

壓寧悅膜衣錠 50/12.5 毫克
Hysartan F.C. Tablets 50/12.5mg
(Losartan potassium and Hydrochlorothiazide)

壓寧悅 (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。

主成分

壓寧悅膜衣錠 50/12.5 毫克每錠含：

Losartan potassium 50mg

Hydrochlorothiazide 12.5mg

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成份。

Angiotensin II 亦能刺激腎上腺皮值分泌 aldosterone。

Losartan 及主要的活性代謝物藉由選擇性阻斷 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 與其主要之活性代謝物對 AT1 接受體並未顯示出有任何活性作用 (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《依文獻記載》：用於治療適合採用合併療法之高血壓病患。

用法和用量《依文獻記載》

本藥需由醫師處方使用

本藥一般的起始劑量和維持劑量是每日一次, 每次一錠之壓寧悅膜衣錠 50/12.5 毫克 (Losartan potassium 50 毫克 / Hydrochlorothiazide 12.5 毫克)。對壓寧悅膜衣錠 50/12.5 毫克反應不佳的病患, 可以調高劑量至每日一次, 每次二錠之壓寧悅膜衣錠 50/12.5 毫克。最大劑量為每日一次, 每次二錠之壓寧悅膜衣錠 50/12.5 毫克。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。本藥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)。

本藥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。

老年病患無須調整本藥之起始劑量。每日一次, 每次二錠之本藥不可作為老年病患之起始治療。

本藥可以併用其他抗高血壓藥物。

本藥可空腹服用或與食物併用。

禁忌《依文獻記載》

Losartan potassium – Hydrochlorothiazide 的複方製劑禁用於：

- 對本品中任何成份過敏之病患。
- 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 potassium – 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 – Hydrochlorothiazide 的複方製劑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 (參見用量和用法)。

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, 可能會發生血中尿素及血清肌酸酐

(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、低血鎂症、低血鉀症和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。

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照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。在進行副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脂的血中濃度。

因為 Thiazide 治療時, 某些病人之高尿酸血症或同痛風可能有惡化的情形。因為 Losartan 會降低尿酸, 因此 Losartan 併用 Hydrochlorothiazid 可減輕利尿劑引起的高尿酸血症。

其它

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 – Hydrochlorothiazide 的複方製劑。

雖然並無孕婦服用 Losartan – Hydrochlorothiazide 的複方製劑之經驗, 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運作所致。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 – Hydrochlorothiazide 的複方製劑, 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。Thiazide 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 – Hydrochlorothiazide 的複方製劑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: Hydrochlorothiazid、digoxin、warfarin、cimetidine、phenobarbital (參見下文 Hydrochlorothiazid、酒精、barbiturates 或麻醉性止痛劑)、ketoconazole 及 erythromycin。已有報導 rifampin 及 fluconazole 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。

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 接受體拮抗劑併用可能進一步造成腎功能的惡化，包括急性腎衰竭。此現象通常是可回復的。

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)-會加強電解質的排空，尤其易發生低血鉀症。

升壓類(如 adrenaline)-可能降低病患對升壓類藥物的反應，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 – 對某些病人，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、利鈉尿及抗高血壓的作用。

藥物/實驗室檢驗交互作用-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)。

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在 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。以下為上市後發生之其他不良反應：

過敏性(Hypersensitivity)：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。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(在以 losartan 治療之病人中有少數發生)，腹瀉。

呼吸系統：losartan 曾有咳嗽的報導。

皮膚系統：蕁麻疹。

實驗室檢驗值《依文獻記載》

在對照臨床試驗中，服用 Losartan potassium – Hydrochlorothiazide 的複方製劑對各項標準檢驗參數罕有臨床上重要之影響。有 0.7%之患者發生高血壓鉀症(血清鉀>5.5mEq/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 – Hydrochlorothiazide 的複方製劑過量之特別方法。過量時，應採消除症狀和支持性的療法。必須停止服用 Losartan potassium – Hydrochlorothiazide 的複方製劑，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

人類藥物過量的報告有限。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。

Hydrochlorothiazid

過量時最常見是由於利尿劑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%)患有冠心病；並有 728 位(8%)患有腦血管疾病。這項研究的目標是為證實 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(<140/90mmHg)，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和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這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 在整個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。就併有左心室肥大的高血壓患者而言，Losartan potassium – Hydrochlorothiazide 的複方製劑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 治療的黑人病患 (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

儲存於 25°C 以下並放置於孩童無法取得之處。

包裝

2-1000 粒鋁箔盒裝及塑膠瓶裝。

委託者：瑩碩生技醫藥股份有限公司

地址：台北市南京東路二段 206 浩 8 樓之 3

製造廠：聯亞生技開發股份有限公司新竹廠

地址：新竹縣湖口鄉湖南村光復路 1 號