

可得安穩	80/12.5 膜衣錠	
Co-Diovan	80/12.5 Film Coated Tablets	衛署藥輸字第 023109 號
可得安穩	160/12.5 膜衣錠	
Co-Diovan	160/12.5 Film Coated Tablets	衛署藥輸字第 023220 號
可得安穩	160/25 膜衣錠	
Co-Diovan	160/25 Film Coated Tablets	衛署藥輸字第 023922 號
可得安穩	320/12.5 膜衣錠	
Co-Diovan	320/12.5 Film Coated Tablets	衛署藥輸字第 024969 號
可得安穩	320/25 膜衣錠	
Co-Diovan	320/25 Film Coated Tablets	衛署藥輸字第 024968 號

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-benzothiazine-7-sulfonamide-1,1-dioxide(INN = hydrochlorothiazide)。每錠含有 80 毫克的 valsartan 及 12.5 毫克的 hydrochlorothiazide，或 160 毫克的 valsartan 及 12.5 毫克的 hydrochlorothiazide，或 160 毫克的 valsartan 及 25 毫克的 hydrochlorothiazide，或 320 毫克的 valsartan 及 12.5 毫克的 hydrochlorothiazide，或 320 毫克的 valsartan 及 25 毫克的 hydrochlorothiazide。

可得安穩 80/12.5 膜衣錠：為橢圓形，不可分割之膜衣錠劑，長寬約為 10.2 及 5.4 公釐，厚度約為 3.7 公釐，重量約為 156 毫克。錠劑為淡橘色，一面印有 HGH，另一面印有 CG。
 可得安穩 160/12.5 膜衣錠：為橢圓形，不可分割之膜衣錠劑，長寬約為 15.2 及 6.2 公釐，厚度約為 4.4 公釐，重量約為 312 毫克。錠劑為暗紅色，一面印有 HHH，另一面印有 CG。
 可得安穩 160/25 膜衣錠：為橢圓形，不可分割之膜衣錠劑，長寬約為 14.2 及 5.7 公釐，厚度約為 4.5 公釐，重量約為 310 毫克。錠劑為棕橘色，一面印有 HXH，另一

面印有 NVR。
 可得安穩 320/12.5 膜衣錠：為橢圓形，不可分割之膜衣錠劑，長寬約為 17.7 及 8.2 公釐，厚度約為 5.6 公釐，重量約為 608 毫克。錠劑為粉紅色，一面印有 HIL，另一面印有 NVR。
 可得安穩 320/25 膜衣錠：為橢圓形，不可分割之膜衣錠劑，長寬約為 17.7 及 8.2 公釐，厚度約為 5.6 公釐，重量約為 620 毫克。錠劑為黃色，一面印有 CTI，另一面印有 NVR。

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

本藥需由醫師處方使用。
 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 Co-Diovan 中 hydrochlorothiazide 的劑量為 12.5 毫克或 25 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-Diovan 膜衣錠含 valsartan 及 hydrochlorothiazide (80/12.5, 160/12.5, 160/25, 320/12.5 及 320/25)。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-Diovan (80/12.5, 160/12.5 或 320/12.5) 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 Co-Diovan (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-Diovan。
 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-Diovan 可與其他降血壓藥併用。
 Co-Diovan 可空腹或與食物一起服用(進食前後均可服用)。

禁忌症

對 valsartan 或 hydrochlorothiazide 或 Co-Diovan 中任一成份有過敏反應。
 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。
 無尿、嚴重腎功能不全(肌酐清除率 < 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。

特別警告及注意事項

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(肝素，等)時需加以注意。在使用 thiazide 利尿劑時曾有血鉀過低的報告。建議在使用本藥時須經常監測血鉀的濃度。
 Thiazide 利尿劑(包括 hydrochlorothiazide)的治療亦與血鈉過低及低血氯鹼中毒有關。Thiazide(包括 hydrochlorothiazide)增加鎂離子的尿液排泄而可能導致血鎂過低。

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 Co-Diovan 治療之後可能發生症狀性的低血壓。必須在開始使用 Co-Diovan 之前將鈉離子及 / 或體液過低的情形加以矯正。
 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

Co-Diovan 使用在單側或兩側腎動脈狹窄或單側腎臟狹窄的病人之安全性尚未建立。

腎功能不全

腎功能不全(肌酐清除率 > 30 公撮 / 分鐘)的病人不需調整劑量。

肝功能不全

無膽汁鬱積之輕至中度肝功能不全的病人在使用 Co-Diovan 時應加以注意。無膽汁鬱積之輕至中度肝功能不全的病人不需調整劑量。肝臟疾病並不會明顯改變 hydrochlorothiazide 之藥物動力學。

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，三酸甘油酯，以及尿酸的濃度。

藥物交互作用

併用其他降血壓藥物可能會加強降血壓的作用。
 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。
 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

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 AT₁ 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 AT₁ 接受體而使血管加壓素 II 血漿濃度升高，此反應可能刺激 AT₂ 接受體，進而平衡 AT₁ 接受體所產生的影響。Valsartan 在 AT₁ 接受體上並不會表現出任何部份的作用劑之活性且對 AT₁ 接受體的親和力遠大於(約 20,000 倍)AT₂ 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。

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 46 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。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

口服 valsartan 後吸收相當快速，但是吸收的量差異大。平均絕對生體可用率為 23%。Valsartan 顯示出多重指數衰減動力學(t 1/2 α < 1 小時且 t 1/2 β 約為 9 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。Valsartan 與血漿蛋白的結合率高(94-97%)，主要是與血漿白蛋白結合。穩定狀態的分佈容積相當低(約 17 公升)。與肝血

流量相比(約 30 公升 / 小時)其血漿清除率亦相當低(約 2 公升 / 小時)。所吸收的 valsartan 劑量中有 70% 由糞便排泄，30% 由尿液排泄，主要是以原型化合物排出。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。

Hydrochlorothiazide

口服單一劑量的 hydrochlorothiazide 之後吸收快速(t_{max} 約 2 小時)，懸浮劑及錠劑兩種劑型吸收的特性相似。分佈及排除的動力學為雙指數衰減模式，其最終的半衰期為 6-15 小時。

平均 AUC 為直線型增加且在治療範圍內與劑量成正比。重覆投予 hydrochlorothiazide 在動力學上沒有改變，且一天給藥一次的蓄積量，為量極微。

口服投予 hydrochlorothiazide 後的絕對生體可用率為 60-80%，吸收的劑量中 > 95% 是以原型化合物，約 4% 為 hydrolysate，2-amino-4-chloro-m-benzenedisulfonamide 由尿液排泄。

同食物併服的報告指出與空腹狀態比較，hydrochlorothiazide 的全身生體可用率有增加及減少兩種情形。這些作用並不很重要且在臨床上的重要性亦很微小。

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

肌酐清除率 30-70 公撮 / 分鐘的病人對 Co-Diovan 的建議劑量不需調整劑量。嚴重腎功能不全(肌酐清除率 < 30 公撮 / 分鐘)的病人及正在接受血液透析的病人，Co-Diovan 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。

Hydrochlorothiazide 的腎臟清除是經由被動過濾及主動分泌於腎小管中。如同預測大多數經由腎臟清除的化合物，腎功能對 hydrochlorothiazide 的動力學有明顯的作用(見禁忌症一節)。

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。

臨床使用前的安全性數據

在各種不同的 valsartan 的臨床前安全性研究中，將 valsartan 及 hydrochlorothiazide 在

數個動物種類中執行，沒有全身或標的器官毒性的證據。在老鼠的研究中，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)。在土撥鼠的研究中(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。

腎臟近腎絲球細胞增生亦可見於兩種動物。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，尤其是在土撥鼠。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。而且，valsartan 與 hydrochlorothiazide 兩者均分別在致突變性、致分裂性或致癌性的測試中得到陰性的結果。

賦形劑

Co-Diovan 80/12.5mg: Colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylmethylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), yellow iron oxide (E172).

Co-Diovan 160/12.5mg: Colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylmethylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172).

Co-Diovan 160/25mg: Colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylmethylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172), black iron oxide (E172).

Co-Diovan 320/12.5 mg: Colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylmethylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, talc, black iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), red iron oxide (E172).

Co-Diovan 320/25 mg: Colloidal silicon dioxide, crospovidone, hydroxypropylmethylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol, talc, titanium dioxide (E171), yellow iron oxide (E172).

不相容性

目前所知無。



