

市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依據核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

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

敘述及成份

劑型

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 17.6 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。

可得安穩膜衣錠無法分割成相同劑量。

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

Co-Diovan 80/12.5mg：Colloidal silicon dioxide、crospovidone、hydroxypropyl methylcellulose、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、hydroxypropyl methylcellulose、

magnesium stearate、microcrystalline cellulose、polyethylene glycol、talc、titanium dioxide (E171)、red iron oxide (E172)。

Co-Diovan 160/25mg：Colloidal silicon dioxide、crospovidone、hydroxypropyl methylcellulose、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、polyethylene glycol、talc、titanium dioxide (E171)、red iron oxide (E172)、yellow iron oxide (E172)、black iron oxide (E172)。

Co-Diovan 320/12.5 mg: Colloidal silicon dioxide、crospovidone、hydroxypropyl- methylcellulose、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、hydroxypropyl- methylcellulose、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、polyethylene glycol、talc、titanium dioxide (E171)、yellow iron oxide (E172)。

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 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

全病人，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(請參見「懷孕、哺乳、具生育能力的女性與男性」部分)。

嚴重的肝功能不全、膽道性肝硬化及膽汁鬱積。

因含有 hydrochlorothiazide，Co-Diovan 禁止使用於無尿病人、嚴重腎功能不全(肌酐清除率 < 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。

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)。

警語及注意事項

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(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。病人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-Diovan。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 利尿劑治療的病人，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 Co-Diovan 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-Diovan，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

Co-Diovan 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 \geq 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人出現氮血症。(見”用法、用量”及”臨床藥理學-藥物動力學”)。

避免併用 aliskiren 與 Co-Diovan 於中度以上腎功能不全的病人(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人時，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

病人接受 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。這些病人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人，應立即停用 Co-Diovan，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，以及促使易感病人出現痛風。

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，所以用於高血鈣病人時應特別小心。對 thiazide 戒斷無反應的顯著高血鈣症或 \geq 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 治療的部分病人中，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/心肌梗塞後的病人

對於腎功能運作可能仰賴「腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (RAAS)」的病人 (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人進行評估時，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，應密切監測病人之腎功能、電解質及血壓。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病變病人。

非黑色素瘤皮膚癌

根據丹麥國家癌症登記資料庫的兩項流行病學試驗，觀察到罹患非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)[基底細胞癌 (BCC) 和鱗狀細胞癌(SCC)]的風險隨著 hydrochlorothiazide 累積暴露劑量而增加。隨著長期使用，NMSC 的風險似乎會增加 (請參見「臨床藥理學」部分)。Hydrochlorothiazide 的光敏感作用可能是 NMSC 的可能機制。

因此處方本藥品時應告知病人相關風險，建議定期檢查皮膚是否有新的病變，並及時通報您的處方醫師任何可疑的皮膚病變。應建議病人採取可能的預防措施，例如有限的陽光照射和暴露在陽光下時進行充分保護，盡量減少罹患皮膚癌的風險。必要時請皮膚科醫師檢查可疑的皮膚病變，可能包括切片的組織學檢查。對於先前曾罹患 NMSC 的病人，也可能需要重新考慮 hydrochlorothiazide 之使用 (請參見「藥物不良反應」部分)。

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。

藥物不良反應

根據多項臨床試驗及實驗室檢驗結果，併用 valsartan 及 hydrochlorothiazide 的病人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($\geq 1/10$)、常見($\geq 1/100$, $< 1/10$)、不常見($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)、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
檢驗	
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

臨床試驗期間也曾在高血壓病人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 Co-Diovan 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人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

良性、惡性和未明示腫瘤(包括囊腫和息肉)	
未知	非黑色素瘤皮膚癌(基底細胞癌和鱗狀細胞癌)(請參見「警語與注意事項」和「臨床藥理學」部分)
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、糖尿病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

Valsartan-hydrochlorothiazide

下列藥物則可能與 Co-Diovan 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 Co-Diovan 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 Co-Diovan 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 Co-Diovan 於中度以上腎功能不全的病人(GFR<60 ml/min)。

在第 2 型糖尿病病人中禁止將 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)或腎功能不全病人，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 的病人，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、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-Diovan 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 Co-Diovan 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。

懷孕、哺乳、具生育能力的女性與男性

懷孕

風險摘要

如同其他直接作用於 RAAS 之藥物，Co-Diovan 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-Diovan 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人的不良反應。

若在治療期間檢查出已懷孕，應盡快中止使用 Co-Diovan (見“非臨床安全性數據”)。

臨床考量

母體和/或胚胎/胎兒之疾病相關風險

妊娠高血壓會增加子癲前症、妊娠糖尿病、早產和分娩併發症(例如需要剖腹產和產後出血)的風險。高血壓會增加胎兒子宮內生長受限和子宮內死亡的風險。

胎兒/新生兒風險

懷孕第二和第三期使用影響腎素-血管收縮素系統藥物而羊水過少的孕婦時，可能發生以下情況：胎兒腎功能降低導致無尿症和腎衰竭、胎兒肺發育不全、骨骼變形(包括頭顱發育不全)、低血壓和死亡。

如果意外暴露於 ARB 治療，應考慮進行適當的胎兒監測。

母親接受過 ARB 治療的嬰兒，應密切觀察其低血壓的發生。

動物資料

Valsartan: 在小鼠、大鼠和兔子的胚胎發育試驗中，觀察到與母體毒性相關的胎兒毒性在大鼠劑量為 valsartan 600 mg/kg/day，此劑量是以 mg/m² 為單位，約為人體最高建議劑量的 18 倍(以口服劑量 320 mg/day 和 60 kg 之病人，進行換算)，在兔子劑量為 10 mg/kg/day，是以 mg/m² 為單位，約

為人體最高建議劑量的 0.6 倍(以口服劑量 320 mg/day 和 60 kg 之病人，進行換算)。在小鼠中劑量高達 600 mg/kg/day，沒有證據顯示母體毒性或胎兒毒性，此劑量是以 mg/ m² 為單位，約為人體最高建議劑量的 9 倍(以口服劑量 320 mg/day 和 60 kg 之病人，進行換算)。

Hydrochlorothiazide : Hydrochlorothiazide 並無致畸作用，對生育和受孕沒有影響。在試驗的 3 種動物物種中，皆並未發現致畸的可能性。在大鼠的口服劑量為 0、100、300 和 1000 mg/kg 時，並病無劑量相關的胎兒毒性。哺乳幼鼠體重增加量的降低減少，歸因於 hydrochlorothiazide 的高劑量和利尿作用，後續則會影響泌乳量。

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-Diovan。

具生育能力的女性與男性

如同任何直接作用於 RAAS 的藥物，Co-Diovan 不應用於計畫懷孕的女性。醫藥專業人員處方作用於 RAAS 的任何藥物時，應告知具生育能力的女性這些藥物在懷孕期間的潛在風險。

不孕

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

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

使用 Co-Diovan 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

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 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。

非黑色素瘤皮膚癌

根據流行病學試驗的現有數據，觀察到 HCTZ 之累積劑量與 NMSC 具依賴性的關係。一項試驗分別包括 71,533 例 BCC 和 8,629 例 SCC 族群，以及相對之 1,430,833 和 172,462 例對照組族群。使用高 HCTZ (累積 $\geq 50,000$ mg) 與 BCC 之調整後勝算比(OR)為 1.29 (95% CI: 1.23-1.35) 以及 SCC 之調整後勝算比(OR)為 3.98 (95% CI: 3.68-4.31) 相關。BCC 和 SCC 均觀察到明顯的累積劑量反應關係。另一項試驗顯示唇癌(SCC)與暴露於 HCTZ 之間可能有關係：使用風險集合抽樣策略將 633 例唇癌與 63,067 例對照族群相比。顯著的累積劑量 - 反應關係顯示，調整 OR 為 2.1 (95% CI: 1.7-2.6)，在高使用時 (~25,000 mg) OR 增加至 3.9 (3.0-4.9)，在最高累積劑量 (~100,000 mg) 時 OR 為 7.7 (5.7-10.5)。例如：100,000 mg 累積劑量相當於每日定量劑量為 25 mg，使用超過 10 年(請參見「警語與注意事項」以及「藥物不良反應」部分)。

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

老年病人(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 Co-Diovan 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, 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。

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人時, 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人, 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

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

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)。在狢猴的研究中 (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。狢猴也顯示在腸胃道黏膜方面的變化 (30: 9.373 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狢猴。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, 尤其是在狢猴。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/m²) 的 6 倍和 18 倍 (假定為一名體重 60 kg 的病人，每日口服劑量 320 mg)。對狢猴使用類似劑量後，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 經其藥理作用導致持續性低血壓所致，特別好發於狢猴。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

一項大鼠生殖力試驗中，口服劑量高達 200 mg/kg/day 的 valsartan，對雄性或雌性大鼠的繁殖表現並無不良作用，此劑量是以 mg/m² 為單位，約為人體最高建議劑量的約 6 倍 (以口服劑量 320 mg/day 和 60 kg 之病人，進行換算)。

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。

根據現有的實驗資料，並無證據顯示 hydrochlorothiazide 對大鼠和小鼠的致癌活性 (小鼠肝細胞腫瘤僅見於接受高劑量的雄鼠；發病率並未超過以往在對照組觀察到的濃度)。曾在一系列體外和體內試驗系統中評估誘發突變的可能性。雖然在體外試驗中獲得部分正相關結果，但所有體內試驗都呈現沒有關聯性結果。口服 hydrochlorothiazide 治療後，hydrochlorothiazide 可在體外和小鼠皮膚中增強 UVA 誘導的 pyrimidine 二聚體的形成。因此結論為，雖然 hydrochlorothiazide 可增強 UVA 光的遺傳毒性作用，但體內並無相關的誘變可能。

不相容性

目前所知無。

貯存

詳見外盒。以原包裝儲存於 30°C 以下乾燥處。

製劑不應在包裝上所標示 "EXP" 日期之後使用。

處置之預防措施

注意: Co-Diovan 應避免兒童取得。

製造廠

製造廠: Novartis Farma S.p.A.

廠 址: Via Provinciale Schito 131, 80058 Torre Annunziata, Italy

藥 商: 台灣諾華股份有限公司

地 址: 台北市中山區民生東路3段2號8樓

IPL: 2018-PSB/GLC-0939-s

10-Sep-2018

MOHW announced: 1081405767A

TWI-XXXXXX