

必康平[®]錠 40 公絲/80 公絲
Micardis[®] Tablets 40 mg/80 mg

衛署藥輸字第 023162 號

衛署藥輸字第 023161 號

成分

每錠含[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid, 4'-[(1,4'-dimethyl-2'-propyl [2,6-bi-1H-benzimidazole]-1'-yl)methyl](= telmisartan) 40 公絲或 80 公絲

性質

Telmisartan 為一口服有效且具專一性的血管收縮素 II 接受體(AT₁型)拮抗劑(specific angiotensin II receptor, type AT₁ antagonist)。AT₁接受體與angiotensin II結合產生作用，因為telmisartan與AT₁接受體有很高的親合力，所以能取代angiotensin II之結合。Telmisartan不會與AT₁接受體產生任何部分作用劑的活性(partial agonist activity)。Telmisartan能選擇性的對AT₁接受體結合，且作用持久。

Telmisartan對其他的接受體，包括AT₂和其他較不具特色之AT接受體不具親和力。Telmisartan會使angiotensin II的濃度增加，這些接受體的功能及濃度增加是否會對這些接受體因過度刺激產生效應，目前仍未知。Telmisartan會降低血漿醛酮固醇(aldoosterone)的濃度。Telmisartan不會抑制人體的血漿腎素(plasma renin)，也不會阻斷離子的通道。Telmisartan不會抑制血管收縮素轉換酶(angiotensin converting enzyme)，此酵素能分解bradykinin，又稱kininase II。因此，telmisartan應不會加強由bradykinin引起的不良反應。

對人類而言，80 公絲劑量的 telmisartan 能幾乎完全地抑制 angiotensin II 所引起的血壓上升。此抑制效果能維持 24 小時以上，直到 48 小時仍可被測得。

口服第一次劑量的 telmisartan，降壓效果於 3 小時內逐漸明顯，通常在開始治療後的第四週可獲得最大的降壓效果，且長期治療時效果能持續。

口服 telmisartan 後，降壓效果能維持 24 小時以上，而且藉由 24 小時攜帶型血壓測量計證實本藥在下次劑量之前的 4 小時內仍具降壓效果。根據 telmisartan 40 公絲或 80 公絲與安慰劑組對照的臨床研究，所觀察到之降壓效果，於藥物濃度波谷與波峰時之比值(trough to peak ratios)都能一致地超過 80%。

劑量與血壓回復到治療前收縮壓基準線的時間有明顯的關連，但舒張壓卻不一定。

Telmisartan 能使高血壓病人的收縮壓及舒張壓降低，且不會影響脈搏的速率。

Telmisartan 的降壓效果與其他類別的代表性降血壓藥物相當(經 telmisartan 和其他

降血壓藥物如 amlodipine、atenolol、enalapril、hydrochlorothiazide、losartan、lisinopril 的比較性臨床研究證實)。

當突然停止 telmisartan 的治療，血壓會在數日內逐漸回升到治療前的水準，但不會出現反跳性高血壓(rebound hypertension)。

經臨床試驗證實以 telmisartan 治療，能使高血壓及左心室肥大之病患左心室質量及左心室質量指數有統計意義的減少。

目前仍未知 telmisartan 對死亡率和心血管疾病的罹患率是否有益。

臨床研究直接比較 telmisartan 和血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitors)，顯示 telmisartan 組發生乾咳機率顯著較另一組低，且此差異具統計意義。

藥物動力學

口服 telmisartan 後，可被迅速吸收，雖然吸收程度不同。Telmisartan 的平均絕對生體可用率(mean absolute bioavailability)約為 50%。

當 telmisartan 與食物同時服用，血漿濃度曲線下的面積(AUC)會減少約 6% (劑量為 40 公絲時)至 19% (劑量為 160 公絲時)。不論是空腹或與食物同時服用，口服後 3 小時後，telmisartan 之血漿濃度相似。

血漿濃度曲線下的面積(AUC)略減的情形應不會使本藥的療效降低。

本藥的血漿濃度因性別而異，在女性，本藥的最高血漿濃度(C_{max})及血漿濃度曲線下的面積(AUC)比男性各高出 3 倍及 2 倍，然而療效不受影響。

大部分的 telmisartan 會和血漿蛋白結合(>99.5%)，主要為白蛋白(albumin)和 alpha-1 acid glycoprotein。Telmisartan 的平均穩定狀態之分佈容積(mean steady state apparent volume of distribution, V_{ss}) 約為 500 公升。

Telmisartan 經由結合成尿甘酸化合物(glucuronide) 而代謝，此結合化合物不具藥理活性。

Telmisartan 的藥物動力學特徵呈雙指數之衰減(biexponential decay pharmacokinetics)，其末相排除半衰期超過 20 小時，最高血漿濃度(C_{max})及血漿濃度與曲線下面積(AUC)的增加和劑量之間不成比例。沒有臨床證據顯示 telmisartan 會蓄積。

以口服(與靜脈注射)方式投與的 telmisartan 幾乎全部以原型化合物的形式由糞便排除，由尿液排除的量少於使用劑量的 2%。與肝臟血流量(約 1500 ml/min)相比，總血漿廓清率(CL_{tot})高(約 900 ml/min)。

老年人

Telmisartan 在年輕與年長者的藥物動力學沒有差異。

腎功能不全者

在腎功能不全且進行透析患者觀察到較低的血漿濃度，telmisartan 在腎功能不全者體內有很高的血漿蛋白結合率，且無法以透析方式移除。腎功能不全者的排除半衰期不會改變。

肝功能不全

對肝功能不全患者所進行的藥物動力學研究顯示，絕對生體可用率增加至近 100%，而排除半衰期沒有變化。

適應症

原發性高血壓

用法用量

本藥須由醫師處方使用

推薦劑量為每天口服一次，每次 40 公絲。有些病人可能只需每天口服 20 公絲即可出現療效。需要時，可增至每天最高劑量 80 公絲，每天口服一次。Telmisartan 也可和 thiazide 類利尿劑(如 hydrochlorothiazide)併用，此對降壓效果具有加成效益。當考慮增加劑量時，請切記本藥最大之降血壓效果通常是在開始治療的 4 至 8 週出現。

以最高達 160 mg 之 telmisartan 單獨治療或與 hydrochlorothiazide 日劑量 12.5 – 25 mg 併用治療嚴重高血壓病人時，病人的耐受性佳且有效。

MICARDIS 與食物或不與食物併服皆可。

腎功能不全

腎功能不全患者包括進行血液透析病患，服用本藥時不需調整劑量。

Telmisartan 不能藉血液透析排出體外。

肝功能不全

輕度至中度肝功能損害者，服用本藥之劑量勿超過每天 40 公絲。

老年人之使用

老年人服用本藥時不需調整劑量。

孩童與青少年

迄今仍無 MICARDIS 使用於孩童與青少年之安全性及有效性的資料。

禁忌症

- 對本藥之主成分 telmisartan 或其賦形劑過敏者。
- 懷孕第二期、第三期及授乳婦女。
- 膽道阻塞性疾病者。

- 嚴重肝功能損害者。

注意事項

腎血管性高血壓:

雙側腎動脈狹窄或僅單一腎臟有功能且腎動脈狹窄者，如接受會影響 renin-angiotensin-aldosterone system 之藥物治療時，可能會增加發生嚴重低血壓及腎功能不全的危險。

腎功能損害及腎臟移植：

腎功能損害者服用 MICARDIS 時，建議應定期追蹤血清鉀離子和肌酸酐(creatinine) 的濃度。迄今仍無 MICARDIS 使用於最近接受腎臟移植者之報告。

血管內容積之流失：

症狀性低血壓尤其在使用 MICARDIS 第一個劑量後有可能發生於積極用利尿劑而造成血液容積及鈉離子減少之病患，以及限鹽飲食，腹瀉或嘔吐的病人。**特別是有體液及/或鈉離子的流失之情形時**，應於開始 MICARDIS 之治療前給予矯正。

會刺激 renin-angiotensin-aldosterone system 的其他狀況：

對血管張力及腎功能主要依賴 renin-angiotensin-aldosterone system 的病人（例如嚴重的充血性心衰竭或本身有腎臟疾病(包括腎動脈狹窄)），當給予會影響此系統的藥物，曾報告與引起急性低血壓、高氮血症、寡尿症、或罕見之急性腎衰竭有關。

原發性醛酮固醇過多症(primary aldosteronism)：

作用於抑制 renin-angiotensin system 的藥物對原發性醛酮固醇過多症(primary aldosteronism)的病人不會引起反應，因此，本藥不建議用於此類病人。

主動脈及僧帽瓣狹窄、阻塞性肥厚性心肌病變：

如同其他的血管擴張劑，主動脈及僧帽瓣狹窄、阻塞性肥厚性心肌病變的病人接受本藥治療時應特別小心。

高鉀血症：

與會影響 renin-angiotensin-aldosterone system 的藥物併用治療時，病人可能發生高鉀血症，尤其是當病人合併有腎臟損害及/或心衰竭時，較可能發生高鉀血症。對可能發生高鉀血症之病人施予本藥時，建議應監測血漿中鉀離子的濃度。

根據使用會影響 renin-angiotensin system 的藥物之經驗，這類藥物如與保鉀利尿劑、鉀離子補充劑、含鉀之代鹽物、或其他可能會增加鉀離子濃度的藥物(如 heparin 等)併用時，可能會使血清鉀離子濃度增加。因此，這類藥物與本藥併用時應注意。

肝功能損害者：

Telmisartan 主要是從膽汁排除。預期膽道阻塞性疾患或肝功能不全之病人服用本藥時，藥物清除率可能降低。因此，這類病人應小心服用本藥。

山梨醇(sorbitol)：

MICARDIS 40 公絲與 80 公絲錠劑分別含有山梨醇(sorbitol) 169 及 338 公絲，因此，MICARDIS 不適用於遺傳性果糖不耐症(hereditary fructose intolerance)的病人。

其他：

如同在使用血管收縮素轉換酶抑制劑(angiotensin converting enzyme inhibitors)所觀察到的情形一樣，使用血管收縮素接受器阻斷劑(angiotensin receptor blockers)包括 MICARDIS，對黑人的降血壓效果比其他人種差，此可能係因黑人的高血壓病患大都具有低濃度之腎素(renin)所致。

如同在其他降血壓劑所觀察到的情形，缺血性心臟病(ischaemic cardiopathy)或缺血性心血管疾病(ischaemic cardiovascular disease)的病人如果血壓降得太低，可能會導致心肌梗塞或中風。

藥物交互作用

Telmisartan 可能會增強其他降血壓藥物的低血壓作用，至於其他具臨床意義之交互作用則尚未被發現。

曾進行本藥和下列藥物之藥物動力學研究：包括 digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, glibenclamide, ibuprofen, paracetamol, simvastatin 與 amlodipine 等。曾觀察到本藥會使血漿 digoxin 波谷濃度之中值(median plasma digoxin trough concentration)增加 20% (其中一例增加 39%)，因此，與本藥併用時應監測血漿 digoxin 的濃度。

曾有報告顯示當鋰製劑與血管收縮素轉換酶抑制劑併用時，會可逆性增加血清中鋰濃度及毒性。當與包括 MICARDIS 在內的血管收縮素 II 接受體拮抗劑(angiotensin II receptor antagonists)時，極少數的病例也曾發生。因此，藥物併用時建議監測血漿中的鋰濃度。

併用 NSAIDs(包括每日劑量大於等於 3g 的阿斯匹靈及 COX-2 抑制劑)與可能造成脫水病人急性腎功能不全有關。

與 telmisartan 一樣作用在腎素-血管緊縮素系統(Renin-Angiotensin-System)的不同藥物可能有加乘作用。對於同時服用 NSAIDs 與 MICARDIS 的病人應適時補充水分並於開始併用時監測其腎功能。

已有報告指出，因 NSAIDs 會阻斷使血管舒張的前列腺素，併用時會降低降血壓藥物如 telmisartan 的效果。

懷孕與授乳

Telmisartan 用於懷孕婦女目前尚無適當的數據，臨床前研究顯示其不具致畸胎性，但有胎兒毒性。因此，預防方法是在懷孕第一期最好不要使用 telmisartan。在計劃懷孕前應改用其他適宜的治療方式替代。

在懷孕的第二期或第三期，直接作用於 renin-angiotensin-system 的藥物會造成胎兒的傷害，或甚至死胎。因此，懷孕第二期及第三期時禁用 telmisartan，一旦確定懷孕，需儘快停止使用 telmisartan。

Telmisartan 禁用於授乳婦女，因為目前仍未知本藥是否會經乳汁分泌。

影響開車或操作機器的能力

沒有關於 telmisartan 對開車或操作機器能力影響的研究，但在開車或操作機器時必須記住，服用抗高血壓劑可能偶爾會發生暈眩或嗜睡的情況。

副作用

Telmisartan 總副作用發生率 41.4 % 與具安慰劑組試驗的安慰劑組發生率(43.9 %)相當。此副作用發生率與劑量無關，且與病人之性別、年齡、種族也無相關性。下列的藥物不良副作用是由所有臨床試驗含 5788 名以 telmisartan 治療的高血壓患者所發生之副作用累積而來。

感染

泌尿道感染(含膀胱炎)、上呼吸道感染

精神疾病

焦慮

眼睛疾病

視力異常

耳朵及內耳疾病：

暈眩

胃腸道疾病

腹痛、腹瀉、口乾、消化不良，脹氣、胃不舒服

皮膚及皮下組織疾病：

溼疹、出汗增加

骨骼肌肉、結締組織及骨頭疾病：

關節痛、背痛、腿痙攣、腿痛、肌肉痛、似腱炎症狀

一般性疾病及投與部位症狀：

胸痛、類似感冒症狀

此外，telmisartan 上市後，極少發生紅斑、搔癢、昏厥/暈倒、失眠、抑鬱、嘔吐、低血壓(包括直立性低血壓)、心跳過慢、心跳過快、肝功能異常/肝疾病、包括急性腎衰竭之腎功能損傷(詳見“注意事項”)、高血鉀、呼吸困難、貧血、嗜伊性紅血球增加、白血球減少、虛弱及藥物無效報告。這些副作用的發生頻率仍未知。

與其他的血管收縮素 II 拮抗劑相同，曾有少數病例發生血管性水腫、蕁麻疹及其

他相關反應。

進行中之研究：

有觀察到使用 telmisartan 治療期間，血紅素降低或尿酸增加發生率比安慰劑組高。曾觀察到使用 telmisartan 治療期間肌酸酐或肝臟酵素增加，但這些發生率比安慰劑組相同或低。

此外，自 telmisartan 上市後，已有血中肌酸磷酸激酶(blood creatine phosphokinase, CPK)上升之案例報告。

過量

迄今仍無本藥使用在人體過量的資料。如出現症狀性低血壓，應給予支持性療法。Telmisartan 不能藉血液透析排出體外。

毒物學

在臨床試驗前的安全性研究中，對血壓正常的動物給予足以產生和臨床之治療範圍相當的劑量，曾導致與紅血球相關的數值(如紅血球、血紅素、血色素)降低、腎臟的血流動力學發生變化(血尿素氮和肌酸酐增加)，和血清鉀離子濃度的上升。在狗的研究，觀察到腎小管擴張和萎縮的現象。在大鼠及狗的研究，觀察到胃黏膜損害(糜爛、潰瘍、或發炎)的現象。這些藥理學方面的副作用，是血管收縮素轉換酶抑制劑和血管收縮素第二型之拮抗劑在臨床試驗前期的研究所觀察到的現象，皆可藉經口補充食鹽水而避免。

在大鼠及狗的研究皆可觀察到血漿腎素的活性增加及腎近絲球體的細胞肥厚或增殖。這些變化也是 ACE 抑制劑和血管收縮素第二型之拮抗劑這二類藥物的共同效應，然而似乎不具臨床的意義。

動物研究顯示 telamisartan 對動物出生後的發育可能有某些危險，包括體重較低、眼睛較慢張開、死亡率較高。

體外的研究未顯示本藥有致突變性或與細胞分裂有關的活性，在大鼠及小鼠的研究也未顯示本藥有致癌性。

包裝

40 公絲錠劑：2 ~ 1000 錠盒裝。

80 公絲錠劑：2 ~ 1000 錠盒裝。

貯存

藥粒必須貯存於原鋁箔片中，以防止藥物受潮。

請存放於 30°C 以下!

請存放於兒童伸手不及之處！

製造廠/廠址

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173, D-55216

Ingelheim am Rhein, Germany

For

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Str. 173, D-55216

Ingelheim am Rhein, Germany

藥商：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

地址：台北市民生東路三段 49/51 號 12 樓

20051129