

“正和”樂壓寧膜衣錠 80 毫克

Lasovan F.C. Tablets 80mg“C.H.”

【組成、劑型】

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

每錠含 80mg 的 Valsartan。

Lasovan 80mg：粉橘色圓形膜衣錠，一面印有 CH/82 字樣，另一面為平滑面。

【適應症】

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

心衰竭(NYHA 二到四級)

心衰竭(NYHA 二到四級)病患，此類病患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。

Lasovan 可以改善這些病人的罹病率，主要是藉由降低心衰竭病患之住院率。

Lasovan 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、心衰竭症狀和提升生活品質(請見“臨床藥理學-藥物動力學”)。

心肌梗塞後左心室功能異常

Lasovan 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“臨床藥理學-藥效學”)。

【用法、用量】

本藥須由醫師處方使用。

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至 80mg 以上。

Lasovan 可與其他抗高血壓藥一起使用。

心衰竭

Lasovan 建議的起始劑量是一天兩次，每次 40mg。在病患所能容許的範圍內，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 Lasovan 的劑量。臨床試驗中，分次給藥的單日最高劑量可達 320mg。針對心衰竭病患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 的治療可滴定至 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，視滴定過程中病人對 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，則必須考慮降低投藥劑量。Valsartan 可用於其他正進行心肌梗塞後治療的病人，例如血栓溶解劑、阿斯匹靈、 β -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患者，不需要考慮調整劑量。

【兒童/青少年】

目前 Lasovan 仍未確認其對兒童及青少年(十八歲以下)的安全性和藥效。

【服藥方法】

膜衣錠：樂壓寧可於用餐前後且應搭配開水服用。

【禁忌】

已知對 Lasovan 中任何成份過敏者及孕婦(請見“生育可能婦女、懷孕、授乳、及生殖力”)。

在第 2 型糖尿病病患中，將 aliskiren 與血管收縮素-II- 接受體拮抗劑(ARBs)－包括 valsartan，或血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEIs) 併用(見“藥物交互作用- RAAS 的雙重阻斷”)。

【注意事項/警語】

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 Lasovan 治療時，有少數人會產生症狀性之低血壓，因此接受 Lasovan 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 Lasovan 的治療。

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 Lasovan 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。

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 $<10\text{ml/min}$)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 Lasovan 於腎功能不全的病患($\text{GFR}<60\text{ ml/min}$)。

肝功能不全之病人

對肝功能不全的病人不須調整劑量。

Valsartan 絕大部份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(請見請見“臨床藥理學”、“藥物動力學”)，故此類病人使用此藥需相當謹慎。

心臟衰竭/心肌梗塞之病人

心臟衰竭或心肌梗塞病人使用 Lasovan 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 Lasovan 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患身上會發現腎臟功能的改變。嚴重心臟衰竭病患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收器拮抗劑來治療此類患者可能與寡尿及/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。

針對心臟衰竭或心肌梗塞病患所作的評估應包括腎功能檢測。

針對心臟衰竭病患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“藥動學”)。

血管性水腫

病患接受 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。這些病患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患，應立即停用 Lasovan，並且不宜再次施用。

腎素-血管收縮素系統(RAAS)的雙重阻斷

ARB(包括 Lasovan)與其他阻斷 RAAS 之藥物(例如：ACEI 或 aliskiren)併用時必須特別小心(見“藥物交互作用-RAAS 的雙重阻斷”)。

【藥物不良反應】

在針對高血壓病患的對照臨床試驗中，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。

表一按照器官系統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($\geq 1/1,000$ ， $< 1/100$)、罕見($\geq 1/10,000$ ，

<1/1,000)、極罕見(<1/10,000)，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。

高血壓

表 1 高血壓病患的藥物不良反應

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患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、咽喉炎、鼻炎、竇炎、上呼吸道感染、病毒感染。

心肌梗塞後及 / 或心臟衰竭

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

表2 心肌梗塞後及/或心臟衰竭病患之藥物不良反應

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	少見
血清鉀增加	未知
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

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/或心臟衰竭病患

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、咽喉炎、鼻炎、竇炎、上呼吸道感染、病毒感染。

【交互作用】

以ARBs、ACEIs 或aliskiren 達到腎素- 血管收縮素系統(RAAS) 的雙重阻斷：ARB(包括 Lasovan) 與其他作用於 RAAS 的藥物併用時，相較於單一療法，會使低血壓、高血鉀症及腎功能變化的發生率升高。建議為接受 Lasovan 及其他影響 RAAS 之藥物治療的病患監測血壓、腎功能及電解質(見“警告及注意事項”)。

避免併用 aliskiren 與 Lasovan 於腎功能不全的病患($GFR < 60 \text{ ml/min}$)。

在第 2 型糖尿病病患中禁止將 aliskiren 與 ARBs (包括 Lasovan)，或 ACEIs 併用(見“禁忌症”)。

鉀：同時使用保鉀利尿劑，如：spironolactone, triamterene, amiloride 或鉀離子補充劑或其他含鉀離子之代鹽類，可能會使患者體內血清鉀離子濃度及心衰竭患者的血清肌酐值升高。

若有必要同時使用這些藥物，應監測其血清鉀離子。

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患者，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 valsartan 與 NSAID 的患者，建議應在治療開始或治療調整時進行腎功能監測。

鋰：當鋰與 ACE 抑制劑或 ARBs (包括 Lasovan) 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。

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 及肝臟運輸蛋白 MRP2 的受質。若併用吸收運輸蛋白抑制劑(如：rifampin、cyclosporin)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 Lasovan 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。

【生育可能婦女、懷孕、授乳及生殖能力】

生育可能婦女

如同其他直接作用於 RAAS 之藥物，樂壓寧不應用於計畫懷孕之婦女。醫護專業

人員於開立任何作用於RAAS的藥物時，應將這類藥物對懷孕期間的潛在風險告知有生育能力的女性。

懷孕

如同所有直接作用於RAAS的藥物，Lasovan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“非臨床安全性數據”)。

授乳

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 Lasovan。

生殖力

並無 Lasovan 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”)。

【過量】

Lasovan 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。

【臨床藥理學】

【藥效學】

藥物治療分類為 Angiotensin II 拮抗劑(Valsartan)。

Angiotensin II 是一種屬 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。

Lasovan 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 AT₁ 受體，而 AT₁ 受體與已知 Angiotensin II 所產生的作用有關。當 Valsartan 拮抗 AT₁ 受體，造成 Angiotensin II 在血漿的濃度上升，會刺激未被拮抗的 AT₂ 受體，而對 AT₁ 受體產生平衡作用。Valsartan 對 AT₁ 受體不具有部分致效的作用，且其對 AT₁ 受體的高親和力約為對 AT₂ 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 Brady-kinin 的 Kininase II)。因此不會影響 Bradykinin 及 Substance P 的生成代謝，故 An-giotensin 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)阻斷劑的患者乾咳的發生比率為 7.9%，明顯高過於服用 Valsartan 的患者($P < 0.05$)，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患者，結果使用 Lasovan 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。

【藥物動力學】

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%。Lasovan 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。血中濃度曲線線面積減少並不會明顯遞減低本藥臨床上的療效，因此本藥可在進食中或兩餐間投予。

分佈

Valsartan 經靜脈注射後，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 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。

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 在心衰竭患者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患之清除率。

-特殊病患-

老年患者

少數年老患者比年輕患者對本藥的感受性要高，但临床上並無顯著的差異。

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。故腎功能不全患者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患者投予本藥。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。

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

【臨床研究】

高血壓

一般高血壓患者使用 Lasovan 後會降低血壓，但不影響心搏速率。

對大部份高血壓患者，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，但劑量達 80、160、320mg 時則能產生和劑量相關之收縮壓和舒張壓降低，劑量為 80-160mg 時與安慰劑的差異約為 6-9/3-5mmHg，而劑量為 320mg 時則為 9/6mmHg。

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 -1.2mmHg 和 -2.6mmHg)。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 -1.3mmHg 和 -2.5mmHg)。

突然中斷投予 Lasovan 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：高血壓患者使用 Lasovan 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。

心衰竭

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

在一個病患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)阻斷劑的病患為受試者。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/m²且為 NYHA 二級(佔 62%)、三級(佔 36%)、和四級(佔 2%)的患者為受試對象。整個研究包括 16 個國家 5010 位患者，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。Lasovan 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/或乙型阻斷劑的病患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)的患者，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”)，病患致死率並沒有增加，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 二至四級的心衰竭患者在服用 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 二至三級心衰竭患者作 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 治療的患者在 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 組的病患較使用安慰劑組有較好的生活品質。Valsartan 治療組的病患相對於對照組，其心搏出率有意義的增加和 LVIDD 能有

意義的減少。

心肌梗塞

Valsartan 的心肌梗塞試驗(VALiant)為涵蓋 14,703 位患者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 滴定至最高每日兩次 160mg 的最大耐受劑量)、ACE 抑制劑 Captopril(從每日三次 6.25mg 滴定至最高每日三次 50mg 的最大耐受劑量)，或結合 Valsartan+Captopril 兩者。在結合治療組中，Valsartan 的劑量為從每日兩次 20mg 滴定至最高每日兩次 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。Lasovan 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%)、 β -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 具有相同的效果。

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 β -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 β -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 β -阻斷劑的效果。

此外，以 β -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。

【非臨床的安全資料】

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 600mg/kg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(血漿尿素略為上升、腎小管細胞增加以及嗜鹼性

粒細胞增多【雄性】)大鼠身上所使用的劑量(每天200至600mg/kg)，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的病患，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，應不造成腎近絲球細胞肥大的情況。在小鼠、大鼠與兔子的胚胎及胎兒發育試驗(第二部份)中，讓大鼠及兔子分別接受Valsartan每日 ≥ 200 mg/kg以及每日 ≥ 10 mg/kg劑量後，觀察到與母體毒性有關的胎兒毒性。在觀察生產期間及產後發育毒性(第三部份)的試驗中，投予妊娠期和哺乳期的老鼠600mg/kg本藥，其後代之存活率有些微降低且有輕微的發展遲滯現象(請見“生育可能婦女、懷孕、授乳及生殖能力”)。主要臨床前安全性的發現均歸因於該化合物的藥理作用，且未顯示具有任何臨床上的意義。

在小鼠並無致突變性、染色體異常誘導性及不正常的生殖表現或對小鼠和大鼠致癌性的證據。

【配伍禁忌】

無。

【貯藏】

貯存 25°C 以下，避光處。

【包裝】

2-1000 錠塑膠瓶裝及 ALU-ALU 鋁箔盒裝。

衛部藥製字第 058273 號 Code No：



正和製藥股份有限公司新營廠
台南市新營區新工路 23 號(新營工業區)

PIC/S GMP