

核准日期：2006年07月04日

修改日期：2009年11月16日

夏旦

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

商品名称：赛坦

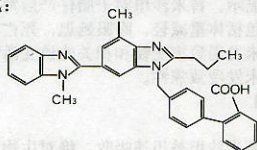
英文名称：Telmisartan Capsules

汉语拼音：Tì Mǐ Shā Tān Jiāonáng

【成份】

化学名称：4'-[(1,4'-二甲基-2'-丙基[2,6'-二-1H-苯并咪唑]-1'-基)-甲基]-[1,1'-二联苯基]-2-羧酸。

化学结构式：



分子式：C₃₃H₃₀N₄O₂

分子量：514.63

【性状】

本品为硬胶囊，内容物为白色或类白色粉末和颗粒。

【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。常用初始剂量为每次一粒(40mg)，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，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本品才能发挥最大药效，因此若欲加大药物剂量时，应予以考虑。

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清除。

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。

【不良反应】

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、感染症状(如泌尿道感染包括膀胱炎)

少见：视觉异常、多汗

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、胃肠道功能紊乱

少见：口干、胃肠胀气

肌肉骨骼系统：

常见：关节痛、腿膝挛或腿痛、肌痛

少见：腱鞘炎症状

精神系统：

少见：焦虑

呼吸系统：

常见：上呼吸道感染包括咽炎和鼻炎

皮肤和附件系统：

常见：皮肤异常如湿疹

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、荨麻疹和其它相关不良反应。

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。

【禁忌】

◆对本品活性成份及任一种赋形剂成份过敏者

◆妊娠中末期及哺乳期者

◆胆道阻塞性疾病患者

◆严重肝功能不全患者

◆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能障碍的患者，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<30ml/分钟，参见禁忌)。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和血肌酐值。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它情况

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，尤其对于肾功能不良和/或心衰及糖尿病患者。但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嗜睡。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期使用

尚无足够数据提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)，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。一旦确认妊娠，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,故哺乳期期间禁用本品。

【儿童用药】

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。

【老年用药】

服用本品不需调整剂量。

【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,可引起可逆性的血锂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,锂剂和本品合用须慎重。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ACE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、氯氮平等药物的相互作用。可升高地高辛平均波谷血药浓度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。其它临床上有益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、氟哌汀。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)且清除加速。

【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清除。一旦发生过量,应对患者密切观察,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。应密切监测水电解质和肌酐。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(AT₁型)拮抗剂,与血管紧张素Ⅱ受体AT₁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。替米沙坦可致血凝固水平下降。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。替米沙坦对其受体(包括AT₁和其它特征更少的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试验研究中得到证实:服用替米沙坦40mg和80mg后波谷与波峰的比值持续地在80%以上。

恢复至基线SBP有明显的剂量-时间依赖关系。此方面关于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。(临床试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试验研究中,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。

毒理研究

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)降低和肾血流动性改变(尿尿素氮与肌酐增加)以及血压正常的动物血压升高。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它血管紧张素拮抗剂Ⅱ共有的反应,无临床特异性。

动物试验显示,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】

吸收:

口服后,替米沙坦被迅速吸收,绝对生物利用度平均值为50%。替米沙坦与食物同时摄入时,药时曲线下面积(AUC_{0-∞})面积减少5%(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} 和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 α -1酸糖蛋白。平均稳态表观分布容积(V_d)约为500L。

代谢:

替米沙坦通过母体化合物与葡萄糖苷酸结合代谢。结合产物无药理学活性。

消除:

替米沙坦按照二次肾药代动力学消除,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。

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】

密封,阴凉干燥处(不超过20°C)保存。

【包装】

铝塑包装,7粒每盒或14粒每盒。

【有效期】

24个月

【执行标准】

YBH09062006

【批准文号】

国药准字H20060499

【生产企业】

企业名称:北京北大维信生物科技有限公司

生产地址:北京市海淀区中关村永丰基地永盛北路2号

邮政编码:100094

电话号码:010-68748040

传真号码:010-68748337

网 址:www.wpu.com.cn