雙適壓膜衣錠 80/12.5毫克

衛部藥製字第059809號
本藥須由醫師處方使用

Hycopress F.C. Tablets 80/12.5mg

雙適壓膜衣錠 160/12.5毫克

衛部藥製字第059742號
本藥須由醫師處方使用

Hycopress F.C. Tablets 160/12.5mg

血管加壓素-II-接受體拮抗劑valsartan與thiazide利尿劑組合

敘述及成份

劑型

Valsartan/hydrochlorothiazide複方膜衣錠80/12.5毫克：為粉紅色橢圓形雙凸面膜衣錠，一面刻有 “778”字樣，另一面刻有 “SCP”字樣。每錠含有80毫克的valsartan 及12.5 毫克的hydrochlorothiazide。
Valsartan/hydrochlorothiazide複方膜衣錠160/12.5毫克：為紅色橢圓形雙凸面膜衣錠，一面刻有 “797”字樣，另一面刻有 “SCP”字樣。每錠含有160 毫克的valsartan 及12.5 毫克的hydrochlorothiazide。

活性成分

主成份：(S)-N-valeryl-N-{[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl}-valine(INN=valsartan) 及6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide (INN= hydrochlorothiazide)。

賦形劑

Valsartan/hydrochlorothiazide複方製劑：Colloidal Silicon Dioxide、Crospovidone、Microcrystalline Cellulose M101、Microcrystalline Cellulose M302、Microcrystalline Cellulose M200、Lactose Anhydrous、Magnesium Stearate、Hydroxypropylmethyl Cellulose、Polyethylene Glycol 4000、Titanium Dioxide、Ferric Oxide HD3511、Ferric Oxide HD KA407(僅80/12.5mg)、Purified Water。

適應症

單一療法無法控制的高血壓，作為第二線用藥。

用法、用量

本藥須由醫師處方使用。
單獨服用valsartan 的建議起始劑量在無體液過低的病人為80 毫克或160 毫克，一天服用一次。可視需要使用較高的起始劑量。Valsartan 之使用劑量為80 毫克至320 毫克，一天服用一次。Hydrochlorothiazide 之有效使用劑量為12.5 毫克至50 毫克，一天服用一次。在valsartan與hydrochlorothiazide 組成之膜衣錠中hydrochlorothiazide 的劑量為12.5 毫克。
為減少與劑量無關的副作用發生，複方製劑通常適用於已使用單方治療，但仍無法達到治療目標的病人。
Valsartan 所造成之副作用，通常很少見且似乎與劑量無關；hydrochlorothiazide 所造成之副作用有些與劑量相關 (主要是低血鉀)，有些與劑量無關 (如: 胰臟炎)。與劑量相關的副作用較與劑量無關的副作用常見。
Valsartan 及hydrochlorothiazide 所造成之劑量無關副作用都有可能出現於複方製劑的治療。
依臨床效果做劑量之調整: valsartan/hydrochlorothiazide複方膜衣錠含valsartan 及hydrochlorothiazide (80/12.5及160/12.5)。當病人的血壓經valsartan 單方治療仍無法得到適當控制時，可藉由轉換為valsartan/ hydrochlorothiazide複方製劑(80/12.5或160/12.5)而加入hydrochlorothiazide 使用。
若經三至四星期之治療後，血壓仍無法達到控制，可依臨床反應增加valsartan 或兩種成份之劑量。目前並沒有臨床試驗評估大於320 毫克的valsartan 與hydrochlorothiazide 25 毫克併用之療效及安全性。
若病人的血壓經hydrochlorothiazide 25 毫克，一天一次治療後，仍無法得到良好的控制，或可達控制目標但有低血鉀的副作用時，可轉換為valsartan/hydrochlorothiazide複方製劑(80/12.5或160/12.5)，以減少hydrochlorothiazide之劑量，但不減少預期之降壓反應，並持續評估其臨床反應。若於三至四星期的治療後，仍無法有效控制，劑量可漸漸調升。最大使用劑量為valsartan/hydrochlorothiazide 320/25。最大之降壓效果通常於用藥四星期後達到。

腎功能不全之病人

輕微至中度腎功能不全 (肌酐酸清除率>30 毫升/ 分鐘) 的病人不需調整劑量。在較嚴重之腎功能不全病患，使用loop diuretics 較thiazide 之效果好，所以不建議使用valsartan/hydrochlorothiazide複方製劑。
肝功能不全之病人: 需謹慎使用之。
其他: 用於老年人之起始劑量不需作調整。
Valsartan/hydrochlorothiazide複方製劑可與其他降血壓藥併用。
Valsartan/hydrochlorothiazide複方製劑可空腹或與食物一起服用 (進食前後均可服用) 。

禁忌症 (依文獻記載)

對valsartan 或hydrochlorothiazide 或本品中任一成份有過敏反應。
懷孕 (見“生育可能婦女、懷孕、哺乳及生殖力”)。
嚴重的肝功能不全、膽道性肝硬化及膽汁鬱積。
因含有hydrochlorothiazide，本品禁止使用於無尿病患、嚴重腎功能不全(肌酐酸清除率 < 30 公撮/ 分鐘)。
無法治療之低血鉀、低血鈉、高血鈣及有症狀之高尿酸血症。
合併使用本品及含aliskiren 成分藥品於糖尿病患或腎功能不全患者 (GFR < 60 mL/min/1.73 m²)。

警語及注意事項 (依文獻記載)

血清電解質改變

合併使用鉀離子補充劑，保鉀利尿劑，含鉀離子的食鹽代用品，或其他可能提高鉀離子濃度的藥物 (如：肝素) 時需加以注意。Thiazide 利尿劑可能誘發新的低血鉀症或使原有的低血鉀症惡化。病患如有較嚴重的鉀流失情況 (如：失鹽性腎臟病變與腎前性 (心因性) 腎功能不全)，應謹慎使用thiazide 利尿劑。若低血鉀症伴隨多項臨床徵兆 (如：肌肉無力、輕癱或ECG 變化)，應停用本品。在開始使用thiazide 類藥物前，建議先矯正低血鉀症與任何並存的低血鎂症。應定期檢查血清中的鉀與鎂濃度。對於所有接受thiazide 利尿劑治療的病患，應監測其電解質是否失調，特別是鉀離子。
Thiazide 利尿劑可能誘發新的低血鈉症與低血氯鹼中毒，或使原有的低血鈉症惡化。曾觀察到零星個案出現低血鈉症伴隨多項神經症狀 (噁心、漸進性定向感喪失、冷漠)。建議定期監測血清鈉濃度。

鈉離子及/ 或體液過低的病人

對嚴重鈉離子及/ 或體液過低，如正在服用高劑量的利尿劑的病人，有極少數的病例在開始本品治療之後可能發生症狀性的低血壓。應於任何原有的鈉及/ 或體液流失獲得矯正後再使用本品，否則治療開始後應密切執行醫療監督。
若發生低血壓，則應將病人平躺，且在需要時給予靜脈滴注生理食鹽水。在血壓穩定後再繼續治療。

腎動脈狹窄

本品不應使用在單側或兩側腎動脈狹窄或單側腎臟狹窄的高血壓病人，因可能會引起血中尿素氮值或血清肌酸酐值增加。

腎功能不全

輕度至中度腎功能不全 (GFR ≧ 30 mL/min) 的病人不需調整劑量。Thiazide 利尿劑可能導致慢性腎臟疾病患者出現氮血症。見“用法、用量”及“臨床藥理學- 藥物動力學”)。
避免併用aliskiren 與本品於中度以上腎功能不全的病患(GFR<60 mL/min)。

肝功能不全

無膽汁鬱積之輕度至中度肝功能不全病患時，不需要調整劑量。(見“用法、用量”及“臨床藥理學- 藥物動力學”)。

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 (包括血管收縮素轉化酶(ACE) 抑制劑) 後出現血管性水腫。對於出現血管性水腫的病患，應立即停用本品，並且不宜再次施用。

全身性紅斑性狼瘡

曾有報告指出thiazide 利尿劑 (包括hydrochlorothiazide) 會加速或活化全身性紅斑性狼瘡。

其他的代謝障礙

Thiazide 利尿劑 (包括hydrochlorothiazide) 可能會改變葡萄糖的耐受性並提高血中膽固醇，以及三酸甘油脂的濃度。
如同其他利尿劑，hydrochlorothiazide 可能會因尿酸廓清率降低而增加血清中的尿酸濃度，也可能導致高尿酸血症或使高尿酸血症惡化，以及促使易感病患出現痛風。
Thiazide 類藥物會降低尿液的鈣排泄量，並可能在無已知鈣代謝疾患的情況下，導致血清鈣濃度微幅上升。因為 hydrochlorothiazide 可能增加血清中的鈣濃度，所以用於高血鈣病患時應特別小心。對thiazide 戒斷無反應的顯著高血鈣症或≥ 12 mg/dL 的高血鈣症，可能代表具有潛在與thiazide 無關的高血鈣病程。
在長期接受thiazide 治療的部分病患中，曾觀察到具高血鈣與低血磷者出現副甲狀腺的病理變化。出現高血鈣症時，必須進一步診斷以釐清病因。

急性近視與續發性隅角閉鎖型青光眼

Hydrochlorothiazide 是一種磺胺類藥物，會引起特異體質反應，導致急性短暫近視與急性隅角閉鎖型青光眼，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。急性隅角閉鎖型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失，主要治療方式為儘快停止使用Hydrochlorothiazide。若仍未能有效控制眼壓，可能即需考慮立即尋求醫療或手術程序。引發急性隅角閉鎖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。

患有心臟衰竭/ 心肌梗塞後的病患

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。

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，應密切監測患者之腎功能、電解質及血壓。ACEIs 及ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病變患者。

光過敏

曾有使用thiazide類利尿劑而發生外露部位皮膚紅疹(光線敏感症)的案例。如果發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位。

非黑色素細胞惡性皮膚腫瘤 (non-melanocytic skin malignancies, NMSC)

近期藥物流行病學研究發現，hydrochlorothiazide (HCTZ) 與非黑色素細胞惡性皮膚腫瘤 (non-melanocytic skin malignancies, NMSC) 之間存在有具累積劑量依存性的關聯性，藥物的光敏感極可能是潛在作用機轉。因此處方本藥品時應告知病人相關風險。若發現可疑皮膚病，建議告知您的處方醫師，必要時請皮膚科醫師檢查。

藥物不良反應 (依文獻記載)

根據多項臨床試驗及實驗室檢驗結果，併用valsartan 及hydrochlorothiazide 的病患比起使用安慰劑者出現較多藥物不良反應。下表依照系統器官分類列出該結果以及個別的上市後報告數據。進行valsartan/hydrochlorothiazide 治療期間，可能會出現曾於個別施用各藥物成分時發生但尚未在臨床試驗中觀察到的不良反應。
不良反應以發生頻率依序排列， 從最頻繁者開始， 使用以下之頻率表示方式： 極常見(≥1/10)、常見(≥1/100，<1/10)、不常見(≥1/1,000，< 1/100)、罕見(≥1/10,000，< 1/1,000)、極罕見(< 1/10,000)、未知(從目前的數據尚未能了解)。依據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　Valsartan/hydrochlorothiazide 發生副作用之頻率

血液及淋巴系統異常	
未知	嗜中性白血球減少症
代謝作用和營養異常	
不常見	脫水
未知	低血鉀、低血鈉
神經系統異常	
極罕見	頭暈
不常見	感覺異常
未知	暈厥
眼睛疾病	
不常見	視力模糊
耳朵及迷路神經異常	
不常見	耳鳴
血管異常	
不常見	低血壓
呼吸系統、胸部及縱膈腔異常	
不常見	咳嗽
未知	非心臟性肺水腫
腸胃道異常	
極罕見	腹瀉
肌肉骨骼及結締組織異常	
不常見	肌肉痛
極罕見	關節痛
腎臟及泌尿異常	
未知	腎功能受損
全身性及投藥部位異常	
不常見	疲勞
研究中	
未知	血清尿酸升高、血清膽紅素和血清肌酸酐升高、血尿素氮升高、中性粒細胞

臨床試驗期間也曾在高血壓病患身上觀察到下列事件 (無論是否與試驗藥物有因果關係)：腹部疼痛、上腹部疼痛、焦慮、關節炎、無力、背部疼痛、支氣管炎、急性支氣管炎、胸痛、姿勢性暈眩、消化不良、呼吸困難、口乾、流鼻血、勃起功能障礙、腸胃炎、頭痛、多汗、感覺遲鈍、流行性感冒、失眠、韌帶扭傷、肌肉痙攣、肌肉拉傷、鼻充血、鼻咽炎、噁心、頸部疼痛、水腫、周邊水腫、中耳炎、四肢疼痛、心悸、咽喉痛、頻尿、發熱、竇炎、鼻竇充血、嗜睡、心跳過速、上呼吸道感染、尿道感染、眩暈、病毒感染、視力障礙。

個別成分的其他資訊

先前曾於施用個別成分時發生但未在臨床試驗或上市後報告期間觀察到的不良反應，亦屬於本品可能出現的非預期作用。

表2　Valsartan 藥物不良反應的頻率

血液及淋巴系統異常	
未知	血紅蛋白減少、血容比降低、血小板減少症
免疫系統異常	
未知	其他過敏反應，包含血清疾病
代謝和營養異常	
未知	血清鉀升高
耳朵及迷路神經異常	
不常見	暈眩
血管異常	
未知	血管炎
腸胃道異常	
不常見	腹痛
肝膽異常	
未知	肝功能數值升高
皮膚和皮下組織異常	
未知	血管性水腫、皮炎皰瘡、紅疹、搔癢
腎臟及泌尿系統異常	
未知	腎功能衰竭

臨床試驗期間也曾在高血壓病患身上觀察到下列事件(無論是否與試驗藥物有因果關係)：關節痛、無力、背部疼痛、腹瀉、暈眩、頭痛、失眠、性慾減退、噁心、水腫、咽頭炎、鼻炎、竇炎、上呼吸道感染、病毒感染。

表3　Hydrochlorothiazide 藥物不良反應的頻率

血液及淋巴系統異常	
罕見	血小板減少症，有時併發紫斑症
極罕見	白血球減少症、顆粒性白血球缺乏症、骨髓衰竭以及溶血性貧血
未知	再生不良性貧血
免疫系統異常	
極罕見	壞死性血管炎、過敏反應：呼吸窘迫，包括肺炎及肺部水腫
代謝和營養異常	
極常見	血脂濃度上升，多發生於高劑量、低血鉀症
常見	低血鎂症與高尿酸血症、低血鈉症、食慾下降
罕見	高血鈣症、高血糖症、糖尿症以及糖尿病代謝狀態惡化
極罕見	低血氯鹼中毒
精神異常	
罕見	睡眠障礙
神經系統異常	
罕見	頭痛、暈眩、憂鬱及感覺異常
眼睛異常	
罕見	視力受損，好發於接受治療後的前數週
未知	急性隅角閉鎖性青光眼
心臟異常	
罕見	心律不整
血管異常	
常見	姿勢性低血壓，可能因使用酒精、麻醉劑或鎮靜劑而惡化
腸胃道異常	
常見	輕度噁心及嘔吐
罕見	腹部壓迫感、便秘和下痢
極罕見	胰臟炎
肝膽異常	
罕見	膽汁鬱滯或黃疸
皮膚和皮下組織異常	
常見	蕁麻疹與其他形式的皮疹
罕見	光敏感反應
極罕見	毒性上皮溶解性壞死、類皮膚紅斑性狼瘡反應、皮膚紅斑性狼瘡復發
未知	多型性紅斑
肌肉骨骼及結締組織異常	
未知	肌肉痙攣
腎臟及泌尿系統異常	
未知	急性腎衰竭、腎臟異常
生殖系統及乳房異常	
常見	陽萎
全身性和投藥部位症狀	
未知	發熱、無力

藥物交互作用 (依文獻記載)

Valsartan-hydrochlorothiazide

下列藥物則可能與本品中之兩成份(valsartan 與/ 或hydrochlorothiazide) 產生藥物交互作用：

鋰離子：當與ACE 抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑 (ARB) 或 thiazides 利尿劑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thiazides 利尿劑會降低腎臟鋰鹽清除率，故同時併用本品可能會提高鋰中毒的危險性。所以建議合併使用期間應仔細監測血液中鋰離子的濃度。

Valsartan

下列藥物則可能與本品中之valsartan **成份產生藥物交互作用：**

以ARBs、ACEIs 或aliskiren 達到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。避免併用aliskiren 與本品於中度以上腎功能不全的病患(GFR<60 mL/min)。

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”)。**

鉀離子：併用鉀離子補充劑，保鉀利尿劑，含鉀離子的食鹽代用品，或其他可能會改變鉀離子濃度的藥物 (如：肝素) 時，需加以注意並時常監測鉀離子的濃度。

包括選擇性環氧化酶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 的全身藥物暴露量。.

在單獨使用valsartan **治療時並無發現與下列藥物在臨床上有明顯的藥物交互作用:** cimetidine、warfarin、furosemide、digoxin、atenolol、indomethacin、hydrochlorothiazide、amlodipine、glibenclamide。

Hydrochlorothiazide:

下列藥物則可能與本品中之thiazide **成份產生藥物交互作用:**

其它降血壓藥物：Thiazide **類藥物會強化其他降血壓藥物 (如：**guanethidine、methyldopa、β **阻斷劑、血管擴張劑、鈣離子通道阻斷劑、**ACE **抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑 (**ARB**) 與直接腎素抑制劑(**DRIs**)) 的降血壓作用。**

骨骼肌肉鬆弛劑：Thiazide **類藥物 (包括**hydrochlorothiazide**) 會加強骨骼肌肉鬆弛劑(如：箭毒衍生物 (**curare derivatives**)) 的作用。**

影響血清鉀濃度的藥品：利尿劑的降血鉀效果可能因併用排鉀利尿劑、皮質類固醇、ACTH、amphotericin、carbenoxolone、青黴素G、水楊酸衍生物或抗心律不整藥物而增加(見“特別警語及注意事項”)。

影響血清鈉濃度的藥品：利尿劑的降血鈉效果可能因併用抗憂鬱症藥物、抗精神病藥物、抗癲癇藥物等而增強。長期使用此類藥物時請小心 (見“警語及注意事項”)。

抗糖尿病藥物：Thiazide **類藥物可能改變葡萄糖耐受性。可能需要調整胰島素與口服型抗糖尿病藥物的劑量。**

毛地黃糖苷：Thiazide **可能引發血鉀過低或血鎂過低的副作用，尤其會造成毛地黃引發的心律不整。(見“警語及注意事項”)。**

包括選擇性環氧化酶2 抑制劑(COX-2 抑制劑) 在內的非類固醇抗發炎藥物(NSAID)：合併使用非固醇類抗發炎劑 (如，水楊酸衍生物，indomethacin**) 可能減弱本品中**thiazide **成份利尿及降血壓的活性。同時併用循環血液量過低時可能引發急性腎衰竭。**

Allopurinol：**併用**thiazide **利尿劑 (包括**hydrochlorothiazide**) 可能會增加**allopurinol **的過敏反應。**

Amantadine：**併用**thiazide **利尿劑 (包括**hydrochlorothiazide**) 可能增加**amantadine **引發不良反應的風險。**

抗腫瘤藥物 (如：cyclophosphamide、methotrexate**)：併用**thiazide **利尿劑可能降低腎臟排泄細胞毒性藥物的能力，並強化其骨髓抑制效果。**

抗膽鹼藥物：抗膽鹼藥物 (如， atropine， biperiden**) 可能會增加**thiazide **類利尿劑 (包括**hydrochlorothiazide**)的生體可用率，因其會降低腸胃道的蠕動及胃的排空速率。相反地，胃腸促動劑 (如：**cisapride**) 可能會降低**thiazide **類利尿劑的生體可用率。**

離子交換樹脂：Thiazide **利尿劑 (包括**hydrochlorothiazide**) 的吸收會因為使用**cholestyramine**或**colestipol**而降低。但是，若將**hydrochlorothiazide **與樹脂的劑量安排在不同時間點，如：在投予樹脂前至少4 小時或投予後4-6 小時再使用**hydrochlorothiazide**，可能得將發生藥物交互作用的機率降至最低。**

維生素D：投予thiazide **利尿劑 (包括**hydrochlorothiazide**) 及維生素D 或鈣離子鹽類可能會升高血漿中鈣離子的濃度。**

Cyclosporin：**與**cyclosporin **合併治療可能增加發生高尿酸血症及痛風類併發症的風險。**

鈣鹽：併用thiazide **類利尿劑可能強化腎小管中鈣離子的再吸收作用，進而引發高血鈣症。**

Diazoxide：Thiazide **利尿劑可能增加**diazoxide **的升血糖效果。**

Methyldopa：**文獻上亦曾報導在合併使用**hydrochlorothiazide **及**methyldopa **時發生溶血性貧血。**

酒精、巴比妥類藥物或麻醉藥物：Thiazide **利尿劑與酒精、巴比妥類藥物或麻醉藥物併用時，可能讓姿勢性低血壓的情況更加明顯。**

升壓胺：Hydrochlorothiazide **可能降低對升壓胺類藥物 (如：正腎上腺素) 的反應。然而，此作用的臨床意義仍不明確，因此目前無法排除此類藥物的使用。**

生育可能婦女、懷孕、哺乳及生殖力 (依文獻記載)

生育可能婦女

如同所有直接作用於RAAS 的藥物，本品不應在計畫懷孕之婦女身上使用。醫療人員開任何作用於RAAS 系統之處方時，應勸告具生育能力之婦女懷孕期間使用這些藥劑之潛在風險。

懷孕

如同其他直接作用於RAAS 之藥物，本品不應用於懷孕中之女性 (見“禁忌症”)。

由於血管加壓素II 拮抗體的作用機轉，不能排除對胎兒的危險性。雖然尚無本品使用在懷孕婦女的經驗，但曾有報告給予第二及第三期懷孕婦女血管加壓素轉化酶 (ACE) 抑制劑(一類特定作用於腎素- 血管加壓素- 利尿激素系統 (RAAS) 之藥品) 會造成發展中的胚胎損傷或死亡。此外，回溯性資料指出第一期懷孕婦女使用ACE 抑制劑與發生潛在出生缺陷的風險相關。當懷孕婦女不注意地服用valsartan**，曾出現自發性流產、羊水過少 (**oligohydramnios**)和新生兒腎功能不全的案例報告。**

於子宮內接觸到thiazide **利尿劑 (包括**hydrochlorothiazide**) 會導致胎兒或新生兒黃疸或血小板減少症，而且可能也會導致其他曾發生於成人病患的不良反應。**

若在治療期間檢查出已懷孕，應盡快中止使用本品(見“非臨床安全性數據”)。

哺乳

尚未知valsartan **是否會分泌於乳汁中。**Valsartan **會分泌於哺乳中老鼠的乳汁中。**Hydrochlorothiazide**則會通過胎盤並分泌於人類的乳汁中。所以並不建議對哺乳中的母親使用本品。**

生殖力

目前並無valsartan **及**hydrochlorothiazide **對於人類生殖力影響之資訊。但在大鼠的試驗中，**valsartan **及**hydrochlorothiazide **皆無顯示對其生殖力的影響 (請見“非臨床安全性數據”)。**

對駕駛車輛及使用機械的作用 (依文獻記載)

如同其他的降血壓藥物，建議在駕駛車輛及操作機械時特別注意。

過量 (依文獻記載)

使用本品過量可能造成明顯的低血壓，將可能導致意識低落、循環衰竭或休克。若服用不久，應予以催吐。否則的話，通常的治療為靜脈滴注生理食鹽水溶液。

Valsartan **因其血漿結合力強，無法以血液透析來排除；而**hydrochlorothiazide **則可由透析法清除。**

臨床藥理學 (依文獻記載)

藥效學

腎素- 血管加壓素- 利尿激素系統(RAAS) 的活化荷爾蒙為血管加壓素II，其為血管加壓素I 經由ACE 的作用而形成的。血管加壓素II 與位於各個組織細胞膜上的特定接受體結合，而具有各種不同的生理作用，特別是包括對血壓調節直接及間接的作用。因為它是一個強力的血管收縮劑，血管加壓素II 會產生直接的血管收縮作用。除此之外，它亦促進鈉離子的滯留並刺激醛固酮的分泌。

Valsartan 是一個口服具活性且特定作用於血管加壓素-II (Ang-II)- 接受體的拮抗劑。它選擇性地作用在AT_1 接受體亞型，此受體負責已知的血管加壓素II 作用。由於使用Valsartan 抑制AT_1 接受體而使血管加壓素II 血漿濃度升高，此反應可能刺激AT_2 接受體，進而平衡AT_1接受體所產生的影響。Valsartan 在AT_1 接受體上並不會表現出任何部份的作用劑之活性且對AT_1 接受體的親和力遠大於 (約20,000 倍) AT_2 接受體。

Valsartan 並不會抑制ACE，ACE 也是Kininase II，可將Ang I 轉化為Ang II 並破壞bradykinin，所以不會發生任何與bradykinin 相關的副作用。在臨床試驗中將valsartan 與ACE 抑制劑相比較，以valsartan 治療與以ACE 抑制劑治療比較，乾咳的發生率明顯 ($P < 0.05$) 較低 (分別為2.6% 及7.9%)。在一項以ACE 抑制劑治療期間曾產生乾咳的病人為對象的臨床試驗中，接受valsartan 的試驗對象中有19.5%，而接受thiazide 利尿劑治療的試驗對象中有19.0% 曾產生咳嗽，相較於以ACE 抑制劑治療的病人則有68.5% ($P < 0.05$)。Valsartan 不會結合至或阻斷其他已知對心血管調節有重要性的荷爾蒙接受體或離子通道。

Thiazide 利尿劑的作用部位主要是在腎臟遠端的腎曲小管。在腎皮質上有高親和力的接受體是其利尿作用及抑制氯化鈉在遠端腎曲小管運輸的主要結合位置。Thiazide 的作用模式是透過抑制Na^+Cl^-管道，可能是經由競爭Cl^-的位置，進而影響電解質的再吸收機制：

-- 直接增加等量的鈉及氯離子排泄，

-- 間接經由利尿作用減少血漿的容積，造成血漿中腎素活性增加，醛固酮分泌及尿液中鉀離子的流失，以及血漿中鉀離子的減少。腎素- 醛固酮的聯結是由血管加壓素II 所調節的，所以共同投予血管加壓素II 接受體拮抗劑可扭轉與這些利尿劑有關的鉀離子流失的現象。

藥物動力學

Valsartan

吸收

單獨口服valsartan 後，約2-4 小時達到最高血中濃度。平均絕對生體可用率為23%。Valsartan若與食物共服，其血漿濃度下面積 (AUC) 會減少約48%，但在給藥後約8 小時，進食及禁食兩組病人的valsartan 血漿濃度類似。所以AUC 的減少，不會造成臨床治療效果明顯地下降。

分佈

Valsartan 經由靜脈注射後，達穩定狀態的分佈容積約17 公升，代表valsartan 不會廣泛散佈於組織中。

Valsartan 與血漿蛋白的結合率高 (94-97%)，主要是與血漿白蛋白結合。

生物轉換/ 代謝

大部分的valsartan 不會經過生物轉化，僅有約20 % 恢復為代謝物型式。血漿中有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 顯示出多重指數衰減動力學 ($t_{1/2\alpha} < 1$ 小時且$t_{1/2\beta}$ 約為9 小時)。

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%) 排出。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 在臨床試驗使用劑量範圍內的藥物動力學是直線型。重覆給藥不會改變valsartan 的動力學，在一天給藥一次的劑量下只有極少量的蓄積。於男性及女性病人所觀察到的血中濃度類似。

Hydrochlorothiazide

吸收

口服單一劑量的hydrochlorothiazide 之後吸收快速 (最大血漿濃度時間(T_{max}) 約2 小時)。平均AUC 為直線型增加且在治療範圍內與劑量成正比。與食物併服時，曾通報會增加或減少hydrochlorothiazide 的全身可用率 (相較於禁食狀態)。這些作用的影響甚小，幾乎不具臨床重要性。Hydrochlorothiazide 口服後的絕對生體可用率為70 %。

分佈

分佈和排泄的動力學，一般均以雙指數衰減曲線描述。明顯分佈體積為4-8 L/kg。循環中的hydrochlorothiazide與血清蛋白結合 (40-70%)，主要為血清白蛋白。Hydrochlorothiazide 也會累積於紅血球中，濃度約為血漿的3 倍。

生物轉換

Hydrochlorothiazide 主要以藥物原態排泄。

排除

Hydrochlorothiazide 透過血漿排出體外，在最終排除半衰期平均為6 至15 個小時。重複給劑時，hydrochlorothiazide的動力學不會有改變，且每日用藥一次的藥物累積量極少。超過95%吸收劑量會以藥物原態排入尿液。

Valsartan/hydrochlorothiazide

當與valsartan 共同投予，hydrochlorothiazide 的全身生體可用率會減少約30%。而valsartan 的動力學則不會因共同投予hydrochlorothiazide 而有明顯的影響。此交互作用對合併使用valsartan和hydrochlorothiazide 沒有影響，因為在對照組臨床試驗中明顯顯示出合併使用之降血壓作用大於單獨給予其中一種，或安慰劑的作用。

特殊族群

老年患者(大於等於65 歲)

曾觀察到在有些老年人體內全身valsartan 的量略高於年輕病人，然而，這在臨床上並沒有顯示任何重要性。由有限的數據發現，與年輕健康的自願受試者相比，健康及患有高血壓的老年人其hydrochlorothiazide之全身清除率較低。

腎功能不全

腎絲球過濾率 (GFR) 30-70 mL/min 的病人對本品的建議劑量不需調整劑量。

嚴重腎功能不全 (GFR < 30 mL/min 的病人及正在接受血液透析的病人，本品無使用資料可供參考。Valsartan會高度與血漿蛋白結合，且無法由血液透析法去除，而hydrochlorothiazide則可由血液透析法清除。

在腎功能不全的人體中，hydrochlorothiazide 的平均最大血漿濃度與AUC 值會增加，而尿排泄率會下降。Hydrochlorothiazide 用於輕度至中度腎功能不全病患時，平均排除半衰期幾乎延長為2 倍。相較於腎臟功能正常的病患，hydrochlorothiazide 會導致腎臟廓清率顯著降低。(見“ 警語及注意事項”)。

肝功能不全

在一項藥物動力學的試驗中，輕度 (6 人) 或中度 (5 人) 肝功能失調的病人其valsartan 的濃度約為健康自願受試者的2 倍。目前尚無法提供valsartan 用於嚴重肝功能不全病人的數據。

肝臟疾病並不會明顯影響hydrochlorothiazide 之藥物動力學且不需考慮減少劑量。

臨床研究 (依文獻記載)

對高血壓的病人投予valsartan 會造成血壓的下降但不會影響其脈搏速率。

大多數的病人，在口服投予單一劑量之後，在2 小時內會產生降血壓的活性，且在4-6 小時內達到血壓降低作用的最高峰。其降血壓作用在投予後可持續24 小時。在重覆投予的期間，一般在2-4 週內可達到最大的降血壓作用，且可在長期治療的期間持續地作用。合併hydrochlorothiazide在降血壓方面可得到明顯的加成效果。

非臨床安全性數據 (依文獻記載)

Valsartan/hydrochlorothiazide

在許多動物品種的各種臨床前安全性研究中，結果並未排除人體使用valsartan: hydrochlorothiazide治療劑量的可能性。在大鼠的研究中，高劑量的valsartan: hydrochlorothiazide (100:31.25至600:187.5 毫克/ 公斤體重) 會造成紅血球細胞參數下降 (紅血球，血紅素，血容比)，並有腎臟血液動力學改變的證據 (使用最高劑量時有中度至嚴重的血漿尿素升高，血鉀及血鎂增加，尿量及電解質輕微增加，少量至輕微的腎小管嗜鹼現象及中央小動脈肥大)。在狨猴的研究中 (30:9.375 至400:125 毫克/ 公斤體重)，變化相當類似但更為嚴重，尤其是在較高劑量濃度及腎臟方面，變化進行為腎病變，包括尿素及肌酐酸的升高。狨猴也顯示在腸胃道黏膜方面的變化 (30: 9.373 至至400: 125 毫克/ 公斤體重)。

腎臟近腎絲球細胞增生亦可見於大鼠和狨猴。所有的變化可視為由valsartan: hydrochlorothiazide的藥理作用所造成，其為協同性的 (強度約為單獨使用valsartan 的10 倍) 而非加成性的，因而產生了過長的低血壓，尤其是在狨猴。在人類valsartan: hydrochlorothiazide 的治療劑量下，似乎與腎臟近腎絲球細胞增生沒有任何關聯。臨床前的安全性研究的主要發現是歸因於化合物的藥理作用，顯示出協同的作用而無任何交互作用的證據。在臨床使用上，這兩個化合物的作用為加成性的且臨床使用前的發現顯示無任何臨床上的重要性。

Valsartan: hydrochlorothiazide 的組合並沒有對致突變性、致分裂性或致癌性加以測試，因為在這兩個化合物之間沒有任何交互作用的證據。

Valsartan

根據常規性的安全性藥理學、基因毒性、致癌性、生殖力影響等臨床前試驗，未發現可能對人體造成傷害。

安全性藥理學及長期毒性

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之valsartan (200 至600 mg/kg/day)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 體重)，分別約為人體建議最大劑量 (單位：mg/m^2) 的6 倍和18 倍 (假定為一名體重60 kg 的病患，每日口服劑量320 mg)。對狨猴使用類似劑量後，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

在高達口服200 mg/kg/day valsartan 的試驗中顯示對公鼠及母鼠的生殖能力無影響。在小鼠、大鼠與兔子的胚胎及胎兒發育試驗 (第二部分) 中，讓大鼠及兔子分別接受valsartan 每日600 mg/kg 以及每日10 mg/kg 後，觀察到與母體毒性有關的胎兒毒性。在觀察生產期間及產後發育毒性 (第三部分) 的試驗中，於母鼠妊娠最後三個月以及泌乳期間施用600 mg/kg/day 劑量後，顯示後代的存活率略為下降，並有發育略嫌遲緩的情況。

突變性

生物體外及體內基因毒性試驗均未發現valsartan 對基因及染色體有突變性。

致癌性

小鼠及大鼠分別接受valsartan 160 mg/kg/day 以及200 mg/kg/day 劑量兩年後，無證據顯示有致癌性影響。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide 在致突變性、致分裂性、生殖力表現或致癌性的測試中得到陰性的結果。

Hydrochlorothiazide 無致畸胎性，並且對生殖及受孕皆無影響。在三種物種試驗中，給予至少10 倍人體建議劑量約1 mg/kg 的藥量，未發現致畸胎可能性。授乳中的幼鼠體重增加趨勢減少歸因於hydrochlorothiazide 的高劑量(15 倍人體暴露量) 及利尿效果，伴隨後續乳汁產生的影響。

不相容性

目前所知無。

貯存

儲存於25℃以下乾燥處。

本製劑不應在包裝上所標示末效日期之後使用。

包裝

2-1000錠AL-AL鋁箔盒裝

處置之預防措施

注意:本藥應避免兒童取得。

80/12.5毫克：衛部藥製字第059809號

160/12.5毫克：衛部藥製字第059742號

藥商/製造廠：

PIC/S GMP 藥廠
生達化學製藥股份有限公司二廠
STANDARD CHEM. & PHARM. CO., LTD.
台南市新營區開元路154號

2217780 20190601