

好悅您® 膜衣錠 50/12.5 毫克、100/12.5 毫克

**HYZAAR F.C.Tablets 50/12.5 mg HYZAAR F.C.Tablets 100/12.5 mg**  
**(losartan potassium and hydrochlorothiazide)**

本藥須由醫師處方使用  
50/12.5 毫克 衛署藥輸字第 022989 號  
100/12.5 毫克 衛署藥輸字第 024643 號

## 1. 性狀

### 1.1 有效成分及含量

好悅您®膜衣錠 50/12.5 毫克為無刻痕之膜衣錠，每錠含 50 毫克 losartan potassium 及 12.5 毫克 hydrochlorothiazide 之活性成分。

好悅您®膜衣錠 100/12.5 毫克為無刻痕之膜衣錠，每錠含 100 毫克 losartan potassium 及 12.5 毫克 hydrochlorothiazide 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、hypromellose、carnauba wax。

好悅您膜衣錠 50/12.5 毫克含有 titanium dioxide 及 quinoline yellow aluminum lake。

好悅您膜衣錠 100/12.5 毫克含有 titanium dioxide。

### 1.3 劑型

膜衣錠

### 1.4 藥品外觀

好悅您®膜衣錠 50/12.5 毫克為淡黃色、橢圓形的藥錠，一面刻有"717"字樣。

好悅您®膜衣錠 100/12.5 毫克為白色、橢圓形的藥錠，一面刻有"745"字樣。

## 2. 適應症

### 高血壓

說明：HYZAAR 均用於治療適合採用合併療法之高血壓病人。

## 3. 用法及用量

### 3.1 用法用量

HYZAAR 一般的起始劑量和維持劑量是每日一次，每次一錠之 HYZAAR 50/12.5(losartan 50 毫克/hydrochlorothiazide 12.5 毫克)。對 HYZAAR 50/12.5 反應不佳的病人，可以調高劑量至每日一次，每次一錠之 HYZAAR 100/12.5(losartan 100 毫克/hydrochlorothiazide 12.5 毫克)，或每日一次，每次二錠之 HYZAAR 50/12.5。最大劑量為每日一次，每次二錠之 HYZAAR 50/12.5。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。

HYZAAR 不可以一開始就使用在血管內容積不足之病人(例如以高劑量利尿劑治療之病人)。

HYZAAR 不建議使用在嚴重腎功能受損(肌酸酐廓清率 $\leq$ 30 mL/min)或肝功能受損之病人。

老年病人無須調整 HYZAAR 50/12.5 之起始劑量。

HYZAAR 可以併用其他抗高血壓藥物。HYZAAR 可空腹服用或與食物併用。

### 3.2 調製方式

不適用。

### 3.3 特殊族群用法用量

目前尚無資訊。

## 4. 禁忌

HYZAAR 禁用於：

-對本品中任何成分過敏之病人。

-無尿症病人。

-對其他 sulfonamide 衍生物過敏之病人。

HYZAAR 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 m<sup>2</sup>) (參見警語及注意事項與交互作用)。

## 5. 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### **Losartan-Hydrochlorothiazide 的複方製劑**

##### **胎兒毒性**

懷孕等級：D

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 HYZAAR(參見懷孕)。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 HYZAAR。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 HYZAAR 使用下的嬰兒有無發生低血壓、寡尿與高鉀血的情況。

**過敏性反應：**血管水腫(參見副作用)。

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

#### **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，在一些病人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。對於這類病人必須在適當期間內定期檢測血清電解質。

##### **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。

##### **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。

##### **非黑色素瘤皮膚癌(Non-melanocytic skin malignancies, NMSC)**

近期藥物流行病學的研究觀察到 hydrochlorothiazide(HCTZ)與非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)之間存在有具累積劑量依存性的關聯性，當 hydrochlorothiazide 的累積劑量增加時，會增加非黑色素瘤皮膚癌的風險(基底細胞癌[BCC]及鱗狀細胞癌[SCC])。Hydrochlorothiazide 的感光作用極可能為造成非黑色素瘤皮膚癌的潛在作用機制。

服用 hydrochlorothiazide 的病人必須被告知具有非黑色素瘤皮膚癌的風險，並建議做預防措施以減少暴露於太陽或人工紫外線的機會。病人必須定期的檢查其皮膚是否有新的病變。若發生疑似皮膚病變必須及時通報醫師以做評估。若病人在過去曾患有非黑色素瘤皮膚癌，則也必須重新考慮是否需要使用

hydrochlorothiazide。(參見副作用)

##### **光過敏**

曾有使用 hydrochlorothiazide 而發生皮膚紅疹(光線敏感症)的案例。服用 hydrochlorothiazide 的病人應該要採取預防措施以減少暴露於太陽或人工紫外線的機會。如果發生光線敏感症或任何皮膚紅疹，建議病人向醫師尋求諮詢以做評估。必須重新考慮是否需要使用 hydrochlorothiazide。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬部位。

#### **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。

#### **5.2 藥物濫用及依賴性**

目前尚無資訊。

#### **5.3 操作機械能力**

目前尚無資訊。

#### **5.4 實驗室檢測**

在對照臨床試驗中，服用 HYZAAR 對各項標準檢驗參數罕有臨床上重要之影響。有 0.7% 之病人發生高鉀血症(血清鉀>5.5 mEq/L)，但在這些試驗中，不需要因為高鉀血症而停藥。罕有發生 ALT 上升，而且停藥後通常可恢復正常。

#### **5.5 其他注意事項**

目前尚無資訊。

### **6. 特殊族群注意事項**

目前尚無資訊。

#### **6.1 懷孕**

**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死亡；故一旦測知懷孕後，應儘快停用 HYZAAR。**

雖然並無孕婦服用 HYZAAR 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 HYZAAR，會增加對胎兒之危險性。

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 HYZAAR(參見警語及注意事項：胎兒毒性)。

Thiazide 會通過胎盤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。

#### **6.2 哺乳**

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。

#### **6.3 有生育能力的女性與男性**

目前尚無資訊。

#### **6.4 小兒**

對兒童之安全性及有效性尚未確立。

曾在子宮內暴露在 HYZAAR 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，HYZAAR 之療效及安全性在年長病人(≥65 歲)和較年輕病人(<65 歲)之間並無臨床上重要的差異。

#### **6.6 肝功能不全**

#### **Losartan-Hydrochlorothiazide 的複方製劑**

#### **肝功能受損者**

HYZAAR 不建議使用在肝功能受損之病人(參見用法及用量)。

## 6.7 腎功能不全

### Losartan-Hydrochlorothiazide 的複方製劑

#### **腎功能受損者**

HYZAAR 不建議使用在嚴重腎功能受損(肌酸酐廓清率 $\leq 30$  mL/min)之病人(參見用法及用量)。

### 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，在較敏感的病人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)升高之現象。相似的報告可見於服用 losartan 之病人；這些腎功能之改變可能在停藥後回復。

血清鉀升高

與其他會增加血清鉀的藥物併用可能會導致高血鉀症(參見交互作用)。

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、高血鉀症及腎功能下降(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。

## 6.8 其他族群

目前尚無資訊

## 7. 交互作用

### 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 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、含鉀的代鹽製劑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：年長病人或包括以利尿劑治療之血管內容積不足之病人)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。

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、高血鉀症及腎功能下降 (包括急性腎衰竭)】之發生率較高。HYZAAR 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 HYZAAR 和 aliskiren。腎功能不全(GFR <60 mL/min)的病人應避免併用 HYZAAR 和 aliskiren。

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

### 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)** - 可能降低病人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。

**非類固醇抗發炎藥，包括選擇性第二型環氧酶抑制劑** - 使用非類固醇抗發炎止痛劑，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。

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：年長病人或包括以利尿劑治療之血管內容積不足之病人)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。

**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(參見警語及注意事項)。

## 8. 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

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，頭暈是唯一報導和藥物相關且發生率較安慰劑等於 1%或大於 1%的不良反應。

在一個針對左心室肥大之高血壓病人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 HYZAAR 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：

**良性、惡性及不明確(包含囊腫和息肉)的腫瘤**：非黑色素瘤皮膚癌(基底細胞癌及鱗狀細胞癌)

**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因服用其他藥物(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、心搏過速。

**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、咽喉炎、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)。

**胃腸異常**：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)。

**肝膽異常**：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)病人發生橫紋肌溶解

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 曾有高鉀血症(hyperkalemia)、低血鈉症(hyponatremia)的報告。

對於特定副作用的描述

非黑色素瘤皮膚癌(基底細胞癌及鱗狀細胞癌)

根據目前可得的流行病學研究顯示，發現非黑色素瘤皮膚癌的發生和 hydrochlorothiazide 的累積劑量具有正相關。

最大的研究中，71553 位病人患有基底細胞癌，8629 位患有鱗狀細胞癌，並分別對應到 1430883 位及 172462 位對照組。使用高累積劑量的 hydrochlorothiazide( $\geq 50,000$  毫克)和基底細胞癌 1.29(95% CI: 1.23-1.35)的調整勝算比及鱗狀細胞癌 3.98(95% CI: 3.68-4.31)的調整勝算比有關。在基底細胞癌及鱗狀細胞癌皆觀察到累積劑量和反應之間的關係。另一個研究評估唇癌(鱗狀細胞癌)和暴露於 hydrochlorothiazide 的結果: 633 位唇癌病人對應到 63067 位對照組族群。曾經使用者 2.1(95% CI: 1.7-2.6)的調整勝算比、高劑量使用者 ( $\geq 25,000$  毫克) 3.9 (95% CI: 3.0-4.9)的調整勝算比以及最高累積劑量( $\geq 100,000$  mg)7.7 (95% CI: 5.7-10.5)的調整勝算比，顯示出累積劑量和反應之間的關係。

## 8.2 臨床試驗經驗

目前尚無資訊。

## 8.3 上市後經驗

目前尚無資訊。

## 9. 過量

並未有處理 HYZAAR 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 HYZAAR，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。

## 10. 藥理特性

### 10.1 作用機轉

HYZAAR (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。

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 AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>2</sub> 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 AT<sub>1</sub> 接受體並未顯出有任何活性作用(partial agonist)，且對 AT<sub>1</sub> 接受體之親和性比 AT<sub>2</sub> 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 AT<sub>1</sub> 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 AT<sub>1</sub> 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。

## 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 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病人所進行的隨機、三盲、活性藥物對照研究。在基礎期所收錄的病人中，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 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。病人在隨機分組後，分別接受每日一次 losartan 50 毫克或 atenolol 50 毫克的治療。若病人未達目標血壓(<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、β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 α阻斷劑)，以使病人達到目標血壓。為了設法控制血壓，LIFE 研究的兩個治療組中的病人在使用研究藥物時，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 治療可使病人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)基礎病史的子群病人中，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：糖尿病病人中的風險程度降低了 24%(p=0.03)，而 ISH 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見的結果，中風風險降低也是在糖尿病或 ISH 病人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病人而言，HYZAAR 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病人的適當替代用藥。

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

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人比例明顯較低而可得證。

## 13. 包裝及儲存

### 13.1 包裝

2-1000 錠鋁箔盒裝。

### 13.2 效期

如外包裝所示。

### 13.3 儲存條件

於室溫 15-30°C(59-86°F)下儲存。避免光線照射。

### 13.4 儲存注意事項

目前尚無資訊。

### 14. 病人使用須知

目前尚無資訊。

### 15. 其他

CCDS-RCN5208-TWN-20200430

S-WPC-OG0954A-T-102021

#### 製造廠

好悅您膜衣錠 50/12.5 毫克

製造廠：Merck Sharp & Dohme, Ltd.

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE 23, 3JU, U.K.

委託分包裝廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

新竹縣湖口鄉光復北路 45 號

好悅您膜衣錠 100/12.5 毫克

製造廠：Merck Sharp & Dohme, Ltd.

Shotton Lane, Cramlington, Northumberland, NE 23, 3JU, U.K.

分包裝廠：Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39, P.O. Box 581 2031 BN, 2003 PC Haarlem, Netherlands

#### 藥商

藥商：荷蘭商歐嘉隆有限公司台灣分公司

地址：台北市基隆路一段 206 號 20 樓