

那寶穩 膜衣錠 50/12.5 毫克

Losa&Hydro F.C. Tablets 50/12.5mg "CYH"

網號：E254

(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。

作用機轉 (依文獻記載)

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 AT₁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 AT₂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 與其主要的活性代謝物對 AT₁接受體並未顯出有任何活性作用(partial agonist),且對 AT₁接受體之親和性比 AT₂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 AT₁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。

適應症：

高血壓

說明：

(losartan potassium and hydrochlorothiazide)用於治療適合採用合併療法之高血壓病患。

用法和用量：本藥須由醫師處方使用

(losartan potassium and hydrochlorothiazide)一般的起始劑量和維持劑量是每日一次,每次一錠之(losartan potassium and hydrochlorothiazide)。對(losartan potassium and hydrochlorothiazide)反應不佳的病患,可以調高劑量至每日一次,每次二錠之(losartan potassium and hydrochlorothiazide)。最大劑量為每日一次,每次二錠之(losartan potassium and hydrochlorothiazide)。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。

(losartan potassium and hydrochlorothiazide)不可以一開始就使用在血管內容積不足之病患(例如以高劑量利尿劑治療之患者)。

(losartan potassium and hydrochlorothiazide)不建議使用在嚴重腎功能受損(肌酸酐廓清率 ≤30 mL/min)或肝功能受損之病患。

老年病患無須調整(losartan potassium and hydrochlorothiazide)之起始劑量。

(losartan potassium and hydrochlorothiazide)可以併用其他抗高血壓藥物。(losartan potassium and hydrochlorothiazide)可空腹服用或與食物併用。

1、禁忌症：

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

2、警語及注意事項：

雙重阻斷腎素-血管昇壓素-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,應密切監測患者之腎+A12 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。

3、交互作用：

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。

禁忌 (依文獻記載)

(losartan potassium and hydrochlorothiazide)禁用於：

- 對本品中任何成分過敏之病患。
- 無尿症病患。
- 對其他 sulfonamide 衍生物過敏之病患。

注意事項 (依文獻記載)

Losartan-Hydrochlorothiazide 的複方製劑

過敏性反應：血管水腫(參見副作用)。

肝功能及腎功能受損者

(losartan potassium and hydrochlorothiazide)不建議使用在肝功能受損或嚴重腎功能受損(肌酸酐廓清率 ≤30 mL/min)之病患(參見用法和用量)。

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

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,在較敏感的患者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患,服用其他影響腎素-血管收縮素系統之藥物時,可能會發生血中尿酸及血清肌酸酐(creatinine)升高之現象。相似

的報告可見於服用 losartan 之患者;這些腎功能之改變可能在停藥後回復。

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,在一些病患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。對於這類病患必須在適當期間內定期檢測血清電解質。

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(參見藥物交互作用)。

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。

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。

懷孕 (依文獻記載)

若於懷孕第二期及第三期時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甚至死亡;故一旦測知懷孕後,必須儘快停用(losartan 50 毫克 / hydrochlorothiazide 12.5 毫克)。

雖然並無孕婦服用(losartan potassium and hydrochlorothiazide)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(losartan potassium and hydrochlorothiazide),會增加對胎兒之危險性。

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。

授乳婦女 (依文獻記載)

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。

兒科使用 (依文獻記載)

對兒童之安全性及有效性尚未確立。

用於老年患者 (依文獻記載)

臨床研究顯示,(losartan 50 毫克 / hydrochlorothiazide 12.5 毫克)之療效及安全性在年長病患(≥65 歲)和較年輕病患(<65 歲)之間並無臨床上重要的差異。

藥物交互作用 (依文獻記載)

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 flucanazole 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)、鉀補充劑或含鉀的代鹽製劑可能會導致血鉀升高。

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

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:年長病患或包括以利尿劑治療之血管內容積不足之病患)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。

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)-可能降低病患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。

非類固醇類抗發炎藥,包括選擇性第二型環氧酶抑制劑-使用非類固醇類抗發炎止痛劑,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:年長病患或包括以利尿劑治療之血管內容積不足之病患)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

外注意。

藥物實驗室檢交互作用 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（參見注意事項）。

有文獻報告指出，患有動脈粥樣硬化疾病、心衰竭或末期器官損壞的糖尿病患者，若雙重阻斷其腎素-血管收縮素-醛固酮系統（dual blockade of rennin-angiotensin-aldosterone system），出現低血壓、暈厥、高血鉀症及腎功能的改變（包括急性腎衰竭）的機率會高於使用腎素-血管收縮素-醛固酮系統的單一製劑。雙重阻斷（例如，血管收縮素 II 接受體拮抗劑加上血管收縮素轉化酶抑制劑）應僅用於嚴密監測腎功能的特定個別患者。

警語：（依文獻記載）

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。

副作用（依文獻記載）

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的 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組等於 1% 或大於 1% 的不良反應。

在一個針對左心室肥大之高血壓患者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(losartan potassium and hydrochlorothiazide)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：

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、心悸過速。

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(包括肺炎及肺水腫)。

腸胃異常：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)。

肝臟異常：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)病患發生橫紋肌溶解症(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 曾有高血鉀症(hyperkalemia)、低血鈉症(hyponatremia)的報告。

實驗室檢驗值（依文獻記載）

在對照臨床試驗中，服用(losartan potassium and hydrochlorothiazide)對各項標準檢驗參數罕有臨床上重要之影響。有 0.7% 之患者發生高血鉀症（血清鉀 > 5.5 mEq/L），但在這些試驗中，不需要因為高血鉀症而停藥。罕有發生 ALT 上升，而且停藥後通常可恢復正常。

藥物過量（依文獻記載）

並未有處理(losartan potassium and hydrochlorothiazide)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(losartan potassium and hydrochlorothiazide)，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

過量時最常見的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。

臨床研究（依文獻記載）

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患者所進行的隨機、三盲、活性藥物對照研究。在基礎期所收錄的患者中，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。患者在隨機分組後，分別接受每日一次 losartan 50 毫克或 atenolol 50 毫克的治療。若患者未達目標血壓 (<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、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)，以使患者達到目標血壓。為了設法控制血壓，LIFE 研究的兩個治療組中的病患在使用研究藥物時，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患比例也彼此相當。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及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 治療可使患者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)基礎病史的子群病患中，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；糖尿病患者中的風險程度降低了 24% (p=0.03)，而 ISH 患者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 患者中所出現之治療效益的重要促成因素之一。就併有左心室肥大之高血壓患者而言，(losartan 50 毫克 / hydrochlorothiazide 12.5 毫克)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患者的適當替代用藥。

種族：在 LIFE 研究中，使用 atenolol 治療之黑人病患(n=263)發生主要綜合試驗終點事件的風險要比使用 losartan 治療的黑人病患(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患。

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患比例明顯較低而可得證。

儲存方式

於室溫 15-30°C 下儲存。避免光線照射。

包裝

2-1000 錠型膠瓶裝、鋁箔盒裝。

賦形劑：

Starch 1500

Avicel 101 (= Microcrystalline cellulose)

Lactose

Polyvinyl pyrrolidone (K-30)

Magnesium stearate

H.P.M.C. (6 cps) (= Hydroxypropylmethyl cellulose 6 cps)

Titanium dioxide

Color yellow 10 Al-lake

Alcohol 95% (不殘留於最終產品)

Water purified (不殘留於最終產品)

委託者



中國裕民健康事業股份有限公司
Chung Hua Yuh-Kang Healthcare Co., Ltd.
總公司：臺北市中正區襄陽路23號8樓

製造廠



中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口182-1號