

可舒壓[®]膜衣錠50毫克
COXCO[®]F.C.Tablets 50毫克
(losartan potassium)

衛署藥製字第049610 號

本藥須由醫師處方使用

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對於伴有蛋白尿之第二型糖尿病病患(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可治療高血壓。

Losartan可延緩腎臟疾病的惡化 - Losartan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可與食物併服或空腹服用。

Losartan可與其它抗高血壓劑併服。

高血壓

大多數病人的一般起始劑量及維持劑量為每次50毫克，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100毫克，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25毫克，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；但對有腎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50毫克，每日一次。視血壓下降情形，可將劑量增加至每次100毫克，每日一次。Losartan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禁用於對本項產品任何組成過敏者。

合併使用本品及含aliskiren成分藥品於糖尿病病患或腎功能不全患者(GFR<60ml/min/1.73m²)。

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病患的臨床研究中，以Losartan治療的病患高鉀血症的發生率高於服用安慰劑的病患。但罕有病患因發生高鉀血症而中止治療(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報導與藥物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之患者，這些腎功能之改變也許可隨停止用藥而回復。

雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統（renin-angio-tensin-aldos- terone system，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，應密切監測患者之腎功能、電解質及血壓。ACEIs 及ARBs不應合併使用於糖尿病腎病變患者。

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死亡；故一旦測知懷孕後，須儘快停用Losartan。雖然並無孕婦服用Losartan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，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。

兒科使用【依文獻記載】

Losartan在年齡大於16歲患有高血壓的兒孩童中已確立其降壓效果。Losartan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使用於於此年齡層的病患。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每日一次的投予劑量降低低值血壓呈劑量相關性。在各族群群中(例如：年齡、青春分期期、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並不建議用於新生兒以及腎絲球過濾速率低於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。

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藥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。

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。

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之耐受性好，其副作用之本質通常是輕微且短暫的，並毋須報告；報告指出Losartan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後，發生率≥1%之不良反應如下表：

	Losartan(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
咽喉炎	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、高鉀血症(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

呼吸系統

咳嗽

皮膚

蕁麻疹、搔癢症。

實驗室檢驗結果【依文獻記載】

針對本態性高血壓所做的臨床對照研究，服用Losartan對各項標準檢驗參數罕有臨床重要之影響；有1.5%之患者發生高鉀血症(血清鉀>5.5mEq/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的病患有9.9%發生高鉀血症，服用安慰劑的病患有3.4%發生高鉀血症(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】

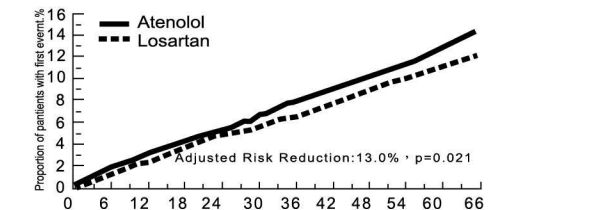
人類藥物過量之報告有限。藥物過量最可能發生的現象為低血壓及心跳快速。副交感(迷走)神經刺激可發生心跳徐緩之現象。假若症狀性低血壓發生時，應開始進行支持性治療。

Losartan及其活性代謝物均無法藉血液透析來排除。

臨床研究

LIFE試驗

LIFE（Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension)試驗乃是一項針對9,193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大型、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1,195位(13%)患有糖尿病；1,326位(14%)患有獨立性收縮期高血壓；1,468位(17%)患有冠心病心臟病；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除了控制血壓(在此係檢測活血血壓)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 50mg或Atenolol 50mg的治療。若患者未達目標血壓(<140/90mmHg)，則先加入hydrochlorothiazide (12.5 mg)，如有需要，再將Losartan或Atenolol的劑量提高至每日一次100mg。必要時，亦可在療程中再添其它抗高血壓藥物(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1,000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治療的黑人病患發生主要綜合指標的風險則要比使用Losartan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個病患有25.9例)，270位使用Losartan治療的患者中有46位發生主要指標事件(17%，每1000個病患有41.8例)。

在這項研究中，受試者大致對Losartan的耐受性良好，而且，Losartan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1,513位併有或未伴有高血壓且伴有蛋白尿之第二型糖尿病患者(其中有751位使用Losartan治療)所進行的大型、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除了控制血壓的效益之外，還具有保護腎臟的作為。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。

伴有蛋白尿且血清肌酸酐濃度為1.3-3.0mg/dl的患者在隨機分組後，分別接受每日一次Losartan 50mg(依血壓反應調整劑量)及安慰劑(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%的患者在大部份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或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酸酐濃度升高為兩倍、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治療組中的風險程度有明顯降低的現象:血清肌酸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)；血清肌酸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治療組中的蛋白尿程度平均降低了34.3%(p<0.001)。從血清肌酸酐濃度之倒數的評估結果來看，接受Losartan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或captopril治療，其兩者之間並無任何差異。在ELITE研究中，Losartan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 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與captopril並無統計學上明顯的差異(Losartan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)可復甦的心跳停止的發生率方面，兩者並無統計學上明顯的差異(Losartan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與captopril間並無統計學上的差異(Losartan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的作用，而且，Losartan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錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

儲存

25℃以下儲存。

賦形劑

Tween 80、Avicel、Magnesium stearate、Lactose、Starch、Sodium starch glycolate、Talc、Opadry II white。

	製造廠： 旭能醫藥生技股份有限公司 苗栗縣竹南鎮科研路25號
	委託者： BEST PHARMA Co., Ltd. 倍斯特醫藥生物科技股份有限公司
	總公司：台中市北屯區崇德路二段51號3樓之3、之5