**替米沙坦片**

替米沙坦片，高血压用于成年人原发性高血压的治疗。降低心血管风险。本品适用于年龄55岁及以上.存在发生严重心血管事件高风险且不能接受血管紧张素转换酶（ACE） 抑制剂治疗的患者，以降低其发生心肌梗死.卒中或心血管疾病导致死亡的风险。心血管事件的高风险包括冠状动脉疾病.外周动脉疾病、卒中、一过性脑缺血发作或伴有终末器官损 害证据的高危2型糖尿病（胰岛素依赖或非胰岛素依赖）病史。替米沙坦还可以与其他必要的治疗同 时使用（例如降压药物.抗血小板药物或降脂药）。不推荐替米沙坦与ACE抑制剂同时使用。

药品名称

替米沙坦片

药品类型

工伤医保乙类双跨

汉语拼音

Ti Mi Sha Tan Pian

用途分类

血管紧张素Ⅱ受体拮抗药

**成份**

本品主要成分为替米沙坦。

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**

本品为白色或微黄色椭圆形片。

**适应症**

高血压

用于成年人原发性高血压的治疗。

降低心血管风险

本品适用于年龄55岁及以上.存在发生严重心血管事件高风险且不能接受血管紧张素转换酶（ACE） 抑制剂治疗的患者，以降低其发生心肌梗死.卒中或心血管疾病导致死亡的风险。

心血管事件的高风险包括冠状动脉疾病.外周动脉疾病、卒中、一过性脑缺血发作或伴有终末器官损 害证据的高危2型糖尿病（胰岛素依赖或非胰岛素依赖）病史。替米沙坦还可以与其他必要的治疗同 时使用（例如降压药物.抗血小板药物或降脂药）。

不推荐替米沙坦与ACE抑制剂同时使用。

**规格**

80mg

**用法用量**

本品在餐时或餐后服用均可。

治疗原发性高血压：

应个体化给药。常用初始剂量为每次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。因替米沙坦通常在开始 治疗后四至八周才能发挥最大降压疗效，因此若考虑堆加药物剂量时，应对此予以考虑。

降低心血管风险：

推荐剂量为每日一次。剂量低于80mg的替米沙坦是否能有效降低心血管患病率和病死率的风险 目前尚不明确。

当开始应用替米沙坦治疗以降低心血管风险时，建议密切监测血压.并在必要时适当调整降压药物。

特殊人群

肾功能受损的患者

轻或中度肾功能受损的患者’服用本品不需调整剂量。关于本品在严重肾功能损害或血液透析患者中 的经验有限。在这类患者中推荐将起始剂量减为“20mg.每日一次"。肾功能损害患者使用本品时建议 定期监测血钾及血肌酐（见【注意事项】】。在近期肾移植患者中没有替米沙坦的使用经验。

肝功能受损的患者

轻或中度肝功能受损的患者^本品每日用药不应超过40mg (见【注意事项】)。

**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)

在每个频率组内，不良反应是按照严重程度的降序列出的。

感染

常见：感染症状（例如泌尿道感染，包括膀胱炎）、上呼吸道感染包括咽炎及鼻窦炎

神经系统：

少见：焦虑

眼部：

少见：视力异常

耳及前庭功能：

少见：眩晕

胃肠道：

常见：腹痛、腹泻、消化不良

少见：口干、胀气

罕见：胃部不适

皮肤和皮下组织：

常见：湿疹样皮肤病变

少见：多汗

肌肉骨骼系统：

常见：关节炎、背痛（如坐骨神经痛）、腿部抽筋或腿痛、肌痛

少见：肌腱炎

全身反应及用药部位：

常见：胸痛、流感样症状。

另外，自替米沙坦上市以来极少数病例报告发生红斑、瘙痒、晕厥、失眠、抑郁、胃部不适、呕吐、低血压（包括体位性低血压）、心动过缓、心动过速、肝功能异常、肝脏疾病、肾功能受损包括急性肾功能衰竭（见【注意事项】）、高钾血症、呼吸困难、贫血、嗜酸粒细胞增多、血小板减少症、虚弱及疗效的缺乏的病例的报道。未知这些事件的发生频率。

作为独立于其他血管紧张素II受体拮抗剂的事件，已有血管神经性水肿、荨麻疹及其它相关病例的报道。

实验室检查发现：

偶尔会观察到血红蛋白下降或血液中尿酸升高，在用替米沙坦治疗期间较安慰剂更常发生。在用替米沙坦治疗期间会观察到肌酐的增加或肌酐的升高，但是这些实验室结果的变化发生的概率与安慰剂相似或稍低于安慰剂。另外，自替米沙坦上市以来，已有血肌酸激酶（CPK）的升高的报道。

**禁忌**

·对本品活性成分及任一种赋形剂成分过敏者

·中晚期妊娠（第2个及第3个三月期间）及哺乳期妇女

·胆道阻塞性疾病患者

·严重肝功能损害患者

**注意事项**

**1 胎儿或新生儿的患病率和病死率**

直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物应用于妊娠妇女时可以导致胚胎或新生儿患病和死亡。全球范围内关于服用血管紧张素转化酶抑制剂的患者的文献中已经报道了多项这类的案例。当发现妊娠时，应立即停用本品片剂。

在妊娠的中间三个月及最末三个月时应用直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物会导致胚胎和新 生儿损伤.包括低血压、新生儿颅骨发育不良、无尿.可逆性或不可逆性肾衰竭以及死亡。还有关 于羊水过少的报道.可能是由于胚胎肾脏功能降低所致。在这种情况下羊水过少会导致胚胎肢体挛 缩、颅脑面部畸形和肺脏发育不良。另外还有早产、宫内发育迟缓和动脉导管未闭，尚不明确这些 情况的发生是否与药物暴露有关。

仅限于妊娠最初三个月之内的宫内药物暴露的患者未出现这些不良反应。应当向胚胎和胎儿暴露于 血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂的妊娠最初3个月患者告知^大部分胎儿毒性的报道与妊娠中晚期药物暴 露有关。此外，如果患者已经妊娠或正在考虑妊娠的话，应当让患者立即停用本品。

罕见情况下（很可能低于千分之一次妊娠）会出现没有血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂替代方法。在这些罕见情况下，应当向妊娠患者告知药物对其胎儿的潜在危害.同时应当进行连续超声波检査以评估羊膜腔内环境。

如果观察到了羊水过少，应当停用本品，除非对于妊娠患者而言是抢救生命的治疗。根据妊娠周数可以进行宫缩应激试验（CST）无应激试验NST或生物物理分析BPP）。但患者和医生应当知 道只有当胎儿受到不可逆损伤之后才会出现羊水过少。

对有子宫内血管紧张素II受体拮抗剂暴露史的婴儿应当密切观察低血压、少尿和离钾血症。如果出现少尿，应当直接进行血压和肾脏灌注的支持。可能需要血浆置换或透析以逆转低血压和（或）肾 脏功能紊乱的替代治疗。

**2.用于“降低心血管风险"适应症时.**

首先考虑使用ACE抑制剂 替米沙坦在降低心血管风险的相关临床试验研究）结果并不能排除该药与ACE抑制剂相 比可能未能体现ACE抑制剂有意义的部分作用。因此.对于该适应症人群.首先考虑使用ACE抑制剂，如仅因咳嗽不良反应而停药时，考虑在咳嗽缓解后重新尝试使用ACE抑制剂。

**3^低血压**

在肾素-血管紧张素系统激活的患者中.例如容量或盐衰竭的患者中（例如正接受大剂量利尿剂治疗， 限盐饮食.恶心或呕吐引起血容置不足或血钠水平过低），服用替米沙坦，特别是初次服用后，可能 导致有症状的低血压。因而，在使用本品之前.应先纠正血钠及血容量水平.或在密切医学观察下降低治疗剂量。

如果出现了低血压，应当使患者处于平卧位.如果需要的话，可以静脉输入生理盐水。一过性的低血压反应不是进一步治疗的禁忌，血压稳定之后通常可以顺利地继续治疗。

**4、高钾血症**

进行肾上腺素受体拮抗剂（ARB)治疗的患者可能出现高钾血症.尤其是有进展期肾功能损伤，心衰.正在进行肾替代治疗的患者；或者正在采用补钾治疗.保钾利尿剂.含钾的盐替代物或其他可能増加血钾浓度的药物进行治疗的患者。对于此类存在高血钾危险因素的患者，应在本品应用期间 严密监测血清电解质水平.以及时发现可能存在的电解质紊乱。

在老年人.肾功能不全.糖尿病患者.同时使用其他会增加钾的水平的药物和丨或有并发症的患者中丨 高钾血症可能是致命的。

在考虑同时使用影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物之前I应充分评估受益风险比。

高钾血症的主要的危险因素包括：

-糖尿病、肾损害，年龄>70岁）

-和一个或更多的影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的其他药物和/或钾补充剂联合使用。药物及可能 会导致高钾血症的药物类别：含有钾的盐替代品.保钾利尿剂.血管紧张素转换酶抑制剂.血管紧张素丨I受体拮抗剂.非甾体类抗炎药（NSAIDS,包括选择性COX-2抑制剂）、肝素.免疫抑制剂（环孢素或他克莫司）、甲氧苄啶。

-并发的事件，特别是在脱水、急性心功能失代偿.代谢性酸中毒、肾功能恶化.突然恶化的肾脏状况（例如感染性疾病）、细胞溶解（例如急性肢体缺血’横纹肌溶解症、扩大创伤）

**5^肝功能受损**

替米沙坦主要通过胆汁排泄，有胆道梗阻性疾病或肝功能不全的患者对本品的清除率可能会减低。 因此，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。应慎用于轻中度肝功能不全患者.在这类患者中应当以小剂量开始替米沙坦治疗，同时缓慢调整治疗剂量。

**6、肾功能受损和肾移植患者**

开始肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的治疗之后，敏感患者的肾功能会出现改变。在肾功能可 能取决于肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的患者中（例如有严重充血性心力衰竭或肾功能障碍的患 者），采用血管紧张素转化素(ACE)抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂进行治疗会导致少尿和（或） 进行性氮质血症，罕见情况下会出现急性肾衮竭和（或）死亡。替米沙坦也报道有类似结果。

ACE抑制剂在单侧或双侧肾动脉狭窄患者的研究中’观察到血清肌酐或血尿素氮水平升高。在单侧 或双侧肾动脉狭窄的患者中没有长期使用替米沙坦的情况.但预计其结果与ACE抑制剂出现的结果类似。

肾功能损害患者使用本品时建议定期检测血钾及血肌酐水平。

在近期肾移植患者中没有替米沙坦的使用经验。

**7.双重阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统**

有报道’开始肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制治疗之后.肾功能会出现改变（包括急性肾功能衰竭）。双重阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统（例如联合采用ACE抑制剂和血管紧张素II受体抑制剂）应当密切监测肾功能。

ONTARGET究入选。了25,620名年龄35岁且有动脉粥样硬化疾病或有终末器官损害的糖尿病患者。 将这些患者随机分为单用替米沙坦、单用雷米普利或两种药物联合治疗组.随访中位数时间为56 个月。接受替米沙坦和雷米普利联合治疗的患者与单药治疗相比没有获得额外的获益.但与单独接受替米沙坦或雷米普利治疗组相比出现肾功能不全（例如急性肾功能衰竭）的发生率埔加。不推荐 联合使用替米沙坦和雷米普利。

**8.激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统的其他情况**

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隐匿性肾病，包括肾动脉狭窄患者），能影响该系统的药物治疗和急性低血压、高氮血症、少尿或罕见的急性肾衰有关。1肾血管性高血压

双侧肾动脉狭窄或仅有单侧肾脏的肾动脉发生狭窄的患者使用影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的 药物会埔加严重低血压及肾功能不全的危险。没有单侧或双侧肾动脉狭窄的患者长期使用替米沙坦

的经验。

**10.原发性醛固酮增多症**

原发性醛固酮增多症的患者通常对通过抑制肾素-血管紧张素系统起效的降压药物没有反应。因此不 推荐使用替米沙坦。与其他血管扩张剂相同，在有主动脉和二尖瓣狭窄或梗阻性肥厚性心肌病的患者中应慎用。

**12. 山梨醇**

本品每40mg片剂含有169mg的山梨醇。因此，遗传性果糖耐受不良的患者不能服用本品。

**13.其它**

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，降压治疗过程中偶尔会出现头晕和倦意。

种族差异

与血管紧张素转换酶抑制剂一致，本品与其它血管紧张素拮抗剂对黑色人种的降压作用较其他非黑色人种差，可能是因为该类人群多为血浆低肾素状态。

与其它降压药相同，缺血性心肌病或缺血性心血管病患者过度降压可能导致心肌梗死或脑卒中。

**孕妇及哺乳期妇女用药**

妊娠期使用

美卡素在妊娠的妇女中的使用没有足够的资料。在动物中的研究表明有生殖毒性(见临床前安全性数据)，对于人类的潜在的危险未知。动物研究并不显示致畸作用，但是有胎仔毒性。因此，作为一个防范措施，替米沙坦最好在怀孕的第1个3个月不应使用。事先在计划怀孕时，改用一个合适的替代治疗。中晚期妊娠时，直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物会损伤正在发育的胎儿甚至导致胎儿死亡，因此替米沙坦禁用于中晚期妊娠。当发现怀孕时应尽早停用本品。

哺乳期使用

尚不清楚替米沙坦是否经乳汁分泌，因此本品禁用于哺乳期女性。

**儿童用药**

由于缺乏安全性和有效性的数据，不建议18岁以下儿童使用本品。

**老年用药**

老年人无需调整剂量。

**药物相互作用**

只在成年人中作了相互作用的研究。

可能导致高钾血症的药物或治疗类别：含有钾的盐替代品，保钾利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂、非甾体类抗炎药（包括选择性COX-2抑制剂）、肝素、免疫抑制剂（环孢素或他克莫司）、甲氧苄啶。高钾血症的发生依赖于相关的危险因素。在上述提及的治疗组合的情况下，风险是增加的。血管紧张素转化酶抑制剂或非甾体类抗炎药和保钾利尿剂、含有钾的盐替代品联合使用，风险尤其高，但在严格遵守防范措施的情况下，和血管紧张素转换酶抑制剂联合使用的风险较小。

**不推荐同时使用：**

保钾利尿剂或钾补充剂：

血管紧张素II受体拮抗剂，减少利尿导致的钾的损失。保钾利尿剂如螺内酯、依普利酮、氨苯喋啶或阿米洛利、钾补充剂或含有钾的盐替代品可能导致血钾显著的增加。如果伴随使用是由于有明确记载的低钾血症，应当谨慎使用，经常监测血钾的水平。

**锂：**

在同时服用锂和血管紧张素转换酶抑制剂时，有血清锂的浓度和毒性可逆的增加的报道，但该情况很少出现在与血管紧张素受体拮抗剂合用的过程中。如果必需联合使用，建议仔细监测血锂的水平。

要求慎用的伴随用药：

**非甾体类抗炎药：**

非甾体类抗炎药（给予抗炎剂量的乙酰水杨酸，COX-2抑制剂和非选择性非甾体类抗炎药）可能会降低血管紧张素II受体拮抗剂的降压效果。在一些有肾功能损害的患者（如脱水的患者或有肾功能损害的老年患者）中，血管紧张素II受体拮抗剂和抑制环氧化酶的药物的联合使用可能会导致进一步的肾功能恶化，包括可能的急性肾衰，通常是可逆的。因此，联合给药应当谨慎，尤其是在老年人中。患者应当补充血容量，在同步治疗开始时开始后，应考虑定期监测肾功能。

**利尿剂（噻嗪类或髓袢利尿剂）：**

先前的大剂量利尿剂的治疗可能会导致血容量的减少和开始使用替米沙坦治疗时低血压的风险。

**必须考虑到的伴随用药：**

其他的降压药：

替米沙坦的降低血压的效果可被其它降压药的伴随使用增加。

根据其药理特性，可以预计以下的药物可能会增强包括替米沙坦在内的所有降压药物的降压作用：巴氯芬、阿米斯丁。此外，酒精、巴比妥类、麻醉剂或抗抑郁药可能会加剧体位性低血压。

皮质类固醇（全身途径）：

降低降压效果。

**药物过量**

尚无任何过量使用病例报告，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。若发生体位性低血压，患者应平卧，并尽快补充盐分和扩容。

**药理毒理**

药效学特性

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。

替米沙坦能使与AT1受体具有高度亲合力的血管紧张素II从结合部位上解离。替米沙坦无AT1受体部分激动性。它能选择性结合于AT1受体，且作用时间持久，而对AT2及其它AT受体亚型无亲合力，这些受体的功能目前尚不明确。替米沙坦可能升高血管紧张素II水平，AT2及其它AT受体亚型被血管紧张素II过度激活后产生何种效应还不清楚。替米沙坦可降低醛固酮水平，它不抑制人类血浆肾素活性或阻断离子通道，不抑制血管紧张素转换酶 (ACE，激肽酶II) ，ACE具有降解缓激肽的作用，因此应用替米沙坦不会加强缓激肽介导的不良反应。在男性患者，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，直至48小时仍可测到。

替米沙坦在首次用药后3个小时内降压效应逐渐增强，一般在开始治疗4-8周后达最大降压作用且在长期治疗过程中稳定维持。

动态血压监测结果表明替米沙坦在给药后24小时内保持稳定降压作用，包括下一次给药前4小时的这一阶段。安慰剂对照临床试验中40mg和80mg替米沙坦的谷峰比值稳定在80%以上也证明了上述观点。收缩压恢复至基线水平的时间与替米沙坦剂量有相关性，而舒张压未呈现该趋势。

替米沙坦可使高血压患者的收缩压和舒张压均降低，而不影响心率。替米沙坦的降压作用多大程度归因于该药物的利尿利钠效应尚不明确。替米沙坦与其它种类降压药的代表药物的降压疗效相当 (已由比较替米沙坦与氨氯地平、阿替洛尔、依那普利、氢氯噻嗪和赖诺普利的疗效的临床试验证实) 。

突然停用替米沙坦后血压会在数天内逐渐恢复到治疗前水平而不会骤然升高。

直接比较替米沙坦与血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 疗效的临床试验证实替米沙坦组干咳的发生机率显著低于ACEI。

替米沙坦对病死率及心血管病发病率的益处现在尚不明确。

临床前安全性数据

临床前安全性研究表明正常血压动物应用相当于临床治疗剂量范围的替米沙坦可降低红细胞参数 (红细胞，血红蛋白，红细胞压积) ，导致肾脏血流动力学变化 (升高尿素氮和肌酐) ，升高血钾。试验狗发现了肾小管扩张萎缩，大鼠及狗发现了胃粘膜损伤 (糜烂、溃疡或炎症) 。

血管紧张素II受体拮抗剂 (ARB) 和血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 的临床前研究均发现的这些因其药理学特性导致的不良反应可经口服含盐代用品避免。

替米沙坦会升高血浆肾素活性，导致肾脏近球细胞肥大/增生，应用血管紧张素转换酶抑制剂 (ACEI) 及其它血管紧张素II拮抗剂 (ARB) 也会在狗和大鼠这两个种系发生这些类别变化，但这些变化无临床意义。

未发现本品有致畸性，但动物试验表明它对刚出生子代的发育产生危害：

体重降低，睁眼延迟，死亡率升高。

体外实验未发现致突变性和相关的诱裂活性，在小鼠和大鼠实验中未发现致癌性。

**药代动力学**

吸收：

尽管吸收量有所差异但替米沙坦能被快速吸收，其平均绝对生物利用度约为50%。

替米沙坦与食物同时摄入时，血药浓度时曲线下面积 (AUC) 面积减少约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。

剂量和血浆浓度之间不呈线性关系。剂量超过40mg时，Cmax与小范围内的AUC增高不成比例。

替米沙坦的血浆浓度存在性别差异，女性的Cmax和AUC约比男性分别高2倍和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α1酸糖蛋白。其平均稳态血浆表观分布容积 (Vdss) 约为500升。

代谢：

替米沙坦通过与葡糖苷酸结合后进行代谢，结合产物无药理学活性。

清除：

替米沙坦的血浆浓度呈双指数下降，终末清除半衰期超过20小时。随着剂量增加本品的最大血浆浓度 (Cmax) 与一个小范围内的血浆药时曲线下面积 (AUC) 不成比例升高。服用推荐剂量的替米沙坦未发现与临床意义相关的药物蓄积。女性的血浆药物浓度高于男性，但这不影响疗效。

替米沙坦口服 (和静脉应用) 后几乎完全以原型经粪便排泄，累积经尿液排泄量小于剂量的1%。总体血浆清除率 (Cltot，1000ml/min) 稳定维持于正常肝脏血流量 (1500ml/min) 的较高比值。

老年人

替米沙坦在年轻人和老年人体内的药代动力学特性无差异。

肾功能损害

研究观察到轻至中重度肾功能损害患者的血浆浓度加倍，但进行血透的肾衰患者血浆浓度降低，替米沙坦在肾功能不全患者体内与血浆蛋白高度结合，因此不能经血透清除。肾功能损害患者对本品的清除半衰期无变化。

肝功能损害

药代动力学研究显示肝功能损害患者对本品的绝对生物利用度升高，几乎达到100%，其清除半衰期无变化。

**贮藏**

请于常温30℃以下储存。

**包装**

铝箔包装，7片/盒，14片/盒，28片/盒。

**有效期**

48个月

**执行标准**

进口药品注册标准JX20000099