

## 汎穩壓膜衣錠 80，160 毫克

## Vosaa F.C. Tablets 80，160 mg

編號：E165，E227

**【成分】** Each Tablet contains：Valsartan 80，160 mg

**【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**

**心衰竭(NYHA二到四級)**

心衰竭(NYHA二到四級)病患，此類病患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。

Valsartan可以改善這些病人的罹病率，主要是藉由降低心衰竭病患之住院率。Valsartan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“藥物動力學”)。

**心肌梗塞後左心室功能異常**

Valsartan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“藥效學”)。

**【用法、用量】** 本藥須由醫師處方使用。

**高血壓**

本藥建議使用劑量為(每天一次，每次80 mg或160 mg)，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320 mg，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至80 mg以上。

Valsartan可與其他抗高血壓藥一起使用。

**心衰竭**

Valsartan建議的起始劑量是一天兩次，每次40 mg。在病患所能容許的範圍內，劑量可增高至每次80 mg，最高可達160 mg，一天兩次。但在併用利尿劑的情況下，須考量減少Valsartan的劑量。臨床試驗中，分次給藥的單日最高劑量可達320 mg。

針對心衰竭病患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20 mg每日兩次的初步劑量治療之後，在往後的數週期間Valsartan的治療可滴定至40 mg、80 mg，以及160 mg每日兩次。起始劑量可利用40 mg錠劑切割成半。

最高標的劑量為每日給予160 mg兩次。通常建議病人從治療開始後兩週先達到每日給予80 mg兩次之劑量，視滴定過程中病人對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可用於其他正進行心肌梗塞後治療的病人，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】(依文獻記載)**

對於腎功能不全的病人，或非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全患者，不需要考慮調整劑量。

**【兒童/青少年】(依文獻記載)**

目前 Valsartan 仍未確認其對兒童及青少年(十八歲以下)的安全性和藥效。

**【服藥方法】** 膜衣錠：汎穩壓可於用餐前後且應搭配開水服用。

**【禁忌】(依文獻記載)**

已知對Vosaa中任何成分過敏者及孕婦(請見“懷孕及授乳”)。

合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病患或腎功能不全患者 (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)。

**【注意事項/警語】(依文獻記載)**

雙重阻斷素－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。

**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Valsartan治療時，有少數人會產生症狀性之低血壓，因此接受Valsartan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Valsartan治療。

**腎動脈狹窄**

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Valsartan 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**

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<10ml/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。

**肝功能不全**

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“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**

心臟衰竭或心肌梗塞病人使用Valsartan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Valsartan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患身上會發現腎臟功能的改變。嚴重心衰竭病患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患者可能與寡尿及/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患所作的評估應包括腎功能檢測。

對於心衰竭病患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”)。

**【交互作用】(依文獻記載)**

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。

曾與下列成分進行臨床試驗證實，並未有臨床上明顯藥物交互作用，包括：cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide。

因為Valsartan並不會代謝成衍生物，所以不會發生對經由cytochrome P-450系統抑制或增強而產生的藥物間交互作用。雖然Valsartan有很高的蛋白結合率，但在體外實驗中發現並未與其他亦為高蛋白結合率的藥物，如：diclofenac、furosemide、warfarin有藥物交互作用。

同時使用保鉀利尿劑，如：spironolactone、triamterene，amiloride或鉀離子補充劑或其他含鉀離子之代鹽類，可能會使患者體內血清鉀離子濃度及心衰竭患者的血清肌酸酐值升高。

若有必要同時使用這些藥物，應特別小心。

**【包選擇性環氧化酶-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患者，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，針對併用本藥與 NSAID 的患者，建議應在治療開始或治療調整時進行腎功能監測。**

**【懷孕】(依文獻記載)**

從已知血管加壓素 II 拮抗劑的作用機轉來推斷，對於胎兒可能造成的影響仍是不容忽視的。

曾有報告給予第二期及第三期的懷孕孕婦使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑(一種作用於RAAS的藥物)，造成發展中的胎兒傷害或死亡的報告。曾有懷孕婦女不注意下服用Valsartan發生自發性流產、羊水過少、新生兒腎不全的報告。因此，如同所有直接作用於RAAS的藥物，Valsartan不應使用於懷孕(請見“禁忌”)或正計畫懷孕之婦女。醫療人員開任何作用於RAAS之處方時，應告知具生育能力之婦女懷孕期間使用這些藥劑之潛在風險。若在治療期間檢查出已懷孕，應立即停藥。

**【授乳】(依文獻記載)**

尚未知Valsartan是否會分泌至人類乳汁中，但已知Valsartan會分泌至大白鼠乳汁中。因此，授乳期間不建議使用Valsartan。

**【駕車及操作機器的影響】(依文獻記載)**

如同其他抗高血壓藥物，患者用藥期間於開車或操作機器時，應特別小心。

**【不良反應】(依文獻記載)**

在針對高血壓病患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。

表一按照器官系統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、<1/1000)、罕見(≥1/10000、<1/10000)、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。

**高血壓**

表1

<b>血液及淋巴系統異常</b>		
血紅素減少、容容比下降、嗜中性白血球減少症、血小板減少症	未知	若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾曾在高血壓病患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、黃炎、上呼吸道感染、病毒感染。
<b>免疫系統疾病</b>		
過敏反應(包括血清病)	未知	
<b>代謝及營養異常</b>		
血清鉀增加	未知	
<b>耳及內耳失調</b>		
眩暈	少見	
<b>血管性疾病</b>		
血管炎	未知	
<b>呼吸、胸部及縱膈異常</b>		
咳嗽	少見	
<b>胃腸道異常</b>		
腹部疼痛	少見	
<b>肝膽失調</b>		
肝功能指數升高(包括血清膽紅素增加)	未知	
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>		
血管水腫、紅疹、搔癢	未知	
<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>		
肌痛	未知	
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>		
腎臟衰竭和腎功能不全、血清肌酸酐值升高	未知	
<b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b>		
疲勞	少見	

**心肌梗塞後及/或心臟衰竭**

在針對心肌梗塞後及/或心臟衰竭病患的對照性臨床試驗中研觀察到的安全性數據，與高血壓病患的整體安全性數據有所不同。這可能與病患的本身潛在疾病有關。表二列出心肌梗塞後及/或心衰竭病患發生的藥品不良反應： 表2

<b>血液及淋巴系統異常</b>		
血小板減少症	未知	若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾曾在心肌梗塞後及/或心衰竭病患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、黃炎、上呼吸道感染、病毒感染。
<b>免疫系統疾病</b>		
過敏反應(包括血清病)	未知	
<b>代謝及營養異常</b>		
高血鉀症	少見	
血清鉀增加	未知	
<b>神經系統異常</b>		
暈眩、姿勢性暈眩	常見	
暈厥、頭痛	少見	
<b>耳及內耳失調</b>		
眩暈	少見	
<b>心臟異常</b>		
心臟衰竭	少見	
<b>血管性疾病</b>		
低血壓、姿勢性低血壓	常見	
血管炎	未知	
<b>呼吸、胸部及縱膈異常</b>		
咳嗽	少見	
<b>胃腸道異常</b>		
噁心、腹瀉	少見	
<b>肝膽失調</b>		
肝功能指數升高	未知	
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>		
血管性水腫	少見	
紅疹、搔癢	未知	

<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>	
肌痛	未知
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>	
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
<b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b>	
衰弱、疲勞	少見

**【藥效學】(依文獻記載)**

藥物治療分類為Angiotensin II拮抗劑(valsartan)。  
Angiotensin II是一種屬於RAAS的活性荷爾蒙，是經由血管收縮素轉化酶(ACE)將Angiotensin I轉化而產生的。Angiotensin II會與存在於各個不同組織的細胞膜上的特殊受體結合，而造成各種不同的生理反應，包括對於血壓調節機制直接和間接的影響。Angiotensin II為一種強力的血管收縮素，可直接使血壓上升；此外，也會促使鈉滯留及刺激Aldosterone分泌。

Valsartan為口服有效強力具專一性Angiotensin II受體拮抗劑。其選擇性作用於AT<sub>1</sub>受體，而AT<sub>1</sub>受體與已知Angiotensin II所產生的作用有關。當Valsartan拮抗AT<sub>1</sub>受體，造成Angiotensin II在血壓的濃度上升，會刺激未被拮抗的AT<sub>2</sub>受體，而對AT<sub>2</sub>受體產生平衡作用。Valsartan對AT<sub>1</sub>受體不具有部分致效的作用，且其對AT<sub>1</sub>受體的高親和力約為對AT<sub>2</sub>受體親和力的20,000倍。

Valsartan不會抑制血管收縮素轉化酶(ACE)(即會將Ang I轉化為Ang II並降解Bradykinin的Kininase II)。因此不會影響Bradykinin及Substance P的生成代謝，故Angiotensin II受體拮抗劑不太可能引起咳嗽。臨床實驗顯示，使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的患者乾咳的發生比率为7.9%，明顯高過服用Valsartan的患者(p<0.05)，其乾咳的發生比率为2.6%。在另一臨床實驗中，參與試驗者為一曾使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑而有乾咳病史的高血壓患者，結果使用Valsartan發生乾咳者有19.5%，使用thiazide利尿劑發生乾咳者有19.0%；而使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑發生乾咳者則高達68.5%(P<0.05)。Valsartan不會阻斷其他的荷爾蒙受體作用或與之結合，亦不影響與心血管系統調節有關的離子通道。

**高血壓**  
一般高血壓患者使用Valsartan後會降低血壓，但不影響心搏速率。對大部份高血壓患者，在投與單次口服劑量後的2小時內即可見抗高血壓的效果，4~6小時內達到尖峰降壓效果。抗高血壓的療效可持續24小時以上。無論服用何種劑量，於重複投藥2~4週內即可達到最大降壓效果，並隨服藥期間增長而維持。若與 Hydrochlorothiazide 合用則可增加降血壓效果。

低於80 mg的劑量和安慰劑並無一致性的差異，但是劑量達80、160和320 mg時則能產生和劑量相關的收縮壓和舒張壓降低，劑量為80~160 mg時與安慰劑的差異約為6~9/3~5 mmHg，而劑量為320 mg時則為9/6 mmHg。試驗資料顯示，相較於Valsartan劑量160 mg，Valsartan劑量320mg對於降低MSDBP和MSSBP的療效較佳分別為-1.2 mmHg和-2.6 mmHg。這也證明使用Valsartan 160 mg對血壓無法充分控制的病人，在調整劑量至Valsartan 320 mg時，可進一步地降低舒張壓和收縮壓(分別為-1.3 mmHg和-2.5 mmHg)。

突然中斷投予Valsartan並不會伴隨引起反彈性血壓上升或其他副作用。於多重劑量投予的研究顯示：高血壓患者使用Valsartan對體內膽固醇及飯前三甘油酯或飯前血糖、尿酸等數值，沒有明顯的影響。

**心衰竭**

**血流動力學和神經性賀爾蒙**  
在兩個短期的慢性治療研究當中，測量NYHA二到四級心衰竭病患併有肺微血管分壓>15 mmHg的病患其血流動力學及血漿中的神經性賀爾蒙含量。在一個病患皆為長期投與血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的試驗，單劑或多劑之Valsartan加上血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的合併治療。其結果顯示對血流動力學，包括：肺微血管分壓(PCWP)、肺動脈舒張壓(PAD)及收縮壓(SBP)皆有改善。在治療28天後，觀察plasma aldosterone (PA)及plasma noradrenalin (PNE)有降低現象。而另一個試驗，則是在參與試驗之前至少6個月未使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的病患為受試者。以Valsartan治療28天後，其肺微血管分壓(PCWP)、全身血管阻力(SVR)、心輸出量(CO)及收縮壓(SBP)皆有明顯的改善。在長期的Valsartan治療心衰竭臨床試驗(Val-HeFT)中亦顯示血漿正腎上腺素和BNP的濃度也較安慰劑組為低。

**罹病率與致死率**

Val-HeFT試驗是一個隨機、對照且多中心的臨床試驗，目的在於將Valsartan與安慰劑在罹病率及致死率上作一比較。以左心室噴射(LVEF) 功能小於40%及左心室舒張內徑(LVIDD)大於2.9 cm/m2且為NYHA二級(佔62%)、三級(佔36%)、和四級(佔2%)的患者為受試對象。整個研究包括16個國家5010位患者，隨機分配接受Valsartan及安慰劑的治療，再加上其他適當的藥物，如：ACE抑制劑(93%)、利尿劑(86%)、強心劑(67%)、和乙型阻斷劑(36%)。試驗平均追蹤時間為2年，Valsartan在Val-HeFT試驗的每日平均劑量為254 mg。本試驗包含兩個主要療效指標：任何原因造成的死亡率(從試驗開始到死亡的時間)及心衰竭病發(從試驗開始到第一次發作事件的時間)，此兩者各被定義為：死亡、瀕死被救回、因心衰竭而住院治療、離未住院但以靜脈注射強心劑或舒張劑超過4小時。任何原因造成的死亡率在服用Valsartan組與服用安慰劑組的結果類似。在發病率上，使用Valsartan的結果相對於安慰劑顯著下降13.2%。最主要的利益在於降低27.5%之心衰竭住院率。在未使用ACE抑制劑及/或乙型阻斷劑的病患可以得到最好的治療利益，但是相對於使用三種藥物合併治療(如乙型阻斷劑、ACE抑制劑，和Valsartan)的患者，服用安慰劑的受試者反而有較低的風險比數。更進一步的研究，像是在VALIANT實驗中(請見“心肌梗塞”)，病患致死率並沒有增加，亦降低使用三種藥物合併治療的顧慮。

**運動耐力和運動容積**

在運動耐力的試驗上，使用改良的Naughton Protocol來測量左心室功能障礙(LVEF)<40%之NYHA二至四級的心衰竭患者在服用Valsartan加上一般心衰竭藥物的效果。試驗的結果發現所有的組別之運動時間皆有提昇，雖然沒有達到統計上的意義，但是使用Valsartan的組別相較於安慰劑組有較大的平均值變化。尤其是子群分析中，使用Valsartan但不加血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的群體之運動時間是使用安慰劑群體的兩倍以上。在運動容積上，以左心室搏出率小於等於45%之NYHA二至三級心衰竭患者作6分鐘步行試驗來比較Valsartan和Enalapril的效果。受試者在試驗開始之前至少服用三個月以上之血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑，並維持病情穩定後直接轉藥為Valsartan和Enalapril，其結果發現Valsartan一天一次，每次80mg至160mg的效果相等於Enalapril一天兩次，每次5mg至10mg。

**NYHA分級，徵兆及症狀，生活品質，心搏出率**

在Valsartan心衰竭試驗裡，以Valsartan治療的患者在NYHA的分級、心衰竭的徵兆及症狀，包括：呼吸困難、虛弱、水腫和胸腔雜音，都較安慰劑組有明顯的改善。藉由Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life評量分數相對於基線的改變，可以顯示使用Valsartan治療的病患較使用安慰劑組有較好的生活品質。Valsartan治療組的病患相對於對照組，其心搏出率為有意義的增加和LVIDD能有意義的減少。

**心肌梗塞**

Valsartan的心肌梗塞試驗(VALIANT)為涵蓋14,703位患有急性心肌梗塞並且產生徵候、症

狀或 X-光照射證明患有鬱血性心衰竭和/或證明患有左心室收縮功能不全(以放射性核種心室造影術時可呈現心搏出率≤40%或以超聲心動圖或心室對比血管造影術時可呈現心搏出率≤35%)之病人的一種隨機、控制、多國、雙盲試驗。病人在發生心肌梗塞症狀後的 12 小時至 10 天內隨機分配至三種治療法中的一組：Valsartan(從每日三次 20 mg 滴定至最高每日兩次 160 mg 的最大耐受劑量)、ACE 抑制劑 Captopril(從每日三次 6.25 mg 滴定至最高每日三次 50 mg 的最大耐受劑量)、或結合 Valsartan+Captopril 二者。在結合治療組中，Valsartan 的劑量為從每日兩次 20 mg 滴定至最高每日兩次 80 mg 的最大耐受劑量；Captopril 的劑量和其單一療法所使用的劑量相同。其平均治療時間為兩年。Valsartan 在單一治療組中的平均每日劑量為 217 mg。基線治療法包括阿斯匹靈(91%)、β-阻斷劑(70%)、ACE 抑制劑(40%)、血栓溶劑(35%)，以及 Statins (34%)。試驗族群的分佈為 69% 男性、94% 為白人，以及 53% 為 65 歲或超過 65 歲的老年人。其主要評估指標為總死亡率的時間。Valsartan 降低心肌梗塞之後的總死亡率與 Captopril 具有相同的結果。Valsartan (19.9%)、Captopril (19.5%)，以及 Valsartan+Captopril (19.3%) 組中有類似的總死亡率。Valsartan 亦有效用於降低心血管疾病死亡率和減輕第一次發生心血管疾病而死亡的時間、減少因心衰竭的住院率、減少心肌梗塞的復發、復甦心搏停止以及用於非致命性中風(次要合成指標)。由於其為一種與活性對照藥物(Captopril)相比較之試驗，因此另外進行一項總死亡率的分析以評估 Valsartan 和安慰劑的比較效果。利用先前心肌梗塞試驗的結果-SAVE、AIRE 以及 TRACE-估計 Valsartan 可保留的藥效為 Captopril 藥效的 99.6%(97.5% 信心區間=60~139%)。Valsartan 和 Captopril 的結合並無法進一步增加單獨使用 Captopril 治療的藥效。在年齡、性別、種族、基線治療或潛伏疾病上對總死亡率而言並無差異。

當 β-阻斷劑分別與 Valsartan+Captopril、Valsartan 或 Captopril 共同投與時，其總死亡率或心血管疾病死亡率或死亡率之間並無差異。不論使用何種試驗藥物治療，未以 β-阻斷劑治療者有較高的死亡率，而認為此試驗中之治療族群仍能保持已知 β-阻斷劑的效果。此外，以 β-阻斷劑治療的病人其在分別結合 Valsartan+Captopril、Valsartan 單一療法，或 Captopril 單一療法進行治療時，仍能保持其療效。

**【藥物動力學】(依文獻記載)**

口服 Valsartan 後吸收相當迅速，雖然吸收量的個體差異很大。其絕對生體可用率平均為 23%。半衰期呈多指數的變化(t<sub>1/2α</sub><1 小時和 t<sub>1/2β</sub>約 9 小時)。於測試的劑量範圍內，Valsartan 具線性的藥物動力學，重複投藥不會改變其動力學，且一天服用一次 Valsartan 少有蓄積情形。

男性與女性服用後的藥物血中濃度並無差異。本藥會與血中蛋白質，主要是血清白蛋白，高度結合(94~97%)。達穩定血中濃度時的擬似分佈體積很低(約 17 L)。相較於肝血流速率(約 30 L/h)其血漿廓清率(約 2 L/h)較低。本藥吸收進入人體的藥量中，主要以原型藥態由糞便(70%)或尿液(30%)排出。

Valsartan 與食物併服，其血中濃度曲線下面積會減少 48%，不過投藥 8 小時後，血中 Valsartan 濃度在進食組與未進食組相同。血中濃度曲線下面積減少並不會明顯地減低本藥臨床上的療效，因此本藥可在進食中或兩餐間投與。

Valsartan 在心衰竭患者體內到達最高血中濃度的平均時間和排除半衰期皆與健康自願者相似，其 AUC 和 C<sub>max</sub> 值在超過臨床劑量(一天兩次，每次 40~160 mg)後隨劑量的增加呈線性變化，平均蓄積指數為 1.7，清除率大約是 4.5 L/h，年齡並不會影響心衰竭病患之清除率。

**特殊病患**

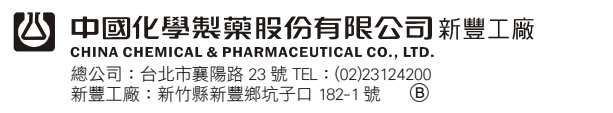
**老年患者**  
少數老年患者比年輕患者對本藥的感受性要高，但臨床上並無顯著的差異。  
**腎功能不全**  
本藥的腎廓清率只為血漿廓清率總值的 30%，沒有任何證據顯示本藥會影響腎功能。故腎功能不全患者投予本藥不需劑量調整。未曾有報告研究對正在進行血液透析的患者投予本藥。然而由於本藥與血中蛋白質結合度高的關係，使用血液透析法不太可能除去本藥。

**肝功能不全**  
約 70% 被吸收的藥品，主要以原型藥由膽汁排除。本藥不需廣泛生物轉化，故肝臟的功能好壞與本藥並無相互關係。對非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全患者不須作劑量調整。患有膽汁性肝硬化或膽道阻塞的患者給予本藥時，其血中濃度曲線下面積會增加約達平常的兩倍(請見“注意事項/警語”)。

**臨床前的安全資料**  
在許多動物品種的各種臨床前安全試驗中，除了在兔子的胎兒毒性之外，並無證據顯示具有系統或標的器官的毒性。投予妊娠期和哺乳期的老鼠 600 mg/kg 本藥，其後代之存活率有些微降低且有輕微的發展遲滯現象(請見“懷孕和哺乳”)。主要臨床前安全性的發現均歸因於該化合物的藥理作用，且未顯示具有任何臨床上的意義。在小鼠和大鼠並無致突變性、染色體異常誘導性或致癌性的證據。

**【配伍禁忌】(依文獻記載)** 無。  
**【貯藏】** 30°C 以下於原包裝中儲存。在“保存期限”日期之後不應使用本藥。本藥應置於兒童不及之處。

**【包裝】** 2~1000 錠鋁箔盒裝。  
**賦形劑：**  
Aerosil 200 uncompressed  
Croscopovidone  
Croscarmellose sodium  
HPMC 6 cps(=Hydroxypropylmethyl cellulose 4 cps)  
Magnesium stearate  
P.E.G. 6000  
Titanium dioxide  
Sicopharm yellow 10  
Sicopharm red 30  
Alcohol 95% (不殘留於最終產品)  
Water purified (不殘留於最終產品)



# 汎穩壓膜衣錠 80，160 毫克

## Vosaa F.C. Tablets 80，160 mg

編號：E165，E227

**【成分】** Each Tablet contains：Valsartan 80，160 mg

**【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**

**心衰竭(NYHA二到四級)**

心衰竭(NYHA二到四級)病患，此類病患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。

Valsartan可以改善這些病人的罹病率，主要是藉由降低心衰竭病患之住院率。Valsartan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、心衰竭症狀和提升生活品質(請見“藥物動力學”)。

**心肌梗塞後左心室功能異常**

Valsartan用於心肌梗塞後臨床呈穩定狀態，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“藥效學”)。

**【用法、用量】** 本藥須由醫師處方使用。

**高血壓**

本藥建議使用劑量為(每天一次，每次80 mg或160 mg)，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320 mg，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至80 mg以上。Valsartan可與其他抗高血壓藥一起使用。

**心衰竭**

Valsartan建議的起始劑量是一天兩次，每次40 mg。在病患所能容許的範圍內，劑量可增高至每次80 mg，最高可達160 mg，一天兩次。但在併用利尿劑的情況下，須考量減少Valsartan的劑量。臨床試驗中，分次給藥的單日最高劑量可達320 mg。

針對心衰竭病患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20 mg每日兩次的初步劑量治療之後，在往後的數週期間Valsartan的治療可滴定至40 mg、80 mg，以及160 mg每日兩次。起始劑量可利用40 mg錠劑切割成半。

最高標的劑量為每日給予160 mg兩次。通常建議病人從治療開始後兩週先達到每日給予80 mg兩次之劑量，視滴定過程中病人對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可用於其他正進行心肌梗塞後治療的病人，例如血栓溶解劑、阿斯匹靈、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】(依文獻記載)**

對於腎功能不全的病人，或非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全患者，不需要考慮調整劑量。

**【兒童/青少年】(依文獻記載)**

目前 Valsartan 仍未確認其對兒童及青少年(十八歲以下)的安全性和藥效。

**【服藥方法】** 膜衣錠：汎穩壓可於用餐前後且應搭配開水服用。

**【禁忌】(依文獻記載)**

已知對Vosaa中任何成分過敏者及孕婦(請見“懷孕及授乳”)。合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病患或腎功能不全患者 (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)。

**【注意事項/警語】(依文獻記載)**

**雙重阻斷素—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。

**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Valsartan治療時，有少數人會產生症狀性之低血壓，因此接受Valsartan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Valsartan治療。

**腎動脈狹窄**

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Valsartan 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**

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<10ml/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。

**肝功能不全**

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“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**

心臟衰竭或心肌梗塞病人使用Valsartan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Valsartan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患身上會發現腎臟功能的改變。嚴重心衰竭病患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患者可能與專尿及/或尿毒症之發生有關，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患所作的評估應包括腎功能檢測。

對於心衰竭病患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”)。

**【交互作用】(依文獻記載)**

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。

曾與下列成分進行臨床試驗證實，並未有臨床上市明顯藥物交互作用，包括：cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide。

因為Valsartan並不會代謝成衍生物，所以不會發生對經由 cytochrome P-450系統抑制或增強而產生的藥物間交互作用。雖然Valsartan有很高的蛋白結合率，但在體外實驗中發現並未與其他亦為高蛋白結合率的藥物，如：diclofenac、furosemide、warfarin有藥物交互作用。

同時使用保鉀利尿劑，如：spironolactone、triamterene，amilofride或鉀離子補充劑或其他含鉀離子之鹽類，可能會使患者體內血清鉀離子濃度及心衰竭患者的血清肌酸酐值升高。

若有必要同時使用這些藥物，應特別小心。

**【包選擇性環氧化酶-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患者，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，針對併用本藥與 NSAID 的患者，建議應在治療開始或治療調整時進行腎功能監測。

**【懷孕】(依文獻記載)**

從已知血管加壓素 II 拮抗劑的作用機轉來推斷，對於胎兒可能造成的影響仍是不容忽視的。曾有報告給予第二期及第三期的懷孕孕婦使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑(一種作用於RAAS的藥物)，造成發展中的胎兒傷害或死亡的報告。曾有懷孕婦女不注意下服用Valsartan發生自發性流產、羊水過少、新生兒腎不全的報告。因此，如同所有直接作用於RAAS的藥物，Valsartan不應使用於懷孕(請見“禁忌”)或正計畫懷孕之婦女。醫療人員開任何作用於RAAS之處方時，應告知具生育能力之婦女懷孕期間使用這些藥劑之潛在風險。若在治療期間檢查出已懷孕，應立即停藥。

**【授乳】(依文獻記載)**

尚未知Valsartan是否會分泌至人類乳汁中，但已知Valsartan會分泌至大白鼠乳汁中。因此，授乳期間不建議使用Valsartan。

**【開車及操作機器的影響】(依文獻記載)**

如同其他抗高血壓藥物，患者用藥期間於開車或操作機器時，應特別小心。

**【不良反應】(依文獻記載)**

在針對高血壓病患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。

表一按照器官系統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、<1/10000)、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。

**高血壓**

表1

<b>血液及淋巴系統異常</b>		
血紅素減少、容容比下降、嗜中性白血球減少症、血小板減少症	未知	若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾於高血壓病患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、黃炎、上呼吸道感染、病毒感染。
<b>免疫系統疾病</b>		
過敏反應(包括血清病)	未知	
<b>代謝及營養異常</b>		
血清鉀增加	未知	
<b>耳及內耳失調</b>		
眩暈	少見	
<b>血管性疾病</b>		
血管炎	未知	
<b>呼吸、胸部及縱膈異常</b>		
咳嗽	少見	
<b>腎臟道異常</b>		
腰部疼痛	少見	
<b>肝膽失調</b>		
肝功能指數升高(包括血清膽紅素增加)	未知	
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>		
血管水腫、紅疹、瘙癢	未知	
<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>		
肌痛	未知	
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>		
腎臟衰竭和腎功能不全、血清肌酸酐值升高	未知	
<b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b>		
疲勞	少見	

**心肌梗塞後及/或心臟衰竭**

在針對心肌梗塞後及/或心臟衰竭病患的對照性臨床試驗中觀察到的安全性數據，與高血壓病患的整體安全性數據有所不同。這可能與病患的本身潛在疾病有關。表二列出心肌梗塞後及/或心臟衰竭病患發生的藥品不良反應：表2

<b>血液及淋巴系統異常</b>		
血小板減少症	未知	若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾於心肌梗塞後及/或心臟衰竭病患的臨床試驗中觀察到：關節痛、腰痛、背痛、失眠、性慾減退、嗜中性白血球減少症、水腫、咽喉炎、鼻炎、黃炎、上呼吸道感染、病毒感染。
<b>免疫系統疾病</b>		
過敏反應(包括血清病)	未知	
<b>代謝及營養異常</b>		
高血鉀症	少見	
血清鉀增加	未知	
<b>神經系統異常</b>		
暈眩、姿勢性暈眩	常見	
暈厥、頭痛	少見	
<b>耳及內耳失調</b>		
眩暈	少見	
<b>心臟異常</b>		
心臟衰竭	少見	
<b>血管性疾病</b>		
低血壓、姿勢性低血壓	常見	
血管炎	未知	
<b>呼吸、胸部及縱膈異常</b>		
咳嗽	少見	
<b>腎臟道異常</b>		
噁心、腹瀉	少見	
<b>肝膽失調</b>		
肝功能指數升高	未知	
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>		
血管性水腫	少見	
紅疹、瘙癢	未知	

**【過量】**

**(依文獻記載)**

Valsartan服用過量的主要徵兆可能是產生明顯的低血壓症狀，並且可能產生意識昏迷、循環衰竭及/或休克。若剛服用，應立即施予催吐；若非剛服用，一般建議靜脈輸注生理食鹽水。Valsartan不太可能以血液透析法除去。

<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>	
肌痛	未知
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>	
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
<b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b>	
衰弱、疲勞	少見

**【藥效學】(依文獻記載)**

藥物治療分類為Angiotensin II拮抗劑(valsartan)。

Angiotensin II是一種屬於RAAS的活性荷爾蒙，是經由血管收縮素轉化酶(ACE)將Angiotensin I轉化而產生的。Angiotensin II會與存在於各個不同組織的細胞膜上的特殊受體結合，而造成各種不同的生理反應，包括對於血壓調節機制直接和間接的影響。Angiotensin II為一種強力的血管收縮素，可直接使血壓上升；此外，也會促使鈉滯留及刺激Aldosterone分泌。

Valsartan為口服有效強力具專一性Angiotensin II受體拮抗劑。其選擇性作用於AT<sub>1</sub>受體，而AT<sub>1</sub>受體與已知Angiotensin II所產生的作用有關。當Valsartan拮抗AT<sub>1</sub>受體，造成Angiotensin II在血壓的濃度上升，會刺激未被拮抗的AT<sub>2</sub>受體，而對AT<sub>2</sub>受體產生平衡作用。Valsartan對AT<sub>1</sub>受體不具有部分致效的作用，且其對AT<sub>1</sub>受體的高親和力約為對AT<sub>2</sub>受體親和力的20,000倍。

Valsartan不會抑制血管收縮素轉化酶(ACE)(即會將Ang I轉化為Ang II並降解Bradykinin的Kininase II)。因此不會影響Bradykinin及Substance P的生成代謝，故Angiotensin II受體拮抗劑不太可能引起咳嗽。臨床實驗顯示，使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的患者乾咳的發生比率为7.9%，明顯高過服用Valsartan的患者(p<0.05)，其乾咳的發生比率为2.6%。在另一臨床實驗中，參與試驗者為一群曾使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑而有乾咳病史的高血壓患者，結果使用Valsartan發生乾咳者有19.5%，使用thiazide利尿劑發生乾咳者有19.0%；而使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑發生乾咳者則高達68.5%(P<0.05)。Valsartan不會阻斷其他的荷爾蒙受體作用或與之結合，亦不影響與心血管系統調節有關的離子通道。

**高血壓**

一般高血壓患者使用Valsartan後會降低血壓，但不影響心搏速率。對大部份高血壓患者，在投與單次口服劑量後的2小時內即可見抗高血壓的效果，4~6小時內達到尖峰降壓效果。抗高血壓的療效可持續24小時以上。無論服用何種劑量，於重複投藥2~4週內即可達到最大降壓效果，並隨服藥期間增長而維持。若與 Hydrochlorothiazide 合用則可增加降血壓效果。

低於80 mg的劑量和安慰劑並無一致性的差異，但是劑量達80、160和320 mg時則能產生和劑量相關的收縮壓和舒張壓降低，劑量為80~160 mg時與安慰劑的差異約為6~9/3~5 mmHg，而劑量為320 mg時則為9/6 mmHg。試驗資料顯示，相較於Valsartan劑量160 mg，Valsartan劑量320mg對於降低MSDBP和MSSBP的療效較佳(分別為-1.2 mmHg和-2.6 mmHg)。這也證明使用Valsartan 160 mg對血壓無法充分控制的病人，在調整劑量至Valsartan 320 mg時，可進一步地降低舒張壓和收縮壓(分別為-1.3 mmHg和-2.5 mmHg)。

突然中斷投予Valsartan並不會伴隨引起反彈性血壓上升或其他副作用。於多重劑量投予的研究顯示：高血壓患者使用Valsartan對體內膽固醇及飯前三甘油酯或飯前血糖、尿酸等數值，沒有明顯的影響。

**心衰竭**

**血流動力學和神經性賀爾蒙**

在兩個短期的慢性治療研究當中，測量NYHA二到四級心衰竭病患併有肺微血管分壓>15 mmHg的病患其血流動力學及血漿中的神經性賀爾蒙含量。在一個病患皆為長期投與血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的試驗，單劑或多劑之Valsartan加上血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的合併治療。其結果顯示對血流動力學，包括：肺微血管分壓(PCWP)、肺動脈舒張壓(PAD)及收縮壓(SBP)皆有改善。在治療28天後，觀察plasma aldosterone (PA)及plasma noradrenalin (PNE)有降低現象。而另一個試驗，則是在參與試驗之前至少6個月未使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的病患為受試者。以Valsartan治療28天後，其肺微血管分壓(PCWP)、全身血管阻力(SVR)、心輸出量(CO)及收縮壓(SBP)皆有明顯的改善。在長期的Valsartan治療心衰竭臨床試驗(Val-HeFT)中亦顯示血漿正腎上腺素和BNP的濃度也較安慰劑組為低。

**罹病率與致死率**

Val-HeFT試驗是一個隨機、對照且多中心的臨床試驗，目的在於將Valsartan與安慰劑在罹病率及致死率上作一比較。以左心室噴射(LVEF) 功能小於40%及左心室舒張內徑(LVIDD)大於2.9 cm/m2且為NYHA二級(佔62%)、三級(佔36%)、和四級(佔2%)的患者為受試對象。整個研究包括16個國家5010位患者，隨機分配接受Valsartan及安慰劑的治療，再加上其他適當的藥物，如：ACE抑制劑(93%)、利尿劑(86%)、強心劑(67%)、和乙型阻斷劑(36%)。試驗平均追蹤時間為2年，Valsartan在Val-HeFT試驗的每日平均劑量為254 mg。本試驗包含兩個主要療效指標：任何原因造成的死亡率(從試驗開始到死亡的時間)及心衰竭病發(從試驗開始到第一次發作事件的時間)，此兩者各被定義為：死亡、瀕死被救回、因心衰竭而住院治療、離未住院但以靜脈注射強心劑或舒張劑超過4小時。任何原因造成的死亡率在服用Valsartan組與服用安慰劑組的結果類似。在發病率上，使用Valsartan的結果相對於安慰劑顯著下降13.2%。最主要的利益在於降低27.5%之心衰竭住院率。在未使用ACE抑制劑及/或乙型阻斷劑的病患可以得到最好的治療利益，但是相對於使用三種藥物合併治療(如乙型阻斷劑、ACE抑制劑，和Valsartan)的患者，服用安慰劑的受試者反而有較低的風險比數。更進一步的研究，像是在VALIANT實驗中(請見“心肌梗塞”)，病患致死率並沒有增加，亦降低使用三種藥物合併治療的顧慮。

**運動耐力和運動容積**

在運動耐力的試驗上，使用改良的Naughton Protocol來測量左心室功能障礙(LVEF)<40%之NYHA二至四級的心衰竭患者在服用Valsartan加上一般心衰竭藥物的效果。試驗的結果發現所有的組別之運動時間皆有提昇，雖然沒有達到統計上的意義，但是使用Valsartan的組別相較於安慰劑組有較大的平均值變化。尤其是子群分析中，使用Valsartan但不加血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的群體之運動時間是使用安慰劑群體的兩倍以上。在運動容積上，以左心室搏出率小於等於45%之NYHA二至三級心衰竭患者作6分鐘步行試驗來比較Valsartan和Enalapril的效果。受試者在試驗開始之前至少服用三個月以上之血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑，並維持病情穩定後直接轉藥為Valsartan和Enalapril，其結果發現Valsartan一天一次，每次80mg至160mg的效果相等於Enalapril一天兩次，每次5mg至10mg。

**NYHA分級，徵兆及症狀，生活品質，心搏出率**

在Valsartan心衰竭試驗裡，以Valsartan治療的患者在NYHA的分級、心衰竭的徵兆及症狀，包括：呼吸困難、虛弱、水腫和胸腔雜音，都較安慰劑組有明顯的改善。藉由Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life評量分數相對於基線的改變，可以顯示使用Valsartan治療的病患較使用安慰劑組有較好的生活品質。Valsartan治療組的病患相對於對照組，其心搏出率為有意義的增加和LVIDD能有意義的減少。

**心肌梗塞**

Valsartan的心肌梗塞試驗(VALIANT)為涵蓋14,703位患有急性心肌梗塞並且產生徵候、症

狀或 X-光照射證明患有鬱血性心衰竭和/或證明患有左心室收縮功能不全(以放射性核種心室造影術時可呈現心搏出率≤40%或以超聲心動圖或心室對比值血管造影術時可呈現心搏出率≤35%)之病人的一種隨機、控制、多國、雙盲試驗。病人在發生心肌梗塞症狀後的 12 小時至 10 天內隨機分配至三種治療法中的一組：Valsartan(從每日三次 20 mg 滴定至最高每日兩次 160 mg 的最大耐受劑量)、ACE 抑制劑 Captopril(從每日三次 6.25 mg 滴定至最高每日三次 50 mg 的最大耐受劑量)、或結合 Valsartan+Captopril 二者。在結合治療組中，Valsartan 的劑量為從每日兩次 20 mg 滴定至最高每日兩次 80 mg 的最大耐受劑量；Captopril 的劑量和其單一療法所使用的劑量相同。其平均治療時間為兩年。Valsartan 在單一治療組中的平均每日劑量為 217 mg。基線治療法包括阿斯匹靈(91%)、β-阻斷劑(70%)、ACE 抑制劑(40%)、血栓溶劑(35%)，以及 Statins (34%)。試驗族群的分佈為 69% 男性、94% 為白人，以及 53% 為 65 歲或超過 65 歲的老年人。其主要評估指標為總死亡率的時間。

Valsartan 降低心肌梗塞之後的總死亡率與 Captopril 具有相同的結果。Valsartan (19.9%)、Captopril (19.5%)，以及 Valsartan+Captopril (19.3%) 組中有類似的總死亡率。Valsartan 亦有效用於降低心血管疾病死亡率和減輕第一次發生心血管疾病而死亡的時間、減少因心衰竭的住院率、減少心肌梗塞的復發、復甦心搏停止以及用於非致命性中風(次要合成指標)。由於其為一種與活性對照藥物(Captopril)相比較之試驗，因此另外進行一項總死亡率的分析以評估 Valsartan 和安慰劑的比較效果。利用先前心肌梗塞試驗的結果-SAVE、AIRE 以及 TRACE-估計 Valsartan 可保留的藥效為 Captopril 藥效的 99.6%(97.5% 信心區間=60~139%)。Valsartan 和 Captopril 的結合並無法進一步增加單獨使用 Captopril 治療的藥效。在年齡、性別、種族、基線治療或潛伏疾病上對總死亡率而言並無差異。

當 β-阻斷劑分別與 Valsartan+Captopril、Valsartan 或 Captopril 共同投與時，其總死亡率或心血管疾病死亡率或死亡率之間並無差異。不論使用何種試驗藥物治療，未以 β-阻斷劑治療者有較高的死亡率，而認為此試驗中之治療族群仍能保持已知 β-阻斷劑的效果。此外，以 β-阻斷劑治療的病人其在分別結合 Valsartan+Captopril、Valsartan 單一療法，或 Captopril 單一療法進行治療時，仍能保持其療效。

**【藥物動力學】(依文獻記載)**

口服 Valsartan 後吸收相當迅速，雖然吸收量的個體差異很大。其絕對生體可用率平均為 23%。半衰期呈多指數的變化(t<sub>1/2α</sub><1 小時和 t<sub>1/2β</sub>約 9 小時)。於測試的劑量範圍內，Valsartan 具線性的藥物動力學，重複投藥不會改變其動力學，且一天服用一次 Valsartan 少有蓄積情形。

男性與女性服用後的藥物血中濃度並無差異。本藥會與血中蛋白質，主要是血清白蛋白，高度結合(94~97%)。達穩定血中濃度時的擬似分佈體積很低(約 17 L)。相較於肝血流速率(約 30 L/h)其血漿廓清率(約 2 L/h)較低。本藥吸收進入人體的藥量中，主要以原型藥態由糞便(70%)或尿液(30%)排出。

Valsartan 與食物併服，其血中濃度曲線下面積會減少 48%，不過投藥 8 小時後，血中 Valsartan 濃度在進食組與未進食組相同。血中濃度曲線下面積減少並不會明顯地減低本藥臨床上的療效，因此本藥可在進食中或兩餐間投與。

Valsartan 在心衰竭患者體內到達最高血中濃度的平均時間和排除半衰期皆與健康自願者相似，其 AUC 和 C<sub>max</sub> 值在超過臨床劑量(一天兩次，每次 40~160 mg)後隨劑量的增加呈線性變化，平均蓄積指數為 1.7，清除率大約是 4.5 L/h，年齡並不會影響心衰竭病患之清除率。

**特殊病患**

**老年患者**

少數老年患者比年輕患者對本藥的感受性要高，但臨床上並無顯著的差異。

**腎功能不全**

本藥的腎廓清率只為血漿廓清率總值的 30%，沒有任何證據顯示本藥會影響腎功能。故腎功能不全患者投予本藥不需劑量調整。未曾有報告研究對正在進行血液透析的患者投予本藥。然而由於本藥與血中蛋白質結合度高的關係，使用血液透析法不太可能除去本藥。

**肝功能不全**

約 70% 被吸收的藥品，主要以原型藥由膽汁排除。本藥不需廣泛生物轉化，故肝臟的功能好壞與本藥並無相互關係。對非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全患者不須作劑量調整。患有膽汁性肝硬化或膽道阻塞的患者給予本藥時，其血中濃度曲線下面積會增加約達平常的兩倍(請見“注意事項/警語”)。

**臨床前的安全資料**

在許多動物品種的各種臨床前安全試驗中，除了在兔子的胎兒毒性之外，並無證據顯示具有系統或標的器官的毒性。投予妊娠期和哺乳期的老鼠 600 mg/kg 本藥，其後代之存活率有些微降低且有輕微的發展遲滯現象(請見“懷孕和哺乳”)。主要臨床前安全性的發現均歸因於該化合物的藥理作用，且未顯示具有任何臨床上的意義。在小鼠和大鼠並無致突變性、染色體異常誘導性或致癌性的證據。

**【配伍禁忌】(依文獻記載) 無。**

**【貯藏】** 30°C 以下於原包裝中儲存。在“保存期限”日期之後不應使用本藥。本藥應置於兒童不及之處。

**【包裝】** 2~1000 錠鋁箔盒裝。

**賦形劑：**

- Aerosil 200 uncompressed
- Crospovidone
- Croscarmellose sodium
- HPMC 6 cps(=Hydroxypropylmethyl cellulose 4 cps)
- Magnesium stearate
- P.E.G. 6000
- Titanium dioxide
- Sicopharm yellow 10
- Sicopharm red 30
- Alcohol 95% (不殘留於最終產品)
- Water purified (不殘留於最終產品)

**中國化學製藥股份有限公司 新豐工廠**  
 CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
 總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200  
 新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 ㊦

## 汎穩壓膜衣錠 80，160 毫克

### Vosaa F.C. Tablets 80，160 mg

編號：E165，E227

**【成分】**Each Tablet contains：Valsartan 80，160 mg

**【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**

**心衰竭(NYHA二到四級)**

心衰竭(NYHA二到四級)病患，此類病患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。

Valsartan可以改善這些病人的罹病率，主要是藉由降低心衰竭病患之住院率。Valsartan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“藥物動力學”)。

**心肌梗塞後左心室功能異常**

Valsartan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“藥效學”)。

**【用法、用量】** 本藥須由醫師處方使用。

**高血壓**

本藥建議使用劑量為(每天一次，每次80 mg或160 mg)，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320 mg，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至80 mg以上。

Valsartan可與其他抗高血壓藥一起使用。

**心衰竭**

Valsartan建議的起始劑量是一天兩次，每次40 mg。在病患所能容許的範圍內，劑量可增高至每次80 mg，最高可達160 mg，一天兩次。但在併用利尿劑的情況下，須考量減少Valsartan的劑量。臨床試驗中，分次給藥的單日最高劑量可達320 mg。

針對心衰竭病患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20 mg每日兩次的初步劑量治療之後，在往後的數週期間Valsartan的治療可滴定至40 mg、80 mg，以及160 mg每日兩次。起始劑量可利用40 mg錠劑切割成半。

最高標的劑量為每日給予160 mg兩次。通常建議病人從治療開始後兩週先達到每日給予80 mg兩次的劑量，視滴定過程中病人對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可用於其他正進行心肌梗塞後治療的病人，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】(依文獻記載)**

對於腎功能不全的病人，或非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全患者，不需要考慮調整劑量。

**【兒童/青少年】(依文獻記載)**

目前 Valsartan 仍未確認其對兒童及青少年(十八歲以下)的安全性和藥效。

**【服藥方法】** 膜衣錠：汎穩壓可用於餐前後且應搭配開水服用。

**【禁忌】(依文獻記載)**

已知對Vosaa中任何成分過敏者及孕婦(請見“懷孕及授乳”)。

合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病患者或腎功能不全患者（GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>）。

**【注意事項/警語】(依文獻記載)**

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。

**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Valsartan治療時，有少數人會產生症狀性之低血壓，因此接受Valsartan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Valsartan治療。

**腎動脈狹窄**

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Valsartan 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**

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<10ml/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。

**肝功能不全**

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“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**

心臟衰竭或心肌梗塞病人使用Valsartan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Valsartan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患身上會發現腎臟功能的改變。嚴重心衰竭病患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患者可能與寡尿及/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患所作的評估應包括腎功能檢測。

對於心衰竭病患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”)。

**【交互作用】(依文獻記載)**

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。

曾與下列成分進行臨床試驗證實，並未有臨床上明顯藥物交互作用，包括：cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide。

因為Valsartan並不會代謝成衍生物，所以不會發生對經由cytochrome P-450系統抑制或增強而產生的藥物間交互作用。雖然Valsartan有很高的蛋白結合率，但在體外實驗中發現並未與其他亦為高蛋白結合率的藥物，如：diclofenac、furosemide、warfarin有藥物交互作用。

同時使用保鉀利尿劑，如：spironolactone、triamterene，amiloride或鉀離子補充劑或其他含鉀離子之鹽類，可能會使患者體內血清鉀離子濃度及心衰竭患者的血清肌酸酐值升高。

若有必要同時使用這些藥物，應特別小心。

**【包選擇性環氧化酶-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患者，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，針對併用本藥與 NSAID 的患者，建議應在治療開始或治療調整時進行腎功能監測。

**【懷孕】(依文獻記載)**

從已知血管加壓素 II 拮抗劑的作用機轉來推斷，對於胎兒可能造成的影響仍是不容忽視的。

曾有報告給予第二期及第三期的懷孕孕婦使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑(一種作用於RAAS的藥物)，造成發展中的胎兒傷害或死亡的報告。曾有懷孕婦女不注意下服用Valsartan發生自發性流產、羊水過少、新生兒腎不全的報告。因此，如同所有直接作用於RAAS的藥物，Valsartan不應使用於懷孕(請見“禁忌”)或正計畫懷孕之婦女。醫療人員開任何作用於RAAS之處方時，應告知具生育能力之婦女懷孕期間使用這些藥劑之潛在風險。若在治療期間檢查出已懷孕，應立即停藥。

**【授乳】(依文獻記載)**

尚未知Valsartan是否會分泌至人類乳汁中，但已知Valsartan會分泌至大白鼠乳汁中。因此，授乳期間不建議使用Valsartan。

**【駕車及操作機器的影響】(依文獻記載)**

如同其他抗高血壓藥物，患者用藥期間於開車或操作機器時，應特別小心。

**【不良反應】(依文獻記載)**

在針對高血壓病患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。

表一按照器官系統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、<1/10000)、極罕見(<1/10000)，包括獨立案例。依據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。

**高血壓**

<b>血液及淋巴系統異常</b>		
血紅素減少、容容比下降、嗜中性白血球減少症、血小板減少症	未知	若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾 <span></span> 在高血壓病患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、黃炎、上呼吸道感染、病毒感染。
<b>免疫系統疾病</b>		
過敏反應(包括血清病)	未知	
<b>代謝及營養異常</b>		
血清鉀增加	未知	
<b>耳及內耳失調</b>		
眩暈	少見	
<b>血管性疾病</b>		
血管炎	未知	
<b>呼吸、胸部及縱膈異常</b>		
咳嗽	少見	
<b>胃腸道異常</b>		
腹部疼痛	少見	
<b>肝膽失調</b>		
肝功能指數升高(包括血清膽紅素增加)	未知	
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>		
血管水腫、紅疹、瘙癢	未知	
<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>		
肌痛	未知	
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>		
腎臟衰竭和腎功能不全、血清肌酸酐值升高	未知	
<b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b>		
疲勞	少見	

**心肌梗塞後及/或心臟衰竭**

在針對心肌梗塞後及/或心臟衰竭病患的對照性臨床試驗中研觀察到的安全性數據，與高血壓病患的整體安全性數據有所不同。這可能與病患的本身潛在疾病有關。表二列出心肌梗塞後及/或心衰竭病患發生的藥品不良反應： 表2

<b>血液及淋巴系統異常</b>		
血小板減少症	未知	若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾 <span></span> 在心肌梗塞後及/或心衰竭病患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、黃炎、上呼吸道感染、病毒感染。
<b>免疫系統疾病</b>		
過敏反應(包括血清病)	未知	
<b>代謝及營養異常</b>		
高血鉀症	少見	
血清鉀增加	未知	
<b>神經系統異常</b>		
暈眩、姿勢性暈眩	常見	
暈厥、頭痛	少見	
<b>耳及內耳失調</b>		
眩暈	少見	
<b>心臟異常</b>		
心臟衰竭	少見	
<b>血管性疾病</b>		
低血壓、姿勢性低血壓	常見	
血管炎	未知	
<b>呼吸、胸部及縱膈異常</b>		
咳嗽	少見	
<b>胃腸道異常</b>		
噁心、腹瀉	少見	
<b>肝膽失調</b>		
肝功能指數升高	未知	
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>		
血管性水腫	少見	
紅疹、瘙癢	未知	

<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>	
肌痛	未知
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>	
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
<b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b>	
衰弱、疲勞	少見

**【藥效學】(依文獻記載)**  
藥物治療分類為Angiotensin II拮抗劑(valsartan)。

Angiotensin II是一種屬於RAAS的活性荷爾蒙，是經由血管收縮素轉化酶(ACE)將Angiotensin I轉化而產生的。Angiotensin II會與存在於各個不同組織的細胞膜上的特殊受體結合，而造成各種不同的生理反應，包括對於血壓調節機制直接和間接的影響。Angiotensin II為一種強力的血管收縮素，可直接使血壓上升；此外，也會促使鈉滯留及刺激Aldosterone分泌。

Valsartan為口服有效強力具專一性Angiotensin II受體拮抗劑。其選擇性作用於AT<sub>1</sub>受體，而AT<sub>1</sub>受體與已知Angiotensin II所產生的作用有關。當Valsartan拮抗AT<sub>1</sub>受體，造成Angiotensin II在血壓的濃度上升，會刺激未被拮抗的AT<sub>2</sub>受體，而對AT<sub>2</sub>受體產生平衡作用。Valsartan對AT<sub>1</sub>受體不具有部分致效的作用，且其對AT<sub>1</sub>受體的高親和力約為對AT<sub>2</sub>受體親和力的20,000倍。

Valsartan不會抑制血管收縮素轉化酶(ACE)(即會將Ang I轉化為Ang II並降解Bradykinin的Kininase II)。因此不會影響Bradykinin及Substance P的生成代謝，故Angiotensin II受體拮抗劑不太可能引起咳嗽。臨床實驗顯示，使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的患者乾咳的發生比率为7.9%，明顯高過服用Valsartan的患者(p<0.05)，其乾咳的發生比率为2.6%。在另一臨床實驗中，參與試驗者為一群曾使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑而有乾咳病史的高血壓患者，結果使用Valsartan發生乾咳者有19.5%，使用thiazide利尿劑發生乾咳者有19.0%；而使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑發生乾咳者則高達68.5%(P<0.05)。Valsartan不會阻斷其他的荷爾蒙受體作用或與之結合，亦不影響與心血管系統調節有關的離子通道。

**高血壓**  
一般高血壓患者使用Valsartan後會降低血壓，但不影響心搏速率。對大部份高血壓患者，在投與單次口服劑量後的2小時內即可見抗高血壓的效果，4~6小時內達到尖峰降壓效果。抗高血壓的療效可持續24小時以上。無論服用何種劑量，於重複投藥2~4週內即可達到最大降壓效果，並隨服藥期間增長而維持。若與 Hydrochlorothiazide合用則可增加降血壓效果。

低於80 mg的劑量和安慰劑並無一致性的差異，但是劑量達80、160和320 mg時則能產生和劑量相關的收縮壓和舒張壓降低，劑量為80~160 mg時與安慰劑的差異約為6~9/3~5 mmHg，而劑量為320 mg時則為9/6 mmHg。試驗資料顯示，相較於Valsartan劑量160 mg，Valsartan劑量320mg對於降低MSDBP和MSSBP的療效較佳(分別為-1.2 mmHg和-2.6 mmHg)。這也證明使用Valsartan 160 mg對血壓無法充分控制的病人，在調整劑量至Valsartan 320 mg時，可進一步地降低舒張壓和收縮壓(分別為-1.3 mmHg和-2.5 mmHg)。

突然中斷投予Valsartan並不會伴隨引起反彈性血壓上升或其他副作用。於多重劑量投予的研究顯示：高血壓患者使用Valsartan對體內膽固醇及飯前三甘油酯或飯前血糖、尿酸等數值，沒有明顯的影響。

**心衰竭**  
**血流動力學和神經性荷爾蒙**  
在兩個短期的慢性治療研究當中，測量NYHA二到四級心衰竭病患併有肺微血管分壓>15 mmHg的病患其血流動力學及血漿中的神經性荷爾蒙含量。在一個病患皆為長期投與血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的試驗，單劑或多劑之Valsartan加上血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的合併治療。其結果顯示對血流動力學，包括：肺微血管分壓(PCWP)、肺動脈舒張壓(PAD)及收縮壓(SBP)皆有改善。在治療28天後，觀察plasma aldosterone (PA)及plasma noradrenalin (PNE)有降低現象。而另一個試驗，則是在參與試驗之前至少6個月未使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的病患為受試者。以Valsartan治療28天後，其肺微血管分壓(PCWP)、全身血管阻力(SVR)、心輸出量(CO)及收縮壓(SBP)皆有明顯的改善。在長期的Valsartan治療心衰竭臨床試驗(Val-HeFT)中亦顯示血漿正腎上腺素和BNP的濃度也較安慰劑組為低。

**罹病率與致死率**  
Val-HeFT試驗是一個隨機、對照且多中心的臨床試驗，目的在於將Valsartan與安慰劑在罹病率及致死率上作一比較。以左心室噴射(LVEF) 功能小於40%及左心室舒張內徑(LVIDD)大於2.9 cm/m2且為NYHA二級(佔62%)、三級(佔36%)、和四級(佔2%)的患者為受試對象。整個研究包括16個國家5010位患者，隨機分配接受Valsartan及安慰劑的治療，再加上其他適當的藥物，如：ACE抑制劑(93%)、利尿劑(86%)、強心劑(67%)、和乙型阻斷劑(36%)。試驗平均追蹤時間為2年，Valsartan在Val-HeFT試驗的每日平均劑量為254 mg。本試驗包含兩個主要療效指標：任何原因造成的死亡率(從試驗開始到死亡的時間)及心衰竭病發(從試驗開始到第一次發作事件的時間)，此兩者各被定義為：死亡、瀕死被救回、因心衰竭而住院治療、離未住院但以靜脈注射強心劑或舒張劑超過4小時。任何原因造成的死亡率在服用Valsartan組與服用安慰劑組的結果類似。在發病率上，使用Valsartan的結果相對於安慰劑顯著下降13.2%。最主要的利益在於降低27.5%之心衰竭住院率。在未使用ACE抑制劑及/或乙型阻斷劑的病患可以得到最好的治療利益，但是相對於使用三種藥物合併治療(如乙型阻斷劑、ACE抑制劑，和Valsartan)的患者，服用安慰劑的受試者反而有較低的風險比數。更進一步的研究，像是在VALIANT實驗中(請見“心肌梗塞”)，病患致死率並沒有增加，亦降低使用三種藥物合併治療的顧慮。

**運動耐力和運動容積**  
在運動耐力的試驗上，使用改良的Naughton Protocol來測量左心室功能障礙(LVEF)<40%之NYHA二至四級的心衰竭患者在服用Valsartan加上一般心衰竭藥物的效果。試驗的結果發現所有的組別之運動時間皆有提昇，雖然沒有達到統計上的意義，但是使用Valsartan的組別相較於安慰劑組有較大的平均值變化。尤其是子群分析中，使用Valsartan但不加血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的群體之運動時間是使用安慰劑群體的二倍以上。在運動容積上，以左心室搏出率小於等於45%之NYHA二至三級心衰竭患者作6分鐘步行試驗來比較Valsartan和Enalapril的效果。受試者在試驗開始之前至少服用三個月以上之血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑，並維持病情穩定後直接轉藥為Valsartan和Enalapril，其結果發現Valsartan一天一次，每次80mg至160mg的效果相等於Enalapril一天兩次，每次5mg至10mg。

**NYHA分級，徵兆及症狀，生活品質，心搏出率**  
在Valsartan心衰竭試驗裡，以Valsartan治療的患者在NYHA的分級、心衰竭的徵兆及症狀，包括：呼吸困難、虛弱、水腫和胸腔雜音，都較安慰劑組有明顯的改善。藉由Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life評量分數相對於基線的改變，可以顯示使用Valsartan治療的病患較使用安慰劑組有較好的生活品質。Valsartan治療組的病患相對於對照組，其心搏出率為有意義的增加和LVIDD能有意義的減少。

**心肌梗塞**  
Valsartan的心肌梗塞試驗(VALIANT)為涵蓋14,703位患有急性心肌梗塞並且產生徵候、症

狀或 X-光照射證明患有鬱血性心衰竭和/或證明患有左心室收縮功能不全(以放射性核種心室造影術時可呈現心搏出率≤40%或以超聲心動圖或心室對比值血管造影術時可呈現心搏出率≤35%)之病人的一種隨機、控制、多國、雙盲試驗。病人在發生心肌梗塞症狀後的 12 小時至 10 天內隨機分配至三種治療法中的一組：Valsartan(從每日三次 20 mg 滴定至最高每日兩次 160 mg 的最大耐受劑量)、ACE 抑制劑 Captopril(從每日三次 6.25 mg 滴定至最高每日三次 50 mg 的最大耐受劑量)、或結合 Valsartan+Captopril 二者。在結合治療組中，Valsartan 的劑量為從每日兩次 20 mg 滴定至最高每日兩次 80 mg 的最大耐受劑量；Captopril 的劑量和其單一療法所使用的劑量相同。其平均治療時間為兩年。Valsartan 在單一治療組中的平均每日劑量為 217 mg。基線治療法包括阿斯匹靈(91%)、β-阻斷劑(70%)、ACE 抑制劑(40%)、血栓溶劑(35%)，以及 Statins (34%)。試驗族群的分佈為 69% 男性、94% 為白人，以及 53% 為 65 歲或超過 65 歲的老年人。其主要評估指標為總死亡率的時間。Valsartan 降低心肌梗塞之後的總死亡率與 Captopril 具有相同的結果。Valsartan (19.9%)、Captopril (19.5%)，以及 Valsartan+Captopril (19.3%) 組中有類似的總死亡率。Valsartan 亦有效用於降低心血管疾病死亡率和減緩第一次發生心血管疾病而死亡的時間、減少因心衰竭的住院率、減少心肌梗塞的復發、復甦心搏停止以及用於非致命性中風(次要合成指標)。由於其為一種與活性對照藥物(Captopril)相比較之試驗，因此另外進行一項總死亡率的分析以評估 Valsartan 和安慰劑的比較效果。利用先前心肌梗塞試驗的結果-SAVE、AIRE 以及 TRACE-估計 Valsartan 可保留的藥效為 Captopril 藥效的 99.6%(97.5% 信心區間=60~139%)。Valsartan 和 Captopril 的結合並無法進一步增加單獨使用 Captopril 治療的藥效。在年齡、性別、種族、基線治療或潛伏疾病上對總死亡率而言並無差異。

當 β-阻斷劑分別與 Valsartan+Captopril、Valsartan 或 Captopril 共同投與時，其總死亡率或心血管疾病死亡率或死亡率之間並無差異。不論使用何種試驗藥物治療，未以 β-阻斷劑治療者有較高的死亡率，而認為此試驗中之治療族群仍能保持已知 β-阻斷劑的效果。此外，以 β-阻斷劑治療的病人其在分別結合 Valsartan+Captopril、Valsartan 單一療法，或 Captopril 單一療法進行治療時，仍能保持其療效。

**【藥物動力學】(依文獻記載)**  
口服 Valsartan 後吸收相當迅速，雖然吸收量的個體差異很大。其絕對生體可用率平均為 23%。半衰期呈多指數的變化(t<sub>1/2α</sub><1 小時和 t<sub>1/2β</sub>約 9 小時)。於測試的劑量範圍內，Valsartan 具線性的藥物動力學，重複投藥不會改變其動力學，且一天服用一次 Valsartan 少有蓄積情形。

男性與女性服用後的藥物血中濃度並無差異。本藥會與血中蛋白質，主要是血清白蛋白，高度結合(94~97%)。達穩定血中濃度時的擬似分佈體積很低(約 17 L)。相較於肝血流速率(約 30 L/h)其血漿廓清率(約 2 L/h)較低。本藥吸收進入人體的藥量中，主要以原型藥態由糞便(70%)或尿液(30%)排出。

Valsartan 與食物併服，其血中濃度曲線下面積會減少 48%，不過投藥 8 小時後，血中 Valsartan 濃度在進食組與未進食組相同。血中濃度曲線下面積減少並不會明顯地減低本藥臨床上的療效，因此本藥可在進食中或兩餐間投與。

Valsartan 在心衰竭患者體內到達最高血中濃度的平均時間和排除半衰期皆與健康自願者相似，其 AUC 和 C<sub>max</sub> 值在超過臨床劑量(一天兩次，每次 40~160 mg)後隨劑量的增加呈線性變化，平均蓄積指數為 1.7，清除率大約是 4.5 L/h，年齡並不會影響心衰竭病患之清除率。

**特殊病患**  
**老年患者**  
少數老年患者比年輕患者對本藥的感受性要高，但臨床上並無顯著的差異。

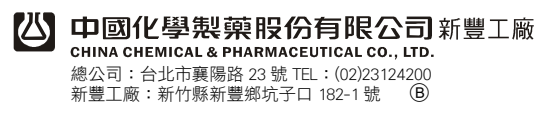
**腎功能不全**  
本藥的腎廓清率只為血漿廓清率總值的 30%，沒有任何證據顯示本藥會影響腎功能。故腎功能不全患者投予本藥不需做劑量調整。未曾有報告研究對正在進行血液透析的患者投予本藥。然而由於本藥與血中蛋白質結合度高的關係，使用血液透析法不太可能除去本藥。

**肝功能不全**  
約 70% 被吸收的藥品，主要以原型藥由膽汁排除。本藥不需經廣泛生物轉化，故肝臟的功能好壞與本藥並無相互關係。對非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全患者不須作劑量調整。患有膽汁性肝硬化或膽道阻塞的患者給予本藥時，其血中濃度曲線下面積會增加約達平常的兩倍(請見“注意事項/警語”)。

**臨床前的安全資料**  
在許多動物品種的各種臨床前安全試驗中，除了在兔子的胎兒毒性之外，並無證據顯示具有系統或標的器官的毒性。投予妊娠期和哺乳期的老鼠 600 mg/kg 本藥，其後代之存活率有些微降低且有輕微的發展遲滯現象(請見“懷孕和哺乳”)。主要臨床前安全性的發現均歸因於該化合物的藥理作用，且未顯示具有任何臨床上的意義。在小鼠和大鼠並無致突變性、染色體異常誘導性或致癌性的證據。

**【配伍禁忌】(依文獻記載)** 無。  
**【貯藏】** 30°C 以下於原包裝中儲存。在“保存期限”日期之後不應使用本藥。本藥應置於兒童不及之處。

**【包裝】** 2~1000 錠鋁箔盒裝。  
**賦形劑：**  
Aerosil 200 uncompressed  
Croscopovidone  
Croscarmellose sodium  
HPMC 6 cps(=Hydroxypropylmethyl cellulose 4 cps)  
Magnesium stearate  
P.E.G. 6000  
Titanium dioxide  
Sicopharm yellow 10  
Sicopharm red 30  
Alcohol 95% (不殘留於最終產品)  
Water purified (不殘留於最終產品)



## 汎穩壓膜衣錠 80，160 毫克 Vosaa F.C. Tablets 80，160 mg

編號：E165，E227

**【成分】** Each Tablet contains：Valsartan 80，160 mg

### **【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**

**心衰竭(NYHA二到四級)**

心衰竭(NYHA二到四級)病患，此類病患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。

Valsartan可以改善這些病人的罹病率，主要是藉由降低心衰竭病患之住院率。Valsartan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“藥物動力學”)。

**心肌梗塞後左心室功能異常**

Valsartan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“藥效學”)。

**【用法、用量】** 本藥須由醫師處方使用。

### **高血壓**

本藥建議使用劑量為(每天一次，每次80 mg或160 mg)，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320 mg，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至80 mg以上。Valsartan可與其他抗高血壓藥一起使用。

### **心衰竭**

Valsartan建議的起始劑量是一天兩次，每次40 mg。在病患所能容許的範圍內，劑量可增高至每次80 mg，最高可達160 mg，一天兩次。但在併用利尿劑的情況下，須考量減少Valsartan的劑量。臨床試驗中，分次給藥的單日最高劑量可達320 mg。

針對心衰竭病患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20 mg每日兩次的初步劑量治療之後，在往後的數週期間Valsartan的治療可滴定至40 mg、80 mg，以及160 mg每日兩次。起始劑量可利用40 mg錠劑切割成半。

最高標的劑量為每日給予160 mg兩次。通常建議病人從治療開始後兩週先達到每日給予80 mg兩次的劑量，視滴定過程中病人對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可用於其他正進行心肌梗塞後治療的病人，例如血栓溶解劑、阿斯匹靈、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】(依文獻記載)**

對於腎功能不全的病人，或非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全患者，不需要考慮調整劑量。

**【兒童/青少年】(依文獻記載)**

目前 Valsartan 仍未確認其對兒童及青少年(十八歲以下)的安全性和藥效。

**【服藥方法】** 膜衣錠：汎穩壓可於用餐前後且應搭配開水服用。

**【禁忌】(依文獻記載)**

已知對Vosaa中任何成分過敏者及孕婦(請見“懷孕及授乳”)。

合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病患或腎功能不全患者 (GFR < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)。

**【注意事項/警語】(依文獻記載)**

雙重阻斷素－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。

**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Valsartan治療時，有少數人會產生症狀性之低血壓，因此接受Valsartan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Valsartan治療。

### **腎動脈狹窄**

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Valsartan 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**

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<10ml/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。

### **肝功能不全**

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“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**

心臟衰竭或心肌梗塞病人使用Valsartan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Valsartan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患身上會發現腎臟功能的改變。嚴重心衰竭病患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患者可能與寡尿及/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患所作的評估應包括腎功能檢測。

對於心衰竭病患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”)。

**【交互作用】(依文獻記載)**

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。

曾與下列成分進行臨床試驗證實，並未有臨床上明顯藥物交互作用，包括：cimetidine, warfarin, furosemide, digoxin, atenolol, indomethacin, hydrochlorothiazide, amlodipine, glibenclamide。因為Valsartan並不會代謝成衍生物，所以不會發生對經由cytochrome P-450系統抑制或增強而產生的藥物間交互作用。雖然Valsartan有很高的蛋白結合率，但在體外實驗中發現並未與其他亦為高蛋白結合率的藥物，如：diclofenac、furosemide、warfarin有藥物交互作用。

同時使用保鉀利尿劑，如：spironolactone、triamterene，amilofride或鉀離子補充劑或其他含鉀離子之鹽類，可能會使患者體內血清鉀離子濃度及心衰竭患者的血清肌酸酐值升高。

若有必要同時使用這些藥物，應特別小心。

**【包選擇性環氧化酶-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患者，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，針對併用本藥與 NSAID 的患者，建議應在治療開始或治療調整時進行腎功能監測。**

**【懷孕】(依文獻記載)**

從已知血管加壓素 II 拮抗劑的作用機轉來推斷，對於胎兒可能造成的影響仍是不容忽視的。曾有報告給予第二期及第三期的懷孕孕婦使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑(一種作用於RAAS的藥物)，造成發展中的胎兒傷害或死亡的報告。曾有懷孕婦女不注意下服用Valsartan發生自發性流產、羊水過少、新生兒腎不全的報告。因此，如同所有直接作用於RAAS的藥物，Valsartan不應使用於懷孕(請見“禁忌”)或正計畫懷孕之婦女。醫療人員開任何作用於RAAS之處方時，應告知具生育能力之婦女懷孕期間使用這些藥劑之潛在風險。若在治療期間檢查出已懷孕，應立即停藥。

**【授乳】(依文獻記載)**

尚未知Valsartan是否會分泌至人類乳汁中，但已知Valsartan會分泌至大白鼠乳汁中。因此，授乳期間不建議使用Valsartan。

**【駕車及操作機器器的影響】(依文獻記載)**

如同其他抗高血壓藥物，患者用藥期間於開車或操作機器時，應特別小心。

**【不良反應】(依文獻記載)**

在針對高血壓病患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。

表一按照器官系統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。

### **高血壓**

表1

<b>血液及淋巴系統異常</b>		
血紅素減少、容積比下降、嗜中性白血球減少症、血小板減少症	未知	若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾於高血壓病患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、黃炎、上呼吸道感染、病毒感染。
<b>免疫系統疾病</b>		
過敏反應(包括血清病)	未知	
<b>代謝及營養異常</b>		
血清鉀增加	未知	
<b>耳及內耳失調</b>		
眩暈	少見	
<b>血管性疾病</b>		
血管炎	未知	
<b>呼吸、胸部及縱膈異常</b>		
咳嗽	少見	
<b>胃腸道異常</b>		
腹部疼痛	少見	
<b>肝臟失調</b>		
肝功能指數升高(包括血清膽紅素增加)	未知	
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>		
血管水腫、紅疹、瘙癢	未知	
<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>		
肌痛	未知	
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>		
腎臟衰竭和腎功能不全、血清肌酸酐值升高	未知	
<b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b>		
疲勞	少見	

### **心肌梗塞後及/或心臟衰竭**

在針對心肌梗塞後及/或心臟衰竭病患的對照性臨床試驗中研觀察到的安全性數據，與高血壓病患的整體安全性數據有所不同。這可能與病患的本身潛在疾病有關。表二列出心肌梗塞後及/或心衰竭病患發生的藥品不良反應：表2

<b>血液及淋巴系統異常</b>		
血小板減少症	未知	若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾於心肌梗塞後及/或心衰竭病患的臨床試驗中觀察到：關節痛、腰痛、背痛、失眠、性慾減退、嗜中性白血球減少症、水腫、咽喉炎、鼻炎、黃炎、上呼吸道感染、病毒感染。
<b>免疫系統疾病</b>		
過敏反應(包括血清病)	未知	
<b>代謝及營養異常</b>		
高血鉀症	少見	
血清鉀增加	未知	
<b>神經系統異常</b>		
暈眩、姿勢性暈眩	常見	
暈厥、頭痛	少見	
<b>耳及內耳失調</b>		
眩暈	少見	
<b>心臟異常</b>		
心臟衰竭	少見	
<b>血管性疾病</b>		
低血壓、姿勢性低血壓	常見	
血管炎	未知	
<b>呼吸、胸部及縱膈異常</b>		
咳嗽	少見	
<b>胃腸道異常</b>		
噁心、腹瀉	少見	
<b>肝臟失調</b>		
肝功能指數升高	未知	
<b>皮膚和皮下組織疾病</b>		
血管性水腫	少見	
紅疹，瘙癢	未知	

### **【過量】**

#### **(依文獻記載)**

Valsartan服用過量的主要徵兆可能是產生明顯的低血壓症狀，並且可能產生意識昏迷、循環衰竭及/或休克。若剛服用，應立即施予催吐；若非剛服用，一般建議靜脈輸注生理食鹽水。Valsartan不太可能以血液透析法除去。

<b>肌肉骨骼、結締組織異常</b>	
肌痛	未知
<b>腎臟及泌尿系統異常</b>	
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
<b>全身性的疾病與注射部位的症狀</b>	
衰弱、疲勞	少見

**【藥效學】(依文獻記載)**

藥物治療分類為Angiotensin II拮抗劑(valsartan)。  
Angiotensin II是一種屬於RAAS的活性荷爾蒙，是經由血管收縮素轉化酶(ACE)將Angiotensin I轉化而產生的。Angiotensin II會與存在於各個不同組織的細胞膜上的特殊受體結合，而造成各種不同的生理反應，包括對於血壓調節機制直接和間接的影響。Angiotensin II為一種強力的血管收縮素，可直接使血壓上升；此外，也會促使鈉滯留及刺激Aldosterone分泌。

Valsartan為口服有效強力具專一性Angiotensin II受體拮抗劑。其選擇性作用於AT<sub>1</sub>受體，而AT<sub>1</sub>受體與已知Angiotensin II所產生的作用有關。當Valsartan拮抗AT<sub>1</sub>受體，造成Angiotensin II在血壓的濃度上升，會刺激未被拮抗的AT<sub>2</sub>受體，而對AT<sub>2</sub>受體產生平衡作用。Valsartan對AT<sub>1</sub>受體不具有部分致效的作用，且其對AT<sub>1</sub>受體的高親和力約為對AT<sub>2</sub>受體親和力的20,000倍。

Valsartan不會抑制血管收縮素轉化酶(ACE)(即會將Ang I轉化為Ang II並降解Bradykinin的Kininase II)。因此不會影響Bradykinin及Substance P的生成代謝，故Angiotensin II受體拮抗劑不太可能引起咳嗽。臨床實驗顯示，使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的患者乾咳的發生比率为7.9%，明顯高過服用Valsartan的患者(p<0.05)，其乾咳的發生比率为2.6%。在另一臨床實驗中，參與試驗者為一曾使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑而有乾咳病史的高血壓患者，結果使用Valsartan發生乾咳者有19.5%，使用thiazide利尿劑發生乾咳者有19.0%；而使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑發生乾咳者則高達68.5%(P<0.05)。Valsartan不會阻斷其他的荷爾蒙受體作用或與之結合，亦不影響與心血管系統調節有關的離子通道。

**高血壓**

一般高血壓患者使用Valsartan後會降低血壓，但不影響心搏速率。  
對大部份高血壓患者，在投與單次口服劑量後的2小時內即可見抗高血壓的效果，4~6小時內達到尖峰降壓效果。抗高血壓的療效可持續24小時以上。無論服用何種劑量，於重複投藥2~4週內即可達到最大降壓效果，並隨服藥期間增長而維持。若與 Hydrochlorothiazide合用則可增加降血壓效果。

低於80 mg的劑量和安慰劑並無一致性的差異，但是劑量達80、160和320 mg時則能產生和劑量相關的收縮壓和舒張壓降低，劑量為80~160 mg時與安慰劑的差異約為6~9/3~5 mmHg，而劑量為320 mg時則為9/6 mmHg。  
試驗資料顯示，相較於Valsartan劑量160 mg，Valsartan劑量320mg對於降低MSDBP和MSSBP的療效較佳(分別為-1.2 mmHg和-2.6 mmHg)。這也證明使用Valsartan 160 mg對血壓無法充分控制的病人，在調整劑量至Valsartan 320 mg時，可進一步地降低舒張壓和收縮壓(分別為-1.3 mmHg和-2.5 mmHg)。

突然中斷投予Valsartan並不會伴隨引起反彈性血壓上升或其他副作用。  
於多重劑量投予的研究顯示：高血壓患者使用Valsartan對體內膽固醇及飯前三甘油酯或飯前血糖、尿酸等數值，沒有明顯的影響。

**心衰竭**

**血流動力學和神經性賀爾蒙**

在兩個短期的慢性治療研究當中，測量NYHA二到四級心衰竭病患併有肺微血管分壓>15 mmHg的病患其血流動力學及血漿中的神經性賀爾蒙含量。  
在一個病患皆為長期投與血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的試驗，單劑或多劑之Valsartan加上血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的合併治療。其結果顯示對血流動力學，包括：肺微血管分壓(PCWP)、肺動脈舒張壓(PAD)及收縮壓(SBP)皆有改善。在治療28天後，觀察plasma aldosterone (PA)及plasma noradrenalin (PNE)有降低現象。  
而另一個試驗，則是在參與試驗之前至少6個月未使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的病患為受試者。以Valsartan治療28天後，其肺微血管分壓(PCWP)、全身血管阻力(SVR)、心輸出量(CO)及收縮壓(SBP)皆有明顯的改善。在長期的Valsartan治療心衰竭臨床試驗(Val-HeFT)中亦顯示血漿正腎上腺素和BNP的濃度也較安慰劑組為低。

**罹病率與致死率**

Val-HeFT試驗是一個隨機、對照且多中心的臨床試驗，目的在於將Valsartan與安慰劑在罹病率及致死率上作一比較。以左心室噴射(LVEF)功能小於40%及左心室舒張內徑(LVIDD)大於2.9 cm/m2且為NYHA二級(佔62%)、三級(佔36%)、和四級(佔2%)的患者為受試對象。整個研究包括16個國家5010位患者，隨機分配接受Valsartan及安慰劑的治療，再加上其他適當的藥物，如：ACE抑制劑(93%)、利尿劑(86%)、強心劑(67%)、和乙型阻斷劑(36%)。試驗平均追蹤時間為2年，Valsartan在Val-HeFT試驗的每日平均劑量為254 mg。本試驗包含兩個主要療效指標：任何原因造成的死亡率(從試驗開始到死亡的時間)及心衰竭病發(從試驗開始到第一次發作事件的時間)，此兩者各被定義為：死亡、瀕死被救回、因心衰竭而住院治療、離未住院但以靜脈注射強心劑或舒張劑超過4小時。任何原因造成的死亡率在服用Valsartan組與服用安慰劑組的結果類似。在發病率上，使用Valsartan的結果相對於安慰劑顯著下降13.2%。最主要的利益在於降低27.5%之心衰竭住院率。在未使用ACE抑制劑及/或乙型阻斷劑的病患可以得到最好的治療利益，但是相對於使用三種藥物合併治療(如乙型阻斷劑、ACE抑制劑，和Valsartan)的患者，服用安慰劑的受試者反而有較低的風險比數。更進一步的研究，像是在VALIANT實驗中(請見“心肌梗塞”)，病患致死率並沒有增加，亦降低使用三種藥物合併治療的顧慮。

**運動耐力和運動容積**

在運動耐力的試驗上，使用改良的Naughton Protocol來測量左心室功能障礙(LVEF)<40%之NYHA二至四級的心衰竭患者在服用Valsartan加上一般心衰竭藥物的效果。  
試驗的結果發現所有的組別之運動時間皆有提昇，雖然沒有達到統計上的意義，但是使用Valsartan的組別相較於安慰劑組有較大的平均值變化。尤其是子群分析中，使用Valsartan但不加血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的群體之運動時間是使用安慰劑群體的兩倍以上。在運動容積上，以左心室搏出率小於等於45%之NYHA二至三級心衰竭患者作6分鐘步行試驗來比較Valsartan和Enalapril的效果。受試者在試驗開始之前至少服用三個月以上之血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑，並維持病情穩定後直接轉藥為Valsartan和Enalapril，其結果發現Valsartan一天一次，每次80mg至160mg的效果相等於Enalapril一天兩次，每次5mg至10mg。

**NYHA分級，徵兆及症狀，生活品質，心搏出率**

在Valsartan心衰竭試驗裡，以Valsartan治療的患者在NYHA的分級、心衰竭的徵兆及症狀，包括：呼吸困難、虛弱、水腫和胸腔雜音，都較安慰劑組有明顯的改善。藉由Minnesota Living with Heart Failure Quality of Life評量分數相對於基線的改變，可以顯示使用Valsartan治療的病患較使用安慰劑組有較好的生活品質。Valsartan治療組的病患相對於對照組，其心搏出率為有意義的增加和LVIDD能有意義的減少。

**心肌梗塞**

Valsartan的心肌梗塞試驗(VALIANT)為涵蓋14,703位患有急性心肌梗塞並且產生徵候、症

狀或 X-光照射證明患有鬱血性心衰竭和/或證明患有左心室收縮功能不全(以放射性核種心室造影術時可呈現心搏出率≤40%或以超聲心動圖或心室對比血管造影術時可呈現心搏出率≤35%)之病人的一種隨機、控制、多國、雙盲試驗。病人在發生心肌梗塞症狀後的12小時至10天內隨機分配至三種治療法中的一組：Valsartan(從每日三次20 mg測定至最高每日兩次160 mg的最大耐受劑量)、ACE抑制劑 Captopril(從每日三次6.25 mg測定至最高每日三次50 mg的最大耐受劑量)、或結合 Valsartan+Captopril 二者。在結合治療組中，Valsartan的劑量為從每日兩次20 mg測定至最高每日兩次80 mg的最大耐受劑量；Captopril的劑量和其單一療法所使用的劑量相同。其平均治療時間為兩年。Valsartan在單一治療組中的平均每日劑量為217 mg。基線治療法包括阿斯匹靈(91%)、β-阻斷劑(70%)、ACE抑制劑(40%)、血栓溶劑(35%)，以及Statins (34%)。試驗族群的分佈為69%男性、94%為白人，以及53%為65歲或超過65歲的老年人。其主要評估指標為總死亡率的時間。

Valsartan降低心肌梗塞之後的總死亡率與Captopril具有相同的效果。Valsartan (19.9%)、Captopril (19.5%)，以及Valsartan+Captopril (19.3%)組中有類似的總死亡率。Valsartan亦有效用於降低心血管疾病死亡率和減緩第一次發生心血管疾病而死亡的時間、減少因心衰竭的住院率、減少心肌梗塞的復發、復甦心搏停止以及用於非致命性中風(次要合成指標)。由於其為一種與活性對照藥物(Captopril)相比較之試驗，因此另外進行一項總死亡率的分析以評估Valsartan和安慰劑的比較效果。利用先前心肌梗塞試驗的結果-SAVE、AIRE以及TRACE-估計Valsartan可保留的藥效為Captopril藥效的99.6%(97.5%信心區間=60~139%)。Valsartan和Captopril的結合並無法進一步增加單獨使用Captopril治療的藥效。在年齡、性別、種族、基線治療或潛伏疾病上對總死亡率而言並無差異。

當β-阻斷劑分別與Valsartan+Captopril、Valsartan或Captopril共同投與時，其總死亡率或心血管疾病死亡率或死亡率之間並無差異。不論使用何種試驗藥物治療，未以β-阻斷劑治療者有較高的死亡率，而認為此試驗中之治療族群仍能保持已知β-阻斷劑的效果。此外，以β-阻斷劑治療的病人其在分別結合 Valsartan+Captopril、Valsartan單一療法，或Captopril單一療法進行治療時，仍能保持其療效。

**【藥物動力學】(依文獻記載)**

口服Valsartan後吸收相當迅速，雖然吸收量的個體差異很大。其絕對生體可用率平均為23%。半衰期呈多指數的變化(t<sub>1/2α</sub><1小時和t<sub>1/2β</sub>約9小時)。於測試的劑量範圍內，Valsartan具線性的藥物動力學，重複投藥不會改變其動力學，且一天服用一次Valsartan少有蓄積情形。

男性與女性服用後的藥物血中濃度並無差異。  
本藥會與血中蛋白質，主要是血清白蛋白，高度結合(94~97%)。  
達穩定血中濃度時的擬似分佈體積很低(約17 L)。相較於肝血流速率(約30 L/h)其血漿廓清率(約2 L/h)較低。本藥吸收進入人體的藥量中，主要以原型藥態由糞便(70%)或尿液(30%)排出。

Valsartan與食物併服，其血中濃度曲線下面積會減少48%，不過投藥8小時後，血中Valsartan濃度在進食組與未進食組相同。  
血中濃度曲線下面積減少並不會明顯地減低本藥臨床上的療效，因此本藥可在進食中或兩餐間投與。

Valsartan在心衰竭患者體內到達最高血中濃度的平均時間和排除半衰期皆與健康自願者相似，其AUC和C<sub>max</sub>值在超過臨床劑量(一天兩次，每次40~160 mg)後隨劑量的增加呈線性變化，平均蓄積指數為1.7，清除率大約是4.5 L/h，年齡並不會影響心衰竭病患之清除率。

**特殊病患**

**老年患者**

少數老年患者比年輕患者對本藥的感受性要高，但臨床上並無顯著的差異。

**腎功能不全**

本藥的腎廓清率只為血漿廓清率總值的30%，沒有任何證據顯示本藥會影響腎功能。故腎功能不全患者投予本藥不需劑量調整。未曾有報告研究對正在進行血液透析的患者投予本藥。然而由於本藥與血中蛋白質結合度高的關係，使用血液透析法不太可能除去本藥。

**肝功能不全**

約70%被吸收的藥品，主要以原型藥由膽汁排除。本藥不需廣泛生物轉化，故肝臟的功能好壞與本藥並無相互關係。對非膽汁性及無膽汁鬱積型的肝功能不全患者不須作劑量調整。患有膽汁性肝硬化或膽道阻塞的患者給予本藥時，其血中濃度曲線下面積會增加約達平常的兩倍(請見“注意事項/警語”)。

**臨床前的安全資料**

在許多動物品種的各種臨床前安全試驗中，除了在兔子的胎兒毒性之外，並無證據顯示具有系統或標的器官的毒性。投予妊娠期和哺乳期的老鼠600 mg/kg本藥，其後代之存活率有些微降低且有輕微的發展遲滯現象(請見“懷孕和哺乳”)。主要臨床前安全性的發現均歸因於該化合物的藥理作用，且未顯示具有任何臨床上的意義。

在小鼠和大鼠並無致突變性、染色體異常誘導性或致癌性的證據。


**【配伍禁忌】(依文獻記載) 無。**

**【貯藏】**30°C以下於原包裝中儲存。在“保存期限”日期之後不應使用本藥。本藥應置於兒童不及之處。

**【包裝】**2~1000錠鋁箔盒裝。

**賦形劑：**

- Aerosil 200 uncompressed
- Crospovidone
- Croscarmellose sodium
- HPMC 6 cps(=Hydroxypropylmethyl cellulose 4 cps)
- Magnesium stearate
- P.E.G. 6000
- Titanium dioxide
- Sicopharm yellow 10
- Sicopharm red 30
- Alcohol 95% (不殘留於最終產品)
- Water purified (不殘留於最終產品)

 **中國化學製藥股份有限公司 新豐工廠**  
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200  
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 ㊦