

康必舒錠 8 毫克 Candis Tablets 8 mg

【成分】
每錠中含有
Candesartan Cilexetil.....8 mg

【適應症】
本態性高血壓。
治療左心室射血分率≤40%之心臟衰竭病患，作為血管加壓素轉換酶抑制劑(ACE-inhibitors)的輔助療法，或使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
本品口服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（肌酸酐廓清率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，1天1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
Candesartan 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、或輕度至中度肝功能不全者，均不需調整初劑量。
合併療法
Candesartan 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)、乙型阻斷劑(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
本品口服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。
【禁忌】（依文獻記載）

・對Candesartan Cilexetil或任何賦形劑成分過敏者。
・孕婦及授乳婦（參見【懷孕及授乳】）。
・嚴重肝功能不全者或膽汁鬱滯者。

・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<60ml/min/1.73m²)。

【注意事項／警語】（依文獻記載）
(1) 腎功能不全
Candesartan 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。

心臟梗塞或中風。
(12) 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。

Candesartan 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（肌酸酐廓清率Clcreatinine < 15 mL/min）之臨床使用經驗有限。對於這些病患，Candesartan 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 Candesartan 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>265 μmol/L (>3 mg/dL) 的病患。

(2) **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，尤其是腎功能異常及高血鉀症（參見【副作用】）。應小心地定期監測接受這種治療的病患。

(3) **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，Candesartan 應視血壓的變化逐次調整劑量。

(4) **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(A II RAs)，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。

(5) **腎移植**
對腎移植者，並無臨床使用經驗。

(6) **低血壓**
以 Candesartan 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。

(7) **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。

(8) **主動脈瓣、僧帽瓣狹窄（及阻塞性肥厚性心肌病變）**
如其血管擴張劑，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。

(9) **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 Candesartan 不建議使用。

(10) **高血鉀症**
基於其他作用於 RAAS 的藥物之臨床使用經驗，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。Candesartan 治療的心衰竭病患，可能發生高血鉀症。因此在 Candesartan 治療期間，建議定期監測血鉀值，特別是當與 ACE 抑制劑或保鉀利尿劑（如 spironolactone）併用時。

(11) **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疾病包括腎動脈狹窄），以其他會影響此系統的藥物治療時，曾有急性低血壓、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 Candesartan 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

心臟梗塞或中風。
(12) 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。

不論是其他的降血壓藥品或治療其他適應症的處方都有可能增加 Candesartan 的降壓情形。Candesartan 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 lactose deficiency) 或葡萄糖-半乳糖吸收異常，不應服用本藥。

懷孕

懷孕期間應避免使用 angiotensin II 接受體拮抗劑(A II RAs)藥品。除非繼續使用 A II RA 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 A II RA 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【懷孕及授乳】）。

當藥品直接作用在懷孕婦女的 RASS 系統時，會導致胎兒及新生兒的傷害及死亡。全球已有多例關於 ACEI 的文獻報導。上市後經驗顯示，懷孕婦女使用 Candesartan 會導致胎兒及新生兒的毒性。因此，一旦發現懷孕，應立即停止使用 Candesartan。在懷孕第二期及第三期，藥品會直接作用在 RAS 系統並造成新生兒及胎兒的傷害，包括低血壓、胎兒顱骨發育不全、無尿、可逆或不可逆的腎衰竭及死亡。也有羊水過少的相關報告，可能與胎兒腎功能下降有關。羊水過少可能會造四肢攣縮，顱顏發育不全及肺部發育不良。

也有早產、胎兒子宮內死亡及開放性動脈導管的報告，即使無法證明與暴露於藥品中相關。

未發現懷孕初期藥物在子宮內的不良反應。但應告知母親在懷孕初期，其胚胎及胎兒就會暴露在 angiotensin II 接受體拮抗劑中。一旦懷孕，應立即停止使用 Candesartan。

很少（可能少於1/1000孕婦），沒有 RAS 系統可以替代的藥品。因此，在這些罕見的情況下，母親應告知其潛在的危險並以超音波評估羊膜腔內的環境。如觀察到羊水過少情形，應停止使用 Candesartan，除非為拯救母親的生命。依妊娠的周數決定是否執行收縮壓力測試(CST)，無壓力試驗(NST)或生物物理分析(BPP)。患者和醫生應了解，除非胎兒遭受不可逆的損傷，否則通常不會出現羊水過少的情形。

嬰兒在子宮內曾暴露於 angiotensin II 受體拮抗劑，應密切觀察是否有低血壓、少尿和高血鉀的情形。如果少尿時，應注意對於血壓和腎臟血流的灌注。可能還需要透過換血或血液透析來處理低血壓和/或腎功能不良的情形。給予妊娠後期的孕鼠及哺乳期的大鼠口服劑量≥ 10毫克的 Candesartan cilexetil/ 公斤 / 天，發現會降低後代的生存率及增加腎積水的發生率。大鼠 10 毫克 / 每天 / 公斤的 2.8 倍大約為人體每天的最大建議劑量 (MRHD)32 毫克 /m²（假設人體體重為 50 公斤）。給予懷孕孕免子口服 Candesartan cilexetil 3 毫克 / 公斤 / 天 (約 1.7 倍的 MRHD 基礎 mg / m²) 則會引起母體毒性(體重降低及死亡)，但對於倖存的大鼠胎兒存活率、胎兒的體重、外觀、內臟或骨齡發育，沒有任何不良的影響。當觀察 Candesartan cilexetil 口服劑量高達 1000 毫克 / 公斤 / 天 (約 138 倍的 MRHD 基礎 mg / m²) 時，並無母體毒性或胎兒發育的不良影響。

【與其他藥品的交互作用及其他形式的交互作用】

（依文獻記載）
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 與鋁劑併用時，曾有血鋁值可逆性增加和毒性出現的報告。而 A II RAs 可能會有相同的情形。所以不建議 Candesartan 與鋁劑併用。若確定必須併用，建議應小心監測患者之血鉀值。

A II RAs 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 g/天) 及非選擇性 NSAIDs】而減弱。

當 ACEI 併用 A II RAs 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、高鉀血症及腎功能下降（包括急性腎衰竭）】之發生率較高。

【懷孕和授乳】

1. **孕婦**

A II RAs 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 A II RAs 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 A II RAs 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 A II RA 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 A II RA 治療將導致畸胎。（腎功能降低、羊水過少、顱骨發育遲滯）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 A II RAs 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 A II RAs 的嬰兒期低血壓情形。（詳見【警語及使用注意事項】）

2. **授乳**

目前並未確知 Candesartan 是否會由人類乳汁中排出，但已知 Candesartan 會由大白鼠乳汁中排出。因為對哺乳的新生兒具有潛在的不良反應，必須服用 Candesartan 時應停止哺乳。（參見【禁忌】）

【開車和操作機器】（依文獻記載）
Candesartan 對於開車和操作機器能力的影響雖未曾研究，但應考慮在服用 Candesartan 期間，偶有暈眩或疲倦會發生。

【副作用】（依文獻記載）

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，其發生率與安慰劑相當。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 發生副作用的機率比安慰劑高至少 1%。而最常見的副作用為頭昏 / 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	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、搔癢

器官系統分類	頻率	不良影響
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

Candesartan 對各項實驗室檢驗值並無臨床上有顯著的影響。和其他RAAs 抑制劑一般，血紅蛋白可能會小幅度下降。此外也可能觀察到血清肌酸酐、尿素或鉀離子升高，以及鈉離子下降。副作用方面，有報告指出 SALT(SGPT)值升高的發生率，在 Candesartan 組稍高於安慰劑（1.3%比 0.5%）。故服用 Candesartan 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。

心衰竭治療

以 Candesartan 治療心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 Candesartan 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 歲的患者，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	肝膽酵素增加、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、搔癢
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】）。

＊實驗室檢查結果

常見使用 Candesartan 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】）

【藥物過量】（依文獻記載）

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及生命現象監測。患者應平躺，腳抬高，如仍無法改善時，應靜脈輸注（如生理食鹽水）以使血漿容積增加；如上述處置維持仍無效時，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】（依文獻記載）

藥理藥效學

藥物治療分類：Angiotensin II 接受體拮抗劑

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。

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，也會使血中 aldosterone 濃度降低。

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週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) 是一個收約 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 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 下降至 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），兩者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）。

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，由三個部分所組成：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 劑

量從 4 mg 或 8 mg 每天一次，增加到 32 mg 一天一次，或可耐受的最高劑量，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% 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 (HR0.80, 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% 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 (HR0.87，95%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(HR0.88，95%CI 0.79-0.98，p=0.018)，與所有三個試驗 (HR0.91，95%CI 0.83-1.00，p=0.055)。

Candesartan 不受年齡、性別及併用藥物的影響。Candesartan 對於同時服用乙型阻斷劑及 ACE 抑制劑的病患也有效，但這個好處與 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 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%。平均尖峰血中濃度 (Cmax) 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，並不具有性別差異。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。

2. 代謝和排泄

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，在重覆劑量下，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 Cmax 和 AUC 值，和年輕人作比較，分別增加約 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】）

對合併輕度到中度腎功能不全者，重覆給藥，其 Candesartan 的 Cmax 和 AUC 值，分別增加約 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 Cmax 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。

肝功能不全

執行在 Candesartan 在輕、中度肝功能損害患者對於健康受試者單劑量口服 Candesartan16 毫克的藥物動力學試驗。在輕度肝功能不全患者 (Child-Pugh 分級 A) 其 AUC 增加 30%，而中度肝功能不全 (Child-Pugh 分級 B) 患者增加 145%。在輕度肝功能不全患者其 Cmax 增加 56%，而中度肝功能不全的患者為 73%。未曾執行嚴重肝損害患者藥物動力學的實驗。對於有輕度及中度肝功能不全的高血壓患者，應考慮給予較低的初始劑量（見【用法用量】）。

【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)；增加血中尿素氮和肌酸酐 (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，對於腎絲球細胞的增生/肥大，並未見任何關聯。

致畸胎毒性曾見於懷孕末期。（參見【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。

【儲存】

請於 25°C 以下，兒童伸手不及，乾燥避光處儲存。

【賦形劑】

Lactose Monohydrate, Corn Starch, Carboxymethylcellulose Calcium, Iron Sesquioxide Red, Polyethylene Glycol 6000, Hydroxypropylcellulose-L, Magnesium Stearate.

【包裝】

2-1,000 錠，塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

衛部藥製字第 G-12278 號
058268 號

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303新竹縣湖口鄉光復北路21巷4號
製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司
健喬廠製造廠址：303新竹縣湖口鄉工業一路6號