

可汎穩壓膜衣錠 80/12.5 毫克 Co-Vosaa Film Coated Tablets 80/12.5 mg

網號：E263

【敘述及成分】Each tablet contains：

Valsartan……………80 mg

Hydrochlorothiazide……12.5 mg

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

Avicel 102、Ludipress、Aerosil 200 uncompressed、Crospovidone XL、Magnesium stearate、HPMC (Pharmacoat 603)、PEG 4000、Titanium dioxide、Sicopharm Red 30、Sicopharm Yellow 10。

【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】（參考文獻） 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 Valsartan/Hydrochlorothiazide 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：Valsartan/Hydrochlorothiazide 膜衣錠含 valsartan 及 hydrochlorothiazide（80/12.5毫克）。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 Valsartan/Hydrochlorothiazide（80/12.5 毫克）而加入 hydrochlorothiazide 使用。若經 3 至 4 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 Valsartan/Hydrochlorothiazide（80/12.5 毫克），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 3 至 4 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 毫克。最大之降壓效果通常於用藥 4 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 Valsartan/Hydrochlorothiazide。

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。

Valsartan/Hydrochlorothiazide 可與其他降血壓藥併用。

Valsartan/Hydrochlorothiazide 可空腹或與食物一起服用（進食前後均可服用）。

【禁忌症】（參考文獻）

對 valsartan或hydrochlorothiazide 或本品中任一成分有過敏反應。

懷孕（見【生育可能婦女、懷孕、哺乳及生殖力】）。

嚴重的肝功能不全、膽道性肝硬化及膽汁鬱積。

因含有 hydrochlorothiazide，Valsartan/Hydrochlorothiazide 禁止使用於無尿病患、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。

合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病患或腎功能不全患者(GFR<60 ml/min/1.73 m²)。

【警語及注意事項】（參考文獻）

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。

非黑色素細胞惡性皮膚腫瘤(non-melanocytic skin malignancies, NMSC):近期藥物流行病學研究發現，hydrochlorothiazide(HCTZ)與非黑色素細胞惡性皮膚腫瘤(non-melanocytic skin malignancies, NMSC)之間存在有具累積劑量依存性的關聯性，藥物的光敏感極可能是潛在作用機轉。因此處方本藥品時應告知病人相關風險。若發現可疑皮膚病，建議告知您的處方醫師，必要時請皮膚科醫師檢查。

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、輕癢或 ECG 變化），應停用 Valsartan/Hydrochlorothiazide。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。

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 Valsartan/Hydrochlorothiazide 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 Valsartan/Hydrochlorothiazide，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**

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。

腎功能不全

輕度至中度腎功能不全（GFR≥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患者出現氣血症。（見【用法、用量】及【臨床藥理學-藥物動力學】）避免併用 aliskiren 與 Valsartan/Hydrochlorothiazide 於中度以上腎功能不全的病患（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】）。

血管性水腫

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 Valsartan/Hydrochlorothiazide，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。

急性近視與橫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 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/心肌梗塞後的病患

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/或漸進性氣血症，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。

雙重阻斷腎素—血管昇壓素—醛固酮系統（renin-angiotensinaldosterone, 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 成分藥品至雙重阻斷 RAAS；若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測患者之腎功能、電解質及血壓。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病變患者。

【藥物不良反應】（參考文獻）

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：常見（≥1/100）、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

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
研究中	
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、中性粒細胞

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、流鼻涕、勃起功能障礙、腸胃炎、頭痛、多汗、感覺遲鈍、流行性感冒、失眠、勒帶扭傷、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、尿道炎、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 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
肝臟異常	
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、瘙癢
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、咽喉炎、鼻炎、竇炎、上呼吸道感染、病毒感染。

表 3 Hydrochlorothiazide 發生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(基底細胞和鱗狀細胞癌)(請參見「警語及注意事項」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
肝臟異常	
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
全身性及投藥部位症狀	
未知	發熱、無力

【藥物交互作用】（參考文獻）

Valsartan-hydrochlorothiazide

下列藥物則可能與 Valsartan/ Hydrochlorothiazide 中之兩成分（valsartan 與或

hydrochlorothiazide）產生藥物交互作用：

鎂離子：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鎂離子濃度可逆性地增加並產生毒性的報告。因 thiazides 利尿劑會降低腎臟濾過清除率，故同時併用 Valsartan/ Hydrochlorothiazide 可能會提高理中毒的危險性。所以建議合併使用期間應仔細監測血液中鎂離子的濃度。

Valsartan

下列藥物則可能與 Valsartan/ Hydrochlorothiazide 中之 valsartan 成分產生藥物交互作用：

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 成分藥品至雙重阻斷 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 Valsartan/ Hydrochlorothiazide 於中度以上腎功能不全的病患(GFR<60 ml/min）。

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】)。

