本藥須由醫師處方使用

易得平可落錠 40 毫克 / 12.5 毫克
Edarbyclor® Tablet 40mg/12.5mg

易得平可落錠 40 毫克 / 25 毫克
Edarbyclor® Tablet 40mg/25mg

(azilsartan medoxomil / chlorthalidone)

衛部藥輸字第 026209 號 (40mg/12.5mg)
衛部藥輸字第 026210 號 (40mg/25 mg)

初版: 2014 年 1 月
前次修訂: 2015 年 11 月
最新修訂: 2017 年 09 月

完整處方資訊

警語：胎兒毒性

- **若發現懷孕，應盡速停用 EDARBYCLOR *[參閱警語及注意事項 (5.1)]*。**
- **直接作用於腎素–血管收縮素系統的藥物，可能傷害到發育中的胎兒，甚至致死 *[參閱警語及注意事項 (5.1)]*。**

1 適應症

Edarbyclor 是一種血管收縮素 II 受體阻斷劑 (ARB) 與類 thiazide 利尿劑的複方產品，適應症為治療原發性高血壓。

Edarbyclor 可用於單獨以 Azilsartan (40mg/day 以上) 仍然無法適當控制血壓而考慮與利尿劑併用之高血壓病人。

Edarbyclor 不可作為起始治療。

降低血壓可減少致命與非致命心血管事件之風險，主要是中風和心肌梗塞。針對各種不同藥理分類之降血壓藥物進行的對照臨床試驗，已證實此益處，包括 chlorthalidone 等類 thiazide 利尿劑，以及 azilsartan medoxomil 等 ARB。尚無對照試驗顯示 Edarbyclor 可降低風險。

選擇 Edarbyclor 作為高血壓的治療前，必須評估潛在的益處與風險，包括患者能否耐受 Edarbyclor 的起始劑量。

中至重度高血壓患者發生心血管事件(如中風、心臟病發作、心臟衰竭)、腎衰竭與視覺問題的風險相對較高，因此適當的治療在臨床上很重要。每位患者的血壓目標可能隨個人風險而有差異。

2 劑量及用法

2.1 給藥資訊

Edarbyclor 的建議起始劑量為 40/12.5 mg 每天口服一次。大部分的降壓效果會在 1～2 週內顯現。治療 2～4 週後，視需要可將劑量增加至 40/25 mg，以達到血壓控制目標。Edarbyclor 劑量大於 40/25 mg 可能並沒有額外效果。

使用 azilsartan medoxomil 80 mg 但無法控制血壓的患者，換用 Edarbyclor 40/12.5 mg 後，收縮壓/舒張壓還能再下降 13/6 mm Hg。使用 chlorthalidone 25 mg 但無法控制血壓的患者，換用 Edarbyclor 40/12.5 mg 後可再降低 10/7 mm Hg。

Edarbyclor 可隨餐或空腹服用 *[參閱臨床藥理學 (11.3)]*。

2.2 用藥前

使用 Edarbyclor 前應先矯正低血容問題，特別是腎功能不全或接受高劑量利尿劑治療的患者 *[參閱警語及注意事項 (5.2)]*。

2.3 使用說明

Edarbyclor 易受濕氣影響，請以原廠包裝調劑或儲存 Edarbyclor，以避免 Edarbyclor 接觸光線或濕氣。

3 劑型與劑量

Edarbyclor 以下列劑量供應：

- Edarbyclor 40/12.5 mg：淡紅色、圓形、雙凸膜衣錠，直徑約 9.7 mm，錠劑單側有「A/C」與「40/12.5」刻印。每顆錠劑內含 40 mg azilsartan medoxomil 與 12.5 mg of chlorthalidone。
- Edarbyclor 40/25 mg：亮紅色、圓形、雙凸膜衣錠，直徑約 9.7 mm，錠劑單側有「A/C」與「40/25」刻印。每顆錠劑內含 40 mg azilsartan medoxomil 與 25 mg of chlorthalidone。

4 禁忌症

Edarbyclor 禁用於無尿患者 *[參閱警語及注意事項 (5.3)]*。

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 m^2)。

對本藥品主成分或賦形劑過敏者。

全部孕期中之婦女。

5 警語及注意事項

5.1 胎兒毒性

Azilsartan medoxomil

作用於腎素–血管收縮素系統的藥物，使用於第二與第三孕期婦女會降低胎兒腎功能，提高胎兒與新生兒之罹病率與死亡率。造成羊水過少導致胎兒肺部發育不全與骨骼變形。可能的新生兒不良事件，包括顱骨發育不全、無尿、低血壓、腎衰竭與死亡。若發現懷孕，應儘速停用 EDARBYCLOR *[參閱警語及注意事項 (8.1)]*。

Chlorthalidone

Thiazide 類藥物可通過胎盤屏障，進入臍帶血。不良反應包括了新生兒黃疸與血小板減少。

5.2 低血容或低鹽患者之低血壓

腎素–血管收縮素系統活化之患者，例如低血容或低鹽患者 (例如：以高劑量利尿劑治療者)，開始接受 Edarbyclor 治療後可能出現低血壓症狀。此類患者可能不適合同時開始使用一種以上的藥物；因此應於使用 Edarbyclor 前先矯正血液容積。若發生低血壓，應將患者置於仰臥姿勢，並視需要給予生理食鹽水靜脈輸注。暫時性的低血壓反應，並非進一步治療之禁忌症，通常在血壓穩定後可繼續治療。

5.3 腎功能不全

Edarbyclor

需監測腎功能不全患者的腎功能。若腎功能不全顯著惡化，應考慮暫停或停用 Edarbyclor。

Azilsartan medoxomil

由於 Edarbyclor 會抑制腎素–血管收縮素系統，故可預期較敏感的個體在接受 Edarbyclor 治療後，腎功能易受到影響。在腎功能取決於腎素–血管收縮素系統之活性的患者身上 (例如：重度充血性心臟衰竭、腎動脈狹窄或血容不足者)，使用血管收縮素轉化酶抑制劑及血管收縮素受體阻斷劑治療，可能造成寡尿或漸進性氮血症，罕見情況下甚至導致急性腎衰竭與死亡。使用 Edarbyclor 的患者可能會產生相同結果 *[參閱藥物交互作用(7)、特殊族群的用法 (8.6) 與臨床藥理學 (11.3)]*。

在單側或雙側腎動脈狹窄的患者，使用 ACE 抑制劑的試驗裡，曾出現血清肌酸酐或血中尿素氮濃度升高的報告。雖然尚無單側或雙側腎動脈狹窄患者長期使用 azilsartan medoxomil 的經驗，但可預期類似的結果。

Chlorthalidone

可能會引發腎臟疾病患者的氮血症。若血中尿素氮升高，顯示腎功能不全惡化，應考慮暫停或停用利尿劑治療。

5.4 血清電解質不平衡

Thiazide 利尿劑能造成低血鈉症和低血鉀症。抑制 renin angiotensin system 的藥物會造成高血鉀症。低血鉀是使用 chlorthalidone 可能產生的劑量相關不良事件。併用毛地黃類藥物可能加重低血鉀不良反應。應定期監測血清電解質。

Edarbyclor 可減輕 chlorthalidone 造成的低血鉀。試驗基期時血鉀濃度正常的患者中，1.7% 使用 Edarbyclor 的患者，0.9% 使用 azilsartan medoxomil 的患者，13.4% 使用 chlorthalidone 的患者發生血鉀過低(低於 3.4 mmol/L)。

5.5 高尿酸血症

Chlorthalidone

使用 chlorthalidone 或其他 thiazide 類利尿劑可能會引發部份患者的高尿酸血症或痛風。

5.6 **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，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。

相較於使用單一作用藥物的治療，併用兩種 RAS 抑制劑對大部分病患而言並不會獲得任何額外的益處。一般而言，應避免併用 RAS 抑制劑。

6 不良反應

下列是使用 Edarbyclor、azilsartan medoxomil 或 chlorthalidone 及其類似藥物可能引發的不良反應，詳細內容請參閱仿單之警語及注意事項章節：

- 胎兒毒性 *[參閱警語及注意事項 (5.1)]*
- 低血容或低鹽患者之低血壓 *[參閱警語及注意事項 (5.2)]*
- 腎功能不全 *[參閱警語及注意事項 (5.3)]*
- 低血鉀 *[參閱警語及注意事項 (5.4)]*
- 高尿酸血症 *[參閱警語及注意事項 (5.5)]*

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗的執行條件差異很大，因此無法直接比較 2 種不同藥物在臨床試驗裡的不良反應發生率，而臨床試驗的結果也無法反映臨床實務所觀察到的不良反應發生率。

已針對 3900 位以上的高血壓患者，評估過 Edarbyclor 的安全性；超過 700 位患者接受治療至少 6 個月，280 人以上治療至少 1 年。不良反應多為輕微的暫時性反應。

8 週的因子設計試驗中，Edarbyclor 組發生率至少 2%，且大於 azilsartan medoxomil 或 chlorthalidone 組常見不良反應列於表 1。

表 1：Edarbyclor 組中發生率 ≥2%，且 > Azilsartan medoxomil 組或 Chlorthalidone 組的不良反應

編碼用辭	Azilsartan medoxomil 20、40、80 mg (N= 470 人)	Chlorthalidone 12.5、25 mg (N= 316 人)	Edarbyclor 40 / 12.5、40 / 25 mg (N= 302 人)
暈眩	1.7%	1.9%	8.9%
疲倦	0.6%	1.3%	2.0%

Edarbyclor 組中低血壓與暈厥之通報率分別為 1.7% 與 0.3%。

使用建議劑量之 Edarbyclor 的患者中，有 8.3% 因不良反應退出試驗，azilsartan medoxomil 組有 3.2%，chlorthalidone 組有 3.2%。Edarbyclor 組中最常造成停藥的原因為血清肌酸酐升高 (3.6%) 、暈眩 (2.3%) 與低血壓 (1%)。

表 2：依據不同劑量分組之常見的治療後不良反應 (TEAE; treatment-emergent adverse event) ：491CLD-302

	個案數 (%)				
	TAK-491	CLD		TAK-491CLD	
MedDRA Preferred Term	40 N=153	12.5 N=156	25 N=160	40/12.5 N=146	40/25 N=156
Any TEAE	75 (49.0)	82 (52.6)	92 (57.5)	83 (56.8)	106 (67.9)
血中 creatinine 上升	5 (3.3)	5 (3.2)	9 (5.6)	17 (11.6)	29 (18.6)
頭暈	7 (4.6)	6 (3.8)	5 (3.1)	20 (13.7)	21 (13.5)
頭痛	11 (7.2)	19 (12.2)	17 (10.6)	1 (0.7)	9 (5.8)
低血鉀	1 (0.7)	4 (2.6)	19 (11.9)	0	5 (3.2)
血中 CK 增加	7 (4.6)	6 (3.8)	7 (4.4)	3 (2.1)	10 (6.4)
血中尿酸增加	2 (1.3)	6 (3.8)	5 (3.1)	6 (4.1)	7 (4.5)
血中尿素增加	0	0	4 (2.5)	4 (2.7)	8 (5.1)
腹瀉	6 (3.9)	2 (1.3)	2 (1.3)	3 (2.1)	5 (3.2)
無力	0	3 (1.9)	3 (1.9)	2 (1.4)	6 (3.8)
鼻咽炎	7 (4.6)	6 (3.8)	4 (2.5)	2 (1.4)	7 (4.5)
上呼吸道感染	3 (2.0)	2 (1.3)	8 (5.0)	0	7 (4.5)
高尿酸症	0	3 (1.9)	3 (1.9)	4 (2.7)	3 (1.9)
血中鉀降低	0	5 (3.2)	4 (2.5)	0	3 (1.9)
便祕	2 (1.3)	5 (3.2)	3 (1.9)	2 (1.4)	2 (1.3)
肌肉痙攣	0	2 (1.3)	0	0	6 (3.8)
背痛	4 (2.6)	0	4 (2.5)	1 (0.7)	5 (3.2)
噁心	4 (2.6)	4 (2.6)	2 (1.3)	2 (1.4)	4 (2.6)
泌尿道感染	2 (1.3)	2 (1.3)	1 (0.6)	4 (2.7)	1 (0.6)

比較 azilsartan medoxomil 加 chlorthalidone 合併療法與 Edarbyclor 之 52 週開放標記試驗中，得到的不良反應資料，與雙盲活性藥物對照試驗所得的結果相似。

3 個雙盲、活性藥物對照之劑量調整試驗中，將 Edarbyclor 的劑量逐步調高，發現停藥與不良反應發生率低於使用固定劑量 (未逐步調高劑量) 之因子試驗 (factorial trial)。

表 3：依照不同治療分組之常見的治療後不良反應 (TEAE; treatment-emergent adverse event) (發生率 ≧2%)

	個案數 (%)	
	TAK-491CLD	OLM/HCTZ
Preferred Term	20/12.5→40/12.5→40/25 mg N=355	20/12.5→40/12.5→40/25 mg N=364
血中 creatinine 增加	66 (18.6)	34 (9.3)
頭暈	41 (11.5)	29 (8.0)
無力	33 (9.3)	16 (4.4)
頭痛	19 (5.4)	26 (7.1)
血中尿酸增加	19 (5.4)	12 (3.3)
血中肌酸激酶(creatine phosphokinase)增加	9 (2.5)	16 (4.4)
血中尿素增加	12 (3.4)	7 (1.9)
腹瀉	8 (2.3)	7 (1.9)
姿勢性頭暈	9 (2.5)	7 (1.9)
肌肉痙攣	10 (2.8)	7 (1.9)
低血壓	4 (1.1)	4 (1.1)
背痛	6 (1.7)	12 (3.3)
噁心	7 (2.0)	5 (1.4)
上呼吸道感染	8 (2.3)	7 (1.9)
咳嗽	9 (2.5)	3 (0.8)
末梢疼痛	7 (2.0)	2 (0.5)
鼻竇炎	8 (2.3)	6 (1.6)
關節痛	8 (2.3)	4 (1.1)
血糖上升	8 (2.3)	3 (0.8)
末梢水腫	7 (2.0)	7 (1.9)
高尿酸血症	7 (2.0)	1 (0.3)

Azilsartan medoxomil

臨床試驗裡共評估了 4814 位患者使用 azilsartan medoxomil 的安全性，劑量分別為 20、40 或 80 mg。包括 1704 位至少治療 6 個月的患者，其中 588 人治療至少 1 年。一般而言，不良反應皆屬輕微，與劑量無關，且在不同的年齡、性別和種族之間並無差異。

在超過 3300 人接受 azilsartan medoxomil 治療之對照試驗裡，可能與治療有關、發生率 ≥0.3% 且高於安慰劑的其他不良反應，列舉如下：

*胃腸道障礙：*腹瀉、噁心

*全身性異常及給藥部位狀況：*虛弱、疲倦

*肌肉骨骼與結締組織疾病：*肌肉痙攣

*神經系統障礙：*暈眩、姿勢性暈眩

*呼吸道、胸部與縱膈異常：*咳嗽

Chlorthalidone

Chlorthalidone 臨床試驗中，曾觀察到下列不良反應：皮疹、頭痛、暈眩、胃腸道不適、尿酸與膽固醇升高。

Edarbyclor 之臨床實驗室檢驗結果

在因子設計試驗 (factorial design trial) 中，使用 Edarbyclor 建議劑量時，標準實驗室檢驗參數發生臨床顯著的變化並不常見。

腎功能參數：

血中肌酸酐升高是 ARB 與 ACE 抑制劑等腎素–血管收縮素–醛固酮系統 (RAAS) 阻斷劑已知的藥理作用，且與血壓降低的程度有關。使用建議劑量之 Edarbyclor，肌酸酐連續升高至 ≥50% 試驗基期數值，且 >ULN 之發生率為 2.0%，azilsartan medoxomil 與 chlorthalidone 的發生率則分別為 0.4% 與 0.3%。肌酸酐升高通常為暫時性反應，或非進展性的可逆反應，且與較高的血壓降幅有關。

觀察到 Edarbyclor 組的血中尿素氮 (BUN) 平均值 (5.3 mg/dL) 高於 azilsartan medoxomil 組 (1.5 mg/dL) 與 chlorthalidone 組 (2.5 mg/dL)。

6.2 上市後使用經驗

下列不良反應已於 EDARBYCLOR 的上市後使用經驗中辨認出來。由於這些反應是來自於未確定樣本大小之群體的自發性通報，因此必然無法可靠地評估他們的頻率或確立藥物暴露的因果關係。

- 噁心(Nausea)
- 暈厥(Syncope)
- 意識喪失(Loss of consciousness)
- 紅疹 (Rash)
- 搔癢症 (Pruritus)
- 血管性水腫 (Angioedema)

7 藥物交互作用

Edarbyclor

同時投予 azilsartan medoxomil 與 chlorthalidone 時，並不會互相改變其藥物動力學。

未曾進行過 Edarbyclor 與其他藥物之交互作用試驗，但先前曾有 azilsartan medoxomil 與 chlorthalidone 的試驗。

Azilsartan medoxomil

在 azilsartan medoxomil 或 azilsartan 併用 amlodipine、制酸劑、chlorthalidone、digoxin、fluconazole、glyburide、ketoconazole、metformin、pioglitazone 與 warfarin 之試驗裡，並未發現臨床上顯著之藥物交互作用。因此，azilsartan medoxomil 可能與這些藥物併用。

非類固醇抗發炎藥物 (non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)，包含選擇性 Cyclooxygenase-2 抑制劑 (COX-2 抑制劑)

老年患者、低血容 (volume-depleted；包含接受利尿劑治療者) 或腎功能不全者，併用 NSAIDs (包含選擇性 COX-2 抑制劑) 與血管收縮素 II 受體拮抗劑 (包含 azilsartan)，可能導致腎功能惡化，包含可能造成急性腎衰竭。這些作用通常可逆。併用 Edarbyclor 與 NSAID 之患者，應定期監測其腎功能。

NSAID 類藥物可能會降低 Edarbyclor 的降壓效果，包括選擇性 COX-2 抑制劑。

雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統 (Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)

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。

Chlorthalidone

利尿劑 (例如 chlorthalidone) 會降低鋰鹽的腎臟廓清率，會提高鋰鹽中毒的風險。與 Edarbyclor 併用時應考慮監測鋰鹽濃度。

鋰鹽(Lithium)

在併用鋰鹽及 angiotensin II receptor agonists 期間，曾經通報過血清中鋰鋰子濃度增加和鋰中毒的情形。併用期間應監測血清中鋰離子濃度。

8 特殊族群的用法

8.1 孕婦

懷孕用藥安全分類 D

影響腎素–血管收縮素系統的藥物，使用於第二與第三孕期婦女會降低胎兒腎功能，提高胎兒與新生兒之罹病率與死亡率。造成羊水過少導致胎兒肺部發育不全與骨骼變形。可能的新生兒不良反應，包括顱骨發育不全、無尿、低血壓、腎衰竭與死亡。若發現懷孕，應儘速停用 Edarbyclor。這些不良結果通常與在第二與第三孕期使用此類藥物有關。多數針對第一孕期暴露於降血壓藥物與胎兒異常之流行病學研究，並未發現影響腎素–血管收縮素系統之藥物和其他降血壓藥物的差異。懷孕期間，適當控制母親血壓，對於改善母子的臨床結果都非常重要。

在極罕見的情況下，若患者除了影響腎素–血管收縮素系統的藥物之外，沒有其他選擇時，應將胎兒承受的風險告知母親。需定期以超音波檢查評估羊膜內的環境。若發現羊水過少，除非藥物可挽救母親的性命，否則應停用 Edarbyclor。可根據懷孕週數進行胎兒檢測。然而，患者與醫師必須瞭解，可能會在胎兒遭受不可逆的傷害後才出現羊水過少。若嬰兒於 *子宮中* 曾曝露於 Edarbyclor，應密切監測是否有低血壓、寡尿或高血鈉 *[參閱特殊族群的用法 (8.4)]*。

8.3 哺乳婦女

目前尚不清楚 azilsartan 是否會排入母乳，但有少量 azilsartan 會進入哺乳大鼠的乳汁中，且類 thiazide 利尿劑會分泌至母乳中。由於對受乳嬰兒可能產生不良反應，故應考量藥物對母親的必要性，再決定停止授乳或停用藥物。

8.4 兒科患者

Edarbyclor 使用於 18 歲以下兒科患者的安全性及療效尚未確立。

於 *子宮中* 曾曝露於 Edarbyclor 的新生兒：

若發生寡尿或低血壓，應針對血壓與腎功能進行支持治療。可能需要進行交換輸血或血液透析。

8.5 老年患者

Edarbyclor

老年患者不需調整 Edarbyclor 劑量。Edarbyclor 臨床試驗的所有患者當中，24% 為 65 歲以上老年患者；5.7% 為 75 歲以上。老年患者的安全性或療效，與年輕患者並無整體差異，但不排除有些老年患者比較敏感 *[參閱臨床藥理學 (11.3)]*。

8.6 腎功能不全

Edarbyclor

尚未建立 Edarbyclor 用於嚴重腎功能不全 (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) 患者的安全性與療效，不建議使用於重度腎功能不全之病患，末期腎臟病 (ESRD) 患者不建議使用。輕度 (eGFR 60-90 mL/min/1.73 m^2) 或中度 (eGFR 30-60 mL/min/1.73 m^2) 腎功能不全患者應謹慎使用，並定期監測腎功能。

Chlorthalidone

Chlorthalidone 可能引起氮血症。

8.7 肝功能不全

Azilsartan medoxomil

輕度或中度肝功能不全患者使用azilsartan medoxomil的經驗有限，建議應謹慎使用，密切監測。Azilsartan medoxomil與本藥品皆尚未於嚴重肝功能不全患者進行試驗，故本藥品不建議使用於嚴重肝功能不全之患者 *[參閱臨床藥理學 (11.3)]*。

Chlorthalidone

對於肝功能不全或有進行性肝臟疾病的患者，體液或電解質平衡的輕微改變可能會促使肝昏迷發生。

9 服藥過量

有關人類服藥過量的資料十分有限。

Azilsartan medoxomil

有關人類服藥過量的資料十分有限。在健康受試者的對照臨床試驗裡，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。劑量過量時，應根據患者的臨床狀況，給予適當的支持性治療。Azilsartan 無法經由血液透析排除。

Chlorthalidone

藥物過量之症狀包括噁心、虛弱、暈眩、電解質不平衡。小鼠與大鼠之口服 LD50 大於每公斤體重 25,000 mg。尚未建立人類的最小致死劑量 (MLD)。並無特定的解毒劑，但建議進行洗胃後給予支持性治療。有需要時可靜脈輸注含鉀之葡萄糖–生理食鹽水，需小心投予。

10 說明

Edarbyclor 為內含 azilsartan medoxomil (ARB；鉀鹽形式) 與 chlorthalidone (類 thiazide 利尿劑) 的複方產品。

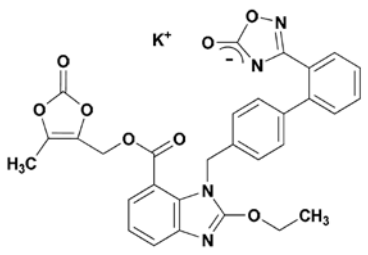
Azilsartan medoxomil 為前驅藥物，在胃腸道吸收過程中水解成azilsartan。Azilsartan 是選擇性 AT_1 型血管收縮素 II 受體拮抗劑。Chlorthalidone 為 monosulfamyl 類 thiazide 利尿劑，和 thiazide 類利尿劑相異之處為缺乏 benzothiadiazine 結構。

Azilsartan medoxomil 的鉀鹽，azilsartan kamedoxomil，其化學結構為(5-Methyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)methyl 2-ethoxy-1-{[2'-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4- yl]methyl}-1*H*-benzimidazole-7-carboxylate 單鉀鹽。實驗式為 $C_{30}H_{23}KN_4O_8$。

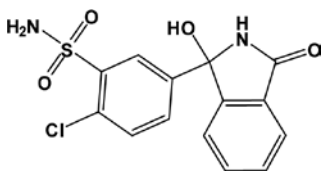
Chlorthalidone 之化學結構為 2-chloro-5(1-hydroxy-3-oxo-1- isoindolinyl) benzenesulfonamide。實驗式為

$C_{14}H_{11}ClN_2O_4S$。

Azilsartan medoxomil 之結構式為：



Chlorthalidone 之結構式為：



Azilsartan kamedoxomil 為白色至接近白色之粉末，分子量為 606.62。幾乎不溶於水，易溶於甲醇。

Chlorthalidone 為白色至淡黃色粉末，分子量為 338.76。Chlorthalidone 幾乎不溶於水、乙醚與氯仿；可溶於甲醇；極微溶於乙醇。

Edarbyclor 為口服錠劑產品。錠劑有特殊氣味。每顆 Edarbyclor 錠劑含有 42.68 mg azilsartan kamedoxomil，相當於 azilsartan medoxomil 40 mg 加上 12.5 或 25 mg chlorthalidone。每顆 Edarbyclor 錠劑亦含有下列無活性賦型劑：甘露醇、微晶纖維素、反丁烯二酸、氫氧化鈉、羥丙基纖維素、crospovidone、硬脂酸鎂、羥丙甲纖維素 2910、滑石、二氧化鈦、氧化鐵紅、聚乙二醇 8000、印刷油墨灰色 F1。

11 臨床藥理學

11.1 作用機轉

Edarbyclor 之活性成份針對兩種不同的血壓調節機轉。

Azilsartan medoxomil

血管收縮素 I 經血管收縮素轉化酶（ACE，激酶 II）作用而轉化為血管收縮素 II。血管收縮素 II 是腎素–血管收縮素系統中最主要的升壓劑，其作用包含血管收縮、刺激醛固酮的合成和釋放、刺激心臟，以及鈉在腎臟的再吸收。Azilsartan medoxomil是口服前驅藥物於吸收過程中經酯解酶快速轉化成活性代謝物azilsartan，藉由選擇性阻斷血管收縮素 II 與 AT_1 受體在許多組織之結合，例如血管平滑肌與腎上腺，azilsartan 可阻斷血管收縮素 II 的血管收縮與醛固酮分泌作用。因此，其作用與血管收縮素 II 之合成途徑無關。

許多組織亦可發現 AT_2 受體，但其與心血管恆定狀態並無已知的關聯性。Azilsartan 對 AT_1 受體之親和性約為 AT_2 受體之 10,000 倍。

使用 ACE 抑制劑阻斷腎素–血管收縮素系統，以抑制血管收縮素 II 由血管收縮素 I 之生合成，已廣泛用於高血壓之治療。ACE 抑制劑亦會抑制由 ACE 催化之 bradykinin 降解反應。由於 azilsartan 不會抑制 ACE（激酶 II），故不會影響 bradykinin 之濃度。尚不清楚此差異是否具臨床重要性。Azilsartan 不會結合或阻斷其他已知重要的心血管調節受體或離子通道。

阻斷血管收縮素 II 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 對血壓的作用。

Chlorthalidone

Chlorthalidone 藉由促進鈉與氯的分泌產生利尿作用，作用部位為遠端腎小管（早期旋回部分），抑制氯化鈉再吸收（通過拮抗鈉離子-氯離子共轉運體）並促進鈣離子再吸收（機轉未知）。增加了鈉離子和水進入到皮層收集小管和/或增加了流速而導致鉀離子和氫離子的分泌和排出。Chlorthalidone 的利尿作用可降低胞外體液容積、血漿容積、心搏出、可交換鈉總量、腎絲球過濾率與腎臟血漿流通。雖然目前尚未完全明白 chlorthalidone 與相關藥物的作用機轉，但其降壓效果應主要來自降低鈉與水量。

11.2 藥物效用學

Edarbyclor

證據顯示 Edarbyclor 錠劑可有效降低血壓。Azilsartan medoxomil 與 chlorthalidone 都可藉由降低周邊阻力降低血壓，但彼此的作用機轉互補。

Azilsartan medoxomil

Azilsartan 可抑制血管收縮素 II 輸注的升壓作用，且與劑量有關。單次給予相當於 32 mg azilsartan medoxomil 的 azilsartan 劑量，在高峰時可抑制升壓作用大約 90% 的效果，24 小時時大約 60%。在健康受試者給予單次與多次 azilsartan medoxomil 後，血管收縮素 I 與 II 之血漿濃度與血漿腎素活性增加，醛固酮血漿濃度則減少；並未觀察到其對鉀或鈉之血清濃度出現任何臨床上的顯著影響。

Chlorthalidone

服用 chlorthalidone 約 2.6 小時後產生利尿作用，可持續 72 小時。

11.3 藥物動力學

Edarbyclor

口服 Edarbyclor 後，azilsartan 與 chlorthalidone 的最高血中濃度分別出現在第 3 與第 1 小時。單獨投予 azilsartan 或與 chlorthalidone 併用，其吸收速率（C_{max} 與 T_{max}）與程度 (AUC) 皆相似。單獨投予 chlorthalidone 或與 azilsartan medoxomil 併用，其吸收程度 (AUC) 相似；但 Edarbyclor 中的 chlorthalidone C_{max} 增加 45%-47%。食物對於接下來服用Edarbyclor的azilsartan或chlorthalidone生體利用率沒有顯著影響。

Azilsartan medoxomil

*吸收：*Azilsartan medoxomil是口服前驅藥物於吸收過程中經酯解酶快速轉化成活性代謝物 azilsartan。Azilsartan medoxomil 口服給藥之後，在血漿中無法測得。Azilsartan medoxomil 在 20 mg 至 320 mg 之劑量範圍內，單次或多次給藥後，azilsartan 之劑量與曝露量比例關係已確立。

給予 azilsartan medoxomil 之後，azilsartan 的絕對生體利用率估計值大約為 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 的生體利用率。

分佈

*Azilsartan medoxomil：*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。即使在遠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。

在大鼠，僅有極少量的 azilsartan 相關放射活性可通過血腦屏障。Azilsartan 會穿過懷孕大鼠之胎盤，到達胎兒體內。

*Chlorthalidone：*在全血中，chlorthalidone 主要與紅血球中的碳酸酐酶結合。在血漿中，約有 75% 的 chlorthalidone 會與血漿蛋白結合，58% 藥物與白蛋白結合。Chlorthalidone可穿過胎盤障壁(placental barrier)和進入母乳。當母親每天用 50mg chlorthalidone治療之前和之後，胎兒全血中chlorthalidone的濃度約為母親血液中的 15%。羊水和母乳中的chlorthalidone濃度約為母親血液中的 4%。

代謝與排除：

*Azilsartan medoxomil：*azilsartan medoxomil單獨服用或與chlorthalidone併用自血漿中排除之半衰期為 11-13 小時。Azilsartan 有 2 種主要代謝物。血漿內的主要代謝物是經由 *O*-去烷基反應形成，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曝露量，分別約為 azilsartan 的 50% 與不到 1%。M-I 與 M-II 並不具有 azilsartan medoxomil 之藥理活性。Azilsartan medoxomil 主要藉由 CYP2C9 代謝。

口服一劑 ^{14}C 標記之 azilsartan medoxomil 後，大約 55% 的放射活性排入糞便，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。

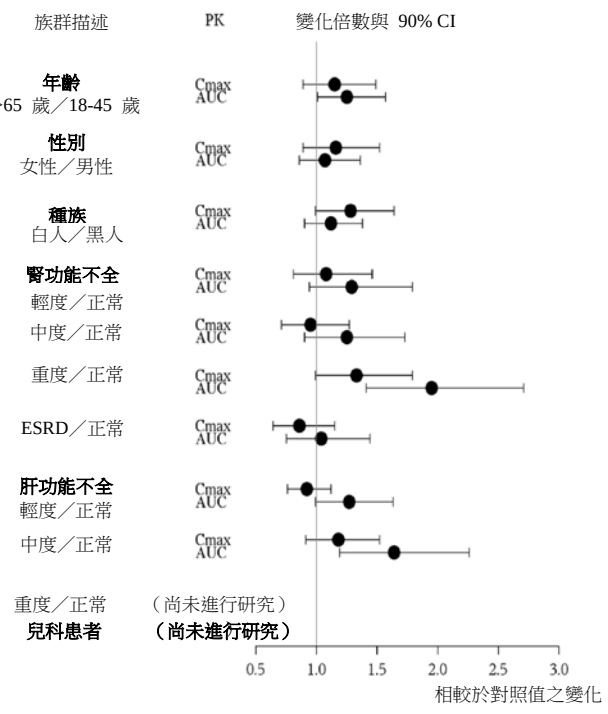
*Chlorthalidone：*Chlorthalidone單獨服用或與azilsartan medoxomil併用自血漿中排除之半衰期為 42-45 小時，重複劑量下排除之半衰期不會改變。主要經吸收chlorthalidone的量以 46-70mL/min腎除清速率經由腎臟排泄。相比之下，肝臟與膽的排除物質於代謝與排除中扮演著次要角色。約 60%-70% 之chlorthalidone於 120 小時內經由尿和糞便排除，大部分是原型藥物。

特殊族群

*Azilsartan medoxomil：*在單次及多次劑量試驗裡，研究了人口統計與功能因素對 azilsartan 藥動學的影響。圖 1 列出各因素對 azilsartan 藥動學參數之影響程度，以相對於對照值之比值表示（試驗值 / 對照值）。

含azilsartan medoxomil成分之單方藥品（例如：易得平®錠）使用在特殊族群時的用法用量建議，請參閱我國核准藥品易得平®錠之仿單。

圖 1：內在因素對 azilsartan 藥物動力學之影響



12 非臨床毒物學

12.1 致癌、致突變、生育力受損

尚未進行過併用 azilsartan medoxomil 與 chlorthalidone 或單獨 chlorthalidone 的致癌性、致突變性或生育力試驗。然而，曾針對 azilsartan medoxomil、azilsartan 和 M-II 單獨進行過上述試驗。

Azilsartan medoxomil

*致癌作用：*在為期 26 週的基因轉殖 (Tg.rasH2) 小鼠與 2 年的大鼠試驗裡，並未發現 azilsartan medoxomil 具致癌性。測試的最高劑量（小鼠 450 mg azilsartan medoxomil/kg/day，大鼠 600 mg azilsartan medoxomil/kg/day）所產生的 azilsartan 曝露量，分別為人類接受最高建議人類劑量 (MRHD, 80 mg azilsartan medoxomil/day) 後，平均 azilsartan 曝露量的 12 倍（小鼠）與 27 倍（大鼠）。在為期 26 週的 Tg.rasH2 小鼠與 2 年的大鼠試驗裡，並未發現 M-II 具致癌性。測試的最高劑量（大約為 8000 mg M-II/kg/day〔雄性小鼠〕、11,000 mg M-II/kg/day〔雌性小鼠〕、1000 mg M-II/kg/day〔雄性大鼠〕、高達 3000 mg M-II/kg/day〔雌性大鼠〕）所產生的 M-II 曝露量，平均而言，分別約為人類接受 MRHD 後平均 M-II 曝露量的 30 倍（小鼠）與 7 倍（大鼠）。

*導致突變：*Chlorthalidone在非細胞毒性濃度下不具突變的潛力，認為不會對人類造成致突變危險。

中國倉鼠的肺細胞基因學檢測，證實 azilsartan medoxomil、azilsartan 與 M-II 會引起染色體結構上的畸變。此檢測裡，未經過代謝活化的前驅藥物 azilsartan medoxomil，會引起染色體結構上的畸變。活性成分 azilsartan 在此檢測中亦會引起畸變，不論是否經過代謝活化。未經過代謝活化的主要人體代謝物 M-II，在此 24 小時檢測亦會引發畸變。

在使用 *Salmonella typhimurium* 與 *大腸桿菌* 進行的 Ames 逆突變檢測、*體外* (*in vitro*) 中國倉鼠卵細胞正突變檢測、*體外* (*in vitro*) 小鼠淋巴瘤 (tk) 基因突變檢測、*離體* (*ex vivo*) 非計畫性 DNA 合成檢測，與小鼠及／或大鼠的 *體內* (*in vivo*) 骨髓細胞微核檢測，皆顯示 azilsartan medoxomil、azilsartan 與 M-II 不具基因毒性。

*損害生育能力：*高達 100mg/kg Chlorthalidone之劑量對大鼠的生育力無影響。

高達 1000 mg azilsartan medoxomil/kg/day〔6000 mg/m²（以 mg/m² 單位來看，大約為 MRHD 80 mg azilsartan medoxomil/60 kg 之 122 倍）〕之口服劑量，對雄性或雌性大鼠的生育力並無影響。高達 3000 mg M-II/kg/day 之劑量，對大鼠的生育力亦無影響。

12.2 動物毒理學及 / 或藥理學

Edarbyclor

重複劑量毒性試驗

Azilsartan medoxomil 與 chlorthalidone 單一療法的安全性資料已分別建立完成。曾於大鼠進行 13 週的重複劑量毒性試驗，以研究 Edarbyclor 的毒理資料。試驗結果顯示同時投予 azilsartan medoxomil、M-II 與 chlorthalidone，會增加 chlorthalidone 的曝露量。同時投予 azilsartan medoxomil、M-II 與 chlorthalidone 會增加藥理作用引起的毒性，包括抑制公大鼠的體重增長與降低進食量，提高雌雄鼠的血液尿素氮。除了這些結果以外，試驗並未發現任何毒理協同作用。

大鼠的胚胎–胎兒發育試驗中，併用對母體有毒性之劑量的 azilsartan medoxomil、M-II 與 chlorthalidone，並未發現對其子代之致畸胎性或提高胎兒死亡率。

Azilsartan medoxomil

*生殖毒理學：*在分娩期與出生後大鼠發育試驗裡，依 mg/m² 計算，給予懷孕與哺乳大鼠 1.2 倍 MRHD 之 azilsartan medoxomil，結果發現，對幼鼠存活力有不良影響、延緩了門齒萌發，並造成腎盂擴張伴隨有腎盂積水。生殖毒性試驗顯示，給予懷孕大鼠高達 1000 mg azilsartan medoxomil/kg/day（依 mg/m² 計算，約為 122 倍 MRHD）或懷孕兔子高達 50 mg azilsartan medoxomil/kg/day（依 mg/m² 計算，約為 12 倍 MRHD）的口服劑量下，azilsartan medoxomil 不具致畸胎作用。在高達 3000 mg M-II/kg/day 之劑量下，M-II 對大鼠或兔子亦不具致畸胎作用。Azilsartan 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。

Chlorthalidone

*生殖毒理學：*曾以大鼠與兔子進行劑量高達人類劑量 420 倍之生殖力試驗，並未發現造成胎兒傷害的證據。Thiazide 類藥物可通過胎盤屏障，進入臍帶血。

*藥理學：*動物的生化試驗可提供 chlorthalidone 之藥效較長的解釋。由於其水溶性低，故胃腸道吸收慢。進入肝臟後，部份藥物會進入全身循環中，其餘分泌至膽汁，之後再被吸收。藥物在全身循環中廣泛分佈至組織，但吸收濃度最高的部位是腎臟，出現在服藥 72 小時後，遠超過消失於其他組織中的時間。藥物以原型藥物由尿液中排除。

13 臨床試驗

一項為期 8 週，活性藥物對照之因子臨床試驗，比較使用 Edarbyclor 和 azilsartan medoxomil 或 chlorthalidone 單一療法達到血壓控制目標的可能性。

圖 2.a ~ 2.d 為使用 Edarbyclor 40/25 mg 錠劑 8 週後，不同基準點收縮壓與舒張壓達到臨床收縮壓與舒張壓控制目標的預估可能性。以邏輯性迴歸模型估計各組的曲線，越接近尾端差異越大。

圖 2.a 第 8 週時達到收縮壓控制 <140 mmHg 的可能性

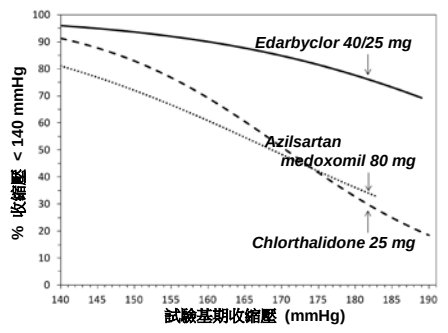


圖 2.b 第 8 週時達到收縮壓控制 <130 mmHg 的可能性

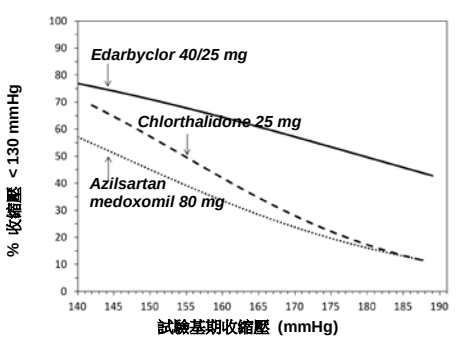


圖 2.c 第 8 週時達到舒張壓控制 <90 mmHg 的可能性

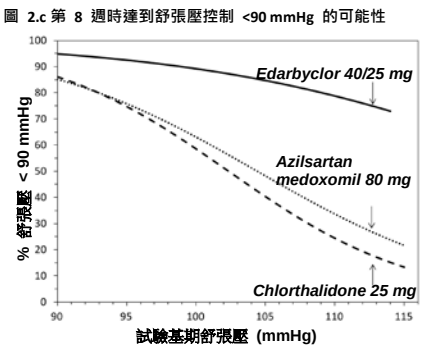
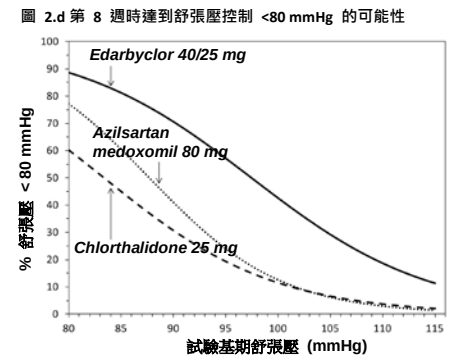


圖 2.d 第 8 週時達到舒張壓控制 <80 mmHg 的可能性



舉例來說，試驗基期血壓為 170/105 mm Hg 的患者，使用 azilsartan medoxomil 80 mg 有 48% 的機率達成 <140 mm Hg（收縮壓）的目標，有 48% 的機率達成 <90 mm Hg（舒張壓）的目標。使用 chlorthalidone 25 mg 達到相同目標的機率約為 51%（收縮壓）和 40%（舒張壓）。使用 Edarbyclor 40/25 mg 時，機率上升至 85%（收縮壓）和 85%（舒張壓）。

共計 5 項的隨機分配對照試驗已證實 Edarbyclor 的降壓效果，其中有 4 項為雙盲活性藥物對照試驗，有 1 項為開放標記活性藥物對照試驗。這些試驗的研究期間自 8 週至 12 個月不等，研究劑量則為每天一次、每次 20/12.5 mg 至 80/25 mg。共納入 5310 位中度或重度高血壓患者（3082 位給予 Edarbyclor、2228 位給予活性比較藥物）。整體而言，接受隨機分配的患者平均年齡為 57 歲，其中 52% 為男性，72% 為白人，21% 為黑人，15% 有糖尿病，70% 中至重度腎功能不全，平均 BMI 為 31.6 kg/m²。

一項為期 8 週之多中心、隨機分配、雙盲、活性藥物對照、平行分組之因子試驗，針對中至重度高血壓患者進行，比較 Edarbyclor 和個別成份單一療法對血壓的療效。共有 1714 位患者接受隨機分配至 11 個積極治療組的其中之一，試驗基期收縮壓介於 160 至 190 mm Hg（平均 165 mm Hg），試驗基期舒張壓 <119 mm Hg（平均 95 mm Hg）。

6 個併用 azilsartan medoxomil 20、40 或 80 mg 與 chlorthalidone 12.5 或 25 mg 的組別，相較於使用個別成份的單一療法，以活動式血壓監測器 (ABPM)（表 4）或臨床測量（表 5）於藥物濃度波谷測得之收縮壓與舒張壓都有顯著降低。臨床血壓降幅大於 ABPM 測得的結果，因為前者具有無法直接測量的安慰劑效應。Edarbyclor 大部分的降壓效果會在給藥後 1～2 週內出現。降壓效果可維持整個 24 小時的給藥間隔（圖 3）。

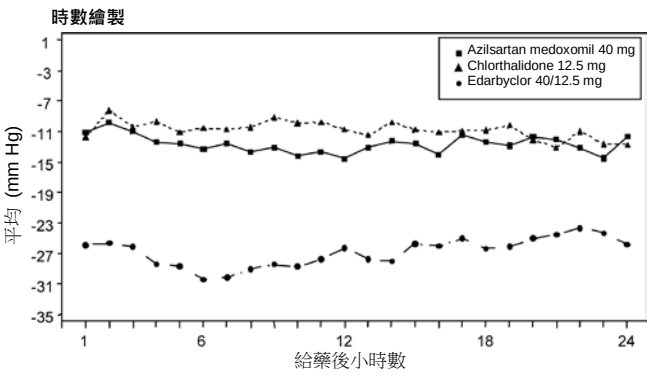
表 4：第 8 週時，於藥物濃度波谷（給藥後 22～24 小時）以 ABPM 測得之收縮壓 / 舒張壓 (mm Hg) 相較於試驗基期的平均變化：合併療法與單一療法之對照

Chlorthalidone，mg	Azilsartan Medoxomil，mg			
	0	20	40	80
0	不適用	-12 / -8	-13 / -7	-15 / -9
12.5	-13 / -7	-23 / -13	-24 / -14	-26 / -17
25	-16 / -8	-26 / -15	-30 / -17	-28 / -16

表 5：第 8 週之臨床收縮壓 / 舒張壓 (mm Hg) 相較於試驗基期的平均變化：合併療法與單一療法之對照

Chlorthalidone，mg	Azilsartan Medoxomil，mg			
	0	20	40	80
0	不適用	-20 / -7	-23 / -9	-24 / -10
12.5	-21 / -7	-34 / -14	-37 / -16	-37 / -17
25	-27 / -9	-37 / - 16	-40 / -17	-40 / -19

圖 3：第 8 週之活動式收縮壓測量結果 (mm Hg) 相較於試驗基期的平均變化，依治療方式與給藥後小時數繪製



無論使用者年齡、性別或種族，Edarbyclor 都可有效降低血壓。

Edarbyclor 可有效治療黑人患者（該族群之腎素通常較低）。

一項為期 12 週的雙盲強制劑量調整試驗中，Edarbyclor 40/25 mg 用於中至重度高血壓患者，降低收縮壓的效果顯著優於 olmesartan medoxomil – hydrochlorothiazide (OLM/HCTZ) 40/25 mg (P<0.001)（表 6）。試驗中所有子群體都觀察到相似的結果，包括不同年齡、性別或種族的患者。

表 6：第 12 週之收縮壓 / 舒張壓 (mm Hg) 的平均變化

	Edarbyclor 40/25 mg N= 355 人	OLM/HCTZ 40/25 mg N= 364 人
臨床（試驗基期平均值 165/96 mm Hg）	-43 / -19	-37 / -16
ABPM 於波谷測得之數值（22～24 小時）（試驗基期平均值 153/92 mm Hg）	-33 / -20	-26 / -16

ABPM 的測量結果發現 Edarbyclor 在 24 小時給藥區間內，每一個小時的降壓效果都優於 OLM/HCTZ。

心血管結果

目前尚無試驗顯示 Edarbyclor 可降低高血壓患者之心血管風險；但 chlorthalidone 與至少有一種藥理作用與 azilsartan medoxomil 類似之藥物的試驗則已證實有這類好處。

14 供應的劑型 / 儲存與處理

Edarbyclor 劑型為固定劑量複方錠劑，為圓形雙凸膜衣錠，直徑 9.7 mm。

劑量	顏色	刻印
40/12.5 mg	淡紅色	A/C 40/12.5
40/25 mg	亮紅色	A/C 40/25

應儲存於 25°C 下。避免潮濕及光照。請勿重新包裝。以原容器調劑與儲存。

15 患者諮詢資訊

告知患者漏服藥品時應於同一天內補服，不可於隔天服用兩倍劑量。

孕婦

告知育齡女性患者懷孕期間暴露於 Edarbyclor 可能產生的後果。與預計懷孕的婦女討論治療選項。告知患者一旦懷孕需儘速通知醫師。

有症狀之低血壓

建議患者頭暈時應通報。建議患者若發生昏厥情況，應請人打電話通知醫師或尋求醫療協助，並停用 Edarbyclor。

告知患者大量出汗、嘔吐或腹瀉造成的脫水，會造成血壓過度下降。告知患者若有上述症狀應諮詢醫療人員。

腎功能不全

告知腎功能不全患者服用 Edarbyclor 期間應定期接受血液檢查，以檢測腎功能。

痛風

要求患者通報痛風症狀。

製造廠（For Bulk Tablets）：Takeda Pharmaceutical Company Limited (Osaka plant)
廠　址：17-85, Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan
製造廠（For Primary Package, Blistering）：AndersonBrecon Inc.
廠　址：4545 Assembly Drive, Rockford IL 61109, USA
包裝廠（For Secondary Package）：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：臺北市信義區松高路 1 號 17 樓
電　話：0800-008999

USPI: 2016/10