Anxo

衛署藥製字第057153號 G-11525

可德壓悅 膠囊 80/12.5 毫克
Co-Daianxo Capsules 80/12.5mg

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

組成、劑型

主成分：N-(1-oxopentyl)-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)[1,1'-biphenyl]-4- yl]methyl]-L-valine(INN=valsartan)及6-chloro-1,1-dioxo-3,4-dihydro-2*H* -1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide(INN=Hydrochlorothiazide)。

每膠囊有80毫克的valsartan及12.5毫克的hydrochlorothiazide。

賦形劑

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

hard shell capsule:

FD&C yellow No.6, gelatin, glycerine, sodium lauryl sulfate, titanium dioxide.

適應症

單一療法無法控制的高血壓，做為第二線用藥。

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組成之膠囊劑Co-Daianxo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：Co-Daianxo膠囊劑含valsartan及hydrochlorothiazide (80/12.5)。

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Co-Daianxo Capsules可德壓悅膠囊(80/12.5)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或兩種成分之劑量。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Co-Daianxo膠囊劑(80/12.5)，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Co-Daianxo。

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。

Co-Daianxo可與其他降血壓藥併用。

Co-Daianxo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Co-Daianxo中任一成分有過敏反應。

懷孕(見"懷孕及哺乳"一節)。

嚴重的肝功能不全，膽道性肝硬化及膽汁鬱積。

因含有hydrochlorothiazide，Co-Daianxo禁止使用於無尿病患、嚴重腎功能不全(肌酐酸清除率<30毫升/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。

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")。

特別警告及注意事項<依文獻記載>

<u>血清電解質改變</u>

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(肝素，等)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Co-Daianxo。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。

<u>鈉離子及／或體液過低的病人</u>

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Co-Daianxo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Co-Daianxo，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。

<u>腎動脈狹窄</u>

Valsartan/ hydrochlorothiazide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。

<u>腎功能不全</u>

輕度至中度腎功能不全(GFR≧30毫升/分鐘)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")。

在重度腎功能不全(GFR<30mL/min)病患中應避免將aliskiren與ARBs(包括valsartan)，或ACEIs併用(見 "藥物交互作用 - RAS的雙重阻斷")。

<u>肝功能不全</u>

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")。

<u>血管性水腫</u>

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Co-Daianxo，並且不宜再次施用。

<u>全身性紅斑性狼瘡</u>

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。

<u>其他的代謝障礙</u>

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，三酸甘油脂，以及尿酸的濃度。

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，並可能在無已知的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。

<u>急性近視與續發性隅角閉鎖型青光眼</u>

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幾小時至1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。

主要的治療方式為儘早停止使用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，包括曾使用磺胺類藥物或青黴素等藥物發生過敏的病史。

<u>患有心臟衰竭 / 心肌梗塞後的病患</u>

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。

<u>腎素-血管收縮素系統(RAS)的雙重阻斷</u>

ARBs (包括valsartan)與其他阻斷RAS之藥物(例如：ACEIs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<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

代謝作用和營養異常	
不常見	脫水
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、低血鉀、低血鈉、血尿素氮升高、中性粒細胞、嗜中性白血球減少症

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。

<u>個別成分的其他資訊</u>

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valsartan/hydrochlorothiazide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、包括血清疾病
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、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

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
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
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	壞死性血管炎及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
胃腸道異常	
常見	食慾下降、輕度噁心及嘔吐
罕見	腹部壓迫感、便祕和下痢
極罕見	胰臟炎
肝臟異常	
罕見	膽汁鬱滯或黃疸
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
心臟異常	
罕見	心律不整
神經系統異常	
罕見	頭痛、暈眩、睡眠障礙、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
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
生殖系統及乳房異常	
常見	陽痿
免疫系統異常	
極罕見	過敏反應：呼吸窘迫，包括肺炎及肺部水腫
腎臟及泌尿系統異常	
未知	急性腎衰竭、腎臟異常
全身性和投藥部位症狀	
未知	發熱、無力
肌肉骨骼及結締組織異常	
未知	肌肉痙攣

藥物交互作用 <依文獻記載>

併用其他降血壓藥物可能會加強降血壓的作用。

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Co-Daianxo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"警語及注意事項")。

在重度腎功能不全(GFR < 30mL/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：

<u>鉀離子</u>：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(肝素，等)時，需加以注意並時常監測鉀離子的濃度。

<u>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)</u>：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。

<u>運輸蛋白(Transporter)</u>：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、cyclosporin)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Co-Daianxo中之thiazide成分產生藥物交互作用：

<u>鋰離子</u>：當與ACE抑制劑及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，但尚無合併使用valsartan及鋰製劑的經驗。所以建議在兩者合併使用期間應監測血液中鋰離子的濃度。

<u>其他降血壓藥物</u>：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。

<u>骨骼肌肉鬆弛劑</u>：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。

<u>影響血清鉀濃度的藥品</u>：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"特別警告及注意事項")。

<u>影響血清鈉濃度的藥品</u>：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"特別警告及注意事項")。

<u>抗糖尿病藥物</u>：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。

<u>毛地黃糖苷</u>：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"特別警告及注意事項")。

<u>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)</u>：合併使用非類固醇抗發炎劑(如，水楊酸衍生物，indomethacin)可能減弱Co-Daianxo中thiazide成分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。

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

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

<u>抗腫瘤藥物(如cyclophosphamide，methotrexate)</u>：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。

<u>抗膽鹼藥物</u>：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。相反的，胃腸促動劑(如cisapride)可能會降低thiazide類利尿劑的生體可用率。

<u>離子交換樹脂</u>：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。

<u>維生素D</u>：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。

<u>Cyclosporin</u>：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。

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

<u>Diazoxide</u>：Thiazide利尿劑可能增加diazoxide的升血糖效果。

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

<u>酒精、巴比妥類藥物或麻醉藥物</u>：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。

<u>升壓胺</u>：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，Co-Daianxo不應在計畫懷孕之婦女身上使用。腎素-血管加壓素-利尿激素系統(RAAS)的藥物，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，Co-Daianxo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Co-Daianxo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Co-Daianxo。(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Co-Daianxo。

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Co-Daianxo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

藥效學<依文獻記載>

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<依文獻記載>

Valsartan

<u>吸收</u>

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。

<u>分佈</u>

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不會廣泛散布於組織中。Valsartan與血漿蛋白的結合率高(94-97%)主要是與血漿白蛋白結合。

<u>生物轉換/代謝</u>

大部份的valsartan不會經過生物轉化，僅約有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。

<u>排除</u>

Valsartan顯示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2L/h，而腎清除率為0.62L/h(約為總清除率的30%)。Valsartan的半衰期為6小時。

Valsartan的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

<u>吸收</u>

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%。

<u>分佈</u>

分佈和排泄動力學，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。

<u>生物轉換</u>

Hydrochlorothiazide主要以藥物原態排泄。

<u>排除</u>

Hydrochlorothiazide透過血漿排出體外，在最終排除半衰期平均為6至15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

老年人

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毫升/分鐘的病人對Co-Daianxo的建議劑量不需調整劑量。嚴重腎功能不全(GFR < 30毫升/分鐘)的病人及正在接受血液透析的病人，Co-Daianxo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"特別警告注意事項")

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及hydrochlorothiazide治療劑量的可能性。在大鼠的研究中，高劑量的valsartan及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(30:9.393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及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及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及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

Valsartan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。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(血漿尿素略為上升、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60kg的病患，每日口服劑量320mg)。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。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≥200 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。

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。

不相容性

目前無所知。

處置之預防措施

注意：Co-Daianxo應避免兒童取得。

貯存與包裝

2-1000顆鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

製劑不應在包裝上所標示"EXP"日期之後使用。

儲存：25℃以下儲存。

委託者：瑩碩生技醫藥股份有限公司
地　址：臺北市南京東路二段206號8樓之3
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