好悅您膜衣錠 50/12.5毫克
HYZAAR F.C. TABLETS 50/12.5MG

衛署藥輸字 第 022989 號
須由醫師處方使用
版本日期 2023-05-16

1 性狀

1.1 有效成分及含量

好悅您®膜衣錠50/12.5毫克為無刻痕之膜衣錠，每錠含50毫克losartan potassium及12.5毫克hydrochlorothiazide之活性成分。
好悅您®膜衣錠100/12.5毫克為無刻痕之膜衣錠，每錠含100毫克losartan potassium及12.5毫克hydrochlorothiazide之活性成分。

1.2 賦形劑

每顆錠劑含有的非活性成分如下：microcrystalline cellulose、lactose hydrous、pregelatinized starch、magnesium stearate、hydroxypropyl cellulose、hypromellose、carnauba wax。
好悅您膜衣錠50/12.5毫克含有titanium dioxide及quinoline yellow aluminum lake。
好悅您膜衣錠100/12.5毫克含有titanium dioxide。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

好悅您®膜衣錠50/12.5毫克為淡黃色、橢圓形的藥錠，一面刻有"717"字樣。
好悅您®膜衣錠100/12.5毫克為白色、橢圓形的藥錠，一面刻有"745"字樣。

2 適應症

<u>高血壓</u>
說明：HYZAAR均用於治療適合採用合併療法之高血壓病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

HYZAAR一般的起始劑量和維持劑量是每日一次，每次一錠之HYZAAR 50/12.5(losartan 50 毫克/hydrochlorothiazide 12.5 毫克)。對HYZAAR 50/12.5反應不佳的病人，可以調高劑量至每日一次，每次一錠之HYZAAR 100/12.5(losartan 100毫克/hydrochlorothiazide 12.5 毫克)，或每日一次，每次二錠之HYZAAR 50/12.5。最大劑量為每日一次，每次二錠之HYZAAR 50/12.5。一般而言，在開始治療後三個星期內可達到抗高血壓的作用。
HYZAAR不可以一開始就使用在血管內容積不足之病人(例如以高劑量利尿劑治療之病人)。
HYZAAR不建議使用在嚴重腎功能受損(肌酸酐廓清率≦30 mL/min)或肝功能受損之病人。
老年病人無須調整HYZAAR 50/12.5之起始劑量。
HYZAAR可以併用其他抗高血壓藥物。HYZAAR可空腹服用或與食物併用。

4 禁忌

HYZAAR禁用於：
-對本品中任何成分過敏之病人。
-無尿症病人。
-對其他sulfonamide衍生物過敏之病人。
HYZAAR與aliskiren不可合併使用於糖尿病病人或腎功能不全病人 (GFR < 60 ml/min/1.73 m²) (參見警語及注意事項與交互作用)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

Losartan-Hydrochlorothiazide的複方製劑

胎兒毒性

懷孕等級：D

於懷孕第二期及第三期時使用作用於腎素-血管收縮素系統之藥物，會使胎兒腎功能變差，並增高胎兒及新生兒的罹病率及死亡。所造成之羊水過少與胎兒肺發育不全及骨骼畸形有關。新生兒可能發生的副作用包括頭骨發育不全、無尿症、低血壓、腎衰竭和死亡。一旦測知懷孕後，應儘快停用HYZAAR(參見懷孕)。

這些副作用結果通常與在懷孕第二期及第三期時使用這些藥物有關。多數在懷孕第一期針對暴露於降血壓藥物後的胎兒異常流行病學研究，顯示無法區別影響腎素-血管收縮素系統之藥物與其他種類降血壓藥物的差異。懷孕時適當的處理母體高血壓對改善母體和胎兒的預後是很重要的。

在少數特例中，除了使用作用於腎素-血管收縮素系統之藥物外，並無其他適宜的治療選擇，應告知母親上述使用藥物對胎兒可能會造成之危險性。執行連續性的超音波檢查以評估羊膜腔內環境。如果觀察到羊水過少，除非有挽救母體生命的考量，否則應停止使用HYZAAR。懷孕期間每週的胎兒檢查可能是適當的。然而，病人與醫師應瞭解羊水過少的情形可能在胎兒已遭受到不可逆的傷害後才發生。密切觀察曾在子宮內暴露在HYZAAR使用下的嬰兒有無發生低血壓、寡尿與高鉀血的情況。

過敏性反應：血管水腫(參見副作用)。

其他：搔癢症(pruritus)、味覺異常(taste perversion)。

Hydrochlorothiazide製劑

低血壓和電解質/體液失衡

如同所有抗高血壓之治療，在一些病人可能發生症狀的低血壓。必須注意病人是否有體液或電解質不平衡的臨床徵兆，如容積不足、低血鈉症、低血氯性鹼中毒、低血鎂症和低血鉀症，這些徵兆可能在併發腹瀉或嘔吐時發生。對於這類病人必須在適當期間內定期檢測血清電解質。

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。

代謝和內分泌的影響

Thiazide療法可能會破壞對葡萄糖的耐受性。抗糖尿病藥品的劑量(包括胰島素)可能需做調整(參見交互作用)。

Thiazide類利尿劑可能減少尿鈣的排出和可能會造成間歇性的及輕微的血鈣上升。明顯的高血鈣症可能是潛藏的副甲狀腺機能亢進之徵兆。在進行副甲狀腺功能測試之前，應先停止使用

thiazide類利尿劑。
使用thiazide利尿劑治療可能增加膽固醇和三酸甘油酯的血中濃度。
接受thiazide治療時，某些病人之高尿酸血症及/或痛風可能有惡化的情形。因為losartan會降低尿酸，因此losartan併用hydro-chlorothiazide可減輕利尿劑引起的高尿酸血症。

非黑色素瘤皮膚癌(Non-melanocytic skin malignancies, NMSC)

近期藥物流行病學的研究觀察到hydrochlorothiazide(HCTZ)與非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)之間存在有具累積劑量依存性的關聯性，當hydrochlorothiazide的累積劑量增加時，會增加非黑色素瘤皮膚癌的風險(基底細胞癌[BCC]及鱗狀細胞癌[SCC])。Hydrochlorothiazide的感光作用極可能為造成非黑色素瘤皮膚癌的潛在作用機制。
服用hydrochlorothiazide的病人必須被告知具有非黑色素瘤皮膚癌的風險，並建議做預防措施以減少暴露於太陽或人工紫外線的機會。病人必須定期的檢查其皮膚是否有新的病變。若發生疑似皮膚病變必須及時通報醫師以做評估。若病人在過去曾患有非黑色素瘤皮膚癌，則也必須重新考慮是否需要使用hydrochlorothiazide。(參見副作用)

急性呼吸道毒性

曾有服用hydrochlorothiazide後出現非常罕見的急性呼吸道毒性嚴重案例，包括急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)。肺水腫通常在服用hydrochlorothiazide後數分鐘到數小時內發生。發病時症狀包括呼吸困難、發燒、肺部惡化和低血壓。如果診斷懷疑為ARDS，應停止使用HYZAAR並給予適當的治療。過去曾服用hydrochlorothiazide 後出現ARDS的病人不得使用hydrochlorothiazide。(參見副作用)

光過敏

曾有使用hydrochlorothiazide 而發生皮膚紅疹(光線敏感症)的案例。服用hydrochlorothiazide的病人應該要採取預防措施以減少暴露於太陽或人工紫外線的機會。如果發生光線敏感症或任何皮膚紅疹，建議病人向醫師尋求諮詢以做評估。必須重新考慮是否需要使用hydrochlorothiazide。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬部位。

其他

在使用thiazide利尿劑的病人中，不論有無過敏或支氣管氣喘的病史，皆可能引起過敏反應。曾有報告使用thiazide利尿劑會使全身性紅斑性狼瘡惡化或活化。

5.4 實驗室檢測

在對照臨床試驗中，服用HYZAAR對各項標準檢驗參數罕有臨床上重要之影響。有0.7%之病人發生高鉀血症(血清鉀>5.5 mEq/L)，但在這些試驗中，不需要因為高鉀血症而停藥。罕有發生ALT上升，而且停藥後通常可恢復正常。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

服用直接作用於腎素-血管收縮素系統之藥物會使發育中之胎兒受損及死亡；故一旦測知懷孕後，應儘快停用HYZAAR。

雖然並無孕婦服用HYZAAR之經驗，但在動物實驗中顯示losartan potassium可導致胎兒及新生兒之損傷及死亡；其機轉相信為其影響腎素-血管收縮素系統之藥理作用所致。在人類，胎兒之腎血流灌注係依賴腎素-血管收縮素系統之發育，其發育起始於懷孕之第二期；因此，在懷孕之第二期或第三期中服用HYZAAR，會增加對胎兒之危險性。
於懷孕第二期及第三期時使用作用於腎素-血管收縮素系統之藥物，會使胎兒腎功能變差，並增高胎兒及新生兒的罹病率及死亡。所造成之羊水過少與胎兒肺發育不全及骨骼畸形有關。新生兒可能發生的副作用包括頭骨發育不全、無尿症、低血壓、腎衰竭和死亡。一旦測知懷孕後，應儘快

停用HYZAAR(參見警語及注意事項：胎兒毒性)。
Thiazide會通過胎盤障壁而出現於臍帶的血液中。健康的孕婦不建議例行使用利尿劑。例行使用利尿劑會使母體和胎兒面臨不必要的危險；這些危險包括：胎兒或新生兒黃疸、血小板減少及其他可能發生於成人的不良反應。利尿劑不能避免妊娠毒血症的產生，也無充分的證據證明利尿劑可以治療毒血症。

6.2 哺乳

目前並未確知losartan是否會排至人類乳汁中。Thiazides會排至人類乳汁中。因為對哺乳嬰兒具有產生不良反應之潛在危險性，因此必須權衡本藥對母親之重要性，以決定停止授乳或停藥。

6.4 小兒

對兒童之安全性及有效性尚未確立。
曾在子宮內暴露在HYZAAR使用下的未足月嬰兒：如果發生寡尿或低血壓，應首重維持血壓與腎灌注。可能需要換血或透析作為回復低血壓與/或代替受損之腎功能的方法。

6.5 老年人

臨床研究顯示，HYZAAR之療效及安全性在年長病人(≥65歲)和較年輕病人(<65歲)之間並無臨床上重要的差異。

6.6 肝功能不全

Losartan-Hydrochlorothiazide的複方製劑
肝功能受損者
HYZAAR不建議使用在肝功能受損之病人(參見用法及用量)。

6.7 腎功能不全

Losartan-Hydrochlorothiazide的複方製劑
腎功能受損者
HYZAAR不建議使用在嚴重腎功能受損(肌酸酐廓清率≤30 mL/min)之病人(參見用法及用量)。
Losartan製劑
腎功能受損者
由於抑制腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)的結果，在較敏感的病人中曾有發生腎功能改變(包括腎衰竭)的報告；這些腎功能改變可能在停藥後回復。
患有兩側腎動脈狹窄或單一腎臟同側腎動脈狹窄之病人，服用其他影響腎素—血管收縮素系統之藥物時，可能會發生血中尿素及血清肌酸酐(creatinine)升高之現象。相似的報告可見於服用losartan之病人；這些腎功能之改變可能在停藥後回復。
血清鉀升高
與其他會增加血清鉀的藥物併用可能會導致高血鉀症(參見交互作用)。
雙重阻斷腎素-血管收縮(昇壓)素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system, 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。

7 交互作用

Losartan
在臨床藥物動力學試驗中，確認losartan與下列藥物無具臨床意義之藥物交互作用

：hydrochlorothiazide，digoxin，warfarin，cimetidine，phenobarbital(參見下文Hydrochlorothiazide，酒精，barbiturates或麻醉性止痛劑)，ketoconazole及erythromycin。已有報導rifampin及fluconazole會減低活性代謝物(active metabolite)之濃度。這類藥物交互作用所造成之臨床反應尚未評估。

如同其他阻斷血管收縮素II或具此作用的藥物，同時併用保鉀利尿劑(如：spironolactone, triamterene, amiloride)、鉀補充劑、含鉀的代鹽製劑或其他會增加血清鉀的藥物(如含trimethoprim成分藥品)可能會導致血鉀升高。

如同其他影響鈉排除之藥物，鋰的排除可能會降低。因此，若鋰鹽製劑與血管收縮素II接受體之拮抗劑併用時，需小心監測血清鋰的濃度。

非類固醇類抗發炎藥，包括選擇性第二型環氧酶抑制劑可能降低利尿劑及其他降血壓藥之作用。因此，非類固醇類抗發炎藥包括選擇性第二型環氧酶抑制劑可能會減弱血管收縮素II接受體拮抗劑或ACE抑制劑之降壓效果。

在某些接受非類固醇類抗發炎藥治療(包括選擇性第二型環氧酶抑制劑)且腎功能不全(如：年長病人或包括以利尿劑治療之血管內容積不足之病人)的病人，和血管收縮素II接受體之拮抗劑或ACE抑制劑併用可能進一步造成腎功能的惡化，包括可能發生急性腎衰竭。此現象通常是可回復的。因此，在腎功能不全的病人併用藥物時需格外注意。

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。HYZAAR和其他會影響腎素-血管收縮素-醛固酮系統的藥物併用時，應嚴密監測血壓、腎功能和電解質。糖尿病病人不可同時併用HYZAAR和aliskiren。腎功能不全(GFR <60 mL/min)的病人應避免併用HYZAAR和aliskiren。

葡萄柚汁–葡萄柚汁含有抑制CYP 450酵素之成分，可能降低losartan活性代謝物濃度並降低療效。服用Hyzaar時應避免飲用葡萄柚汁。

Hydrochlorothiazide製劑

Thiazide利尿劑與下列藥品同時給藥時，可能會發生交互作用。

酒精，barbiturates或麻醉性止痛劑–可能會發生直立性低血壓。

抗糖尿病藥物(口服藥物和胰島素)–可能需調整抗糖尿病藥物的劑量。

其他抗高血壓藥物–具加成效應。

Cholestyramine和colestipol resins–陰離子交換樹脂會破壞hydrochlorothiazide的吸收。單一劑量的cholestyramine或colestipol resins會與hydrochlorothiazide結合而分別降低hydrochlorothiazide在胃腸道的吸收程度達85%和43%。

皮質類固醇，促腎上腺素皮質素(ACTH)或甘草酸(存在於甘草中)–會加強電解質的排空，尤其易發生低血鉀症。

升壓胺類(如adrenaline)–可能降低病人對升壓胺類藥物的反應，但無須排除使用該類藥物。

骨骼肌鬆弛劑，非去極化型(如tubocurarine)–可能增加對肌肉鬆弛劑的反應。

鋰–利尿劑會降低鋰的腎臟廓清率並有造成鋰中毒的高危險性，不建議兩者併用。在使用鋰鹽製劑時，應注意參閱鋰鹽製劑內的說明書。

非類固醇抗發炎藥，包括選擇性第二型環氧酶抑制劑–使用非類固醇抗發炎止痛劑，包括選擇性第二型環氧酶抑制劑，會降低利尿劑之利尿、利鈉尿及抗高血壓的作用。

在某些接受非類固醇類抗發炎藥治療(包括選擇性第二型環氧酶抑制劑)且腎功能不全(如：年長病人或包括以利尿劑治療之血管內容積不足之病人)的病人，和血管收縮素II接受體之拮抗劑或ACE抑制劑併用可能進一步造成腎功能的惡化，包括可能發生急性腎衰竭。此現象通常是可回復的。因此，在腎功能不全的病人併用藥物時需格外注意。

藥物/實驗室檢驗交互作用–因為thiazides會影響鈣的代謝，可能會干擾副甲狀腺功能測試的結果(參

見警語及注意事項)。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

在losartan potassium-hydrochlorothiazide的臨床試驗中，並未觀察到因此種療效複方特別產生的不良反應。所觀察到的不良反應項目並未超出先前在losartan potassium和/或hydrochlorothiazide試驗中所觀察到的。療效複方和安慰劑組二者的整體不良反應發生率相當。複方製劑和安慰劑組二者的停藥百分率亦相當。

一般而言，losartan potassium-hydrochlorothiazide之耐受性良好。大部份的不良反應本質上是輕微且短暫的，並且無須停藥。

在治療本態性高血壓之對照臨床試驗中，以losartan potassium -hydrochlorothiazide治療的病人，頭暈是唯一報導和藥物相關且發生率較安慰劑等於1%或大於1%的不良反應。

在一個針對左心室肥大之高血壓病人所進行的對照臨床試驗中，受試者大致對losartan的耐受性良好，且常與hydrochlorothiazide併用。最常見之藥物相關副作用為頭暈、無力/疲倦、眩暈。

以下為HYZAAR上市後或其個別成分在臨床試驗或上市後所發生之其他不良反應：

良性、惡性及不明確(包含囊腫和息肉)的腫瘤：非黑色素瘤皮膚癌(基底細胞癌及鱗狀細胞癌)

血液及淋巴系統異常：血小板減少症(thrombocytopenia)、貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血、白血球減少症、顆粒性白血球缺乏症。

免疫系統異常：過敏性反應(anaphylactic reactions)，血管水腫包括喉頭及聲門腫脹而引起呼吸道阻塞及/或臉、唇、咽及/或舌腫脹之副作用在以losartan治療之病人中很少見。這些病人中有些先前曾因服用其他藥物(包括ACE抑制劑)而發生過血管水腫。

代謝及營養異常：厭食、高血糖症、高尿酸血症、電解質不平衡，包括低血鈉症和低血鉀症。

精神異常：失眠、躁動。

神經系統異常：味覺異常、頭痛、偏頭痛、感覺異常。

眼睛異常：黃視症(xanthopsia)、短暫視力模糊。

心臟異常：心悸、心搏過速。

血管異常：劑量相關的直立性效應(dose-related orthostatic effects)、壞死性血管炎(血管炎)(皮膚性血管炎)。

呼吸、胸部及縱膈腔異常：咳嗽、鼻塞、咽頭炎、房竇結異常(sinus disorder)、上呼吸道感染、呼吸窘迫、肺炎及肺水腫、急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDR)(非常罕見；參見警語及注意事項)。

胃腸異常：消化不良、上腹痛、胃部不適(gastric irritation)、腹部絞痛(cramping)、腹瀉、便秘、噁心、嘔吐、胰臟炎、唾腺炎(sialoadenitis)。

肝膽異常：肝炎(在以losartan治療之病人中有少數發生)、黃疸(intrahepatic cholestatic jaundice，肝內膽汁鬱滯性黃疸)。

皮膚及皮下組織異常：潮紅、搔癢症、紫斑症(包括Henoch-Schoenlein氏紫斑)、毒性表皮溶解(toxic epidermal necrolysis)、蕁麻疹、紅皮症(erythroderma)、光敏感性(photosensitivity)、皮膚紅斑狼瘡(cutaneous lupus erythematosus)。

肌肉骨骼及結締組織異常：背痛、肌肉痙攣、肌肉抽筋、肌痛、關節痛、服用血管收縮素II接受體拮抗劑(angiotensin II receptor blockers)病人發生橫紋肌溶解症(rhabdomyolysis)的報告並不多(罕見)。

腎臟及泌尿系統異常：尿糖(glycosuria)、腎功能障礙、間質性腎炎、腎衰竭。

生殖系統與乳房異常：勃起障礙、陽痿。

全身與投藥部位異常：胸痛、水腫/腫脹、不舒服、發燒、虛弱。
檢驗：肝功能異常。
代謝及營養系統：losartan曾有高鉀血症(hyperkalemia)、低血鈉症(hyponatremia)的報告。
對於特定副作用的描述
非黑色素瘤皮膚癌(基底細胞癌及鱗狀細胞癌)
根據目前可得的流行病學研究顯示，發現非黑色素瘤皮膚癌的發生和hydrochlorothiazide的累積劑量具有正相關。
最大的研究中，71553位病人患有基底細胞癌，8629位患有鱗狀細胞癌，並分別對應到1430883位及172462位對照組。使用高累積劑量的hydrochlorothiazide(≥50,000 毫克)和基底細胞瘤1.29(95% CI: 1.23-1.35)的調整勝算比及鱗狀細胞瘤3.98(95% CI: 3.68-4.31)的調整勝算比有關。在基底細胞瘤及鱗狀細胞瘤皆觀察到累積劑量和反應之間的關係。另一個研究評估唇癌(鱗狀細胞癌)和暴露於hydrochlorothiazide的結果: 633位唇癌病人對應到63067位對照組族群。曾經使用者2.1(95% CI: 1.7-2.6)的調整勝算比、高劑量使用者 (≥25,000 毫克) 3.9 (95% CI: 3.0-4.9)的調整勝算比以及最高累積劑量(≥100,000 mg)7.7 (95% CI: 5.7-10.5)的調整勝算比，顯示出累積劑量和反應之間的關係。

9 過量

並未有處理HYZAAR過量之特別方法。過量時，應採消除症狀和支持性的療法。必須停止服用HYZAAR，並且密切觀察病人狀況。建議的措施包括：如果剛服用則應催吐並採取適當的方法矯正脫水、電解質失衡、肝昏迷和低血壓的現象。

Losartan

人類藥物過量之報告有限。藥物過量最可能發生的現象為低血壓及心跳快速；副交感(迷走)神經刺激可發生心跳徐緩之現象。若症狀性低血壓發生時，應開始進行支持性治療。
Losartan及其活性代謝物均無法藉血液透析來移除。

Hydrochlorothiazide

過量時最常見是由於利尿過度造成電解質排出過多(低血鉀症、低血氯症、低血鈉症)和脫水所引起的徵兆或症狀。如果亦同時服用毛地黃製劑，則低血鉀症可能加重心律不整。
藉由血液透析來移除hydrochlorothiazide的功效尚未確立。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

HYZAAR (losartan potassium and hydrochlorothiazide)是第一個合併血管收縮素II(angiotensin II)接受體(AT1型)拮抗劑與利尿劑的複方製劑。
Angiotensin II為Angiotensin I在血管收縮素轉化酶(angiotensin converting enzyme)[ACE，即催化酶II(kinase II)]的催化下所反應形成的一種強力血管收縮素，為腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)中作用於血管的主要荷爾蒙，並為高血壓病理生理學中的一個重要的成份。Angiotensin II亦能刺激腎上腺皮質分泌aldosterone。
Losartan及其主要的活性代謝物藉由選擇性地阻斷angiotensin II與許多組織(如血管平滑肌，腎上腺)中的AT_1接受體結合，而阻斷了angiotensin II的血管收縮及刺激aldosterone分泌的作用。一種AT_2接受體亦被發現存在於許多組織中，但尚未知其與心血管穩定性之關聯性。
Losartan與其主要之活性代謝物對AT_1接受體並未顯出有任何活性作用(partial agonist)，且對AT_1接受體之親和性比AT_2接受體大很多(約大1000倍)。在體外的接受體結合性研究顯示，losartan對AT_1接受體之抑制作用為可逆性及競爭性。Losartan的活性之代謝物其效力依重量

計算較losartan本身強10-40倍，並顯示出對AT1接受體為可逆性及非競爭性之抑制劑。
Losartan及其活性代謝物均不會抑制ACE(kinase II，即能將angiotensin I轉化成angiotensin II及其分解物bradykinin的酶)，並且均不會與其他已知對心血管之調節有重要影響之荷爾蒙接受體或離子通道結合，或阻斷其作用。
Hydrochlorothiazide為thiazide類利尿劑，thiazides影響腎小管對電解質再吸收之機轉，直接增加鈉離子及氯離子近乎等量之排泄。間接的作用為hydrochlorothiazide的利尿作用減少血漿容積，結果增加血漿renin之活性，增加aldosterone之分泌，增加尿液中鉀離子之流失，而減少血清中的鉀離子。renin與aldosterone之間的關連係由angiotensin II來主導，因此若併用angiotensin II接受體之拮抗劑可抵銷這類利尿劑所產生的鉀離子流失作用。
Thiazide類藥物之降壓作用機轉尚未知。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

目前尚無資訊。

11 藥物動力學特性

目前尚無資訊。

12 臨床試驗資料

LIFE研究
LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)研究乃是一項針對9193位55至80歲(平均67歲)且經ECG證實併有左心室肥大之高血壓病人所進行的隨機、三盲、活性藥物對照研究。在基礎期所收錄的病人中，有1195位(13%)患有糖尿病；1326位(14%)患有獨立性收縮期高血壓；1468位(17%)患有冠狀心臟病；並有728位(8%)患有腦血管疾病。這項研究的目標是為了證實losartan除了血壓控制效益(在此係檢測谷值血壓)之外，還具有心血管保護作用，並和atenolol進行比較。為達此目標，這項研究的設計乃是讓兩個治療組都達到相同的血壓。病人在隨機分組後，分別接受每日一次losartan 50 毫克或atenolol 50 毫克的治療。若病人未達目標血壓(<140/90 mmHg)，則先加入hydrochlorothiazide(12.5 毫克)，如有需要，再將losartan或atenolol的劑量提高至每日一次100 毫克。必要時亦可在療程中添加其他抗高血壓藥物(例如，將hydrochlorothiazide的劑量提高至25 毫克，或加入其他的利尿劑、鈣離子阻斷劑、β阻斷劑、或中樞神經作用劑，但不使用ACE抑制劑、血管收縮素II拮抗劑、或α阻斷劑)，以使病人達到目標血壓。為了設法控制血壓，LIFE研究的兩個治療組中的病人在使用研究藥物時，大部份的時間都同時併用hydrochlorothiazide(losartan治療組與atenolol治療組中的天數比例分別為73.9%和72.4%)。
在這兩個治療組中，血壓都明顯降低至相似的程度，而達到目標血壓的病人比例也彼此相當。平均追蹤時間為4.8年。
此項研究的主要試驗終點為心血管罹病率和死亡率的綜合評估結果，評估的標準為心血管死亡、中風及心肌梗塞之綜合發生率的降低程度。結果顯示，和atenolol相比較，使用losartan治療可使病人發生主要綜合試驗終點事件的風險降低13%(p=0.021)。
相對於atenolol，使用losartan治療可使中風風險降低25%(p=0.001)。心血管死亡及心肌梗塞的發生率在這兩個治療組間並無顯著差異。losartan對主要綜合試驗終點的作用似乎並不僅止於其血壓控制效益。
從主要綜合試驗終點來看，在併有糖尿病(n=1195)或獨立性收縮期高血壓(ISH)(n=1326)基礎病史的子群病人中，使用losartan治療的結果和losartan在整體研究對象中所呈現的治療效益相符合：糖尿

病病人中的風險程度降低了24%(p=0.03)，而ISH病人中的風險程度也降低了25%(p=0.06)。一如在整體研究對象中所見的結果，中風風險降低也是在糖尿病或ISH病人中所出現之治療效益的重要促成因素之一。
就併有左心室肥大的高血壓病人而言，HYZAAR乃是必須每天一次同時使用losartan與hydrochlorothiazide治療以降低心血管罹病率及死亡率之病人的適當替代用藥。
種族：在LIFE研究中，使用atenolol治療之黑人病人(n=263)發生主要綜合試驗終點事件的風險要比使用losartan治療的黑人病人(n=270)低。根據LIFE研究的結果，losartan在心血管罹病率及死亡率方面和atenolol相比較所呈現的效益，並不適用於併有高血壓和左心室肥大的黑人病人。
在這項研究中，受試者大致對losartan的耐受性良好，而且，losartan的耐受性概況也要比atenolol優越，此可從其因發生副作用而退出研究的病人比例明顯較低而可得證。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000錠鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

於室溫15-30°C(59-86°F)下儲存。避免光線照射。

15 其他

好悅您膜衣錠50/12.5毫克 衛署藥輸字第 022989號
好悅您膜衣錠100/12.5毫克 衛署藥輸字第024643號
S-WPC-OG0954A-T-032022
CCDS-RCN5208-TWN-20200430

製造廠

(製造廠)Organon Pharma (UK) Limited	SHOTTON LANE, CRAMLINGTON, NORTHUMBERLAND, NE23 3JU, UNITED KINDOM
(委託分包裝廠)聯亞藥業股份有限公司新竹廠	新竹縣湖口鄉中興村光復北路45號

藥商

荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司	臺北市信義區松仁路97號4樓