

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：余小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23607
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年03月09日

發文字號：111 裕字-第000385號

主旨：本公司銷售台灣賽特瑞恩有限公司之產品「EDARBI Tablets 40mg (易得平錠 40 毫克)」，許可證暨包裝變更事宜，如說明段。

說明：

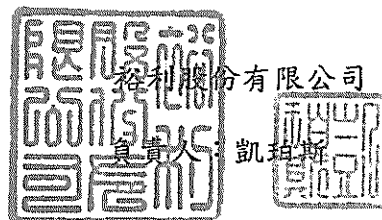
一、本公司銷售台灣賽特瑞恩有限公司之產品「EDARBI Tablets 40mg (易得平錠 40 毫克)(衛署藥輸字第025756號)(健保代碼：BC25756100)」，承蒙 貴院採用，特此致謝。

二、接獲原廠通知，因上述產品許可證之所有人轉移至台灣賽特瑞恩有限公司，產品之包裝及仿單變更。產品如下：

產品	許可證字號	起始批號	起始批號 效期	變更後內容
EDARBI Tablets 40mg (易得平錠 40 毫克)	衛署藥輸字 第025756號	12175553	2024/09/30	藥商名稱： 台灣賽特瑞恩有限公司
				地址：台北市松山區南京東路五 段1號5樓
				公司商標： 

三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便之處，懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文(含產品清冊)、許可證、包裝圖示、仿單



正本

台灣賽特瑞恩有限公司 函

公司地址：106 台北市松山區南京東路五段 1 號 5 樓
聯絡人及電話：劉誌發
電子郵件信箱：fred.liu@celltrionhc.com
電話：02-2331-1225 分機 12

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

受文者地址：105 台北市松山區南京東路四段 126 號 10 樓

發文日期：中華民國 111 年 03 月 09 日

發文字號：瑞字(111)第 030901 號

速別：普通件

密等及解密條約或保密期限：普通

附件：詳如附件一

主旨：本公司產品包裝變更通知，請查照。

說明：

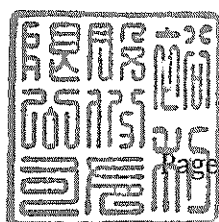
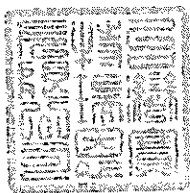
- 一、 因藥品許可證之所有人轉移至台灣賽特瑞恩有限公司，故本公司通知所列產品之外盒(含標籤)、仿單、鋁箔之變更。
- 二、 針對本公司產品包裝變更之相關事宜，請貴公司通知相關醫療院所，造成不便之處敬請見諒，並請繼續支持本公司為禱。
- 三、 檢陳產品清冊，資料詳如附件一。

正本：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

副本：無

台灣賽特瑞恩有限公司

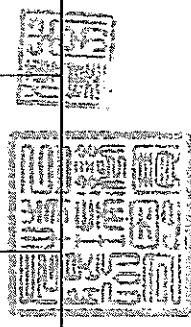
負責人：李漢基





附件一：產品清冊

藥品許可證字號	藥品中文名稱	變更項目	變更內容	起始批號	起始批號效期
衛署藥輸字第025756號	易得平錠 40 毫克	外盒、仿單、鋁箔與標籤。 (以下空白)	1. 變更藥商名稱、地址、公司商標。 2. 更新後之藥商名稱、地址為： > 台灣賽特瑞恩有限公司 > 台北市松山區南京東路五段 1 號 5 樓 > 公司商標： 	12175553	2024.09.30



行政院衛生署藥品許可證

衛署藥輸字第 025756 號

簽審文件號碼：DHA00202575607

中文名稱：易得平錠 40 毫克

英文名稱：EDARBI Tablets 40mg

類別：本藥須由醫師處方使用 藥商名稱：台灣武田藥品工業股份有限公司

劑型：錠劑

製造廠名稱：TAKEDA PHARMACEUTICAL
COMPANY, LIMITED.
(OSAKA PLANT)

包裝種類：2-1000 粒/盒

製造廠地址：17-85 JUSOHONMACHI
2-CHOME, YODOGAWA-KU,
OSAKA 532-8686, JAPAN
(續如後)

處方：

Each tablet contains:

Tak-491 (Azilsartan Medoxomil (as potassium salt))...42.68 mg
(as the free acid 40 mg)

適應症：治療高血壓

前項藥品經本署審核與藥事法之規定相符應發給許可證以資證明

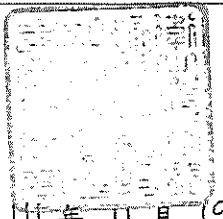
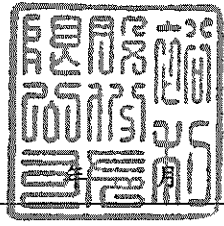
行政院衛生署署長

邱文達



發證日期 壹佰零壹 年 拾壹 月 拾玖 日

有效日期 壹佰零陸 年 拾壹 月 拾玖 日

核准 展 延 至	 111 年 11 月 19 日	年 月 日	 111 年 11 月 19 日	日 月 日
文號	66030997			

變更事項核准文號	核准日期	變更事項核准文號	核准日期
委託包裝廠廠名變更：			
 衛生福利部 食品藥物管理署 校對章 108.05.29 038528			
分裝廠名稱變更			
變更為：AndersonBrecon, Inc.			
 衛生福利部 食品藥物管理署 校對章 108.05.29 015363			
製造廠以及分包裝廠變更為 Takeda Ireland Limited (Bray Business Park, Kilruddery, Co. Wicklow, Ireland)			
108.8.29			
108.6.02	107.1		
代理權移轉：台灣賽特瑞恩有限公司			
110.9.02			
他 110.1.4	93.8.4		

(分裝)ANDERSON-PACKAGING INC.

4545-ASSEMBLY DRIVE, ROCKFORD, IL 61109 USA

(包裝)聯亞生技開發股份有限公司新竹廠

新竹縣湖口鄉湖南村光復路1號



TAKEDA IRELAND LIMITED
BRAY BUSINESS PARK
KILRUDDERY
CO. WICKLOW
IRELAND



esmark finch Limited

OWNER
ITEM
DESCRIPTION
REVISION
VERSION
DIMENSIONS
OPERATOR
SOFTWARE
TECHNICAL
DRAWING REF NO.
PHARMA CODE
WINDING DIRECTION

TAKEDA IRELAND LTD
626335
FOIL EDARBI 40MG 14TB TWN
REV 2
265mm x 279.86 ±0.2mm
HUGH MARTIN KENNEDY
ILLUSTRATOR CC
79151732-00
1211
48A

COLOURS USED

BLACK
KEYLINE
TECHNICAL
NOT TO PRINT

Technically Approved
Hugh Martin Kennedy
Artwork Control Executive
Takeda Ireland Ltd (Bray)
30/04/2021





TAKEDA IRELAND LIMITED
BRAY BUSINESS PARK
KILRUDDERY
CO. WICKLOW
IRELAND



esmark finch limited
DIGITAL INNOVATION

OWNER	TAKEDA IRELAND LTD
ITEM	6209335
DESCRIPTION	CN: EDARBI 40MG 28TBS TWN
REVISION	REV 2
VERSION	VERSION 1
DIMENSIONS	77mm x 127mm 23mm
OPERATOR	HUGH MARTIN KENNEDY
SOFTWARE	ILLUSTRATOR CC
TECHNICAL	
DRAWING REF NO.	79013293-02
PHARMA CODE	1210
WINDING DIRECTION	n/a

COLOURS USED

BLACK

PANTONE 542

PANTONE 431

PANTONE 185

PANTONE 158

KEYLINE

VARNISH FREE

THIS PROOF SHOULD BE VIEWED WITH OVERPRINT PREVIEW Preferences > Page Display > Page and Content Information > Overprint Preview ON (Always)

易得平® 錠 40毫克 (Edarbi tablets 40mg)

衛署藥輸字第025756號

易得平® 錠 80毫克 (Edarbi tablets 80mg)

衛署藥輸字第025755號

本藥須由醫師處方使用

2. 性質及分量組成

易得平® 錠 40毫克(Edarbi tablets 40mg)每顆錠劑含有40 mg的azilsartan medoxomil (鈣鹽)。

易得平® 錠 80毫克(Edarbi tablets 80mg)每顆錠劑含有80 mg的azilsartan medoxomil (鈣鹽)。

如需賦形劑的完整清單，請參閱第 6.1 節。

3. 劑型

錠劑。

白色至接近白色之圓形錠劑，直徑 7.6 mm，一面印有「ASL」字樣，另一面印有「40」字樣。

白色至接近白色之圓形錠劑，直徑 9.6 mm，一面印有「ASL」字樣，另一面印有「80」字樣。

4. 臨床特性

4.1 治療適應症

治療高血壓。

4.2 劑量及給藥方式

劑量

建議起始劑量為每天一次，每次 20-40 mg。須依病人臨床反應調整劑量，最大劑量為每天一

次，每次 80 mg。

2 週時可明顯見到接近最大程度的降壓效果，4 週時可達到最大效果。

特殊族群

老年人(65 歲以上)

老年病人使用易得平® 錠無需調整起始劑量(請參閱第 5.2 節)，然極高齡病人(≥75 歲)可能有很

血壓之風險，故可考慮以 20mg 為起始劑量。

腎功能不全

尚無易得平® 錠用於重度腎功能不全與末期腎病病人的經驗，故應小心使用(請參閱第 4.4 與 5.2

節)。血液透析無法排除 azilsartan。

輕度或中度腎功能不全病人無需調整劑量。

肝功能不全

尚未研究過易得平® 錠用於重度肝功能不全之病人，故不建議使用(請參閱第 4.4 與 5.2 節)。

由於輕度或中度肝功能不全病人使用易得平® 錠的經驗有限，建議應密切監測，故可考慮以

20mg 為起始劑量(請參閱第 5.2 節)。

血管內容耗損

可能有血管內容耗損或低鹽之病人(例如嘔吐、腹瀉或服用高劑量利尿劑之病人)，必須

師監督下開始使用易得平® 錠，並考慮以 20mg 為起始劑量(請參閱第 4.4 節)。

黑人

黑人無需調整劑量，儘管降壓效果稍低於非黑人族群(請參閱第 5.1 節)。在其他血管收縮素 II 受體(AT₁)拮抗劑與血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)，通常也有類似的情況。因此，黑人病人使用易得平® 錠時，可能更常需要增加劑量與併用其他藥物。

兒童族群

易得平® 錠用於年齡 0 至 <18 歲兒童與青少年之安全性與療效，尚未確立。

尚無相關資料。

給藥方式

易得平® 錠為口服使用，可與食物或空服服用(請參閱第 5.2 節)。

4.3 禁忌症

- 對其活性物質或任何賦形劑過敏。

- 全部孕期中婦女(請參閱第 4.4 與 4.6 節)。

- 合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病或腎功能不全病人(GFR < 60 mL/min/1.73m²) (請參閱第 4.5 與 5.1 節)

4.4 特殊警告及使用注意事項

活化的腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

在血管張力與腎功能明顯依賴腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)活性的病人(例如充血性心臟衰竭、重度腎功能不全或腎動脈狹窄病人)，使用會影響此系統之藥物，例如血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)與血管收縮素 II 受體拮抗劑，可能會引起急性低血壓、氣血虛、少尿，罕見情況下甚至會造成急性腎衰竭。無法排除使用易得平® 錠產生類似作用的可能性。

尚無易得平® 錠用於重度腎功能不全、充血性心臟衰竭與腎動脈狹窄之高血壓病人的經驗，故應小心使用(請參閱第 4.2 與 5.2 節)。

在缺血性心臟病或充血性心臟衰竭病人，過度降低血壓可能導致心肌梗塞或血中風。

雙重阻斷腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

有證據顯示，合併使用 ACEI、血管收縮素 II 受體拮抗劑或含 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 ACEI、血管收縮素 II 受體拮抗劑或含 aliskiren 成分藥品來雙重阻斷 RAAS(請參閱第 4.5 與 5.1 節)。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。ACEI 及血管收縮素 II 受體拮抗劑不適合併用於糖尿病腎病變(diabetic nephropathy)病人。

腎移植病人

目前尚無腎移植後短時間內使用易得平® 錠的經驗。

肝功能不全

尚未研究過易得平® 錠用於重度肝功能不全之病人，故不建議使用(請參閱第 4.2 與 5.2 節)。

低血容或低鹽病人之低血壓

明顯低血容或低鹽病人(例如嘔吐、腹瀉或服用高劑量利尿劑者)，開始接受易得平® 錠治療後可能會出現低血壓症狀。開始給予易得平® 錠之前，應先矯正其血容量過少之問題，或在醫師監

替下開始使用易得平®錠，故可考慮以 20mg 為起始劑量。

原發性高醛固酮症(primary hyperaldosteronism)

抑制腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)的降血壓藥物，對原發性高醛固酮症病人的效果通常不佳。因此不建議此類病人使用易得平®錠。

高血鉀

根據影響腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)的其他藥物的使用經驗，易得平®錠併用保鉀利尿劑、鉀補充劑、含鉀的食鹽替代品或其他可能會增加血鉀濃度的藥物(例如肝素)，可能會導致高血壓病人的血鉀濃度上升(請參閱第 4.5 節)。老年、腎功能不全、糖尿病及/或其他共病症之病人，可能導致致命的高血鉀風險會增加。應適時監測血鉀濃度。

主動脈與二尖瓣狹窄、阻塞性肥厚型心肌症

主動脈與二尖瓣狹窄、阻塞性肥厚型心肌症(hypertrophic obstructive cardiomyopathy, HOCM)病人應小心使用。

孕婦

懷孕期間不應開始使用血管收縮素 II 受體拮抗劑。計畫懷孕之婦女應改用其他懷孕安全性已確立之降血壓藥。確定懷孕後應立即停用血管收縮素 II 受體拮抗劑，並視需要開始使用其他藥物(請參閱第 4.3 與 4.6 節)。

腎臟

如同其他血管收縮素 II 受體拮抗劑，不建議併用易得平®錠與利尿劑(請參閱第 4.5 節)。

易得平®錠含鈉量

本品每錠含有少於 1 毫莫耳鈉(23 毫克)，也就是說基本上「不含鈉」。

4.5 與其他藥品的交互作用及其他交互作用

不建議併用

腎臟

併用利尿劑與血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)，曾有引起血漿濃度與毒性可逆增加的報告。血管收縮素 II 受體拮抗劑可能有類似的作用。由於缺乏 azilsartan medoxomil 併用利尿劑的經驗，故不建議併用。若必須併用，建議小心監測利尿劑的血漿濃度。

應小心併用的組合

非類固醇消炎藥(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)，包含選擇性 COX-2 抑制劑、乙醯水楊酸(> 3 g/day)與非選擇性的 NSAIDs

血管收縮素 II 受體拮抗劑併用 NSAID [即選擇性 COX-2 抑制劑、乙醯水楊酸(> 3 g/day)]與非選擇性的 NSAID 時，降壓效果可能會減弱。此外，併用血管收縮素 II 受體拮抗劑與 NSAID 可能會增加腎功能惡化的風險，以及使血漿鉀濃度上升。因此，建議在治療一開始，就要給予足夠的水份補充與腎功能監測。

保鉀利尿劑、鉀補充劑、含鉀的食鹽替代品或其他可能會增加血鉀濃度的藥物

併用保鉀利尿劑、鉀補充劑、含鉀的食鹽替代品，或其他可能會增加血鉀濃度的藥物(例如肝素)，可能會使血鉀濃度上升。應適時監測血鉀濃度(請參閱第 4.4 節)。

其他資訊

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 ACEI、血管收縮素 II 受體拮抗劑或含 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(請參閱第 4.3、4.4 與 5.1 節)。

在 azilsartan medoxomil 或 azilsartan 併用 amiodipine、利尿劑、chlortalidone、digoxin、fluconazole、glyburide、ketoconazole、metformin 與 warfarin 之試驗裡，並未發現臨床顯著之藥物交互作用。

吸收過程中，胃腸道的酶會迅速將 azilsartan medoxomil 水解為 azilsartan 活性部分(請參閱第 5.2 節)。體外試驗顯示不太可能有與酶抑制劑相關的交互作用。

4.6 生育能力、懷孕及哺乳

孕婦

第一孕期禁止使用血管收縮素 II 受體拮抗劑(請參閱第 4.4 節)。

第二與第三孕期婦女禁止使用血管收縮素 II 受體拮抗劑(請參閱第 4.3 與 4.4 節)。

目前尚無懷孕婦女使用 azilsartan medoxomil 的資料。動物試驗顯示生殖毒性(請見第 5.3 節)。尚無決定性的流行病學證據，證實於第一孕期使用血管收縮素轉化酶抑制劑，會引起致畸胎風險；但是，無法排除風險略微增加的可能。關於血管收縮素 II 受體拮抗劑的風險，儘管沒有對照研究的流行病學資料，但此類藥物可能具有相似的風險。計畫懷孕之婦女應改用其他懷孕安全性已確立之降血壓藥。確定懷孕後應立即停用血管收縮素 II 受體拮抗劑，並視需要開始使用其他藥物。

於第二與第三孕期使用血管收縮素 II 受體拮抗劑，已知會誘發胎兒毒性(腎功能降低、羊水減少、顱骨骨化遲緩)與新生兒毒性(腎衰竭、低血壓、高血鉀)(請參閱第 5.3 節)。

若第二孕期起曾暴露於血管收縮素 II 受體拮抗劑，建議以超音波檢查腎功能與顱骨發育。

曾接受血管收縮素 II 受體拮抗劑的婦女，所產下的嬰兒，應密切注意低血壓的發生(請參閱第 4.3 與 4.4 節)。

哺乳

由於缺乏哺乳期間使用 azilsartan medoxomil 的資訊，故哺乳時不建議使用易得平®錠，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。

生育能力

目前尚不清楚 azilsartan medoxomil 對人類生育能力的影響。非臨床試驗顯示，azilsartan 不會影響雄性或雌性大鼠的生育能力(請參閱第 5.3 節)。

4.7 對駕駛及機械操作能力的影響

Azilsartan medoxomil 對駕駛及機械操作的能力幾乎沒有影響。然而有些病人服藥後仍可能會感到暈眩或疲倦，如有這些情況發生，應停止駕駛或操作任何器具或機械。

4.8 不良影響

安全性特選摘要

臨床試驗裡曾以易得平®錠 20、40 或 80 mg 劑量，治療病人至多 56 週，以評估其安全性。在這些臨床試驗裡，與易得平®錠有關的不良反應大部分為輕度或中度，整體發生率與安慰劑相似。最常見的不良事件為暈眩。使用本品治療的不良反應發生率與性別、年齡或種族無關。在

一項安慰劑對照試驗中，易得平®錠 20 mg 與 40、80 mg 劑量的不良反應頻率相似。 <u>不良反應列表</u> 綜合 40 與 80 mg 劑量之資料，將不良反應依照系統器官分類和常用辭彙列如下表。使用下列頻率慣例，依照發生頻率排序：極常見(≥1/10)；常見(≥1/100, <1/10)；不常見(≥1/1,000, <1/100)；罕見(≥1/10,000, <1/1,000)；極罕見(<1/10,000)，包含獨立報告。在各頻率組中，依照不良反應的嚴重程度，遞減排序。			
系統器官類別	頻率	不良反應	
神經系統疾病	常見	暈眩	
血管疾病	不常見	低血壓	
胃腸道疾病	常見	腹瀉	
	不常見	噁心	
皮膚及皮下組織異常	不常見	皮疹(Rash)、搔癢(Pruritus)	
	罕見	血管性水腫(Angioedema)	
肌肉骨骼及結締組織異常	不常見	肌肉痙攣	
一般性疾病與給藥部位狀	不常見	疲倦、周邊水腫	
實驗室檢驗	常見	血中肌酸酐濃度升高	
	不常見	血中肌酸酐增加	
		尿酸增加/尿酸	

特定不良反應說明

易得平®錠併用 chlorthalidone 時，血中肌酸酐上升與低血壓的機會由不常見增加至常見。

易得平®錠併用 amlodipine 時，周邊水腫的機會由不常見增加至常見，但仍低於單獨使用 amlodipine。

實驗室檢驗

血清肌酸酐

在隨機分配的安慰劑對照、單一療法試驗中，以易得平®錠治療後，血清肌酸酐上升的發生率，與安慰劑相似。易得平®錠併用利尿劑，例如 chlorthalidone，會明顯增加肌酸酐上升的發生率，這和其他血管收縮素 II 受體拮抗劑與血管收縮素轉化酶抑制劑的觀察結果一致。相較於單一藥物治療，易得平®錠併用利尿劑時血清肌酸酐上升，降壓幅度較大。許多上升是暫時性的，或者持續接受治療下，不會惡化。治療期間未緩解的上升，在停藥後大部分都會恢復，其中大部分受試者的肌酸酐數值會回覆到基線點或附近。

尿酸

易得平®錠的血清尿酸值(10.8 μmol/l)相較於安慰劑(4.3 μmol/l)上升。

血紅素與血比容

安慰劑對照的單一療法試驗發現，血紅素與血比容有輕微減少(分別平均減少約 3 g/l 與 1%體積)。其他血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)抑制劑也有同樣反應。

類似不良反應之通報

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。醫療專業人員會接受透過「全國藥物不良反應通報系統」通報疑似不良反應。

4.9 藥物過量

症狀

根據藥理學特性，過量的主要表徵可能是低血壓和暈眩之症狀。在健康受試者的對照臨床試驗中，曾使用每天一次、每次高達 320 mg azilsartan medoxomil 之劑量，給予 7 天，耐受性良好。

處理方式

若出現低血壓症狀，應給予支持性治療，並監測生命徵象。

azilsartan 不會經由透析排除。

5. 藥理學性質

5.1 藥效學性質

藥物分類：本藥劑作用於腎素-血管收縮素系統、血管收縮素 II 受體拮抗劑、

ATC 代碼：C09CA09

作用機轉

azilsartan medoxomil 是一種口服有效的前體藥，會快速轉換成活性部分 azilsartan，azilsartan 會選擇性地阻斷血管收縮素 II 與多種組織中的 AT₁ 受體結合，而拮抗其作用(請參閱第 5.2 節)。血管收縮素 II 是腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS)中最主要的升壓劑，其作用包含血管收縮、刺激醛固酮的合成和釋放、刺激心臟，以及在腎臟的再吸收。

阻斷 AT₁ 受體，可抑制血管收縮素 II 對腎素分泌的負回饋調節作用，但增加的血漿腎素活性與血管收縮素 II 血中濃度，並無法抵消 azilsartan 的降血壓作用。

臨床性高血壓

7 項雙盲的對照試驗中，共納入 5941 位高血壓病人(3672 位給予易得平®錠、801 位給予安慰劑，1468 位給予活性比較藥物)進行評估。整體而言，51%為男性，26%為 65 歲以上(5%為 75 歲以上)；67%為白人，19%為黑人。

2 項為期 6 週的隨機分配雙盲試驗，針對易得平®錠與安慰劑和活性比較藥物進行比較。兩試驗中，根據動態血壓監測法(ABPM)測得之 24 小時血壓平均值，以及診間測量之谷底血壓，與安慰劑比較之降壓效果，列於下表。此外，易得平®錠 80 mg 的收縮壓降幅，顯著大於 olmesartan medoxomil 與 valsartan 最大核准劑量的效果。

安慰劑	易得平®錠 20mg	易得平®錠 40 mg ^a	易得平®錠 80 mg ^a	OLM-M 40 mg ^a	Valsartan 320 mg ^a
主要評估指標：					
收縮壓 24 小時平均值：基線至第 6 週變化的最小平方平均(mmlHg)					
試驗 1					
基線至第 6 週之變化	-1.4	-12.2*	-13.5*	-14.6*†	-12.6
試驗 2					
基線至第 6 週之變化	-1.4	-12.2*	-13.5*	-14.6*†	-12.6

與基準點之變化	-0.3	-	-13.4*	-14.5*†	-12.0	-10.2
重要次要評估指標： 訪間測量之收縮壓：基準點至第 6 週變化的最小平方平均(mmHg) (LOCF)						
試驗 1						
與基準點之變化	-2.1	-14.3*	-14.5*	-17.6*	-14.9	-
試驗 2						
與基準點之變化	-1.8	-	-16.4*†	-16.7*†	-13.2	-11.3

OLM-M = olmesartan medoxomil; LS = least squares, 最小平方;
 LOCF = last observation carried forward, 最後觀察值推估
 * 以 0.05 的水準進行逐步分析, 與安慰劑有顯著差異
 † 以 0.05 的水準進行逐步分析, 與比較藥物有顯著差異
 # 試驗 2 達到的最大劑量。第 2 週將 Edoxib 的劑量由 20 mg 與 40 mg 強效增加至 40 mg 與 80 mg; olmesartan medoxomil 與 valsartan 則分別由 20 mg 與 160 mg 增加至 40 mg 與 320 mg。

這兩項試驗視, 其臨床意義且最常見的不良事件包含暈眩、頭痛和血脂異常。易得平[®]錠、olmesartan medoxomil 與 valsartan 的暈眩發生率分別為 3.0%、3.3%與 1.8%; 頭痛分別為 4.8%、5.5%與 7.6%, 而血脂異常則分別為 3.5%、2.4%和 1.1%。
 在 valsartan 或 ramipril 的活性比較藥物試驗裡, 易得平[®]錠長期治療的降壓效果可持續維持。易得平[®]錠的咳嗽發生率(1.2%)低於 ramipril (8.2%)。

Azilsartan medoxomil 的降壓效果在最初 2 週內開始出現, 並於 4 週內達到最大療效。Azilsartan medoxomil 的降血壓作用也可維持整個 24 小時的給藥間隔。收縮壓和舒張壓經安慰劑校正的波峰值減谷值比, 約為 80%以上。
 以易得平[®]錠治療 6 個月後突然停藥時, 並未發現有反彈性高血壓。
 老年病人的安全性與療效, 與年輕病人並無整體差異, 但不排除有些老年病人對降血壓作用比較敏(請參閱第 4.2 節)。如同其他血管收縮素 II 受體拮抗劑與血管收縮素轉化酶抑制劑, 在黑人病人的降壓效果較低(此族群的腎素濃度通常較低)。

相較於單獨使用其他降血壓藥, 易得平[®]錠 40 和 80 mg 併用鈣離子通道阻斷劑(amlodipine)或 thiazide 類利尿劑(chlortalidone), 可進一步降壓。與劑量有關的不良事件包含暈眩、低血壓與血清肌酸酐上升, 相較於單獨使用易得平[®]錠, 較常出現於易得平[®]錠併用利尿劑時, 而低血鉀則少於單獨使用利尿劑時。

易得平[®]錠對死亡率與心血管罹病率、目標器官損傷的好處, 目前尚不清楚。
 對心臟再梗化的影響
 有項周詳的 QT/QTc 試驗, 以健康成人受試者為對象, 評估 azilsartan medoxomil 導致 QT/QTc 間隔延長的可能性。並無證據顯示 azilsartan medoxomil 在 320 mg 的劑量下會延長 QT/QTc 間隔。

其他資訊(Additional information)
 在兩項大型的隨機分配對照臨床試驗(ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial)及 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證的第二型糖尿病病人所進行的臨床試驗。VA NEPHRON-D 是針對患有第二型糖尿病及糖尿病腎病變(diabetic nephropathy)的病人所進行的臨床試驗。

相較於使用單獨療法來觀察觀察到已增加的高血鉀、急性腎臟損傷及(或)低血壓的風險, 這些臨床試驗顯示本藥品對腎臟及(或)心血管效果和死亡率在統計上並不具有顯著意義的益處。考慮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 受體阻斷劑亦有關。

ALTITUDE (Alikiren Trial in Type 2 Diabetics 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人, 研究將 aliskiren 添加在血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)或血管收縮素 II 受體阻斷劑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)皆比安慰劑組更頻繁。

5.2 藥物動力學性質
 口服給藥後, 在腸胃道的吸收過程中, azilsartan medoxomil 會迅速被水解為活性 azilsartan 部分。根據體外試驗, carboxymethylenebutenolidase 與腸道和肝臟裡的水解作用有關。此外, azilsartan medoxomil 水解成 azilsartan 的過程涉及血漿酯酶。

吸收
 根據 azilsartan 的血漿濃度, 口服給予 azilsartan medoxomil 之後的絕對生體可用率估計值大約為 60%。口服給予 azilsartan medoxomil 之後, 大約 1.5 至 3 小時以內可到達 azilsartan 之最高血漿濃度(C_{max})。食物不會影響 azilsartan 的生體可用率(請參閱第 4.2 節)。

分佈
 azilsartan 之分佈體積大約為 16 L。azilsartan 極易與血漿蛋白質結合(>99%), 主要是血清白蛋白。即使在這高於建議劑量所達到之 azilsartan 血漿濃度, 蛋白質結合率仍維持一定。

生物轉化
 azilsartan 有 2 種主要代謝物。血漿內的主要代謝物是經由 o-去乙酰基反應形成, 稱為代謝物 M-II, 次要代謝物則是由去羧基反應形成, 稱為代謝物 M-I。人體體內主要代謝物與次要代謝物之全身性暴露量, 分別約為 azilsartan 的 50%與不到 1%。M-I 與 M-II 並不貢獻 azilsartan medoxomil 之藥理活性。azilsartan 主要由 CYP2C9 代謝。

排泄
 口服一劑 ¹⁴C 標記之 azilsartan medoxomil 後, 大約 55%的放射性活性排入糞便, 約 42%排入尿液, 15%的劑量以 azilsartan 的形式經尿液排出。azilsartan 之排除半衰期約為 11 小時, 腎臟廓清率約為 2.3 mL/min。採用每日一次的給藥方式, azilsartan 的血中濃度可在 5 天內達到穩定狀態, 且不會蓄積在血漿內。

雄性/雌性
 在 azilsartan medoxomil 在 20 mg 至 320 mg 之劑量範圍內, 單次或多次給藥後, azilsartan 暴露量之劑量比例關係已確立。
 用於特殊族群時的藥物學特性

兒科族群

azilsartan 用於 18 歲以下兒童的藥動學尚未確立。

老年族群

azilsartan 的藥動學特性，在年輕(年齡範圍 18-45 歲)與老年(年齡範圍 65-85 歲)病人之間，並無顯著差異。

腎功能不全

在輕度、中度與重度腎功能不全病人，azilsartan 的總暴露量(AUC)分別為+30%、+25%與+95%。在需進行透析的末期腎病病人，並未增加(+5%)。然而，目前的無使用於重度腎功能不全或末期腎病病人之臨床經驗(請參閱第 4.2 節)。血液透析無法排除 azilsartan。

肝功能不全

在輕度(Child-Pugh A)或中度(Child-Pugh B)肝功能不全受試者給予易得平®至多 5 天，結果發現 azilsartan 暴露會些微增加(AUC 增加為 1.3 至 1.6 倍，請參閱第 4.2 節)。易得平®錠尚未於重度肝功能不全之病人進行研究。

性別

azilsartan 的藥動學特性在男性和女性之間，並無顯著差異。無需根據病人的性別調整劑量。

種族

azilsartan 的藥動學特性在黑人、白人和白人族群之間，並無顯著差異。無需根據病人的種族調整劑量。

5.3 臨床前試驗的安全性資料

臨床前安全性試驗裡，檢驗了 azilsartan medoxomil 與 M-II(人類的主要代謝物)的重複給藥毒性、生育毒性、致突變性與致癌性。

重複給藥毒性試驗裡，針對血壓正常的動物，給予能產生臨床治療範圍暴露量的劑量，會減少紅血球參數、改變腎臟的血流動力學，並增加血清鉀濃度。口服補充食鹽水即可預防這些作用，因此對高血壓治療不具臨床意義。

在大鼠和狗可觀察到血漿腎素活性增加，與近腎絲球細胞的肥大/增生。這些變化也是血管收縮素轉化酶抑制劑與其他血管收縮素 II 受體拮抗劑的類別作用，似乎並無臨床意義。

azilsartan 和 M-II 會穿過胎盤，可在懷孕大鼠的胎兒體內發現，且會分泌至哺乳中的大鼠乳汁。在生育毒性試驗裡，對雄性或雌性的生育能力並無影響，並無致畸胎作用之證據，但動物試驗顯示可能會危害後代出生後之發展，例如體重較輕、體能發展稍微延遲(門齒萌發、耳廓刺離與開眼延遲)且死亡率較高。

體外試驗未顯示 azilsartan 與 M-II 有致突變性與相關染色體斷裂活性之證據，但 azilsartan medoxomil、azilsartan 和 M-II 在中國倉鼠肺細胞遺傳學檢測中，結構染色體變異(structural chromosomal aberrations)為陽性，而大鼠和小鼠無致癌性之證據。

6. 藥物詳細資料

6.1 賦形劑清單

Manitol

Fumaric acid

Sodium hydroxide

Hydroxypropyl cellulose

Croscarmellose sodium

Microcrystalline cellulose

Magnesium stearate

Purified water

6.2 不相容性

未提供。

6.3 保存期限

3 年。(有效日期顯示於外盒及錠箔)

6.4 儲存注意事項

30°C 以下。請存放於原包裝內，以避免光照及潮濕。

6.5 包裝

2-1000 粒盒裝

由於產品本身物理特性，錠具有特殊氣味。本產品需置於原錠箔包裝中，直到需要服用時才可打開，並建議儲存於 30°C 以下，避免光照及潮濕。

版本：EU202101TW01

製造商：Takeda Ireland Limited

廠址：Bray Business Park, Kilnaddery, Co. Wicklow, Ireland

總商：台灣賽特瑞思有限公司

地址：台北市松山區南京東路五段 1 號 5 樓

電話：02-2331-1225



