

# 久裕企業股份有限公司 函

公司地址：新北市中和區中正路 880 號 14 樓之 5

聯絡電話：02-82277999 分機 2203

聯絡人：萬如耘

受文者：醫院/診所/藥局

發文日期：中華民國 112 年 03 月 03 日

發文字號：字第 11202009 號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：新包裝照片/新版仿單

主旨：暉致醫藥藥品 Inspra F.C. Tablets 50mg (迎甦心膜衣錠 50 毫克，衛署藥輸字第 024306 號) 一包裝及仿單變更通知。

說明：

一、本公司為暉致醫藥股份有限公司之經銷商。

二、暉致醫藥藥品 Inspra F.C. Tablets 50mg (迎甦心膜衣錠 50 毫克) 變更要點如下：

1. 自批號 Z736403 起，藥商地址變更為台北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓。
2. 外盒新增 QR code，可連結至 TFDA 網站—藥品許可證。
3. 新仿單版本為 CDS 20150526-4 & USPI 201805-1。

三、此次變更係依衛生福利部規定自行辦理更新，是項藥品之成分、健保代碼及健保售價均無改變，敬請惠予繼續使用，不勝感激！

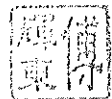
順頌 商祺

正本：醫院/診所/藥局

副本：

久裕企業股份有限公司

負責人：傅輝東



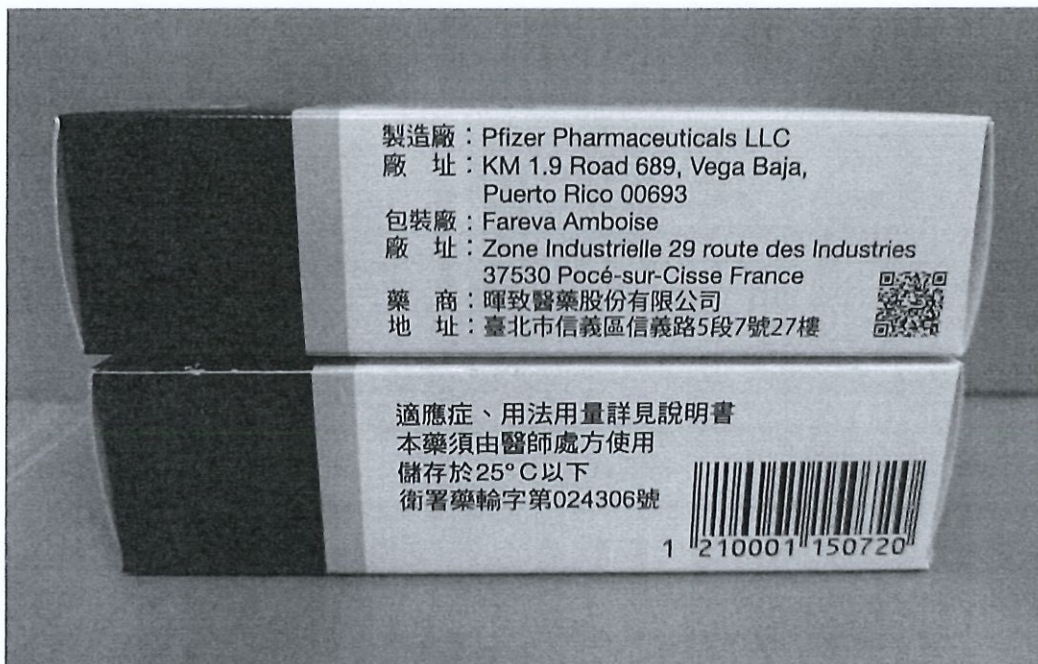
新包裝照片-1



舊包裝照片-1



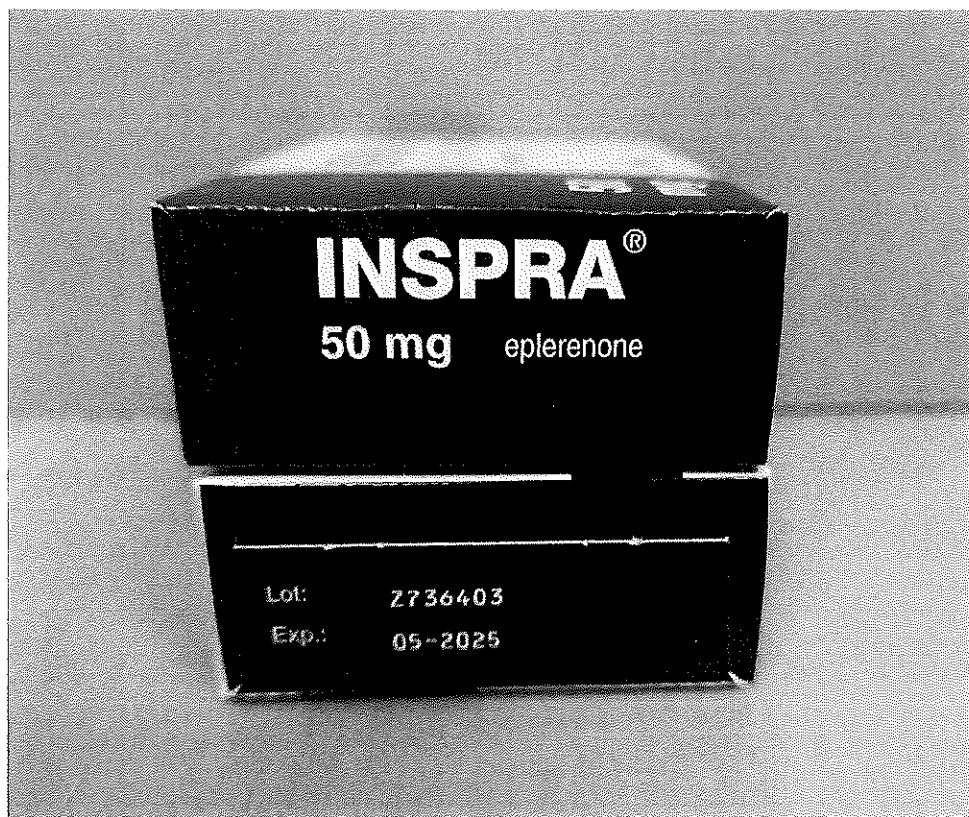
新包裝照片-2



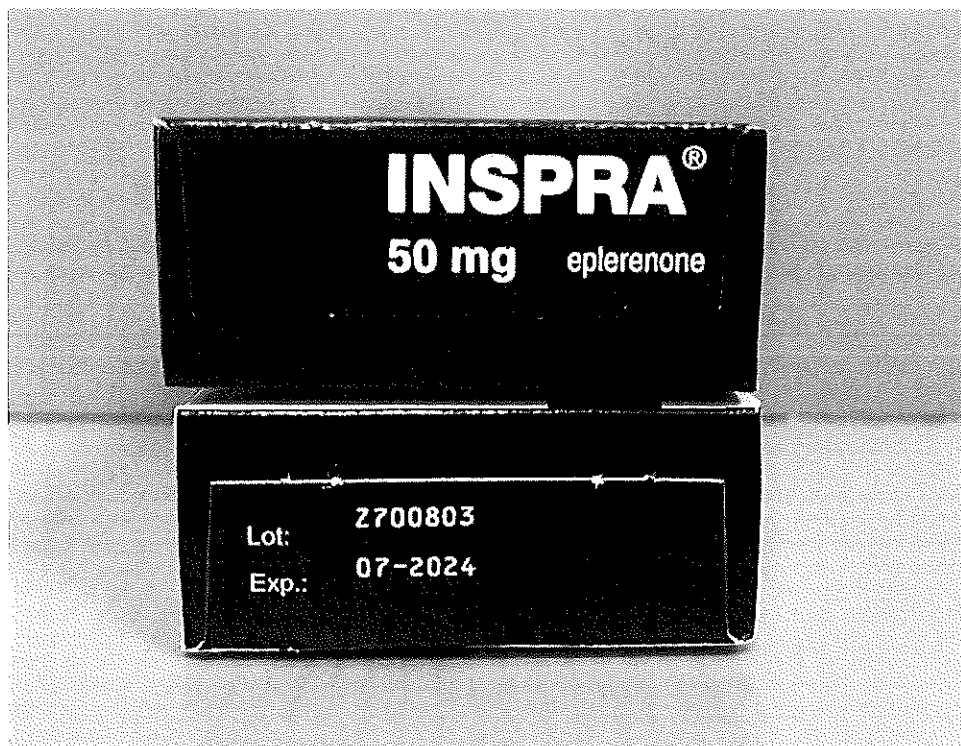
舊包裝照片-2



新包裝照片-3



舊包裝照片-3



## 迎魅心® 膜衣錠 50 毫克

Inspira® Film-Coated Tablets 50mg

50mg 密西羅翰字號 024306 號

### 1. 藥品名稱

INSPIRA

### 2. 成分

有效成分：eplerenone

每粒口服錠含有 eplerenone 50 毫克。

### 3. 劑型

膜衣錠

### 4. 臨床特性

#### 4.1 適應症

心肌梗塞後之心衰竭

NYHA 第 II 級(慢性)心衰竭

#### 說明

Eplerenone 用於急性心肌梗塞後，有左心室功能不全(ejection fraction  $\leq 40\%$ )及心衰竭臨床證據的穩定病人，可降低死亡(主要是降低心血管死亡)與心血管住院的危險。

對 NYHA 第 II 級(慢性)心衰竭及左心室收縮功能不全(LVEF  $\leq 50\%$ )的成人病人，在標準最佳治療中加入本藥可降低發生心血管死亡或心衰竭導致住院的風險。(見 5.1 藥效學性質)

#### 高血壓

Eplerenone 的適應症為治療高血壓以降低血壓。降低血壓可降低致命性和非致命性心血管 (CV) 事件，主要為中風和心肌梗塞 (MI) 的發生風險。過去曾在分別屬於多個不同藥物類別的降血壓藥物的對照試驗中，觀察到這類效益。

完整的 CV 風險管理應包含高血壓的控制，且適當時應包含脂質控制、糖尿病管理、抗血栓療法、戒菸、運動，以及限制鈉的攝取。許多病人會需要不只一種藥物來達成血壓目標。關於目標和管理的具体建議，請參閱已發表的診療指引，例如美國國家高血壓教育計畫的高血壓預防、檢測、評估和治療全國聯合委員會 (Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, JNC) 診療指引。

過去曾在隨機對照試驗中證明，分別屬於多個不同藥物類別且作用機轉各不相同的多種降血壓藥物可降低 CV 致病率和死亡率，而且可以得到下列結論：主要貢獻該效益的是血壓的下降，而非藥物的一些其他藥理學性質。程度最大且最為一致的 CV 結果效益是中風風險的下降，但也經常觀察到 MI 和 CV 死亡率的下降。

收縮壓或舒張壓升高會導致 CV 風險上升，而且每單位毫米汞柱的絕對風險上升量在較高的血壓範圍內更大，因此在重度高血壓中即使血壓只有些許下降仍可帶來重大效益。血壓下降帶來的相對風險下降量，在絕對風險各不相同的族群之間相近，因此絕對效益在風險較高的病人中較大而與其高血壓無關（例如：糖尿病或高血脂病人），同時這類病人預期可從更積極、血壓目標更低的治療中受益。有些降血壓藥物在黑人病人中對血壓的作用較小（作為單一療法），而且許多降血壓藥物有額外的核准適應症和作用（例如對心臟病、心臟衰竭或糖尿病腎病的作用）。這些考量可作為療法選擇的指引。

Eplerenone 可單獨使用，亦可與其他降血壓藥物併用。

#### 4.2 用法用量

本藥須由醫師處方使用。

#### 心肌梗塞後之心衰竭

Eplerenone 通常與標準治療併用。建議劑量是 50mg 每天一次。應由 25mg 每天一次開始治療，當病人能夠忍受時，最好在 4 週內把劑量調高到 50mg 每天一次的目標劑量，並將血鉀濃度納入考量(見表 1)。在開始治療後，應根據血鉀濃度來調整劑量(見表 1)。目前沒有充分的資料建議 eplerenone 使用於兒童族群，故不建議此年齡族群使用。

#### NYHA 第 II 級(慢性)心衰竭

對 NYHA 第 II 級慢性心衰竭的病人，應以 25 mg 每天一次的劑量開始治療，然後最好在 4 週內調整到 50mg 每天一次的目標劑量；並應將血鉀濃度納入考量(見表 1 與 4.4 特殊習語及注意事項)。

表1. 劑量調整表

血鉀濃度 (mmol/L 或 mEq/L)	處置	劑量調整方式
< 5.0	提高劑量	從 25 mg EOD 提高至 25 mg OD 從 25 mg OD 提高至 50 mg OD
5.0 – 5.4	維持不變	不須調整劑量

5.5 – 5.9	降低劑量	從 50 mg OD 降低至 25 mg OD 從 25 mg OD 降低至 25 mg EOD 從 25 mg EOD 降低至停藥
≥ 6.0	停藥	N/A

EOD (每隔一天), OD (每天一次)

在因血鉀濃度 $\geq 6.0$  mmol/L (或 $\geq 6.0$  mEq/L)而停用 eplerenone 之後, 當血鉀濃度下降至低於 5.0 mmol/L (或 5.0 mEq/L)時, 可以每隔一天 25 mg 的劑量重新開始使用 eplerenone。

### 高血壓

Eplerenone 的建議起始劑量為 50 mg 每天一次。Eplerenone 的完整治療作用會在 4 週內出現。如果是對 50 mg 每天一次的劑量血壓反應不足的病人, 請將 Eplerenone 的劑量調升至 50 mg 每天兩次。不建議使用更高的 Eplerenone 劑量, 因為相較於 100 mg, 更高劑量對血壓無更強的作用, 反而會伴隨更高的高血鉀風險 (見第 5.1 節)。

### 一般考量

**鉀：**血鉀濃度 $>5.0$  mmol/L (或 5.0 mEq/L) 的病人, 不應開始使用 eplerenone。在開始 eplerenone 治療以前, 開始治療或調整劑量的第一週內以及一個月後, 均應測量血鉀; 此後應定期評估血鉀。

**食物：**Eplerenone 隨餐或空腹服用均可。

**併用會影響 CYP3A4 的製劑：**併用輕度至中度 CYP3A4 抑制劑 (如 amiodarone, diltiazem, erythromycin, saquinavir, verapamil 與 fluconazole 的病人, 可考慮使用 25 毫克每天一次的起始劑量, 此外, 病人劑量不應超過每日 25 毫克。(見 4.5 藥品交互作用及其他交互作用)。

### 特殊族群與給藥的特別考量

#### 肝功能損傷

輕度至中度肝功能損傷：無須調整起始劑量。(見 4.4 特殊警語及注意事項)。

#### 腎功能損傷

對輕度腎功能損傷的病人, 並不須調整起始劑量。高血鉀的發生率會隨腎功能減弱而升高。建議定期監測血鉀濃度 (見 4.4 特殊警語及注意事項), 並依表 1 的指示調整劑量。

對伴有 NYHA 第 II 級 (慢性) 心臟衰竭及中度腎功能損傷 (CrCl 30-60 mL/min) 的病人, 應從每隔一天 25 mg 的劑量開始治療, 並應依據血鉀濃度調整劑量 (見表 1)。建議定期監測血鉀濃度 (見 4.4 特殊警語及注意事項)。

對心肌梗塞後心臟衰竭的病人而言, 目前並無用於治療 CrCl $\leq 50$  mL/min 之病人的經驗。對這類病人使用 eplerenone 時應謹慎。

目前尚未進行過對 CrCl $\leq 50$  mL/min 之病人使用高於每天 25 mg 之劑量的研究。本品藥用於重度腎功能損傷 (CrCl $\leq 30$  mL/min) 的病人 (見 4.3 禁忌)。Eplerenone 無法藉由透析排出體外。

併有中度至重度腎功能損傷或併有出現微蛋白尿之第 2 型糖尿病的高血壓病人：見 4.3 禁忌與 4.4 特殊警語及注意事項。

### 老年人

老年病人無須調整劑量。(見 4.4 特殊警語及注意事項)

### 兒童

目前尚未研究過 eplerenone 用於兒童心臟衰竭病人的安全性與有效性；不建議使用於此族群。

### 4.3 禁忌

Eplerenone 禁用於有下列狀況之病人：

- 對 eplerenone 或本品任何成分過敏之病人
- 有臨床上顯著的高鉀血症或伴隨高血鉀之病症的病人
- 起始治療時血鉀濃度 $> 5.0$  mmol/L (mEq/L)
- 重度腎功能損傷 (肌酸酐清除率 $< 30$  mL/min)
- 重度肝功能損傷 (Child-Pugh C 級)
- 併用留鉀利尿劑或強效 CYP450 3A4 抑制劑如 clarithromycin、telithromycin、netazodone、ketoconazole、itraconazole、nelfinavir 及 ritonavir 的病人 (見 4.5 藥品交互作用及其他交互作用)。
- 同時併用血管張力素轉化酶 (ACE) 抑制劑及血管張力素受體阻斷劑 (ARB) 的病人。

Eplerenone 也禁用於合併有高血壓和下列狀況之病人：

- 有微白蛋白尿的第二型糖尿病
- 血清肌酸酐男性 $>2.0$  mg/dL (或 $>177$   $\mu$ mol/L) 或女性 $>1.8$  mg/dL (或 $>159$   $\mu$ mol/L)
- 併用鉀離子補充劑
- 肌酸酐清除率 $<50$  mL/min

### 4.4 特殊警語及注意事項

#### 高鉀血症

Eplerenone 與高鉀血症的風險增加有關。選擇病人、避免某些合併治療及監測血鉀濃度可以使這種風險降到最低。所有病人在開始治療及劑量調整時, 應監測血鉀濃度。具有高血鉀風險病人, 如年長者、腎功能不全病人 (包括有糖尿病性微

白蛋白尿的人)、糖尿病病人,應定期監測血鉀濃度(見下文)。Eplerenone 不可用於正在接受鉀離子補充劑的病人(見 4.3 禁忌)。降低 eplerenone 的劑量可降低血鉀濃度。(見 4.2 用法用量)

將 eplerenone 與血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑及/或血管張力素受體阻斷劑(ARB)併用時,發生高鉀血症的風險可能會增加。

#### 肝功能損傷

由於 eplerenone 的全身暴露量在輕度至中度肝功能損傷病人身上較高,因此建議針對這類病人(尤其是老年人)需頻繁並定期監測血清鉀濃度。Eplerenone 在重度肝功能損傷(Child-Pugh C 級)病人之使用尚未經評估,因此禁止使用(見 4.2 用法用量與 4.3 禁忌)。

#### 腎功能損傷

見上文之高鉀血症與 4.3 禁忌。

#### 老年人

由於年紀增長會引起腎功能減退,因此老年病人發生高鉀血症的風險增高。建議定期監測血鉀濃度。

#### CYP3A4 誘導劑

不宜同時併用 Eplerenone 與強效 CYP3A4 誘導劑 (見 4.5 藥品交互作用及其他交互作用)。

#### 病人用藥須知

應告知服用 eplerenone 的病人,若未徵求處方醫師的意見,不要使用鉀離子補充劑、含鉀離子的代鹽或禁止使用的藥品。

使用 eplerenone 治療期間,應避免併用鋰鹽(lithium)、cyclosporine 及 tacrolimus。

#### 4.5 藥品交互作用及其他交互作用

**留鉀利尿劑及鉀離子補充劑:** Eplerenone 不可用於接受其他留鉀利尿劑或鉀離子補充劑的病人(見 4.3 禁忌與 4.4 特殊警語及注意事項—高鉀血症)。

**ACE 抑制劑、血管張力素受體阻斷劑(ARB):** 將 eplerenone 與血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑及/或血管張力素受體阻斷劑(ARB)併用時,發生高鉀血症的風險可能會增加。建議密切監測血鉀與腎功能,尤其是對有腎功能損傷之風險的病人,如老年人。血管張力素轉化酶(ACE)抑制劑、血管張力素受體阻斷劑及 eplerenone 三種藥物不應合併使用。

**Cyclosporine /tacrolimus:** Cyclosporine 及 tacrolimus 可能導致腎功能減退及增加高鉀的風險。應避免 eplerenone 與 cyclosporine 或 tacrolimus 合併使用;若必須合併使用,則建議在 eplerenone 與 cyclosporine 或 tacrolimus 合併治療期間嚴密監測血鉀及腎功能。

**Trimethoprim:** Trimethoprim 與 eplerenone 合併使用會增加高血鉀的風險。應針

對血鉀及腎功能進行監測,特別是在腎功能損傷病人及老年病人。

**Digoxin:** Eplerenone 與 digoxin 併用時,未發現臨床上顯著的藥動學交互作用。在健康成人藥動力學試驗中,digoxin 200mcg 與 eplerenone 每天一次 100 毫克併用時,雖然 digoxin 之時間零至 24 小時曲線下面積(AUC)增加 16%,但是此增加並未造成臨床上 digoxin 的毒性顯著地增加。當 Digoxin 的使用劑量接近療效範圍上限時,應特別小心。

**Warfarin:** Eplerenone 與 warfarin 併用時,未發現臨床上顯著的藥效學交互作用。當 warfarin 的使用劑量接近療效範圍上限時,應特別小心。

**非類固醇消炎藥 (NSAIDs):** 尚未研究 eplerenone 與 NSAIDs 的藥品交互作用。NSAIDs 與留鉀降血壓藥同時使用會於腎功能損傷病人發生高鉀血症。針對同時接受 eplerenone 與 NSAIDs 之病人應於治療開始前適度補充水分及監測腎功能。**建議:** 尚未進行研究 eplerenone 與鋰鹽的藥物交互作用。曾經有同時接受鋰鹽、利尿劑和 ACE 抑制劑的病人發生鋰毒性的報告。應避免 eplerenone 與鋰鹽合併使用。若兩者必需合併使用,則應針對血鉀鋰鹽濃度進行監測。

額外研究顯示, eplerenone 不是 CYP1A2、CYP2C19、CYP2C9、CYP2D6 或 CYP3A4 同功酶的抑制劑,也不是 P-糖蛋白的受質或抑制劑。

**CYP3A4 受質:** 用 CYP3A4 探針受質 (probe-substrate),如 midazolam 與 cisapride,進行的藥動學研究結果顯示,這些藥與 eplerenone 併用時,沒有發生顯著的藥動學交互作用。

#### CYP3A4 抑制劑:

**強效 CYP3A4 抑制劑:** Eplerenone 若與抑制 CYP3A4 酵素的藥物同時服用,會發生顯著的藥動學交互作用。強效 CYP3A4 抑制劑(ketoconazole 200 mg 每天二次)會使 eplerenone 的 AUC 增加 441%(見 4.3 禁忌)。Eplerenone 禁止與強效 CYP3A4 抑制劑如 ketoconazole、itraconazole、nelfinavir、clarithromycin、telithromycin、nefazodone 及 ritonavir 併用(見 4.3 禁忌)。

**弱至中效 CYP3A4 抑制劑:** Eplerenone 與 erythromycin、saquinavir、verapamil、amiodarone、diltiazem 和 fluconazole 併用時,引起顯著的藥動學交互作用,使 AUC 增加 98%至 187%。因此當弱至中效的 CYP3A4 抑制劑與 eplerenone 併用時, eplerenone 的劑量不可超過每天 25 mg。(見 4.2 用法用量)

**CYP3A4 誘導劑:** St. John's Wort(聖約翰草;強效 CYP3A4 誘導劑)與 eplerenone 併用使得 eplerenone 的 AUC 降低 30%。與更強的 CYP3A4 誘導劑併用可能會使 eplerenone 的 AUC 下降更顯著。強效 CYP3A4 誘導劑(如 rifampin、carbamazepine、phenytoin、phenobarbital、St. John's Wort)不宜與 eplerenone 併用(見 4.4 特殊警語及注意事項)。

#### 4.6 生育力、懷孕與授乳

**生育力/懷孕:** Eplerenone 未曾在孕婦做過研究。動物試驗未顯示對懷孕、胚胎胎兒發育、分娩與出生後發育有直接或間接的不良影響(見 5.3 臨床前安全性資料)。處方 eplerenone 給孕婦應謹慎。

母乳：現在還不知道本藥口服後是否會分泌至人類乳汁中。然而臨床前的資料顯示， eplerenone 及/或代謝產物存在於大鼠的乳汁中，而經由這種途徑暴露的幼鼠發育正常。因為許多藥物會分泌到人類乳汁中，又因對吃母乳的嬰兒造成不良反應的可能性不明，故須謹慎藥物對母親的重要性來決定停止授乳或停藥。

#### 4.7 對駕駛及機械操作能力之影響

曾有少數病人發生暈眩及暈厥反應的報告。建議在初期治療的反應確定之前，駕駛及操作機械時應多加小心。

#### 4.8 副作用

##### 高血壓

下列不良事件皆為類似與治療相關的事件，並且是從四個接受 eplerenone 25 至 400 mg 的高血壓病人進行的安慰劑對照試驗的單一治療組得到的。以下列出發生率大於 1% 並且大於安慰劑的事件。

注意：不良事件因太普遍不能提供資訊，或者在接受治療的群體中非常普遍的不良事件均被排除。

表 2

系統器官類別	常見 ≥ 1/100 至 < 1/10
感染與侵染	類流感症狀
代謝與營養異常	高鉀血症、高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症
神經系統異常	頭暈
呼吸、胸腔與縱膈異常	咳嗽
胃腸異常	腹痛、腹瀉
肝膽異常	γ-羧胺轉氨酶(GGT)升高、丙胺酸轉胺酶(SGPT)升高
腎與泌尿異常	白蛋白尿
一般障礙與給藥部位狀況	疲倦

#### 心肌梗塞後之心衰竭與 NYHA 第 II 級(慢性)心衰竭

在兩項研究(eplerenone 用於急性心肌梗塞後心衰竭之療效與存活率研究 (EPHESUS)與 eplerenone 用於輕度心衰竭病人之住院率與存活率研究 (EMPHASIS-HF))中， eplerenone 的副作用總發生率及因副作用而停藥的比率與安慰劑相似。

在 EMPHASIS-HF 研究中最為常見的副作用為高鉀血症，其在 eplerenone 組安慰劑組中的發生率分別為 8.7%與 4%。

以下是懷疑與治療有關的不良事件，並且發生率大於安慰劑組或屬嚴重且明顯較

安慰劑多的事件，或曾於上市後通報。這些不良事件是按照身體系統及總對頻率排列的。

表 3 不良事件列

系統器官類別	常見 ≥ 1/100 至 < 1/10	不常見 ≥ 1/1000 至 < 1/100	發生頻率不明 (無法依據現有的資料估算)
感染與侵染	感染	咽喉炎、腎盂腎炎	
血液與淋巴系統異常		嗜伊紅血球增多	
內分泌異常		甲狀腺功能低下	
代謝與營養異常	高鉀血症、脫水	高三酸甘油酯血症、高膽固醇血症、低血鈉症	
精神異常		失眠	
神經系統異常	暈厥、頭暈	頭痛、感覺遲鈍	
心臟異常	心肌梗塞	左心衰竭、心房纖維顫動、心搏過速	
血管異常	低血壓	姿勢性低血壓、肢體動脈栓塞	
呼吸、胸腔與縱膈異常	咳嗽		
胃腸異常	腹瀉、噁心、便秘	胃腸脹氣、嘔吐	
肝膽異常		膽囊炎	
皮膚與皮下組織異常	瘙癢、皮疹*	多汗	血管性水腫*
肌肉骨骼與結締組織異常	肌肉痙攣、肌肉骨骼疼痛	背痛	
腎與泌尿異常	腎功能損傷	衰弱無力、不適	
一般障礙與給藥部位狀況			
生化檢查	血中尿酸增加	血中肌酸酐增加、表皮生長因子受體減少、血糖升高	
生殖系統與乳房異常		男性乳房症	

\*上市後所發現的不良藥物反應

#### 高血壓

Eplerenone 已在 3091 位因高血壓而接受治療的病人中進行安全性評估。共有 690



名病人接受超過 6 個月的治療，106 名病人接受超過 1 年的治療。

在安慰劑對照試驗中，不良事件整體發生率在 Eplerenone 為 47%，在安慰劑為 45%。不論年齡、性別或人種，不良事件的發生率都相似。因不良事件而停用療法的病人比例在接受 Eplerenone 治療的病人中為 3%，在接受安慰劑的病人中也是 3%。最常見停用 Eplerenone 的理由是頭痛、頭暈、心絞痛/心肌梗塞 (MI) 和  $\gamma$ -羧酐轉移酶 (GGT) 上升。

過去在使用 Eplerenone 方面曾通報男性乳癌和異常陰道出血，但使用安慰劑時則無。其發生率隨著治療持續時間延長而上升。

#### 臨床實驗室檢測結果

#### 高血壓

鉀：在安慰劑對照固定劑量試驗中，血清鉀的平均上升量與劑量有關；表 4 列出其平均上升量以及數值  $>5.5$  mEq/L 的發生頻率。

表 4：Eplerenone 安慰劑對照、固定劑量高血壓試驗血清鉀上升量

每日劑量	n	平均上升量 (mEq/L)	數值 $>5.5$ mEq/L 的百分比
安慰劑	194	0	1
25	97	0.08	0
50	245	0.14	0
100	193	0.09	1

#### 4.9 過量

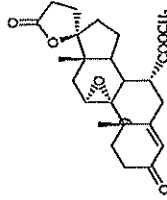
人類沒有與使用 eplerenone 過量相關之不良反應的案例報告。人類用藥過量最可能的表現大概是低血壓及/或高血鉀症，因此需要時應該對症治療，並開始支持性療法。

Eplerenone 無法經由血液透析排除。業已證實 eplerenone 會與活性碳大量結合。

#### 5. 藥理學特性

##### 5.1 藥效學性質

Eplerenone 的化學名為 Pregn-4-ene-7,21-dicarboxylic acid, 9,11-epoxy-17-hydroxy-3-oxo-,  $\gamma$ -lactone, methyl ester, (7 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,17 $\alpha$ )，實驗式是  $C_{24}H_{36}O_8$ ，分子量 414.50。Eplerenone 的結構式如下：



Eplerenone

#### Eplerenone 的作用機制

比起它與基因組人類糖皮質激素、黃體脂酮 (progesterone) 及雌性激素受體的結合，eplerenone 與基因組人類礦物皮質激素受體的結合相對具有選擇性。Eplerenone 防止醛固酮 (aldosterone) 的結合，後者是腎素-血管緊張素-醛固酮系統 (RAAS) 的重要荷爾蒙，牽涉血壓的調控與心血管疾病的病理生理學。

Eplerenone 已被證實會使血液內的腎素與血清內的醛固酮持續增加，這與抑制醛固酮對腎素分泌的負回饋控制一致。增加血液內腎素活性和循環的醛固酮濃度的結果不會勝過 eplerenone 對血壓的影響。

#### 心肌梗塞後之心室擴大

在慢性心衰 (NYHA II-IV 級) 的劑量範圍研究中，標準治療加上 eplerenone 造成預期的劑量依賴型左室腔增加。

曾於急性心肌梗塞後心衰之療效與存活率研究 (EPHESUS) 中研究 eplerenone 的效果。EPHESUS 是一個對 6632 名有急性心肌梗塞 (MI) 及左心室功能障礙 (以左心室射出分率 [LVEF]  $\leq 40\%$  衡量) 及心臟臨床徵候的大型多中心、雙盲、安慰劑對照研究。病人在發生心肌梗塞後 3-14 天 (中位數 7 天) 除了標準治療之外，還要接受 eplerenone 或安慰劑治療，eplerenone 的起始劑量為 25 mg 每天一次；4 週後若血清鉀  $<5.0$  mmol/L，則調高到目標劑量 50 mg 每天一次。病人在研究期間接受的標準照護包括 acetylsalicylic acid (92%)、ACE 抑制劑 (90%)、 $\beta$ -阻斷劑 (83%)、硝酸鹽 (72%)、環利尿劑 (66%) 或 HMG CoA 還原酶抑制劑 (60%)。

在 EPHESUS 中，共同評估指標是總死亡率，以及心血管死亡或心血管住院的結合指標；有 14.4% 的 eplerenone 組病人與 16.7% 的安慰劑組病人死亡 (全部的原因)；而有 26.7% 的 eplerenone 組病人與 30.0% 的安慰劑組病人符合心血管死亡或住院的結合指標。因此在 EPHESUS 中，與安慰劑相比，eplerenone 造成總死亡風險降低 15% (RR 0.85；95% CI 0.75-0.96； $p = 0.008$ )，主要是減少心血管死亡。Eplerenone 可降低心血管死亡或心血管住院的結合風險 13% (RR 0.87；95% CI 0.79-0.95； $p = 0.002$ )。所有原因死亡的絕對風險降低 2.3%，結合心血管死亡/住院的絕對風險降低 3.3%。臨床療效主要顯示病人在年齡小於 75 歲時使用 eplerenone 治療。Eplerenone 對於超過 75 歲的病人的治療效益不明。Eplerenone 治療組 NYHA 功能分級改善或保持穩定的病人比例明顯比安慰劑組大。高血鉀的發生率在 eplerenone 組是 3.4%，安慰劑組是 2.0% ( $p < 0.001$ )。低血鉀的發生率在 eplerenone 組是 0.5%，安慰劑組是 1.5% ( $p < 0.001$ )。

#### NYHA 第 II 級 (慢性) 心室擴大

在 EMPHASIS-HF 研究 (eplerenone 用於輕度心臟病病人之住院率與存活率研究) 中，曾針對出現輕度症狀的收縮性心臟病病人 (NYHA 功能分級第 II 級) 探討在標準治療中加入 eplerenone 對臨床表現的影響。

病人的納入條件包括至少 55 歲、左心室射出分率 (LVEF)  $\leq 30\%$  或 LVEF  $\leq 35\%$  且 QRS 間期  $> 130$  毫秒，以及在進入研究前 6 個月內曾因內心血管 (CV) 問題住院治療。

或 B-type natriuretic peptide (BNP) 血中濃度至少為 250 pg/ml 或 N-terminal pro-BNP 血中濃度至少為 500 pg/ml (男性) (女性 750 pg/ml)。每天一次 eplerenone 25 mg 的劑量開始治療，4 週之後，若血鉀濃度  $\leq 5.0$  mmol/L，即將劑量提高至 50 mg 每天一次。或者，如果估算而得的 GFR 為 30-49 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>，則以每隔一天 eplerenone 25 mg 的劑量開始治療，之後再提高至 25 mg 每天一次。

共有 2737 名病人於隨機分組(雙盲)後分別接受 eplerenone 或安慰劑加基礎治療藥物的治療。基礎治療藥物包括利尿劑(85%)、ACE 抑制劑(78%)、血管收縮素 II 接受體阻斷劑(19%)、 $\beta$ 阻斷劑(87%)、抗血栓藥物(88%)、降血脂劑(63%)及毛地黃甙類藥物(27%)。平均 LVEF 為 -26%，平均 QRS 間期為 -122 毫秒。大部份病人(83.4%)在隨機分組前的 6 個月內都曾因心血管問題而住院治療，其中約有 50% 是因心衰竭而住院治療。約有 20% 的病人裝有植入型除顫器或心臟再同步化治療裝置。

主要療效指標為因心血管問題而死亡或因心衰竭而住院治療的病人，在 eplerenone 組中有 249 例(18.3%)，安慰劑組則有 356 例(25.9%) (RR 為 0.63, 95% CI 為 0.54-0.74;  $p < 0.001$ )。Eplerenone 對主要終點指標的分析結果在所有預設的次群體分析中都相當一致。

次要療效指標為所有導因的死亡病例，在 eplerenone 組中有 171 例(12.5%)，安慰劑組則有 213 例(15.5%) (RR 為 0.76-95% CI 為 0.62-0.93;  $p = 0.008$ )。在 eplerenone 組中，因 CV 問題而死亡的病人有 147 例(10.8%)，安慰劑組則有 185 例(13.5%) (RR 為 0.76, 95% CI 為 0.61-0.94;  $p = 0.01$ )。

在研究期間，eplerenone 組有 158 位病人(11.8%)發生高血鉀(血鉀濃度  $> 5.5$  mmol/L)，安慰劑組則有 96 位(7.2%) ( $p < 0.001$ )。eplerenone 組的低血鉀(定義為血鉀濃度  $< 4.0$  mmol/L)發生率統計上顯著低於安慰劑組(eplerenone 組為 38.9%，安慰劑組為 48.4%， $p < 0.0001$ )。

**心电图**

評估 147 名正常受試者在藥動學研究期間評估心電圖變化，沒有觀察到 eplerenone 對心搏率、QRS 波群時間、PR 或 QT 間距有一致的影響。

**高血壓**

Eplerenone 的安全性和療效，已在針對 3091 位高血壓病人進行的臨床試驗中，在單用和併用其他降血壓藥物的條件下接受評估。這些試驗包含 46% 女性、14% 黑人，以及 22% 老年人(年齡  $\geq 65$ )。這些試驗排除了基準期血清鉀偏高 ( $> 5.0$  mEq/L) 和基準期血清肌酸酐偏高(一般而言在男性為  $> 1.5$  mg/dL，在女性為  $> 1.3$  mg/dL) 的病人。

過去曾對基準期舒張壓為 95 到 114 mm Hg 的病人，進行兩項固定劑量、安慰劑對照、8 到 12 週單一療法試驗，以評估 eplerenone 的降血壓效果。在這兩項試驗中，有 611 名病人隨機分配至 eplerenone，140 名病人則隨機分配至安慰劑。病人以 25 mg 到 400 mg 的每日劑量，以每天施用一劑或分成每天施用兩劑的方式接受 eplerenone。在這些試驗中以最高 200 mg 的 eplerenone 劑量達成的波谷傳統血壓計血壓的安慰劑校正後平均下降量提供於圖 3 和圖 4。

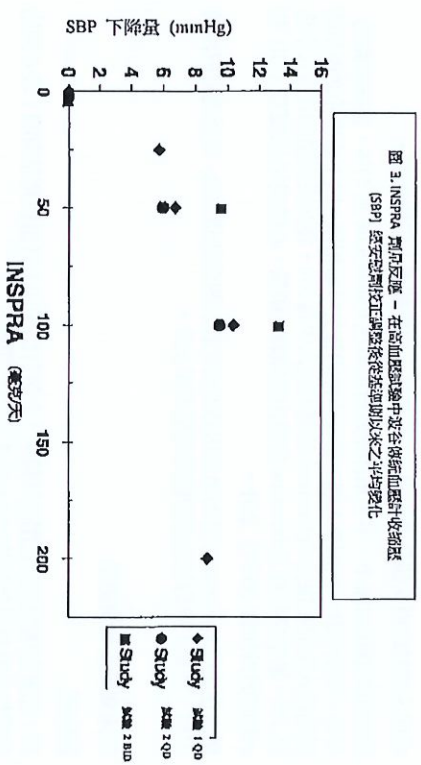


圖 3. INSPRA 降血壓 - 在高血壓試驗中接受傳統血壓計收縮壓 (SBP) 經安慰劑校正後從基準期以來之平均變化

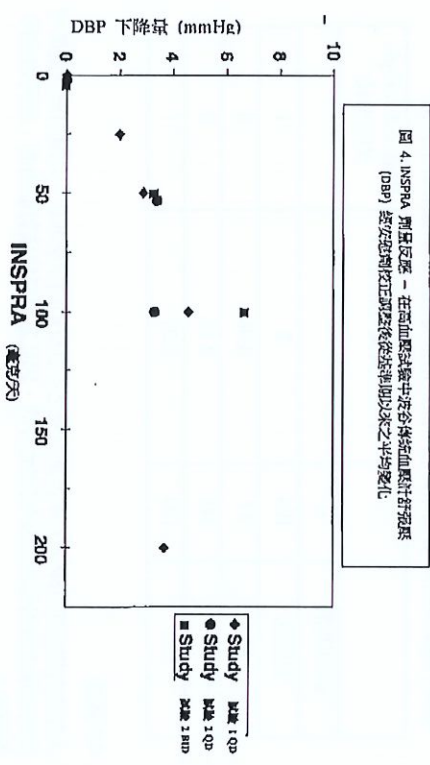


圖 4. INSPRA 劑量反應 - 在高血壓試驗中接受傳統血壓計舒張壓 (DBP) 經安慰劑校正後從基準期以來之平均變化

接受每日劑量 50 mg 至 200 mg eplerenone 治療的病人，其在波谷時的坐姿收縮壓和舒張壓都顯著下降，分別與安慰劑差距 6-13 mm Hg (收縮壓) 和 3-7 mm Hg (舒張壓)。這些效果已由 24 小時動態血壓監測 (ABPM) 的評估加以證實。在這些試驗中，24 小時 ABPM 資料的評估顯示，每天施用一次或兩次的 eplerenone 在整個用藥期間均維持降血壓療效。不過在 100 mg 的每日總劑量下，以 50 mg 每天兩次方式施用的 eplerenone 所產生的波谷傳統血壓計 4/3 mm Hg 劑 ABPM (2/1 mm Hg) 血壓下降量大於 100 mg 每天施用一次的血壓下降量。

血壓的下降在 eplerenone 療法開始後 2 週內即出現，且最大降血壓效果在 4 週內達成。在六項試驗中治療 8 到 24 週後停用 eplerenone，並未導致停用 eplerenone 後一週的不良事件發生率高於停用安慰劑或活性對照藥物後的狀況。未使用其他降血壓藥物的病人，其血壓在停用 eplerenone 1 週後升高約 6/3 mm Hg，顯示

epplerenone 的降血壓效果可維持 8 到 24 週。

在兩項固定劑量單一療法試驗，以及其他使用逐步調整劑量和併用治療的試驗中，epplerenone 的降血壓作用在依照年齡、性別或人種分析時並無顯著差異，但有一例外。在一項針對低腎素高血壓病人進行的試驗中，在 epplerenone 最初劑量調整期間黑人的血壓下降量比白人來得小。

Epplerenone 已在併用 ACE 抑制劑、ARB、鈣離子通道阻斷劑、 $\beta$ -阻斷劑和 hydrochlorothiazide 的條件下進行過研究。併用上述一種藥物時，epplerenone 通常可產生其預期中的降血壓效果。

### 5.2 藥動學性質

#### 吸收與分布

口服 100 毫克後，epplerenone 的絕對生物體可用率為 69%，口服後約 1.5 到 2 小時達到最高血漿濃度。劑量為 10-100 mg 時，最高血漿濃度( $C_{max}$ )和曲線下面積(AUC)均與劑量成正比；當劑量超過 100 mg， $C_{max}$ 和 AUC 增加的比例小於劑量增加的比例。穩定狀態在二天內達到。吸收不受食物影響。

Epplerenone 的血漿蛋白質結合率約 50%，主要與  $\alpha$ 1-酸性糖蛋白結合。穩定狀態分布體積約為 42-90 公升。Epplerenone 不會優先與紅血球結合。

#### 代謝與排泄

Epplerenone 的代謝主要經由 CYP3A4 催化。人體血漿中並未發現有活性代謝產物。

少於 5%的劑量以原型 epplerenone 由尿液及糞便回收。服用一劑具有放射性標記的藥物之後，約 32%的劑量由糞便排除，約 67%的劑量由尿液排除。Epplerenone 的排泄半衰期約 3 至 6 小時。擬似血漿清除率約每小時 10 公升(10 L/hr)。

#### 特殊族群

**年齡、性別與種族：**已在 100 mg 每天一次的劑量下對老年人( $\geq 65$  歲)、男女和黑人探究 epplerenone 的藥動學。Epplerenone 的藥動學男女之間並無顯著不同。穩定狀態時，和年輕人(18 至 45 歲)相比，老年人的  $C_{max}$  及 AUC 分別增加 22% 及 45%。穩定狀態時，黑人的  $C_{max}$  及 AUC 分別降低 19% 及 26%(見 4.2 用法用量)。**腎功能損傷：**對有各種程度腎功能損傷的病人和接受血液透析的病人評估 epplerenone 的藥動學。和對照受試者相比，腎功能嚴重受損病人的穩定狀態 AUC 和  $C_{max}$  分別增加 38% 和 24%，而接受血液透析的病人則分別減少 26% 及 3%。並未觀察到 epplerenone 的血漿清除率和肌酸酐清除率的相互關係。血液透析不能除去 epplerenone(見 4.9 過量)。

**肝功能損傷：**對有中度(Child-Pugh B 級)肝功能損傷的病人調查 epplerenone 400 mg 的藥動學，並與正常人相比。Epplerenone 的穩定狀態  $C_{max}$  及 AUC 分別增加 3.6% 及 42%(見 4.2 用法用量)。尚未在有重度肝功能損傷的病人研究 epplerenone，因此 epplerenone 禁用於此類病人(見 4.3 禁忌)。

**心衰：**對心衰竭(NYHA 分類第二級至第四級)病人評估 epplerenone 50 mg 的藥動學。與年齡、體重及性別相配的健康人相比，心衰病人的穩定狀態  $C_{max}$  及

AUC 分別增加 38% 及 30%。一項根據 EPHEBUS 病人子集的詳細藥動學分析顯示，心衰病人的 epplerenone 擬似清除率和健康老年人類似，與上述結果一致。

### 5.3 臨床前的安全性資料

#### 致癌性、致突變性、損害生育力

臨床前的安全性藥理學、基因毒性、致癌性、生殖毒性研究未顯示本藥對人體有特別的危險。

在重複劑量毒性研究觀察到，暴露量超過七倍臨床暴露量的大鼠與狗有前列腺萎縮的現象。前列腺的變化未伴隨不良的功能性後果。這些發現的臨床關聯性不明。

在大鼠與兔子研究雖然觀察到接受最高劑量的母兔有體重減輕的現象，而且兔子胎兒吸收及著床後產增加，但並未顯示 epplerenone 有致畸胎作用

### 6. 藥劑學性質

#### 6.1 賦形劑

Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypromellose, sodium lauryl sulfate, talc, magnesium stearate, opadry yellow YS-1-12524-A (hypromellose, titanium dioxide, macrogol 400, polysorbate 80, iron oxide yellow, iron oxide red)

#### 6.2 配伍禁忌

無

#### 6.4 儲存特別注意事項

儲存於 25° C 以下。

#### 6.5 包裝材質與容量

2~1000 粒鋁箔盒裝。

製造廠：Pfizer Pharmaceuticals LLC

廠址：KM. 1.9 Road 689, Vega Baja, Puerto Rico 00693

包裝廠：Fareva Amboise

廠址：Zone Industrielle 29 route des Industries 37530 Pocé-sur-Clisse France

藥商：輝致醫藥股份有限公司

地址：臺北市信義區信義路 5 段 7 號 27 樓

1. 本文件规定了...  
2. 本文件规定了...  
3. 本文件规定了...  
4. 本文件规定了...  
5. 本文件规定了...  
6. 本文件规定了...  
7. 本文件规定了...  
8. 本文件规定了...  
9. 本文件规定了...  
10. 本文件规定了...

1. 本文件规定了...  
2. 本文件规定了...  
3. 本文件规定了...  
4. 本文件规定了...  
5. 本文件规定了...  
6. 本文件规定了...  
7. 本文件规定了...  
8. 本文件规定了...  
9. 本文件规定了...  
10. 本文件规定了...