

M1111374-7/7

裕利股份有限公司 函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3

聯絡人員：陳小姐

聯絡電話：02-25700064 分機：23255

聯絡傳真：02-25798587

電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：中華民國111年07月05日

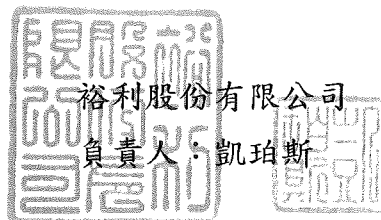
發文字號：111 裕字-第001050號

主旨：本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「MICARDIS TABLETS 40MG (必康平錠 40公絲)」(衛署藥輸字第023162號)仿單變更事宜，如說明段。

說明：

- 一、本公司銷售台灣百靈佳殷格翰股份有限公司之藥品「MICARDIS TABLETS 40MG (必康平錠 40公絲)」(衛署藥輸字第 023162 號)，承蒙貴院採用，特此致謝。
- 二、接獲原廠通知，上述產品自批號 D76174 起仿單變更，仿單前後變更對照表詳如附件。
- 三、特此通知，敬請轉知相關單位，造成不便懇請見諒，並請繼續支持本公司為禱。

附件：原廠公文及相關附件。





Boehringer
Ingelheim

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 函

地 址：台北市民生東路三段2號12樓
承辦人：劉至恩
電 話：02-2512-9729

受文者：裕利股份有限公司、吉程股份有限公司

發文日期：中華民國111年6月29日

發文字號：(111)百總字第112號

附 件：

請貴公司函轉 Micardis® Tablets 40 mg (即必康平®錠 40 毫克)使用單位為荷，行文內容如下：

主旨：有關 Micardis® Tablets 40 mg (即必康平®錠 40 毫克)之仿單變更，說明如下，請查照！

說明：

- 一、承蒙貴院支持與採購 Micardis® Tablets 40 mg (即必康平®錠 40 毫克，以下簡稱為『本產品』)，謹此至上十二萬分謝意。
- 二、本產品仿單變更，已獲 TFDA 核准，仿單前後變更對照表請參閱公文第二頁。
- 三、本產品仿單變更，首批批號為 D76174，將於即日起陸續開始供應至貴院使用。
- 四、敬請貴院諒解因仿單變更所造成的不便，前述說明若有其他疑問與意見，尚請不吝來電賜教。

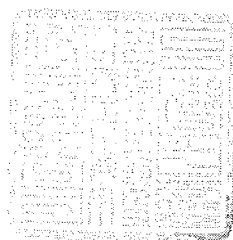
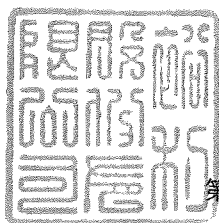
敬祝醫安！

內文至此

敬祝商祈

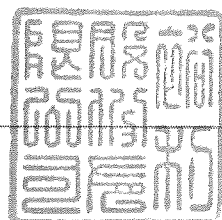
台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

代表人：邱建誌



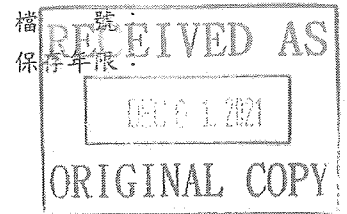
章 節	變更前 核定日期 106/11/07	變更後 核定日期 110/11/29
警 語	警語：避免於懷孕期間使用 若於懷孕期間使用，直接作用於腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin-system)的藥物可能對發育中的胎兒造成傷害，甚至致死。若發現已懷孕，應儘速停止使用 MICARDIS。請參閱警語及注意事項(5.1)。	警語：胎兒毒性 發現懷孕時，應儘快停用 MICARDIS [請參閱警告及注意事項 (5.1)以及在特定族群之使用(8.1)]。 直接作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，可能對發育中的胎兒造成傷害，甚至導致胎兒死亡[請參閱警告及注意事項 (5.1)以及在特定族群之使用(8.1)]
4 禁 忌 症	--	MICARDIS 錠劑禁用於已知對 telmisartan 或本產品之任何其他成分過敏（例如，全身性過敏反應或血管性水腫）的病人 [請參閱不良反應（6.2）]。
5.1 胎 兒 毒 性	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，故不可於懷孕期間使用。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]。 [...] 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。	5.1 胎兒毒性 在懷孕第二孕期和第三孕期服用作用於腎素－血管收縮素系統的藥物，會降低胎兒的腎功能，並增加胎兒和新生兒的發病率和死亡率。所造成的羊水過少狀況還可能引發胎兒肺發育不全和骨骼變形。可能造成的新生兒不良影響包括顱骨發育不全、無尿、低血壓、腎衰竭和死亡。發現懷孕時，應儘快停用 MICARDIS [請參閱在特定族群的使用（8.1）]。
7 藥 物 交 互 作 用	--	Aliskiren: 糖尿病病人請勿併用 aliskiren 及 MICARDIS。腎功能不全病人(GFR <60 ml/min/1.73 m²)避免併用 aliskiren 及 MICARDIS。
	--	包括選擇性環氧酶-2 (Cyclooxygenase-2, 簡稱 COX-2) 抑制劑在內的非類固醇抗發炎藥物：對於年紀較大、血管容積過低（包括接受利尿劑治療者）或腎功能不全的病人，併用非類固醇抗發炎藥物 (NSAID)（包括選擇性 COX-2 抑制劑）與血管收縮素 II 受體拮抗劑（包括 telmisartan）時，可能導致腎功能惡化，

		包括可能發生急性腎衰竭；這些作用通常可逆。對於同時接受 telmisartan 與 NSAID 治療的病人，應定期監測其腎功能。 NSAID（包括選擇性 COX-2 抑制劑）可能會減弱血管收縮素 II 受體拮抗劑（包括 telmisartan）的降血壓作用。
8.1 懷 孕	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)。	8.1 懷孕 風險摘要 孕婦服用 MICARDIS 可能導致胎兒傷害。在懷孕第二孕期和第三孕期使用作用於腎素－血管收縮素系統的藥物會降低胎兒的腎功能，並增加胎兒和新生兒的發病率和死亡率（請參閱臨床注意事項）。 [...] 對大鼠與兔子無可觀察到發育毒性作用的劑量分別為 5 與 15 mg/kg/天，依據 mg/m² 計算，約分別為人體最大建議劑量（80 mg/天）的 0.64 與 3.7 倍。
8.2 哺 乳	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。	8.2 哺乳 風險摘要 目前尚無關於 telmisartan 是否存在人乳中、其對哺乳嬰兒之影響、或對產奶量之影響的資訊。Telmisartan 會存在於哺乳期大鼠的乳汁中（請參閱資料）。由於哺乳嬰兒可能發生嚴重的不良反應，包括低血壓、高鉀血症和腎功能不全，因此建議哺乳婦女勿在 MICARDIS 治療期間餵哺母乳。 資料 用藥後 4 至 8 小時，哺乳期大鼠乳汁中的 telmisartan 濃度為血漿中濃度的 1.5 至 2 倍。
8.4 兒 童	--	在子宮內有 MICARDIS 暴露史的新生兒若發生少尿或低血壓，應給予升壓治療和腎臟血流灌注。可能需要進行換血或



之 使 用		血液透析，以逆轉低血壓及／或替代功能障礙的腎功能。
14.1 原 發 性 高 血 壓	--	MICARDIS 目前尚無試驗證明可以降低高血壓患者的心血管風險，但至少有一種藥理相似的藥物已經證明了這種效益。

正本



衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-7421

電子郵件信箱：

104

台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國110年11月29日

發文字號：衛授食字第1101495143A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份。

主旨：貴公司申請「必康平錠40毫克(MICARDIS TABLETS 40MG)」(衛署藥輸字第023162號)仿單變更一案(案號：1101495143)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

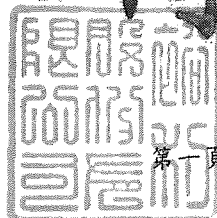
說明：

- 一、復貴公司110年7月9日(110)百登字第154號變更登記申請書及110年11月5日(110)百登字第265號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人許芸嘉聯絡，電話(02)8170-6000#505，電子郵件信箱ychsu842@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

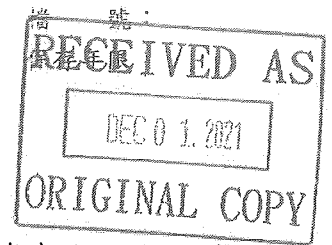


第一頁 (共一頁)



正本

衛生福利部 函



機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號

傳 真：

聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-7421

電子郵件信箱：

104

台北市民生東路三段2號12樓

受文者：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

發文日期：中華民國110年11月29日

發文字號：衛授食字第1101495144號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：仿單核定本一份。

主旨：貴公司申請「必康平錠80毫克(MICARDIS TABLETS 80MG)」(衛署藥輸字第023161號)仿單變更一案(案號：1101495144)，本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

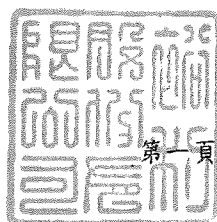
說明：

- 一、復貴公司110年7月9日(110)百登字第155號變更登記申請書及110年11月5日(110)百登字第266號函。
- 二、核准變更項目：仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人許芸嘉聯絡，電話(02)8170-6000#505，電子郵件信箱ychsu842@cde.org.tw。

正本：台灣百靈佳殷格翰股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中



第一頁 (共一頁)

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」：胃腸收縮、便秘、胃炎、嘔吐、口乾、痔瘡、腸胃炎、腸炎、胃食道逆流、牙痛、非特定性腸胃病；「代謝」：痛風、高尿酸血症、糖尿病；「肌肉骨骼」：關節炎、關節痛、腿抽筋；「精神病学」：焦慮、憂鬱、神經質；「抵抗力機制」：感冒、細菌感染、麻疹、中耳炎；「呼吸」：氣喘、支氣管炎、鼻炎、呼吸困難、鼻出血；「皮膚」：皮膚炎、紅疹、酒疹、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 名接受治療的病人中，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% 病人血紅素濃度降低 2 g/dL 以上，安慰劑組則有 0.3%；無任何病人因貧血而中止治療。

肌酸酐：Telmisartan 組有 0.4% 病人肌酸酐濃度升高 0.5 mg/dL 或更多，安慰劑組則有 0.3%；一名接受 telmisartan 治療的病人因肌酸酐與血紅素濃度升高而中止治療。

肝臟酵素：接受 telmisartan 治療的病人，偶爾會有肝臟化學物質增加的情形，而所有隨著升高的情形均較常發生於安慰劑組；接受 telmisartan 治療的病人，無人因肝功能異常而中止治療。

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% 的病人因不良事件而中止治療，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%）與皮膚瘙癢（3% vs. 2%）兩項。

6.2 上市後經驗

在 MICARDIS 獲准上市後，使用 MICARDIS 者皆發生以下不良反應。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) 對 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、鼻敏感、過敏、多汗、紅斑、胸痛、心房顫動、充血性心衰竭、心臟衰竭、血壓上升、高血壓惡化、低血壓（含姿勢性低血壓）、高鉀血症、貧血、消化不良、腹瀉、疼痛、尿道感染、勃起功能障礙、背痛、頭痛、肌肉痙攣（包括腿痙攣）、肌肉痛、心悸過慢、室性紅血球增加、血小板減少、尿酸增加、肝功能異常/肝衰竭（較常見於日本病人）、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、肌腱斷裂）、藥物疹（含性皮膚疹，主要通報為毒性紅斑、紅疹及蕁麻疹）、血糖過低（糖尿病病人）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) 治療的病人，曾有極少數慢效肌溶解的病例通報。

7 藥物交互作用

臨床試驗數據顯示，相較於使用單一作用於 RAAS 之藥品，合併使用 ACEIs、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品來阻斷 RAAS，不良反應【例如：低血壓、高鉀血症及腎功能下降（包括急性腎衰竭）】之發生率較高。

Aliskiren：糖尿病病人請勿併用 aliskiren 及 MICARDIS。腎功能不全病人(GFR <60 mL/min/1.73 m²)避免併用 aliskiren 及 MICARDIS。

Digoxin：MICARDIS 與 digoxin 併用時，曾觀察到 digoxin 的高峰血藥濃度增加 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 濃度維持在治療範圍內。

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

包括選擇性環氧酶-2 (Cyclooxygenase-2, 簡稱 COX-2) 抑制劑在內的非類固醇抗炎藥物：對於年紀較大、血管容積過低（包括接受利尿劑治療者）或腎功能不全的病人，併用非類固醇抗炎藥物 (NSAID) (包括選擇性 COX-2 抑制劑) 與血管收縮素 II 接受體拮抗劑（包括 telmisartan）時，可能導致腎功能惡化，包括可能發生急性腎衰竭；這些作用適當可逆。對於同時接受 telmisartan 與 NSAID 治療的病人，應定期監測其腎功能。

NSAID（包括選擇性 COX-2 抑制劑）可能會減弱血管收縮素 II 接受體拮抗劑（包括 telmisartan）的降血壓作用。

8 在特定族群之使用

8.1 懷孕

風險摘要

孕婦服用 MICARDIS 可能導致胎兒傷害。在懷孕第二學期和第三學期使用作用於腎素-血管收縮素系統的藥物，會降低胎兒的腎功能，並增加胎兒和新生兒的發病率和死亡率（請參閱胎兒注意事項）。在用於檢視懷孕第一學期使用抗高血壓藥物後，胎兒異常狀況的流行病學研究中，大多未發現影響腎素-血管收縮素系統的藥物與其他抗高血壓藥物有所差異。在大鼠和兔子使用 telmisartan 的研究顯示，只有在母體毒性劑量下，才具有胎兒毒性（請參閱資料）。故發現懷孕時，應儘快停用 MICARDIS。

本藥物對於適用族群的重大先天缺陷，以及流產的背景風險尚不明。所有的懷孕皆有先天缺陷、流產或其他不良結果的背景風險存在。對於一般美國族群，在經臨床確認的懷孕中，發生重大畸形，以及流產的背景風險估計值分別為 2% 至 4% 以及 15% 至 20%。

臨床注意事項

與疾病相關的孕婦及／或胎兒／胎兒風險

懷孕期間的高血壓會增加孕婦發生子癇前症、妊娠糖尿病、早產和分娩併發症（例如需要剖宮產和產後出血）的風險。高血壓會增加胎兒發生子宮內生長受限和死胎的風險。應密切監測患有高血壓之孕婦的狀況並給予適當的處置。

胎兒／新生兒的不良反應

於妊娠第二學期和第三學期使用作用於 RAAS 的藥物可能會導致以下情況：羊水過少、胎兒腎功能下降而導致無尿和腎衰竭、胎兒發育不全、骨骼變形（包括顱骨發育不全）、低血壓和死亡。對於在除了會影響腎素-血管收縮素系統之藥物治療外，無其他適當替代方法可用之特定病人的特殊情況下，請告知孕婦藥物對胎兒有此潛在風險。

對於在懷孕期間服用 MICARDIS 的病人，請進行系列的超音波檢查，以評估其羊膜內的環境。根據懷孕週數，可能需要進行胎兒檢查。若發現羊水過少，應停用 MICARDIS，除非是為了挽救母親的生命。但是，病人和醫生皆應知道，羊水過少之狀況，可能會在胎兒已遭受不可逆轉的傷害之後才出現。

精密密切觀察曾在子宮內暴露於 MICARDIS 的嬰兒是否出現低血壓、少尿和高鉀血症。若發生少尿或低血壓情況，應給予升壓治療和腎臟血液灌注。可能需要進行換血或血液透析，以逆轉低血壓及／或替代功能障礙的腎功能【請參閱在特定族群的使用（8.4）】。

資料

動物資料

對懷孕大鼠投予最高 50 mg/kg/天口服劑量，以及對懷孕兔子投予最高 45 mg/kg/天口服劑量的 telmisartan 時，皆未發現致畸作用。對兔子投予 45 mg/kg/天（依據 mg/m² 計算，均為人體最大建議劑量 (MRHD) 80 mg 的 12 倍）時，觀察到與母體毒性相關的胎兒致死性（體重增幅與食量下降）。於懷孕後期與泌乳期間，對大鼠投予造成母體毒性（體重增幅與食量下降）之 15 mg/kg/天劑量的 telmisartan（依據 mg/m² 計算，均為 MRHD 的 1.9 倍）時，會對新生幼鼠產生不良作用，包括存活率下降、出生體重降低、底盤遲緩，以及體重增幅下降。研究顯示，在懷孕晚期的大鼠胎兒體內與大鼠乳汁中含 telmisartan，對大鼠與兔子無觀察到發育毒性作用的劑量分別為 5 與 15 mg/kg/天，依據 mg/m² 計算，均分別為人體最大建議劑量 (80 mg/天) 的 0.64 與 3.7 倍。

8.2 哺乳

風險摘要

目前尚無關於 telmisartan 是否存在於人乳中的資訊，因此也尚無其對哺乳嬰兒之影響，或對產奶量之影響的資訊。Telmisartan 會存在於哺乳大鼠的乳汁中（請參閱資料）。由於哺乳嬰兒可能發生嚴重的不良反應，包括低血壓、高鉀血症和腎功能不全，因此建議哺乳婦女勿在 MICARDIS 治療期間哺乳。

資料

用藥後 4 至 8 小時，哺乳大鼠乳汁中的 telmisartan 濃度為血漿中濃度的 1.5 至 2 倍。

8.4 兒童之使用

此藥物在兒童病人使用的安全性與有效性尚未確立。

在子宮內有 MICARDIS 暴露史的新生兒

若發生少尿或低血壓，應給予升壓治療和腎臟血液灌注。可能需要進行換血或血液透析，以逆轉低血壓及／或替代功能障礙的腎功能。

8.5 老年人之使用

在高血壓臨床試驗中接受 MICARDIS 治療的所有病人中，有 551 人 (19%) 年齡在 65 至 74 歲、130 人 (4%) 年齡在 75 歲或以上。在這些病人所觀察到的有效性與安全性，整體而言與年輕病人並無差異，其他通報的臨床經驗亦未發現老年人與較年輕病人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 治療的病人，年齡在 ≥65 至 <75 歲之間的比例為 42%，≥75 歲者佔 15%。在這些病人所觀察到的有效性與安全性，整體而言與年輕病人並無差異，其他通報的臨床經驗亦未發現老年人與較年輕病人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人服用本藥時，應接受密切監測，並緩慢調整劑量【參閱及注意事項 (5.4)】。

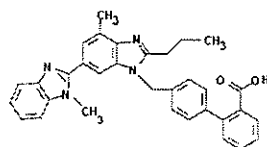
10 用藥過量

本藥物在人體過量使用的資料相當有限。MICARDIS 過量後可能出現的症狀為低血壓、頭暈與心悸過速；副交感神經（迷走神經）刺激劑可能導致心跳過慢。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 屬於非生肽類型的血管收縮素 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 另含吸濕，須避免潮濕。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

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 可能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 的合成途徑無關。

許多組織中亦存在一種 AT₂ 接受體，但尚未知 AT₂ 接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 轉化為血管收縮素 II 的合成反應），已按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，但所導致的血壓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 在高峰血壓濃度時，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，血液中的血管收縮素 II 濃度與血管腎素活性（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，並不會影響血液中的醛固酮（aldosterone）濃度。針對高血壓病人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人接受 8 週的 telmisartan 80 mg、或 telmisartan 80mg 併用 hydrochlorothiazide 12.5 mg 治療，其腎臟血液流量、腎小球濾過率、濾過分率、腎血管阻力或肌酐清除率，與基準值相較均無臨床有意義的差異。

兒童病人

尚未針對 18 歲以下病人進行 telmisartan 的藥物動力學研究。

藥物交互作用研究

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，不會造成其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 酵素無作用（除了對 CYP2C19 具有一些抑制作用），因此預期 telmisartan 應不會與細胞色素 P450 酵素的抑制藥物產生交互作用，也應不與細胞色素 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。

13 非臨床毒物學

13.1 致毒性、致突變性、生殖力損害

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/m² 為基準，在小鼠（1600 mg/kg/天）與大鼠（100 mg/kg/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 mg/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，以及小鼠絨毛膜檢測（micronucleus test）。

使用 100 mg/kg/天 的劑量時（最高的使用劑量；以 mg/m² 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。

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，或至安慰劑出血壓（收縮壓/舒張壓，SBP/DBP）相較於基準值的降壓分別為 6-8/6 mmHg、9-13/6 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。

12.3 藥物動力學

吸收

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），其末相消除半衰期（terminal elimination half-life）約為 24 小時。一天服用一次時，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合量。

代謝與排除

靜脈注射或口服 ¹⁴C-標記之 telmisartan 後，服用劑量的大部分（>97%）會以原型經腸道自胃排除；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基甘氨酸衍生物（acyl glucuronide）而代謝，此結合物不具藥理活性。原型藥物的羧基甘氨酸衍生物是唯一一種經確證存在於人類血漿與尿液中的代謝物。使用單劑 telmisartan 之後，及甘氨酸衍生物佔血漿中可測得放射性的 11%。細胞色素 P450 同工酶群（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

腎功能降低的病人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（請參閱警告及注意事項（5.5）與用法用量（2.1））。

肝功能不全

在肝功能不全病人，血漿中的 telmisartan 濃度會增加，絕對生體可用率達 100%（請參閱警告及注意事項（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式低血壓發生率並無顯著增加，因此無須調整劑量。

老年病人

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））。

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 4 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人年齡、性別、體重或身體質量指數影響。黑人病人（腎素通常較少之族群）的血壓反應明顯低於白人病人；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），所產生的血壓降低與 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。對患者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，使用單一劑藥物後，有症狀之直立性低血壓的發生率均相當低（0.0-0.4%）。

在有對照組的臨床試驗中，telmisartan 治療病人的心跳速率均未發生變化。

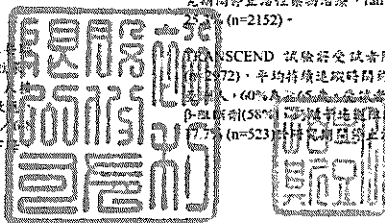
MICARDIS 目前尚無試驗證明可以降低高血壓病人的心血管風險，但至少有一種原理相似的藥物已經證明了這種效益。

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人，包括冠狀動脈疾病（75%）、末梢器官已損壞（例如：視網膜病變、左心室肥厚，以及在 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%）或暫時性腦缺血事件（4%）病人。ONTARGET 試驗收錄了先前未對 ACEI 類藥物耐受的病人，而 TRANSCEND 試驗則收錄曾經無法耐受 ACEI（通常為咳嗽 [90%]）的病人，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、中風與心肌梗塞住院，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 位受試者經隨機分組接受 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 組病人有 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 25.4%（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=2922），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 組病人有 75.3%（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		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		危險比 95%信賴區間	p-值
	Telmisartan / 安慰劑			
**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人總數可能超過出現綜合（主要或次要）評估指標事件的病人人數。

**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)		危險比 97.5%信賴區間
	事件數	Telmisartan／Ramipril	
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；而在其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 的白色或黃白色錠錠。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

懷孕

應建議生育年齡的女性病人，基荷在作用於腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system) 之藥物的效果。與預計懷孕女性病人討論治療方案，並告知這些病人關於懷孕後儘速告知醫生(請參閱警語及注意事項(5.1) 以及在特定族群之使用(8.1))。

哺乳

請告知哺乳婦女，勿在 MICARDIS 治療期間餵哺母乳[請參閱在特定族群的使用 (8.2)]。

有症狀的低血壓與昏厥

請告知病人其可能出現頭暈眼花狀況（尤其在治療的前幾天），並應向醫護人員報告此狀況。請告知病人，液體攝取不足、出汗過多、嘔瀉或嘔吐皆可能導致血壓過度下降，並伴有同樣的頭暈眼花和暈厥效果。請告知病人，發生暈厥時應與醫護人員聯繫[請參閱警語及注意事項 (5.2)]。

經離子補充劑

請告知病人不要在未諮詢處方藥品提供者的情況下，使用含鉀的離子補充劑或含鉀代鹽物 [請參閱警語及注意事項(5.3)]

Granulate 製造廠

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co., KG
Binger str. 173, D55216, Ingelheim am Rhein, Germany

成品廠與包裝廠

Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
5th km, Patania-Markopoulo, 19400Koropi, Greece

國外許可經銷商
Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Str. 173, D-55216
Ingelheim am Rhein, Germany

藥商：台灣百靈佳格粉股份有限公司
地址：台北市民生東路三段2號12樓

USPI 2018 Oct