

可悅您® 膜衣錠 50 毫克及 100 毫克

COZAAR® F.C.Tablets 50 mg COZAAR F.C.Tablets 100 mg (losartan potassium)

50 毫克 衛署藥輸字第 021914 號
100 毫克 衛署藥輸字第 023655 號
本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

可悅您®膜衣錠 50 毫克為有刻痕之膜衣錠，每錠含 50 毫克 losartan potassium 之活性成分。

可悅您®膜衣錠 100 毫克為無刻痕之膜衣錠，每錠含 100 毫克 losartan potassium 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、hydroxypropyl methylcellulose。

每顆錠劑也含有 carnauba wax、titanium dioxide。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

可悅您®膜衣錠 50 毫克為白色、橢圓形的藥錠，一面刻有"952"字樣。

可悅您®膜衣錠 100 毫克為白色、蛋形的藥錠，一面刻有"096"字樣。

2. 適應症

高血壓、治療第 II 型糖尿病腎病變。

說明

COZAAR 可治療高血壓。

COZAAR 可延緩腎臟疾病的惡化 - COZAAR 可降低下列二種綜合病變的發生：病人血清中肌酸酐(creatinine)值上升一倍、末期腎病變(需要長時間洗腎或換腎)或死亡；並且可降低蛋白尿的發生。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

COZAAR 可與食物併服或空腹服用。

COZAAR 可與其它抗高血壓劑併服。

高血壓

大多數病人的一般起始劑量及維持劑量為每次 50 mg，每日一次；在治療後 3-6 週可獲得最大降壓效果；有些病人在劑量增加至每次 100 mg，每日一次後，其療效更佳。

對血管內體液缺乏(intravascularly volume-depleted)之病人(如以高劑量利尿劑治療者)，其起始劑量需考慮改用每次 25 mg，每日一次(參見注意事項)。

對老年病人或腎功能受損病人，包括洗腎病人，毋須調整其起始劑量；但對有肝功能受損病史之病人，需考慮改用較低之劑量(參見注意事項)。

治療第 II 型糖尿病腎病變

一般起始劑量為每次 50 mg，每日一次。視血壓下降情形，可將劑量增加至每次 100 mg，每日一次。COZAAR 可與其他降血壓藥(如利尿劑、鈣離子拮抗劑、alpha 或 beta 阻斷劑、中樞神經作用劑)、胰島素及其他常用之降血糖藥(如 sulfonylureas、glitazones 及 glucosidase 抑制劑)合併服用。

4. 禁忌

COZAAR 禁用於對本項產品任何組成過敏者。

COZAAR 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)(參見注意事項與藥物交互作用)。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

胎兒毒性

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 COZAAR(參見懷孕)。

過敏性反應

血管水腫(參見副作用/不良反應)。

低血壓和電解質 / 體液失平衡者

血管內體液缺乏(intravascularly volume-depleted)之病人(如以高劑量利尿劑治療者)，可能發生症狀性低血壓；在服用 COZAAR 前須先矯正此類情況，或應使用較低之起始劑量(參見用法用量)。

電解質失平衡常見於腎功能不全的病人，無論是否併發糖尿病。針對伴有蛋白尿之第二型糖尿病病人的臨床研究中，以 COZAAR 治療的病人高鉀血症的發生率高於服用安慰劑的病人。但罕有病人因發生高鉀血症而中止治療(參見副作用/不良反應及實驗室檢測)。

與其他會增加血清鉀的藥物併用可能會導致高鉀血症(參見交互作用)。

5.4 實驗室檢測

針對本態性高血壓所做的臨床對照研究，服用 COZAAR 對各項標準檢驗參數罕有臨床上重要之影響；有 1.5%之病人發生高鉀血症(血清鉀 > 5.5 mEq/L)。而針對伴有蛋白尿的第二型糖尿病病人所作的臨床研究，服用 COZAAR 的病人有 9.9%發生高鉀血症，服用安慰劑的病人有 3.4%發生高鉀血症(參見注意事項之低血壓和電解質體液失平衡者)。極罕發生 ALT 上升，且通常停藥後即恢復正常。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕分級：D

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到傷害及死亡；故一旦測知懷孕後，應儘快停用 COZAAR。

雖然並無孕婦服用 COZAAR 之經驗，但動物試驗證實 losartan potassium 可導致胎兒及新生兒受害及死亡；其機轉一般相信為影響腎素 - 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 COZAAR，會增加其對胎兒之危險性。

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 COZAAR。

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 COZAAR。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 COZAAR 使用下的嬰兒有無發生低血壓、寡尿與高鉀血的情況。

6.2 哺乳

目前並未確知 losartan 是否會排入人類乳汁中，但因許多藥物均可排於人類乳汁，且因對哺乳嬰兒具有潛在之不良反應，故應權衡本藥對母親之重要性，來決定停止哺乳或停藥。

6.4 小兒

COZAAR 在年齡大於 1 個月至 16 歲患有高血壓的兒童年中已確立其降壓效果。COZAAR 治療孩童及成人已有充足且控制良好的臨床研究獲得證實，加上已發表用於兒童病人的文獻，皆可以支持 COZAAR 使用於此年齡層的病人。

每日一次 losartan (平均劑量約為 0.54-0.77 mg/kg) 的藥物動力學已在 50 位年齡大於 1 個月至小於 16 歲患有高血壓的兒童年上被研究。Losartan 在各年齡族群

皆會形成活性的代謝物。 Losartan 的藥物動力學及活性代謝物在研究的各年齡族群中大致相似並且和先前在成人的藥物動力學資料一致。

一臨床試驗包含 177 位年齡介於 6 至 16 歲患有高血壓的兒童年，體重 20 kg 以上和小於 50 kg 者每日一次給予 losartan 2.5、25 或 50 mg；體重 50kg 以上者一日給予 5、50 或 100 mg。Losartan 每日一次的投予劑量降低谷值血壓呈劑量相關性。在各次族群中(例如：年齡、青春分期、性別、種族)可觀察到 losartan 的劑量反應性。然而，在研究中所使用的最低劑量 2.5 mg 及 5 mg (相當於平均每日劑量 0.07 mg/kg)並未顯示一致的降血壓效果。在此試驗當中，一般而言耐受性良好。

若孩童病人可吞服錠劑，體重 20 kg 以上和小於 50 kg 者其建議劑量為 25 mg 每日一次，可增加至最大劑量為 50 mg 每日一次。體重 50 kg 以上者其起始劑量為 50 mg 每日一次，可增加至最大劑量為 100 mg 每日一次。

若小兒病人的血管內體液缺乏，此情況在投與 COZAAR 之前應先矯正。

小兒使用的副作用報告顯示和成人的情況相似。

COZAAR 並不建議用於新生兒以及腎絲球過濾率低於 30 mL/min/1.73m²、肝功能不全的兒童病人，因目前尚無這方面的研究資料。

曾在子宮內暴露在 COZAAR 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 losartan 之效果及安全性(safety profile)，不受年齡差異之影響。

6.6 肝功能不全

肝功能受損者

依藥物動力學資料證實肝硬化病人其血漿中 losartan 之濃度顯著增加；故對有肝功能受損病史之病人，須使用較低之劑量(參見用法用量)。

6.7 腎功能不全

腎功能受損者

由於抑制腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)，於較敏感的病人已有發生腎功能產生變化包括腎衰竭的報告，這些功能之改變可能在停止用藥後回復。

患有兩側腎動脈狹窄或入腎動脈單側狹窄之病人，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)增高之現象。相似的報告可見於服用 COZAAR 之病人，這些腎功能之改變也許可隨停止用藥而回復。

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

在臨床之藥物動力學試驗中，尚無具臨床意義之證據可確認 losartan 與 hydrochlorothiazide, digoxin, warfarin, cimetidine, phenobarbital, ketoconazole 及 erythromycin 之藥物交互作用。已有報導 rifampin 及 fluconazole 可降低 losartan 活性代謝物之濃度，這些交互作用所產生之臨床效應尚未被評估。

如同其他阻斷血管收縮素 II 或具相同功能的藥物，同時併用保鉀利尿劑(如 spironolactone, triamterene, amiloride)、鉀補充劑、含鉀代鹽或其他會增加血清鉀的藥物(如含 trimethoprim 成分藥品)可能會導致血清鉀濃度上升。

如同其它會影響鈉排出的藥品，鈣之排除能力可能會降低。因此，當鈣鹽和血管收縮素 II 接受體拮抗劑併用時，應該小心監測血清鈣。

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 接受體拮抗劑之降壓效果。

在某些接受非類固醇類抗發炎藥治療且腎功能不全(如老年病人或體液不足病人，包括正在接受利尿劑治療之病人)的病人，包括選擇性第二型環氧酶抑制劑，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，包括急性腎衰竭的可能性。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。COZAAR 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 COZAAR 和 aliskiren。腎功能不全(GFR <60 mL/min)的病人應避免併用 COZAAR 和 aliskiren。

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

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

針對高血壓所進行的對照臨床研究顯示，一般而言，COZAAR 之耐受性好，其副作用之本質通常是輕微且短暫的，並毋須停藥；報告指出 COZAAR 副作用之整體發生率與安慰劑相當。

在治療本態性高血壓之對照臨床試驗中，服用 COZAAR 組的病人發生頭暈是所有報導與藥物相關之副作用中，唯一發生率高於安慰劑組 1% 或 1% 以上者。此外與劑量有關之直立性低血壓其發生率低於 1%。偶有皮膚疹的報告，但其發生率在對照臨床研究中比安慰劑低。

在針對本態性高血壓所進行的雙盲對照臨床研究，當不考慮是否有藥物關連性時，服用 COZAAR 後，發生率 ≥ 1% 之不良反應如下表：

	COZAAR (n=2085)	安慰劑 (n=535)
全身性		
腹痛	1.7	1.7
無力/疲倦	3.8	3.9
胸痛	1.1	2.6
水腫/腫脹	1.7	1.9
心血管系統		
心悸	1.0	0.4
心跳過速	1.0	1.7
胃腸道系統		
腹瀉	1.9	1.9
消化不良	1.1	1.5
噁心	1.8	2.8
肌肉骨骼系統		
背痛	1.6	1.1
肌肉痙攣	1.0	1.1
神經精神系統		
頭暈	4.1	2.4
頭痛	14.1	17.2
失眠	1.1	0.7
呼吸系統		
咳嗽	3.1	2.6
鼻塞	1.3	1.1
咽喉炎	1.5	2.6
鼻竇疾病	1.0	1.3
上呼吸道感染	6.5	5.6

一項針對伴有蛋白尿之第二型糖尿病病人所進行的臨床研究顯示，一般而言，COZAAR 具有良好之耐受性。常見因服用本藥物引起的副作用為無力/疲倦、頭暈、低血壓、高鉀血症(參見注意事項之低血壓和電解質體液失平衡)。

以下為上市後曾發生之副作用報告：

過敏性反應(Hypersensitivity)

過敏反應(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、咽喉及/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使用其他藥物包括 ACE 抑制劑治療而發生血管水腫的情形。使用 losartan 曾有少數發生血管炎，包括 Henoch-Schoenlein 氏紫斑(Henoch-Schoenlein purpura)的報導。

胃腸系統

肝炎(罕見)、肝功能異常、嘔吐。

全身與投藥部位異常

不舒服。

血液方面

貧血、血小板減少症(罕見)。

骨骼肌系統

肌痛、關節痛。

神經系統 / 精神方面

偏頭痛、味覺異常。

生殖系統與乳房異常

勃起障礙/陽痿。

呼吸系統

咳嗽。

皮膚

蕁麻疹、搔癢症、紅皮症、光敏感性。

9. 過量

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。假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排除。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

COZAAR® (losartan potassium)是血管收縮素 II (angiotensin II)接受體(AT₁型 receptor)之拮抗劑，為新類型中的第一個抗高血壓藥物。同時，COZAAR 對於伴有蛋白尿之第二型糖尿病病人(type 2 diabetic patients)具有腎臟保護作用。

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。

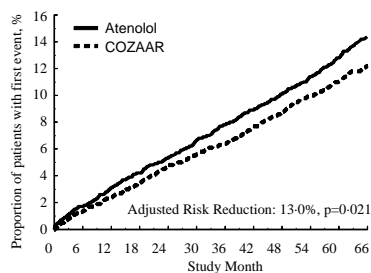
12. 臨床試驗資料

LIFE 試驗

LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)試驗乃是一項針對 9193 位 55 至 80 歲(平均 67 歲)且經心電圖證實併有左心室肥大之高血壓病人所進行的大型、多中心、跨國、隨機、三盲、活性藥物對照研究。在基礎期所收納的病人中，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 COZAAR 除了控制血壓(在此係檢測谷值血壓)的效益之外，還具有心血管保護作用，並和 atenolol 作比較。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 COZAAR 50 mg 或 atenolol 50 mg 的治療。若病人未達目標血壓(<140/90 mmHg)，則先加入 hydrochlorothiazide (12.5 mg)，如有需要，再將 COZAAR 或 atenolol 的劑量提高至每日一次 100mg。必要時，亦可在療程中添加其它抗高血壓藥物(例如，將 hydrochlorothiazide 的劑量提高至 25 mg，或加入其它的利尿劑、鈣離子阻斷劑、 α 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 β 阻斷劑)，以使病人達到目標血壓。

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。

此項研究的主要臨床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疾病引起的死亡、中風及心肌梗塞之綜合發生率的降低程度。和 atenolol 相比較其結果顯示，接受 COZAAR 治療可使病人發生主要綜合試驗終點的風險降低 13% (p=0.021) (參見圖一)。



圖一. Kaplan-Meier 針對 COZAAR 治療組與 atenolol 治療組中的主要綜合指標(心血管疾病所引起的死亡、中風或心肌梗塞)進行評估的結果，乃依據基礎期的 Framingham 風險分數及心電圖所顯示的左心室肥大程度予以校正。

相對於 atenolol，接受 COZAAR 治療可使中風風險降低 25% (p=0.001)。心血管疾病所引起的死亡及心肌梗塞的發生率在這兩個治療組間並無明顯差異。

COZAAR 對綜合主要指標的影響似乎並不僅止於其血壓控制效益(參見下表)。

LIFE 研究之主要指標						
結果	COZAAR (N=4605) n (%)	發生率*	Atenolol (N=4588) n (%)	發生率*	風險降低 程度**	P 值
主要綜合指標	508 (11%)	23.8	588 (13%)	27.9	13%	0.021
主要綜合指標的要素						
心血管疾病所引起 的死亡	204 (4%)	9.2	234 (5%)	10.6	11%	0.206
中風	232 (5%)	10.8	309 (7%)	14.5	25%	0.001
心肌梗塞	198 (4%)	9.2	188 (4%)	8.7	-7%	0.491

*每 1000 個追蹤病人年數(patient-year)；

**已依據基礎期的 Framingham 風險分數及心電圖檢測左心室肥大的程度予以校正

LIFE 試驗的其它臨床指標包括：總死亡率、因心臟衰竭或心絞痛而住院治療、冠狀動脈或週邊血管繞道手術、以及可復甦的心跳停止。這些臨床指標的發生率在兩個治療組間並無明顯差異。在左心室肥大的心電圖指數方面，接受 COZAAR 治療之病人其降低程度明顯大於使用 atenolol 的病人。

研究人員並針對有糖尿病(n=1195)或獨立性收縮期高血壓(ISH)(n=1326)基礎病史的子群病人比較 COZAAR 和 atenolol 對心血管罹病率及死亡率的影響。從主要綜合指標來看，在這些子群病人中所出現的治療結果和 COZAAR 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)，而獨立性收縮期高血壓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觀察的結果，降低中風風險也是在糖尿病或獨立性收縮期高血壓病人中所出現之治療效益的重要促成因素之一。

種族：LIFE 的研究結果顯示，COZAAR 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，但這兩種藥物都可有效地降低黑人病人的血壓。在 LIFE 研究中，針對主要臨床指標(心血管疾病所引起的死亡、中風及心肌梗塞的綜合發生率)進行評估的結果顯示，和 atenolol 相比較，COZAAR 可降低併有左心室肥大之非黑人高血壓病人(n=8660)發生心血管疾病和因心血管疾病而死亡的風險(p=0.003)。不過，在這項研究中，使用 atenolol 治療之黑人病人發生主要綜合指標的風險則要比使用 COZAAR 治療的黑人病人低(p=0.03)。在黑人子群病人中(n=533；佔 LIFE 研究受試病人的 6%)，263 位使用 atenolol 治療的病人中有 29 位發生主要指標事件(11%，每 1000 個病人年有 25.9 例)，270 位使用 COZAAR 治療的病人中有 46 位發生主要指標事件(17%，每 1000 個病人年有 41.8 例)。

在這項研究中，受試者大致對 COZAAR 的耐受性良好，而且，COZAAR 的耐受性也比 atenolol 優越，這點可由其因發生副作用而退出研究的病人比例明顯較低獲得證實。

RENAAL 試驗

The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonists Losartan (RENAAL)試驗乃是一項在世界各地針對 1513 位併有或未併有高血壓且併有蛋白尿之第二型糖尿病病人(其中有 751 位使用 COZAAR 治療)所進行的大型、多中心、隨機、安慰劑對照性雙盲研究。這項研究的目標是為了證實 COZAAR 除了控制血壓的效益之外，還具有保護腎臟的作用。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控制效果。併有蛋白尿且血清肌酸酐濃度為 1.3-3.0 mg/dL 的病人在隨機分組後，分別接受每日一次 COZAAR 50 mg (依血壓反應調整劑量)或安慰劑(同時使用除了 ACE 抑制劑與血管收縮素 II 拮抗劑以外的傳統抗高血壓藥物)的治療。研究人員依指示將研究藥物的劑量在適當的情況下調整至每日一次 100 mg；結果有 72% 的病人在大部份的研究藥物使用期間都使用每日 100 mg 的劑量。兩個治療組都可視需要添加其它抗高血壓藥物(利尿劑、鈣離子阻斷劑、 α 或 β 阻斷劑以及中樞神經作用劑)。病人的追蹤時間最長達 4.6 年(平均為 3.4 年)。

此項研究的主要試驗終點乃是由血清肌酸酐濃度升高為兩倍、末期腎病(必須接受洗腎或器官移植)及死亡等事件所構成的綜合試驗終點。結果顯示，和安慰劑(359 例)相比較，接受 COZAAR 治療(327 例)可使病人發生主要綜合試驗終點事件的風險降低 16.1% (p=0.022)。針對下列這些個別或混合的主要試驗終點進行分析的結果也顯示，COZAAR 治療組中的風險程度有明顯降低的現象：血清肌酸酐濃度升高為兩倍的風險降低了 25.3% (p=0.006)；發生末期腎病的風險降低了 28.6% (p=0.002)；發生末期腎病或死亡的風險降低了 19.9% (p=0.009)；血清肌酸酐濃度升高為兩倍或發生末期腎病的風險降低了 21.0% (p=0.010)。所有導因之死亡事件的發生率在這兩個治療組間並無明顯差異。

這項研究的次要試驗終點為：蛋白尿的變化；腎病進展速度；以及心血管罹病率和死亡率的綜合評估結果(因心臟衰竭而住院治療、心肌梗塞、血管繞道手術、中風、因不穩定型心絞痛而住院治療、或因心血管疾病而死亡)。結果顯示，COZAAR 治療組中的蛋白尿程度平均降低了 34.3% (p<0.001)。從血清肌酸酐濃度

之倒數的評估結果來看，接受 COZAAR 治療可使此研究之長期治療階段中的腎功能下降速率降低 13.9%， $p=0.003$ （下降速率的中位數為 18.5%， $p=0.01$ ）。在探討心血管罹病率和死亡率的綜合試驗終點方面，COZAAR 治療組(247 例)與安慰劑組(268 例)間並無明顯差異，但此項研究的統計效力並不足以確認這項結果。

在這項研究中，受試者一般都可充分耐受 COZAAR 的作用，且其因發生副作用而退出研究的病人比例也和安慰劑組相當。

ELITE I 與 ELITE II 試驗

針對心臟衰竭(NYHA Class II-IV)病人($n=722$)所進行為期 48 週的 ELITE 試驗顯示，持續性腎功能障礙此項主要試驗終點在接受 COZAAR 或 captopril 治療，其兩者之間並無任何差異。在 ELITE 研究中，COZAAR 降低死亡風險的效益比 captopril 優越，但這項意外發現並未在下列具決定性的 ELITE II 存活研究中獲得確認。

在一項設計目的為於心臟衰竭病人中評估死亡率(ELITE II)的試驗，研究人員針對每日一次 COZAAR 50mg（起始劑量由每日一次 12.5mg，逐漸調整至每日一次 25mg 及 50 mg）與每日三次 captopril 50 mg（起始劑量由每日三次 12.5mg，逐漸調整至每日三次 25 mg 及 50 mg）的效果進行比較。在這項研究中($n=3,152$)，研究人員對心臟衰竭(NYHA Class II-IV)病人進行了持續將近兩年的追蹤(追蹤時間之中位數為 1.5 年)，藉以評估 COZAAR 降低總死亡率的效果是否優於 captopril。主要試驗終點顯示，在降低總死亡率的效果方面，COZAAR 與 captopril 間並無統計學上明顯的差異(COZAAR 的降低效果為 17.7%，captopril 則為 15.9%， $p=0.16$)。次要試驗終點顯示，在降低心臟猝死及(或)可復甦之心跳停止的發生率方面，兩者並無統計學上明顯的差異(COZAAR 的降低效果為 9.0%，captopril 則為 7.3%， $p=0.08$)。探討所有導因之死亡及(或)所有導因之住院治療的第三指標顯示，COZAAR 與 captopril 間並無統計學上明顯的差異(COZAAR 的降低效果為 47.7%，captopril 則為 44.9%， $p=0.18$)。整體而言，其它探討罹病率及死亡率的試驗終點，包括 NYHA 分級的改善效果，這兩個治療組間也沒有明顯的差異。

在這兩項針對心臟衰竭病人所進行的對照性臨床試驗中，受試者大致都可充分耐受 COZAAR 的作用，而且，COZAAR 的耐受性也比 captopril 優越，因為其因發生副作用而退出研究的病人比例明顯較低，咳嗽的發生率也明顯較低。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000 粒鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包装所示。

13.3 儲存條件

於室溫 30°C 以下儲存。

15. 其他

S-WPC-OG0954-T-102021

OG0954-TWN-2015-011910

製造廠

可悅您膜衣錠 50 毫克

製造廠：ORGANON PHARMA (UK) LIMITED

廠址：Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23, 3JU, U.K.

分包裝廠：PT. Organon Pharma Indonesia Tbk.

廠址：Jl. Raya Pandaan Km 48, Pandaan, Pasuruan, Jawa Timur, Indonesia

可悅您膜衣錠 100 毫克

製造廠：ORGANON PHARMA (UK) LIMITED

廠址：Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE23, 3JU, U.K.

委託分包裝廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

廠址：新竹縣湖口鄉光復北路 45 號

藥 商：荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司

地 址：台北市信義區基隆路一段 206 號 20 樓