

核准日期：2021 年 03 月 06 日

修改日期：2023 年 01 月 13 日

美阿沙坦钾片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可导致发育中的胎儿发生损伤和死亡。发现妊娠时，应尽快停用本品。

【药品名称】

通用名称：美阿沙坦钾片

商品名称：易达比®（EDARBI®）

英文名称：Azilsartan Medoxomil Potassium Tablets

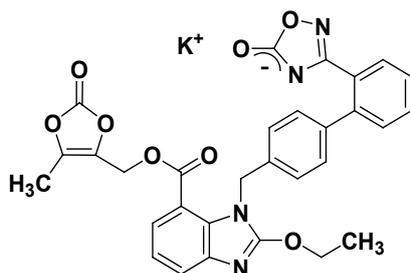
汉语拼音：Mei'ashatanjia Pian

【成份】

本品活性成份：美阿沙坦钾。

化学名称：(5-甲基-2-氧代-1,3-二氧环戊烯-4-基)甲基 2-乙氧基-1-{[2'-(5-氧代-4,5-二氢-1,2,4-噁二唑-3-基)联苯-4-基]甲基}-1*H*-苯并咪唑-7-羧酸酯钾盐

化学结构式：



分子式：C₃₀H₂₃KN₄O₈

分子量：606.62

辅料：甘露醇、富马酸、氢氧化钠、羟丙基纤维素、交联羧甲基纤维素钠、微晶纤维素、硬脂酸镁

【性状】

本品为白色或类白色片，一面凹刻“ASL”，另一面凹刻“40”（40mg）或“80”（80mg）。

【适应症】

本品适用于治疗成人原发性高血压。

【规格】

按美阿沙坦（C₃₀H₂₄N₄O₈）计（1）40 mg（2）80 mg。

【用法用量】

（1）推荐剂量

本品推荐的起始剂量为 40 mg，每日 1 次。对于在较低剂量下血压控制不佳的患者，最大剂量可增加至 80mg，每日 1 次。

如果本品单药治疗无法充分控制血压，可与其他抗高血压药物联合使用，实现血

压降低，包括利尿剂（如氯噻酮和氢氯噻嗪）和钙离子通道阻滞剂（见【禁忌】、【警告和注意事项】、【药物相互作用】和【药理毒理】）。

本品可与食物同服或单独服用。

【不良反应】

（1）全球试验安全性特征总结

在对治疗时长最长达到 56 周的患者进行的临床研究中，对本品 20、40 或 80 mg 的安全性进行了评价。在临床试验中，采用本品 20、40 或 80 mg 剂量治疗时，共评估了 4814 例患者的安全性。这包括 1704 例接受了至少 6 个月治疗的患者，其中，588 例患者接受了至少 48 周的治疗。在这些临床研究中，与本品治疗相关的不良反应大多为轻度或中度，总体发生率与安慰剂相似。最常见的不良反应为头晕。不良反应的发生率不受性别、年龄或人种的影响。在一项安慰剂对照研究中，本品 20 mg 相关不良反应的发生率和本品 40 和 80 mg 相关不良反应的发生率相似。

（2）不良反应列表

根据系统器官分类和首选术语，基于汇总数据的不良反应（40 和 80 mg 剂量）如下所示。这些不良反应根据下述频率定义予以分级：十分常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 且 $< 1/10$ ）；偶见（ $\geq 1/1,000$ 且 $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 且 $< 1/1,000$ ）；十分罕见（ $< 1/10,000$ ），包括单独报告。每个频率分组中，不良反应按照严重程度降序排列。

系统器官分类	频率	不良反应
神经系统异常	常见	头晕
血管异常	偶见	低血压
胃肠道异常	常见 偶见	腹泻 恶心
皮肤和皮下组织异常	偶见 罕见	皮疹、瘙痒 血管性水肿
肌肉骨骼与结缔组织异常	偶见	肌肉痉挛
全身性异常和给药部位反应	偶见	疲乏 外周水肿
医学检查	常见 偶见	血磷酸肌酸激酶水平升高 血肌酐水平升高 血尿酸水平升高 / 高尿酸血症

（3）特定不良反应的描述

当本品与氯噻酮联合给药时，血肌酐水平升高和低血压的频率由偶见增加至常见。当本品与氨氯地平联合给药时，外周水肿的频率由偶见增加至常见，但低于氨氯地平单独给药时的频率。

（4）检查

血清肌酐

在随机、安慰剂对照单药治疗研究中，本品治疗后的血清肌酐水平升高的发生率与安慰剂相似。与利尿剂（例如氯噻酮）联合用药导致肌酐水平升高的发生率增高，这种观察结果与其他血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂一致。与单一给药相比，本品与利尿剂联合给药期间的血清肌酐水平升高与血压下降幅度较大相关。在受试者继续接受治疗的情况下，这属于一过性或非进展性升高。停止治疗后，大多数在治疗期间未消退的血清肌酐升高可逆，大多数受试

者的肌酐水平恢复至基线值或近基线值。

尿酸

与安慰剂（4.3 μmol/L）相比，观察到本品（10.8 μmol/L）使平均血清尿酸水平小幅升高。

血红蛋白和红细胞压积

在安慰剂对照单药治疗研究中，观察到血红蛋白和红细胞压积小幅降低（分别平均降低约 3g/L 和 1% 体积比）。该作用也见于其他 RAAS 抑制剂。

【禁忌】

- 对本品的任一成分过敏。
- 妊娠。
- 不可将本品与含阿利吉仑的药品联合用于糖尿病患者或肾功能损伤患者（GFR<60 mL/min/1.73 m²）（见**【药物相互作用】**）。

【注意事项】

（1）激活肾素血管紧张素醛固酮系统（RAAS）

对于血管张力和肾功能主要依赖于 RAAS 活性的患者（如充血性心力衰竭、重度肾功能损伤或肾动脉狭窄患者），接受影响该系统的药物治疗（如血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂）与急性低血压、氮质血症、少尿或罕见急性肾衰竭相关。使用本品无法排除类似影响的可能性。

伴重度肾功能损伤、充血性心力衰竭或肾动脉狭窄的高血压患者应慎用本品，因为尚无本品用于这些患者的经验（见**【用法用量】**和**【药代动力学】**）。

对于伴有缺血性心肌病或缺血性脑血管病的患者而言，血压过度降低会导致心肌梗死或卒中。

（2）RAAS 双重阻断

有证据表明，联合使用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或阿利吉仑可增加低血压、高钾血症和肾功能降低（包括急性肾衰竭）的风险。因此不推荐联合使用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或阿利吉仑以双重阻断 RAAS（见**【药物相互作用】**）。如果认为双重阻断治疗是绝对必要的，必须在专家监督下进行，并对肾功能、电解质和血压进行密切监测。在糖尿病肾病患者中不能同时使用血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂。

（3）肾移植

目前尚无在近期接受过肾移植的患者中使用本品的经验。

（4）肝功能损伤

由于在轻度至中度肝功能损伤患者中使用本品的经验有限，建议对其进行密切监测，并考虑将 20 mg 作为起始剂量（见**【药代动力学】**）。

尚未在重度肝功能损伤患者中研究本品，因此不推荐该人群使用本品。

（5）血容量和 / 或盐不足患者的低血压

对于伴有明显血容量和 / 或盐不足的患者（如伴有呕吐、腹泻或服用高剂量利尿剂的患者），开始本品治疗后可能会发生症状性低血压。应在给予本品前纠正血容量和 / 或盐不足，或在密切医疗监护下开始治疗，并考虑以 20 mg 作为起始剂量。

（6）原发性醛固酮增多症

原发性醛固酮增多症患者通常对通过抑制 RAAS 起作用的抗高血压药物无应答。因此，不推荐该类患者使用本品。

(7) 高钾血症

基于影响 RAAS 的其他药物的使用经验，本品与保钾利尿剂、钾补充剂、含钾盐替代品或其他可能使血钾水平升高的药物（如肝素）联合使用可能导致高血压患者的血钾水平升高（见【药物相互作用】）。在老年患者、肾功能不全患者、糖尿病患者和 / 或伴有其他合并症的患者中，高钾血症（可能致死）风险升高。应酌情监测血钾水平。

(8) 主动脉瓣和二尖瓣狭窄、梗阻性肥厚型心肌病

患有主动脉瓣或二尖瓣狭窄或肥厚梗阻型心肌病（HOCM）的患者使用本品时应特别谨慎。

(9) 妊娠期

妊娠期不得使用血管紧张素 II 受体拮抗剂。除非认为必须继续使用血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗，否则计划妊娠的患者应换用其他已确定可在妊娠期安全使用的抗高血压药物治疗。诊断为妊娠后，应立即停用血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗，若适用，应开始其他药物治疗（见【禁忌】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

(10) 锂剂

和其他血管紧张素 II 受体拮抗剂一样，不建议联合使用锂剂和本品（见【药物相互作用】）。

(11) 肾功能损伤

轻度或中度肾功能损伤患者无需调整剂量。

当本品用于肾功能不全患者时，应考虑定期监测血钾和肌酐水平，监测肾功能损伤患者的肾功能恶化情况。在这些患者中应该仔细滴定本品，并全面监测血压。中度至重度肾功能损伤的患者更可能报告异常高的血清肌酐值。

伴重度肾功能损伤和终末期肾病的高血压患者应慎用本品。因为尚无本品用于这些患者的经验（见【警告和注意事项】和【药代动力学】）。血液透析无法将阿齐沙坦从体循环中清除。

(12) 肾动脉狭窄

肾动脉狭窄患者的肾功能可能恶化。

其他影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物，即血管紧张素转化酶抑制剂，可能会增加双侧肾动脉狭窄或孤立肾伴动脉狭窄患者的血尿素和血清肌酐。在单侧或双侧肾动脉狭窄患者使用 ACE 抑制剂研究中，报告了血清肌酐或血尿素氮升高。在单侧或双侧肾动脉狭窄患者中没有长期使用本品，但可能会有类似的结果。

(13) 黑人人种

与其他血管紧张素 II 受体（AT1）拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂相似，本品对黑人人种单药治疗的血压下降幅度较小，但无需调整剂量（见【临床试验】）。因此，可能需要更频繁地上调本品剂量和进行联合治疗，以控制患者血压。

(14) 对驾驶车辆和操作机器能力的影响

美阿沙坦对驾驶车辆和操作机器能力无影响或影响可忽略。然而应考虑偶尔可能会发生头晕或疲劳。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

(1) 孕妇

本品不应在妊娠期中使用。当检测到妊娠时，应尽快停用本品。直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物在妊娠中期和晚期给予孕妇时可能会导致胎儿和新生儿发病和死亡。尚没有在孕妇中使用本品的数据。

发现妊娠时，尽快停止本品给药。若适用，应开始其他药物治疗。

已知妊娠中期和妊娠晚期暴露于血管紧张素 II 受体拮抗剂会诱导人类胎儿毒性（肾功能降低、羊水过少、颅骨骨化迟缓）和新生儿毒性（肾衰竭、低血压、高钾血症）。

如从妊娠中期开始暴露于血管紧张素 II 受体拮抗剂，则建议超声检查肾功能和颅骨。

密切监测母体使用血管紧张素 II 受体拮抗剂的婴儿，观察是否发生低血压。

（2）哺乳期妇女

应决定是否停止哺乳或停止使用本品。

由于尚无哺乳期妇女使用本品的信息，因此不建议该人群使用本品，最好是选择已确定安全性更佳的其他治疗，尤其是在哺乳新生儿或早产儿期间。

（3）育龄期妇女

尚无本品对人生育力影响的数据。非临床研究表明阿齐沙坦似乎不会影响雄性或雌性大鼠的生育力（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

美阿沙坦不适用于 18 岁以下的患者。尚未确定美阿沙坦在 6 岁以下儿童患者中的安全性和有效性。

有关 6 至<18 岁患者中安全性和有效性的临床试验数据描述详见【临床试验】项下内容。

【老年用药】

老年人群（65 岁及以上）通常不需要对本品进行剂量调整。但可以考虑将≥75 岁的老年患者的起始剂量调整为 20 mg，因为这类患者可能存在低血压风险。

在本品临床研究的所有患者中，26%为老年人（65 岁及以上）；5%是 75 岁及以上。75 岁及以上的患者更有可能报告血清肌酐值异常升高。在老年患者和年轻患者之间没有观察到安全性或有效性的其他差异，但是不能排除一些年龄较大的患者更高的敏感性。

【药物相互作用】

（1）不推荐联合用药

锂剂

在锂剂与血管紧张素转化酶抑制剂联合使用时，曾报告血清锂浓度可逆性升高和毒性。使用血管紧张素 II 受体拮抗剂可能产生类似效应。由于缺乏本品和锂剂联合使用的经验，因此不推荐这种联合用药。若必须联合用药，建议密切监测血锂水平。

（2）联合用药注意事项

非甾体类抗炎药 (NSAIDs)，包括选择性 COX-2 抑制剂、乙酰水杨酸 (>3 g / 天) 和非选择性 NSAIDs

当血管紧张素 II 受体拮抗剂与 NSAIDs（即选择性 COX-2 抑制剂、乙酰水杨酸 (>3 g / 天) 和非选择性 NSAIDs）同时给药时，降压效果可能会衰减。

此外，在老年患者、血容量不足患者（包括利尿剂治疗患者）或肾功能损伤患者中，联合使用 NSAIDs（包括选择性 COX-2 抑制剂）与血管紧张素 II 受体拮抗剂（包括美阿沙坦）可能会导致肾功能恶化（包括可能的急性肾功能衰竭）。对于联合使用本品和 NSAID 治疗的患者，应定期监测肾功能。

保钾利尿剂、钾补充剂、含钾盐替代品和其他可能使血钾水平升高的物质
联合使用保钾利尿剂、钾补充剂、含钾盐替代品或其他药物（如肝素）可能导致

血钾水平升高。应酌情监测血钾水平（见【警告和注意事项】）。

（3）其他信息

肾素-血管紧张素醛固酮系统（RAAS）的双重阻断

不建议通过联合使用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或阿利吉仑来双重阻断 RAAS。不要将含有阿利吉仑的产品与本品联合用于糖尿病患者。在肾功能损伤患者（ $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ）中避免本品和含阿利吉仑的产品联合使用。

临床试验数据表明，与单作用于 RAAS 的药物相比，联合使用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或阿利吉仑以双重阻断 RAAS，与低血压、高钾血症和肾功能降低（包括急性肾衰竭）等不良事件的频率较高相关（见【禁忌】和【警告和注意事项】）。

与单药治疗相比，接受两种 RAAS 抑制剂联合给药的大多数患者未获得任何额外益处。一般来说，避免联合使用 RAAS 抑制剂。在接受本品和其他影响 RAS 的药物治疗患者中，应密切监测患者的血压、肾功能和电解质。

在本品或阿齐沙坦与氨氯地平、抗酸剂、氯噻酮、地高辛、氟康唑、格列本脲、酮康唑、二甲双胍和华法林联合使用的研究中，未报告有临床意义的相互作用。与细胞色素 P450（CYP）探针底物混合物一起给药后，未观察到与咖啡因（CYP1A2）、甲苯磺丁脲（CYP2C9）、右美沙芬（CYP2D6）或咪达唑仑（CYP3A4）的有临床意义的药物相互作用。

美阿沙坦可在胃肠道和 / 或在药物吸收期间，通过酯酶快速水解成活性成分阿齐沙坦（见【药代动力学】）。体外研究表明，基于酯酶抑制的相互作用不太可能发生。

【药物过量】

（1）症状

基于药理学考虑，药物过量的主要表现可能是症状性低血压和头晕。在对照临床研究中，健康受试者每日 1 次接受 320 mg 本品，持续 7 天，耐受性良好。

（2）管理

如果发生症状性低血压，应给予支持性治疗并监测生命体征。

阿齐沙坦不可通过血液透析清除。

【临床药理】

药代动力学

根据国外文献报道：

口服给药后，美阿沙坦在胃肠道中和/或吸收期间快速水解成活性代谢物阿齐沙坦。基于体外研究，羧甲烯丁烯羟酸内酯酶参与了肠道和肝脏的水解。此外，血浆酯酶参与了美阿沙坦水解为阿齐沙坦。

吸收

基于阿齐沙坦的血药浓度，估计美阿沙坦的绝对生物利用度约为 60%。口服美阿沙坦后，1.5-3h 内阿齐沙坦达到血药峰浓度（ C_{max} ）。食物并不影响阿齐沙坦的生物利用度（见【用法用量】）。

分布

阿齐沙坦的分布容积约为 16L。阿齐沙坦能与血浆蛋白（主要是血清白蛋白）高度结合（>99%）。当阿齐沙坦血药浓度达到推荐剂量范围以上时，蛋白结合率恒定。

生物转化

阿齐沙坦有两种主要代谢产物。一种是代谢产物 M-II，这是主要代谢产物，通过 O-脱烷基化作用在血浆中形成；另一种是代谢产物 M-I，这是次要代谢产物，通过脱羧基作用形成。在人类中，对主要和次要代谢产物的全身暴露分别约为阿齐沙坦的 50% 和 <1%。M-I 和 M-II 对美阿沙坦的药理学活性没有贡献。阿齐沙坦代谢的主要酶为 CYP2C9。

消除

口服给予 ¹⁴C-标记的美阿沙坦后，在粪便和尿液中分别回收放射性物质约 55% 和 42%，有 15% 以阿齐沙坦的形式排泄在尿液中。阿齐沙坦的消除半衰期约为 11 小时，肾清除率约为 2.3 ml/min。在 5 天内达到阿齐沙坦的稳态水平，并且在每天 1 次重复给药后药物在血浆中未发生蓄积。

线性

确定了美阿沙坦在以 20 mg 至 320 mg 的单剂量或多剂量给药后的阿齐沙坦暴露的剂量比例呈线性关系。

特定患者组的特征

儿童人群

在一项对儿童高血压受试者和健康成人进行的开放标签、比较性研究中，评估了美阿沙坦在儿童人群中的药代动力学。与健康成人相比，儿童高血压受试者的美阿沙坦平均剂量和体重归一化 C_{max} 和 AUC 值较低（分别约为 15%-30%），并且美阿沙坦的药代动力学与体重之间存在相关性，体重较低的受试者中按体重校正的口服清除率（CL/F）较高。随后使用根据从健康成人志愿者和儿童高血压受试者中收集的数据而开发的群体药代动力学模型表征了美阿沙坦在原发性或继发性高血压儿童患者中的药代动力学。在所有 3 个体重组中（≥25, ≤50 kg; >50, ≤75 kg; >75, ≤150 kg），美阿沙坦的稳态峰浓度（C_{max,ss}）和稳态时间-浓度曲线下面积（AUC_{ss}）的估计值的几何均值以大致与剂量成比例的方式增加。体重 ≤50 kg 的儿童患者与体重 >50 kg 的儿童患者相比，使用该模型估算的剂量归一化暴露量参数美阿沙坦 AUC_{ss}、C_{max,ss} 和稳态平均浓度（C_{avg,ss}）通常更高。

老年人群

在年轻（18-45 岁）和老年（65-85 岁）患者中，美阿沙坦的药代动力学无显著性差异。

肾功能损伤

在轻度、中度和重度肾功能损伤患者中，阿齐沙坦的总暴露量（AUC）分别升高 30%、25% 和 95%。在接受透析的终末期肾病患者中未观察到升高（5%）。但是，尚无重度肾功能损伤或终末期肾病患者临床经验（见【用法用量】）。血液透析无法将阿齐沙坦从体循环中清除。

肝功能损伤

轻度（Child-Pugh A）或中度（Child-Pugh B）肝功能损伤受试者接受本品给药长达 5 天导致阿齐沙坦暴露略微增加（AUC 增加 1.3-1.6 倍，见【用法用量】）。尚未在重度肝功能损伤患者中进行本品研究。

性别

美阿沙坦的药代动力学在男性和女性受试者中并无显著性差异。无需根据性别调整剂量。

种族

美阿沙坦的药代动力学在黑人和白人人群中并无显著性差异。无需根据人种调整剂量。

【临床试验】

以下数据来源于国外临床试验

成人人群

在 7 项双盲对照研究中，对总计 5,941 例患者（3,672 例接受本品治疗，801 例接受安慰剂治疗，1,468 例接受活性对照药治疗）进行了评估。总体而言，51% 的患者为男性，26% 的患者 ≥65 岁（5% ≥75 岁）；67% 为白人，19% 为黑人。

在两项为期 6 周的随机、双盲研究中，将本品与安慰剂和活性对照药进行了比较。下表基于通过动态血压监测（ABPM）确定的 24 小时平均血压以及诊室血压测定值（谷值）列出了 2 项研究中相较于安慰剂的血压降低效果。此外，和最高批准剂量奥美沙坦酯和缬沙坦相比，本品 80 mg 可显著降低 SBP。

	安慰剂	本品 20 mg	本品40 mg#	本品80 mg#	奥美沙坦 酯 40 mg#	缬沙坦 320 mg#
主要终点： 24小时平均SBP：从基线（BL）至第6周的LS平均变化（mm Hg）						
研究1						
较基线的变化	-1.4	-12.2 *	-13.5 *	-14.6 *†	-12.6	-
研究2						
较基线的变化	-0.3	-	-13.4 *	-14.5 *†	-12.0	-10.2
关键次要终点： 诊室SBP：从基线（BL）至第6周的LS平均变化（mm Hg）（LOCF）						
研究1						
较基线的变化	-2.1	-14.3 *	-14.5 *	-17.6 *	-14.9	-
研究2						
较基线的变化	-1.8	-	-16.4 *†	-16.7 *†	-13.2	-11.3

LS = 最小二乘；LOCF = 末次观测值结转法

* 逐步分析框架内 0.05 水平下相较于安慰剂的显著性差异

† 逐步分析框架内 0.05 水平下相较于对照药的显著性差异

研究 2 中达到的最大剂量。第 2 周时，本品的剂量从 20 mg 强制滴定至 40 mg，40 mg 滴定至 80 mg；奥美沙坦酯和缬沙坦分别从 20 mg 滴定至 40 mg，从 160 mg 滴定至 320 mg。

在这两项研究中，临床重要的和最常见的不良事件包括头晕、头痛和血脂异常。本品、奥美沙坦酯和缬沙坦，头晕的发生率分别为 3.0%、3.3% 和 1.8%，头痛分别为 4.8%、5.5% 和 7.6%，血脂异常分别为 3.5%、2.4% 和 1.1%。

在用缬沙坦或雷米普利作为活性对照的研究中，本品在长期治疗期间保持降血压效果。本品组咳嗽的发生率（1.2%）低于雷米普利组（8.2%）。

本品的降压效果发生在给药最初 2 周内，4 周时达最大效果。本品的降压效果在 24 小时给药间期内同样得以维持。经安慰剂校正的 SBP 和 DBP 谷峰比约为 80% 或更高。

治疗 6 个月后，突然停止本品治疗后未观察到反弹效应。

在老年患者和年轻患者之间未观察到安全性或有效性的总体差异，但不排除某些老年患者对药物有较高敏感性（见【用法用量】）。与其他血管紧张素 II 受体拮抗剂和血管紧张素转化酶抑制剂一样，黑人患者（通常是低肾素人群）的降压效果较低。

与其他抗高血压药物单药治疗相比，本品 40 mg 和 80 mg 与钙离子通道阻滞剂（氨氯地平）或噻嗪类利尿剂（氯噻酮）联合给药可导致额外的血压降低。至于包括头晕、低血压和血清肌酐水平升高在内的剂量依耐性不良事件的发生率，本品与利尿剂联合给药高于本品单药治疗；至于低钾血症的发生率，本品与利尿剂联合给药则低于利尿剂单药治疗。

本品对于死亡率和心血管发病率以及靶器官损伤的有益效应目前尚不清楚。

儿童人群

在一项 III 期随机、双盲研究中，评估了美阿沙坦对 6 至 <18 岁原发性或继发性高血压儿童的抗高血压作用。本研究包括 6 周、双盲、随机治疗期（DB 期），随后为 2 周、双盲、随机安慰剂对照撤药期（WD 期）。在 DB 期，受试者被随机分配（1:1:1:1）至以下组：美阿沙坦 10 mg、20 mg 和 40 mg/80 mg（基于受试者体重）或氯沙坦。在 WD 期，受试者被随机分配（1:1）继续接受他们之前被分配的活性治疗或转换为安慰剂。本研究还包括为期 44 周的开放标签扩展期（OL 期），在此期间，所有受试者均按需接受美阿沙坦或美阿沙坦及其他抗高血压药物，采用滴定至目标血压的剂量算法。

在 2 周撤药期内，随机分配至安慰剂组的受试者出现血压失控，而继续接受美阿沙坦治疗的受试者血压控制稳定。与接受氯沙坦治疗的受试者相比，接受美阿沙坦治疗（合并所有剂量）的受试者从基线至第 6 周的平均坐位 DBP 变化更大，且差异有统计学意义。美阿沙坦治疗组在第 8 周（撤药期第 2 周）达到目标血压（定义为 < 与年龄、性别和身高匹配的血压的第 90 百分位数）的受试者百分比显著高于安慰剂组。

在 6 周 DB 期，162 例受试者暴露于美阿沙坦。在 2 周 WD 期，77 例受试者暴露于美阿沙坦，103 例受试者暴露于安慰剂。在 44 周 OL 期，156 例受试者暴露于美阿沙坦单药，41 例受试者暴露于美阿沙坦及其他抗高血压药物。

美阿沙坦在儿童人群中的总体安全性特征与成人中的已知安全性特征一致。

以下数据来源于中国临床试验

一项中国原发性高血压受试者参加的 8 周双盲随机试验中，将本品的有效性和安全性与缬沙坦做了对比。在 612 名受试者中不论是从总体来看还是针对各个治疗组，45 至 64 岁受试者均为 69% 左右。约 21% 的受试者 65 岁或以上，约 1.5% 的受试者 75 岁或以上。总的来说，约 58% 的受试者是男性。各治疗组的其他人口统计学资料和基线特征总体相差不大。

主要终点是第 8 周诊室坐位收缩压（SBP）谷值较基线的变化。两个本品治疗组相对于缬沙坦组差异的 95% CI 上限低于非劣效性阈值 1.5 mmHg；两个本品治疗组与缬沙坦 160 mg 相比均表现出非劣效性，SBP 降幅差异均具有统计显著性。此外，本品 80 mg 组在降低诊室坐位收缩压谷值 SBP 方面的效果优于缬沙坦 160 mg 疗法。

第 8 周诊室血压谷值坐位 SBP 较基线的变化 (mmHg)

分析集	组别	受试者人数	LS 均值		LS 均值差	95% CI	P 值
PPS	TAK-491 40 mg	189	-22.81	TAK-491 40 mg -缬沙坦 160 mg	-2.08	-4.96, 0.79	0.155
	TAK-491 80 mg	192	-24.33	TAK-491 80 mg -缬沙坦 160 mg	-3.61	-6.47, -0.75	0.014*
	缬沙坦 160 mg	185	-20.73				
FAS	TAK-491 40 mg	197	-22.48	TAK-491 40 mg -缬沙坦 160 mg	-1.93	-4.78, 0.92	0.184
	TAK-491 80 mg	206	-24.24	TAK-491 80 mg -缬沙坦 160 mg	-3.69	-6.50, -0.87	0.010*
	缬沙坦 160 mg	197	-20.55				

PPS: 符合方案集; FAS: 全分析集; LS = 最小二乘。

使用 LOCF 和观察病例数据进行分析, 基于 PPS 与基于 FAS 的有效性结果相似。

此外, 对于第 8 周诊室坐位舒张压谷值, 本品 80 mg 疗法与缬沙坦相比在 LS 均值较基线的改变方面表现出了显著的统计学差异 (-2.8 mmHg, $p < 0.01$)。第 8 周时, 对于诊室 SBP (<140 mmHg 和/或较基线降幅 ≥ 20 mmHg) 和诊室 DBP (<90 mmHg 和/或较基线降幅 ≥ 10 mmHg), 本品与缬沙坦治疗组中的应答者百分比相似。第 8 周时本品与缬沙坦治疗组中达到预定目标血压的受试者百分比也相似。亚组分析中, 受试者 (N=257) 进行了 24 小时动态血压监测 (ABPM), 使用观察病例数据得到的第 8 周自基线变化结果表明 ABPM SBP 和 DBP 均表现出了具有统计显著性的总体治疗效果 (两项比较的 p 值均 ≤ 0.001)。与缬沙坦组相比, 两个本品治疗组第 8 周时在 24 小时平均 ABPM SBP 和 DBP 的 LS 平均值自基线的变化均显示出具有显著的统计学差异 (各项比较的 p 值均小于 0.05)。本品组 24 小时动态平均 SBP 和 DBP 的下降均显著优于缬沙坦 160mg 组, 本品 40mg 组和 80mg 组比缬沙坦 160mg 组 24h-SBP 更多降低 5.3 和 7.6mmHg, 本品 40mg 组和 80mg 组比缬沙坦 160mg 组 24h-DBP 更多降低 3.4 和 5.5mmHg。

在该项研究中, TEAE 的发生率在不同治疗组之间相差不大, 612 名受试者中有 336 名受试者 (54.9%) 至少发生过 1 次 TEAE, 其中, 本品 40 mg 组、本品 80 mg 组和缬沙坦 160 mg 组的对应受试者人数分别为 105 名受试者 (52.8%)、118 名受试者 (56.5%) 和 113 名受试者 (55.4%)。

【药理毒理】

药理作用

美阿沙坦是一种前体药物，口服吸收后可迅速转化为活性成分阿齐沙坦。阿齐沙坦在多种组织中可通过选择性阻断血管紧张素 II 与 1 型受体（angiotensin type 1 receptor, AT1 受体）的结合而阻断血管紧张素 II 的作用。血管紧张素 II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统（renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS）的主要升压物质，有收缩血管、刺激醛固酮合成和释放、心脏兴奋及肾脏对钠的再吸收等作用。阿齐沙坦与 AT1 受体的亲和性是 AT2 受体的 10000 倍。

毒理研究

遗传毒性

美阿沙坦、阿齐沙坦及其主要人体代谢产物 M-II 的 Ames 试验、中国仓鼠卵巢细胞正向基因突变试验、小鼠淋巴瘤（tk）试验、程序外 DNA 合成试验以及小鼠或大鼠骨髓微核试验均为阴性。中国仓鼠肺细胞遗传毒性试验中，美阿沙坦及 M-II 在无代谢激活时，可引起染色体结构畸变；阿齐沙坦在有或无代谢激活时，结果均为阳性。

生殖毒性

雄性或雌性大鼠经口给予美阿沙坦达 1000mg/kg/天（6000mg/m²，按 mg/m² 计，约相当于临床最大推荐剂量[MRHD, 80mg 美阿沙坦/天]的 122 倍），未见对生育力的影响。人体代谢产物 M-II 剂量达 3000mg/kg/天时，未见对大鼠生育力的影响。

大鼠妊娠期或哺乳期经口给予美阿沙坦 MRHD 的 1.2 倍剂量（按 mg/m² 计）时，可见对子代存活率、门齿萌出、肾盂扩张和积水的影响。妊娠大鼠经口给药达 1000mg 美阿沙坦/kg/天（按 mg/m² 计，相当于 MRHD 的 122 倍），或妊娠兔经口给药 50mg 美阿沙坦/kg/天（按 mg/m² 计，相当于 MRHD 的 12 倍），未见致畸性。人体代谢产物 M-II 给药剂量达 3000mg/kg/天时未见致畸性。

阿齐沙坦可透过胎盘屏障，可通过乳汁分泌。

致癌性

美阿沙坦 Tg.rasH2 转基因小鼠 26 周致癌性试验和大鼠 2 年致癌性试验结果未见致癌性。最高剂量（小鼠试验为 450mg 美阿沙坦/kg/天，大鼠试验为 600mg 美阿沙坦/kg/天）时，阿齐沙坦的暴露量相当于 MRHD 时平均暴露量的 12 倍（小鼠）和 27 倍（大鼠）。

人体代谢产物 M-II Tg.rasH2 转基因小鼠 26 周致癌性试验和大鼠 2 年致癌性试验结果未见致癌性。最高剂量（小鼠试验为 8000mg M-II/kg/天[雄性]，11000mg M-II/kg/天[雌性]，大鼠试验为 1000mg M-II/kg/天[雄性]，3000mg M-II/kg/天[雌性]）时，M-II 的暴露量相当于 MRHD 时平均暴露量的 30 倍（小鼠）和 7 倍（大鼠）。

幼龄动物毒性

幼龄大鼠（2或3周龄）连续3个月经口单独给予美阿沙坦或与M-II联合给药的重复给药毒性试验中，于出生后第2周（对应肾脏系统的生长和成熟期）开始给药，可能更容易出现与血管紧张素相关的肾脏形态和功能改变。人的肾脏系统的生长和成熟期一般延长至大约2岁。

【贮藏】

遮光，密封，在 25℃ 以下保存。允许在 15-30℃ 短期保存。

【包装】

铝泡罩包装。14片/盒、28片/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20190168

【批准文号】

40mg: 国药准字 HJ20210003

80mg: 国药准字 HJ20210004

【上市许可持有人】

名称: Takeda Pharma A/S

注册地址: Delta Park 45, 2665 Vallensbaek Strand, Denmark

【生产企业】

企业名称: Takeda Ireland Ltd.

生产地址: Bray Business Park, Kilruddery, Co Wicklow, Ireland

【分包装厂】

名称: 天津武田药品有限公司

地址: 天津市西青区兴华道 11 号

【境内联系机构】

名称: 天津武田药品有限公司

地址: 天津市西青区兴华道 11 号

邮政编码: 300385

电话: 400-069-0980

传真: +022-23972240