

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

完整處方資訊

警語：避免於懷孕期間使用

若於懷孕期間使用，直接作用於腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)的藥物可能對發育中的胎兒造成傷害，甚至致死。若發現已懷孕，應儘速停止使用MICARDIS。請參閱警語及注意事項(5.1)。

1 適應症與用法

1.1 原發性高血壓

MICARDIS為高血壓治療藥物，可單獨使用或與其他抗高血壓劑併用[請參閱臨床研究(14.1)]。

1.2 降低心血管風險

在55歲以上(含55歲)，發生主要心血管事件高危險群且無法接受ACEI治療者，本藥品可降低心肌梗塞、中風及心血管疾病死亡的危險。

發生主要心血管事件高危險群包括有冠狀動脈疾病病史者、有周邊動脈疾病者、中風、短暫性腦缺血發作或證實標地器官已受損的糖尿病患（胰島素依賴型或非胰島素依賴型）。

說明

MICARDIS可與病患所需的其他治療（例如：抗高血壓、抗血小板或降血脂治療）同時使用[請參閱臨床研究(14.2)]。

於此設定條件下的telmisartan研究，所得結果並無法明確排除MICARDIS可能無法保留如對照藥ACEI在降低心血管風險方面臨床上有意義的效果。因此，若原本使用ACEI，而之後停用ACEI的原因僅基於咳嗽的副作用，則應於咳嗽問題解決後先考慮重新嘗試使用ACEI。

不建議telmisartan與ACEI併用[請參閱警語及注意事項(5.6)]。

2 用法用量

本藥須由醫師處方使用

2.1 原發性高血壓

劑量應依據個人狀況調整。MICARDIS的一般起始劑量為40 mg，一天一次。有些病人可能只需每天口服20 mg即可出現療效，需要時，可增至每天最高劑量80 mg，每天口服一次。在20-80 mg的使用範圍內，血壓反應的幅度與劑量高低有關[請參閱臨床研究(14.1)]。

大部分的降壓效果在2週內即可顯現，通常在開始治療的四週後可獲得最大的降壓效果。若使用MICARDIS 80 mg後所降的血壓未達預定值，可另外使用利尿劑。

老年病患或腎功能不全的患者（包括洗腎患者）無須調整起始劑量。洗腎病患可能出現直立性低血壓，應密切監測其血壓。

MICARDIS可與其他抗高血壓藥物併用。

MICARDIS可與食物併服或空腹服用。

2.2 降低心血管風險

MICARDIS的建議劑量為80 mg，一天一次，可與食物併服或空腹服用。目前仍無法確知，低於80 mg的telmisartan使用劑量是否可有效降低心血管事件的發病率與死亡率。

開始使用MICARDIS降低心血管風險時，建議應進行血壓監測，亦須視需要調整使用中的降血壓藥物。

3 劑型與劑量

- 40 mg：白色或黃白色橢圓形裸錠，一面印有BI標誌，另一面印有51 H字樣。
- 80 mg：白色或黃白色橢圓形裸錠，一面印有BI標誌，另一面印有52 H字樣。

4 禁忌症

無。

5 警語及注意事項

5.1 胎兒／新生兒的致病與死亡

懷孕婦女使用直接作用在腎素-血管收縮素系統的藥物(包括本品)可能造成胎兒與新生兒損害，甚至致死。全球文獻已有數十個使用ACEI的病例報告提出。因此若發現已懷孕，應儘速停止使用MICARDIS[請參閱加框警語]。

已知於懷孕第二期與第三期使用直接作用在腎素-血管收縮素系統的藥物，可能對胎兒與新生兒造成傷害，包括引發低血壓、新生兒顱骨發育不全、無尿症、可逆性與不可逆性腎衰竭及死亡。曾有羊水過少的報告提出，推斷此係由胎兒腎功能下降所致；此情況下的羊水過少亦與胎兒四肢攣縮、顱面畸形與肺部發育不全有關。此外，也有早產、子宮內生長遲滯與開放性動脈導管(patent ductus arteriosus)的報告，但仍未知這些情形的發生是否與藥物使用有關。

僅於懷孕第一期的子宮內藥物暴露不會導致此等副作用。應告知其胚胎與胎兒僅在懷孕第一期暴露於血管收縮素II接受體拮抗劑(angiotensin II receptor antagonist)的母親，大部分的胎兒毒性報告皆與懷孕第二期及第三期的藥物暴露有關。然而，若病患已懷孕或計畫懷孕時，應儘速使病患停止使用MICARDIS。

在極罕見的情況下（也許機率低於千分之一），才會沒有血管收縮素II接受體拮抗劑的替代療法可以使用。針對這些極少數的病例，應務必告知孕婦藥物可能會對胎兒造成的危險性，並應進行一連串的超音波檢查，以評估羊膜內的狀況。

若觀察到病患的羊水過少，即應停止使用MICARDIS，除非此藥為該名孕婦的救命藥物。視懷孕週數而定，可考慮進行子宮收縮壓力試驗（Contraction stress testing，簡稱「CST」）、無壓力試驗（non-stress test，簡稱「NST」）或胎兒生理活動評估（biophysical

profiling，簡稱「BPP」)。然而，病患與醫師均應知悉，羊水過少亦可能於胎兒受到不可逆的傷害之後才出現。

曾在子宮內暴露於血管收縮素II接受體拮抗劑的嬰兒，均應接受密切觀察，以了解是否出現低血壓、寡尿症或高鉀血症。若發生寡尿症，應特別注意血壓與腎臟灌流的維持；為逆轉低血壓及／或取代受損之腎功能，可能需要進行換血治療或洗腎。

5.2 低血壓

針對腎素-血管收縮素系統活化的病患，例如血液容積降低或鹽類減少的病患（例如，接受高劑量利尿劑治療者），可能會在開始MICARDIS治療後發生症狀性低血壓，應在此狀況獲得矯正之後才可使用MICARDIS，或使用較低的劑量開始治療，並進行密切的臨床觀察。

若確實發生低血壓，應使病患仰臥，視需要給予生理食鹽水點滴治療。暫時性的低血壓反應並非持續治療的禁忌症，一旦血壓穩定之後，繼續治療並不困難。

5.3 高鉀血症

使用血管收縮素接受體阻斷劑(ARBs)的病患可能發生高鉀血症，尤其當病患合併有末期腎臟受損、心衰竭、接受腎臟替代療法，或併用鉀離子補充劑、保鉀利尿劑、含鉀代鹽物或其他可能增加鉀離子濃度的藥物時。應考慮定期檢測血清的電解質濃度，以偵測是否有電解質失衡的狀況發生，尤其是高危險群病患。

5.4 肝功能損害

由於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患服用本藥時，藥物清除率可能會降低；因此，這類病患應從較低的劑量開始使用telmisartan，再緩慢調升劑量[請參閱特定族群(8.6)與臨床藥理學(12.3)]。

5.5 腎功能損害

抑制腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system)的結果，預期會在易感病患引發腎功能改變。針對腎功能須依賴腎素-血管收縮素-醛固酮系統活性的病患（例如，重度充血性心衰竭或腎功能障礙的病患），接受血管收縮素轉化酶（angiotensin-converting enzyme，簡稱「ACE」）抑制劑及血管收縮素接受器阻斷劑治療，可能會引發寡尿症及／或進行性高氮血症以及（極少數）急性腎衰竭及／或死亡。使用MICARDIS亦有類似結果的報告提出[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

針對單側或雙側腎動脈狹窄病患所進行的ACEI研究中，曾經觀察到血清肌酸酐濃度或血尿素氮升高。尚無在單側或雙側腎動脈狹窄病患長期使用MICARDIS的經驗，但預期會觀察到與ACEI類似的作用。

5.6 腎素-血管收縮素-醛固酮系統之雙重阻斷

由於對腎素-血管收縮素-醛固酮系統產生抑制作用，曾有病患出現腎功能變化（包括急性腎衰竭）的報告。因此，針對腎素-血管收縮素-醛固酮系統進行雙重阻斷（亦即，一種ACEI加上一種血管收縮素II接受體拮抗劑）治療時，應密切監測病患的腎功能。

ONTARGET試驗總計收錄了25,620名大於等於55歲的動脈粥樣硬化症或末端器官已受損的糖尿病患者，將其隨機分配接受telmisartan單方療法、ramipril單方療法或併用兩者的治療，並且進行為期56個月（中位數）的追蹤。相較於單方療法，接受MICARDIS與

ramipril合併療法的病患並未獲得額外的治療效益；且相較於telmisartan單方療法或ramipril單方療法，其腎功能障礙（例如，急性腎衰竭）的發生率增高，因此不建議併用MICARDIS與ramipril。

6 不良反應

下列不良反應描述於藥品仿單的其他章節：併用ramipril時的腎功能障礙[請參閱警語及注意事項(5.6)]。

6.1 臨床試驗經驗

由於臨床研究是廣泛地在各種不同的狀況條件下進行，因此，臨床研究中對於某一項藥物所觀察到的不良反應發生率，不能與另一藥物在臨床研究中所觀察到的發生率直接進行比較，而且亦可能無法反映臨床上實際觀察到的發生率。

高血壓

MICARDIS已在超過3700名病患進行安全性評估，包括1900名接受治療超過6個月、以及超過1300名接受一年以上治療者。不良經驗通常屬於輕度反應且為暫時性，很少必須因此而中斷治療。

在以安慰劑對照的試驗中，有1041名接受各種劑量之MICARDIS（20-160 mg）單方療法治療長達12週的病患，其整體不良事件發生率與接受安慰劑治療者相似。

在MICARDIS治療組發生率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的不良事件詳列於表1（不論其是否與藥物具有因果關係）。

表1：在MICARDIS治療組發生率 $\geq 1\%$ 且高於安慰劑組的不良事件

	Telmisartan n=1455 %	安慰劑 n=380 %
上呼吸道感染	7	6
背痛	3	1
竇炎	3	2
腹瀉	3	2
咽頭炎	1	0

除了上表所列的不良事件之外，下列事件的發生率 $\geq 1\%$ 但至少與安慰劑組相當：類似感冒之症狀、消化不良、肌肉痛、尿道感染、腹痛、頭痛、頭暈、疼痛、疲勞、咳嗽、高血壓、胸痛、噁心與周邊水腫。以安慰劑對照的臨床試驗中，在1455名MICARDIS治療組中有2.8%的病患，以及在380名安慰劑組中有6.1%的病患因不良事件而中斷治療。

不良事件的發生率與劑量不具有相關性，與病患的性別、年齡或人種亦無相關性。

在6項以安慰劑對照的試驗中，telmisartan組的咳嗽發生率與安慰劑組相同(1.6%)。

除了上述不良事件之外，在有對照組或開放標示的試驗中接受MICARDIS單方療法治療的3500名病患中，發生率高於0.3%的不良事件如下所列，但無法判定這些事件是否與MICARDIS具有因果關係：

「自律神經系統」：陽萎、多汗、臉潮紅；「全身性」：過敏、發燒、腿部疼痛、身體不適；「心血管」：心悸、下垂水腫、心絞痛、心搏過速、腿部水腫、心電圖檢查異常；「中樞神經系統」：失眠、困倦、偏頭痛、眩暈、皮膚感覺異常、不自主之肌肉收縮、感覺遲鈍；「腸胃」：胃腸氣脹、便秘、胃炎、嘔吐、口乾、痔瘡、腸胃炎、腸炎、胃食道逆流、牙痛、非特定性腸胃疾病；「代謝」：痛風、高膽固醇血症、糖尿病；「肌肉骨骼」：關節炎、關節痛、腿抽筋；「精神病學」：焦慮、憂鬱、神經質；「抵抗力機制」：感染、黴菌感染、膿瘡、中耳炎；「呼吸道」：氣喘、支氣管炎、鼻炎、呼吸困難、鼻出血；「皮膚」：皮膚炎、紅疹、濕疹、搔癢；「泌尿」：頻尿、膀胱炎；「血管」：腦血管疾病；「特殊感覺」：視力異常、結膜炎、耳鳴、耳痛。

在最初的臨床試驗中，在共3781名接受治療的病患中，曾有一例血管水腫的報告出現。

臨床實驗室發現

在以安慰劑對照的臨床試驗中，對於具有臨床重要性的標準實驗室檢測參數，其變化極少與MICARDIS的使用有關。

血紅素：Telmisartan組有0.8%病患血紅素濃度降低2 g/dL以上，安慰劑組則有0.3%；無任何病患因貧血而中斷治療。

肌酸酐：Telmisartan組有0.4%病患肌酸酐濃度升高0.5 mg/dL或更多，安慰劑組則有0.3%；一名接受telmisartan治療的病患因肌酸酐與血尿素氮濃度升高而中斷治療。

肝臟酵素：接受telmisartan治療的病患，偶而會有肝臟化學物質增加的情形，而所有顯著升高的情形均較常發生於安慰劑組；接受telmisartan治療的病患，無人因肝功能異常而中斷治療。

降低心血管風險

由於常見不良反應已於telmisartan的高血壓研究中清楚確認，因此在後續telmisartan的降低心血管風險研究中，僅記錄導致治療中斷的不良事件與嚴重不良事件。在TRANSCEND試驗中（5926位受試者，為期4年8個月的追蹤），telmisartan組有8.4%的病患因不良事件而中斷治療，安慰劑組則有7.6%。在telmisartan治療組中發生率較安慰劑組高至少1%的嚴重不良事件，僅有間歇性跛行（7% vs. 6%）與皮膚潰瘍（3% vs. 2%）兩項。

6.2 上市後經驗

在MICARDIS獲准上市後，使用MICARDIS者曾發生以下不良反應。由於這些不良反應係由不特定規模大小的族群所自動通報，因此不一定能夠可靠地估計其發生率、或確認其與藥物暴露的因果關係。是否將這些不良反應納入藥品標示，通常須根據以下一項或多項因素來決定：(1)反應的嚴重程度；(2)通報頻率；或(3)與MICARDIS的因果關係強度。

最常見的上市後通報事件包括：頭痛、頭暈、無力、咳嗽、噁心、疲勞、虛弱、水腫、臉部水腫、下肢水腫、血管神經性水腫、蕁麻疹、過敏、多汗、紅斑、胸痛、心房顫動、充血性心衰竭、心肌梗塞、血壓上升、高血壓惡化、低血壓（含姿勢性低血壓）、高鉀血症、暈厥、消化不良、腹瀉、疼痛、尿道感染、勃起功能障礙、背痛、腹痛、肌肉痙攣（包括腿痙攣）、肌肉痛、心搏過慢、嗜伊性紅血球增加、血小板減少、尿酸增加、肝功能異常/肝疾病（較常見於日本病患）、腎臟損害（含急性腎衰竭）、貧血、CPK增加、

全身性過敏反應與肌腱疼痛（含肌腱炎、腱鞘炎）、血糖過低(糖尿病患者)及血管性水腫(包含致命性的結果)。

接受血管收縮素II接受體阻斷劑(angiotensin II receptor blocker)（包括MICARDIS）治療的病患，曾有極少數橫紋肌溶解的病例通報。

7 藥物交互作用

Digoxin：MICARDIS與digoxin併用時，曾觀察到digoxin的高峰血漿濃度增加49%，谷底濃度增加20%；因此，在開始telmisartan治療、調整劑量與中斷telmisartan治療時，均應監測digoxin濃度，以便將digoxin濃度維持在療效範圍內。

鋰：鋰與血管收縮素II接受體拮抗劑(angiotensin II receptor antagonists)（含MICARDIS）併用時，曾有血清鋰濃度與毒性增加（可逆性）的報告提出；因此，兩者併用時須監測血清中的鋰濃度。

*Ramipril*與*Ramiprilat*：健康受試者併用telmisartan 80 mg（一天一次）與ramipril 10 mg（一天一次）時，穩定狀態下ramipril的 C_{max} 與AUC分別增加2.3與2.1倍，而ramiprilat的 C_{max} 與AUC則分別增加2.4與1.5倍。相反地，telmisartan的 C_{max} 與AUC分別降低31%與16%。當telmisartan與ramipril併用時，反應可能較高，因為這兩種藥物併用時的藥效可能具有相加性，而且在telmisartan存在時，ramipril與ramiprilat的暴露量會增加。因此不建議MICARDIS與ramipril併用。

其他藥物：Telmisartan在與acetaminophen、amlodipine、glyburide、simvastatin、hydrochlorothiazide、warfarin或ibuprofen等藥物併用時，不會造成具臨床重要性的交互作用。Telmisartan不會被細胞色素(cytochrome) P450系統所代謝，在體外研究中，對細胞色素P450酵素亦無作用（除了對CYP2C19具有一些抑制作用），因此預期telmisartan應該不會與細胞色素P450酵素的抑制藥物產生交互作用，也應該不會與經細胞色素P450酵素所代謝的藥物產生交互作用，但可能對CYP2C19所代謝之藥物的代謝具有抑制作用。

8 在特定族群之使用

8.1 懷孕

致畸胎性：懷孕類別C（懷孕第一期）與D（懷孕第二與第三期）。請參閱警語及注意事項(5.1)。

8.3 授乳婦女

目前仍未知telmisartan是否會經乳汁分泌，但研究顯示，telmisartan會出現於泌乳大鼠的乳汁中。由於telmisartan可能對哺乳嬰兒產生不良作用，因此在決定是否中斷哺乳或停用藥物時，應考量此藥物對母親的重要性。

8.4 兒童之使用

此藥物在兒童病患使用的安全性與有效性尚未確立。

8.5 老年人之使用

在高血壓臨床試驗中接受MICARDIS治療的所有病患中，有551人(19%)年齡在65至74歲、130人(4%)年齡在75歲或以上。在這些病患所觀察到的有效性與安全性，整體而言與年輕病患並無差異，其他通報的臨床經驗亦未發現老年人與較年輕病患之間的反應有

所差異，但無法排除某些年紀較大者可能較為敏感。

在降低心血管風險的研究(ONTARGET)中所有接受MICARDIS治療的病患，年齡在 ≥ 65 至 < 75 歲之間的比例為42%， ≥ 75 歲者佔15%。在這些病患所觀察到的有效性與安全性，整體而言與年輕病患並無差異，其他通報的臨床經驗亦未發現老年人與較年輕病患之間的反應有所差異，但無法排除某些年紀較大者可能較為敏感。

8.6 肝功能不全

膽道阻塞性疾患或肝功能不全的病患服用本藥時，應接受密切監測，並緩慢調高劑量[警語及注意事項(5.4)]。

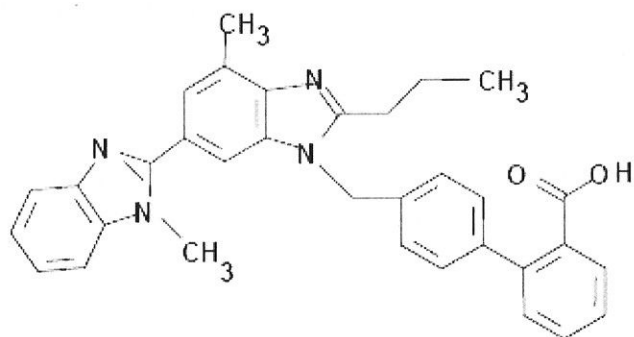
10 用藥過量

本藥物在人體過量使用的資料相當有限。MICARDIS過量最可能出現的症狀為低血壓、頭暈與心搏過速；副交感神經（迷走神經）刺激則可能導致心搏過慢。若出現有症狀性低血壓，應給予支持性療法。Telmisartan無法藉由血液透析排出體外。

11 性質說明

MICARDIS屬於非生肽類的血管收縮素II接受體(AT₁型)拮抗劑(specific angiotensin II receptor [type AT₁] antagonist)。

Telmisartan的化學式為4'-[(1,4'-dimethyl-2'-propyl [2,6'-bi-1H-benzimidazol]-1'-yl)methyl]-[1,1'-biphenyl]-2-carboxylic acid；分子式為C₃₃H₃₀N₄O₂；分子量為514.63；結構式為：



Telmisartan為白色至微黃色固體，幾乎不溶於水；而在pH 3至9的範圍內，可微溶於強酸（但不溶於鹽酸）；可溶於強鹼中。

MICARDIS為口服錠劑，含有telmisartan 40 mg或80 mg；亦含有下列非活性成分：sodium hydroxide, meglumine, povidone, sorbitol, 與magnesium stearate。MICARDIS易吸濕，須避免潮濕。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

血管收縮素II是由血管收縮素I轉化而成，此反應係由血管收縮素轉化酶（angiotensin-converting enzyme，簡稱「ACE」，kininase II）所催化。血管收縮素II為腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)的主要升壓物質(pressor agent)，具有血管收縮作用、醛固酮(aldosterone)合成與分泌的刺激作用、心臟刺激作用與腎臟鈉再吸收作用。在許多組織（包括血管平滑肌與腎上腺）中，Telmisartan可藉由選擇性地阻斷血管

收縮素II與AT₁接受體的結合，來抑制血管收縮素II的血管收縮與醛固酮(aldosterone)分泌作用，因此，其作用與血管收縮素II的合成路徑無關。

許多組織中亦存在一種AT₂接受體，但仍未知AT₂受體是否與心血管恆定狀態有關。Telmisartan對AT₁接受體的親和力遠高於(>3,000倍)AT₂接受體。

ACEI對腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)的阻斷作用(抑制從血管收縮素I轉化成為血管收縮素II的生合成反應)，已被廣泛應用於高血壓的治療。ACEI也會抑制bradykinin的分解，此反應亦可由ACE所催化。由於telmisartan不會抑制ACE(kininase II)的作用，因此不會影響人體對bradykinin的反應。目前仍未知此差異是否具有臨床重要性。Telmisartan不會與其他荷爾蒙接受體、或已知對心血管調節極為重要的離子通道結合或阻斷其作用。

血管收縮素II接受體的阻斷，可抑制血管收縮素II對腎素(rennin)分泌的負面調節反饋作用，但所導致的血漿腎素活性與循環中血管收縮素II濃度的增加，並不會抵銷telmisartan對血壓的作用。

12.2 藥效學

在血壓正常的健康受試者，使用80 mg的telmisartan在高峰血漿濃度時，可抑制90%靜脈輸注血管收縮素II後所引起的升壓反應，且大約40%的抑制作用可維持24小時。

健康受試者單次服用telmisartan之後、以及高血壓患者重複服用telmisartan之後，血漿中的血管收縮素II濃度與血漿腎素活性(plasma renin activity，簡稱「PRA」)均會隨劑量的增加而增高。健康的受試者一天服用一次最高80 mg的telmisartan，並不會影響血漿中的醛固酮(aldosterone)濃度。針對高血壓病患所進行的多劑量研究中，電解質(血清中之鉀或鈉離子)或代謝功能(包括血清中的膽固醇、三酸甘油酯、HDL、LDL、葡萄糖或尿酸)均無具有臨床重要性的變化。

30名腎功能正常的高血壓病患接受8週的telmisartan 80 mg、或telmisartan 80mg併用hydrochlorothiazide 12.5 mg治療，其腎臟血液流量、腎絲球濾過率、濾過分率、腎血管阻力或肌酸酐清除率，與基準值相較均無臨床有意義的差異。

12.3 藥物動力學

Telmisartan可於口服之後0.5至1小時內達到最高血中濃度值(C_{max})。食物會稍微降低telmisartan的生體可用率(bioavailability)，服用40 mg時，血漿中濃度-時間曲線下的面積(AUC)約降低6%，使用160 mg時則降低約20%。Telmisartan的絕對生體可用率高低與劑量具有相關性，使用40與160 mg劑量時的生體可用率分別為42%與58%。在20-160 mg劑量範圍以外，口服telmisartan的藥物動力學並非線性關係，劑量增加時血漿中藥物濃度(C_{max}與AUC)的增幅高於依比例增加的幅度。Telmisartan的藥物動力學特徵呈雙指數衰減(bi-exponential decay)，其末相排除半衰期(terminal elimination half life)約為24小時。一天用藥一次時，telmisartan的最低血漿濃度(trough plasma concentration)約為最高血中濃度(peak plasma concentration)的10-25%；在重複一天一次用藥時，telmisartan的血漿中蓄積指數(accumulation index)為1.5至2.0。

分布

Telmisartan有很高的血漿蛋白結合率(>99.5%)，主要為白蛋白(albumin)與α₁-酸性糖蛋白(α₁-acid glycoprotein)。在使用建議劑量下所達到的濃度範圍內，血漿蛋白結合率不變。

Telmisartan的分布容積(volume of distribution)約為500公升，顯示還有額外的組織結含量。

代謝與排除

靜脈注射或口服¹⁴C-標記之telmisartan後，服用藥量的大部分(>97%)會以原型經膽道自糞便排除；僅極少量會經尿液排除（分別佔總放射性的0.91%與0.49%）。

Telmisartan係藉由結合成為乙醯尿甘酸化合物(acyl glucuronide)而代謝，此結合化合物不具藥理活性。原型藥物的尿甘酸結合物是唯一被確認存在於人類血漿與尿液中的代謝物。使用單劑telmisartan之後，尿甘酸化合物約佔血漿中可測得放射性的11%。細胞色素P450同功異構酶(cytochrome P450 isoenzymes)並未參與telmisartan的代謝過程。

Telmisartan的血漿清除率為>800 mL/分鐘，末相半衰期及總清除率與劑量高低無關。

特殊族群

腎功能不全

腎功能降低的病患在服用本藥時無須調整劑量。Telmisartan無法藉由血液過濾方式從血中移除[請參閱警語及注意事項(5.5)與用法用量(2.1)]。

肝功能不全

在肝功能不全病患，血漿中的telmisartan濃度會增加，絕對生體可用率達100% [請參閱警語及注意事項(5.4)與特定族群之使用(8.6)]。

性別

女性血漿中的telmisartan濃度通常較男性高2-3倍，但在臨床試驗中，女性的血壓反應與直立性低血壓發生率並無顯著增加，因此無須調整劑量。

老年病患

Telmisartan在老年人與65歲以下者的藥物動力學並無差異[請參閱用法用量(2.1)]

兒童病患

尚未針對18歲以下病患進行telmisartan的藥物動力學研究。

13 非臨床毒物學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

在小鼠與大鼠飲食中添加telmisartan長達兩年後，並未發現致癌性證據。以 mg/m^2 為基準，在小鼠（1000 $\text{mg}/\text{公斤}/\text{天}$ ）與大鼠（100 $\text{mg}/\text{公斤}/\text{天}$ ）使用的telmisartan最高劑量，分別為人體最高建議劑量（maximum recommended human dose，簡稱「MRHD」）的59與13倍左右。研究顯示，這兩種劑量所產生的telmisartan平均全身暴露量，分別為人類接受人體最高建議劑量(MRHD)（80 $\text{mg}/\text{天}$ ）時所達到之全身暴露量的100倍與25倍以上。

基因毒性試驗並未顯示telmisartan對基因或染色體具有任何作用。這些試驗包括使用沙門氏菌(*Salmonella*)與大腸桿菌(*E. coli*)所作的細菌致突變性檢測(Ames)、使用中國倉鼠V79細胞的基因突變檢測、使用人類淋巴細胞的細胞遺傳學檢測，以及小鼠微核檢測(micronucleus test)。

使用100 mg/公斤/天的劑量時（最高的使用劑量；以 mg/m^2 為基準時，此劑量約為人體最高建議劑量的13倍），並未發現telmisartan對公大鼠與母大鼠的繁殖力有所影響。此劑量在大鼠所產生的平均全身暴露量（在懷孕第6天測定的telmisartan AUC），至少為人類使用人體最高建議劑量（80 mg/天）所達到之平均全身暴露量的50倍。

13.3 發育毒性

目前尚無在懷孕婦女使用MICARDIS的臨床經驗。在懷孕大鼠使用最高50 mg/公斤/天之口服劑量，以及在懷孕兔子使用最高45 mg/公斤/天之口服劑量的telmisartan後，均未觀察到致畸胎作用。給與兔子telmisartan 45 mg/公斤/天的劑量後（以 mg/m^2 為基準，約為人體最高建議劑量80mg的12倍），觀察到與母體毒性（體重增幅減小與食物消耗量下降）有關的胚胎致死作用(embryo lethality)。於大鼠懷孕後期與泌乳期間給與具母體毒性劑量的telmisartan（15 mg/公斤/天；以 mg/m^2 為基準，此劑量約為人體最高建議劑量80mg的1.9倍）後，觀察到對新生大鼠產生不良影響，包括：生存力下降、出生體重低、成熟遲緩與體重增幅減小。研究顯示，telmisartan會存在於懷孕後期的大鼠胎兒中與大鼠乳汁中。大鼠與兔子的未具發育毒性劑量(no observed effect doses for developmental toxicity)分別為5與15 mg/公斤/天，以 mg/m^2 為基準，分別約為telmisartan之人體最高建議劑量（80 mg/天）的0.64與3.7倍。

14 臨床研究

14.1 原發性高血壓

MICARDIS（研究之劑量範圍為20-160 mg）的降血壓效果，已在6項以安慰劑對照的主要臨床試驗中獲得證實，其中一項試驗檢視了telmisartan與hydrochlorothiazide併用的降血壓效果。這些研究總計收錄1773名輕度至中度高血壓（舒張壓在95-114 mmHg）患者，其中1031人接受telmisartan治療，在一天服用一次telmisartan 20 mg、40 mg或80 mg後，減去安慰劑效應，血壓(收縮壓/舒張壓, SBP/DBP) 相較於基準值的降幅分別為6-8/6 mmHg、9-13/6-8 mmHg與12-13/7-8 mmHg左右。更高的使用劑量（最高160 mg）並不會使血壓進一步下降。

以telmisartan進行降血壓治療時，血壓可在開始服用第一劑藥物後下降，大約第四週時可獲得最大的降壓效果。停止MICARDIS治療後，血壓會在數日至一週內逐漸恢復至基準值。在長期研究（無安慰劑對照）期間，telmisartan的效果至少可維持一年。Telmisartan的降血壓效果不受病患年齡、性別、體重或身體質量指數影響。黑人病患（腎素通常較少之族群）的血壓反應明顯低於白人病患；大部分血管收縮素II拮抗劑與ACEI均有此現象，但也有例外。

在一項有對照組的研究中，添加telmisartan至hydrochlorothiazide治療可提供額外的血壓降低效果（與劑量具相關性），所產生的血壓降幅與telmisartan單方療法相近。Hydrochlorothiazide添加至telmisartan療法時，亦可提供額外的血壓降低效果。

口服單一劑telmisartan之後，降血壓效果可於3小時內開始顯現。使用20 mg、40 mg或80 mg劑量時，一天服用一次telmisartan的降血壓效果，可於整個用藥間隔時間（24小時）內保持有效。動態血壓監測與傳統的血壓測量顯示，40-80 mg劑量之telmisartan的收縮壓與舒張壓之24小時波谷與波峰比值(24-hour trough-to-peak ratio)為70-100%。在所有有對照組的臨床試驗中，使用第一劑藥物後，有症狀之直立性低血壓的發生率均相當低(0.04%)。

在有對照組的臨床試驗中，telmisartan治療組病患的心跳速度均未發生變化。

14.2 心血管風險降低

降低心血管事件風險的治療效果由兩個臨床試驗中獲得支持證據。這兩項研究所收錄的受試者均為≥55歲的心血管高危險群病患，包括冠狀動脈疾病(75%)、末端器官已損壞(例如：視網膜病變、左心室肥厚，以及僅在ONTARGET試驗中的大量或微量白蛋白尿)之糖尿病(27%)、中風(16%)、周邊血管疾病(13%)或暫時性腦缺血發作(4%)患者。

ONTARGET試驗收錄了先前未對ACEI無法耐受的病患，而TRANSCEND試驗則收錄曾經無法耐受ACEI(通常為咳嗽[90%])的病患，但蛋白尿檢驗試紙(dipstick)檢測結果>1+者不可參與TRANSCEND試驗。ONTARGET與TRANSCEND試驗的主要綜合評估指標(4個項目)，均為心血管原因致死、心肌梗塞、中風與心衰竭住院，次要綜合評估指標(3個項目)則為心血管原因致死、心肌梗塞與中風。

ONTARGET為一項隨機分組、以活性劑對照、多國、雙盲的試驗，共有25,620位受試者經隨機分派接受telmisartan 80 mg、ramipril 10 mg或併用兩者之治療。所研究的族群73%為男性，74%為白人、14%為亞洲人，57%為≥65歲。受試者的基礎治療包括：acetylsalicylic acid(阿斯匹靈)(76%)、降血脂藥物(64%)、β-阻斷劑(57%)、鈣離子通道阻斷劑(34%)、nitrates(29%)與利尿劑(28%)。平均持續追蹤時間約4年6個月。Telmisartan組病患有22.0%(n=1878)於研究期間停止活性藥物治療，ramipril組與telmisartan/ramipril組則分別為24.4%(n=2095)與25.3%(n=2152)。

TRANSCEND試驗將受試者隨機分派至telmisartan 80 mg治療組(n=2954)或安慰劑組(n=2972)，平均持續追蹤時間約4年8個月，所研究的族群57%為男性，62%為白人、21%為亞洲人，60%為≥65歲。受試者的基礎治療包括：acetylsalicylic acid(75%)、降血脂藥物(58%)、β-阻斷劑(58%)、鈣離子通道阻斷劑(41%)、nitrates(34%)與利尿劑(33%)。Telmisartan組病患有17.7%(n=523)於研究期間停止活性藥物治療，而安慰劑組則為19.4%(n=576)。

TRANSCEND與ONTARGET試驗的結果分別摘列於表2與表3。

表2：TRANSCEND試驗中主要與次要評估指標事件之發生率

	Telmisartan相較於安慰劑 (n=2954) (n=2972)		
	事件數 Telmisartan/安慰劑	危險比 95%信賴區間	p-值
*心血管事件死亡、心肌梗塞、中風或因心衰竭住院的綜合評估指標	465 (15.7%) / 504 (17.0%)	0.92 (0.81 – 1.05)	0.2129
*心血管事件死亡、心肌梗塞或中風的綜合評估指標	384 (13.0%) / 440 (14.8%)	0.87 (0.76 – 1.00)	0.0483
主要綜合評估指標的個別項目	事件數 Telmisartan/安慰劑	危險比 95%信賴區間	p-值
**所有非致命性心肌梗塞	114 (3.9%) / 145 (4.9%)	0.79 (0.62 – 1.01)	0.0574
**所有非致命性中風	112 (3.8%) / 136 (4.6%)	0.83 (0.64 – 1.06)	0.1365

*主要評估指標的定義是發生首次事件的時間。在同時發生多個事件時，所有個別事件均須加以考量；出現個別評估指標事件的病患總數可能超過出現綜合（主要或次要）評估指標事件的病患人數。

**對於主要綜合評估指標的個別項目，所有的事件（無論是否為第一個事件）均須加以考量，因此會多於針對主要或次要綜合評估指標所考量的第一個事件。

表3：ONTARGET試驗中主要與次要評估指標事件之發生率

	Telmisartan相較於Ramipril (n=8542) (n=8576)	
	事件數Telmisartan/Ramipril	危險比 97.5%信賴區間
心血管事件死亡、心肌梗塞、中風或因心衰竭住院的綜合評估指標	1423 (16.7%) / 1412 (16.5%)	1.01 (0.93 – 1.10)
心血管事件死亡、心肌梗塞或中風的綜合評估指標	1190 (13.9%) / 1210 (14.1%)	0.99 (0.90 – 1.08)

在ONTARGET試驗中，雖然telmisartan與ramipril的事件發生率相近，但所得結果並無法明確排除MICARDIS可能無法保留如對照藥Ramipril在降低心血管風險方面臨床上有意義的效果。不過，ONTARGET與TRANSCEND試驗的結果均充分證實MICARDIS在此條件下的效果優於安慰劑，尤其是在發生心血管原因死亡、心肌梗塞或中風的評估指標上。

在ONTARGET試驗中，並無證據顯示，在心血管事件致死、心肌梗塞、中風或因心衰竭住院的風險降低上，併用ramipril與MICARDIS的效果優於單獨使用ramipril；而在具臨床重要性之腎功能障礙（例如，急性腎衰竭）的發生率上，接受ramipril與telmisartan併用療法的病患，反而高於接受MICARDIS或ramipril單方治療者。

針對ONTARGET或TRANSCEND試驗所進行的多重族群分析顯示，含4個項目的主要綜合評估指標並未因年齡、性別或人種的不同而有所差異。

16 包裝／貯存與操作

MICARDIS為含有telmisartan 40 mg或80 mg的白色或黃白色裸錠。40 mg與80 mg錠劑的一面均印有BOEHRINGER INGELHEIM標誌，另一面則分別印有51H或52H字樣。市售錠劑的包裝如下：

MICARDIS 40 mg錠劑為橢圓形，個別裝填於鋁箔包裝中，每盒含30顆錠劑（3×10顆裝鋁箔片）。

MICARDIS 80 mg錠劑為橢圓形，個別裝填於鋁箔包裝中，每盒含30顆錠劑（3×10顆裝鋁箔片）。

貯存

請存放於30°C以下。

藥片從鋁箔取出後，應立即使用。

17 病患諮詢資訊

17.1 懷孕

應告知生育年齡的女性病患，暴露在作用於腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)之藥物的後果。並建議這些病患應於懷孕後儘速告知醫生（請參閱警語及注意事項(5.1)）。

製造廠/廠址

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Str. 173, D-55216

Ingelheim am Rhein, Germany

國外許可證持有者

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

修訂日期：2009年10月及2010年11月22日

