

NOVARTIS

得安穩 Diovan 膜衣錠 40 毫克 Film-Coated Tablets 40 mg 衛署藥輸字第 024645 號

得安穩 Diovan 膜衣錠 80 毫克 Film-Coated Tablets 80 mg 衛署藥輸字第 023373 號

得安穩 Diovan 膜衣錠 160 毫克 Film-Coated Tablets 160 mg 衛署藥輸字第 023374 號

得安穩 Diovan 膜衣錠 320 毫克 Film-Coated Tablets 320 mg 衛署藥輸字第 024655 號

angiotensin II 拮抗劑 (Valsartan)

【描述與成份】
主成分：(S)-N-valeryl-N-[(2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl)methyl]-valine (INN = Valsartan)。每錠含 40mg、80mg、160mg 或 320mg 的 Valsartan。
Diovan 40mg：黃色、橢圓形、於一邊刻劃條紋、雙面微凸，邊緣有斜截面、一面印有 DO 而另一面則印有 NVR。40mg 之刻痕可等分產品劑量。
Diovan 80mg：淡紅色、圓形、於一邊刻劃條紋、雙面微凸、邊緣有斜截面、一面印有 DV 而另一面則印有 NVR（無刻痕或單面刻痕則依不同國家而定）。
Diovan 160mg：橘灰色、橢圓形、於一邊刻劃條紋、凸面、一面印有 DX/DX 而另一面則印有 NVR（無刻痕或單面刻痕則依不同國家而定）。
Diovan 320mg：深紫灰色、橢圓形、邊緣有斜截面、一面印有 DXL 而另一面則印有 NVR。
上述劑型劑量產品並非在所有國家均有上市。
80mg、160mg 及 320mg 之刻痕僅供便於剝開使之易於吞嚥，非用於等分產品劑量。

【適應症】
高血壓、心衰竭 (NYHA 二到四級)、心肌梗塞後左心室功能異常。
說明
高血壓
治療成人和 6-18 歲的兒童或青少年高血壓。
心衰竭 (NYHA 二到四級)
心衰竭 (NYHA 二到四級) 病人，此類病人為已接受常用傳統之藥物治療如：利尿劑、毛地黃強心劑、以及血管收縮素轉化酶 (ACE) 阻斷劑或乙型接受體阻斷劑兩種藥物之其中一種（而非兩種併用）。並非強迫性地要求使用以上任一藥物的標準治療。
Diovan 可以改善這些病人的罹病率，主要是藉由降低心衰竭病人之住院率。Diovan 同時也顯示有減緩心衰竭病程進展，改善 NYHA 功能分級、心搏出率、心衰竭症狀和提昇生活品質（請見“臨床藥理學-藥物動力學”）。
心肌梗塞後左心室功能異常

Diovan 用於心肌梗塞後臨床上呈穩定狀態，但已產生徵候、症狀或以 X-光證明有左心室衰竭和/或左心室收縮功能不全的病人，改善病人的存活率（請見“臨床藥理學-藥效學”）。

【用法、用量】
本藥須由醫師處方使用。
成人
高血壓
本藥建議使用劑量為（每天一次，每次 80mg 或 160mg），不論種族、年齡、性別。開始治療後在兩週內即可見到實質的降壓療效，而在用藥四週後可發揮最大療效。對血壓無法充分控制的病人，則可增加劑量至每日 320mg，或是可併用利尿劑。於治療中加入利尿劑所造成的效果大於將劑量增加至 80mg 以上。
Diovan 可與其他抗高血壓藥一起使用。
心衰竭
Diovan 建議的起始劑量是一天兩次，每次 40mg。在病人所能容許的範圍內，劑量可增高至每次 80mg，最高可達 160mg，一天兩次。但在併用利尿劑的情況下，須考量減少 Diovan 的劑量。臨床試驗中，分次給藥的單日最高劑量可達 320mg。
針對心衰竭病人所作的評估應包括腎功能檢測。

Diovan 建議的起始劑量是一天兩次，每次 40mg。在病人所能容許的範圍內，劑量可增高至每次 80mg，最高可達 160mg，一天兩次。但在併用利尿劑的情況下，須考量減少 Diovan 的劑量。臨床試驗中，分次給藥的單日最高劑量可達 320mg。
針對心衰竭病人所作的評估應包括腎功能檢測。
心肌梗塞

本藥可儘早於心肌梗塞 12 小時後即開始進行治療。以 20mg 每日兩次的初步劑量治療之後，在往後的數週期間 Valsartan 的治療可提高劑量至 40mg、80mg，以及 160mg 每日兩次。起始劑量可利用 40mg 錠劑切割成半。最高標的劑量為每日給予 160mg 兩次。通常建議病人從治療開始後兩週先達到每日給予 80mg 兩次之劑量，視提高劑量過程中病人對 Valsartan 的忍受性，三個月後再達到最高標的劑量。若出現低血壓或腎功能障礙，則必需考慮降低投藥劑量。
Valsartan 可用於正進行其他藥物治療之心肌梗塞後的病人，例如血栓溶解劑、阿司匹靈、β-阻斷劑，以及 Statins。
評估心肌梗塞病人時，須對其腎臟功能進行評估。

【所有適應症之注意事項】
對腎功能不全的病人，或非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全病人，不需要考慮調整劑量。
特殊族群
小兒族群（小兒高血壓）
6-18 歲的兒童 / 青少年
對於體重未滿 35 kg 的兒童，初始劑量為 40 mg 錠劑，每日一次；對於體重滿 35 kg 以上的兒童，初始劑量為 80 mg，每日一次。劑量的調整應根據血壓反應而定。有關臨床試驗中所使用的最大劑量，請參閱以下表格。目前尚未以高於表中所列的劑量進行研究，因此不建議使用。

體重	臨床試驗中最高劑量
≥ 18 kg to <35 kg	80 mg
≥ 35 kg to < 80 kg	160 mg
≥ 80 kg to ≤ 160 kg	320 mg

未滿 6 歲的兒童
有關目前已取得的相關資料，請見“藥物不良反應、臨床藥理學與臨床研究”。然而，迄今尚未確立 Diovan 用於未滿 6 歲兒童的安全性與療效。
兒童心臟衰竭與近期發生的心肌梗塞

由於缺乏相關的安全性與療效資料，故不建議將 Diovan 用於治療兒童與未滿 18 歲青少年的心臟衰竭或近期發生的心肌梗塞。

服藥方法
膜衣錠：得安穩可於用餐前後且應搭配開水服用。

【禁忌】
已知對 Diovan 中任何成份過敏者及孕婦（請見“懷孕、授乳及具生育能力的女性與男性”）。
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)。

【注意事項 / 警語】
鈉離子及 / 或體液缺乏之病人
對於嚴重鈉離子及 / 或體液缺乏之病人，如已服用高劑量利尿劑者，在剛開始接受 Diovan 治療時，有少數人會產生症狀性之低血壓，因此接受 Diovan 治療前應先校正鈉離子及 / 或體液缺乏情形，例如減低利尿劑的使用劑量。
若發生低血壓時，應使病人仰臥，並視需要靜脈輸注生理食鹽水，待血壓穩定後可繼續接受 Diovan 的治療。
腎動脈狹窄之病人
對 12 位患有由單邊腎動脈狹窄造成的腎性高血壓之病人短期投予 Diovan 後，對病人之腎血流動力情況、血清肌酸酐 (Creatinine) 值或血中尿素氮值 (BUN) 皆無明顯改變。然而，由於對於患有單邊或雙邊腎動脈狹窄的病人來說，服用其他會影響腎素－血管收縮素－醛固酮系統 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System; RAAS) 的藥品，可能會引起血清肌酸酐值或血中尿素氮值增加，故建議對此類病人應做此兩者的監測。
腎功能不全之病人
對腎功能不全病人不需要調整劑量。然而對於重度腎功能不全者（肌酸酐清除率<10 ml/min）則尚未有證據證實其使用之安全性，故此類病人使用此藥需謹慎。
避免併用 aliskiren 與 Diovan 於中度腎功能不全的病人 (GFR<60ml/min)。

肝功能不全之病人
對肝功能不全的病人不須調整劑量。
Valsartan 絕大部分會以原型藥由膽汁中排除，因此，有膽道障礙的病人使用本藥會發現有較低的 Valsartan 廓清率（請見“臨床藥理學-藥物動力學”），故此類病人使用此藥需相當謹慎。
心臟衰竭 / 心肌梗塞之病人
心臟衰竭或心肌梗塞病人使用 Diovan 通常會造成某種程度的血壓降低，但若配合投藥指示並不易造成持續性的低血壓症狀，故不需停止 Diovan 的治療。
需留心服藥初期心臟衰竭或心肌梗塞病人的反應（請見“用法用量”）。
因為藥理作用抑制了腎素－血管收縮素－醛固酮系統 (RAAS)，所以可以預期在某些病人身上會發現腎臟功能的改變。嚴重心衰竭病人的腎功能需要依賴腎素－血管收縮素－醛固酮系統 (RAAS)，因此以血管收縮素轉化酶 (ACE) 阻斷劑或血管收縮素接受器拮抗劑來治療此類病人可能與導尿及 / 或尿毒症的發生有關，且在極少的例子會出現急性腎衰竭，甚至死亡。
針對心衰竭或心肌梗塞病人所作的評估應包括腎功能檢測。
對於心衰竭病人採用合併血管收縮素轉化酶 (ACE) 阻斷劑，乙型接受體阻斷劑 (beta-blocker) 及 Valsartan 的三合一療法時必須小心觀察（請見“藥動學”）。

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) 阻斷劑，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 Diovan，並且不再再次施用。

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。
兒童族群
腎功能受損的病人

目前尚未對腎絲球過濾率 < 30 mL/min/1.73 m² 以及接受透析的兒童病人進行研究，因此，valsartan 不建議使用於此類病人。無需針對腎絲球過濾率 > 30 mL/min/1.73 m² 的兒童病人調整劑量（見“臨床藥理學-藥物動力學”）。進行 valsartan 治療期間，應密切監測腎功能與血清鉀離子濃度。若於 valsartan 用藥時若存在其他狀況（如：發燒、脫水等）可能損壞腎功能，更應特別小心。

肝功能受損的病人
如同成人病人，對膽管阻塞的兒童病人使用 valsartan 時，應特別小心（見“臨床藥理學-藥動學”）。Diovan 用於較輕至中度肝功能受損兒童病人的臨床經驗尚不足。對於這些病人，valsartan 的劑量不應超過每日 80mg。

【藥物不良反應】
在針對高血壓病人的對照性臨床試驗中，不良反應的整體發生率與安慰劑對照組相當，且與 valsartan 的藥理學特性一致。不良反應的發生率與病人使用劑量、治療時間無關，並且顯示與用藥者的性別、年齡、種族無關。
表一按照系統器官分類列出臨床試驗中被判定有因果關係之不良反應、上市後經驗以及實驗室檢查發現的不良反應。
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 (≥ 1/10)、常見 (≥ 1/100, <1/10)、少見 (≥ 1/1000, < 1/100)、罕見 (≥ 1/10000, < 1/1000)、極罕見 (< 1/10000)，包括獨立案例。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。
關於上市後經驗以及實驗室檢查發現的不良反應，不適用於任何不良反應頻率，因此歸類為「未知」頻率。

血液及淋巴系統異常	
血紅素減少、血容比下降、嗜中性白血球減少症、血小板減少症	未知
免疫系統疾病	
過敏反應（包括血清病）	未知
代謝及營養異常	
血清鉀增加	未知
耳及內耳失調	
眩暈	少見
血管性疾病	
血管炎	未知
呼吸、胸部及縱膈異常	
咳嗽	少見
胃腸道異常	
腹部疼痛	少見

肝膽失調	
肝功能指數升高（包括血清膽紅素增加）	未知
皮膚和皮下組織疾病	
血管水腫、皮炎皰瘡、紅疹、瘙癢	未知
肌肉骨骼、結締組織異常	
肌痛	未知
腎臟及泌尿系統異常	
腎臟衰竭和腎功能不全、血清肌酸酐值升高	未知
全身性的疾病與注射部位的症狀	
疲勞	少見

若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾在高血壓病人的臨床試驗中觀察到：關節痛、無力、背痛、腹瀉、暈眩、頭痛、失眠、性慾減退、噁心、水腫、咽喉炎、鼻炎、實炎、上呼吸道感染、病毒感染。

兒童族群（高血壓）
已有兩項隨機、雙盲臨床試驗在 561 位年齡 6 至 18 歲的兒童病人中，評估 valsartan 的降血壓作用。相較於先前通曉的成人病人資料，年齡 6 至 18 歲兒童病人的安全性資料並未於不良反應的類型、次數與嚴重性方面表現出相關差異。
在針對年齡 6 至 16 歲兒童病人所進行的神經認知與發展評估中，並未顯示接受 Diovan 治療達一年會發生具臨床相關性的不良影響。
曾針對 90 位年齡 1 至 6 歲的兒童進行一項雙盲隨機試驗，並於隨後進行另一項一年開放性延伸試驗，期間觀察到兩例死亡以及肝臟轉胺酶顯著增加的零星病例。第二項試驗中有 75 位年齡 1 至 6 歲的兒童接受隨機分配，結果在一年開放性延伸試驗期間並未發現死亡案例，另有一件肝臟轉胺酶顯著增加的病例。這些病例均發生於患有重大共病的族群中，與 Diovan 之間的因果關係尚未確立。
曾在同時患有慢性腎臟疾病的 6 至 18 歲兒童與青少年身上觀察到高血鉀症。

心肌梗塞後及 / 或心臟衰竭
在針對心肌梗塞後及 / 或心臟衰竭病人的對照性臨床試驗中所觀察到的安全性數據，與高血壓病人的整體安全性數據有所不同。這可能與病人的本身潛在疾病有關。表二列出心肌梗塞後及 / 或心衰竭病人發生的藥品不良反應：

血液及淋巴系統異常	
血小板減少症	未知
免疫系統疾病	
過敏反應（包括血清病）	未知
代謝及營養異常	
高血鉀症 ^a	少見
神經系統異常	
暈眩、姿勢性暈眩	常見
暈厥、頭痛	少見
耳及內耳失調	
眩暈	少見
心臟異常	

心臟衰竭	
血管性疾病	
低血壓、姿勢性低血壓	常見
血管炎	未知
呼吸、胸部及縱膈異常	
咳嗽	少見
胃腸道異常	
噁心、腹瀉	少見
肝膽失調	
肝功能指數升高	未知
皮膚和皮下組織疾病	
血管性水腫	少見
皮炎皰瘡、紅疹、瘙癢	未知
肌肉骨骼、結締組織異常	
肌痛	未知
腎臟及泌尿系統異常	
腎臟衰竭與腎功能不全	常見
急性腎臟衰竭、血清肌酸酐值升高	少見
血中尿素氮值增加	未知
全身性的疾病與注射部位的症狀	
衰弱、疲勞	少見

[#]血清鉀增加（頻率未知）於上市後報告中報告

若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾心肌梗塞後及 / 或心衰竭病人的臨床試驗中觀察到：關節痛、腹痛、背痛、失眠、性慾減退、嗜中性白血球減少症、水腫、咽喉炎、鼻炎、實炎、上呼吸道感染、病毒感染。

【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。
在第 2 型糖尿病病人中禁止將 aliskiren 與 ARBs（包括 Diovan），或 ACEIs 併用（見“禁忌症”）。
鉀：同時使用保鉀利尿劑（如：spironolactone, triamterene, amiloride），鉀離子補充劑，其他含鉀離子之代鹽類，或其他可能提高鉀離子濃度的藥物（如：肝素）可能會使病人體內血清鉀離子濃度及心衰竭病人的血清肌酸酐值升高。若有必要同時使用這些藥物，應監測其血清鉀離子。
包括選擇性環氧化酶 -2 抑制劑 (COX-2 抑制劑) 在內的非類固醇發炎抑制劑 (NSAID)：血管收縮素 II 受體拮抗劑與 NSAID 併用時，其降壓效果可能會減弱。此外，對於體液缺乏（包括接受利尿劑治療者）或腎功能受損的老年病人，併用血管收縮素 II 受體拮抗劑與 NSAID 可能會增加腎臟功能惡化的風險。因此，針對併用得安穩與 NSAID 的病人，建議應在治療開始或治療調整時進行腎功能監測。
鏷：當鏷與 ACE 抑制劑或 ARBs（包括 Diovan）合併使用時曾有血漿中鏷離子濃度可逆性地增加並產生毒性的

