



可普諾維膜衣錠300毫克/12.5毫克

COAPROVEL 300MG/12.5MG FILM-COATED TABLETS

衛署藥輸字 第 023267 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-29

1 性狀

1.1 有效成分及含量

可普諾維膜衣錠150毫克/12.5毫克

每錠含irbesartan 150毫克及hydrochlorothiazide 12.5毫克。

可普諾維膜衣錠300毫克/12.5毫克

每錠含irbesartan 300毫克及hydrochlorothiazide 12.5毫克。

1.2 賦形劑

可普諾維膜衣錠150毫克/12.5毫克

賦形劑：每錠含38.5毫克乳糖水合物。

裸錠：Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Silicon dioxide, Magnesium stearate。

膜衣：Lactose monohydrate, Opadry II Pink 32F 24503, Carnauba wax。

可普諾維膜衣錠300毫克/12.5毫克

賦形劑：每錠含89.5毫克乳糖水合物。

裸錠：Lactose monohydrate, Microcrystalline cellulose, Croscarmellose sodium, Hypromellose, Silicon dioxide, Magnesium stearate。

膜衣：Lactose monohydrate, Opadry II Pink 32F 24503, Carnauba wax。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

可普諾維膜衣錠150毫克/12.5毫克：

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。

可普諾維膜衣錠300毫克/12.5毫克：

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2876。

2 適應症

本態性高血壓。

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病人。

3 用法及用量

3.1 用法用量

單獨使用irbesartan或hydrochlorothiazide無法充分控制血壓的病人，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。

臨床上適合時，可以考慮直接由單一治療改為固定組合製劑：

- COAPROVEL 150/12.5毫克錠可給予單獨使用hydrochlorothiazide或irbesartan 150毫克無法充分控制血壓的病人；
 - COAPROVEL 300/12.5毫克錠可給予使用irbesartan 300毫克或COAPROVEL 150/12.5 毫克錠無法充分控制血壓的病人；
- 使用劑量不宜超過irbesartan 300毫克/hydrochlorothiazide 25毫克每日一次。
必要時，COAPROVEL錠可以和另一種降血壓藥物併用(參閱“7.交互作用”欄)。

3.3 特殊族群用法用量

腎功能不全：由於COAPROVEL錠含有hydrochlorothiazide，所以不建議用於重度腎功能不全(肌酸酐廓清率<30毫升/分鐘)的病人。環利尿劑(Loop diuretics)比thiazides更適合此類病人。本藥用於肌酸酐廓清率≥30毫升/分鐘的腎功能不全病人，不需要調整劑量(參閱“4.禁忌”及“5.1 警語/注意事項”欄)

血管內循環血液量不足：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不適用於重度肝功能不全病人。肝功能不全病人使用thiazides應小心。輕至中度肝功能不全的病人，不需要調整COAPROVEL之劑量(參閱“4. 禁忌”欄)。

老年病人：老年病人不需要調整COAPROVEL之劑量。

兒童及青少年：因為缺乏CoAprovel使用於兒童及青少年的安全性及療效資料，因此不建議兒童及青少年使用CoAprovel。

4 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“5.1 警語/注意事項”及“6.1 懷孕與6.2 授乳”欄)。
- 重度腎功能不全(肌酸酐廓清率 < 30毫升/分鐘)。
- 難治的低鉀血症，高鈣血症。
- 重度肝功能不全，膽汁性硬變及膽汁鬱滯。
- 合併使用本品及含aliskiren成分藥品於糖尿病病人或腎功能不全病人 (GER < 60 ml/min/1.73 m²)。
- COAPROVEL用於糖尿性腎病變病人不可與血管收縮素反轉酶抑制劑(ACEI)併用。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

非黑色素瘤皮膚癌：

根據丹麥國家癌症登記資料的兩項流行病學研究中觀察到，隨著HCTZ暴露累積劑量的增加，非黑色素瘤皮膚和唇癌[基底細胞癌 (BCC) 和鱗狀細胞癌 (SCC)]的風險增加。HCTZ的光敏化作用可以作為非黑色素瘤皮膚和唇癌的可能機制。

服用HCTZ的病人應了解非黑色素瘤皮膚和唇癌的風險，並建議定期檢查皮膚是否有新的病變且及時報告任何可疑的皮膚病變。對已知皮膚癌危險因素的病人應特別注意，例如：皮膚光類型I和II (蒼白和皮膚白皙)，皮膚癌家族史，陽光/紫外線輻射造成的皮膚損傷史和放射治療，吸煙和

光敏治療。

應建議病人採取可能的預防措施，例如有限的陽光和紫外線照射以及暴露在陽光下時的充分保護，以盡量減少罹患皮膚癌的風險。應及時檢查可疑的皮膚病變，包括活體組織檢查。對於曾經歷過非黑色素瘤皮膚和唇癌的病人，也可能需要重新考慮使用HCTZ（見8.1 臨床重要副作用/不良反應部分）。

低血壓-血管內循環血液量不足的病人：COAPROVEL曾於極少數沒有其他低血壓危險因子的高血壓病人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/或鈉離子消耗的病人，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病人，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。

對腎素-血管張力素-醛固酮 (renin-angiotensin-aldosterone, RAAS)造成的雙重阻斷作用：有證據顯示，合併使用ACEIs、ARBs或含aliskiren成分藥品會增加低血壓、高鉀血症以及腎功能下降(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。（參閱“4. 禁忌”欄）

糖尿病腎病變病人禁止併用Aprovel與ACEI。（參閱“4. 禁忌”欄）

對牛皮癬病人或有牛皮癬病史的病人應謹慎使用CoAprovel，因為這可能會加重牛皮癬。

主動脈瓣與僧帽瓣狹窄、阻塞性肥厚性心肌病：正如其他血管擴張劑一樣，COAPROVEL用於主動脈瓣或僧帽瓣狹窄、或阻塞性肥厚性心肌病病人時，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病人，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。糖尿病病人可能需要調整胰島素或口服降血糖藥物的劑量。潛伏的糖尿病在thiazide治療期間可能會表現出來。Irbesartan可能會引起低血糖症，尤其在接受糖尿病治療的病人（如：胰島素、促胰島素分泌劑（如：repaglinide））可能出現低血糖或低血糖相關症狀，因此在藥物併用的期間應對血糖進行嚴密的監測，必要時調整抗糖尿病藥物的劑量（參閱“8.1 臨床重要副作用/不良反應”欄）。

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 12.5 mg的劑量下，報告的影響極少，甚至沒有影響。某些接受thiazide治療的病人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病人一樣，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。肝硬化病人、正在接受強效利尿的病人、電解質口服攝取量不足的病人、以及同時併用皮質類固醇或ACTH治療的病人，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“7. 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。缺氯的情況大致輕微，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“7. 交互作用”欄)。

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

脈絡膜腔積液Choroidal effusion、續發性急性隅角閉鎖型青光眼和/或急性近視

：hydrochlorothiazide是一種磺胺類藥物。磺胺類藥物或磺胺類衍生物會造成特異體質反應，導致脈絡膜腔積液伴隨視野缺損、急性隅角閉鎖型青光眼和/或急性近視。症狀包括急性視力退化或眼睛疼痛，通常會在使用藥物後數小時至一週內產生。未經治療的急性閉角型青光眼可能會導致永久性視力喪失，主要的治療方式為盡快停藥。如果仍無法控制眼內壓，則可能需要緊急藥物或手術治療。產生急性閉角型青光眼的危險因素包括，曾發生磺胺類或penicillin藥物過敏。

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-醛固酮系統活性的病人，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)之病人，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病人如果血壓過度降低，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病人，都可能會對hydrochlorothiazide 發生過敏反應，但有這種病史的病人比較可能發生。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。

使用thiazide利尿劑(參閱“8.1 臨床重要副作用/不良反應”欄)曾有光過敏反應的個案報告。治療期間若有光過敏反應發生，則建議停止治療。如有必要重新給予利尿劑，則建議避免暴露於日光或UVA人造光之下。

懷孕：懷孕期間不應使用血管收縮素II之受體拮抗劑(AIIRAs)。若病人有懷孕的計劃，則除非持續使用血管收縮素II受體拮抗劑有其必要，否則應改用其他可於懷孕期間安全使用的降血壓藥物。一旦確定懷孕，應立刻停用血管收縮素II受體拮抗劑之治療，如果可行，應立刻給予替代性治療(參閱“4. 禁忌”及“6.1 懷孕與6.2 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病人不得服用本產品。

急性呼吸道毒性：

曾有服用hydrochlorothiazide後出現非常罕見的急性呼吸道毒性嚴重案例，包括急性呼吸窘迫症候群(acute respiratoty distress syndrome, ARDS)。肺水腫通常在服用hydrochlorothiazide後數分鐘至數小時內發生。發病時症狀包括呼吸困難、發燒、肺部惡化和低血壓。如果診斷懷疑為 ARDS，應停止使用 CoAprovel 並給予適當的治療。過去曾服用hydrochlorothiazide或其他thiazide利尿劑後出現 ARDS 的病人不得使用hydrochlorothiazide。

光敏性：已有報導使用thiazide 類利尿劑的光敏反應。如果在服用hydrochlorothiazide drugs類藥物治療期間發生光敏反應，應停止治療。

5.3 操作機械能力

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。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕：懷孕最初3個月內不建議使用血管收縮素II之受體拮抗劑（參閱“5.1 警語/注意事項”欄）。懷孕中期（第4-6個月）及後期（第7-9個月）則禁止使用血管收縮素II之受體拮抗劑（參閱“4. 禁忌”及“5.1 警語/注意事項”欄）。

依流行病學的證據來看，懷孕最初3個月內使用血管收縮素轉化酶抑制劑是否有導致畸胎的風險，目前尚無定論；然而，其風險稍微提高則不無可能。關於血管收縮素II受體拮抗劑的風險，雖然沒有對照組的流行病學資料，但這類藥物可能也有類似的風險存在。若病人有懷孕的計劃，則除非持續使用血管收縮素II受體拮抗劑有其必要，否則應改用其他在懷孕期間可安全使用的降血壓藥物。一旦確定懷孕，應立刻停用血管收縮素II受體拮抗劑之治療，如果可行，應立刻給予替代性治療。

已知在懷孕第4-6個月及第7-9個月期間使用血管收縮素II受體拮抗劑會誘導人體的胎毒性（腎功能降低、羊水過少、顱骨骨化延遲）及新生兒毒性（腎衰竭、低血壓、高血鉀症）。（參閱“10.3 臨床前安全性資料”欄。）

若曾在懷孕第4-6個月使用血管收縮素II之受體拮抗劑，則建議進行腎功能及顱骨檢查。

若嬰兒的母親有服用血管收縮素II之受體拮抗劑，則應嚴密觀察嬰兒是否有低血壓的情形（參閱“4. 禁忌”及“5.1 警語/注意事項”欄）。

Thiazide會通過胎盤並進入臍帶血流。這有可能造成胎盤的血液灌流量降低，胎兒電解值失衡，並且可能在成人身上引起其他的反應。有報告指出，母體接受thiazide治療曾引發新生兒血小板減少症，或胎兒或新生兒黃疸。因為CoAprovel含有hydrochlorothiazide，因此不建議於懷孕最初三個月內使用。如有懷孕的計劃，則應改用其他適合的替代性治療。

6.2 哺乳

授乳：由於尚未建立COAPROVEL授乳期間使用資料，COAPROVEL不建議用於授乳期間。授乳期間應考慮其他已建立授乳期安全性資料之替代藥物，尤其是哺餵新生兒或早產兒時。

目前還不清楚 irbesartan 是否會分泌至人類的乳汁中。Irbesartan會分泌至授乳的大鼠乳汁中。高劑量之thiazides會產生強烈利尿效果，會抑制母乳產生。不建議在哺乳期間使用Coaprovel。

6.6 肝功能不全

Thiazides用於肝功能不全或進行性肝病病人應小心，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使用於肝功能不全病人的臨床經驗。

6.7 腎功能不全

腎功能不全與腎臟移植：當COAPROVEL用於腎功能不全病人時，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病人的經驗。

COAPROVEL不可用於重度腎功能不全病人(肌酸酐廓清率 < 30 毫升/分鐘)(參閱“4. 禁忌”欄)。腎功能不全病人可能會發生thiazide利尿劑相關性高氮血症。肌酸酐廓清率 ≥ 30 毫升/分鐘的腎功能不全病人不需要調整劑量。然而，輕至中度腎功能不全病人(肌酸酐廓清率 $30 \leq$ 毫升/分鐘，但 < 60 毫升/分鐘)使用這種固定劑量組合應小心。

7 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 300 mg / hydrochlorothiazide 25 mg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液量減少，而當開始irbesartan療法或與thiazide利尿劑併用之療法時，除非先矯治循環血液量不足，否則便可能有發生低血壓的危險，(參閱“5.1 警語/注意事項”欄)。

禁止併用COAPROVEL與aliskiren於糖尿病病人及中度至重度腎功能不全病人(腎絲球過濾率 < 60 mL/min/1.73 m²)，其他病人亦不建議 (參閱“5.1 警語/注意事項”欄)。

血管收縮素反轉酶抑制劑 (ACEI)：禁止併用Aprovel與ACEI於糖尿病腎病變病人，其他病人亦不建議。(參閱“5.1 警語/注意事項”欄)

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)】之發生率高。

鋰離子：在鋰鹽與血管張力素轉化酵素抑制劑併用期間，曾有可逆性增加鋰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會使鋰離子的腎廓清率降低，所以COAPROVEL治療可能會增加鋰中毒的危險性。因此，COAPROVEL不建議與鋰鹽併用。如果確實必需併用，建議小心監測鋰離子的血清濃度。

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(如其他尿鉀排泄利尿劑、瀉劑、amphotericin、carbenoxolone、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。建議對有風險的病人適當的監測血清鉀離子(參閱“5.1 警語/注意事項”欄)。

鉀離子補充劑與留鉀利尿劑：根據其他會影響腎素-血管張力素系統藥物的使用經驗，irbesartan併用留鉀利尿劑、補鉀劑、含鉀代鹽、或其它可能提高血鉀 (Kalaemia)，可能會使鉀離子血清濃度上升，嚴重時，需密切監測鉀離子血清濃度。

非類固醇抗發炎藥包括選擇性COX-2抑制劑：在老年人、體液消耗者(包含使用利尿劑治療者)、或腎功能受損者，併用NSAID(包括選擇性COX-2抑制劑)和血管張力素II拮抗劑(包括irbesartan)，可能會導致腎功能惡化，包括急性腎衰竭，這些影響通常為可逆性。併用irbesartan和NSAID治療的病人，應定期監測其腎功能。血管張力素II拮抗劑(包括irbesartan)之降壓效果，可能會被NSAID(包括選擇性COX-2抑制劑)降低。

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(口服降血糖藥物和胰島素)：可能需要調整抗糖尿病藥物的劑量(參閱“5.1 警語/注意事項”欄)。

Repaglinide：irbesartan可能會抑制OATP1B1。在臨床研究中發現，於repaglinide治療前1小時服用irbesartan，則會使repaglinide (OATP1B1受質) 的C_{max}和AUC分別提高1.8倍和1.3倍。在另

一項研究中，irbesartan與repaglinide併用時，無相關藥動學交互作用報告。因此，可能需要調整抗糖尿病藥物（如repaglinide）的劑量（見“5.1 警語/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“5.1 警語/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利尿劑對於某些病人的利尿、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sulfipyrazone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。

Carbamazepine：併用carbamazepine及hydrochlorothiazide和症狀性低血鈉症之風險有關，在併用期間應監測電解質。如果可以，應使用其他類別之利尿劑。

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。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

Irbesartan/hydrochlorothiazide複方製劑：

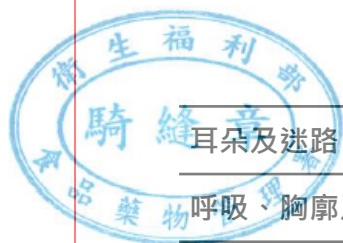
表1所歸納的不良反應來自於藥物上市後的自動通報系統及在有安慰劑對照組的研究中，898名接受各種不同劑量（irbesartan/hydrochlorothiazide的劑量範圍為 37.5 mg/6.25 mg至300 mg/25 mg）的高血壓病人所出現的不良反應。

不良反應的發生頻率乃根據下列定義來表示：

很常見（ $\geq 1/10$ ）；常見（ $\geq 1/100$ ， $< 1/10$ ）；不常見（ $\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$ ）；罕見（ $\geq 1/10,000$ ， $< 1/1,000$ ）；極罕見（ $< 1/10,000$ ）。在各發生頻率群組，不良反應依嚴重性遞減陳列。

表1：根據安慰劑對照組研究及自動通報系統*歸納而得的不良反應

調查：	常見：	血中尿素氮（BUN）、肌酸酐及肌酸酐酶增加
	不常見：	血清鉀離子及鈉離子濃度降低
心臟：	不常見：	昏厥、低血壓、心跳加速、水腫
神經系統：	常見：	暈眩
	不常見：	直立性暈眩



	見：	頭痛
	不明：	
耳朵及迷路：	不明：	耳鳴
呼吸、胸廓及縱隔：	不明：	咳嗽
胃腸道：	常見：	噁心/嘔吐
	不常	腹瀉
	見：	消化不良、味覺異常
	不明：	
腎臟及泌尿道：	常見：	排尿異常
	不明：	腎功能受損，包括有腎衰竭危險的個案（參閱章節5.1）
肌肉骨骼及結締組織：	不常	四肢腫脹
	見：	關節痛、肌痛
	不明：	
代謝及營養：	不明：	高血鉀症
血管：	不常	發紅
	見：	
全身性及注射部位的不良反應：	常見：	疲倦
免疫系統：	不明：	過敏反應個案，例如血管水腫、出疹、蕁麻疹
肝膽：	不明：	肝炎、肝功能異常
生殖系統及乳房：	不常	性功能失調、性慾改變
	見：	

* 不良反應得自於自動通報系統，因此其發生頻率為“不明”。

個別成分的額外資訊：除了上述所列出的組合藥物之不良反應外，單一成分曾出現過的其他不良反應也有可能出現於CoAprovel。以下的表2及表3即詳列出CoAprovel之個別成分曾經被報告過的不良反應。

表2：單獨使用irbesartan的不良反應

全身性及注射部位的不 良反應：	不常 見：	胸痛
神經系統：	不明：	頭痛、眩暈
耳朵及內耳：		耳鳴。
消化系統：	不明：	味覺異常。

腎臟與泌尿系統：

不明：腎功能不良，包括發生腎衰竭的少數案例（參閱“警語及注意事項”欄）。

皮膚與皮下組織：

不明：白血球分裂性脈管炎、血小板減少症（包括血小板減少性紫斑）、牛皮癬、光敏性。

肌肉骨骼、結締組織及骨骼：

不明：肌肉痛、關節痛（有一些通報病例是血清肌酸激酶增加所造成）、肌肉痙攣。

代謝和營養：

不明：高血鉀症、低血糖症（見“警語及注意事項”）

免疫系統：

不明：過敏反應例如，血管水腫、出疹、蕁麻疹、包括過敏性休克在內的過敏性反應。

肝膽系統：

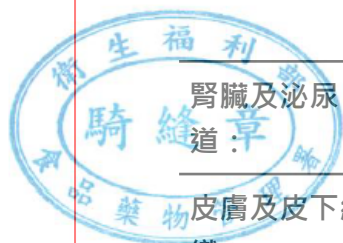
不明：肝功能異常、肝炎、黃疸。

血管及淋巴系統：

不明：貧血。

表3：單獨使用hydrochlorothiazide的不良反應（不論是否與藥物有關）

調查：	不明：	電解值失衡（包括低血鉀症及低血鈉症，參閱章節5.1）、高尿酸血症、糖尿、血糖過高、膽固醇及三酸甘油脂升高
心臟：	不明：	心律不整
血管及淋巴系統：	不明：	再生不能性貧血、骨髓抑制、嗜中性白血球減少症/顆粒性白血球缺乏症、溶血性貧血、白血球減少症、血小板減少症
神經系統：	不明：	暈眩、感覺異常、頭昏眼花、不安
眼睛：	不明：	暫時性視力模糊、續發性急性隅角閉鎖型青光眼和/或急性近視、黃視病、脈絡膜腔積液
呼吸、胸廓及縱隔：	非常罕見 不明：	急性呼吸窘迫症候群(acute respiratory distress syndrome, ARDS)(參閱章節5.1) 呼吸窘迫（包括肺炎及肺水腫）
胃腸道：	不	胰臟炎、厭食、腹瀉、便秘、胃部刺激、涎腺炎、食慾喪失



腎臟及泌尿道：	不明：	間質性腎炎、腎功能不全
皮膚及皮下組織：	不明：	包括過敏性休克在內的過敏性反應、毒性表皮壞死、壞死性血管炎（血管炎、皮膚血管炎）、類似皮膚紅斑性狼瘡的反應、皮膚紅斑性狼瘡重新活化、光過敏反應、出疹、蕁麻疹、牛皮癬
肌肉骨骼及結締組織：	不明：	虛弱、肌肉痙攣
血管：	不明：	姿勢性低血壓
全身性及注射部位的不良反應：	不明：	發燒
肝膽：	不明：	黃疸（肝內膽汁鬱積性黃疸）
精神方面	不明：	憂鬱、睡眠障礙

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

8.3 上市後經驗

頻率未知: 非黑色素瘤皮膚和唇癌（基底細胞癌和鱗狀細胞癌）

非黑色素瘤皮膚和唇癌：經由丹麥國家癌症登記資料的兩項流行病學研究的現有數據，觀察到HCTZ與非黑色素瘤皮膚和唇癌（BCC 基底細胞癌和SCC 鱗狀細胞癌）之間的累積劑量有依賴性關聯。（見“5.1 警語/注意事項”）

病人處方溝通資訊

低血糖症:對於正在接受糖尿病治療的病人, 應特別告知服用irbesartan治療期間可能會出現低血糖或低血糖相關症狀的風險，須密切監測血糖（見“5.1 警語/注意事項”）。

9 過量

目前還沒有關於COAPROVEL過量治療的特定資訊。應密切監視病人，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酸酐。若發生低血壓，應讓病人平躺，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搏過速，也可能會出現心搏徐緩。

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。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

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。

10.2 藥效藥理特性

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病人，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“5.1警語/注意事項”及“7. 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離失，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。

10.3 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90/90 mg/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，其特徵為尿素及肌酸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 90 mg/公斤/日，hydrochlorothiazide 90 mg/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灶；

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)，血管張力素轉化酶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組合的致癌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 ≥ 250 mg/公斤/日，短尾猴 ≥ 100 mg/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、尿素及肌酸酐血漿濃度上升等；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 ≥ 250 mg/公斤/日，短尾猴 ≥ 10 mg/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（腎盂空洞形成、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，兔子有流產或早期吸收的現象。在大鼠或兔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。

11 藥物動力學特性

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

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的血漿蛋白質結合率約為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的血漿蛋白質結合率約為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比例的藥動學。當劑量超過600mg時，觀測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。全身及腎臟廓清率分別為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病人的irbesartan血漿濃度比男性病人高一些；然而，irbesartan的半衰期與蓄積作用卻沒有差異。女性病人不需要調整劑量。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量。Hydrochlorothiazide的平均血漿半衰期為5-15小時。

口服或靜脈注射具 ^{14}C 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由肝臟經尿苷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尿苷酸化化合物(約6%)。體外試驗顯示，irbesartan主要被細胞色素P450酵素CYP2C9氧化，isoenzyme 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 ^{14}C 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病人，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。肌酸酐廓清率<20 毫升/分鐘的病人，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病人，其藥動學參數並沒有明顯的改變。尚未進行用於重度肝功能不全病人的研究。

12 臨床試驗資料

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 300 mg無法充分控制血壓的病人，將hydrochlorothiazide 12.5 mg加入irbesartan 300 mg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 12.5 mg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位病人中有7位)顯示，病人無法以300/12.5mg控制時，劑量提高至300/25mg時可能有效果。從這些病人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)。

輕至中度的高血壓病人，每日服用一次irbesartan 150mg和 hydrochlorothiazide 12.5 mg，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 12.5 mg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 150/12.5 mg的谷底對高峰作用比為100%。在門診以臂圍測量時，COAPROVEL 150/12.5 mg和COAPROVEL 300/12.5 mg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 25 mg無法充分控制血壓的病人，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響尚未經研究。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，高血壓黑人病人對irbesartan單藥治療反應明顯較差。當irbesartan與低劑量hydrochlorothiazide(如每日12.5mg)同時給予黑人病人時，其降血壓反應趨近於白人病人。

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 (SeDBP >110mmHg) 的初始治療的療效及安全性。總共697個病人隨機以2:1的比例各別使用irbesartan/hydrochlorothiazide 150 mg/12.5 mg 或使用irbesartan 150 mg一個星期後(在評估低劑量療效前)，各別調高劑量到irbesartan/ hydrochlorothiazide 300 mg/25 mg或irbesartan 300 mg。

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%有高血脂症，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SeDBP被控制 (SeDBP < 90 mmHg)的比例，使用併用藥物的病人中有47.2%達成SeDBP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，SeSBP/SeDBP 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暈厥的個案被報告，在併用及單藥治療的組中各別有0.6%及0%的病人發生低血壓，2.8%及3.1%的病人發生頭昏眼花的副作用。

非黑色素瘤皮膚癌:

根據丹麥國家癌症登記資料的兩項流行病學研究的現有數據，已觀察到HCTZ與NMSC之間的累積劑量有依賴性關聯。一項研究人數1,430,883包括BCC基底細胞癌 71,533案例和人數172,462 包含 SCC鱗狀細胞癌8,629案例相比。高劑量HCTZ使用（累積超過 50,000mg），OR在BCC基底細胞癌升高為1.29（95%CI：1.23-1.35）在SCC鱗狀細胞癌為3.98（95%CI：3.68-4.31）。在BCC和SCC明顯觀察到累積劑量-反應關係。

另一項研究顯示唇癌風險（SCC）與接觸HCTZ之間可能的關聯：研究人數63,067有633例唇癌病人。曾經使用過HCTZ的OR為2.1（95%CI：1.7-2.6），高劑量HCTZ（至少25,000 mg），OR升高為3.9（3.0-4.9）及HCTZ最高累積劑量（至少100,000 mg），OR值為7.7（5.7-10.5），明顯顯示出累積劑量反應關係（見5.1 警語及/注意事項）。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

28錠鋁箔包裝。

13.2 效期

依外盒標示。

13.3 儲存條件

請勿儲存於超過 30°C之處。

儲存於原包裝中以避免受潮。

15 其他

Ref. CCDS V18 19May2022

製造廠

300mg/12.5mg製造廠：Sanofi
Winthrop Industrie

1, RUE DE LA VIERGE, AMBARES & LAGRAVE F-33565 CARBON
BLANC CEDEX, FRANCE

150mg/12.5mg製造廠：Sanofi
Winthrop Industrie

30-36 Avenue Gustave Eiffel 37100 Tours France

藥商

賽諾菲股份有限公司

台北市信義區松仁路3號7樓