

“井田” 諾莎特膜衣錠 100 毫克

Losater F.C.Tablets 100mg

【成 份】：每膜衣錠含有：

Losartan potassium.....100mg

【治療類別】：

Losartan potassium 是血管收縮素 II (angiotensin II)接受體(AT₁ 型 receptor)之拮抗劑，為新類型中的第一個抗高血壓藥物。同時，Losartan potassium 對於伴有蛋白尿之第二型糖尿病患(type 2 diabetic patients)具有腎臟保護作用。

【適 應 症】：

高血壓、治療第 II 型糖尿病腎病變。

說 明 Losartan potassium 可治療高血壓。

Losartan potassium 可延緩腎臟疾病的惡化- Losartan potassium 可降低下列二種綜合病變的發生：病人血清中肌酸酐(creatinine)值上升一倍、末期腎病變(需要長時間洗腎或換腎)或死亡；並且可降低蛋白尿的發生。

【劑量及用法】：

Losartan potassium 可與食物併服或空腹服用。Losartan potassium 可與其他抗高血壓劑併服。

高血壓

大多數病人的一般起始劑量及維持劑量為每次 50mg，每日一次；在治療後 3-6 週可獲得最大降壓效果；有些病人在劑量增加至每次 100mg，每日一次後，其療效更佳。

對血管內體液缺乏(intravascularly volume-depleted)之患者(如以高劑量利尿劑治療者)，其起始劑量需考慮改用每次 25mg，每日一次(參見注意事項)。

對老年患者或腎功能受損患者，包括洗腎病人，毋須調整其起始劑量；但對有肝功能受損病史之患者，需考慮改用較低之劑量(參見注意事項)。

治療第 II 型糖尿病腎病變

一般起始劑量為每次 50mg，每日一次。視血壓下降情形，可將劑量增加至每次 100mg，每日一次。Losartan potassium 可與其他降血壓藥(如利尿劑、鈣離子拮抗劑、alpha 或 beta 阻斷劑、中樞神經作用劑)、胰島素及其他常用之降血糖藥(如 sulfonylureas、glitazones 及 glucosidase 抑制劑)合併服用。

【禁 忌 症】：

Losartan potassium 禁用於對本項產品任何組成過敏者。

【注意事項】：依文獻記載

過敏性反應

血管水腫(參見副作用)。

低血壓和電解質/體液失衡者

血管內體液缺乏(intravascularly volume-depleted)之患者(如以高劑量利尿劑治療者)，可能發生症狀性低血壓；在服用 Losartan potassium 前須先矯正此類情況，或應使用較低之起始劑量(參見劑量及用法)。

電解質失衡常見於腎功能不全的病患，無論是否併發糖尿病。針對伴有蛋白尿之第二型糖尿病患的臨床研究中，以 Losartan potassium 治療的病患高血鉀症的發生率高於服用安慰劑的病患。但罕有病患因發生高血鉀症而中止治療(參見副作用及實驗室檢驗結果)。

肝功能受損者

依藥物動力學資料證實肝硬化患者其血漿中 losartan 之濃度顯著增加；故對有肝功能受損病史之患者，須使用較低之劑量(參見劑量及用法)。

腎功能受損者

由於抑制腎素—血管收縮素系統(renin-angiotensin system)，於較敏感的患者已有發生腎功能產生變化包括腎衰竭的報告，這些功能之改變可能在停止用藥後回復。

患有兩側腎動脈狹窄或入腎動脈單側狹窄之患者，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)增高之現象。相似的報告可見於服用 Losartan potassium 之患者，這些腎功能之改變也許可隨停止用藥而回復。

【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到傷害甚至亡；故一旦測知懷孕後，須儘快停用 Losartan potassium。

雖然並無孕婦服用 Losartan potassium 之經驗，但動物試驗證實 Losartan potassium 可導致胎兒及新生兒受害及死亡；其機轉一般相信為影響腎素—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，會增加其對胎兒之危險性。

【哺乳母親】：依文獻記載

目前並未確知 losartan 是否會排入人類乳汁中，但因許多藥物均可排於人類乳汁，且因對哺乳嬰兒具有潛在之不良反應，故應權衡本藥對母親之重要性，來決定停止哺乳或停藥。

【小兒之使用】：依文獻記載

Losartan potassium 在年齡大於一個月至 16 歲患有高血壓的兒孩童中已確立其降壓效果。Losartan potassium 治療孩童及成人已有充足且控制良好的臨床研究獲得證實，加上已發表用於兒童病患的文獻，皆可以支持 Losartan potassium 使用於此年齡層的病患。

每日一次 losartan(平均劑量約為 0.54-0.77mg/kg)的藥物動力學已在 50 位年齡大於 1 個月至少小於 16 歲患有高血壓的兒孩童上被研究。Losartan 在各年齡族群皆會形成活性的代謝物。Losartan 的藥物動力學及活性代謝物在研究的各年齡族群中大致相似並且和先前在成人的藥物動力學資料一致。

一臨床試驗包含 177 位年齡介於 6 至 16 歲患有高血壓的兒孩童，體重 20kg 以上和小於 50kg 者每日一次給予 losartan 2.5、25 或 50mg；體重 50kg 以上者一日給予 5、50 或 100mg。Losartan 每日一次的授予劑量降低谷值血壓呈劑量相關性。在各次族群中(例如：年齡、青春分期、性別、種族)可觀察到 losartan 的劑量反應性。然而，在研究中所使用的最低劑量 2.5mg 及 5mg(相當於平均每日劑量 0.07mg/kg)並未顯示一致的降血壓效果。在此試驗當中，一般而言耐受性良好。

若孩童病患可吞服錠劑，體重 20kg 以上和小於 50kg 者其建議劑量為 25mg 每日一次，可增加至最大劑量為 50mg 每日一次。體重 50kg 以上者其起始劑量為 50mg 每日一次，可增加至最大劑量為 100mg 每日一次。

若小兒病患的血管內體液缺乏，此情況在投與 Losartan potassium 之前應先矯正。

小兒使用的副作用報告顯示和成人的情況相似。

Losartan potassium 並不建議用於新生兒以及腎絲球過濾率低於 30mL/min/1.73m²、肝功能不全的兒童病患，因目前尚無這方面的研究資料。

【用於老年患者】：依文獻記載

臨床研究顯示 losartan 之效果及安全性(safety profile)，不受年齡差異之影響。

【藥物交互作用】：依文獻記載

在臨床之藥物動力學試驗中，尚無具臨床意義之證據可確認 losartan 與 hydrochlorothiazide, digoxin, Warfarin, cimetidine, Phenobarbital, Ketoconazole 及 erythromycin 之藥物交互作用。已有報導 rifampin 及 fluconazole 可降低 losartan 活性代謝物之濃度，這些交互作用所產生之臨床效應尚未被評估。如同其他阻斷 angiotensin II 或具相同功能的藥物，同時併用保鉀利尿劑(如 spironolactone, triamterene, amiloride)、鉀補充劑、含鉀代鹽可能會導致血清鉀濃度上升。

如同其它會影響鈉排出的藥品，鉀之排除能力可能會降低。因此，當鉀鹽和血管收縮素 II 接受體拮抗劑併用時，應該小心監測血清鉀。

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 接受體之拮抗劑併用可能進一步造成腎功能的惡化。此現象通常是可回復的。

【副 作 用】：依文獻記載

針對高血壓所進行的對照臨床研究顯示，一般而言，Losartan potassium 之耐受性好，其副作用之本質通常是輕微且短暫的，並毋須停藥；報告指出 Losartan potassium 副作用之整體發生率與安慰劑相當。

在治療本態性高血壓之對照臨床試驗中，服用 Losartan potassium 組的病人發生頭暈是所有報導與藥物相關之副作用中，唯一發生率高於安慰劑組 1% 或 1%以上者。此外與劑量有關之直立性低血壓其發生率低於 1%。偶有皮膚疹的報告，但其發生率在對照臨床研究中比安慰劑低。

在針對本態性高血壓所進行的雙盲對照臨床研究，當不考慮是否有藥物關連性時，服用 Losartan potassium 後，發生率≥1%之不良反應如下表：

	Losartan potassium 50mg (n=2085)	安慰劑 (n=535)
全身性		
腹痛	1.7	1.7
無力/疲倦	3.8	3.9
胸痛	1.1	2.6
水腫/腫脹	1.7	1.9
心血管系統		
心悸	1.0	0.4
心跳過速	1.0	1.7
胃腸道系統		
腹瀉	1.9	1.9
消化不良	1.1	1.5
噁心	1.8	2.8
肌肉骨骼系統		
背痛	1.6	1.1
肌肉痙攣	1.0	1.1
神經/精神系統		
頭暈	4.1	2.4
頭痛	14.1	17.2
失眠	1.1	0.7
呼吸系統		
咳嗽	3.1	2.6
鼻塞	1.3	1.1
咽頭炎	1.5	2.6
鼻竇疾病	1.0	1.3
上呼吸道感染	6.5	5.6

一項針對伴有蛋白尿之第二型糖尿病患所進行的臨床研究顯示，一般而言，Losartan potassium 具有良好之耐受性。常見因服用本藥物引起的副作用為無力/疲倦、頭暈、低血壓、高血鉀症(參見注意事項之低血壓和電解質體液失衡者)。

以下為上市後曾發生之副作用報告：

過敏性反應(Hypersensitivity)

過敏反應(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、咽喉及/或舌頭腫脹之副作用在以 losartan 治療之病人中很少見。這些病人中有些先前曾使用其他藥物包括 ACE 抑制劑治療而發生血管水腫的情形。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(罕見)、肝功能異常。

血液方面：貧血、血小板減少症(罕見)。

骨骼肌系統：肌痛、關節痛。

神經系統/精神方面：偏頭痛、味覺異常。

呼吸系統：咳嗽。

皮膚：蕁麻疹、搔癢症、紅皮症。

【實驗室檢驗結果】：依文獻記載

針對本慢性高血壓所做的臨床對照研究，服用 Losartan potassium 對各項標準檢驗參數罕有臨床重要之影響；有 1.5% 之患者發生高血鉀症(血清鉀 $>5.5\text{mEq/L}$)。而針對伴有蛋白尿的第二型糖尿病患所作的臨床研究，服用 Losartan potassium 的病患有 9.9% 發生高血鉀症，服用安慰劑的病患有 3.4% 發生高血鉀症(參見注意事項之低血壓和電解質體液失衡者)。極罕發生 ALT 上升，且通常停藥後即恢復正常。

【藥物過量】：依文獻記載

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。假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排除。

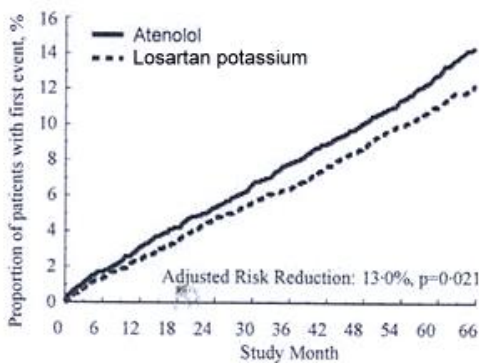
【臨床研究】：依文獻記載

LIFE 試驗

LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) 試驗乃是一項針對 9193 位 55 至 80 歲(平均 67 歲)且經心電圖證實併有左心室肥大之高血壓患者所進行的、多中心、跨國、隨機、三盲、活性藥物對照研究。在基礎期所收納的患者中，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 potassium 除了控制血壓(在此係檢測谷值血壓)的效益之外，還具有心血管保護作用，並和 atenolol 作比較。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 potassium 50mg 或 atenolol 50mg 的治療。若患者未達目標血壓($<140/90\text{ mmHg}$)，則先加入 hydrochlorothiazide(12.5mg)，如有需要，再將 Losartan potassium 或 atenolol 的劑量提高至每日一次 100mg。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 25mg，或加入其它的利尿劑、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。

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。

此項研究的主要臨床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疾病引起的死亡、中風及心肌梗塞之綜合發生率的降低程度。和 atenolol 相比較其結果顯示，接受 Losartan potassium 治療可使患者發生主要綜合試驗終點的風險降低 13% ($p=0.021$)(參見圖一)。



圖一.Kaplan-Meier 針對 Losartan potassium 治療組與 atenolol 治療組中的主要綜合指標(心血管疾病所引起的死亡、中風或心肌梗塞)進行評估的結果，乃依據基礎期的 Framingham 風險分數及心電圖所顯示的左心室肥大程度予以校正。

相對於 atenolol，接受 Losartan potassium 治療可使中風風險降低 25% ($p=0.001$)。心血管疾病所引起的死亡及心肌梗塞的發生率在這兩個治療組間並無明顯差異。Losartan potassium 對綜合主要指標的影響似乎並不僅止於其

血壓控制效益。(參見下表)

LIFE 研究之主要指標						
結果	Losartan (N=4605) n(%)	發生率*	Atenolol (N=4588) n(%)	發生率*	風險降低程度**	P 值
主要綜合指標	508(11%)	23.8	588(13%)	27.9	13%	0.021
主要綜合指標的要素						
心血管疾病所引起的死亡	204 (4%)	9.2	234 (5%)	10.6	11%	0.206
中風	232 (5%)	10.8	309 (7%)	14.5	25%	0.001
心肌梗塞	198 (4%)	9.2	188 (4%)	8.7	-7%	0.491

* 每 1000 個追蹤病患年數(patient-year)；

* 已依據基礎期的 Framingham 風險分數及心電圖檢測左心室肥大的程度予以校正

LIFE 試驗的其它臨床指標包括：總死亡率、因心臟衰竭或心絞痛而住院治療、冠狀動脈或週邊血管繞道手術、以及可復甦的心跳停止。這些臨床指標的發生率在兩個治療組間並無明顯差異。在左心室肥大的心電圖指數方面，接受 Losartan potassium 治療之患者其降低程度明顯大於使用 atenolol 的患者。

研究人員並針對有糖尿病($n=1195$)或獨立性收縮期高血壓(ISH)($n=1326$)基礎病史的子群病患比較 Losartan potassium 和 atenolol 對心血管罹病率及死亡率的影響。從主要綜合指標來看，在這些子群病患中所出現的治療結果和 Losartan potassium 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也降低了 24% ($p=0.03$)，而獨立性收縮期高血壓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觀察的結果，降低中風風險也是在糖尿病或獨立性收縮期高血壓患者中所出現之治療效益的重要促成因素之一。

種族：LIFE 的研究結果顯示，Losartan potassium 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，但這兩種藥物都可有效地降低黑人病患的血壓。在 LIFE 研究中，針對主要臨床指標(心血管疾病所引起的死亡、中風及心肌梗塞的綜合發生率)進行評估的結果顯示，和 atenolol 相比較，Losartan potassium 可降低併有左心室肥大之非黑人高血壓患者($n=8660$)發生心血管疾病和因心血管疾病而死亡的風險($P=0.003$)。不過，在這項研究中，使用 atenolol 治療之黑人病患發生主要綜合指標的風險則要比使用 Losartan potassium 治療的黑人病患低($p=0.03$)。在黑人子群病患中($n=533$ ；佔 LIFE 研究受試病患的 6%)，263 位使用 atenolol 治療的患者中有 29 位發生主要指標事件(11%，每 1000 個病患年有 25.9 例)，270 位使用 Losartan potassium 治療的患者中有 46 位發生主要指標事件(17%，每 1000 個病患年有 41.8 例)。

在這項研究中，受試者大致對 Losartan potassium 的耐受性良好，而且，Losartan potassium 的耐受性也比 atenolol 優越，這點可由其因發生副作用而退出研究的病患比例明顯較低獲得證實。

RENAAL 試驗

The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Receptor Antagonists Losartan (RENAAL)試驗乃是一項在世界各地針對 1513 位併有或未併有高血壓且併有蛋白尿之第 2 型糖尿病患患者(其中有 751 位使用 Losartan potassium 治療)所進行的、多中心、隨機、安慰劑對照性雙盲研究。這項研究的目標是為了證實 Losartan potassium 除了控制血壓的效益之外，還具有保護腎臟的作用。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控制效果。併有蛋白尿且血清肌酐濃度為 $1.3-3.0\text{mg/dL}$ 的患者在隨機分組後，分別接受每日一次 Losartan potassium 50mg(依血壓反應調整劑量)或安慰劑(同時使用除了 ACE 抑制劑與血管收縮素 II 拮抗劑以外的傳統抗高血壓藥物)的治療。研究人員依指示將研究藥物的劑量在適當的情況下調整至每日一次 100mg；結果有 72% 的患者在大部分的研究藥物使用期間都使用每日 100mg 的劑量。兩個治療組都可視需要添加其它抗高血壓藥物(利尿劑、鈣離子阻斷劑、 α 和 β 阻斷劑以及中樞神經作用劑)。病患的追蹤時間最長達 4.6 年(平均為 3.4 年)。

此項研究的主要試驗終點乃是由血清肌酐濃度升高為兩倍、末期腎病(必須接受洗腎或器官移植)及死亡等事件所構成的綜合試驗終點。結果顯示，和安慰劑(359 例)相比較，接受 Losartan potassium 治療(327 例)可使患者發生主要綜合試驗終點事件的風險降低 16.1% ($p=0.022$)。針對下列這些個別或混合的主要試驗終點進行分析的結果也顯示，Losartan potassium 治療組中的風險程度有明顯降低的現象：血清肌酐濃度升高為兩倍的風險降低了 25.3% ($p=0.006$)；發生末期腎病的風險降低了 28.6% ($p=0.002$)；發生末期腎病或死亡的風險降低了 19.9% ($p=0.009$)；血清肌酐濃度升高為兩倍或發生末期腎病的風險降低了 21.0% ($p=0.010$)。所有導因之死亡事件的發生率在這兩個治療組間並無明顯差異。

這項研究的次要試驗終點為：蛋白尿的變化；腎病進展速度；以及心血管罹病率和死亡率的綜合評估結果(因心臟衰竭而住院治療、心肌梗塞、血管繞道手術、中風、因不穩定型心絞痛而住院治療、或因心血管疾病而死亡)。結果顯示，Losartan potassium 治療組中的蛋白尿程度平均降低了 34.3% ($p<0.001$)。從血清肌酐濃度之倒數的評估結果來看，接受 Losartan potassium 治療可使此研究之長期治療階段中的腎功能下降速率降低 13.9%， $p=0.003$ (下降速率的中位數為 18.5%， $p=0.01$)。在探討心血管罹病率和死亡

率的綜合試驗終點方面，Losartan potassium 治療組(247 例)與安慰劑組(268 例)間並無明顯差異，但此項研究的統計效力並不足以確認這項結果。在這項研究中，受試者一般都可充分耐受 Losartan potassium 的作用，且其因發生副作用而退出研究的病患比例也和安慰劑組相當。

ELITE I 與 ELITE II 試驗

針對心臟衰竭(NYHA Class II-IV)患者(n=722)所進行為期 48 週的 ELITE 試驗顯示，持續性腎功能障礙此項主要試驗終點在接受 Losartan potassium 或 captopril 治療，其兩者之間並無任何差異。在 ELITE 研究中，Losartan potassium 降低死亡風險的效益比 captopril 優越，但這項意外發現並未在下述具決定性的 ELITE II 存活研究中獲得確認。

在一項設計目的為於心臟衰竭病患中評估死亡率(ELITE II)的試驗，研究人員針對每日一次 Losartan potassium 50mg(起始劑量由每日一次 12.5mg，逐漸調整至每日一次 25mg 及 50mg)與每日三次 captopril 50mg(起始劑量由每日三次 12.5mg，逐漸調整至每日三次 25mg 及 50mg)的效果進行比較。在這項研究中(n=3,152)，研究人員對心臟衰竭(NYHA Class II-IV)患者進行了持續將近兩年的追蹤(追蹤時間之中位數為 1.5 年)，藉以評估 Losartan potassium 降低總死亡率的效果是否優於 captopril。主要試驗終點顯示，在降低總死亡率的效果方面，Losartan potassium 與 captopril 間並無統計學上明顯的差異(Losartan potassium 的降低效果為 17.7%，captopril 則為 15.9%，p=0.16)。次要試驗終點顯示，在降低心臟猝死及(或)可復甦之心跳停止的發生率方面，兩者並無統計學上明顯的差異(Losartan potassium 的降低效果為 9.0%，captopril 則為 7.3%，p=0.08)。探討所有導因之死亡及(或)所有導因之住院治療的第三指標顯示，Losartan potassium 與 captopril 間並無統計學上明顯的差異(Losartan potassium 的降低效果為 47.7%，captopril 則為 44.9%，p=0.18)。整體而言，其它探討罹病率及死亡率的試驗終點，包括 NYHA 分級的改善效果，這兩個治療組間也沒有明顯的差異。

在這兩項針對心臟衰竭患者所進行的對照性臨床試驗中，受試者大致都可充分耐受 Losartan potassium 的作用，而且，Losartan potassium 的耐受性也比 captopril 優越，因為其因發生副作用而退出研究的病患比例明顯較低，咳嗽的發生率也明顯較低。

【包裝】：2-1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

製造廠：井田國際醫藥廠股份有限公司

地 址：台中市大甲區幼獅路 32 號