劑量。
腎素血管緊張系統作用劑藥物合併使用：
若無體重無法調整劑量的情況下，
老年族群 (大於等於 65 歲)：
肝功能不全的病人：
腎功能不全的病人：
腎臟損傷 (小於 18 歲)：
尚未確認於兒童病人的安全性和效用，不建議使用於此族群病人。
腎臟功能不全：若病人的血清肌酸酐濃度達≥300 mol/liter，則一般 Dafiro HCT 不適合用於此類病人。若有輕度腎臟功能不全的病人，應服用較低劑量的 Dafiro HCT 。
膽汁性肝硬化：
肝功能不全：嚴重肝功能不全的病人應避免使用 Dafiro HCT，肝功能不全程度輕微或中等的病人，應監控並在肝功能或腎功能惡化情況下調整劑量。
腎素血管緊張系統作用劑藥物合併使用：

3 禁忌症

由於 Dafiro HCT 含有 Hydrochlorothiazide 成份，因此 Dafiro HCT 用於對磺胺成份過敏反應的病人是禁忌。
Dafiro HCT 含有 Aliskiren 成份，因此 Dafiro HCT 用於下列情況是禁忌：
- 平次酸少可能與其他藥物合併使用，
- 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)。

5 警語與注意事項

5.1 胎兒毒性

胎盤安全分類 D

懷孕次在在使用 Dafiro HCT 時會造成胎兒傷害，若在懷孕期間使用此藥物，或發現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。

懷孕時期使用腎素血管緊張系統藥物會導致胎兒發育不良、產生高血壓和新生兒的腎臟損害和死亡。在許多發表資料中可發現，在懷孕第二和第三期服用 ACE 抑制劑藥物，或直接作用在腎素血管緊張系統，會造成胎兒發育不良、產生高血壓和新生兒的腎臟損害和死亡。在許多發表資料中可發現，在懷孕第二和第三期服用 ACE 抑制劑藥物，因此至不建議使用 Dafiro HCT 請參閱 *"醫師說明書"*, (5.4)。

針對懷孕者，應盡早診斷不合適的腎素血管緊張系統藥物，會造成胎兒的腎臟功能、羊水量、顱骨骨化等不可逆的發育異常和死亡。請參閱 *"醫師說明書"*, (5.4)。

5.2 低血壓或缺乏體液或鹽份的病人

在一項注射劑的研究顯示，在服用 Aliskiren 的病人中，發現腎臟功能不全的病人 Dafiro HCT (10/320/25 mg) 治療的病人中有 1.7% 發生血壓過低 (包括重度血壓過低)，而服 Valsartan/HCT (320/25 mg) 病人為 1.8%，接受 Aliskiren/Valsartan (10/320 mg) 病人為 0.4%，接受 Valsartan/HCT (320/25 mg) 病人為 0.2%。在服用 Aliskiren/Valsartan/HCT 的病人中，發生血壓過低的病人以及 0.8% 的 Valsartan/HCT 治療的病人，因為有腎功能不全而終止治療。對腎功能正常的病人，沒有發生血壓過低。

目前尚未對於有心臟衰竭、最近出現心肌梗塞、手術或注射劑之病進行 Dafiro HCT 試驗。提供 Valsartan 給患有心臟衰竭或心肌梗塞的病人，曾發現減低其血壓，但如果這種藥物繼續治療不是臨床常規，通常出不需要因為有症狀的低血壓而終止治療。在心臟衰竭或心肌梗塞的病人中，服用 Valsartan 的病人發生低血壓的比例為 5.5%，相較於使用安慰劑治療之病人的 1.8%。在曾他心肌梗塞 Valsartan 試驗 (VALIANT) 中，各有 1.4% 使用 Valsartan 治療的病人以及 0.8% 使用安慰劑治療的病人發生低血壓的症狀。

因為 Amlodipine 這類的血管擴張作用為緩慢開始作用的藥物，但少在口服藥物的研究中發現低血壓，但在注射劑量高二次劑量狀態下低血壓的症狀應之病人，不宜開始 Dafiro HCT 治療。

如果發生低血壓，請將病人平躺，必要時給予鹽水 (鹽水 / 0.9%)，如果有需要，應靜脈注射生理溶液的生理食鹽水，暫時性的低血壓反應是可自復的，繼續治療通常在穩定血壓後可能會發生。

5.3 心臟衰竭 / 心臟缺血

在一項注射劑的研究顯示，在服用 Aliskiren 的病人中，發現腎功能不全的病人 Dafiro HCT (10/320/25 mg) 治療的病人中有 1.7% 發生血壓過低，在接受腎臟功能正常的病人，而接受 Valsartan/HCT (320/25 mg) 病人為 1.8%，接受 Aliskiren/Valsartan (10/320 mg) 病人為 0.4%，接受 Valsartan/HCT (320/25 mg) 病人為 0.2%。在腎臟功能正常的病人中，沒有發生血壓過低。

在一項注射劑的研究顯示，在服用 Aliskiren 的病人中，發現腎功能不全的病人 Dafiro HCT (10/320/25 mg) 治療的病人中有 4.0% 出現不良反應，而接受 Valsartan/HCT 320/25 mg 治療的病人為 2.9%，接受 Aliskiren/Valsartan (10/320 mg) 治療的病人為 4.8%，接受 Valsartan/HCT (320/25 mg) 治療的病人為 3.4%。以 Dafiro HCT 進行治療時，最常見的腎臟反應為腎功能 (1.0%) 和血壓 (0.7%) 惡化，與 Dafiro HCT 治療的病人中，分別有 0.2% 和 0.2% 的病人發生腎功能和血壓惡化。

	Aml/Val/HCT 10/320/25 mg N=362	Val/HCT 320/25 mg N=362	Aml/Val 10/320 mg N=362	HCT/Aml 25/10 mg N=362
嚴重用藥				
腎絲	48 (13.2)	40 (7.2)	14 (2.5)	23 (4.1)
血壓	38 (6.5)	8 (1.4)	65 (11.5)	63 (11.2)
鉀	30 (5.2)	31 (5.5)	30 (5.3)	49 (7.1)
消化不良	13 (2.2)	5 (0.9)	6 (1.1)	2 (0.4)
腹痛	13 (2.2)	15 (2.7)	12 (2.1)	8 (1.4)
肌肉	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)
關心	12 (2.1)	7 (1.3)	10 (1.8)	12 (2.1)
鼻腔炎	12 (2.1)	13 (2.3)	13 (2.3)	12 (2.1)

在 0.5% 的病人參加，可觀察到真正姿勢性不良反應 (姿勢性低血壓和姿勢性暈眩)。

5.4 腎功能不全

腎素血管緊張系統作用劑藥物合併使用 Dafiro HCT 的臨床經驗，

5.5 心臟衰竭

目前尚未針對心臟衰竭的病人進行 Dafiro HCT 試驗。

在在的研究中，提供 Valsartan 給患有心臟衰竭或心肌梗塞的臨床試驗設計，曾發現減低其血壓，但如果這種藥物繼續治療不是臨床常規，通常出不需要因為有症狀的低血壓而終止治療。在心臟衰竭或心肌梗塞的病人中，服用 Valsartan 的病人發生低血壓的比例為 5.5%，相較於使用安慰劑治療之病人的 1.8%。在曾他心肌梗塞 Valsartan 試驗 (VALIANT) 中，各有 1.4% 使用 Valsartan 治療的病人以及 0.8% 使用安慰劑治療的病人發生低血壓的症狀。

因為 Amlodipine 這類的血管擴張作用為緩慢開始作用的藥物，但少在口服藥物的研究中發現低血壓，但在注射劑量高二次劑量狀態下低血壓的症狀應之病人，不宜開始 Dafiro HCT 治療。

如果發生低血壓，請將病人平躺，必要時給予鹽水 (鹽水 / 0.9%)，如果有需要，應靜脈注射生理溶液的生理食鹽水，暫時性的低血壓反應是可自復的，繼續治療通常在穩定血壓後可能會發生。

5.7 全身性紅斑狼瘡

Thiazide 利尿劑曾被通報會導致全身性紅斑狼瘡的發生。

5.8 與糖腦的交互作用

這類藥物 Thiazides 利用 Thiazides 作用 [請參見 *"藥物交互作用"*, *Hydrochlorothiazide*, *藥物*, (7)]。

5.9 電解質程序不穩定

Amlodipine - Valsartan - Hydrochlorothiazide

在一項針對中度至嚴重高血壓病人的 Dafiro HCT 劑量試驗中，發現在嚴重高血壓型態的病人中，Dafiro HCT (10/320/25 mg) 治療的病人中有 1.7% 發生血壓過低 (血清肌酸酐 < 3.5 mol/L) 發生率為 10%，而 HCT/Amlodipine (25/10 mg) 為 8.2%，Valsartan/HCT (320/25 mg) 為 7%，Amlodipine/Valsartan (10/320 mg) 為 3%。在 Dafiro HCT 組和 HCT/Amlodipine 組每一位病人 (0.2%) 因為血壓過低而中止治療。Dafiro HCT 組的高血壓病人 (血清肌酸酐 ≥ 5.7 mg/dL) 發生率為 0.4%，而其他以兩種藥物合併療法的發生率為 0.2 ~ 0.7%。那使用 Dafiro HCT 且有例如型態、其他藥物合併使用的高血壓病人，血清肌酸酐 ≥ 5.7 mg/dL 的發生率為 0.6%。

研究：一項為期 8 週的隨機、雙盲、雙重模擬、平行組、多中心研究，共有 1124 位中度至嚴重高血壓病人，在 4 週之安慰劑洗脫期後，隨機分配接受 Amlodipine/Valsartan/Hydrochlorothiazide 其中兩種成分合併治療，仍無法有效控制高血壓之高血壓病人。

結果：平均血壓下降幅度最大的組別為 Dafiro HCT 組，應用高強度劑量 (10/320/25 mg) 治療的病人中有 1.7% 發生血壓過低 (血清肌酸酐 < 3.5 mol/L) 發生率為 10%，而 HCT/Amlodipine (25/10 mg) 為 8.2%，Valsartan/HCT (320/25 mg) 為 7%，Amlodipine/Valsartan (10/320 mg) 為 3%。在 Dafiro HCT 組和 HCT/Amlodipine 組每一位病人 (0.2%) 因為血壓過低而中止治療。Dafiro HCT 組的高血壓病人 (血清肌酸酐 ≥ 5.7 mg/dL) 發生率為 0.4%，而其他以兩種藥物合併療法的發生率為 0.2 ~ 0.7%。那使用 Dafiro HCT 且有例如型態、其他藥物合併使用的高血壓病人，血清肌酸酐 ≥ 5.7 mg/dL 的發生率為 0.6%。

結論：Dafiro HCT 的劑量試驗中，在中度至嚴重高血壓病人中，發現高強度劑量 (10/320/25 mg) 治療的病人中有 1.7% 發生血壓過低 (血清肌酸酐 < 3.5 mol/L) 發生率為 10%，而 HCT/Amlodipine (25/10 mg) 為 8.2%，Valsartan/HCT (320/25 mg) 為 7%，Amlodipine/Valsartan (10/320 mg) 為 3%。在 Dafiro HCT 組和 HCT/Amlodipine 組每一位病人 (0.2%) 因為血壓過低而中止治療。Dafiro HCT 組的高血壓病人 (血清肌酸酐 ≥ 5.7 mg/dL) 發生率為 0.4%，而其他以兩種藥物合併療法的發生率為 0.2 ~ 0.7%。那使用 Dafiro HCT 且有例如型態、其他藥物合併使用的高血壓病人，血清肌酸酐 ≥ 5.7 mg/dL 的發生率為 0.6%。

5.10 一般性

須依體質及臨床狀況，定期檢查血液電解質。

5.11 急性近視與繼發性青光眼閉塞青光眼

Hydrochlorothiazide 已被報告會導致藥物過敏反應，這類反應通常發生在服用藥物幾個小時或幾個星期內發生。這類反應會導致暫時性近視、眼球內壓上升、急性閉角型青光眼。這類反應通常發生在服用藥物幾個小時內發生。這類反應會導致暫時性近視、眼球內壓上升、急性閉角型青光眼。

Hydrochlorothiazide 發生這類反應的原因是由於磺胺成份所造成，因此對磺胺過敏的病人有高風險發生這類反應。

5.12 一般性水腫

在一項注射劑的研究顯示，在服用 Aliskiren 的病人中，發現腎功能不全的病人 Dafiro HCT (10/320/25 mg) 治療的病人中有 1.0% 和沒有腎功能不全的病人中有 0.2% 發生水腫。其中兩位腎功能不全的病人因為水腫而中止治療。

在一項注射劑的研究顯示，在服用 Aliskiren 的病人中，發現腎功能不全的病人 Dafiro HCT (10/320/25 mg) 治療的病人中有 0.4% 出現不良反應，而接受 Valsartan/HCT 320/25 mg 治療的病人為 2.9%，接受 Aliskiren/Valsartan (10/320 mg) 治療的病人為 4.8%，接受 Valsartan/HCT (320/25 mg) 治療的病人為 3.4%。以 Dafiro HCT 進行治療時，最常見的腎臟反應為腎功能 (1.0%) 和血壓 (0.7%) 惡化，與 Dafiro HCT 治療的病人中，分別有 0.2% 和 0.2% 的病人發生腎功能和血壓惡化。

	HCT/Aml 25/10 mg N=362
嚴重用藥	
腎絲	23 (4.1)
血壓	63 (11.2)
鉀	49 (7.1)
消化不良	2 (0.4)
腹痛	8 (1.4)
肌肉	5 (0.9)
背痛	12 (2.1)
關心	12 (2.1)
鼻腔炎	12 (2.1)

5.13 雙重阻斷劑 — 血管緊張素 - 腎個酶系統 (renin-angiotensin-aldosterone, RAAS)

雙重阻斷劑：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) 之發生率。在建議合併使用 ACEIs、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品之雙重 RAAS，若確有必要考慮單藥治療，應密切監測病人之腎功能、電解質及血壓。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用糖尿病腎病變病患。

5.14 非黑色素瘤皮膚癌

最近研究顯示高劑量的氫氯噻嗪與非黑色素瘤皮膚癌的發生有關，這類研究顯示，長期使用高劑量 Hydrochlorothiazide 的光敏感作用可能是 NMSC 的可能機制。

在臨床方面無法排除 Hydrochlorothiazide 誘發皮膚癌的可能性，當使用 Dafiro HCT 的病人出現皮膚癌，並且持續服用的處方醫師應評估可能的皮膚異常，建議轉介給皮膚科專家評估，並且根據皮膚科專家的建議，建議病人接受皮膚的篩檢，並且避免長期曝露在陽光下。

5.15 光敏感

曾有報告指出 Thiazide 類利尿劑因發生光敏反應，建議停止治療，如果再次發生光敏感反應，建議強調光敏反應，以幫助標的組織。

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試驗期間的藥物不反應率，且可能無法反應臨床實務中藥物反應的比率。

在 Dafiro HCT 的對照試驗中，只有許多最高劑量 (10/320/25 mg) 安全性數據是在 502 位高血壓病人，不反反應一般為輕度或中度，不需要因為有症狀的低血壓而終止治療。

男性與女性，年輕 (< 65 歲) 和年長 (≥ 65 歲) 病人以及黑人與白人病人的發生不良反應率相似。在一項活性對照臨床試驗，在 Dafiro HCT 10/320/25 mg 治療的病人中有 4.0% 出現不良反應，而停藥；而接受 Valsartan/HCT 320/25 mg 治療的病人為 2.9%，接受 Aliskiren/Valsartan (10/320 mg) 治療的病人為 4.8%，接受 Valsartan/HCT (320/25 mg) 治療的病人為 3.4%。以 Dafiro HCT 進行治療時，最常見的腎臟反應為腎功能 (1.0%) 和血壓 (0.7%) 惡化，與 Dafiro HCT 治療的病人中，分別有 0.2% 和 0.2% 的病人發生腎功能和血壓惡化。

	Aml/Val/HCT 10/320/25 mg N=502	Val/HCT 320/25 mg N=502	Aml/Val 10/320 mg N=502	HCT/Aml 25/10 mg N=502
感冒用藥				
腎絲	48 (9.6)	40 (7.9)	14 (2.8)	23 (4.6)
血壓	38 (7.6)	8 (1.6)	65 (13.0)	63 (12.6)
鉀	30 (6.0)	31 (6.2)	30 (6.0)	49 (9.8)
消化不良	13 (2.6)	5 (1.0)	6 (1.2)	2 (0.4)
腹痛	13 (2.6)	15 (2.7)	12 (2.4)	8 (1.6)
肌肉	13 (2.6)	7 (1.4)	7 (1.4)	5 (1.0)
背痛	12 (2.4)	13 (2.6)	5 (1.0)	12 (2.4)
關心	12 (2.4)	7 (1.4)	10 (2.0)	12 (2.4)
鼻腔炎	12 (2.4)	13 (2.6)	13 (2.6)	12 (2.4)

6.2 上市後經驗

在上市後的經驗，在下列情況下，因為這個反應是自發性報告的，其發生率是不確定的，因此無法確實估計其發生頻率或確立與藥物的因果關係。

- 血液及淋巴系統試驗器：血小板減少症
- 皮膚：血管性水腫、紅斑、多形性紅斑、黃熱病、皮膚過敏反應、皮膚炎、皮膚發癢、搔癢、水疹、皮膚斑疹、汗疹
- 肌肉骨骼：關節痛
- 神經系統：暈眩、頭痛、感覺異常、嗜睡、失眠、焦慮、憂鬱、多汗、視覺障礙、汗疹
- 心臟：心悸、胸痛
- 血管：高血壓、潮紅、血管炎
- 呼吸道、胸腔及縱隔：咳嗽、喉嚨刺激、鼻塞、呼吸困難
- 胃腸道：噁心、嘔吐、腹脹、腹瀉、便秘、口乾、消化不良、腹痛、不適
- 肝膽：黃疸、肝炎
- 腎及泌尿：腎功能惡化、腎絲、多尿、夜尿、尿頻
- 一般性反應：疲倦、虛弱、不適、胸部疼痛、發熱、寒顫、水腫
- 檢查：肝功能異常、體重增加、血鉀增加、血尿酸增加、血肌酸酐增加、血膽固醇增加、血糖增加、血鈉減少、血小板減少、白血球減少、血紅素下降、血紅素減少、血比容下降、血比容減少、尿糖、尿蛋白、尿比重增加、尿比重減少、尿液檢查異常、尿液檢查顯示腎臟功能不全、尿液檢查顯示腎臟功能惡化、尿液檢查顯示腎臟功能不全的發生率不明

7 藥物交互作用

Amlodipine

目前尚未確認，曾有文獻報告指出 Hydrochlorothiazide 可能會增加 Amlodipine 的血藥濃度，但臨床研究顯示 Amlodipine 的健康志願者在服用 Hydrochlorothiazide 25 mg 的情況下，Amlodipine 的藥動學參數無顯著受影響。

Valsartan

在 Valsartan 與 Valsartan/Hydrochlorothiazide 的上市後經驗中，曾有下列其他不良反應通報發生：

- 血液和淋巴：血小板減少症的發生頻率未知。
- 免疫系統：過敏反應的發生頻率未知。
- 消化：肝臟酵素上升以及肝臟受損的肝炎發生頻率未知。
- 腎及泌尿：腎功能惡化、高血鉀症
- 皮膚：皮膚過敏、皮膚炎、高血鉀症
- 皮膚：荨麻疹、皮炎、瘙癢
- 肌肉骨骼：關節痛、肌肉痛
- 一般和其他反應：疲倦、虛弱、不適、胸部疼痛、發熱、寒顫、水腫
- 檢查：肝功能異常、體重增加、血鉀增加、血尿酸增加、血肌酸酐增加、血膽固醇增加、血糖增加、血鈉減少、白血球減少、血紅素下降、血紅素減少、血比容下降、血比容減少、尿糖、尿蛋白、尿比重增加、尿比重減少、尿液檢查異常、尿液檢查顯示腎臟功能不全、尿液檢查顯示腎臟功能惡化、尿液檢查顯示腎臟功能不全的發生率不明

Hydrochlorothiazide

其他曾報告且共同對上文的其他 Hydrochlorothiazide 不良反應，可能會發生在 Dafiro HCT 的病人：

- 血液及淋巴：再生性貧血、溶血性貧血、白血球減少、血小板減少症、骨髓抑制、無顆粒白血球症、血小板減少症
- 代謝：食欲不振、高血鈣、高血糖、高血脂、高血尿酸、高血鉀、低血鈉、低血氯、低血鎂、低血鈣、低血糖、高血鈉、尿糖、尿酸過多、酸中毒、糖尿病、代謝性鹼中毒、呼吸性鹼中毒、代謝性酸中毒、呼吸性酸中毒、高血鈣症、高血鎂、高血氯、高血糖、高血脂、高血尿酸、高血鉀、高血鈉、高血氯、高血鎂、高血鈣

使孕婦一天到晚不能動，可在週末或週間服用。

在 Amlodipine 之下，即使當日的血壓仍高，也可加入 ARB 藥物。

amlodipine 會分泌到人類的乳汁中。雙兒降壓的母體劑量以所估計為 3 - 7% 的百分位數，最高為 15% 。Amlodipine 對雙兒的影響尚未知。

但 Thiazide 會分泌至人類的乳汁中，而 Amlodipine 會分泌至大鼠的乳汁中。因為這些藥物可能會減少母乳泌乳，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。

8.3 具生育能力的女性與男性

如同任何正確作用於 RAAS 的藥物，Dafiro HCT 不應用於正在懷孕的女性。醫療專業人員盡力作用於 RAAS 的任何藥物時，應告知生育能力的女性這些藥物在懷孕期間的風險。

8.4 兒童使用

兒童病人使用 Dafiro HCT 的安全性和療效目前尚未確定。

尚缺乏安全劑量的 Dafiro HCT 的數據。

Dafiro HCT 不適用於兒童或青少年病人。

8.5 老年人使用

在對臨床試驗中，62 位使用 Dafiro HCT 治療的高血壓病人，其年齡 ≥ 65 歲，其年齡介於 65 - 75 歲。Dafiro HCT 在此病人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。

8.6 劑量調整

Dafiro HCT 對腎功能不全之病人 (CrCl<30 mL/min) 安全性及有效性未確定。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

Amlodipine 主要由肝臟代謝，血漿排除半衰期 (t) 在肝功能不全的病人身上為 56 小時。

Valsartan

肝功能不全會使功能不全病人不需調整劑量。重度肝功能不全病人並無證據數據。

Hydrochlorothiazide

使用利氏噻嗪類藥物的體液和電解質平衡並恢復可能在應用利尿劑不全或是部份的肝臟疾病之病人，這或受損的肝臟。

8.8 不孕

目前並無 amlodipine、valsartan 或 hydrochlorothiazide 對於人類生育力影響之資料。但在大鼠的試驗中，amlodipine、valsartan 及 hydrochlorothiazide 被顯示對某生育力的影響 (請見 *「非臨床資料」*)。

9 說明

Dafiro HCT 是以固定劑量的 Amlodipine 和 Valsartan 和 Hydrochlorothiazide 合成的藥物。

Dafiro 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 1 莫耳的鹽類 (MW 567 g/mol) 相當於 Amlodipine 的 1 莫耳 (MW 408.9 g/mol)。可進行活性成分 Amlodipine besylate 的化學名為 3-乙酸-5-甲酸-2-(2-胺基乙氧基甲基)-4-(2-氯苯基)-1,4-二氫吡啶-6-甲基-3,5-吡啶二酸苯磺酸鹽，monobenzenesulfonic，其結構式為

$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$

Valsartan (或稱纈沙坦 (USP) 藥物) 是一種非肽類，口服活性的血管緊張素 II 拮抗劑，特別是作用於 AT1 受體型。Valsartan 是一種白色粉末狀化合物，可溶解於乙醇和甲醇中，且可輕微溶解於水中。Valsartan 的化學名稱為 N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) [1,1'-biphenyl]-4-yl] methyl]-L-valine，結構式為

它的製式為 $C_{24}H_{29}N_5O_3$，分子量為 507.1。

Valsartan (或稱纈沙坦 (USP) 藥物) 是一種非肽類，口服活性的血管緊張素 II 拮抗劑，特別是作用於 AT1 受體型。Valsartan 是一種白色粉末狀化合物，可溶解於乙醇和甲醇中，且可輕微溶解於水中。Valsartan 的化學名稱為 N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl) [1,1'-biphenyl]-4-yl] methyl]-L-valine，結構式為

它的製式為 $C_{24}H_{29}N_5O_3$，分子量為 507.1。

Hydrochlorothiazide 是一種磺胺衍生物，它是利尿劑。Hydrochlorothiazide 的化學名稱為 6-氯-3,4-二氫-2H-1,2,4-苯並噻二嗪-7-磺酸-1,1-二氧化物。它的製式為 $C_7H_8ClN_3O_4S_2$，分子量為 297.73。結構式為

Dafiro HCT 膜衣錠 (依 Amlodipine besylate、Valsartan 和 Hydrochlorothiazide 混合配劑的規格)：口服使用，內有白色膜衣錠，一盒 30 粒，一盒 100 粒，一盒 500 粒，一盒 1000 粒，一盒 2000 粒，一盒 5000 粒，一盒 10000 粒。

Valsartan 和 Hydrochlorothiazide

在大鼠和猴子，Valsartan 和 Hydrochlorothiazide 一起服用，分別達 1524 和 762 mg/kg 時具有協同毒性效應，這個劑量分別為 Valsartan 單獨使用 MRHD 46.5 和 23 倍，且 Hydrochlorothiazide 分別為 MRHD 的 188 和 113 倍 (基於 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 為假設去推算)。

10 臨床資料

10.1 藥物作用機轉

Dafiro HCT 是一種三種活性成分的對於治療高血壓的不同機轉，具體表現。Amlodipine 阻斷鈣離子的心肌與血管平滑肌細胞收縮作用。Valsartan 阻斷血管收縮的第二種主要荷爾蒙 Angiotensin II 的作用，並且抑制醛固酮的分泌造成鈉的排出和鉀的留滯，使協同作用最大化。Hydrochlorothiazide 是類似噻嗪類的利尿劑，使協同作用最大化。下列分別各個活性成分機轉作用細節說明。

Amlodipine

Amlodipine 是一種二氫吡啶 (dihydropyridine) 類的鈣離子通道阻斷劑，可阻斷鈣離子穿越心臟與血管平滑肌細胞的細胞膜。Amlodipine 的作用機制是藉由抑制鈣離子進入心臟與血管平滑肌細胞的細胞膜，使心臟與血管平滑肌細胞的收縮作用減少。amlodipine 的作用機制是藉由抑制鈣離子進入心臟與血管平滑肌細胞的細胞膜，使心臟與血管平滑肌細胞的收縮作用減少。Amlodipine 也是一種高選擇性的血管平滑肌鈣離子通道阻斷劑，它的作用機制是藉由抑制鈣離子進入血管平滑肌細胞的細胞膜，使血管平滑肌細胞的收縮作用減少。

Valsartan

血管收縮素 II 係透過血管收縮素轉化酶 (ACE，雙胜 II) 的催化反應，從血管緊張素 I 轉化而來，是血管收縮素系統主要的作用成分，它會刺激血管平滑肌細胞的 AT1 受體型，引起血管收縮作用，並且刺激醛固酮的產生、分泌和釋放。醛固酮的作用是刺激遠端腎小管和集合管的鈉離子再吸收作用。Valsartan 可藉由選擇性阻斷血管收縮素 II 與作用細胞的 AT1 受體型的結合作用，來阻止血管收縮素 II 的生理作用。因此，無論血管收縮素來源為何或是用何種方法合成血管收縮素 II 的醛固酮分泌，Valsartan 皆會抑制血管收縮素 II 的作用。

醛固酮的減少會導致血漿鉀離子的增加，但是在高血壓病人的多數集團中，Valsartan 對於鉀離子的影響，在臨床試驗的 Valsartan 劑量下，並無顯著的臨床意義。Valsartan 對於血漿鉀離子濃度的影響，在有腎臟疾病或糖尿病的病人身上，並無顯著的臨床意義。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 是 Thiazide 利尿劑。Thiazide 影響腎小管電解質再吸收的主要作用機制，是藉由遠端腎小管的鈉離子與氯離子的共同運輸作用，來增加鈉離子的排出量。Hydrochlorothiazide 的作用機制大部分是藉由遠端腎小管的鈉離子與氯離子的共同運輸作用，來增加鈉離子的排出量。此外，Thiazide 類藥物的作用機制可能是藉由影響腎小管的鉀離子的分泌和排出，來增加鉀離子的排出量。

Thiazide 利尿劑也顯示出抗高血壓的效果，其作用機制尚未完全明白。當利尿劑用於高血壓治療時，其作用機制是藉由減少血管的反應性來穩定血壓。

Amlodipine 是一種高選擇性血管擴張劑，可直接作用於血管平滑肌，結果造成血管擴張和血壓降低。因為這種藥物的作用機制是藉由抑制鈣離子進入血管平滑肌細胞的細胞膜，因此會引起細胞內鈣離子的減少。

Amlodipine 是一種高選擇性血管擴張劑，可直接作用於血管平滑肌，結果造成血管擴張和血壓降低。因為這種藥物的作用機制是藉由抑制鈣離子進入血管平滑肌細胞的細胞膜，因此會引起細胞內鈣離子的減少。

Valsartan

血管收縮素 II 係透過血管收縮素轉化酶 (ACE，雙胜 II) 的催化反應，從血管緊張素 I 轉化而來，是血管收縮素系統主要的作用成分，它會刺激血管平滑肌細胞的 AT1 受體型，引起血管收縮作用，並且刺激醛固酮的產生、分泌和釋放。醛固酮的作用是刺激遠端腎小管和集合管的鈉離子再吸收作用。Valsartan 可藉由選擇性阻斷血管收縮素 II 與作用細胞的 AT1 受體型的結合作用，來阻止血管收縮素 II 的生理作用。因此，無論血管收縮素來源為何或是用何種方法合成血管收縮素 II 的醛固酮分泌，Valsartan 皆會抑制血管收縮素 II 的作用。

醛固酮的減少會導致血漿鉀離子的增加，但是在高血壓病人的多數集團中，Valsartan 對於鉀離子的影響，在臨床試驗的 Valsartan 劑量下，並無顯著的臨床意義。Valsartan 對於血漿鉀離子濃度的影響，在有腎臟疾病或糖尿病的病人身上，並無顯著的臨床意義。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 是 Thiazide 利尿劑。Thiazide 影響腎小管電解質再吸收的主要作用機制，是藉由遠端腎小管的鈉離子與氯離子的共同運輸作用，來增加鈉離子的排出量。Hydrochlorothiazide 的作用機制大部分是藉由遠端腎小管的鈉離子與氯離子的共同運輸作用，來增加鈉離子的排出量。此外，Thiazide 類藥物的作用機制可能是藉由影響腎小管的鉀離子的分泌和排出，來增加鉀離子的排出量。

Thiazide 利尿劑也顯示出抗高血壓的效果，其作用機制尚未完全明白。當利尿劑用於高血壓治療時，其作用機制是藉由減少血管的反應性來穩定血壓。

10.2 藥效動力學

Dafiro HCT 是一種固定劑量的藥物，Amlodipine 會產生劑量依賴型的血壓降低效果，在臨床上，即使當日的 Amlodipine 的紀錄顯示有效，在劑量的間隔內，血壓的變化仍會保持平穩。每日一次使用 200 mg 的 Valsartan 劑量，在臨床試驗的病人群中，平均會產生 15 mm Hg 的收縮壓和 10 mm Hg 的舒張壓的血壓降低效果。

Thiazide 類的利尿劑和噻嗪類的利尿劑，其作用機制是藉由減少血管的反應性來穩定血壓。

Amlodipine 是一種高選擇性血管擴張劑，可直接作用於血管平滑肌，結果造成血管擴張和血壓降低。因為這種藥物的作用機制是藉由抑制鈣離子進入血管平滑肌細胞的細胞膜，因此會引起細胞內鈣離子的減少。

Valsartan

血管收縮素 II 係透過血管收縮素轉化酶 (ACE，雙胜 II) 的催化反應，從血管緊張素 I 轉化而來，是血管收縮素系統主要的作用成分，它會刺激血管平滑肌細胞的 AT1 受體型，引起血管收縮作用，並且刺激醛固酮的產生、分泌和釋放。醛固酮的作用是刺激遠端腎小管和集合管的鈉離子再吸收作用。Valsartan 可藉由選擇性阻斷血管收縮素 II 與作用細胞的 AT1 受體型的結合作用，來阻止血管收縮素 II 的生理作用。因此，無論血管收縮素來源為何或是用何種方法合成血管收縮素 II 的醛固酮分泌，Valsartan 皆會抑制血管收縮素 II 的作用。

醛固酮的減少會導致血漿鉀離子的增加，但是在高血壓病人的多數集團中，Valsartan 對於鉀離子的影響，在臨床試驗的 Valsartan 劑量下，並無顯著的臨床意義。Valsartan 對於血漿鉀離子濃度的影響，在有腎臟疾病或糖尿病的病人身上，並無顯著的臨床意義。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 是 Thiazide 利尿劑。Thiazide 影響腎小管電解質再吸收的主要作用機制，是藉由遠端腎小管的鈉離子與氯離子的共同運輸作用，來增加鈉離子的排出量。Hydrochlorothiazide 的作用機制大部分是藉由遠端腎小管的鈉離子與氯離子的共同運輸作用，來增加鈉離子的排出量。此外，Thiazide 類藥物的作用機制可能是藉由影響腎小管的鉀離子的分泌和排出，來增加鉀離子的排出量。

Thiazide 利尿劑也顯示出抗高血壓的效果，其作用機制尚未完全明白。當利尿劑用於高血壓治療時，其作用機制是藉由減少血管的反應性來穩定血壓。

10.3 藥動力學

Amlodipine

吸收：單劑使用 Amlodipine 後 6 - 12 小時，可達到最大血漿濃度。絕對生物利用度估計介於 64 - 90% 。其不受食物影響。

分佈：Amlodipine 假分佈體積為 21 L/kg。高血壓病人體內蛋白結合率為 97.5%。

生物轉化：經肝臟代謝作用，Amlodipine 大部分 (近 90%) 轉變為無活性代謝物。在 90% 的未代謝的 60% 的代謝物分泌至尿液中。

排除：Amlodipine 在血漿中的排除為雙相的，末期排除半衰期為 30 小時。Amlodipine 的穩定血漿濃度可藉由每日一次的給藥達成。Amlodipine 的血漿濃度可達穩定狀態，平均為 7 - 8 天。Amlodipine 的代謝物不具有顯著的藥理活性。

Valsartan

吸收：Valsartan 口服劑型 (膠囊) 之對應 Valsartan 劑量，以體重為基準，最低平均絕對生物利用度為 25% (範圍介於 10% - 35%)。食物會使 Valsartan 的 AUC 減少 40% 左右，但是即使在 Valsartan 的 AUC 減少 40% 左右的情況下，Valsartan 的 AUC 在 24 小時內的平均值仍會與未服用食物的情況下類似。食物不影響 Valsartan 的 Cmax 或 Tmax。

分佈：Valsartan 穩定狀態下的分佈體積為 17 L。Valsartan 在血液中大部分會與血漿蛋白質結合，即使是低劑量的 Valsartan，其結合率仍高達 94 - 97%。Valsartan 的血漿蛋白質結合率與年齡、性別和腎功能無關。Valsartan 的血漿蛋白質結合率在 1 - 200 mg 的劑量範圍內可以線性方式成比例。Valsartan 不會與其他已知具有高蛋白質結合率的藥物產生顯著的相互作用，因此，即使同時使用這些藥物，Valsartan 的血漿蛋白質結合率仍會保持穩定。

生物轉化：Valsartan 的代謝作用不會產生已知的活性代謝物。Valsartan 的代謝作用主要是藉由肝臟進行 Valsartan 的 Valine 基團的 Acylation 作用。Valsartan 的 Acylation 作用主要是藉由 CYP 酶系的 2C9 和 2C8 同工酶進行。Valsartan 的 Acylation 作用會產生 Valsartan 的 Valeric 酸 Acylation 的 Valeric 酸 Acylation 的 Valeric 酸 Acylation