

Angiotensin II 接受體拮抗降壓劑

博脈舒®錠 16 毫克

衛署藥輸字第 025095號 (16 毫克)

"TAKEDA"

BLOPRESS® Tablets 16mg
(CANDESARTAN CILEXETIL Tablets)

變更日期：104年11月

【組成】

Blopess® 錠16毫克：每錠含有16毫克的 Candesartan cilexetil。

【適應症】

本藥性高血壓。

治療左心室射出分率≤ 40%之心衰竭病者，作為血管加壓素轉換酶抑制劑(ACE-inhibitors)的輔助療法，或用於無法耐受血管加壓素轉換酶抑制劑(ACE-inhibitors)的病人，以減少心臟血管死亡率或心衰竭導致之住院。

【用法/用量】

本藥須由醫師處方使用。

治療高血壓

本藥口服1天1次，建議初劑量及一般維持劑量為8 mg，可增加至16 mg。如果以1天1次，每次16 mg治療四週後，血壓未獲得理想的控制，可以增加至最大劑量1天1次，每次32 mg(見藥理藥效學)。如果血壓仍無法獲得有效改善，應考慮使用替代療法。

可依其臨床反應來調整劑量，一般在開始治療後四週內可達穩定或最大降壓藥效。

用於老年人

老年病人並不需調整初劑量。

用於血管內血液量不足的病人

有低血壓風險的病人，例如血液量不足的病人，可以考慮初劑量以 4 mg來治療。(請參照注意事項/警語)

用於腎功能不全者

對於腎功能不全者，包括正在進行血液透析的患者，起始劑量為 4 mg，再根據患者反應逐次調整劑量。對於非常嚴重或者是末期的腎臟功能不良者(肌酐廓清率Clcreatinine<15 ml/min)，臨床使用經驗有限。請參照注意事項/警語。

用於肝功能不全者

對輕度到中度肝功能不全者，建議其初劑量由 2 mg開始，一天一次，再依其臨床反應來調整劑量。對重度肝功能不全者，並無臨床使用經驗。

合併療法

Blopess®和thiazide類利尿劑(如hydrochlorothiazide)併用對降血壓作用具相加作用。

治療心衰竭

一般建議的初劑量為1天1次，每次 4 mg，之後每隔至少二週將劑量加倍，調整到32 mg的目標劑量，或可耐受的最高劑量(見注意事項/警語)。

特殊病患族群

老年病人、血管內血液量不足、腎功能不全、或輕度到中度肝功能不全者，均不需調整初劑量。

合併療法

Blopess®可以與其他心衰竭治療藥物併用，包括血管加壓素轉換酶抑制劑(ACE-inhibitors)、β-型阻斷劑(beta-blockers)、利尿劑及毛地黃，或這些藥物的合併療法(見注意事項/警語及藥理藥效學)。

用法

Blopess® 口服 1 天 1 次，可空腹服用或與食物併服。

兒童及青少年病患的使用

對兒童及青少年(18歲以下)之安全性及藥效，尚未證實。

【使用上的注意事項】

1. 禁忌

對 Candesartan cilexetil 或任何賦形劑成分過敏者。

懷孕之第二及第三孕期孕婦及授乳婦(參見 使用上的注意事項 與 生育能力、懷孕及授乳)。

嚴重肝功能不全者或膽汁鬱滯者。

一歲以下兒童(參見 臨床前安全性試驗)。

合併使用本品及含Aliskiren成分藥品於糖尿病患或腎功能不全患者(GFR < 60 mL/min/1.73 m²) (參見 使用上的注意事項 與 藥理藥效學)。

2. 注意事項 / 警語

(1) 雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統(Renin-Angiotensin-Aldosterone 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、高血鉀症及腎功能下降(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(參見使用上的注意事項與藥理藥效學)，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(diabetic nephropathy)患者。

(2) 腎功能不全

Blopess® 和其他抑制renin-angiotensin-aldosterone system的藥物一樣，可能會影響敏感病患的腎功能。

Blopess®使用於腎功能不全的高血壓病患，應考慮定期監測血鉀值和血清肌酸酐(creatinine)濃度。對於重度或末期腎功能不全者(肌酐廓清率Clcreatinine<15 ml/min)之臨床使用經驗有限。對於這些病患，Blopess®應該根據觀察血壓的監測小心逐次調整劑量。

對心衰竭病患的評估應該包括定期的腎功能檢查，尤其是75歲以上的老年病患，或是年老併有腎功能受損者。在調整Blopess®的劑量時，建議監測血清肌酸酐及血鉀值。心衰竭的臨床試驗，並未包含血清肌酸酐>265μmol/L(>3mg/dL)的病患。

(3) 兒科病患之使用(包括腎功能不全病患)

Blopess®尚無腎絲球過濾率小於30 ml/min/1.73m²兒童的研究。

(4) 與ACE inhibitor併用治療心衰竭

Candesartan與血管加壓素轉換酶抑制劑ACE inhibitor併用，可能會增加不良反應的風險，尤其是低血壓、高血鉀症及腎功能下降(包括急性腎衰竭)(參見副作用)。

亦不建議血管收縮素轉化酶抑制劑、礦物皮質固醇類接受體拮抗劑及candesartan cilexetil之三重併用。這些藥品合併使用時，應該在專科醫師監控且在密切而頻繁的監測腎功能、電解質及血壓之下採行。血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)以及血管收縮素II受體阻斷劑(AIRAs) 不可合併使用於糖尿病腎病變(diabetic nephropathy)患者。

(5) 血液透析

在進行血液透析的過程中，因為血液量的不足以及 renin-angiotensin-aldosterone system的活化，血壓可能會對AT1 接受器阻斷較敏感。因此，對血液透析的病人，Blopess®應視血壓的變化逐次調整劑量。

(6) 腎動脈狹窄

會影響 renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS) 的藥物，包括 angiotensin II 接受體拮抗劑(AIRAs)，對兩側腎動脈狹窄或單腎且腎動脈狹窄的患者，可能會使血清肌酸酐(creatinine) 或血中尿素氮增加。

(7) 腎移植

對腎移植者，並無臨床使用經驗。

(8) 低血壓

以 Blopess® 治療心衰竭病患時，可能發生低血壓。血管內血液量不足的高血壓病患(如以高劑量利尿劑治療)，也可能出現低血壓。開始治療時應小心觀察，並矯正低血量的情形。

可能有血管內血液量不足的兒童，例如：投與利尿劑治療的病患(特別是有腎功能不全的那些病患)，應該考量Blopess®治療應在密切地醫療監督及較低的起始劑量下開始。

(9) 麻醉及手術

接受angiotensin II拮抗劑治療的病患在麻醉及手術時，可能因為renin-angiotensin system的阻斷，而發生低血壓。在非常罕見的情況，低血壓可能嚴重到需要靜脈輸液及或血管加壓素的治療。

(10) 主動脈瓣、僧帽瓣狹窄及阻塞性肥厚性心肌病變

如其他血管擴張劑，對主動脈瓣狹窄、僧帽瓣狹窄及阻塞性肥厚性心肌病變者，應特別小心使用。

(11) 原發性皮質醛酮分泌過多症(Primary hyperaldosteronism)

罹患原發性皮質醛酮分泌過多症的病人，通常對具有 RAAS 抑制作用的降血壓藥物無反應。因此，對此類患者 Blopess® 不建議使用。

(12) 高血鉀症

當與保鉀利尿劑、鉀補充劑、含鉀離子之代鹽或其他可能增加血液鉀值的藥物(如 heparin) 併用時，可能會引起高血壓病患的血鉀值增加。應適當地進行鉀離子的監控。

Blopess®治療的心衰竭病患，可能發生高血鉀症。建議定期監測血鉀值。不建議Blopess® 與ACE抑制劑、保鉀利尿劑(如spironolactone) 同時併用，且應僅限於在仔細評估可能的風險及益處之後。

(13) 一般情形

對於血管張力和腎功能明顯由RAAS活性所控制的患者(如嚴重充血性心衰竭或有腎病包括腎動脈狹窄)，以其他會影響此系統的藥物治療時，會有急性低血壓、氮血症、少尿症發生，偶有急性腎衰竭發生。雖然angiotensin II接受體拮抗劑是無法排除上述副作用發生的可能性，但Blopess®仍未見相關報告。如其他降血壓藥物，對缺血性心臟病或缺血性腦血管疾病的患者，過度降壓可能會導致心肌梗塞或中風。

不論是其他的降血壓藥物或治療其他適應症的處方都有可能增加 Candesartan 的降壓情形。

Blopess® 含有乳糖。有罕見遺傳疾病的病患，包括半乳糖不耐症(galactose intolerance)、Lapp乳糖酶缺乏症(Lapp lactase deficiency)或葡萄糖-半乳糖吸收異常，不應服用本藥。

(14) 懷孕

懷孕期間應避免使用angiotensin II接受體拮抗劑(AIRA)藥品。除非繼續使用AIRA藥品是必要的，否則當病人有計畫要懷孕，就應改成其他對於使用在懷孕病人身上有安全療效的降血壓藥品。一旦診斷懷孕，則應立即停止使用AIRA藥品並開始使用其他合適的治療方式。(詳見藥物交互作用及生育能力、懷孕及授乳)。

對已經有第一次月經來潮後的病患，常規上應評估懷孕的可能性。應提供適當的資訊及(或)採取避免懷孕期間曝藥風險的行動(參見禁忌與生育能力、懷孕及授乳)。

3. 與其他藥品的交互作用及其他形式的交互作用

曾用於臨床藥物動力學研究的藥物包括：hydrochlorothiazide、warfarin、digoxin、口服避孕藥(如 ethinylestradiol/levonorgestrel)、glibenclamide、nifedipine 和 enalapril。尚未發現有臨床意義之交互作用。

當與保鉀利尿劑、鉀補充劑、含鉀離子之代鹽或其他藥物(如 heparin)併用時，可能會使血鉀值增加。應適當監測血鉀情形。(詳見警語及注意事項)。

當 ACEI 和鉀劑併用時，會有血鉀值可逆性增加和毒性出現的報告。而AIRAs可能會有相同的情形。所以不建議Blopess®與鉀劑併用。若確定必須併用，建議應小心監測患者之血鉀值。

AIRAs藥品降壓效果會因併用非類固醇抗發炎藥品(NSAIDs)(例如選擇性COX-2抑制劑，阿斯匹林(>3克/天)及非選擇性NSAIDs)而減弱。

當 ACEI併用AIRAs及NSAID可能增加腎功能降低的危險，包括有可能造成急性腎衰竭及血鉀上升，尤其在一些原本腎功能就較差的病人。因此，在併用藥物時應特別注意，尤其是年長的病人。且病人應攝取足夠的水分並於併用藥物後定期監測腎臟的功能。

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、高血鉀症及腎功能下降(包括急性腎衰竭)】之發生率較高(請參閱 禁忌、注意事項 / 警語 及 藥理藥效學)。

兒科族群

交互作用臨床試驗目前僅於成人進行。

4. 生育能力、懷孕和授乳

1) 懷孕

AIRAs的藥品不建議使用於初期妊娠(詳見警語及使用注意事項)。

禁用於懷孕第二期及第三期(詳見警語及使用注意事項)。

流行病學資料尚未能證實懷孕初期暴露於ACEI可能增加畸胎的風險；但無法排除有輕微提升的可能。雖未有AIRAs在流行病學的資料，但因屬同類產品，仍有相同的風險。除非繼續使用AIRA藥品是必要的，否則當病人有計畫要懷孕，就應改成其他對於使用在懷孕病人身上有安全療效的降血壓藥品。一旦診斷懷孕，則應立即停止使用AIRA藥品並開始使用其他合適的治療方式。

已知若懷孕第二及第三期間暴露在AIRA治療將導致畸胎。(腎功能降低，羊水過少，顱骨發育遲延)及胎兒毒血症(腎衰竭，低血壓，高血鉀)(詳見臨床前安全資料)

當發生AIRAs使用於懷孕第二期，建議使用超音波確認腎功能及顱部。嚴密觀察母親使用了AIRs的嬰兒期低血壓情形。(詳見警語及使用注意事項)

2) 授乳

由於缺乏哺乳期間使用Blopess®的資訊，故哺乳時不建議使用Blopess®，建議改用其他安全性較確立的藥物，尤其是為新生兒或早產兒哺乳期間。

5. 開車和操作機器

Candesartan 對開車和操作機器能力的影響雖未曾研究，但應考慮在服用Blopess® 期間，偶有暈眩或疲倦會發生。

6. 副作用

高血壓治療

在對照性臨床試驗中，副作用通常是輕微且短暫。整體副作用之發生率和劑量或年齡無關。因為副作用而退出治療的比率，candesartan cilexetil(3.1%)和安慰劑(3.2%)，二者比例相當。

根據高血壓病人的臨床實驗資料整體分析，Candesartan cilexetil 發生副作用的機率定義為比安慰劑高至少 1%。基於此一定義，最常通報的不良反應為頭昏 / 暈眩、頭痛及呼吸道感染。

下表顯示臨床試驗及上市後經驗的副作用情形。

頻率為：非常常見(≥1/10)，常見(≥1/100至≤1/10)，不常見(≥1/1,000至≤1/100)，很少(≥1/10,000至≤1/1,000)及非常少(<1/10,000)。

器官系統分類	頻率	不良影響
感染症及寄生蟲病	常見	呼吸道感染
血液及淋巴系統	非常少見	白血球減少、嗜中性白血球減少、粒性白血球缺乏
代謝及營養	非常少見	高血鉀、低血鈉
神經系統	常見	頭暈/眩暈、頭痛
呼吸道、肺部及縱膈腔	非常少見	咳嗽
胃腸道	非常少見	噁心
肝膽	非常少見	肝臟酵素增加、肝功能異常或肝炎
表皮及皮下組織	非常少見	血管水腫、紅疹、蕁麻疹、瘙癢
肌肉、骨骼、結締組織	非常少見	背痛、關節痛、肌肉痛
腎臟及泌尿道	非常少見	腎功能不全、包括有些病人會腎衰竭(參見注意事項 / 警語)。

*實驗室檢查結果

Blopess®對各項實驗室檢驗值並無臨床上顯著的影響。和其他 RAAS 抑制劑一般，血紅蛋白可能會小幅下降。故服用 Blopess®的患者，對一般檢驗不需要做監測。但對嚴重腎功能不全者，建議應定期監測其血鉀值和血清肌酸酐(creatinine) 濃度。

兒科族群

Candesartan cilexetil 的安全性已於一項為期4週的臨床療效試驗以及為期1年的開放性試驗於255位年齡介於6歲至小於18歲的高血壓兒童及青少年病患中監測(請參閱 藥理藥效學)。在幾乎完全不同的系統器官類別中，兒童的不良反應發生率都介於常見/不常見範圍內。當不良反應的性質及嚴重度皆與成人相似時(請參閱上方表格)，所有在兒童及青少年病患中的不良反應發生率皆比較高，特別是：

- 頭昏、頭昏及上呼吸道感染：在兒童為「極常見」(≥1/10)；在成人為「常見」(≥ 1/100 至 < 1/10)。
- 咳嗽：在兒童為「極常見」(≥1/10)；在成人為「極罕見」(<1/10,000)。
- 皮疹(Rash)：在兒童為「常見」(≥ 1/100 至 < 1/10)；在成人為「極罕見」(<1/10,000)。
- 高血鉀、低血鈉症及肝功能異常：在兒童為「不常見」(≥ 1/1,000 至 < 1/100)；在成人為「極罕見」(<1/10,000)。
- 竇性心律不整(Sinus arrhythmia)、急性鼻咽炎、發燒(pyrexia)：在兒童為「常見」(≥ 1/100 至 < 1/10)；口咽部疼痛(orpharyngeal pain)：在兒童為「極常見」(≥1/10)；但是在成人則沒有通報案例。然而這些都是暫時性及廣泛發生的兒童時期疾病。

Candesartan cilexetil在兒童病患的總體安全性資料與成人的安全性資料並無顯著性不同。

心衰竭治療

以Blopess®治療成人衰竭病患所產生的副作用記錄顯示病人的健康狀態與藥物的藥理學理論符合。CHARM 臨床實驗比較Blopess®劑量達 32 mg(n=3,803) 和安慰劑(n=3,796)，發現21.0%的 candesartan cilexetil 組和16.1%的安慰劑組，因為無法忍受副作用而退出治療。常見的副作用包括高血鉀，低血壓及腎功能不全。這些情形常見於年齡大於70歲的病人，糖尿病或併用其他會影響RAA系統的藥物，尤其是ACEI或Spironolactone。

器官系統分類	頻率	不良影響
血液及淋巴系統	非常少見	白血球減少、嗜中性白血球減少、粒性白血球缺乏
代謝及營養	常見	高血鉀
	非常少見	低血鈉
神經系統	非常少見	頭暈、頭痛
血管	常見	低血壓
呼吸道、肺部及縱膈腔	非常少見	咳嗽
胃腸道	非常少見	噁心
肝膽	非常少見	肝臟酵素增加、肝功能異常或肝炎
表皮及皮下組織	非常少見	血管水腫、紅疹、尋麻疹、瘙癢
肌肉、骨骼、結締組織	非常少見	背痛、關節痛、肌肉痛
腎臟及泌尿道	常見	腎功能不全、包括有些病人會腎衰竭(參見注意事項/警語)。

*實驗室檢驗結果：

常見使用Bilpress治療心衰竭的病人有高血鉀及腎功能不全的情形。建議應定期監測其血鉀值和血清肌酸酐(creatinine)濃度。(參見注意事項/警語)

疑似不良反應之通報(Reporting of suspected adverse reactions)

醫藥品取得上市許可後的疑似不良反應之通報是很重要的，這可以對該醫藥品之風險平衡管理提供持續性的監測。醫療專業人員會被要求透過「全國藥物不良反應通報系統」通報疑似不良反應。

7. 藥物過量

症狀

基於藥理考量，藥物過量的主要徵兆可能是出現症狀性低血壓和暈眩，曾有一位成人服用高達 672 mg 的 candesartan cilexetil 的病例報告，而患者可康復。

處置

如發生症狀性低血壓，應給予症狀治療和生命現象監測。患者應平躺，腳抬高，如仍無效改善時，應靜脈輸注(如生理食鹽水)以使血漿容積增加；如上述處置仍無效時，應給予擬交感神經劑(sympathomimetic medicinal products)。Candesartan 不太可能經由血液透析來排除。

[藥理性質]

藥理藥效學

藥物治療分類：Angiotensin II 接受體拮抗劑、單方：ATC code: C09CA06

作用機轉

Angiotensin II 是 RAAS 主要的血管活性荷爾蒙，在高血壓、心衰竭和其他心血管疾病的病理生理學上，扮演重要的角色。另外在終端器官肥大和損傷的病因上，亦扮演重要的角色。Angiotensin II 主要的生理作用，包括血管收縮、刺激 aldosterone 的分泌、調節鹽和水份恆定(homeostasis)和刺激細胞生長等，是由 type 1(AT1) 接受體所媒介。

藥物藥效學作用

Candesartan cilexetil 是一種前驅藥(prodrug)，適於口服。本品在胃腸道吸收時，經酯化水解會迅速轉變成活性物(candesartan)。Candesartan 是一種 angiotensin II 接受體拮抗劑，選擇性的與 AT₁ 接受體緊密結合且緩慢地分離。本藥對 angiotensin II 接受體並無激動劑(agonist)的活性。ACE 可使 angiotensin I 轉化成 angiotensin II 和分解 bradykinin，而 candesartan 不會抑制 ACE，亦不影響 bradykinin 和 substance P。在以 ACE 抑制劑為對照組的比較性臨床試驗中，使用 candesartan cilexetil 的患者其咳嗽的發生率較低。另外 candesartan 不會與其他荷爾蒙接受體結合，或是阻斷與心血管調節有關的重要離子通道。對 angiotensin II(AT₁) 接受體的拮抗作用與劑量有關，會增加血中 renin、angiotensin I 和 angiotensin II 值，也會使血中 aldosterone 濃度降低。

臨床療效及安全性

高血壓

以高血壓而言，Candesartan 具有劑量相關(dose-dependent)且持續降低動脈血壓的作用。而其降壓作用是由於全身周邊阻力降低且沒有反射性心跳增加。同時也無首次劑量導致嚴重或過度降低血壓或停藥後有反跳性(rebound)增高血壓的作用。

Candesartan cilexetil 單一劑量給藥，其降壓的起始作用(onset)在 2 小時內發生，以任何劑量繼續治療下，通常最大降壓效果可於四週內達到；長期治療下，可持續降壓。根據整合分析，其一天一次的劑量從 16 mg 增加到 32 mg，平均增加效果不大。考慮病患間的個體差異，有些病人會出現比平均更大的效果。Candesartan cilexetil 一天一次，可提供持續 24 小時有效、穩定的降壓作用，在此給藥間隔下，最大藥效和投藥後 24 小時(trough)藥效，幾無差異。有二個隨機、雙盲的試驗，比較 candesartan 及 losartan 對輕微至中度高血壓病患的降壓作用及耐受性，病患人數共 1268 人。以 Candesartan cilexetil 32 mg 及 losartan potassium 100 mg 一天一次治療，血壓(收縮壓/舒張壓)最多分別降低 13.1/10.5 mmHg 及 10.0/8.7 mmHg(降壓效果相差 3.1/1.8 mmHg, p<0.0001/p<0.0001)。

當 Candesartan cilexetil 和 hydrochlorothiazide 併用時，血壓下降具相加作用。當 Candesartan cilexetil 併用 amlodipine 或 felodipine 時，會增加降壓效果。Candesartan 會增加腎血流量，會增加或不影響腎絲球過濾率，同時降低腎血管阻力和過濾分率(filtration fraction)。在為期 3 個月的臨床實驗報告中顯示出，對於併有第二型糖尿病及微蛋白尿的高血壓患者，candesartan cilexetil 可以有效降低蛋白尿的分泌(albumin/creatinine ratio, mean 30%, 95% confidence level interval 15-42%)。目前並無 candesartan 對於糖尿病腎病變的資料。

SCOPE(Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) 是一個收納 4937 位輕至中度高血壓老年病人(70-89 歲，80 歲以上占 21%)的隨機臨床試驗，每天服用一次 candesartan cilexetil 8 至 16 mg(平均劑量 12 mg)，平均追蹤 3.7 年以評估其死亡率及罹病率。病人服用 Candesartan cilexetil 或安慰劑，如有必要再加上其他降血壓藥物治療。服用 candesartan 組的血壓由 166/90 mmHg 下降至 145/80 mmHg，對照組則由 167/90 mmHg 降至 149/82 mmHg，在主要評估終點上，即重大的心血管事件(心血管死亡率、非致命性中風及非致命性心肌梗塞)，兩組並無統計學上之顯著差異，candesartan 組為每一千病人一年發生 26.7 個事件，而對照組為每一千病人一年發生 30.0 個事件(相對風險 0.89，95% 信賴區間 0.75-1.06，p=0.19)。

在兩項大試的隨機對照組臨床試驗(ONTARGET(ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial) and VA NEPHRON-D(The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes))中已調查研究過血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)與血管收縮素 II 受體阻斷劑(ARB)併用的情形。

ONTARGET 是針對具有心血管或腦血管病史、或是伴隨有末端器官損傷實驗的第二型糖尿病病患所進行的臨床試驗。VA NEPHRON-D 是針對患有第二型糖尿病及糖尿病腎病變(diabetic nephropathy)的病患所進行的臨床試驗。這些臨床試驗顯示，當已觀察到高血鉀、急性腎臟損傷及(或)低血壓的風險增加，本藥品相較於使用單獨療法來說，對腎臟及(或)心血管的益處和死亡率在統計上並不具有顯著意義的益處。

考量到其相似的藥物藥效學(Pharmacodynamic)特性，這些結果與其他血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)與血管收縮素 II 受體阻斷劑(ARB)亦有關。

ALITUDE(Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints)臨床試驗的設計是針對第二型糖尿病及慢性腎臟病、或同時患有心血管疾病的病患，研究將 aliskiren 添加到血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)或血管收縮素 II 受體阻斷劑(ARB)等標準治療之上的益處。此臨床試驗因為不良反應結果的風險增加而提早終止。在 aliskiren 組相較於安慰劑組，其心血管疾病死亡及中風的發生率就數據上來說皆更加頻繁；且在 aliskiren 組的不良事件及嚴重不良事件通報(高血鉀、低血壓及腎功能不全)率亦皆比安慰劑組更頻繁。

兒科族群

在兩項隨機分配、雙盲、多中心為期 4 週的劑量範圍臨床試驗中，已評估 Candesartan 在年齡介於 1 歲至 < 6 歲以及 6 歲至 < 17 歲患有高血壓兒童的降血壓作用。

在年齡介於 1 歲至 < 6 歲的兒童(93 位)，其中 74% 患有腎臟疾病被隨機分配至每日口服 0.05、0.20 或 0.40 mg/kg 的 candesartan cilexetil 懸液劑。主要分析方法是收縮壓(SBP)改變的斜率當作劑量的函數。收縮壓及舒張壓(DBP)從基期算起跨過三個 Candesartan cilexetil 的給藥劑量分別減少了 6.0/5.2 至 12.0/11.1 mmHg。然而，因為沒有安慰劑組，實際血壓作用的強度仍未確定，也因而使得在這個年齡族群中難以達成損益平衡的結論性評估。

240 位年齡介於 6 歲至 < 17 歲的兒童被隨機分配至口服安慰劑或是低、中或高劑量的 candesartan cilexetil(以 1:2:2:2 的比例分配)。在體重 < 50 公斤的兒童，candesartan cilexetil 的劑量是每日 2, 8, 16 mg。在體重 > 50 公斤的兒童，candesartan cilexetil 的劑量是每日 4, 16, 32 mg。從基期算起，在整體劑量上 Candesartan cilexetil 減少了 10.2 mmHg(P<0.0001)的坐姿收縮壓 SiSBP 以及 6.6 mmHg 坐姿舒張壓 SiDBP(P=0.0029)。在安慰劑組，從基期算起也降低了 3.7 mmHg 的坐姿收縮壓 SiSBP(p=0.0074) 以及 1.80 mmHg 的坐姿舒張壓 SiDBP(p=0.0992)。先不論是否有廣泛的安慰劑作用，所有個別的 candesartan 劑量(以及整體劑量上)皆顯著地優於安慰劑。在 50 公斤以下及超過 50 公斤的兒童，8mg 及 16mg 的劑量於該時間點以後皆分別達到最大降血壓反應及作用高原期。在收納的病患中，有 47% 是黑人，29% 是女性；平均年齡 +/- SD 為 12.9 +/- 2.6 歲。在年齡介於 6 歲至 < 17 歲的兒童中，黑人病患相較於非黑人病患，其 candesartan cilexetil 的降血壓藥理作用有效果較低的趨勢。

心衰竭

CHARM(Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme) 計畫顯示，candesartan cilexetil 治療能降低死亡率、降低心衰竭的住院率，並改善左心室收縮功能異常病患的症狀。

這個安慰劑對照的雙盲試驗，以 NYHA 心功能分級第二到第四級的慢性心衰竭(CHF)病患為對象，由三個部分組成：CHARM-Alternative(n=2028)的

對象是 LVEF ≤ 40%，因無法耐受(主要因為咳嗽，72%)而沒有接受 ACE 抑制劑治療的病患，CHARM-Added(n=2548)的對象是 LVEF ≤ 40%、接受 ACE 抑制劑治療的病患，以及在 LVEF > 40% 的病患進行的 CHARM-Preserved(n=3023)。在基準期接受最佳 CHF 治療的病患，被隨機分配至安慰劑組或 candesartan cilexetil 組(劑量從 4 mg 或 8 mg 每天一次，增加到 32 mg 一天一次，或可耐受的劑量，平均劑量為 24 mg)，中位追蹤期 37.7 個月。經過 6 個月的治療，仍在服用 candesartan cilexetil 的病患中(89%)，有 63% 達到 32 mg 的目標劑量。

在 CHARM-Alternative 中，candesartan 比起安慰劑，顯著降低心血管死亡率或第一次因 CHF 住院的複合終點 [危險比(HR) 0.77，95% 信賴區間 0.67-0.89，p<0.001]。這表示相對風險降低 23%。33% 的 candesartan cilexetil 病患的複合終點(95% 信賴區間 30.1-36.0)與 40% 的使用安慰劑病患的複合終點(95% 信賴區間 37.0-43.1)有 7.0% 明顯差異(95% 信賴區間 11.2-2.8)。在試驗期間需要治療 14 名病患，能預防 1 位病患因心血管事件死亡，或需要心衰竭治療而住院。Candesartan 也顯著降低所有原因的死亡率或第一次因 CHF 住院的複合終點(HR 0.80, 95% CI 0.70-0.92, p=0.001)。36.6% 的 candesartan cilexetil 病患的複合終點(95% 信賴區間 33.7-39.7)與 42.7% 的使用安慰劑病患的複合終點(95% 信賴區間 39.6-45.8)有 6.0% 明顯差異(95% 信賴區間 10.3-1.8)。

其對這些複合終點的死亡率及罹病率(因 CHF 住院) 都有正面作用。Candesartan cilexetil 治療能改善病人的 NYHA 心功能分級(p=0.008)。

在 CHARM-Added 中，candesartan 比起安慰劑，顯著降低心血管死亡率或第一次因 CHF 住院的複合終點 [危險比(HR) 0.85，95% 信賴區間 0.75-0.96，p=0.011]。這表示相對風險降低 15%。37.9% 的 candesartan cilexetil 病患的複合終點(95% 信賴區間 35.2-40.6)與 42.3% 的使用安慰劑病患的複合終點(95% 信賴區間 39.6-45.1)有 4.4% 明顯差異(95% 信賴區間 8.2-0.6)。在試驗期間需要治療 23 名病患，能預防 1 位病患因心血管事件死亡，或需要心衰竭治療而住院。Candesartan 也顯著降低所有原因的死亡率或第一次因 CHF 住院的複合終點(HR 0.87, 95% CI 0.78-0.98, p=0.021)。42.2% 的 candesartan cilexetil 病患的複合終點(95% 信賴區間 39.5-45.0)與 46.1% 的使用安慰劑病患的複合終點(95% 信賴區間 43.4-48.9)有 3.9% 明顯差異(95% 信賴區間 7.8-0.1)。其對這些複合終點的死亡率及罹病率都有正面作用。Candesartan cilexetil 治療能改善病人的 NYHA 心功能分級(p=0.020)。

在 CHARM-Preserved 中，candesartan 無法顯著降低心血管死亡率或第一次因 CHF 住院的複合終點 [危險比(HR) 0.89，95% 信賴區間 0.77-1.03，p=0.118]。

分別評估三個 CHARM 試驗的所有原因死亡率，並無統計上的顯著意義。然而，也在整體族群評估所有原因死亡率，包括 CHARM-Alternative 及 CHARM-Added(HR 0.88, 95% CI 0.79-0.98, p=0.018)，與所有三個試驗(HR 0.91, 95% CI 0.83-1.00, p=0.055)。

Candesartan 的改善作用，不受年齡、性別及併用藥物的影響。Candesartan 對於同時服用 β 型阻斷劑及 ACE 抑制劑的病患也有效，而這個好處與 ACE 抑制劑是否達到治療準則建議的目標劑量無關。在 CHF 及左心室收縮功能低下(左心室射出分率 LVEF ≤ 40%) 的病患中，candesartan 能降低血管阻抗及肺微血管楔壓(pulmonary capillary wedge pressure)，增加血漿 renin 的活性及 angiotensin II 的濃度，並降低 aldosterone 的濃度。

[藥物動力學]

1. 吸收和分佈

口服投與後，candesartan cilexetil 會轉變成活性物(candesartan)。在以 candesartan cilexetil 口服溶液投與後，candesartan 的絕對生體可用率約 40%，相對生體可用率約 34%，估算錠劑的絕對生體可用率應為 14%。平均尖端血中濃度(C_{max})可在錠劑口服後 3-4 小時到達。在治療劑量下，candesartan 血中濃度的增加和劑量呈線性相關。在 candesartan 的藥物動力學上，並不具性別差異。Candesartan 的血中濃度曲線下面積(AUC)值，並不受食物影響。

Candesartan 和血漿蛋白高度結合(> 99%)，擬似分佈體積(apparent volume of distribution)為 0.1 l/kg。Candesartan 的生體可用率不會受到食物影響。

2. 生物轉化和排泄

Candesartan 主要是以未變化型經尿液和膽汁中排出，只有極少部分經肝臟代謝(CYP2C9)後排出。在一交互實驗發現並不影響 CYP2C9 及 CYP3A4。根據體外實驗資料，預期藥品在體內並不會因代謝依賴的 P450 酵素(CYP1A2、CYP2A6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4)而發生交互作用。Candesartan 的半衰期(t_{1/2})約 9 小時，在重複劑量下，並無蓄積情形。Candesartan 的血清廓清率約為 0.37 ml/min/kg，腎廓清率約為 0.19 ml/min/kg。Candesartan 腎排泄是經腎絲球過濾和腎小管主動分泌。經口投與 14C 標記的 candesartan cilexetil，由尿中排出，candesartan 佔 26% 而非活性代謝物佔 7%，其餘由糞便中排出，candesartan 佔 56% 而非活性代謝物佔 10%。

3. 特定族群之藥物動力學

Candesartan 在老年人(年齡 > 65 歲)之 C_{max} 和 AUC 值，和年輕人作比較，分別增加約為 50% 和 80%。但此兩群患者中，其降壓藥效和副作用發生率相似。(參見用法/用量)

對合併輕度到中度肝功能不全者，重複給藥，其 candesartan 的 C_{max} 和 AUC 值分別增加約為 50% 和 70%，而其半衰期與正常腎功能相較，並無改變。但對併有嚴重腎功能不全者，其 C_{max} 和 AUC 值則有相當變化，分別增加約為 50% 和 110%，且其半衰期增加約為 2 倍。對正接受血液透析者，其 candesartan 的 AUC 則與併有嚴重腎功能不全者相似。

在兩項對合併輕度到中度肝功能不全者的試驗中，其 candesartan 的平均 AUC 值會在其中一項試驗約增加 20%，另一項約增加 80%。(參見用法/用量)。尚無嚴重肝功能不全患者的使用經驗。

兒科族群

Candesartan 的藥物動力學特性已在年齡介於 1 歲至 < 6 歲以及 6 歲至 < 17 歲高血壓兒童的兩項單一劑量 PK 試驗中評估。

依據年齡介於 1 歲至 < 6 歲的兒童中，10 位體重介於 10 公斤至 < 25 公斤的兒童服用單一劑量 0.2 mg/kg 口服懸液劑的試驗結果顯示，C_{max} 及 AUC 值之間與年齡或體重並無關聯性。尚未蒐集清除率的資料；因此在這個群體中，清除率與體重/年齡之間可能的關聯性仍然未知。

依據年齡介於 6 歲至 < 17 歲的兒童中，22 位服用單一劑量 16mg 錠劑的試驗結果顯示，C_{max} 及 AUC 值之間與年齡或體重並無關聯性。然而，體重似乎與 C_{max}(p=0.012) 及 AUC 值(p=0.011) 有顯著地關聯性。尚未蒐集清除率的資料；因此在這個群體中，清除率與體重/年齡之間可能的關聯性仍然未知。年齡 > 6 歲的兒童也與成人相似地授予了相同的劑量。

Candesartan cilexetil 的藥物動力學尚未在年齡 < 1 歲的兒科病患進行研究。

[臨床前安全性試驗]

在臨床劑量下，沒有證據顯示有異常全身性或重要器官毒性。在臨床前安全性研究中，以小白鼠、大白鼠、狗和猴子為對象，投與高劑量，發現 candesartan 對其腎臟和紅血球細胞係數(parameters) 有影響。Candesartan 會引起紅血球係數降低(紅血球、血紅素、血比容)。由 candesartan 誘發的腎臟效應 [如間質性腎炎、腎小管擴大(tubular distension)、嗜鹼性小管(basophilic tubules)；增加血中尿酸氮和肌酸酐(creatinine)] 可能續發於降壓作用所引起腎灌注的改變。此外，candesartan 會引起近腎絲球細胞(juxtaglomerular cells) 的增生/肥大，這些改變被認為是 candesartan 的藥理作用所引起的，但在人類臨床使用劑量下，對近腎絲球細胞的增生/肥大，並未見任何關聯。

在臨床前安全性研究中，Candesartan 於血壓正常的新生兒及幼年大鼠會引起體重及心臟重量減少。在成年動物中，這些作用被視為是 Candesartan 的藥理作用結果。Candesartan 於最低動物投與劑量 10 mg/kg 下，其藥物曝露濃度為年齡介於 1 歲至 < 6 歲服用 0.2 mg/kg 劑量 Candesartan cilexetil 兒童的 12 倍至 78 倍；為年齡介於 6 歲至 < 17 歲服用 16 mg 劑量 Candesartan cilexetil 兒童的 7 倍至 54 倍。由於在這些臨床試驗中的未觀察作用濃度並無關連，這些作用在心臟重量及臨床關聯性的安全範圍仍屬未知。

致畸胎毒性曾見於懷孕末期。(參見生育能力、懷孕和授乳) 離體和體內的致突變性試驗數據顯示，在臨床使用上 candesartan 不具致突變或基因斷裂(clastogenic) 活性，也沒有證據顯示具致癌性。腎素-血管收縮素-醛固酮系統(Renin-Angiotensin-Aldosterone System；RAAS) 於胚胎期(in utero) 的腎臟發育扮演了關鍵的角色。阻斷腎素-血管收縮素-醛固酮系統已顯示會對非常年幼的小鼠導致異常的腎臟發育。投與直接作用在腎素-血管收縮素-醛固酮系統的藥物會改變正常腎臟發育。因此，年齡小於一歲的兒童不應服用 Bilpress®(參見禁忌)。

[藥劑特性]

- 賦形劑
16 毫克錠劑：Carmellose calcium, Hydroxypropyl cellulose, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Maize starch, Macrogol 8000 和食用色素(iron oxide red E172)
- 使用期限
3 年
- 貯法
25°C 以下貯存。
- 性狀和包裝
Bilpress® 16 毫克錠是一淺粉紅色、一面凸起刻有 16 字樣，另一面平面刻有割線的錠劑。
2~1000 錠鋁箔盒裝。

製造廠(Bulk)：KOKANDO Co., Ltd.

廠址：9-1, 2-Chome, Umezawacho, Toyama, Japan

受託分、包裝廠(Blistering & Secondary packaging)：

歐帕生技醫藥股份有限公司

廠址：新竹縣湖口鄉光復路 1 號

藥商：台灣武田藥品工業股份有限公司

地址：台北市南京東路三段 217 號 7 樓

電話：(02) 2712-1112

EU SmPC：October 2014

9137220 rev 2

品名	Bilpress Lealiter 16mg 台灣附片	作業者印	MC	AC	色調	スミ	アキ	トリ	角度
製日期	2015.12.2	校	初校	版	0696P1127902	發	○	M	○
<p>◎ 朝日印刷株式会社 pc9m4 APP.TB</p>									