

可普諾維膜衣錠 150公絲 / 12.5公絲 COAPROVEL Film-coated Tablets 150mg/12.5mg

sanofi aventis

衛署藥輸字第023266號
本藥須由醫師處方使用

【成分含量】

每錠含 irbesartan 150 公絲及 hydrochlorothiazide 12.5 公絲。

賦形劑：每錠含 38.5 公絲乳糖水合物。

裸錠：乳糖水合物、微晶性纖維素、Croscarmellose sodium、羥丙甲纖維素、二氧化矽、硬脂酸鈣。

膜衣：乳糖水合物、Hypromellose、氧化鈦、Macrogol 3000、紅色及黃色氧化鐵、棕桐蠟。

【劑型外觀】

桃色雙面凸起橢圓形膜衣錠，一面刻有心形圖案，另一面刻有數字 2875。

【適應症】

本應性高血壓。

說明：

這種固定劑量組合適用於單獨使用 irbesartan 或 hydrochlorothiazide 無法充分控制血壓的患者。

【用法、用量】

單獨使用 irbesartan 或 hydrochlorothiazide 無法充分控制血壓的患者，COAPROVEL 可以每日服用一次，隨餐或空腹服用。

可以使用個別的成分 (即 irbesartan 及 hydrochlorothiazide) 來調整劑量。臨床合適時，可以考慮直接由單一治療改為固定組合製劑：

- COAPROVEL 150/12.5 公絲錠可給予單獨使用 hydrochlorothiazide 或 irbesartan 150 公絲無法充分控制血壓的患者；
- COAPROVEL 300/12.5 公絲錠可給予使用 irbesartan 300 公絲或 COAPROVEL 150/12.5 公絲錠無法充分控制血壓的患者；
- COAPROVEL 300/25 公絲錠可給予使用 COAPROVEL 300/12.5 公絲錠無法充分控制血壓的患者；

使用劑量不宜超過 irbesartan 300 公絲 / hydrochlorothiazide 25 公絲每日一次。

必要時，COAPROVEL 錠可以和另一種降血壓藥物併用 (參閱“交互作用”欄)。

腎功能不全：由於 COAPROVEL 錠含有 hydrochlorothiazide，所以不建議用於嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率 <30 毫升 / 分鐘) 的患者。環利尿劑 (Loop diuretics) 比 thiazides 更適合此類患者。本藥用於肌酸酐廓清率 ≥ 30 毫升 / 分鐘的腎功能不全患者，不需要調整劑量 (參閱“禁忌”及“警語及注意事項”欄)。

血管內循環血流量不足：投予 COAPROVEL 之前，應先矯正容積及 / 或鈉離子消耗的情況。

肝功能不全：COAPROVEL 不適用於嚴重肝功能不全患者。肝功能不全患者使用 thiazides 應小心。輕至中度肝功能不全的患者，不需要調整 COAPROVEL 之劑量 (參閱“禁忌”欄)。

老年患者：老年患者不需要調整 COAPROVEL 之劑量。

兒童及青少年：沒有兒童及青少年的使用經驗。

【禁忌】

對本品的主成分、任何賦形劑或其他 sulfonamide 衍生物過敏者 (hydrochlorothiazide 是 sulfonamide 的衍生物)。

懷孕第二期及第三期 (參閱“懷孕與授乳欄”)。

授乳 (參閱“懷孕與授乳欄”)。

嚴重腎功能不全 (肌酸酐廓清率 <30 毫升 / 分鐘)。

難治的低鉀血症，高鈣血症，

嚴重肝功能不全，膽汁性硬變及膽汁鬱滯。

【警語及注意事項】

低血壓—血管內循環血流量不足的患者：COAPROVEL 曾於極少數沒有其他低血壓危險因子的高血壓患者出現低血壓症狀有關。由於強效利尿劑療法、限鹽飲食、腹瀉或嘔吐而導致容積及 / 或鈉離子消耗的患者，可能會出現低血壓症狀。這些情況應在開始 COAPROVEL 治療之前，便加以矯治。

腎動脈狹窄—腎血管性高血壓症：具有兩側腎動脈狹窄，或灌注唯一有功能之腎臟動脈狹窄的患者，接受血管張力素轉化酵素抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors) 或血管張力素 II 受體拮抗劑治療時，發生嚴重低血壓及腎功能不全的危險性可能會增加。雖然 COAPROVEL 並未被證實會引起這種作用，但應預期會有類似作用。

腎功能不全與腎臟移植：當 COAPROVEL 用於腎功能不全患者時，最好定期監測鉀離子、肌酸酐和尿酸的血清濃度。目前還沒有 COAPROVEL 用於接受腎臟移植不久之患者的經驗。COAPROVEL 不可用於嚴重腎功能不全患者 (肌酸酐廓清率 <30 毫升 / 分鐘) (參閱“禁忌”欄)。腎功能不全患者可能會發生 thiazide 利尿劑相關性高氮血症。肌酸酐廓清率 ≥ 30 毫升 / 分鐘的腎功能不全患者不需要調整劑量。然而，輕至中度腎功能不全患者 (肌酸酐廓清率 ≥ 30 毫升 / 分鐘，但 <60 毫升 / 分鐘) 使用這種固定劑量組合應小心。

肝功能不全：Thiazides 用於肝功能不全或進行性肝病患者應小心，因為微小的體液與電解質平衡變化便可能會引發肝昏迷。至今沒有 COAPROVEL 使用於肝功能不全患者的臨床經驗。

主動脈瓣與僧帽瓣狹窄、阻塞性肥厚性心臟病：正如其他血管擴張劑一樣，COAPROVEL 用於主動脈瓣或僧帽瓣狹窄、或阻塞性肥厚性心臟病患者時，應特別小心。

原發性腎上腺留鹽激素過多症 (aldosteronism)：原發性腎上腺留鹽激素過多症患者，通常對藉由抑制腎素—血管張力素系統而產生作用的降血壓劑沒有反應；因此，不建議使用 COAPROVEL。

代謝與內分泌影響：Thiazide 治療可能會使葡萄糖耐受性減弱。糖尿病患者可能需要調整胰島素或口服降血糖劑的劑量。潛伏的糖尿病在 thiazide 治療期間可能會表現出來。膽固醇與三酸甘油酯濃度的升高曾與 thiazide 利尿劑治療有關；然而，在 COAPROVEL 所含 hydrochlorothiazide 12.5mg 的劑量下，報告的影響極少，甚至沒有影響。某些接受 thiazide 治療的患者可能會發生高尿酸血症，也可能引發明顯的痛風。

電解質不平衡：如同任何接受利尿劑治療的患者一樣，應以適當的間隔定期測量血清電解質。

Thiazides (包括 hydrochlorothiazide 在內) 可能會引起液體或電解質不平衡 (低鉀血症、低鈉血症及低氯血症性鹼中毒)。液體或電解質不平衡的警訊為口乾、口渴、衰弱、嗜眠、想睡、不安、肌肉疼痛或痛性痙攣、肌肉疲勞、低血壓、寡尿、心悸過速、及諸如噁心或嘔吐等胃腸障礙。雖然使用 thiazide 利尿劑可能會發生低鉀血症，同時併用 irbesartan 治療卻可能會減輕利尿劑引起的低鉀血症。肝硬化患者、正在接受強效利尿的患者、電解質口服攝取量不足的患者、以及同時併用皮質類固醇或 ACTH 治療的患者，發生低鉀血症的危險性最高。反之，由於 COAPROVEL 中的 irbesartan 成分的作用，可能會發生高鉀血症，特別是在腎功能不全及 / 或心衰竭，以及糖尿病的病人。對於高危險群病人建議監測其血鉀濃度。留鉀利尿劑、補鉀劑或含鉀代鹽與 COAPROVEL 同時給藥時須小心 (參閱“交互作用”欄)。

沒有 irbesartan 減少或防止利尿劑引起低鉀血症的證據。缺氮的情況大致輕微，通常不需要治療。

Thiazides 可能會減少尿鈣排泄，並且在沒有已知鈣代謝障礙的情況下，造成血鈣間歇且微幅的升高。顯著的高鈣血症可能是潛伏的副甲狀腺功能亢進的證據。

Thiazides 已被證實會增加鎂離子的尿排泄，進而造成低鎂血症。

鋰鹽：COAPROVEL 不建議與鋰鹽併用 (參閱“交互作用”欄)。

抗麻醉藥試驗 (Anti-doping test)：本品所含的 hydrochlorothiazide 曾在抗麻醉藥試驗產生陽性的分析結果。

一般注意事項：血管張力與腎功能大部分取決於腎素—血管張力素—醛固酮系統活性的患者，例如具有嚴重充血性心衰竭或潛在腎臟病 (包括腎動脈狹窄) 之患者，使用會影響這個系統的血管張力素轉化酵素抑制劑或血管張力素 II 受體拮抗劑治療，曾經伴隨急性低血壓、高氮血症、寡尿，有時甚至會引起急性腎衰竭。正如任何一種降血壓劑一樣，缺血性心臟病或缺血性心血管疾病患者如果血壓過度降低，可能會引發心肌梗塞或中風。

有或沒有過敏或支氣管性氣喘病史的患者，都可能會對 hydrochlorothiazide 發生過敏反應，但有這種病史的患者比較可能發生。使用 thiazide 利尿劑曾有發生全身性紅斑狼瘡惡化或激發的報告。在懷孕的第一期不建議使用 COAPROVEL (參閱“懷孕與授乳”欄)。乳糖：本產品含乳糖。病人有半乳糖不耐，Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良等極少數遺傳問題的患者不得服用本產品。

【交互作用】

其他降血壓劑：同時併用其他降血壓劑可能會增加 COAPROVEL 的降血壓效果。然而，irbesartan 和 hydrochlorothiazide (在高達 irbesartan 300mg / hydrochlorothiazide 25mg 的劑量下) 曾經安全地與其他降血壓劑合併使用，諸如鈣離子通道阻斷劑和乙型阻斷劑。先前以高劑量利尿劑治療可能會導致血管內循環血流量減少，而當開始 irbesartan 療法或與 thiazide 利尿劑併用之療法時，除非先矯治循環血流量不足，否則便可能有發生低血壓的危險。(參閱“警語及注意事項”欄)。

鎂離子：在鎂鹽與血管張力素轉化酵素抑制劑併用期間，曾有可逆性增加鎂離子血清濃度及毒性的報告，目前與 irbesartan 有關的類似報告極少。此外，thiazides 會使鎂離子的腎廓清率降低，所以 COAPROVEL 治療可能會增加鎂中毒的危險性。因此，COAPROVEL 不建議與鎂鹽併用。如果確實必需併用，建議小心監測鎂離子的血清濃度。

影響鉀離子的藥物：Hydrochlorothiazide 消耗鉀離子的作用會被 irbesartan 的留鉀作用減弱。然而，hydrochlorothiazide 對血清鉀離子的影響預料會被其他與鉀流失有關的藥物增強 (如其他利尿劑、利尿劑、瀉劑、amphotericin、fargenaxolone、penicillin G sodium)。反之，根據其他減弱腎素-血管張力素系統藥物的使用經驗，併用留鉀利尿劑、補鉀劑、含鉀代鹽或其他會增加血清鉀離子濃度的藥物 (如 heparin sodium)，可能會使血清鉀離子濃度升高。建議對有風險的病患適當的監測血清鉀離子 (參閱“警語及注意事項”欄)。

受血清鉀離子濃度異常影響的藥物：COAPROVEL 與受血清鉀離子濃度異常影響的藥物 (如：digitalis glycosides、抗心律不整劑) 併用時，建議定期監測血清鉀離子濃度。

非類固醇消炎藥：當血管張力素 II 拮抗劑與非類固醇消炎藥 (如專一性 COX-2 抑制劑、乙醯水楊酸 (>3g/day) 及非專一性 NSAIDs) 同時服用時，降壓效果可能降低。

如同血管張力素拮抗劑，血管張力素 II 拮抗劑與 NSAID 併用可能導致腎功能惡化的風險增加，包括急性腎衰竭、血清鉀離子濃度升高，特別是腎功能早已不足的患者。應小心併用，尤其是老年人。開始併用治療後，病患應適當的飲水且考慮定期監測腎功能。

其他有關 irbesartan 的藥品交互作用資訊：由臨床研究中得知，irbesartan 的藥動學不會受到同時投予 hydrochlorothiazide 的影響。irbesartan 主要由 CYP2C9 代謝，少量經由形成尿甘酸化合物代謝。當 irbesartan 與 warfarin (一種經由 CYP2C9 代謝的藥) 併用時，並未觀察到明顯的藥動學或藥效學交互作用。諸如 rifampicin 等 CYP2C9 誘發劑對於 irbesartan 藥動學的影響尚未經評估。Digoxin 的藥動學並不會因為同時投予 irbesartan 而改變。

其他有關 hydrochlorothiazide 的藥品交互作用資訊：下列藥物與 thiazide 利尿劑同時投予時，會發生交互作用：

酒精：可能會加重姿態性低血壓。

抗糖尿病藥物 (口服降血糖劑和胰島素)：可能需要調整抗糖尿病藥物的劑量 (參閱“警語及注意事項”欄)。

Cholestyramine 及 Colestipol 樹脂：陰離子交換樹脂會減少 hydrochlorothiazide 的吸收。

皮質類固醇，ACTH：電解質消耗，特別是低鉀血症，可能會增多。Digitalis：Thiazide 引起的低鉀血症或低鎂血症會促成 digitalis 引起的心律不整的開始 (參閱“警語及注意事項”欄)。

非類固醇消炎藥：給予非類固醇消炎藥會減弱 thiazide 利尿劑對於某些患者的利尿、鈉尿排泄及降血壓作用。

增壓胺 (如：noradrenaline)：增壓胺的作用可能會減弱，但不足以妨礙它們的使用。

非去極化骨骼肌鬆弛劑 (如：tubocurarine)：Hydrochlorothiazide 可能會增強非去極化骨骼肌鬆弛劑的作用。

抗痛風藥物：抗痛風藥物可能需要調整劑量，因為 hydrochlorothiazide 可能會使血清尿酸濃度升高。Probenecid 或 sulfinpyrazone 的劑量可能需要增加。同時投予 thiazide 利尿劑可能會增加對 allopurinol 過敏的發生率。

鈣鹽：Thiazide 利尿劑可能會增加血清鈣離子濃度，此乃因為排泄減少所致。如果必須處方補鈣劑或使用留鈣藥物 (例如：維生素 D 治療)，則應監測血清鈣離子濃度，據此調整鈣的劑量。

其他交互作用：Thiazide 會增強乙型阻斷劑和 diazoxide 的促血糖升高作用。抗膽素激性藥物 (如：atropine、beperiden) 可能會減低胃腸的能動性和胃排空速率，進而增加 thiazide 利尿劑的生體可用率。Thiazides 會增加 amantadine 副作用的危險性。Thiazides 可能會減少細胞毒藥物 (如：cyclophosphamide、methotrexate) 的腎排泄，增強它們的骨髓抑制作用。

【懷孕與授乳】

懷孕：

Thiazides 會通過胎盤屏障，在胎兒臍帶血中出現。它們可能會降低胎盤血流量、引起胎兒的電解質不平衡、也可能引起其他成人曾經發生的反應。母親接受 thiazide 治療曾有發生新生兒血小板減少、或胎兒或新生兒黃疸之報告。由於 COAPROVEL 含 hydrochlorothiazide，應此在懷孕的第一期不建議使用之，患者在計畫懷孕之前，應先改用適當的替代治療。

Coaprovel 禁用於懷孕的第二期和第三期 (參閱“禁忌”欄)，由於直接作用於腎素-血管張力素系統的藥物可能會引起胎兒或新生兒腎衰竭、胎兒頭骨發育不全甚至於胎兒死亡，因此 COAPROVEL 禁用於懷孕的第二期和第三期。如果在治療期間發覺懷孕，應儘速停用 COAPROVEL；若由於病人疏忽而已服藥很長的一段時間，應以超音波檢查胎兒之頭骨及腎臟功能。

授乳：COAPROVEL 禁用於授乳期間。

【對駕駛與機械操作能力的影響】

COAPROVEL 對於駕駛與機械操作能力的影響尚未經研究；但根據它的藥效學性質看來，COAPROVEL 不大可能影響這種能力。駕駛或操作機械時，必須考慮在高血壓的治療期間，有時可能會出現頭暈或疲倦的現象。

【副作用】

副作用的發生頻率乃根據下列定義來表示：

很常見 (≥ 1/10)；常見 (≥ 1/100，< 1/10)；不常見 (≥ 1/1,000，< 1/100)；罕見 (≥ 1/10,000，< 1/1,000)；極罕見 (< 1/10,000)。在各發生頻率群組，副作用依嚴重性遞減陳列。

Irbesartan/hydrochlorothiazide 複方製劑：

根據高血壓患者的安慰劑對照試驗顯示，irbesartan / hydrochlorothiazide 治療組與安慰劑對照組之間，副作用的總發生率並沒有差別。甚至 irbesartan / hydrochlorothiazide 治療組的病人因臨床症狀或實驗室數據之副作用而停藥的情形要比安慰劑對照組的機率為低。副作用的發生率與性別、年齡、種族或劑量 (在推薦劑量範圍內) 無關。安慰劑對照試驗中，898 名高血壓患者服用不同劑量的可普諾維 (範圍：irbesartan / hydrochlorothiazide 37.5 公絲 / 6.25 公絲至 300 公絲 / 25 公絲)，其副作用有：

神經系統的失調：

常見：頭暈

不常見：直立性頭暈

心臟功能的失調：

不常見：暈厥、低血壓、心跳過快、水腫

血管方面的失調：

不常見：潮紅

消化系統的失調：

常見：噁心/嘔吐

不常見：腹瀉

肌肉骨骼、結締組織及骨骼的失調：

不常見：四肢水腫

腎臟與泌尿系統的失調：

常見：排尿異常

生殖系統與乳房的失調：

不常見：性功能障礙、性慾改變

整體的不適與用藥部位之狀況：

常見：疲倦

調查結果：以 irbesartan / hydrochlorothiazide 治療的病患，其實驗室試

CH0016

驗參數有明顯變化，但臨床上有什麼症狀的，包括：

常見： 血中尿素氮、肌酐酸、肌酐酸活化酵素濃度上升

不常見： 血鉀、血鈉濃度下降

除此之外，自 irbesartan/hydrochlorothiazide 上市以來，還有下列副作用曾被報告過：

免疫系統的失調：

罕見： 有極少數過敏反應的案例，如出現血管水腫、紅疹、荨麻疹。

代謝和營養方面的失調：

極罕見： 高血鉀症

神經系統的失調：

極罕見： 頭痛

耳朵及內耳的失調：

極罕見： 耳鳴

呼吸、胸腔及縱隔腔的失調：

不常見： 咳嗽

消化系統的失調：

極罕見： 消化不良、味覺異常

肝臟系統的失調：

極罕見： 肝炎、肝、功能異常

肌肉骨骼、結締組織及骨骼的失調：

極罕見： 關節痛、肌肉痛

腎臟與泌尿系統的失調：

極罕見： 腎功能受損，包括腎衰竭的高危險群病人發生腎衰竭（參閱“警語及注意事項”欄）。

個別成分的其他資訊：除了上述所列之副作用外，COAPROVEL 的個別成分以前曾被報告的其他副作用，也可能是 COAPROVEL 的副作用。

Irbesartan：

單獨使用 irbesartan 的副作用包括：

整體的不適與用藥部位之狀況：

不常見： 胸痛

Hydrochlorothiazide：

單獨使用 hydrochlorothiazide 的副作用（無論與藥物的關連性為何）包括：

血液與淋巴系統：再生不良性貧血、骨髓抑制、中性白血球減少 / 顆粒性白血球、缺乏症溶血性貧血、白血球減少、血小板減少症。

精神病學方面的失調：抑鬱、睡眠障礙

神經系統的失調：暈眩、感覺異常、頭昏眼花、坐立不安

眼睛的失調：短暫的視力模糊、黃視病

心臟功能的失調：心律不整

血管方面的失調：姿勢性低血壓

呼吸，胸腔及縱隔腔的失調：呼吸窘迫（包括肺炎及肺水腫）

消化系統的失調：胰臟炎、厭食、腹瀉、便秘、胃刺激、涎腺炎喪失食欲

肝臟系統的失調：黃膽（肝內膽汁鬱滯性黃膽）

皮膚與皮下組織的失調：過敏性反應、毒性表皮壞死溶解、壞死性血管炎（血管炎、皮膚血管炎）、皮膚似紅斑性狼瘡反應、皮膚似紅斑性狼瘡的再活化，光過敏反應、紅疹、蕁麻疹。

肌肉骨骼、結締組織及骨骼的失調：衰弱、肌肉痙攣

腎臟與泌尿系統的失調：間質性腎炎、腎功能障礙

整體的不適與用藥部位之狀況：發燒

調查結果：電解質不平衡（包括低血鉀症與低血鈉症，參閱“警語及注意事項”欄），高尿酸血症、糖尿、血糖過高、膽固醇與三酸甘油酯升高。

與 Hydrochlorothiazide 劑量有關的副作用（尤其是電解質不平衡）可能會隨著 Hydrochlorothiazide 用量的提高而增加。

【過量】

目前還沒有關於 COAPROVEL 過量治療的特定資訊。應密切監視患者，並依據服藥的時間與症狀的嚴重度予以治療及支持性療法，建議的處置方法包括催吐及 / 或洗胃。活性炭也許可用於過量之治療。應時常監測血清電解質和肌酐。若發生低血壓，應讓患者平躺，迅速給予鹽份與容積補充劑。

預料 irbesartan 過量最可能的表現是低血壓和心悸過速，也可能會出現心悸緩慢。

Hydrochlorothiazide 過量會因利尿過度而導致電解質消耗（低鉀血症、低氯血症、低鈉血症）及脫水。過量最常見的徵候與症狀為噁心及嗜眠。低鉀血症可能會造成肌肉痛性痙攣，及 / 或增強與同時使用 digitalis 或某些抗心律不整藥物有關的心律不整。

Irbesartan 無法經由血液透析排出。Hydrochlorothiazide 經由血液透析排除的程度尚未確立。

【藥效學性質】

藥理治療學分類：血管張力素 II 拮抗劑，合併，ATC 碼 C09C A04。

COAPROVEL 是一種血管張力素 II 拮抗劑 irbesartan 和 thiazide 利尿劑 hydrochlorothiazide 的合併製劑。這兩種成分的合併具有相加的降血壓效果，血壓降低的程度比單獨使用其中任何一種成分更大。

Irbesartan 是一種口服的強效選擇性血管張力素 II 受體（AT1 型）拮抗劑。預料它可阻斷所有經由 AT1 媒介之血管張力素 II 的作用，無論該血管張力素 II 的來源或合成途徑為何。此種對血管張力素 II（AT1）受體的選擇性拮抗作用，使得腎素與血管張力素 II 的血漿濃度升高，並使醛固酮的血漿濃度降低。沒有電解質不平衡之危險的患者，在建議劑量下，單獨使用 irbesartan 並不會顯著影響鉀離子的血清濃度（參閱“警語及注意事項”及“交互作用”欄）。Irbesartan 不會抑制 ACE（kininase II），後者是一種產生血管張力素 II，也可將 bradykinin 降解為無活性代謝物的酵素。Irbesartan 不需要經過代謝活化，即具有活性。

Hydrochlorothiazide 是一種 thiazide 利尿劑。Thiazide 利尿劑的降血壓作用機制尚未完全明瞭。Thiazides 會影響腎小管的電解質再吸收機制，直接以大致相等的量增加鈉與氯的排泄。Hydrochlorothiazide 的利尿作用減少血漿容積，增加血漿腎素活性，增加醛固酮的分泌，進而增加尿的鉀離子及重碳酸鹽流失，並降低血清鉀離子。同時給予 irbesartan 似乎會逆轉與這些利尿劑有關的鉀離子流失，這可能是經由阻斷腎素—血管張力素—醛固酮系統所致。Hydrochlorothiazide 的利尿作用於 2 小時之內開始，最大降血壓作用大約於 4 小時出現，作用持續將近 6~12 小時。

Hydrochlorothiazide 和 irbesartan 的合併，橫跨它們的治療劑量範圍，可產生與劑量相關的相加性血壓降低。對於單獨使用 irbesartan 300mg 無法充分控制血壓的患者，將 hydrochlorothiazide 12.5mg 加入 irbesartan 300mg 每日一次的療法，可使以安慰劑校正之舒張壓在谷底時（給藥後 24 小時），進一步降低 6.1 毫米汞柱（mmHg）。併用 irbesartan 300mg 和 hydrochlorothiazide 12.5mg 可使整體扣除安慰劑之收縮壓 / 舒張壓降低 13.6/11.5 毫米汞柱。

有限的臨床數據（22 位病患中有 7 位）顯示，病患無法以 300/12.5mg 控制時，劑量提高至 300/25mg 時可能有效果。從這些病患觀察到收縮壓和舒張壓的降壓效果都有增加（各降低 13.3 和 8.3 毫米汞柱）。

輕至中度的高血壓患者，每日服用一次 irbesartan 150mg 和 hydrochlorothiazide 12.5mg，可使以安慰劑校正之收縮壓 / 舒張壓在谷底時（給藥後 24 小時）平均降低 12.9/6.9 毫米汞柱。最大降血壓作用於給藥後 3~6 小時之內達到。以活動式血壓監測評估時，併用 irbesartan 150mg 和 hydrochlorothiazide 12.5mg 每日一次可引起血壓 24 小時的一致性降低，24 小時扣除安慰劑之收縮壓 / 舒張壓平均降低 15.8/10.0 毫米汞柱。以活動式血壓監測測量時，COAPROVEL 150/12.5mg 的谷底對高峰作用比為 100%。在門診以臂圍測量時，COAPROVEL 150/12.5mg 和 COAPROVEL 300/12.5mg 的谷底對高峰作用比分別為 68% 和 76%。這些持續 24 小時的效果在高峰時，沒有血壓過度降低的情況，並且在每日一次的給藥間隔內，符合安全且有效的血壓降低。

對於單獨使用 hydrochlorothiazide 25mg 無法充分控制血壓的患者，添加 irbesartan 可使扣除安慰劑之收縮壓 / 舒張壓平均進一步降低 11.1/7.2 毫米汞柱。

併用 irbesartan 與 hydrochlorothiazide 的降血壓效果在給予第一次劑量之後就顯現，在 1~2 週內呈現相當程度的降壓效果，治療後 6~8 週內出現最大療效。在長期追蹤研究中，irbesartan/hydrochlorothiazide 的降血壓效果持續一年以上。雖然沒有特別針對 COAPROVEL 進行研究，停用 irbesartan 或 hydrochlorothiazide 後，都未曾觀察到反彈性高血壓。併用 irbesartan 和 hydrochlorothiazide 對罹病率和死亡率的影响尚未經研究。流行病學研究已證實，長期使用 hydrochlorothiazide 治療可以降低心血管死亡和罹病的危險性。

COAPROVEL 的療效不受年齡或性別的影響。如同其他影響腎素—血管



張力素系統的藥物，高血壓黑人患者對irbesartan單藥治療反應明顯較差。當irbesartan與低劑量hydrochlorothiazide(如每日12.5mg)同時給予黑人患者時，其降血壓反應趨近於白人患者。

在一個多中心，隨機，雙盲，以活性藥物治療為對照之8星期的試驗，評估Coaprovel做為嚴重高血壓(SerDBP >110mmHg)的初始治療的療效及安全性。總共697個病人隨機以2:1的比例分別使用irbesartan/hydrochlorothiazide150mg/12.5mg 或使用irbesartan150mg一個星期後(在評估低劑量療效前)，各別調劑量到irbesartan/hydrochlorothiazide 300mg/25mg或irbesartan 300mg。

該試驗納入58%的男性，平均年齡為52.5歲，13%大於或等於65歲，只有2%大於75歲，12%的病人有糖尿病，34%有高脂血症，3.5%的受試者有最常見的心血管狀況，穩定性心絞痛。

該試驗最主要的目的是在5個星期的治療後，比較病人的SerDBP被控制(SerDBP<90mmHg)的比例，使用併用藥物的病人中有47.2%達成SerDBP的治療目的，相較於單獨使用irbesartan只有33.2%的病人(p=0.0005)達成，各別治療組的平均基礎血壓大約是172/113mmHg，在5個星期各別服用irbesartan/hydrochlorothiazide及irbesartan，SerDBP/SerDBP的減少分別為30.8/24.0 mmHg及21.1/19.3 mmHg(p<0.0001)。

病人以併用藥物治療其副作用的種類與發生率與使用單一藥物治療的副作用狀況類似，在8個星期的治療過程中，兩治療組均沒有發生嚴重的個案被報告。

在併用及單藥治療的組中分別有0.6%及0%的病人發生低血壓，2.8%及3.1%的病人發生頭暈眼花副作用。

【藥物動力學】

同時給予hydrochlorothiazide與irbesartan對於其中任何一種藥物的藥學都沒有影響。

Irbesartan和hydrochlorothiazide都是口服的活性藥物，不需要生物轉變即具有活性。口服COAPROVEL之後，irbesartan和hydrochlorothiazide的絕對生體可用率分別為60~80%和50~80%。食物不會影響COAPROVEL的生體可用率。口服後，irbesartan的最高血漿濃度在1.5~2小時達到，hydrochlorothiazide的最高血漿濃度則在1~2.5小時達到。Irbesartan的血漿蛋白結合率約為90%，幾乎不會與細胞性的血液成份結合。Irbesartan的分佈體積為53~93公升。Hydrochlorothiazide的血漿蛋白結合率約為68%，分佈體積為0.83~1.14公升/公斤。

在10~600mg的劑量範圍之內，irbesartan表現出線性並與劑量成比例的藥動學。當劑量超過600mg時，觀察到的口服吸收低於比例增加量，目前還不清楚造成此種現象的機制為何。全身及腎臟清除率分別為157~176及3~3.5毫升/分鐘。Irbesartan的終端排出半衰期為11~15小時。每日一次的療法開始之後，三天內即可達到穩定狀態血漿濃度。反覆投予每日一次的劑量之後，可觀察到有限的irbesartan蓄積現象(<20%)。一項研究觀察到女性高血壓患者的irbesartan血漿濃度比男性患者高一些；然而，irbesartan的半衰期與蓄積作用卻沒有差異。女性患者不需要調整劑量。老年人(≥65歲)的irbesartan AUC及C_{max}也比青年人(18~40歲)高一些；然而，終端半衰期並沒有明顯的改變。老年人也不需要調整劑量。Hydrochlorothiazide的平均血漿半衰期為5~15小時。

口服或靜脈注射具¹⁴C(14C)標記的irbesartan之後，血漿中的放射活性有80~85%是來自於未改變的irbesartan。Irbesartan由肝臟經尿酸化化合物結合及氧化代謝，血液循環內的主要代謝物為irbesartan尿酸化化合物(約6%)。體外試驗顯示，irbesartan主要被細胞色素P450酶CYP2C9氧化，isozyme CYP3A4的影響微不足道。Irbesartan及其代謝物乃是經由膽道及腎臟途徑排出體外。口服或靜脈注射具有¹⁴C的irbesartan之後，約有20%放射活性在尿液中出現，其餘則在糞便中出現。不到2%的投予劑量是以未改變的irbesartan由尿液排出。Hydrochlorothiazide不會被代謝，而是迅速經由腎臟排泄。至少61%的口服劑量在24小時之內以未改變的型式由尿液排出。Hydrochlorothiazide會通過胎盤，但無法通過血腦屏障，它也會分泌至乳汁中。

腎功能不全：Irbesartan用於腎功能不全或接受血液透析之患者，其藥動學參數並沒有明顯的改變。Irbesartan無法藉由血液透析排除。肌酐清除率<20 毫升/分鐘的患者，報告指出hydrochlorothiazide的排泄半衰期增加到21小時。

肝功能不全：Irbesartan用於輕度至中度肝硬化患者，其藥動學參數並沒有明顯的改變。尚未進行用於嚴重肝功能不全患者的研究。

【臨床前安全性資料】

Irbesartan/hydrochlorothiazide：在持續長達6個月的研究中，對大鼠和短尾猴評估口服給予irbesartan/hydrochlorothiazide組合之後的潛在毒性。在人類相關治療劑量下，沒有觀察到毒性的證據。

在接受irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10及90/90mg/公斤/日的大鼠及短尾猴身上，曾經觀察到下列變化：單獨使用其中一種藥物及/或次發於血壓降低(未觀察到顯著的毒理學交互作用)也見過這些變化：腎臟變化，其特徵為尿素及肌酐血清濃度微幅上升，和近腎絲球細胞的增生/肥大，這些變化是irbesartan與腎素-血管張力素系統交互作用的直接結果；

紅血球參數微幅降低(紅血球數目、血紅素、血比容)；

一項為期6個月的毒性研究在irbesartan 90mg/公斤/日，hydrochlorothiazide 90mg/公斤/日，和irbesartan/hydrochlorothiazide 10/10 mg/公斤/日的劑量下，觀察到少數大鼠有胃變色、胃黏膜的潰瘍及局部壞死等變化。在短尾猴中並未觀察到這些病狀；Hydrochlorothiazide導致的血清鉀離子濃度降低，hydrochlorothiazide與irbesartan併用可以部分預防這種情況。

上述影響大部分似乎是irbesartan的藥理活性所造成的(阻斷血管張力素II所引起的腎素釋出抑制作用，刺激製造腎素的細胞)，血管張力素轉化抑制劑也有這些影響。這些發現似乎與使用irbesartan/hydrochlorothiazide的人體治療劑量沒有任何關聯。在造成母體毒性的劑量下，接受irbesartan/hydrochlorothiazide的大鼠身上，沒有看到致畸作用。Irbesartan/hydrochlorothiazide組合對生育力的影響尚未經動物研究評估，因為動物或人類單獨使用irbesartan或hydrochlorothiazide任一者，都未得到對生育力造成不良影響的證據。然而，動物研究顯示，單獨使用另一種血管張力素II拮抗劑會影響生育力參數。這另一種血管張力素II拮抗劑以低劑量與hydrochlorothiazide併用時，也會見到這些發現。Irbesartan/hydrochlorothiazide組合沒有致突變性或誘裂性(clastogenicity)的證據。Irbesartan/hydrochlorothiazide組合的致毒性尚未經動物研究評估。

Irbesartan：在臨床相關劑量下，沒有異常全身性或目標器官毒性的證據。在臨床前安全性研究中，高劑量irbesartan(大鼠≥250mg/公斤/日，短尾猴≥100mg/公斤/日)引起紅血球參數降低(紅血球數目、血紅素、血比容)。在極高的劑量下(≥500 mg/公斤/日)，irbesartan曾使大鼠及短尾猴發生腎臟變質性變化，諸如間質性腎炎、腎小管膨脹、嗜鹼基小管、尿素及肌酐血清濃度上升等；一般認為，是由於它的降血壓作用減少腎臟灌注所致。此外，irbesartan曾引起近腎絲球細胞的增生/肥大(irbesartan劑量：大鼠≥250mg/公斤/日，短尾猴≥10mg/公斤/日)。一般認為這些變化是irbesartan的藥理作用所造成的。對於irbesartan的人體治療劑量而言，腎臟近腎絲球細胞的增生/肥大似乎沒有任何關聯。沒有致突變性、或誘裂性(clastogenicity)或致癌性的證據。動物試驗顯示，irbesartan對大鼠的胎兒具有短期毒性作用(腎室空洞形成、輸尿管水腫或皮下水腫)，這些毒性作用於出生後消失。在產生明顯母體毒性(包括死亡在內)的irbesartan劑量下，免子有流產或早期吸收的現象。在大鼠或免子身上並未觀察到致畸作用。Hydrochlorothiazide：雖然某些實驗模式發現了不明確的遺傳毒性或致癌性證據，廣泛的人體使用hydrochlorothiazide經驗無法證實它的使用與腫瘤增加有關。

【架儲期】
三年。
【儲存】
請勿儲存於超過30°C之處。
儲存於原包裝中以避免受潮。
【包裝】
28錠鋁箔包裝。
製造廠：Sanofi Winthrop Industrie
1, rue de la Vierge — Ambares & Lagrave 33565 Carbon Blanc Cedex - France.
藥商：賽諾菲安萬特股份有限公司
台北市復興北路337號12,13,14樓

SmPC: Jan. 11. 2007

222978
170 x 210 DC 3
4

CH0016