

# 得安穩膜衣錠160毫克

## DIOVAN FILM-COATED TABLETS 160MG

衛署藥輸字 第 023374 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-09-30

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

主成分：(S)-N-valeryl-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-valine (INN = Valsartan)。

每錠含40mg, 80mg, 160mg或320mg的Valsartan。

#### 1.2 賦形劑

Diovan 40 mg / 160 mg / 320 mg：Microcrystalline cellulose、crospovidone、magnesium stearate、colloidal silicon dioxide、hydroxypropyl methylcellulose、titanium dioxide、polyethylene glycol 8000、iron oxide yellow、iron oxide red、iron oxide black。

Diovan 80 mg：Microcrystalline cellulose、crospovidone、magnesium stearate、colloidal silicon dioxide、hydroxypropyl methylcellulose、titanium dioxide、polyethylene glycol 8000、iron oxide yellow、iron oxide red。

#### 1.3 劑型

膜衣錠

#### 1.4 藥品外觀

Diovan 40mg：黃色、橢圓形、於一邊刻劃條紋、雙面微凸，邊緣有斜截面、一面印有DO而另一面則印有NVR。40mg之刻痕可等分產品劑量。

Diovan 80mg：淡紅色、圓形、於一邊刻劃條紋、雙面微凸、邊緣有斜截面、一面印有D/V而另一面則印有NVR（無刻痕或單面刻痕則依不同國家而定）。

Diovan 160mg：橘灰色、橢圓形、於一邊刻劃條紋、凸面、一面印有DX/DX而另一面則印有NVR（無刻痕或單面刻痕則依不同國家而定）。

Diovan 320mg：深紫灰色、橢圓形、邊緣有斜截面、於一邊刻劃條紋、一面印有DC/DC而另一面則印有NVR。

上述劑型劑量產品並非在所有國家均有上市。

80mg、160mg及320mg之刻痕僅供便於剝開使之易於吞嚥，非用於等分產品劑量。

### 2 適應症

治療成人和6-18歲的兒童或青少年高血壓、心衰竭(NYHA二到四級)、心肌梗塞後左心室功能異常。

說明

高血壓

治療成人和6-18歲的兒童或青少年高血壓。

### 心衰竭(NYHA二到四級)

心衰竭 (NYHA二到四級) 病人，此類病人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。

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

### 心肌梗塞後左心室功能異常

Diovan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“藥效藥理特性”)。

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

#### 3.1.1 成人

#### 高血壓

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

Diovan 可與其他抗高血壓藥一起使用。

#### 心衰竭

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

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

最高標的劑量為每日給予160mg兩次。通常建議病人從治療開始後兩週先達到每日給予80mg兩次之劑量，視提高劑量過程中病人對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。

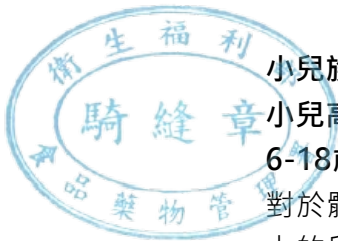
Valsartan可用於正進行其他藥物治療之心肌梗塞後的病人，例如血栓溶解劑、阿斯匹靈、 $\beta$ -阻斷劑，以及Statins。

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]

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病人，不需要考慮調整劑量。

### 3.3 特殊族群用法用量

**小兒族群****小兒高血壓****6-18歲的兒童/青少年**

對於體重未滿35 kg的兒童，初始劑量為40 mg錠劑，每日一次；對於體重滿35 kg以上的兒童，初始劑量為80 mg，每日一次。劑量的調整應根據血壓反應而定。有關臨床試驗中所使用的最大劑量，請參閱以下表格。

目前尚未以高於表中所列的劑量進行研究，因此不建議使用。

| 體重                  | 臨床試驗中最高劑量 |
|---------------------|-----------|
| ≥18 kg to <35 kg    | 80 mg     |
| ≥ 35 kg to < 80 kg  | 160 mg    |
| ≥ 80 kg to ≤ 160 kg | 320 mg    |

**未滿6歲的兒童**

有關目前已取得的相關資料，請見“副作用/不良反應、藥理特性與臨床試驗資料”。然而，迄今尚未確立Diovan用於未滿6歲兒童的安全性與療效。

**兒童心臟衰竭與近期發生的心肌梗塞**

由於缺乏相關的安全性與療效資料，故不建議將Diovan用於治療兒童與未滿18歲青少年的心臟衰竭或近期發生的心肌梗塞。

**4 禁忌**

已知對 Diovan中任何成份過敏者及孕婦(請見“懷孕、哺乳及有生育能力的女性與男性”)。

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 < 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)。

**5 警語及注意事項****5.1 警語/注意事項****5.1.1 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 Diovan治療時，有少數人會產生症狀性之低血壓，因此接受 Diovan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Diovan的治療。

**5.1.2 腎動脈狹窄之病人**

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 Diovan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。

#### 5.1.3 腎功能不全之病人

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 $<10$  ml/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。

避免併用 aliskiren 與 Diovan 於中度腎功能不全的病人 (GFR $<60$ ml/min)。

#### 5.1.4 肝功能不全之病人

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"藥物動力學特性"），故此類病人使用此藥需相當謹慎。

#### 5.1.5 心臟衰竭/心肌梗塞之病人

心臟衰竭或心肌梗塞病人使用Diovan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Diovan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人身上會發現腎臟功能的改變。嚴重心衰竭病人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病人可能與寡尿及/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。

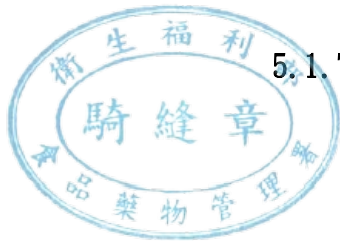
針對心衰竭或心肌梗塞病人所作的評估應包括腎功能檢測。

對於心衰竭病人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"藥物動力學特性"）。

#### 5.1.6 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)阻斷劑，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 Diovan，並且不宜再次施用。





### 5.1.7 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。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險摘要

如同所有直接作用於RAAS的藥物，Diovan不應使用於懷孕(請見"禁忌")。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)，造成發展中的胎兒損傷或死亡的報告。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。在治療期間檢查出已懷孕，應立即停藥(請見"動物資料")。

#### 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，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。

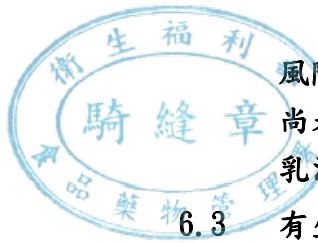
如果意外暴露於ARB治療，應考慮進行適當的胎兒監測。

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

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 600 mg/kg/day，此劑量是以mg/m<sup>2</sup>為單位，約為人體最高建議劑量的18倍(以口服劑量320 mg/day 和 60 kg之病人，進行換算)，在兔子劑量為10 mg/kg/day，是以mg/m<sup>2</sup>為單位，約為人體最高建議劑量的0.6倍(以口服劑量320 mg/day 和 60 kg之病人，進行換算)。在小鼠中劑量高達600 mg/kg/day，沒有證據顯示母體毒性或胎兒毒性，此劑量是以mg/m<sup>2</sup>為單位，約為人體最高建議劑量的9倍(以口服劑量320 mg/day 和 60 kg之病人，進行換算)。

### 6.2 哺乳



#### 風險摘要

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 Diovan。

### 6.3 有生育能力的女性與男性

如同其他直接作用於RAAS之藥物，Diovan不應用於計畫懷孕之婦女。醫護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。

#### 6.3.1 不孕

並無Diovan對於人類生殖力影響之資訊。但在大鼠的試驗中，Valsartan並沒有顯示對其生殖力的影響(請見"非臨床安全性數據")。

### 6.4 小兒

曾在一項試驗中給予26位兒童高血壓病人(年齡1至16歲)單一劑量的valsartan懸浮液(平均值：0.9至2 mg/kg，最大劑量為80 mg)，結果valsartan在年齡範圍1至16歲之間表現出近似的廓清率(liters/h/kg)，並且與使用相同製劑的成人相近。(見“兒童病人的警語與注意事項”)。

#### 6.4.1 腎功能受損的病人

目前尚未對腎絲球過濾率 $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以及接受透析的兒童病人進行研究，因此，valsartan不建議使用於此類病人。無需針對腎絲球過濾率 $> 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 的兒童病人調整劑量(見“藥物動力學特性”)。進行valsartan治療期間，應密切監測腎功能與血清鉀離子濃度。若於valsartan用藥時若存在其他狀況(如：發燒、脫水等)可能損壞腎功能，更應特別小心。

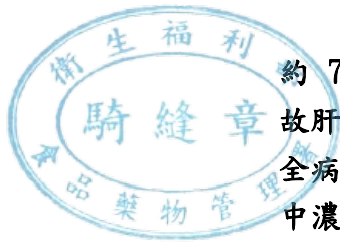
#### 6.4.2 肝功能受損的病人

如同成人病人，對膽管阻塞的兒童病人使用valsartan時，應特別小心(見“藥物動力學特性”)。Diovan用於輕微至中度肝功能受損兒童病人的臨床經驗尚不足。對於這些病人，valsartan的劑量不應超過每日80mg。

### 6.5 老年人

少數年老病人(大於等於65歲)比年輕病人對本藥的感受性要高，但臨床上並無顯著的差異。

### 6.6 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病人不須作劑量調整。患有膽汁性肝硬化或膽道阻塞的病人給予本藥時，其血中濃度曲線下面積會增加約達平常的兩倍(請見"警語/注意事項")。

#### 6.7 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。故腎功能不全病人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病人投予本藥。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。

### 7 交互作用

#### 7.1 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。

在第2型糖尿病病人中禁止將aliskiren與ARBs (包括Diovan)，或ACEIs併用 (見“禁忌”)。

#### 7.2 鉀

同時使用保鉀利尿劑(如：spironolactone, triamterene, amiloride)，鉀離子補充劑，其他含鉀離子之代鹽類，或其他可能提高鉀離子濃度的藥物(如：肝素)可能會使病人體內血清鉀離子濃度及心衰竭病人的血清肌酸酐值升高。若有必要同時使用這些藥物，應監測其血清鉀離子。

#### 7.3 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)

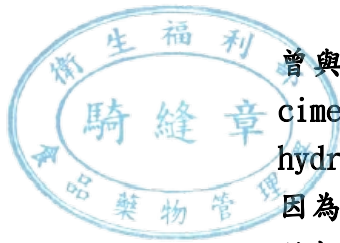
血管收縮素II受體拮抗劑與NSAID併用時，其降壓效果可能會減弱。此外，對於體液缺乏(包括接受利尿劑治療者)或腎功能受損的老年病人，併用血管收縮素II受體拮抗劑與NSAID可能會增加腎臟功能惡化的風險。因此，針對併用得安穩與NSAID的病人，建議應在治療開始或治療調整時進行腎功能監測。

#### 7.4 鋰

當鋰與ACE抑制劑或ARBs(包括Diovan)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。因此，建議在兩者合併使用期間應仔細監測血液中鋰離子的濃度。若同時併用利尿劑，可能會增加鋰中毒的危險性。

#### 7.5 運輸蛋白(transporters)

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。



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 Diovan 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。

## 7.6 兒童族群

在兒童與青少年高血壓病人中，同時患有腎功能異常的情況相當常見，建議謹慎併用 valsartan 以及會抑制腎素-血管收縮素-醛固酮系統的其他物質，這些藥物可能增加血清鉀離子濃度。應對這些病人密切監測腎功能與血清鉀離子濃度。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

在針對高血壓病人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。

表一按照系統器官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( $\geq 1/10$ )、常見( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )、少見( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )、罕見( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )、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。

#### 8.1.1 高血壓

表1 高血壓病人的藥物不良反應

|                              |    |
|------------------------------|----|
| 血液及淋巴系統異常                    |    |
| 血紅素減少、血容比下降、嗜中性白血球減少症、血小板減少症 | 未知 |
| 免疫系統疾病                       |    |
| 過敏反應(包括血清病)                  | 未知 |
| 代謝及營養異常                      |    |
| 血清鉀增加                        | 未知 |
| 耳及內耳失調                       |    |



|                     |    |
|---------------------|----|
| 眩暈                  | 少見 |
| 血管性疾病               |    |
| 血管炎                 | 未知 |
| 呼吸、胸部及縱膈異常          |    |
| 咳嗽                  | 少見 |
| 胃腸道異常               |    |
| 腹部疼痛                | 少見 |
| 肝膽失調                |    |
| 肝功能指數升高(包括血清膽紅素增加)  | 未知 |
| 皮膚和皮下組織疾病           |    |
| 血管水腫、皮炎皰瘡、紅疹、搔癢     | 未知 |
| 肌肉骨骼、結締組織異常         |    |
| 肌痛                  | 未知 |
| 腎臟及泌尿系統異常           |    |
| 腎臟衰竭和腎功能不全、血清肌酸酐值升高 | 未知 |
| 全身性的疾病與注射部位的症狀      |    |
| 疲勞                  | 少見 |

若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾在高血壓病人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、咽頭炎、鼻炎、竇炎、上呼吸道感染、病毒感染。

#### 8.1.2 兒童族群(高血壓)

已有兩項隨機、雙盲臨床試驗在561位年齡6至18歲的兒童病人中，評估valsartan的降血壓作用。相較於先前通報的成人病人資料，年齡6至18歲兒童病人的安全性資料並未於不良反應的類型、次數與嚴重性方面表現出相關差異。

在針對年齡6至16歲兒童病人所進行的神經認知與發展評估中，並未顯示接受Diovan治療達一年會發生具臨床相關性的不良影響。



曾針對90位年齡1至6歲的兒童進行一項雙盲隨機試驗，並於隨後進行另一項一年開放性延伸試驗，期間觀察到兩例死亡以及肝臟轉胺酶顯著增加的零星病例。第二項試驗中有75位年齡1至6歲的兒童接受隨機分配，結果在一年開放性延伸試驗期間並未發現死亡案例，另有一件肝臟轉胺酶顯著增加的病例。這些病例均發生於患有重大共病的族群中，與Diovan之間的因果關係尚未確立。

曾在同時患有慢性腎臟疾病的6至18歲兒童與青少年身上觀察到高血鉀症。

### 8.1.3 心肌梗塞後及/或心臟衰竭

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

表2 心肌梗塞後及/或心臟衰竭病人之藥物不良反應

|                   |    |
|-------------------|----|
| 血液及淋巴系統異常         |    |
| 血小板減少症            | 未知 |
| 免疫系統疾病            |    |
| 過敏反應(包括血清病)       | 未知 |
| 代謝及營養異常           |    |
| 高血鉀症 <sup>#</sup> | 少見 |
| 神經系統異常            |    |
| 暈眩、姿勢性暈眩          | 常見 |
| 暈厥、頭痛             | 少見 |
| 耳及內耳失調            |    |
| 眩暈                | 少見 |
| 心臟異常              |    |
| 心臟衰竭              | 少見 |
| 血管性疾病             |    |
| 低血壓、姿勢性低血壓        | 常見 |
| 血管炎               | 未知 |
| 呼吸、胸部及縱膈異常        |    |





|                 |    |
|-----------------|----|
| 咳嗽              | 少見 |
| 胃腸道異常           |    |
| 噁心、腹瀉           | 少見 |
| 肝膽失調            |    |
| 肝功能指數升高         | 未知 |
| 皮膚和皮下組織疾病       |    |
| 血管性水腫           | 少見 |
| 皮炎皰瘡、紅疹、搔癢      | 未知 |
| 肌肉骨骼、結締組織異常     |    |
| 肌痛              | 未知 |
| 腎臟及泌尿系統異常       |    |
| 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 |
| 全身性的疾病與注射部位的症狀  |    |
| 衰弱、疲勞           | 少見 |

#血清鉀增加(頻率未知)-於上市後報告中報告

### 8.3 上市後經驗

若不論其與試驗藥物之因果關係，以下事件也曾在心肌梗塞後及/或心衰竭病人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、咽頭炎、鼻炎、竇炎、上呼吸道感染、病毒感染。

## 9 過量

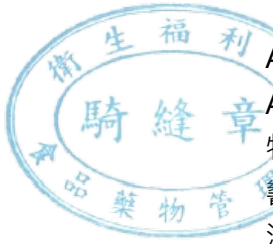
Diovan服用過量的主要徵兆可能是產生明顯的低血壓症狀，並且可能產生意識昏迷、循環衰竭及/或休克。若剛服用，應立即施予催吐；若非剛服用，一般建議靜脈輸注生理食鹽水。

Valsartan 不太可能以血液透析法除去。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

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 轉化而生成的。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。

## 10.2 藥效藥理特性

Diovan 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在血漿的濃度上升，會刺激未被拮抗的AT<sub>2</sub>受體，而對AT<sub>1</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)阻斷劑的病人乾咳的發生比率為7.9%，明顯高過服用Valsartan的病人( $p < 0.05$ )，其乾咳的發生比率為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病人，結果使用 Diovan 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。

## 10.3 臨床前安全性資料

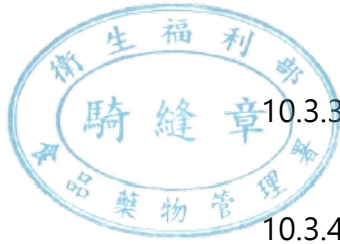
根據常規性的安全性藥理學、基因毒性、致癌性、生殖力影響等臨床前試驗，未發現可能對人體造成傷害。

### 10.3.1 安全性藥理學及長期毒性

在許多動物品種的各種臨床前安全試驗中，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600 mg/kg/day體重)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600 mg/kg)，分別約為人體建議最大劑量(單位：mg/m<sup>2</sup>)的6倍和18倍(假定為一名體重60 kg的病人，每日口服劑量320 mg)。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。在這兩個動物的試驗中，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。

### 10.3.2 生殖毒性

一項大鼠生殖力試驗中，口服劑量200 mg/kg/day的 valsartan，顯示對公鼠及母鼠的生殖能力無影響，此劑量是以mg/m<sup>2</sup>為單位，約為人體最高建議劑



量的6倍(以口服劑量320 mg/day 和 60 kg之病人，進行換算)。

### 10.3.3 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。

### 10.3.4 致癌性

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

### 10.3.5 兒童族群

每日以1 mg/kg/day (約為以全身暴露計算兒童建議最大劑量約4 mg/kg/day 的10-35%)的劑量給予新生/幼年大鼠 (自出生後7日至出生後70日) 口服valsartan後，造成持續且不可逆的腎臟損傷。前述作用代表血管收縮素轉化酶抑制劑與第一型血管收縮素II阻斷劑的預期加成藥理作用；若於大鼠出生後的前13日期間進行治療，便可觀察到此類作用，此期間相當於人類的36週懷孕期間，有時在人體中可能延長至孕期第44週。幼年大鼠的valsartan試驗持續給藥至第70日，故無法排除對於腎臟成熟階段 (出生後第4-6週) 的影響。由於功能性腎臟成熟階段為人體在出生後第一年內的持續過程。因此，無法排除對< 1歲兒童的臨床相關性。而臨床前資料並未顯示1歲以上兒童的安全性疑慮。

## 11 藥物動力學特性

### 吸收

單獨口服Valsartan後，約2-4小時達到最高血中濃度。其絕對生體可用率平均為 23%。Diovan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。

### 分佈

Valsartan經由靜脈注射後，達穩定狀態的分佈體積約17L，代表Valsartan不會廣泛散佈於組織中。Valsartan會與血中蛋白質，主要是血清白蛋白，高度結合 (94~97%)。

### 生物轉化

大部分的Valsartan不會經過生物轉化，僅有約20%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%)，且為不具藥理活性的代謝物。

### 排除

半衰期呈多指數的變化 ( $t_{1/2\alpha} < 1$ 小時 and  $t_{1/2\beta}$  約9小時)。Valsartan主要以原型態藥物型式，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2 L/h，而腎清除率為0.62 L/h (約為總清除率的30%)，valsartan的半衰期為6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。



Valsartan在心衰竭病人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 $C_{max}$ 值在超過臨床劑量(一天兩次，每次40~160mg)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4.5L/h，年齡並不影響心衰竭病人之清除率。

## 12 臨床試驗資料

### 12.1 高血壓

一般高血壓病人使用Diovan後會降低血壓，但不影響心搏速率。

對大部份高血壓病人，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80mg的劑量和安慰劑並無一致性的差異，但是劑量達80、160和320mg時則能產生和劑量相關之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320mg時則為9/6 mmHg。

試驗資料顯示，相較於Valsartan劑量160mg，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 160mg對血壓無法充分控制的病人，在調整劑量至Valsartan 320mg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 Diovan 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：高血壓病人使用 Diovan 對體內膽固醇及飯前三甘油脂或飯前血糖、尿酸等數值，沒有明顯的影響。

### 12.2 心衰竭

#### 血液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二到四級心衰竭病人併有肺微血管分壓 >15mmHg的病人其血流動力學及血漿中的神經性賀爾蒙含量。

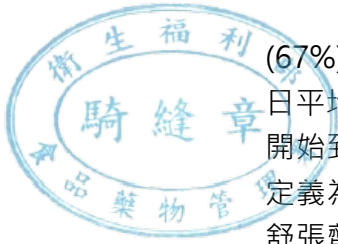
在一個病人皆為長期投與血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的試驗，單劑或多劑之Valsartan加上血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的合併治療，其結果顯示對血流動力學，包括：肺微血管分壓(PCWP)、肺動脈舒張壓(PAD)及收縮壓(SBP)皆有改善。在治療28天後，觀察plasma aldosterone (PA)及plasma noradrenalin (PNE)有降低現象。

而另一個試驗，則是以在參與試驗之前至少6個月未使用血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的病人為受試者。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2.9cm/m<sup>2</sup>且為NYHA二級(佔 62%)、三級(佔36%)、和四級(佔2%)的病人為受試對象。整個研究包括 16 個國家5010位病人，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。Diovan在Val-HeFT試驗的每日平均劑量為254mg。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、雖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/或乙型阻斷劑的病人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）的病人，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")，病人致死率並沒有增加，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

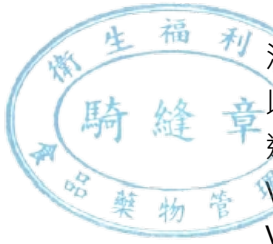
在運動耐力的試驗上，使用改良的Naughton Protocol來測量左心室功能障礙(LVEF) < 40%之NYHA二至四級的心衰竭病人在服用Valsartan加上一般心衰竭藥物的效果。試驗的結果發現所有的組別之運動時間皆有提昇，雖然沒有達到統計上的意義，但是使用Valsartan的組別相較於安慰劑組有較大的平均值變化。尤其是子群分析中，使用Valsartan但不加血管收縮素轉化酶(ACE)阻斷劑的群體之運動時間是使用安慰劑群體的兩倍以上。在運動容積上，以左心心搏出率小於等於45%之NYHA二至三級心衰竭病人作6分鐘步行試驗來比較Valsartan和 Enalapril的效果。受試者在試驗開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治療的病人在NYHA的分級、心衰竭的徵兆及症狀，包括：呼吸困難、虛弱、水腫和胸腔羅音，都較安慰劑有明顯的改善。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組的病人較使用安慰劑組有較好的生活品質。Valsartan治療組的病人相對於對照組，其心搏出率為有意義的增加和LVIDD能有意義的減少。

## 12.3 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 $\leq 40\%$ 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 $\leq 35\%$ )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 (從每日兩次20mg提高劑量至最高每日兩次160mg的最大耐受劑量)、ACE抑制劑Captopril(從每日三次6.25mg提高劑量至最高每日三次50mg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20mg提高劑量至最高每日兩次80mg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。Diovan在單一治療組中的平均每日劑量為217mg。基線



治療法包括阿斯匹靈(91%)、 $\beta$ -阻斷劑(70%)、ACE抑制劑(40%)、血栓溶解劑(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 $\beta$ -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 $\beta$ -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 $\beta$ -阻斷劑的效果。此外，以 $\beta$ -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。

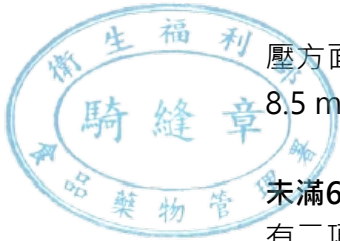
#### 12.4 兒童族群(高血壓)

已有四項隨機雙盲臨床試驗針對561位6至17歲兒童病人以及165位1至6歲兒童病人評估valsartan的降血壓作用。腎臟與泌尿道疾病以及肥胖，屬於可能造成這些試驗兒童病人發生高血壓的最常見潛在醫療情況。

##### 6歲以上兒童的臨床經驗

在一項針對261位6至16歲高血壓兒童病人所進行的臨床試驗中，體重< 35 kg的病人每日接受10、40或80 mg的valsartan錠劑(低、中與高劑量)，體重 $\geq$  35 kg的病人每日接受20、80與160 mg的valsartan錠劑(低、中與高劑量)。2週結束時，valsartan造成收縮壓與舒張壓下降，並且與劑量成正相關。整體而言，valsartan的三個劑量等級(低、中與高)分別讓收縮壓自基期顯著降低8、10、12 mm Hg。病人再經由隨機分配至繼續接受相同劑量的valsartan，或者改為使用安慰劑。以繼續使用中與高劑量valsartan的病人而言，最低收縮壓比接受安慰劑治療的病人低了4與7 mm Hg。以接受低劑量valsartan的病人而言，最低收縮壓與接受安慰劑治療的病人相近。整體來說，valsartan在所有人口統計學亞群間表現出與劑量有關且一致的降血壓作用。

在另一項針對300位6至17歲高血壓兒童病人所進行的臨床試驗中，符合參與資格的病人經由隨機分配接受valsartan或enalapril錠劑共12週。體重介於 $\geq$  18 kg與< 35 kg之間的兒童使用valsartan 80 mg 或enalapril 10 mg；介於 $\geq$  35 kg 與< 80 kg之間的兒童使用valsartan 160 mg或enalapril 20 mg； $\geq$  80 kg的兒童使用valsartan 320 mg或enalapril 40 mg。接受valsartan與enalapril的病人表現出相近的收縮壓下降(分別為15.4mmHg與14.1mmHg，不劣性margin=3.5mmHg，不劣性p值< 0.0001)。舒張



壓方面觀察到一致的結果，其中valsartan與enalapril的舒張壓分別降低9.4 mmHg與8.5 mmHg。

#### 未滿6歲兒童的臨床經驗

有二項臨床試驗分別對90與75位年齡1至6歲的病人進行研究。這些試驗並未納入未滿1歲的兒童。第一項試驗中證實了valsartan相對於安慰劑的療效，但是並未證實劑量反應。第二項試驗中，較高劑量的valsartan與較大的BP下降相關；不過，劑量反應趨勢並未達到統計顯著性，而相較於安慰劑的治療差異也並不顯著。由於存在不一致的結果，故不建議將valsartan用於此年齡族群(請見“副作用/不良反應”)。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

2-1000顆鋁箔盒裝。

#### 13.2 效期

在“EXP”日期之後不應使用本藥。

#### 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

本藥必須置於兒童不及之處。

#### 13.5 配伍禁忌

無

### 14 病人使用須知

#### 服藥方法

得安穩可於用餐前後且應搭配開水服用。

### 15 其他

IPL: 10 Sep 2018, 1-Feb-2021, MOHW announced: 1041408303A/B  
TWI-301123

#### 製造廠

Siegfried Barbera, S.L. (得安穩膜衣錠 40 毫克製造廠) Ronda Santa Maria 158, 08210 Barbera Del Valles, Barcelona, Spain

NOVARTIS FARMA S.P.A. (得安穩膜衣錠 80/160/320 毫克製造廠) VIA PROVINCIALE SCHITO 131-80058 TORRE ANNUNZIATA, ITALY

#### 藥商

台灣諾華股份有限公司

台北市中山區民生東路三段2號8樓



113.09.30



(02) 2322-7777