

【核准日期】 2007 年 12 月 11 日

【修改日期】 2012 年 06 月 05 日

2014 年 04 月 14 日

## 替米沙坦胶囊说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

### 【药品名称】

通用名称：替米沙坦胶囊

汉语拼音：Timishatan Jiaonang

商品名称：苏和

英文名称：Telmisartan Capsules

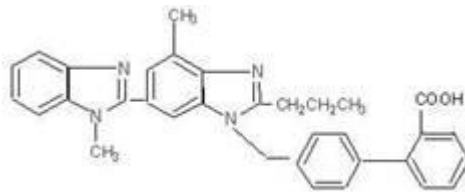
### 【成份】

本品的活性成份为替米沙坦。

活性成份的化学名称：4'-[1,4'-二甲基-2'-丙基-(2,6'-联-1H-苯并咪唑)-1'-甲基]-

[1,1'-联苯]-2-羧酸

化学结构式：



分子式：C<sub>33</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

分子量：514.63

### 【性状】

本品为胶囊剂，内容物为白色至类白色颗粒性粉末。

### 【适应症】

用于原发性高血压的治疗。

### **【规格】**

40mg

### **【用法用量】**

成人：应个体化给药。常用剂量为每次 40mg（1 粒），每日一次，在 20~80mg 的剂量范围内，替米沙坦的降压疗效与剂量有关，若用药后未达到理想血压可加大剂量，最大剂量为 80mg（2 粒），每日一次。

本品可与噻嗪类利尿药如氢氯噻嗪合用，此类利尿药与本品有协同降压作用。因替米沙坦在疗程开始后四至八周才能发挥最大药效，因此若欲加大药物剂量时，应对此予以考虑。

肾功能不全的病人：轻或中度肾功能不良的病人，服用本品不需调整剂量。替米沙坦不通过血过滤消除。

肝功能不全的病人：轻或中度肝功能不全的病人，本品用量每日不应超过 40mg（1 粒）。

老年人：服用本品不需调整剂量。

儿童和青少年：对于儿童和 18 岁以下的青少年，本品的安全性及有效性数据尚未建立。

### **【不良反应】**

据文献资料报道，在安慰剂对照试验中，替米沙坦（41.4%）的不良事件总发生率和安慰剂（43.9%）相似。不良事件的发生和剂量无相关性，与患者性别、年龄和种族亦无关。

以下所列的不良反应是从临床试验中接受替米沙坦治疗的 5788 名高血压患者累计得到的。

不良反应按发生频率分为：非常常见 ( $>1/10$ )；常见 ( $>1/100$ ,  $<1/10$ )；少见 ( $>1/1000$ ,  $<1/100$ )；罕见 ( $>1/10000$ ,  $<1/1000$ )；非常罕见 ( $<1/10000$ )

全身反应：

常见：后背痛（如坐骨神经痛）、胸痛、流感样症状

少见：视觉异常、多汗

感染：

少见：上呼吸道感染包括咽炎及鼻窦炎，泌尿道感染，包括膀胱炎

不明确：包括致死性结局的败血症【1】

中枢和外周神经系统：

常见：眩晕

胃肠道系统：

常见：腹痛、腹泻、消化不良、胃肠功能紊乱

少见：口干、胃肠胀气

肌肉骨骼系统：

常见：关节痛、腿痉挛、肌痛

少见：腱鞘炎样症状

罕见：肢端疼痛（腿部疼痛）

精神系统：

少见：焦虑

皮肤和附件系统：

常见：皮肤异常如湿疹

罕见：血管源性水肿（伴有致命性结果）

代谢与营养系统疾病：

少见：高钾血症

罕见：低血糖（罕见于糖尿病患者）

另外，自替米沙坦上市后，个别病例报告发生红斑、瘙痒、晕厥、失眠、抑郁、胃部不适、呕吐、低血压、心动过缓、心动过速、呼吸困难、嗜酸粒细胞增多症、血小板减少症、虚弱、工作效率下降。与其它血管紧张素Ⅱ拮抗剂相似，极少数病例报道出现血管性水肿、荨麻疹和其他相关不良反应。

实验室发现：

与安慰剂相比，替米沙坦治疗组偶有发现血红蛋白下降或尿酸升高。血肌酐或肝脏酶的升高替米沙坦和安慰剂相似或低于安慰剂。

<sup>[1]</sup>在 PROfESS 研究中替米沙坦与安慰剂相比败血症的发生率有所增加。这可能是偶然的结果，也可能与目前不明确的机制有关。

### **【禁忌】**

- 1、对本品活性成份及任一种赋形剂成份过敏者
- 2、妊娠中末期及哺乳者
- 3、胆道阻塞性疾病患者
- 4、严重肝功能不全患者
- 5、严重肾功能不良患者（肌酐清除率<30ml/分钟）

### **【注意事项】**

肝功能不全

本品不得用于胆汁淤积、胆道阻塞性疾病或严重肝功障碍的患者，因为替米沙坦绝大部分通过胆汁排泄，而这些患者对本品的清除率可能降低。本品应慎用于轻中度肝功能不全患者。

#### 肾血管性高血压

对于双侧肾动脉狭窄或单侧功能肾肾动脉狭窄的病例，使用可影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物其导致严重的低血压和肾功能不全的危险性增高。

#### 肾功能不全和肾移植患者

本品不得用于严重肾功能不全患者（肌酐清除率 $<30\text{ml/分钟}$ ，参见禁忌症）。对于肾功能不全的患者，使用本品期间，应定期检测血钾水平及血肌酐值。尚无新近进行肾移植后短期内的患者使用本品的资料。

#### 血容量不足患者

对于因使用强利尿剂治疗、限盐饮食、恶心或呕吐引起血容量不足或血钠水平过低的患者，服用本品，特别是初次服用后，可能导致症状性低血压。因而，在使用本品之前，应先纠正血钠及血容量水平。

#### 与刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统有关的其他情况

对于血管张力以及肾功能主要依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的病人（如严重充血性心力衰竭或包括肾动脉狭窄的潜在肾脏疾病的患者），使用可影响该系统的药品，可引起急性低血压，高氮血症，少尿，或罕见急性肾功能衰竭。

#### 原发性醛固酮增多症

抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的抗高血压药物通常对原发性醛固酮增多症的患者无效。因此本品不推荐用于该类患者。

#### 主动脉瓣或二尖瓣狭窄、阻塞性肥厚性心肌病

与使用其它血管扩张剂相同，主动脉瓣或二尖瓣狭窄、阻塞性肥厚性心肌病患者使用本品应特别注意。

#### 电解质不平衡：高钾血症

使用可影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药品，可能引起高钾血症，尤其对于肾功能不全和/或心衰及糖尿病患者。对于有此危险性的患者，服用本品期间，应严密监测血钾水平。

基于使用其它影响肾素-血管紧张素系统药物的经验，本品与保钾类利尿药、钾离子补充剂、含钾的盐替代品或其它可升高血钾水平的药物（如肝素）合用可致血钾水平升高，因此与本品合用应谨慎（参见药物相互作用）。

#### 其它

与血管紧张素转换酶抑制剂相类似，本品与其它血管紧张素拮抗剂的降压效果在黑人低于对其它人种的疗效，这可能与黑人高血压人群的低肾素状态占较高优势有关。

和其它抗高血压药物一样，对于患有缺血性心脏病或缺血性心血管疾病的患者，过度降压可以引起心肌梗塞或中风。

#### 对驾驶和操作机器的影响

未研究本品对驾驶和操作机器的影响。但是在驾驶或操作机器时必须注意，抗高血压治疗有时会引起头晕和瞌睡。

糖尿病患者：糖尿病伴有额外心血管危险因素的患者，如糖尿病伴冠状动脉疾病（CAD）的患者，使用血管紧张素受体拮抗剂或 ACE 抑制剂等降压药，可能增加致死性心肌梗死和心血管疾病意外死亡的风险。糖尿病合并 CAD 患者可能因无症状而未诊断 CAD。因此，糖尿病患者在使用本品前，应经适当的诊断评估，如运动符合试验等，以发现是否患有 CAD,并进行相应的治疗。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 妊娠期使用

尚无足够数据显示本品能否用于妊娠妇女。动物试验未显示致畸性，但显示胚胎毒性。因此，慎重起见，在妊娠前三个月不要使用替米沙坦。在计划妊娠之前，应采取适宜的替代疗法。在妊娠的中末期（第二及第三个三个月期间），直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可导致胎儿的损伤甚至死亡，因此替米沙坦禁用于妊娠中末期。一旦确诊妊娠，应尽快停用本品。

#### 哺乳期使用

由于本品是否经乳汁排出尚不得而知，故哺乳期间禁用本品。

### **【儿童用药】**

未进行该项实验且无可靠参考文献。

### **【老年用药】**

老年人使用本品时无需调整剂量。

### **【药物相互作用】**

#### 1、锂剂

锂剂与血管紧张素转换酶抑制剂合用，可引起可逆性的血钾水平升高和毒性反应。也有个别病例是锂剂与血管紧张素II受体拮抗剂合用引起的。因此，锂剂和本品合用需慎重。如需合用，则合用期间应监测血锂水平。

2、有些药物可影响血钾水平或引起高血钾症（如血管紧张素转换酶抑制剂、保钾类利尿药、钾离子补充剂、含钾的盐替代品、环孢菌素 A 或其它药物如肝素钠），如果本品需与这些药物合用，建议监测血钾水平。基于使用其它影响肾素-血管紧张素系统药物的经验，本品与上述药物合用，可致血钾水平升高（参见注意事项）。

3、药代动力学试验已经研究了本品与地高辛、华法林、氢氯噻嗪、格列苯脲、布洛芬、扑热息痛、氨氯地平等药物的相互作用。可升高地高辛平均波谷谷血药浓度 20% (个别病例升高 39%) , 因此须监测地高辛血浆浓度。

4、本品可加强其它抗高血压药物的降压效果。其它临床上有意义的相互作用尚不能证实。

5、基于其药理学特性, 下述药物可加强抗高血压药物包括替米沙坦的降压效果: 巴氯芬、氨磷汀。另外, 酒精、巴比妥类药物、镇静安眠药或抗抑郁剂可增强体位性低血压效应。

6、当与替米沙坦合用时, 辛伐他汀代谢物 (辛伐他汀酸) 的  $C_{max}$  有轻度升高 (1.34 倍) 且消除加速。

#### **【药物过量】**

尚无过量使用的病例报告。替米沙坦过量最可能的表现是低血压和心动过速; 心动过缓也可能发生。替米沙坦不能经血液透析消除。一旦发生过量, 应对患者做密切观察, 并做对症和支持治疗。治疗应根据服药的时间和症状的严重性。推荐的措施包括催吐和/或洗胃。

活性炭治疗过量可能有效。应密切监测血电解质和肌酐。若发生低血压, 患者应平卧, 并尽快补充盐分和扩容。

#### **【药理毒理】**

##### 药理作用

替米沙坦是一种口服起效的, 特异性血管紧张素 II 受体 ( $AT_1$  型) 拮抗剂, 与血管紧张素 II 受体  $AT_1$  亚型 (已知的血管紧张素 II 作用位点) 呈高亲和性结合, 该结合作用持久, 但无任何部分激动剂效应。由于替米沙坦导致血管紧张素 II 水平增高, 从而可能引起



的受体过度刺激效应亦不可知。替米沙坦可致血醛固酮水平下降。替米沙坦不抑制人体血浆肾素，亦不阻断离子通道。血管紧张素转换酶（激肽酶 II）亦可降解缓激肽，由于替米沙坦不抑制血管紧张素转换酶，故不会出现缓激肽作用增强导致的不良反应。替米沙坦对其他受体（包括 AT<sub>2</sub> 和其他特征更少的 AT 受体，功能尚不清楚）无亲和力。

在人体，给予 80mg 替米沙坦几乎可完全抑制血管紧张素 II 引起的血压升高，抑制效应持续 24 小时，在 48 小时仍可测到。

首剂替米沙坦后 3 小时内降压效应逐渐明显。在治疗开始后 4 周可获得最大降压效果，并可在长期治疗中维持。

动态血压监测显示，服药后降压效果持续超过 24 小时，包括下次给药前的 4 小时。这一结果在安慰剂对照的临床实验研究中得到证实：服用替米沙坦 40mg 和 80mg 后血压波谷与波峰的比值持续地在 80% 以上。恢复到基线收缩压（SBP）有明显的剂量-时间依赖关系。此方面关于舒张压（DBP）的数据不一致。

对于高血压患者，替米沙坦可降低收缩压及舒张压而不影响心率。替米沙坦的抗高血压效果与其它类型的抗高血压代表药物具有可比性。（临床实验研究进行了替米沙坦与氨氯地平，阿替洛尔，依那普利，双氢氯噻嗪，氯沙坦和赖诺普利的比较。）

替米沙坦治疗如突然中断，数天后血压逐渐恢复到治疗前水平，不出现反跳性高血压。

在直接比较两种抗高血压药物的临床实验研究中，替米沙坦治疗组的患者干咳发生率显著低于血管紧张素转换酶抑制剂治疗组。

替米沙坦对于改善死亡率和心血管疾病患病率的作用目前尚未可知。

毒理学

在临床前安全性研究中所用的剂量，与临床治疗剂量相当，能引起红细胞指数（红细胞，血红蛋白，红细胞压积）降低和肾脏血液动力学改变（血尿素氮与肌酐增加）以及血压正常的动物血钾升高。在狗可见肾小管扩张及萎缩。大鼠和狗也可见消化道粘膜损伤（糜烂，溃疡或炎症）。这些药理学不良反应，从临床前研究得知是血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂共有的反应，可以使用口服盐类补充剂预防。

在上述两个种属都可见血浆肾素活性增高与肾小球近球细胞肥厚/增生。上述变化，亦是血管紧张素转换酶抑制剂和其他血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂共有的反应，无临床特异性。

动物实验显示，替米沙坦对于胎仔产后发育有些潜在的不良影响，包括体重减轻，睁眼延迟，死亡率增高。

体外实验未发现致突变性和相关的诱变活性，在小鼠和大鼠实验中未发现致癌性。

### **【药代动力学】**

替米沙坦口服后，迅速吸收，绝对生物利用度平均值约为 50%。替米沙坦与食物同时摄入时，药时曲线下面积（ $AUC_{0\sim\infty}$ ）面积减少 6%（40mg 剂量）到 19%（160mg 剂量）。空腹或饮食状态下服用替米沙坦 3 小时后血浆浓度近似。AUC 的轻度降低不会引起疗效降低。

剂量和血浆水平无线性关系。在 40mg 以上剂量时出现  $C_{max}$  与 AUC 轻度的不成比例增高。

性别不同，血浆浓度不同。女性与男性相比  $C_{max}$  与 AUC 分别高出近 2~3 倍。

分布：

替米沙坦大部分与血浆蛋白结合（>99.5%），主要是白蛋白与  $\alpha$ -1 酸糖蛋白。平均稳态表观分布容积（ $V_{ss}$ ）约为 500L。

代谢：

替米沙坦通过母体化合物与葡糖苷酸结合代谢。结合产物无药理学活性。

消除：

替米沙坦按照双指数药代动力学消除，最终清除半衰期>20 小时。最大血浆浓度 ( $C_{max}$ ) 不随剂量增加而成比例增加，药时曲线下面积 (AUC) 也不完全随剂量增加而成比例增加。以推荐剂量服用时，未见临床相关的替米沙坦蓄积作用。血浆浓度女性高于男性，但对疗效无影响。

口服（或静注）时替米沙坦几乎完全随粪便排泄，主要以未改变的化合物形式排出。累积尿液排泄小于剂量的 2%。总血浆清除率 ( $CL_{tot}$ )（约 1000ml/min）与肝血流（约 1500ml/min）相比较为高。

老年人

替米沙坦药代动力学在老年人和年轻人无差别。

肾功能不全患者

进行透析的肾功能不全患者血浆浓度较低。替米沙坦在肾功能不全患者与血浆蛋白高度结合，透析不能清除。肾功能不全患者替米沙坦半衰期不变。

肝功能不全患者

药代动力学研究显示肝功能不全患者绝对生物利用度增加约为 100%。清除半衰期在肝功能不全患者不变。

#### **【贮藏】**

室温（10~30℃），密封保存。

#### **【包装】**

铝塑泡罩包装，每板 7 粒，2 板/盒。

#### **【有效期】**

24 个月

**【执行标准】**

国家药品标准 YBH04712007

**【批准文号】**

国药准字 H20070260

**【生产企业】**

企业名称：华润双鹤药业股份有限公司

生产地址：北京市朝阳区双桥东路 2 号

邮政编码：100121

电话号码：( 010 ) 85399188

传真号码：( 010 ) 85390635

网 址：[www.dcp.com.cn](http://www.dcp.com.cn)