

## 可普諾維膜衣錠300毫克/12.5毫克 COAPROVEL Film-coated Tablets 150mg/12.5mg sanofi aventis

衛署藥輸字第 023267 號

本藥須由醫師處方使用

【成分含量】

每錠含irbesartan 300毫克及hydrochlorothiazide 12.5毫克。

賦形劑：每錠含89.5毫克乳糖水合物。

錠錠：乳糖水合物、微晶性纖維素、Croscarmellose sodium、羥丙甲纖維素、二氧化矽、硬脂酸鎂

膜衣：乳糖水合物、Hypromellose、二氧化鈦、Macrogol 3000、紅色及黃色氧化鐵、棕桐蠟

【劑型外觀】

桃色雙面凸起橢圓形膜衣錠，一面刻有心形圖案，另一面刻有數字2876。

【適應症】

本態性高血壓。

說明：

這種固定劑量組合適用於單獨使用irbesartan或hydrochlorothiazide無法充分控制血壓的患者。

【用法、用量】

單獨使用irbesartan或hydrochlorothiazide無法充分控制血壓的患者，COAPROVEL可以每日服用一次，隨餐或空腹服用。

可以使用個別的成分(即irbesartan及hydrochlorothiazide)來調整劑量。

臨床上適合時，可以考慮直接由單一治療改為固定組合製劑：

- COAPROVEL 150/12.5毫克錠可給予單獨使用hydrochlorothiazide或irbesartan 150毫克無法充分控制血壓的患者；
- COAPROVEL 300/12.5毫克錠可給予使用irbesartan 300毫克或COAPROVEL 150/12.5 毫克錠無法充分控制血壓的患者；
- COAPROVEL 300/25 毫克錠可給予使用COAPROVEL 300/12.5 毫克錠無法充分控制血壓的患者；

使用劑量不宜超過irbesartan 300毫克/hydrochlorothiazide 25毫克每日一次。

必要時，COAPROVEL錠可以和另一種降血壓藥物併用(參閱“交互作用”欄)。

**腎功能不全**：由於COAPROVEL錠含有hydrochlorothiazide，所以不建議用於嚴重腎功能不全(肌酸酐廓清率 < 30毫升/分鐘)的患者。環利尿劑(Loop diuretics)比thiazides更適合此類患者。本藥用於肌酸酐廓清率 ≥ 30毫升/分鐘的腎功能不全患者，不需要調整劑量(參閱“禁忌”及“警語及注意事項”欄)。
**血管內循環血液量不足**：投予COAPROVEL之前，應先矯正容積及/或鈉離子消耗的情況。

**肝功能不全**：COAPROVEL不適用於嚴重肝功能不全患者。肝功能不全患者使用thiazides應小心。輕至中度肝功能不全的患者，不需要調整COAPROVEL之劑量(參閱“禁忌”欄)。

**老年患者**：老年患者不需要調整COAPROVEL之劑量。

**兒童及青少年**：因為缺乏CoAprovel使用於兒童及青少年的安全性及療效資料，因此不建議兒童及青少年使用CoAprovel。

【禁忌】

對本品的主成分、任何賦形劑或其他sulfonamide衍生物過敏者(hydrochlorothiazide是sulfonamide的衍生物)。

懷孕第二期及第三期(參閱“警語及注意事項”及“懷孕與授乳”欄)。

嚴重腎功能不全(肌酸酐廓清率 < 30毫升/分鐘)，難治的低鉀血症，高鈣血症，嚴重肝功能不全，膽汁性硬變及膽汁鬱滯。

【警語及注意事項】

**低血壓-血管內循環血液量不足的患者**：COAPROVEL曾於極少數沒有其他低血壓危險因子的高血壓患者出現低血壓症狀有關。由於強效利尿劑療法、限鹽飲食、腹瀉或嘔吐而導致容積及/或鈉離子消耗的患者，可能會出現低血壓症狀。這些情況應在開始COAPROVEL治療之前，便加以矯治。

**腎動脈狹窄 — 腎血管性高血壓症**：具有兩側腎動脈狹窄，或灌注唯一有功能之腎臟動脈狹窄的患者，接受血管張力素轉化酵素抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitors)或血管張力素II受體拮抗劑治療時，發生嚴重低血壓及腎功能不全的危險性可能會增加。雖然COAPROVEL並未被證實會引起這種作用，但應預期會有類似作用。

**腎功能不全與腎臟移植**：當COAPROVEL用於腎功能不全患者時，

最好定期監測鉀離子、肌酸酐和尿酸的血清濃度。目前還沒有COAPROVEL用於接受腎臟移植不久之患者的經驗。COAPROVEL不可用於嚴重腎功能不全患者(肌酸酐廓清率 < 30毫升/分鐘) (參閱“禁忌”欄)。腎功能不全患者可能會發生thiazide利尿劑相關性高氮血症。肌酸酐廓清率 ≥ 30 毫升/分鐘的腎功能不全患者不需要調整劑量。然而，輕至中度腎功能不全患者(肌酸酐廓清率30≥毫升/分鐘，但 < 60 毫升/分鐘)使用這種固定劑量組合應小心。

**肝功能不全**：Thiazides用於肝功能不全或進行性肝病患者應小心，因為微小的體液與電解質平衡變化便可能會引發肝昏迷。至今沒有COAPROVEL使用於肝功能不全患者的臨床經驗。

**主動脈瓣與僧帽瓣狹窄、阻塞性肥厚性心肌病**：正如其他血管擴張劑一樣，COAPROVEL用於主動脈瓣或僧帽瓣狹窄、或阻塞性肥厚性心肌病患者時，應特別小心。

**原發性腎上腺留鹽激素過多症(aldosteronism)**：原發性腎上腺留鹽激素過多症患者，通常對藉由抑制腎素-血管張力素系統而產生作用的降血壓劑沒有反應；因此，不建議使用COAPROVEL。

**代謝與內分泌影響**：Thiazide治療可能會使葡萄糖耐受力減弱。糖尿病患者可能需要調整胰島素或口服降血糖劑的劑量。潛伏的糖尿病在thiazide治療期間可能會表現出來。膽固醇與三酸甘油酯濃度的升高會與thiazide利尿劑治療有關；然而，在COAPROVEL所含hydrochlorothiazide 12.5 mg的劑量下，報告的影響極少，甚至沒有影響。某些接受thiazide治療的患者可能會發生高尿酸血症，也可能引發明顯的痛風。

**電解質不平衡**：如同任何接受利尿劑治療的患者一樣，應以適當的間隔定期測量血清電解質。

**Thiazides(包括hydrochlorothiazide在內)可能會引起液體或電解質不平衡(低鉀血症、低鈉血症及低氯血症性鹼中毒)**。液體或電解質不平衡的警訊為口乾、口渴、衰弱、嗜眠、想睡、不安、肌肉疼痛或痛性痙攣、肌肉疲勞、低血壓、寡尿、心搏過速、及諸如噁心或嘔吐等胃腸障礙。

雖然使用thiazide利尿劑可能會發生低鉀血症，同時併用irbesartan治療卻可能會減輕利尿劑引起的低鉀血症。肝硬化患者、正在接受強效利尿的患者、電解質口服攝取量不足的患者、以及同時併用皮質固酮或ACTH治療的患者，發生低鉀血症的危險性最高。反之，由於COAPROVEL中的irbesartan成分的作用，可能會發生高鉀血症，特別是在腎功能不全及/或心衰竭，以及糖尿病的病人。對於高危險群病人建議監測其血鉀濃度。留鉀利尿劑、補鉀劑或含鉀代鹽與COAPROVEL同時給藥時須小心(參閱“交互作用”欄)。沒有irbesartan減少或防止利尿劑引起低鉀血症的證據。缺氧的情況大致輕微，通常不需要治療。

Thiazides可能會減少尿鈣排泄，並且在沒有已知鈣代謝障礙的情況下，造成血鈣間歇且微幅的升高。顯著的高鈣血症可能是潛伏的副甲狀腺功能亢進的證據。

Thiazides已被證實會增加鎂離子的尿排泄，進而造成低鎂血症。

**銣鹽**：COAPROVEL不建議與銣鹽併用(參閱“交互作用”欄)。

**抗麻醉藥試驗(Anti-doping test)**：本品所含的hydrochlorothiazide會在抗麻醉藥試驗產生陽性的分析結果。

**一般注意事項**：血管張力與腎功能大部分取決於腎素-血管張力素-醛固酮系統活性的患者，例如具有嚴重充血性心衰竭或潛在腎臟病(包括腎動脈狹窄)之患者，使用會影響這個系統的血管張力素轉化酵素抑制劑或血管張力素 II 受體拮抗劑治療，曾經伴隨急性低血壓、高氮血症、寡尿，有時甚至會引起急性腎衰竭。正如任何一種降血壓劑一樣，缺血性心臟病或缺血性心血管疾病患者如果血壓過度降低，可能會引發心肌梗塞或中風。

有或沒有過敏或支氣管性氣喘病史的患者，都可能會對hydrochlorothiazide 發生過敏反應，但有這種病史的患者比較可能發生。使用thiazide利尿劑曾有發生全身性紅斑狼瘡惡化或激發的報告。

使用thiazide利尿劑（參閱”副作用”欄）曾有光過敏反應的個案報告。治療期間若有光過敏反應發生，則建議停止治療。如有必要重新給予利尿劑，則建議避免暴露於日光或UVA人造光之下。

**懷孕**：懷孕期間不應使用血管收縮素II之受體拮抗劑（AIIAs）。若病患有懷孕的計劃，則除非持續使用血管收縮素II受體拮抗劑有其必要，否則應改用其他可於懷孕期間安全使用的降血壓藥物。一

旦確定懷孕，應立刻停用血管收縮素II受體拮抗劑之治療，如果可行，應立刻給予替代性治療（參閱“禁忌”及“懷孕與授乳”欄）。
**乳糖**：本產品含乳糖。病人有半乳糖不耐、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等極少數遺傳問題的患者不得服用本產品。

【交互作用】

**其他降血壓劑**：同時併用其他降血壓劑可能會增加COAPROVEL的降血壓效果。然而，irbesartan和hydrochlorothiazide(在高達irbesartan 300 mg / hydrochlorothiazide 25 mg的劑量下)曾經安全地與其他降血壓劑合併使用，諸如鈣離子通道阻斷劑和乙型阻斷劑。先前以高劑量利尿劑治療可能會導致血管內循環血液量減少，而當開始irbesartan療法或與thiazide利尿劑併用之療法時，除非先矯治循環血液量不足，否則便可能有發生低血壓的危險，（參閱“警語及注意事項”欄）。

**銣離子**：在銣鹽與血管張力素轉化酵素抑制劑併用期間，會有可逆性增加銣離子血清濃度及毒性的報告，目前與Irbesartan有關的類似報告極少。此外，thiazides會使銣離子的腎廓清率降低，所以COAPROVEL治療可能會增加銣中毒的危險性。因此，COAPROVEL不建議與銣鹽併用。如果確實必需併用，建議小心監測銣離子的血清濃度。

**影響鉀離子的藥物**：Hydrochlorothiazide消耗鉀離子的作用會被irbesartan  的留鉀作用減弱。然而，hydrochlorothiazide對血清鉀離子的影響預料會被其他與鉀流失有關的藥物增強(如其他尿鉀排泄利尿劑、瀉劑、amphotericin、carbenoxolone、penicillin G sodium)。反之，根據其他減弱腎素-血管張力素系統藥物的使用經驗，併用留鉀利尿劑、補鉀劑、含鉀代鹽或其他會增加血清鉀離子濃度的藥物(如 heparin sodium)，可能會使血清鉀離子濃度升高。建議對有風險的病患適當的監測血清鉀離子(參閱“警語及注意事項”欄)。
**受血清鉀離子濃度異常影響的藥物**：COAPROVEL與受血清鉀離子濃度異常影響的藥物(如：digitalis glycosides、抗心律不整劑)併用時，建議定期監測血清鉀離子濃度。

**非類固醇消炎藥**：當血管張力素II拮抗劑與非類固醇消炎藥(如專一性COX-2抑制劑、乙醴水楊酸(> 3 g/day)及非專一性NSAIDs)同時服用時，降壓效果可能降低。

如同血管張力素拮抗劑，血管張力素II拮抗劑與NSAID併用可能導致腎功能惡化的風險增加，包括急性腎衰竭、血清鉀離子濃度升高，特別是腎功能早已不足的患者。應小心併用，尤其是老年人。開始併用治療後，病患應適當的飲水且考慮定期監測腎功能。

**其他有關irbesartan的藥品交互作用資訊**：由臨床研究中得知，Irbesartan的藥動學不會受到同時投予hydrochlorothiazide的影響。Irbesartan主要由CYP2C9代謝，少量經由形成尿酸胺化合物代謝。當irbesartan與warfarin(一種經由CYP2C9代謝的藥)併用時，並未觀察到明顯的藥動學或藥效學交互作用。諸如rifampicin等CYP2C9誘發劑對於irbesartan藥動學的影響尚未經評估。Digoxin的藥動學並不會因為同時投予irbesartan而改變。

**其他有關hydrochlorothiazide的藥品交互作用資訊**：下列藥物與thiazide利尿劑同時投予時，會發生交互作用：

酒精：可能會加重姿態性低血壓。

抗糖尿病藥物(口服降血糖劑和胰島素)：可能需要調整抗糖尿病藥物的劑量(參閱“警語及注意事項”欄)。

Cholestyramine及Colestipol樹脂：陰離子交換樹脂會減少hydrochlorothiazide的吸收。

皮質類固醇，ACTH：電解質消耗，特別是低鉀血症，可能會增多。Digitalis：Thiazide引起的低鉀血症或低鎂血症會促成digitalis引起的心律不整的開始(參閱“警語及注意事項”欄)。

非類固醇消炎藥：給予非類固醇消炎藥會減弱thiazide利尿劑對於某些患者的利尿、鈉尿排泄及降血壓作用。

增壓胺(如：noradrenaline)：增壓胺的作用可能會減弱，但不足以妨礙它們的使用。

非去極化骨骼肌鬆弛劑(如：tubocurarine)：Hydrochlorothiazide可能會增強非去極化骨骼肌鬆弛劑的作用。

抗痛風藥物：抗痛風藥物可能需要調整劑量，因為hydrochlorothiazide可能會使血清尿酸濃度升高。Probenecid或sulfinpyrazone的劑量可能需要增加。同時投予thiazide利尿劑可能會增加對allopurinol過敏的發生率。

**鈣鹽**：Thiazide利尿劑可能會增加血清鈣離子濃度，此乃因為排泄

減少所致。如果必須處方補鈣劑或使用留鈣藥物(例如：維生素D治療)，則應監測血清鈣離子濃度，據此調整鈣的劑量。

其他交互作用：Thiazide會增強乙型阻斷劑和diazoxide的促血糖升高作用。抗膽素激性藥物(如：atropine、beperiden)可能會減低胃腸的能動性和胃排空速率，進而增加thiazide利尿劑的生體可用率。Thiazides會增加 amantadine副作用的危險性。Thiazides可能會減少細胞毒藥物(如：cyclophosphamide、methotrexate)的腎排泄，增強它們的骨髓抑制作用。

【懷孕與授乳】

**懷孕**：懷孕最初3個月內不建議使用血管收縮素 II 之受體拮抗劑(參閱“警語及注意事項”欄)。懷孕中期(第 4-6 個月)及後期(第 7-9 個月)則禁止使用血管收縮素 II 之受體拮抗劑（參閱“禁忌”及“警語及注意事項”欄）。

依流行病學的證據來看，懷孕最初 3 個月內使用血管收縮素轉化酶抑制劑是否有導致畸胎的風險，目前尚無定論；然而，其風險稍微提高則不無可能。關於血管收縮素 II 受體拮抗劑的風險，雖然沒有對照組的流行病學資料，但這類藥物可能也有類似的風險存在。若病患有懷孕的計劃，則除非持續使用血管收縮素 II 受體拮抗劑有其必要，否則應改用其他在懷孕期間可安全使用的降血壓藥物。一旦確定懷孕，應立刻停用血管收縮素 II 受體拮抗劑之治療，如果可行，應立刻給予替代性治療。

已知在懷孕第 4-6 個月及第 7-9 個月期間使用血管收縮素 II 受體拮抗劑會誘導人體的胎毒性（腎功能降低、羊水過少、顱骨骨化延遲）及新生兒毒性（腎衰竭、低血壓、高血鉀症）。（參閱“臨床前安全性資料”欄。）

若曾在懷孕第 4-6 個月使用血管收縮素 II 之受體拮抗劑，則建議進行腎功能及顱骨檢查。

若嬰兒的母親有服用血管收縮素II之受體拮抗劑，則應嚴密觀察嬰兒是否有低血壓的情形（參閱“禁忌”及“警語及注意事項”欄）。Thiazide會通過胎盤並進入臍帶血流。這有可能造成胎盤的血液灌流量降低，胎兒電解質失衡，並且可能在成人身上引起其他的反應。有報告指出，母體接受thiazide治療曾引發新生兒血小板減少症，或胎兒或新生兒黃疸。因為CoAprovel含有hydrochlorothiazide，因此不建議於懷孕最初三個月內使用。如有懷孕的計劃，則應改用其他適用的替代性治療。

授乳：由於尚未建立COAPROVEL授乳期間使用資料，COAPROVEL不建議用於授乳期間。授乳期間應考慮其他已建立授乳期安全性資料之替代藥物，尤其是哺餵新生兒或早產兒時。目前還不清楚 irbesartan  是否會分泌至人類的乳汁中。Irbesartan會分泌至授乳的大鼠乳汁中。

【對駕駛與機械操作能力的影響】

COAPROVEL對於駕駛與機械操作能力的影響尚未經研究；但根據它的藥效學性質看來，COAPROVEL不大可能影響這種能力。駕駛或操作機械時，必須考慮在高血壓的治療期間，有時可能會出現頭暈或疲倦的現象。

【不良反應】

Irbesartan/hydrochorothiazide 複方製劑：

表1所歸納的不良反應來自於藥物上市後的自動通報系統及在有安慰劑對照組的研究中， 898 名接受各種不同劑量（irbesartan/hydrochlorothiazide的劑量範圍為 37.5 mg/6.25 mg至 300 mg/25 mg）的高血壓患者所出現的不良反應
不良反應的發生頻率乃根據下列定義來表示：
很常見（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）。
在各發生頻率群組，不良反應依嚴重性遞減陳列。

表 1：根據安慰劑對照組研究及自動通報系統*歸納而得的不良反應		
<i>調查：</i>	常見：	血中尿素氮（BUN）、肌酸酐及肌酸酐酶增加
	不常見：	血清鉀離子及鈉離子濃度降低
<i>心臟：</i>	不常見：	昏厥、低血壓、心跳加速、水腫
<i>神經系統：</i>	常見：	暈眩
	不常見：	直立性暈眩
	不明：	頭痛

<i>耳朵及迷路：</i>	不明：	耳鳴
<i>呼吸、胸廓及縱隔：</i>	不明：	咳嗽
<i>胃腸道：</i>	常見：	噁心/嘔吐
	不常見：	腹瀉
	不明：	消化不良、味覺異常
<i>腎臟及泌尿道：</i>	常見：	排尿異常
	不明：	腎功能受損，包括有腎衰竭危險的個案（參閱章節 4.4）
<i>肌肉骨骼及結締組織：</i>	不常見：	四肢腫脹
	不明：	關節痛、肌痛
<i>代謝及營養：</i>	不明：	高血鉀症
<i>血管：</i>	不常見：	發紅
<i>全身性及注射部位的不良反應：</i>	常見：	疲倦
<i>免疫系統：</i>	不明：	過敏反應個案，例如血管水腫、出疹、蕁麻疹

<i>肝膽：</i>	不明：	肝炎、肝功能異常
<i>生殖系統及乳房：</i>	不常見：	性功能失調、性慾改變

**\*** 不良反應得自於自動通報系統，因此其發生頻率為“不明”。**個別成分的額外資訊：**除了上述所列出的組合藥物之不良反應外，單一成分曾出現過的其他不良反應也有可能出現於 CoAprovel。以下的表2及表3即詳列出 CoAprovel 之個別成分曾經被報告過的不良反應。

表 2：單獨使用 irbesartan 的不良反應		
<i>全身性及注射部位的不良反應：</i>	不常見：	胸痛
<i>神經系統：</i>	不明：	眩暈

表 3：單獨使用 hydrochlorothiazide 的不良反應（不論是否與藥物有關）		
<i>調查：</i>	不明：	電解值失衡(包括低血鉀症及低血鈉症，參閱章節 4.4)、尿酸血症、糖尿、血糖過高、膽固醇及三酸甘油酯升高

<i>心臟：</i>	不明：	心律不整
<i>血管及淋巴系統：</i>	不明：	再生不能性貧血、骨髓抑制、嗜中性白血球減少症/顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血、白血球減少症、血小板減少症
<i>神經系統：</i>	不明：	暈眩、感覺異常、頭昏眼花、不安
<i>眼睛：</i>	不明：	暫時性視力模糊、黃視病
<i>呼吸、胸廓及縱隔：</i>	不明：	呼吸窘迫（包括肺炎及肺水腫）
<i>胃腸道：</i>	不明：	胰臟炎、厭食、腹瀉、便秘、胃部刺激、涎腺炎、食慾喪失
<i>腎臟及泌尿道：</i>	不明：	間質性腎炎、腎功能不全
<i>皮膚及皮下組織：</i>	不明：	過敏反應、毒性表皮壞死、壞死性血管炎（血管炎、皮膚血管炎）、類似皮膚紅斑性狼瘡的反應、皮膚紅斑性狼瘡重新活化、光過敏反應、出疹、蕁麻疹
<i>肌肉骨骼及結締組織：</i>	不明：	虛弱、肌肉痙攣
<i>血管：</i>	不明：	姿勢性低血壓
<i>全身性及注射部位的不良反應：</i>	不明：	發燒
<i>肝膽：</i>	不明：	黃疸（肝內膽汁鬱積性黃疸）
<i>精神方面</i>	不明：	憂鬱、睡眠障礙

與Hydrochlorothiazide劑量有關的不良反應(尤其是電解質不平衡)可能會隨著Hydrochlorothiazide用量的提高而增加。

**【過量】**

目前還沒有關於COAPROVEL過量治療的特定資訊。應密切監視患者，並依據服藥的時間與症狀的嚴重度予以治療及支持性療法，建議的處置方法包括催吐及/或洗胃。活性炭也許可用於過量之治療。應時常監測血清電解質和肌酸酐。若發生低血壓，應讓患者平躺，迅速給予鹽份與容積補充劑。

預料irbesartan過量最可能的表現是低血壓和心搏過速，也可能會出現心搏徐緩。

**Hydrochlorothiazide**過量會因利尿過度而導致電解質消耗(低鉀血症、低氯血症、低鈉血症)及脫水。過量最常見的徵候與症狀為噁心及嗜眠。低鉀血症可能會造成肌肉痛性痙攣，及/或增強與同時使用digitalis或某些抗心律不整藥物有關的心律不整。

**Irbesartan**無法經由血液透析排出。**Hydrochlorothiazide**經由血液透析排除的程度尚未確立。

**【藥效學性質】**

藥理治療學分類：血管張力素II拮抗劑，合併，ATC碼C09C A04。

COAPROVEL 是一種血管張力素II拮抗劑irbesartan和thiazide利尿劑hydrochlorothiazide的合併製劑。這兩種成分的合併具有相加的降血壓效果，血壓降低的程度比單獨使用其中任何一種成分更大。

Irbesartan是一種口服的強效選擇性血管張力素II受體(AT1型)拮抗劑。預料它可阻斷所有經由AT1媒介之血管張力素II的作用，無論該血管張力素II的來源或合成途徑為何。此種對血管張力素II(AT1)受體的選擇性拮抗作用，使得腎素與血管張力素II的血漿濃度升高，並使醛固酮的血漿濃度降低。沒有電解質不平衡之危險的患者，在建議劑量下，單獨使用irbesartan並不會顯著影響鉀離子的血清濃度(參閱“警語及注意事項”及“交互作用”欄)。Irbesartan不會抑制ACE(kininase II)，後者是一種產生血管張力素II，也可將bradykinin降解為無活性代謝物的酵素。Irbesartan不需要經過代謝活化，即具有活性。

Hydrochlorothiazide是一種thiazide利尿劑。Thiazide利尿劑的降血壓作用機制尚未完全明瞭。Thiazides會影響腎小管的電解質再吸收機制，直接以大致相等的量增加鈉與氯的排泄。Hydrochlorothiazide的利尿作用減少血漿容積，增加血漿腎素活性，增加醛固酮的分泌，進而增加尿的鉀離子及重碳酸鹽流失，並降低血清鉀離子。同時給予irbesartan似乎會逆轉與這些利尿劑有關的鉀離子流失，這可能是經由阻斷腎素-血管張力素-醛固酮系統所致。Hydrochlorothiazide的利尿作用於2小時之內開始，最大降血壓作用大約於4小時出現，作用持續將近6-12小時。

Hydrochlorothiazide和irbesartan的合併，橫跨它們的治療劑量範圍，可產生與劑量相關的相加性血壓降低。對於單獨使用irbesartan 300 mg無法充分控制血壓的患者，將hydrochlorothiazide 12.5 mg加入irbesartan 300 mg每日一次的療法，可使以安慰劑校正之舒張壓在谷底時(給藥後24小時)，進一步降低 6.1毫米汞柱(mmHg)。併用irbesartan 300mg和hydrochlorothiazide 12.5 mg可使整體扣除安慰劑之收縮壓/舒張壓降低13.6/11.5毫米汞柱。有限的臨床數據(22位病患中有7位)顯示，病患無法以300/12.5mg控制時，劑量提高至300/25mg時可能有效果。從這些病患觀察到收縮壓和舒張壓的降壓效果都有增加(各降低13.3和8.3毫米汞柱)。

輕至中度的高血壓患者，每日服用一次 irbesartan 150mg 和hydrochlorothiazide 12.5 mg，可使以安慰劑校正之收縮壓/舒張壓在谷底時(給藥後24小時) 平均降低12.9/6.9毫米汞柱。最大降血壓作用於給藥後3-6 小時之內達到。以活動式血壓監測評估時，併用 irbesartan 150mg 和hydrochlorothiazide 12.5 mg每日一次可引起血壓24小時的一致性降低，24小時扣除安慰劑之收縮壓/舒張壓平均降低15.8/10.0毫米汞柱。以活動式血壓監測測量時，COAPROVEL 150/12.5 mg的谷底對高峰作用比為100%。在門診以臂圍測量時，COAPROVEL 150/12.5 mg和COAPROVEL 300/12.5 mg的谷底對高峰作用比分別為68%和76%。這些持續24小時的效果在高峰時，沒有血壓過度降低的情況，並且在每日一次的給藥間隔內，符合安全且有效的血壓降低。

對於單獨使用hydrochlorothiazide 25 mg無法充分控制血壓的患者，添加 irbesartan可使扣除安慰劑之收縮壓/舒張壓平均進一步降低11.1/7.2毫米汞柱。

併用irbesartan與hydrochlorothiazide的降血壓效果在給予第一次劑量之後就顯現，在1-2週內呈現相當程度的降壓效果，治療後6-8週內出現最大療效。在長期追蹤研究中，irbesartan/hydrochlorothiazide的降血壓效果持續一年以上。雖然沒有特別針對 COAPROVEL 進行研究，停用 irbesartan 或hydrochlorothiazide後，都未曾觀察到反彈性高血壓。

併用irbesartan和hydrochlorothiazide對罹病率和死亡率的影響尚未經研究。流行病學研究已證實，長期使用hydrochlorothiazide治療可以降低心血管死亡和

罹病的危險性。

COAPROVEL的療效不受年齡或性別的影響。如同其他影響腎素-血管張力素系統的藥物，高血壓黑人患者對irbesartan單藥治療反應明顯較差。當irbesartan與低劑量 hydrochlorothiazide(如每日 12.5mg)同時給予黑人患者時，其降血壓反應趨近於白人患者。

在一個多中心，隨機，雙盲，以活性藥物治療為對照之8星期的試驗，評估Coaprovel 做為嚴重高血壓 (SeDBP >110mmHg) 的初始治療的療效及安全性。總共697個病人隨機以2:1的比例各別使用irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/ 12.5 mg 或使用irbesartan 150 mg一個星期後(在評估低劑量療效前)，各別調高劑量到irbesartan/ hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg或irbesartan 300 mg。

該試驗納入58%的男性，平均年齡為52.5 歲，13% 大於或等於65歲，只有2%大於75歲，12%的病人有糖尿病，34%有高血脂症，3.5%的受試者有最常見的心血管狀況，穩定性心絞痛。

該試驗最主要的目的是在5個星期的治療後，比較病人的SeDBP被控制(SeDBP < 90 mmHg)的比例，使用併用藥物的病人中有47.2%達成SeDBP的治療目的，相較於單獨使用irbesartan只有33.2%的病人 (p= 0.0005) 達成，各別治療組的平均基礎血壓大約是172/113mmHg，在5個星期各別服用irbesartan/hydrochlorothiazide 及 irbesartan，SeSBP/SeDBP 的減少分別為30.8/24.0 mmHg 及21.1/19.3 mmHg (p<0.0001)。

病人以併用藥物治療其副作用的種類與發生率與使用單一藥物治療的副作用狀況類似，在8個星期的治療過程中，兩治療組均沒有發生暈厥的個案被報告，

在併用及單藥治療的組中各別有0.6%及0%的病人發生低血壓，2.8%及3.1%的病人發生頭昏眼花的副作用。

**【藥物動力學】**

同時給予hydrochlorothiazide與irbesartan對於其中任何一種藥物的藥動學都沒有影響。

Irbesartan和hydrochlorothiazide都是口服的活性藥物，不需要生物轉變即具有活性。口服COAPROVEL 之後，irbesartan和hydrochlorothiazide的絕對生體可用率分別為60-80%和50-80%。食物不會影響COAPROVEL的生體可用率。口服後，irbesartan的最高血漿濃度在1.5-2小時達到， hydrochlorothiazide的最高血漿濃度則在1-2.5小時達到。

Irbesartan的血漿蛋白質結合率約為90%，幾乎不會與細胞性的血液成份結合。Irbesartan的分佈體積為53-93公升。Hydrochlorothiazide的血漿蛋白質結合率約為68%，分佈體積為0.83-1.14公升/公斤。

在10-600mg的劑量範圍之內，irbesartan表現出線性並與劑量成比例的藥動學。當劑量超過600mg時，觀測到的口服吸收低於比例增加量，目前還不清楚造成此種現象的機制為何。全身及腎臟廓清率分別為157-176及3-3.5毫升/分鐘。Irbesartan的終端排出半衰期為11-15小時。每日一次的療法開始之後，三天內即可達到穩定狀態血漿濃度。反覆投予每日一次的劑量之後，可觀察到有限的irbesartan蓄積現象(<20%)。一項研究觀察到女性高血壓患者的irbesartan血漿濃度比男性患者高一些；然而，irbesartan的半衰期與蓄積作用卻沒有差異。女性患者不需要調整劑量。老年人(≥65 歲)的irbesartan AUC及C<sub>MAX</sub>也比青年人(18-40歲)高一些；然而，終端半衰期並沒有明顯的改變。老年人也不需要調整劑量。Hydrochlorothiazide的平均血漿半衰期為5-15小時。

口服或靜脈注射具14碳(14C)標記的irbesartan之後，血漿中的放射活性有80-85%是來自於未改變的irbesartan。Irbesartan由肝臟經尿酸化合物結合及氧化代謝，血液循環內的主要代謝物為irbesartan尿酸化合物(約6%)。體外試驗顯示，irbesartan主要被細胞色素P450酵素CYP2C9氧化，isoenzyme CYP3A4的影響微不足道。Irbesartan及其代謝物乃是經由膽道及腎臟途徑排出體外。口服或靜脈注射具有14碳的irbesartan之後，約有20%放射活性在尿液中出現，其餘則在糞便中出現。不到2%的投予劑量是以未改變的 irbesartan由尿液排出。Hydrochlorothiazide不會被代謝，而是迅速經由腎臟排泄。至少61%的口服劑量在24小時之內以未改變的型式由尿液排出。Hydrochlorothiazide會通過胎盤，但無法通過血腦屏障，它也會分泌至乳汁中。腎功能不全：Irbesartan用於腎功能不全或接受血液透析之患者，其藥動學參數並沒有明顯的改變。Irbesartan無法藉由血液透析排除。肌酸酐廓清率<20毫升/分鐘的患者，報告指出hydrochlorothiazide的排泄半衰期增加到21小時。肝功能不全：Irbesartan用於輕度至中度肝硬化患者，其藥動學參數並沒有明顯的改變。尚未進行用於嚴重肝功能不全患者的研究。

**【臨床前安全性資料】**

Irbesartan/hydrochlorothiazide：在持續長達6個月的研究中，對大鼠和短尾猴

評估口服給予irbesartan/hydrochlorothiazide組合之後的潛在毒性。在人類相關治療劑量下，沒有觀察到毒性的證據。

在接受irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10及90/90 mg/公斤/日的大鼠及短尾猴身上，曾經觀察到下列變化；單獨使用其中一種藥物及/或次發於血壓降低(未觀察到顯著的毒理學交互作用)也見過這些變化：

腎臟變化，其特徵為尿素及肌酸酐血清濃度微幅上升，和近腎絲球細胞的增生/肥大，這些變化是 irbesartan 與腎素-血管張力素系統交互作用的直接結果；

紅血球參數微幅降低(紅血球數目、血紅素、血比容)；

一項為期6個月的毒性研究在irbesartan 90 mg/公斤/日，hydrochlorothiazide 90 mg/公斤/日，和irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10 mg/公斤/日的劑量下，觀察到少數大鼠有胃變色、胃黏膜的潰瘍及局部壞死等變化。在短尾猴中並未觀察到這些病灶；

Hydrochlorothiazide 導致的血清鉀離子濃度降低，hydrochlorothiazide 與irbesartan併用可以部分預防這種情況。

上述影響大部分似乎是irbesartan的藥理活性所造成的(阻斷血管張力素II 所引起的腎素釋出抑制作用，刺激製造腎素的細胞)，血管張力素轉化 抑制劑也有這些影響。這些發現似乎與使用irbesartan/hydrochlorothiazide的人體治療劑量沒有任何關聯。在造成母體毒性的劑量下，接受irbesartan/hydrochlorothiazide的大鼠身上，沒有看到致畸作用。Irbesartan/hydrochlorothiazide組合對生育力的影響尚未經動物研究評估，因為動物或人類單獨使用irbesartan或hydrochlorothiazide任一者，都未得到對生育力造成不良影響的證據。然而，動物研究顯示，單獨使用另一種血管張力素II拮抗劑會影響生育力參數。這另一種血管張力素II拮抗劑以低劑量與hydrochlorothiazide併用時，也會見到這些發現。Irbesartan/hydrochlorothiazide組合沒有致突變性或誘裂性(clastogenicity) 的證據。Irbesartan/hydrochlorothiazide組合的致癌性尚未經動物研究評估。

Irbesartan：在臨床相關劑量下，沒有異常全身性或目標器官毒性的證據。在臨床前安全性研究中，高劑量irbesartan( 大鼠 ≥ 250 mg/公斤/日，短尾猴 ≥ 100 mg/公斤/日)引起紅血球參數降低(紅血球數目、血紅素、血比容)。在極高的劑量下( ≥ 500 mg/公斤/日)，irbesartan曾使大鼠及短尾猴發生腎臟變質性變化，諸如間質性腎炎、腎小管膨脹、嗜鹼基小管、尿素及肌酸酐血漿濃度上升等；一般認為，是由於它的降血壓作用減少腎臟灌注所致。此外，irbesartan曾引起近腎絲球細胞的增生/肥大(irbesartan劑量：大鼠 ≥ 250 mg/公斤/日，短尾猴≥10 mg/公斤/日)。一般認為這些變化是irbesartan的藥理作用所造成的。對於irbesartan的人體治療劑量而言，腎臟近腎絲球細胞的增生/肥大似乎沒有任何關聯。沒有致突變性、或誘裂性(clastogenicity)或致癌性的證據。動物試驗顯示，irbesartan對大鼠的胎兒具有短期毒性作用(腎盂空洞形成、輸尿管水腫或皮下水腫)，這些毒性作用於出生後消失。在產生明顯母體毒性(包括死亡在內)的irbesartan劑量下，兔子有流產或早期吸收的現象。在大鼠或兔子身上並未觀察到致畸作用。

Hydrochlorothiazide：雖然某些實驗模式發現了不明確的遺傳毒性或致癌性證據，廣泛的人體使用hydrochlorothiazide經驗無法證實它的使用與腫瘤增加有關。

**【架儲期】**三年。

**【儲存】**

請勿儲存於超過 30℃之處。

儲存於原包裝中以避免受潮。

**【包裝】**

28錠鋁箔包裝。

製造廠：

Sanofi Winthrop Industrie

1, rue de la Vierge – Ambares & Lagrave 33565 Carbon Blanc Cedex - France.

藥商：

賽諾菲安萬特股份有限公司

台北市復興北路337號12,13,14樓

SmPC: Mar. 31 2009 & CCDS: Jul 30, 2010