

可道樂膜衣錠 80/12.5 毫克

CO-TAREG Film coated Tablets 80/12.5mg

衛署藥輸字 第 025207 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-01-10

1 性狀

血管加壓素-II-接受體拮抗劑valsartan與thiazide利尿劑組合

1.1 有效成分及含量

每錠含有80毫克的valsartan及12.5毫克的hydrochlorothiazide。

主成份：(S)-N-valeryl-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-valine(INN= valsartan)及6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazine-7-sulfonamide-1,1- dioxide(INN= hydrochlorothiazide)。

1.2 賦形劑

Co-Tareg 80/12.5mg：Colloidal silicon dioxide、crospovidone、hydroxypropyl methylcellulose、magnesium stearate、microcrystalline cellulose、polyethylene glycol 8000、talc、titanium dioxide (E171)、red iron oxide (E172)、yellow iron oxide (E172)。

1.3 劑型

膜衣錠

1.4 藥品外觀

可道樂膜衣錠80/12.5毫克：為橢圓形，不可分割之膜衣錠劑，長寬約為10.2及5.4公釐，厚度約為3.7公釐，重量約為156毫克。錠劑為淡橘色，一面印有HGH，另一面印有CG。

2 適應症

單一療法無法控制的高血壓，作為第二線用藥。

3 用法及用量

3.1 用法用量

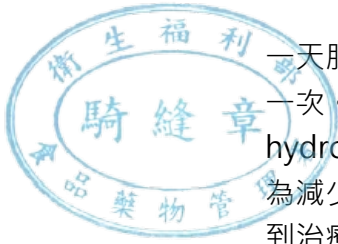
Co-Tareg 可與其他降血壓藥併用。

Co-Tareg可空腹或與食物一起服用(進食前後均可服用)。

不相容性: 目前所知無。

成人

單獨服用valsartan的建議起始劑量在無體液過低的病人為80毫克或160毫克，一天服用一次。可視需要使用較高的起始劑量。Valsartan之使用劑量為80毫克至320毫克，



一天服用一次。Hydrochlorothiazide之有效使用劑量為12.5毫克至50毫克，一天服用一次。在valsartan與hydrochlorothiazide組成之膜衣錠Co-Tareg中hydrochlorothiazide的劑量為12.5毫克。

為減少與劑量無關的副作用發生，複方製劑通常適用於已使用單方治療，但仍無法達到治療目標的病人。

Valsartan所造成之副作用，通常很少見且似乎與劑量無關；hydrochlorothiazide所造成之副作用有些與劑量相關(主要是低血鉀)，有些與劑量無關(如:胰臟炎)。與劑量相關的副作用較與劑量無關的副作用常見。Valsartan及hydrochlorothiazide所造成之劑量無關副作用都有可能出現於複方製劑的治療。

依臨床效果做劑量之調整:Co-Tareg膜衣錠含valsartan及hydrochlorothiazide(80/12.5)。當病人的血壓經valsartan單方治療仍無法得到適當控制時，可藉由轉換為Co-Tareg(80/12.5)而加入hydrochlorothiazide使用。若經三至四星期之治療後，血壓仍無法達到控制，可依臨床反應增加valsartan或兩種成份之劑量。目前並沒有臨床試驗評估大於320毫克的valsartan與hydrochlorothiazide 25毫克併用之療效及安全性。若病人的血壓經hydrochlorothiazide 25毫克，一天一次治療後，仍無法得到良好的控制，或可達控制目標但有低血鉀的副作用時，可轉換為Co-Tareg(80/12.5)，以減少hydrochlorothiazide之劑量，但不減少預期之降壓反應，並持續評估其臨床反應。若於三至四星期的治療後，仍無法有效控制，劑量可漸漸調升。最大使用劑量為valsartan/hydrochlorothiazide 320/25。最大之降壓效果通常於用藥四星期後達到。

3.3 特殊族群用法用量

老年人

起始劑量不需作調整。

肝功能不全

需謹慎使用之。

腎功能不全

輕微至中度腎功能不全(肌酐清除率>30毫升/分鐘)的病人不需調整劑量。在較嚴重之腎功能不全病人，使用loop diuretics較thiazide之效果好，所以不建議使用Co-Tareg。

4 禁忌

(依文獻記載)

對valsartan或hydrochlorothiazide或Co-Tareg中任一成份有過敏反應。懷孕(請參見「6.1懷孕、6.2哺乳、6.3具生育能力的女性與男性」)。

嚴重的肝功能不全、膽道性肝硬化及膽汁鬱積。

因含有hydrochlorothiazide，Co-Tareg禁止使用於無尿病人、嚴重腎功能不全(肌酐酸

清除率<30毫升/分鐘)。

無法治療之低血鉀、低血鈉、高血鈣及有症狀之高尿酸血症。

合併使用本品及含aliskiren成分藥品於糖尿病人或腎功能不全病人
(GFR<60ml/min/1.73m²)。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

血清電解質改變

合併使用鉀離子補充劑，保鉀利尿劑，含鉀離子的食鹽代用品，或其他可能提高鉀離子濃度的藥物(如：肝素)時需加以注意。Thiazide利尿劑可能誘發新的低血鉀症或使原有的低血鉀症惡化。病人如有較嚴重的鉀流失情況 [如：失鹽性腎臟病變與腎前性(心因性)腎功能不全]，應謹慎使用thiazide利尿劑。若低血鉀症伴隨多項臨床徵兆(如：肌肉無力、輕癱或ECG變化)，應停用Co-Tareg。在開始使用thiazide類藥物前，建議先矯正低血鉀症與任何並存的低血鎂症。應定期檢查血清中的鉀與鎂濃度。對於所有接受thiazide利尿劑治療的病人，應監測其電解質是否失調，特別是鉀離子。

Thiazide利尿劑可能誘發新的低血鈉症與低血氯鹼中毒，或使原有的低血鈉症惡化。曾觀察到零星個案出現低血鈉症伴隨多項神經症狀(噁心、漸進性定向感喪失、冷漠)。建議定期監測血清鈉濃度。

腎動脈狹窄

Co-Tareg不應使用在單側或兩側腎動脈狹窄或單側腎臟狹窄的高血壓病人，因可能會引起血中尿素氮值或血清肌酸酐值增加。

血管性水腫

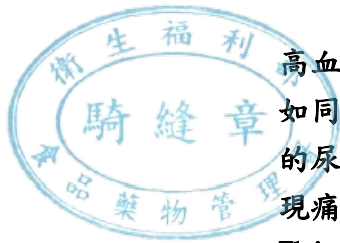
病人接受valsartan治療後曾出現血管性水腫(包括喉部及聲門腫脹)，並導致呼吸道阻塞和/或臉部、嘴唇、咽部和/或舌頭腫脹。這些病人中有某些先前曾於使用其他藥物[包括血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑]後出現血管性水腫。對於出現血管性水腫的病人，應立即停用Co-Tareg，並且不宜再次施用。

全身性紅斑性狼瘡

曾有報告指出thiazide利尿劑(包括hydrochlorothiazide)會加速或活化全身性紅斑性狼瘡。

其他的代謝障礙

Thiazide利尿劑(包括hydrochlorothiazide)可能會改變葡萄糖的耐受性並提



高血中膽固醇，以及三酸甘油脂的濃度。

如同其他利尿劑，hydrochlorothiazide可能會因尿酸廓清率降低而增加血清中的尿酸濃度，也可能導致高尿酸血症或使高尿酸血症惡化，以及促使易感病人出現痛風。

Thiazide類藥物會降低尿液的鈣排泄量，並可能在無已知鈣代謝疾患的情況下，導致血清鈣濃度微幅上升。因為 hydrochlorothiazide可能增加血清中的鈣濃度，所以用於高血鈣病人時應特別小心。

對thiazide戒斷無反應的顯著高血鈣症或 $\geq 12\text{mg/dL}$ 的高血鈣症，可能代表具有潛在與thiazide無關的高血鈣病程。

在長期接受thiazide治療的部分病人中，曾觀察到具高血鈣與低血磷者出現副甲狀腺的病理變化。出現高血鈣症時，必須進一步診斷以釐清病因。

脈絡膜積水、急性近視與續發性隅角閉鎖型青光眼

磺胺類或其衍生物等藥物，會引起特異體質反應，導致脈絡膜積水伴隨視野缺損、急性短暫近視與急性隅角閉鎖型青光眼，症狀包括急遽的視力下降或眼部疼痛，通常發生在開始用藥後數小時至一週內。急性隅角閉鎖型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失，主要治療方式為儘快停止使用Co-Tareg。若仍未能有效控制眼壓，可能即需考慮立即尋求醫療或手術程序。引發急性隅角閉鎖型青光眼的風險因子，包括曾使用磺胺類或青黴素等藥物發生過敏之病史。

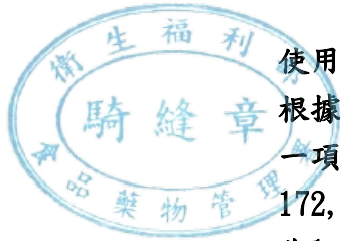
雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone, RAAS)

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。

非黑色素瘤皮膚癌

根據丹麥國家癌症登記資料庫的兩項流行病學試驗，觀察到罹患非黑色素瘤皮膚癌(NMSC)[基底細胞癌(BCC)和鱗狀細胞癌(SCC)]的風險隨著hydrochlorothiazide累積暴露劑量而增加。隨著長期使用，NMSC的風險似乎會增加(請參見「10.2臨床藥理學」部分)。Hydrochlorothiazide的光敏感作用可能是NMSC的可能機制。

因此處方本藥品時應告知病人相關風險，建議定期檢查皮膚是否有新的病變，並及時通報您的處方醫師任何可疑的皮膚病變。應建議病人採取可能的預防措施，例如有限的陽光照射和暴露在陽光下時進行充分保護，盡量減少罹患皮膚癌的風險。必要時請皮膚科醫師檢查可疑的皮膚病變，可能包括切片的組織學檢查。對於先前曾罹患NMSC的病人，也可能需要重新考慮hydrochlorothiazide之



使用(請參見「8. 副作用/不良反應」)。

根據流行病學試驗的現有數據，觀察到HCTZ之累積劑量與NMSC具依賴性的關係。一項試驗分別包括71,533例BCC和8,629例SCC族群，以及相對之1,430,833和172,462例對照組族群。使用高HCTZ（累積 $\geq 50,000\text{mg}$ ）與BCC之調整後勝算比(OR)為1.29(95%CI：1.23-1.35)以及SCC之調整後勝算比(OR)為3.98(95%CI：3.68-4.31)相關。BCC和SCC均觀察到明顯的累積劑量反應關係。另一項試驗顯示唇癌(SCC)與暴露於HCTZ之間可能有關係：使用風險集合抽樣策略將633例唇癌與63,067例對照族群相比。顯著的累積劑量-反應關係顯示，調整OR為2.1(95%CI：1.7-2.6)，在高使用時($\sim 25,000\text{mg}$)OR增加至3.9(3.0-4.9)，在最高累積劑量($\sim 100,000\text{mg}$)時OR為7.7(5.7-10.5)。例如：100,000mg累積劑量相當於每日定量劑量為25mg，使用超過10年(請參見「5. 警語及注意事項及8. 副作用/不良反應」)。

光過敏

曾有使用thiazide類利尿劑而發生外露部位皮膚紅疹(光線敏感症)的案例。如果發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位。

5.3 操作機械能力

如同其他的降血壓藥物，建議在駕駛車輛及操作機械時特別注意。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

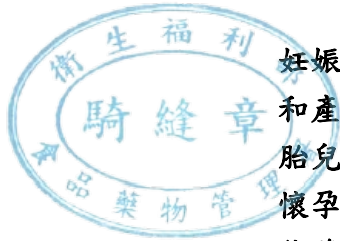
風險摘要

如同其他直接作用於RAAS之藥物，Co-Tareg不應用於懷孕中之女性(請參見「4. 禁忌」)。由於血管加壓素II拮抗體的作用機轉，不能排除對胎兒的危險性。雖然尚無Co-Tareg使用在懷孕婦女的經驗，但曾有報告給予第二及第三期懷孕婦女血管加壓素轉化酶(ACE)抑制劑[一類特定作用於腎素-血管加壓素-利尿激素系統(RAAS)之藥品]會造成發展中的胚胎損傷或死亡。此外，回溯性資料指出第一期懷孕婦女使用ACE抑制劑與發生潛在出生缺陷的風險相關。當懷孕婦女不注意地服用valsartan，曾出現自發性流產、羊水過少(oligohydramnios)和新生兒腎功能不全的案例報告。

於子宮內接觸到thiazide利尿劑(包括hydrochlorothiazide)會導致胎兒或新生兒黃疸或血小板減少症，而且可能也會導致其他曾發生於成人病人的不良反應。若在治療期間檢查出已懷孕，應盡快中止使用Co-Tareg(請參見「10.3臨床前安全性資料」)。

臨床考量

母體和/或胚胎/胎兒之疾病相關風險



妊娠高血壓會增加子癲前症、妊娠糖尿病、早產和分娩併發症(例如需要剖腹產和產後出血)的風險。高血壓會增加胎兒子宮內生長受限和子宮內死亡的風險。

胎兒/新生兒風險

懷孕第二和第三期使用影響腎素-血管收縮素系統藥物而羊水過少的孕婦時，可能發生以下情況：胎兒腎功能降低導致無尿症和腎衰竭、胎兒肺發育不全、骨骼變形(包括頭顱發育不全)、低血壓和死亡。

如果意外暴露於ARB治療，應考慮進行適當的胎兒監測。

母親接受過ARB治療的嬰兒，應密切觀察其低血壓的發生。

動物資料

Valsartan：在小鼠、大鼠和兔子的胚胎發育試驗中，觀察到與母體毒性相關的胎兒毒性在大鼠劑量為valsartan 600mg/kg/day，此劑量是以 mg/m^2 為單位，約為人體最高建議劑量的18倍(以口服劑量320mg/day 和60kg之病人，進行換算)，在兔子劑量為10mg/kg/day，是以 mg/m^2 為單位，約為人體最高建議劑量的0.6倍(以口服劑量320mg/day和60kg之病人，進行換算)。在小鼠中劑量高達

600mg/kg/day，沒有證據顯示母體毒性或胎兒毒性，此劑量是以 mg/m^2 為單位，約為人體最高建議劑量的9倍(以口服劑量320mg/day和60kg之病人，進行換算)。

Hydrochlorothiazide：Hydrochlorothiazide並無致畸作用，對生育和受孕沒有影響。在試驗的3種動物物種中，皆並未發現致畸的可能性。在大鼠的口服劑量為0、100、300和1000mg/kg時，並無劑量相關的胎兒毒性。減少哺乳幼鼠體重增加的情形，歸因於hydrochlorothiazide的高劑量和利尿作用，後續則會影響泌乳量。

6.2 哺乳

尚未知valsartan是否會分泌於乳汁中。Valsartan會分泌於哺乳中老鼠的乳汁中。Hydrochlorothiazide則會通過胎盤並分泌於人類的乳汁中。所以並不建議對哺乳中的母親使用Co-Tareg。

6.3 有生育能力的女性與男性

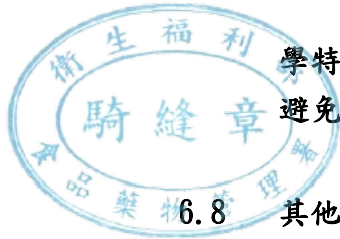
如同任何直接作用於RAAS的藥物，Co-Tareg不應用於計畫懷孕的女性。醫療專業人員處方作用於RAAS的任何藥物時，應告知具生育能力的女性這些藥物在懷孕期間的潛在風險。

6.6 肝功能不全

無膽汁鬱積之輕度至中度肝功能不全病人時，不需要調整劑量。(請參見「3.1用法用量及11. 藥物動力學特性」)。

6.7 腎功能不全

輕度至中度腎功能不全($\text{GFR} \geq 30 \text{ mL}/\text{min}$) 的病人不需調整劑量。Thiazide利尿劑可能導致慢性腎臟疾病病人出現氮血症。(請參見「3.1用法用量及11. 藥物動力



學特性」)。

避免併用aliskiren與Co-Tareg於中度以上腎功能不全的病人($GFR < 60 \text{ ml/min}$)。

6.8 其他族群

不孕

目前並無valsartan及hydrochlorothiazide對於人類生殖力影響之資訊。但在大鼠的試驗中，valsartan及hydrochlorothiazide皆無顯示對其生殖力的影響(請參見「10.3臨床前安全性資料」)。

鈉離子及/或體液過低的病人

對嚴重鈉離子及/或體液過低，如正在服用高劑量的利尿劑的病人，有極少數的病例在開始Co-Tareg治療之後可能發生症狀性的低血壓。應於任何原有的鈉及/或體液流失獲得矯正後再使用Co-Tareg，否則治療開始後應密切執行醫療監督。若發生低血壓，則應將病人平躺，且在需要時給予靜脈滴注生理食鹽水。在血壓穩定後再繼續治療。

患有心臟衰竭/心肌梗塞後的病人

對於腎功能運作可能仰賴「腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)」的病人(例如：患有重度充血性心臟衰竭者)，採取血管收縮素轉換酶抑制劑或是血管收縮素受體拮抗劑治療後，可能導致少尿症和/或漸進性氮血症，且在罕見情況下可能引發急性腎衰竭和/或死亡。對患有心臟衰竭或心肌梗塞後的病人進行評估時，應一併評估腎臟功能。

7 交互作用

(依文獻記載)

7.1 Valsartan-hydrochlorothiazide

下列藥物則可能與Co-Tareg中之兩成份(valsartan與/或hydrochlorothiazide)產生藥物交互作用：

鋰離子：當與ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)或thiazides利尿劑合併使用時曾有血漿中鋰離子濃度可逆性地增加並產生毒性的報告。因thiazides利尿劑會降低腎臟鋰鹽清除率，故同時併用Co-Tareg可能會提高鋰中毒的危險性。所以建議合併使用期間應仔細監測血液中鋰離子的濃度。

7.2 Valsartan

下列藥物則可能與Co-Tareg中之valsartan成份產生藥物交互作用：

以ARBs、ACEIs或aliskiren達到RAAS的雙重阻斷：

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。

避免併用aliskiren與Co-Tareg於中度以上腎功能不全的病人(GFR<60ml/min)。

在第2型糖尿病病人中禁止將aliskiren與ARBs(包括valsartan)，或ACEIs併用。(請參見「4. 禁忌」)

鉀離子：併用鉀離子補充劑，保鉀利尿劑，含鉀離子的食鹽代用品，或其他可能會改變鉀離子濃度的藥物(如：肝素)時，需加以注意並時常監測鉀離子的濃度。

包括選擇性環氧化酶2抑制劑(COX-2抑制劑)在內的非類固醇抗發炎藥物(NSAID)：血管收縮素II拮抗劑與NSAID同時投予時，可能減弱降血壓的效果。此外，對於年長、體液流失(包括正在接受利尿劑治療者)或腎功能不全病人，併用血管收縮素II拮抗劑與NSAID可能導致腎功能惡化的風險增加。因此，針對併用valsartan與NSAID的病人，建議應在治療開始時或進行治療修正時對腎臟功能進行監測。

運輸蛋白(Transporter)：人類肝臟組織的體外試驗結果顯示，valsartan為肝臟吸收運輸蛋白OATP1B1及肝臟排除運輸蛋白MRP2的受質。若併用吸收運輸蛋白抑制劑(如：rifampin、ciclosporin)或是排除運輸蛋白抑制劑(如：ritonavir)，可能增加valsartan的全身藥物暴露量。

在單獨使用valsartan治療時並無發現與下列藥物在臨床上有明顯的藥物交互作用：cimetidine、warfarin、furosemide、digoxin、atenolol、indomethacin、hydrochlorothiazide、amlodipine、glibenclamide。

7.3 Hydrochlorothiazide:

下列藥物則可能與Co-Tareg中之thiazide成份產生藥物交互作用：

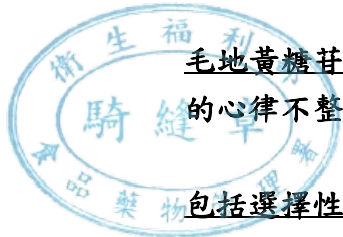
其它降血壓藥物：Thiazide類藥物會強化其他降血壓藥物[如：guanethidine、methyldopa、 β 阻斷劑、血管擴張劑、鈣離子通道阻斷劑、ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑(ARB)與直接腎素抑制劑(DRIs)]的降血壓作用。

骨骼肌肉鬆弛劑：Thiazide類藥物(包括hydrochlorothiazide)會加強骨骼肌肉鬆弛劑(如：箭毒衍生物(curare derivatives))的作用。

影響血清鉀濃度的藥品：利尿劑的降血鉀效果可能因併用排鉀利尿劑、皮質類固醇、ACTH、amphotericin、carbenoxolone、青黴素G、水楊酸衍生物或抗心律不整藥物而增加(請參見「5. 警語及注意事項」)。

影響血清鈉濃度的藥品：利尿劑的降血鈉效果可能因併用抗憂鬱症藥物、抗精神病藥物、抗癲癇藥物等而增強。長期使用此類藥物時請小心(請參見「5. 警語及注意事項」)。

抗糖尿病藥物：Thiazide類藥物可能改變葡萄糖耐受性。可能需要調整胰島素與口服型抗糖尿病藥物的劑量。



毛地黃糖苷：Thiazide可能引發血鉀過低或血鎂過低的副作用，尤其會造成毛地黃引發的心律不整。(請參見「5. 警語及注意事項」)。

包括選擇性環氧化酶2抑制劑(COX-2抑制劑)在內的非類固醇抗發炎藥物(NSAID)：合併使用非固醇類抗發炎劑(如，水楊酸衍生物，indomethacin)可能減弱Co-Tareg中thiazide成份利尿及降血壓的活性。同時併用循環血液量過低時可能引發急性腎衰竭。Allopurinol：併用thiazide利尿劑(包括hydrochlorothiazide)可能會增加allopurinol的過敏反應。

Amantadine：併用thiazide利尿劑(包括hydrochlorothiazide)可能增加amantadine引發不良反應的風險。

抗腫瘤藥物(如：cyclophosphamide、methotrexate)：併用thiazide利尿劑可能降低腎臟排泄細胞毒性藥物的能力，並強化其骨髓抑制效果。

抗膽鹼藥物：抗膽鹼藥物(如，atropine，biperiden)可能會增加thiazide類利尿劑(包括hydrochlorothiazide)的生體可用率，因其會降低腸胃道的蠕動及胃的排空速率。相反地，胃腸促動劑(如：cisapride)可能會降低thiazide類利尿劑的生體可用率。

離子交換樹脂：Thiazide利尿劑(包括hydrochlorothiazide)的吸收會因為使用cholestyramine或colestipol而降低。但是，若將hydrochlorothiazide與樹脂的劑量安排在不同時間點，如：在投予樹脂前至少4小時或投予後4-6小時再使用hydrochlorothiazide，可能得將發生藥物交互作用的機率降至最低。

維生素D：投予thiazide利尿劑(包括hydrochlorothiazide)及維生素D或鈣離子鹽類可能會升高血漿中鈣離子的濃度。

Cyclosporin：與cyclosporin合併治療可能增加發生高尿酸血症及痛風類併發症的風險。

鈣鹽：併用thiazide類利尿劑可能強化腎小管中鈣離子的再吸收作用，進而引發高血鈣症。

Diazoxide：Thiazide利尿劑可能增加diazoxide的升血糖效果。

Methyldopa：文獻上亦曾報導在合併使用hydrochlorothiazide及methyldopa時發生溶血性貧血。

酒精、巴比妥類藥物或麻醉藥物：Thiazide利尿劑與酒精、巴比妥類藥物或麻醉藥物併用時，可能讓姿勢性低血壓的情況更加明顯。

升壓胺：Hydrochlorothiazide可能降低對升壓胺類藥物(如：正腎上腺素)的反應。然而，此作用的臨床意義仍不明確，因此目前無法排除此類藥物的使用。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

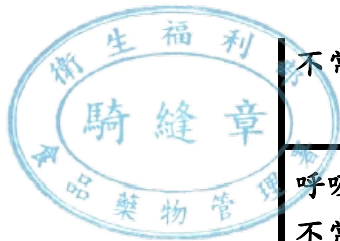
根據多項臨床試驗及實驗室檢驗結果，併用valsartan及hydrochlorothiazide的病人比起使用安慰劑者出現較多藥物不良反應。下表依照系統器官分類列出該結果以及個別的上市後報告數據。

進行valsartan/hydrochlorothiazide治療期間，可能會出現曾於個別施用各藥物成分時發生但尚未在臨床試驗中觀察到的不良反應。

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($\geq 1/10$)、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($< 1/10,000$)、未知(從目前的數據尚未能了解)。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。

表1 Valsartan/hydrochlorothiazide發生副作用之頻率

血液及淋巴系統異常 未知：嗜中性白血球減少症
代謝作用和營養異常 不常見：脫水 未知：低血鉀、低血鈉
神經系統異常 極罕見：頭暈 不常見：感覺異常 未知：暈厥
眼睛疾病 不常見：視力模糊 未知：脈絡膜積水
耳朵及迷路神經異常 不常見：耳鳴
血管異常



不常見:低血壓
呼吸系統、胸部及縱膈腔異常 不常見:咳嗽 未知:非心臟性肺水腫
腸胃道異常 極罕見:腹瀉
肌肉骨骼及結締組織異常 不常見:肌肉痛 極罕見:關節痛
腎臟及泌尿異常 未知:腎功能受損
全身性及投藥部位異常 不常見:疲勞
研究中 未知:血清尿酸升高、血清膽紅素和血清肌酸酐升高、血尿素氮升高

臨床試驗期間也曾在高血壓病人身上觀察到下列事件（無論是否與試驗藥物有因果關係）：腹部疼痛、上腹部疼痛、焦慮、關節炎、無力、背部疼痛、支氣管炎、急性支氣管炎、胸痛、姿勢性暈眩、消化不良、呼吸困難、口乾、流鼻血、勃起功能障礙、腸胃炎、頭痛、多汗、感覺遲鈍、流行性感冒、失眠、韌帶扭傷、肌肉痙攣、肌肉拉傷、鼻充血、鼻咽炎、噁心、頸部疼痛、水腫、周邊水腫、中耳炎、四肢疼痛、心悸、咽喉痛、頻尿、發熱、竇炎、鼻竇充血、嗜睡、心跳過速、上呼吸道感染、尿道感染、眩暈、病毒感染、視力障礙。

個別成分的其他資訊

先前曾於施用個別成分時發生但未在臨床試驗或上市後報告期間觀察到的不良反應，亦屬於Co-Tareg可能出現的非預期作用。

表2 Valsartan藥物不良反應的頻率



血液及淋巴系統異常

未知:血紅蛋白減少、血容比降低、血小板減少症

免疫系統異常

未知:其他過敏反應，包含血清疾病

代謝和營養異常

未知:血清鉀升高

耳朵及迷路神經異常

不常見:暈眩

血管異常

未知:血管炎

腸胃道異常

不常見:腹痛

肝膽異常

未知:肝功能數值升高

皮膚和皮下組織異常

未知:血管性水腫、皮炎皰瘡、紅疹、搔癢

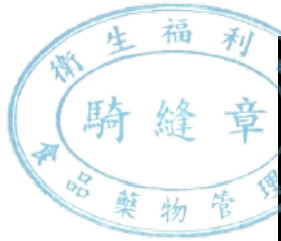
腎臟及泌尿系統異常

未知 腎功能衰竭

臨床試驗期間也曾在高血壓病人身上觀察到下列事件(無論是否與試驗藥物有因果關係):關節痛、無力、背部疼痛、腹瀉、暈眩、頭痛、失眠、性慾減退、噁心、水腫、咽喉炎、鼻炎、竇炎、上呼吸道感染、病毒感染。

表3 Hydrochlorothiazide藥物不良反應的頻率

良性、惡性和未明示腫瘤(包括囊腫和息肉)



未知:非黑色素瘤皮膚癌(基底細胞癌和鱗狀細胞癌)(請參見「5. 警語及注意事項」)及「10.2藥效藥理特性」

血液及淋巴系統異常

罕見:血小板減少症,有時併發紫斑症

極罕見:白血球減少症、顆粒性白血球缺乏症、骨髓衰竭以及溶血性貧血

未知:再生不良性貧血

免疫系統異常

極罕見:壞死性血管炎、過敏反應:呼吸窘迫,包括肺炎及肺部水腫

代謝和營養異常

極常見:血脂濃度上升,多發生於高劑量、低血鉀症

常見:低血鎂症與高尿酸血症、低血鈉症、食慾下降

罕見:高血鈣症、高血糖症、糖尿症以及糖尿病代謝狀態惡化

極罕見:低血氯鹼中毒

精神異常

罕見:睡眠障礙

神經系統異常

罕見:頭痛、暈眩、憂鬱及感覺異常

眼睛異常

罕見:視力受損,好發於接受治療後的前數週

未知:急性隅角閉鎖性青光眼

心臟異常

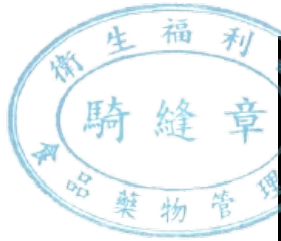
罕見:心律不整

血管異常

常見:姿勢性低血壓,可能因使用酒精、麻醉劑或鎮靜劑而惡化

腸胃道異常

常見:輕度噁心及嘔吐



罕見:腹部壓迫感、便秘和下痢

極罕見:胰臟炎

肝膽異常

罕見:膽汁鬱滯或黃疸

皮膚和皮下組織異常

常見:蕁麻疹與其他形式的皮疹

罕見:光敏感反應

極罕見:毒性上皮溶解性壞死、類皮膚紅斑性狼瘡反應、皮膚紅斑性狼瘡復發

未知:多型性紅斑

肌肉骨骼及結締組織異常

未知:肌肉痙攣

腎臟及泌尿系統異常

未知:急性腎衰竭、腎臟異常

生殖系統及乳房異常

常見:陽萎

全身性和投藥部位症狀

未知:發熱、無力

8.3 上市後經驗

Valsartan所造成之副作用，通常很少見且似乎與劑量無關；

hydrochlorothiazide所造成之副作用有些與劑量相關(主要是低血鉀)，有些與劑量無關(如:胰臟炎)。與劑量相關的副作用較與劑量無關的副作用常見。

Valsartan及hydrochlorothiazide所造成之劑量無關副作用都有可能出現於複方製劑的治療。

9 過量

(依文獻記載)

使用Co-Tareg過量可能造成明顯的低血壓，將可能導致意識低落、循環衰竭或休克。若服用不久，應予以催吐。否則的話，通常的治療為靜脈滴注生理食鹽水溶液。

Valsartan因其血漿結合力強，無法以血液透析來排除；而hydrochlorothiazide則可由

透析法清除。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

腎素-血管加壓素-利尿激素系統(RAAS)的活化荷爾蒙為血管加壓素II，其為血管加壓素I經由ACE的作用而形成的。血管加壓素II與位於各個組織細胞膜上的特定接受體結合，而具有各種不同的生理作用，特別是包括對血壓調節直接及間接的作用。因為它是一個強力的血管收縮劑，血管加壓素II會產生直接的血管收縮作用。除此之外，它亦促進鈉離子的滯留並刺激醛固酮的分泌。

Valsartan是一個口服具活性且特定作用於血管加壓素-II(Ang-II)-接受體的拮抗劑。它選擇性地作用在AT1接受體亞型，此受體負責已知的血管加壓素II作用。由於使用Valsartan抑制AT1接受體而使血管加壓素II血漿濃度升高，此反應可能刺激AT2接受體，進而平衡AT1接受體所產生的影響。Valsartan在AT1接受體上並不會表現出任何部份的作用劑之活性且對AT1接受體的親和力遠大於(約20,000倍)AT2接受體。

Thiazide利尿劑的作用部位主要是在腎臟遠端的腎曲小管。在腎皮質上有高親和力的接受體是其利尿作用及抑制氯化鈉在遠端腎曲小管運輸的主要結合位置。Thiazide的作用模式是透過抑制Na⁺Cl⁻管道，可能是經由競爭Cl⁻的位置，進而影響電解質的再吸收機制：

--直接增加等量的鈉及氯離子排泄，

--間接經由利尿作用減少血漿的容積，造成血漿中腎素活性增加，醛固酮分泌及尿液中鉀離子的流失，以及血漿中鉀離子的減少。腎素-醛固酮的聯結是由血管加壓素II所調節的，所以共同投予血管加壓素II接受體拮抗劑可扭轉與這些利尿劑有關的鉀離子流失的現象。

10.2 藥效藥理特性

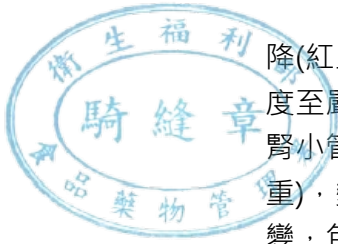
Valsartan並不會抑制ACE，ACE也是Kininase II，可將Ang I轉化為Ang II並破壞bradykinin，所以不會發生任何與bradykinin相關的副作用。在臨床試驗中將valsartan與ACE抑制劑相比較，以valsartan治療與以ACE抑制劑治療比較，乾咳的發生率明顯(P<0.05)較低(分別為2.6%及7.9%)。在一項以ACE抑制劑治療期間曾產生乾咳的病人為對象的臨床試驗中，接受valsartan的試驗對象中有19.5%，而接受thiazide利尿劑治療的試驗對象中有19.0%曾產生咳嗽，相較於以ACE抑制劑治療的病人則有68.5%(P<0.05)。Valsartan不會結合至或阻斷其他已知對心血管調節有重要性的荷爾蒙接受體或離子通道。

10.3 臨床前安全性資料

(依文獻記載)

Valsartan/hydrochlorothiazide

在許多動物品種的各種臨床前安全性研究中，結果並未排除人體使用valsartan: hydrochlorothiazide治療劑量的可能性。在大鼠的研究中，高劑量的valsartan: hydrochlorothiazide (100:31.25至600:187.5毫克/公斤體重)會造成紅血球細胞參數下



降(紅血球·血紅素·血容比)·並有腎臟血液動力學改變的證據(使用最高劑量時有中度至嚴重的血漿尿素升高·血鉀及血鎂增加·尿量及電解質輕微增加·少量至輕微的腎小管嗜鹼現象及中央小動脈肥大)。在狢猴的研究中(30:9.375至400:125毫克/公斤體重)·變化相當類似但更為嚴重·尤其是在較高劑量濃度及腎臟方面·變化進行為腎病變·包括尿素及肌酐酸的升高。狢猴也顯示在腸胃道黏膜方面的變化(30: 9.373至400: 125毫克/公斤體重)。

腎臟近腎絲球細胞增生亦可見於大鼠和狢猴。所有的變化可視為由valsartan: hydrochlorothiazide的藥理作用所造成·其為協同性的(強度約為單獨使用valsartan的10倍)而非加成性的·因而產生了過長時間的低血壓·尤其是在狢猴。在人類valsartan: hydrochlorothiazide的治療劑量下·似乎與腎臟近腎絲球細胞增生沒有任何關聯。臨床前的安全性研究的主要發現是歸因於化合物的藥理作用·顯示出協同的作用而無任何交互作用的證據。在臨床使用上·這兩個化合物的作用為加成性的且臨床使用前的發現顯示無任何臨床上的重要性。

Valsartan: hydrochlorothiazide的組合並沒有對致突變性·致分裂性或致癌性加以測試·因為在這兩個化合物之間沒有任何交互作用的證據。

Valsartan

根據常規性的安全性藥理學·基因毒性·致癌性·生殖力影響等臨床前試驗·未發現可能對人體造成傷害。

安全性藥理學及長期毒性

在多項於數種動物身上進行的臨床前安全性試驗中·結果並未排除於人體使用valsartan治療劑量的可能性。在臨床前安全性試驗中對大鼠施用高劑量之valsartan(200至600mg/kg/day)後·導致其紅血球參數下降(紅血球·血紅素·血容比)·並有證據顯示腎臟血液動力學出現變化(血中尿素氮略為上升·腎小管細胞增生以及嗜鹼性粒細胞增多[雄性])。大鼠身上所使用的劑量(每天200及600mg/kg體重)·分別約為人體建議最大劑量(單位: mg/m²)的6倍和18倍(假定為一名體重60kg的病人·每日口服劑量320mg)。對狢猴使用類似劑量後·發現到類似的變化·但影響更為嚴重·特別是因該變化而產生腎病變·包括尿素氮及肌酸酐上升。在這兩個物種的試驗中·均發現腎近絲球細胞肥大的情況。這些變化可能是因valsartan經由其藥理作用導致持續性低血壓所致·特別好發於狢猴。對人體使用之valsartan治療劑量·應不致造成腎近絲球細胞肥大的情況。

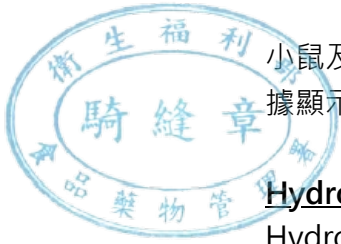
生殖毒性

一項大鼠生殖力試驗中·口服劑量高達200mg/kg/day的valsartan·對雄性或雌性大鼠的繁殖表現並無不良作用·此劑量是以mg/m²為單位·約為人體最高建議劑量的約6倍(以口服劑量320mg/day和60kg之病人·進行換算)。

突變性

生物體外及體內基因毒性試驗均未發現valsartan對基因及染色體有突變性。

致癌性



小鼠及大鼠分別接受valsartan 160mg/kg/day以及200mg/kg/day劑量兩年後，無證據顯示有致癌性影響。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide在致突變性、致分裂性、生殖力表現或致癌性的測試中得到陰性的結果。根據現有的實驗資料，並無證據顯示hydrochlorothiazide對大鼠和小鼠的致癌活性(小鼠肝細胞腫瘤僅見於接受高劑量的雄鼠；發病率並未超過以往在對照組觀察到的濃度)。曾在一系列體外和體內試驗系統中評估誘發突變的可能性。雖然在體外試驗中獲得部分正相關結果，但所有體內試驗都呈現沒有關聯性結果。口服hydrochlorothiazide治療後，hydrochlorothiazide可在體外和小鼠皮膚中增強UVA誘導的pyrimidine二聚體的形成。因此結論為，雖然hydrochlorothiazide可增強UVA光的遺傳毒性作用，但體內並無相關的誘變可能。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

Valsartan

吸收

單獨口服valsartan後，約2-4小時達到最高血中濃度。平均絕對生體可用率為23%。Valsartan若與食物共服，其血漿濃度下面積 (AUC)會減少約48%，但在給藥後約8小時，進食及禁食兩組病人的valsartan血漿濃度類似。所以AUC的減少，不會造成臨床治療效果明顯地下降。

分佈

Valsartan經由靜脈注射後，達穩定狀態的分佈容積約17公升，代表valsartan不會廣泛散佈於組織中。Valsartan與血漿蛋白的結合率高(94-97%)，主要是與血漿白蛋白結合。

生物轉換/代謝

大部分的valsartan不會經過生物轉化，僅有約20%恢復為代謝物型式。血漿中有發現少量羥基代謝物[少於valsartan曲線下面積(AUC)的10%]，為不具藥理活性的代謝物型式。

排除

Valsartan顯示出多重指數衰減動力學($t_{1/2\alpha} < 1$ 小時且 $t_{1/2\beta}$ 約為9小時)。

Valsartan主要以原型藥物型式，於糞便(約占劑量的83%)和尿液(約占劑量的13%)排出。靜脈注射使用後，valsartan的血漿清除率約為2L/h，而腎清除率為0.62L/h(約為總清除率的30%)，valsartan的半衰期為6小時。

Valsartan在臨床試驗使用劑量範圍內的藥物動力學是直線型。重覆給藥不會改變valsartan的動力學，在一天給藥一次的劑量下只有極少量的蓄積。於男性及女性病人所觀察到的血中濃度類似。

Hydrochlorothiazide

吸收



口服單一劑量的hydrochlorothiazide之後吸收快速[最大血漿濃度時間(Tmax)約2小時]。平均AUC為直線型增加且在治療範圍內與劑量成正比。與食物併服時，曾通報會增加或減少hydrochlorothiazide的全身可用率(相較於禁食狀態)。這些作用的影響甚小，幾乎不具臨床重要性。Hydrochlorothiazide口服後的絕對生體可用率為70%。

分佈

分佈和排泄的動力學，一般均以雙指數衰減曲線描述。明顯分佈體積為4-8L/kg。循環中的hydrochlorothiazide與血清蛋白結合(40-70%)，主要為血清白蛋白。Hydrochlorothiazide也會累積於紅血球中，濃度約為血漿的3倍。

生物轉換

Hydrochlorothiazide主要以藥物原態排泄。

排除

Hydrochlorothiazide透過血漿排出體外，在最終排除半衰期平均為6至15個小時。重複給劑時，hydrochlorothiazide的動力學不會有改變，且每日用藥一次的藥物累積量極少。超過95%吸收劑量會以藥物原態排入尿液。

Valsartan/hydrochlorothiazide

當與valsartan共同投予，hydrochlorothiazide的全身生體可用率會減少約30%。而valsartan的動力學則不會因共同投予hydrochlorothiazide而有明顯的影響。此交互作用對合併使用valsartan和hydrochlorothiazide沒有影響，因為在對照組臨床試驗中明顯顯示出合併使用之降血壓作用大於單獨給予其中一種，或安慰劑的作用。

特殊族群

老年人(大於等於65歲)

曾觀察到在有些老年人體內全身valsartan的量略高於年輕病人，然而，這在臨床上並沒有顯示任何重要性。

由有限的數據發現，與年輕健康的自願受試者相比，健康及患有高血壓的老年人其hydrochlorothiazide之全身清除率較低。

肝功能不全

在一項藥物動力學的試驗中，輕度(6人)或中度(5人)肝功能失調的病人其valsartan的濃度約為健康自願受試者的2倍。目前尚無法提供valsartan用於嚴重肝功能不全病人的數據。

肝臟疾病並不會明顯影響hydrochlorothiazide之藥物動力學且不需考慮減少劑量。

腎功能不全

腎絲球過濾率(GFR)30-70ml/min的病人對Co-Tareg的建議劑量不需調整劑量。

嚴重腎功能不全(GFR<30ml/min)的病人及正在接受血液透析的病人，Co-Tareg無使用資料可供參考。Valsartan會高度與血漿蛋白結合，且無法由血液透析法去除，而

hydrochlorothiazide則可由血液透析法清除。

在腎功能不全的人體中，hydrochlorothiazide的平均最大血漿濃度與AUC值會增加，而尿排泄率會下降。Hydrochlorothiazide用於輕度至中度腎功能不全病人時，平均排除半衰期幾乎延長為2倍。相較於腎臟功能正常的病人，hydrochlorothiazide會導致腎臟廓清率顯著降低。

(請參見「5.警語及注意事項」)。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

對高血壓的病人投予valsartan會造成血壓的下降但不會影響其脈搏速率。

大多數的病人，在口服投予單一劑量之後，在2小時內會產生降血壓的活性，且在4-6小時內達到血壓降低作用的最高峰。其降血壓作用在投予後可持續24小時。在重覆投予的期間，一般在2-4週內可達到最大的降血壓作用，且可在長期治療的期間持續地作用。合併hydrochlorothiazide在降血壓方面可得到明顯的加成效果。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000顆鋁箔盒裝。

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

以原包裝儲存於30°C以下乾燥處。

13.4 儲存注意事項

製劑不應在包裝上所標示"EXP"日期之後使用。

Co-Tareg應避免兒童取得。

15 其他

廠商內部文件編號：TWI-030125

製造廠

NOVARTIS FARMA S.P.A.

VIA PROVINCIALE SCHITO 131-80058 TORRE ANNUNZIATA,
ITALY

藥商

台灣山德士藥業股份有限公司

臺北市中山區民生東路3段2號8樓