

複必康平錠 40/12.5 毫克

MICARDIS PLUS TABLETS 40/12.5MG

衛署藥輸字 第 023654 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-03-12

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠含	[1,1-biphenyl]-2-carboxylic acid, 4-[(1,4-dimethyl-2-propyl [2,6-bi-1H-benzimidazole]-1-yl)methyl] (= telmisartan)	40毫克或 80毫克
	Hydrochlorothiazide	12.5毫克

1.2 賦形劑

polyvidone, meglumine, sodium hydroxide, sorbitol, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, Iron oxide red, sodium starch glycollate, lactose, maize starch

1.3 劑型

錠劑

1.4 藥品外觀

Hydrochlorothiazide層為紅色，未有印記。

Telmisartan層為白色，但可能含有紅斑點且印有百靈佳殷格翰標誌及H4(40/12.5 mg)或H8(80/12.5 mg)字樣。

2 適應症

原發性高血壓、無法單獨以telmisartan或hydrochlorothiazide得到適當血壓控制的病患。

3 用法及用量

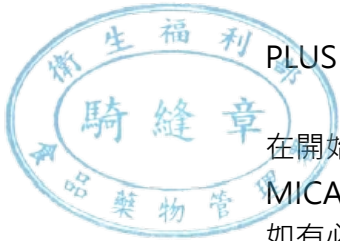
3.1 用法用量

成人

建議每天口服一錠。處方改成MICARDIS PLUS前，telmisartan可向上調整劑量，可直接考慮由單方藥品治療改成複方藥品治療。

- MICARDIS PLUS 40/12.5毫克可使用於血壓無法用MICARDIS 40毫克或hydrochlorothiazide得到控制的病人。

- MICARDIS PLUS 80/12.5毫克使用於血壓無法用MICARDIS 80毫克或MICARDIS



PLUS 40/12.5毫克得到控制的病人。

在開始使用Micardis PLUS治療之前，應先矯正鈉或血容積不足的問題。

MICARDIS PLUS一般在開始治療後4至8週，可得到最大的降壓效果。

如有必要，MICARDIS PLUS可以和其他抗高血壓藥物一起服用。治療嚴重高血壓病人時，當telmisartan日劑量最高達160毫克，hydrochlorothiazide之日劑量為12.5-25毫克，病人的耐受性及療效良好。

使用方法

MICARDIS PLUS應一日一次整顆與液體服用。MICARDIS PLUS可與食物併服或空腹服用。

由於錠劑具吸濕性，將其從密封的鋁箔取出後應立即服用。

3.3 特殊族群用法用量

3.3.1 老年人

老年人服用本藥時不需調整劑量。

3.3.2 小兒

MICARDIS PLUS使用於18歲以下病人族群之安全性及有效性的資料尚未建立。不建議對兒童與青少年使用MICARDIS PLUS。

3.3.3 腎功能不全

由於MICARDIS PLUS中有hydrochlorothiazide的成分，不能使用於嚴重腎功能不全病人(肌酸酐廓清率小於30 mL/min)，這類病人較適用環利尿劑(Loop diuretics)。雖然在輕度至中度腎功能不全病人的使用經驗不多，但並未指出會有腎臟不良反應，且劑量不需要調整。建議最好定期監測腎功能。Telmisartan不能通過血液過濾從血液中去掉，也不能經由透析去除。

3.3.4 肝功能不全

輕度至中度肝功能不全者，應謹慎使用MICARDIS PLUS，telmisartan之劑量勿超過每天40毫克(即MICARDIS PLUS之劑量勿超過每天40/12.5毫克)。重度肝功能不全者禁止使用MICARDIS PLUS(參見禁忌)。肝功能不全者應謹慎使用thiazides。

4 禁忌

- 對本藥之主成分或賦形劑或其他sulphonamide衍生物(hydrochlorothiazide是一種sulphonamide的衍生物)過敏。
- 懷孕。
- 授乳婦女。
- 膽汁鬱滯及膽道阻塞性疾病。
- 重度之肝功能不全、肝性昏迷、肝性昏迷前期。
- 重度之腎功能不全(肌酸酐廓清率小於30 mL/min或血清肌酸酐大於1.8 mg/100 ml)、無尿症或急性腎小球腎炎。
- 難以治療之低血鉀、高血鈣。

- 合併使用本品及含aliskiren成分藥品於糖尿病病人或腎功能不全病人(GFR 小於60ml/min/1.73m²)。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1. 懷孕

在懷孕期間不應使用血管收縮素II接受體阻斷劑(angiotensin II receptor blockers)。

除非原先的血管收縮素II接受體阻斷劑治療被認為有必要持續，否則對於計劃懷孕者應改用在懷孕中的安全資料已被建立之降壓藥替代。

當被診斷已懷孕，應立刻停止血管收縮素II接受體阻斷劑的治療，並且，如適當的話，應開始採用替代療法。

5.1.2. 血容積和/或鈉不足病人

症狀性低血壓，尤其在使用MICARDIS PLUS第一個劑量後有可能發生於積極用利尿劑而造成血容積及鈉減少之病人，以及限鹽飲食、腹瀉或嘔吐的病人。在MICARDIS PLUS治療前，須先矯正上述的情況，特別是血容積和/或鈉不足的情況。

使用 HCTZ 曾觀察到少數低鈉血症伴隨神經系統症狀（噁心、進行性定向感障礙、淡漠）的案例。

5.1.3. 肝功能不全

MICARDIS PLUS不可用於患有膽汁鬱滯、膽汁阻塞性疾病或重度肝功能不全之病人，因為Telmisartan主要經由膽汁排除。預期這些病人對Telmisartan之肝臟清除率會降低。

肝功能不全或進行性肝病病人，須小心使用，因為體液與電解質平衡些微改變可能導致肝昏迷。臨床上並無肝臟不全的病人使用MICARDIS PLUS的經驗。

5.1.4. 腎血管性高血壓

雙側腎動脈狹窄或腎動脈狹窄導致僅單一腎臟有功能者，如接受會影響腎素-血管收縮素-酮醛固醇 (renin-angiotensin-aldosterone) 系統之藥物治療時，可能會增加發生嚴重低血壓及腎功能不全的危險。

5.1.5. 腎功能不全及腎臟移植

MICARDIS PLUS不可用於重度腎臟功能不全的病人(肌酸酐清除率小於30 mL/min)。(參見禁忌)

目前仍無MICARDIS PLUS使用於重度腎臟功能不全的病人或最近接受腎臟移植病人之經驗。對於使用於輕度至中度腎功能不全病人只有少許使用經驗，因此建議定期監測病人血清中鉀離子、肌酸酐與尿酸的濃度。腎功能不全者可能會發生因使用Thiazide類利尿劑而引起氮血症。

Telmisartan不能通過血液過濾從血液中去掉，也不能經由透析去除。

5.1.6. Renin-angiotensin-aldosterone system之雙重阻斷



曾報告由於對renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS)的抑制，在易感受的病人會出現腎功能的變化(包括急性腎衰竭)。另外，有證據顯示，合併使用ACEIs、ARBs或含aliskiren成分藥品會增加低血壓、高血鉀症及腎功能下降(包括急性腎衰竭)之風險，故不建議合併使用ACEIs、ARBs或含aliskiren成分藥品來雙重阻斷RAAS，若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測病人之腎功能、電解質及血壓。ACEIs及ARBs不應合併使用於糖尿病腎病變病人(參見禁忌)。

5.1.7. 其他會刺激renin-angiotensin-aldosterone system之狀況

對於血管張力及腎功能主要依賴renin-angiotensin-aldosterone system的病人，例如嚴重的鬱血性心衰竭或本身有腎疾(包括腎動脈狹窄)，當投與會影響此系統的藥物，曾發生急性低血壓、高氮血症、少尿症、或罕見之急性腎衰竭。

5.1.8. 原發性醛酮固醇過多症 (primary aldosteronism)

作用於抑制腎素-酮醛固醇 (renin-angiotensin) 系統的藥物對原發性醛酮固醇過多症 (primary aldosteronism) 的病人不會引起反應，因此，本藥不建議用於此類病人。

5.1.9. 主動脈及僧帽瓣狹窄、阻塞性肥厚性心肌病變

與其他的血管擴張劑相同，主動脈及僧帽瓣狹窄、阻塞性肥厚性心肌病變的病人接受本藥治療時應特別小心。

5.1.10. 代謝及內分泌作用

Thiazide治療可能會干擾對葡萄糖的耐受性。糖尿病病人可能須調整胰島素或口服降血糖藥物之劑量，給予thiazide治療期間，隱性糖尿病可能變為顯性。

使用thiazide類利尿劑治療與膽固醇及三酸甘油酯值升高有關，但MICARDIS PLUS中thiazide僅含12.5毫克，報告中顯示無影響或影響極微。

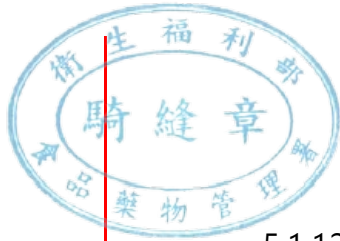
在某些病人接受thiazide治療時，可能會導致高尿酸而使痛風發作。

5.1.11. 電解質不平衡

每一位接受利尿劑治療之病人，應定期檢查血液中的電解質。

Thiazides類利尿劑包括hydrochlorothiazide，會造成體液及電解質不平衡(低血鉀、低血鈉及低血氯鹼中毒)。體液或電解質不平衡的警訊包括：口乾、口渴、虛弱、昏睡、嗜睡、焦躁不安、肌肉疼痛或痙攣、肌肉疲勞、低血壓、寡尿、心跳加快、腸胃不適如噁心、嘔吐。

雖然thiazide類利尿劑會造成低血鉀症，但與telmisartan併用會降低利尿劑所引發之低血鉀。肝硬化、排尿作用旺盛(brisk diuresis)、不適當攝取電解質、併用類固醇或腎上腺皮質素治療的病人是造成低血鉀症最大之危險群。由於MICARDIS PLUS中telmisartan是血管收縮素II接受體阻斷劑(AT1)，反而可能會造成高血鉀。臨床上雖無MICARDIS PLUS臨床上有意義高血鉀報告，但是腎功能不全、心衰竭及糖尿病病人皆是發生高血鉀症之危險因子。保鉀利尿劑、鉀離子補充劑與含鉀離子的代鹽在與MICARDIS PLUS併用時，應特別注意。



在無鈣離子代謝疾病者，thiazides可能減少尿液中鈣離子的排除及導致血清中鈣離子間歇性且輕微的升高。顯著的高血鈣可能為隱藏性副甲狀腺亢進的證據，在進行副甲狀腺功能檢查之前，應停用thiazides。

Thiazides會增加尿液中鎂離子的排除，造成低血鎂症。

5.1.12. 糖尿病

具有其他心血管風險的糖尿病病人(亦即同時罹患糖尿病與冠狀動脈疾病[CAD]的病人)在接受ARB或ACE抑制劑之類的降血壓藥物治療時，其致命性心肌梗塞風險與非預期之心血管原因死亡的風險可能增加。糖尿病病人同時罹患冠狀動脈疾病時，可能並無症狀而未被診斷出。糖尿病病人在開始接受MICARDIS PLUS治療之前必須接受正確的診斷評估(例如運動壓力測試)，以便偵測出冠狀動脈疾病並予以治療。

5.1.13. 缺血性心臟疾病

與其他降血壓劑相同，缺血性心臟病 (ischaemic cardiopathy) 或缺血性心血管疾病 (ischaemic cardiovascular disease) 的病人如果血壓降得太低，可能會導致心肌梗塞或中風。

5.1.14. 一般

不論是否有過敏或支氣管氣喘病史之病人皆可能對hydrochlorothiazide產生過敏反應，但是有這類相關病史者較易發生此反應。

已有報告指出使用thiazide類利尿劑會惡化或活化全身性紅斑性狼瘡。

曾有使用Thiazide類利尿劑而發生外露部位皮膚紅疹(光線敏感症)的案例(參見副作用/不良反應)。如果治療中發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位。

5.1.15. 脈絡膜滲出、急性近視與續發性隅角閉鎖型青光眼

Hydrochlorothiazide是一種磺胺類藥物，會引起特異體質反應，導致脈絡膜滲出伴隨視野缺陷以及急性短暫近視與急性隅角閉鎖型青光眼，症狀包括急遽的視力下降或眼部疼痛，通常發生在開始用藥後數小時至一週內。急性隅角閉鎖型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失，主要治療方式為儘快停止使用Hydrochlorothiazide。若仍未能有效控制眼壓，可能即需考慮立即尋求醫療或手術程序。引發急性隅角閉鎖型青光眼的風險因子，包括曾使用磺胺類或青黴素等藥物發生過敏之病史。

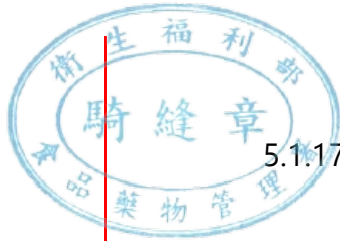
5.1.16. 非黑色素瘤之皮膚癌

根據丹麥國家癌症登記系統的資料進行的兩項流行病學研究中觀察到，非黑色素瘤之皮膚癌(NMSC) [基底細胞癌(BCC)與鱗狀細胞癌(SCC)]的風險隨hydrochlorothiazide的累積暴露量增加而增高(詳見「不良反應」一節)。

Hydrochlorothiazide的光敏感化作用為形成NMSC的可能機轉之一。

應告知服用hydrochlorothiazide的病人關於NMSC的風險，並建議定期檢查皮膚是否有新的病變，並且及時報告任何可疑的皮膚病變。可疑的皮膚病變應及時接受檢查，包括組織切片的組織學檢查。

應建議病人採取可能的預防措施(例如：減少陽光與紫外線暴露)，而在需暴露



於陽光與紫外線時，須採取適當的防護措施，以減少罹患皮膚癌的風險。對於曾罹患NMSC的病人，hydrochlorothiazide的使用可能也需再三思。

5.1.17. 急性呼吸道毒性

曾有服用hydrochlorothiazide後出現極罕見的嚴重急性呼吸道毒性案例，包括急性呼吸窘迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)。肺水腫通常在服用hydrochlorothiazide後幾分鐘至幾小時內發生。發病時症狀包括呼吸困難、發燒、肺部惡化和低血壓。如果診斷懷疑為 ARDS，應停止使用MICARDIS PLUS並給予適當的治療。對曾經服用hydrochlorothiazide後出現 ARDS 的病人，不得給予hydrochlorothiazide。

5.1.18. 山梨醇 (sorbitol)

MICARDIS PLUS 40/12.5毫克錠劑含有山梨醇 (sorbitol) 169毫克，MICARDIS PLUS 80/12.5毫克錠劑含有山梨醇338毫克。有遺傳性果糖不耐症(hereditary fructose intolerance, HFI)的病人不可服用MICARDIS PLUS。

5.1.19. 乳糖 (lactose)

MICARDIS PLUS 40/12.5毫克與80/12.5毫克錠劑含有乳糖 (lactose monohydrate) 112毫克。罹患罕見之遺傳性半乳糖不耐問題(galactose intolerance)，乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良病人不應服用本藥。

5.3 操作機械能力

尚未有關於telmisartan對開車或操作機器能力影響的研究，但在開車或操作機器時應考慮到服用抗高血壓劑可能會發生暈眩，暈厥或眩暈的情況。如果病人遇到這些不良事件，應避免執行潛在的危險工作，例如駕駛或操作機器。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

Telmisartan

在懷孕的第一期不建議使用血管收縮素II接受體阻斷劑。亦不可於懷孕期間使用。當被診斷已懷孕，應立刻停止血管收縮素II接受體阻斷劑的治療，並且，如適當的話，應開始採用替代療法。

除非原先的血管收縮素II接受體阻斷劑治療被認為有必要持續，否則對於計劃懷孕者應改用在懷孕中的安全資料已被建立之降壓藥替代。

臨床前的研究顯示telmisartan不具致畸胎性，但有胎兒毒性。

在懷孕的第二期及第三期禁用血管收縮素II接受體阻斷劑。已知在懷孕的第二期及第三期，暴露在血管收縮素II接受體阻斷劑會造成人類的胎兒毒性(腎功能降低、羊水過少、顱骨骨化遲延)及新生兒毒性(腎衰竭、低血壓、高血鉀症)。

萬一從懷孕的第二期起便暴露在血管收縮素II接受體阻斷劑中，建議應以超音波檢查腎功能和顱骨。

若嬰兒的母親曾接受血管收縮素II接受體阻斷劑的治療，應密切觀察嬰兒是否有低血



壓。

Hydrochlorothiazide

於懷孕期間(尤其於懷孕的前三個月)使用hydrochlorothiazide的經驗有限。

Hydrochlorothiazide可通過胎盤。根據hydrochlorothiazide的藥物作用機轉，於懷孕第二期及第三期使用hydrochlorothiazide可能減少胎兒-胎盤的血流灌注，因而可能對胎兒與新生嬰兒造成影響，例如黃疸、電解質失衡與血小板減少。

Hydrochlorothiazide不可用於治療妊娠期水腫、妊娠期高血壓或子癲前症(preeclampsia)，因為有導致血漿體積降低與胎盤血液灌注不足的風險，且對這些疾病的病程亦無助益功效。

除了在無其他療法可用的罕見狀況以外，hydrochlorothiazide不可用於治療懷孕婦女之原發性高血壓。

6.2 哺乳

MICARDIS PLUS禁用於授乳婦女，因目前尚未知telmisartan是否會分泌於人類乳汁。非臨床的研究顯示telmisartan會經乳汁分泌。

Thiazides會分泌於人類乳汁中，並且會抑制乳汁分泌。

6.3 有生育能力的女性與男性

目前並無在人體使用固定劑量組合或使用單方成分進行生育力方面的研究。

在非臨床的研究中，並無觀察到telmisartan及hydrochlorothiazide有對男性或女性生育力方面的影響。

7 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成分藥品來雙重阻斷RAAS，不良反應例如：低血壓、高血鉀症及腎功能下降(包括急性腎衰竭)之發生率較高。

與telmisartan相關的交互作用

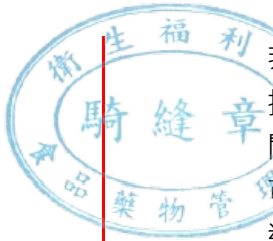
Telmisartan可能會增強其他降血壓藥物的降血壓作用。

本藥和下列藥物包括digoxin, warfarin, hydrochlorothiazide, glibenclamide, ibuprofen, paracetamol, simvastatin與amlodipine等併用，並未造成具臨床意義之交互作用。曾觀察到本藥會使血漿digoxin波谷濃度之中值(median plasma digoxin trough concentration)增加20%(其中一例增加39%)，因此，與本藥併用時應監測血漿digoxin的濃度。

在一個研究中，併用telmisartan和ramipril，導致ramipril和ramiprilat之AUC₀₋₂₄及C_{max}增加至2.5倍。此觀察之臨床關連性未知。

曾有報告顯示當鋰製劑與血管收縮素轉換酶抑制劑併用時，會增加回復性的血清鋰濃度及毒性。

也曾有些病例是發生在鋰製劑與血管收縮素II接受體阻斷劑(angiotensin II receptor blockers，包括telmisartan)的併用。此外，thiazides會減少腎臟對鋰離子的廓清率，因此，服用MICARDIS PLUS可能會增加鋰中毒之危險性。只有在醫師的監督下MICARDIS PLUS才可與鋰鹽併用，且併用時建議監測血清中的鋰濃度。



非固醇類抗發炎藥物(NSAIDs)，包括抗發炎劑量的乙醯水楊酸、COX-2抑制劑及非選擇性非固醇類抗發炎藥物：使用NSAIDs與脫水病人發生急性腎功能不全的可能性有關。作用在腎素-血管收縮素系統(renin-angiotensin system)的化合物如telmisartan可能具協同作用(synergistic effects)。對於同時服用NSAIDs與telmisartan的病人應適當地補充水分，並於開始併用時監測其腎功能。

在與非固醇類抗發炎藥物共同治療期間，有發現因抑制血管擴張性前列腺素而導致抗高血壓藥物如telmisartan的療效降低。

本藥與NSAIDs併用會減少thiazide類利尿劑之利尿、排鈉及降血壓的作用。

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

與hydrochlorothiazide(HCTZ)相關的交互作用

其他利尿劑、降壓藥物、guanethidine、methyldopa、鈣離子拮抗劑、ACE抑制劑、ARB、DRI、 β 受體阻斷劑、硝酸鹽、巴比妥酸鹽類藥物、phenothiazine類藥物、三環抗憂鬱藥物、血管擴張劑或飲酒皆可增強HCTZ的降壓作用。

水楊酸鹽類藥物和其他非類固醇類抗發炎藥物(例如indomethacin)可能減少HCTZ的降壓和利尿作用。對服用高劑量水楊酸鹽類藥物的病人而言，水楊酸鹽類藥物對中樞神經系統的毒性作用可能增強。對於HCTZ治療期間發生血容積下降的病人，同時使用非類固醇類抗發炎藥物可能引發急性腎衰竭。

Thiazide類藥物(包括hydrochlorothiazide)與allopurinol併用時，可能使病人對allopurinol出現過敏反應的頻率增高。

Thiazide類藥物和amantadine併用時，發生與amantadine有關之不良反應的風險可能增高。

HCTZ與 β 受體阻斷劑併用時，發生高血糖的風險增高。

與HCTZ併用時，胰島素或口服型降血糖藥物、降尿酸藥物以及正腎上腺素和腎上腺素的作用可能減弱。因此，可能需要調整胰島素或口服型降血糖藥物的劑量。

與強心配醣體(cardiac glycosides)併用治療時必須謹記，在使用HCTZ治療期間發生的任何低血鉀症及 / 或低血鎂症都會增加心肌對強心配醣體的敏感性，因而導致這些強心配醣體的作用和不良影響增加。

HCTZ與排鉀利尿劑(例如furosemide)、糖皮質素、ACTH、carbenoxolone、青黴素G、水楊酸鹽類藥物、amphotericin B、心律不整治療藥物或輕瀉劑併用時，可能導致鉀流失量增加。

如果發生因利尿劑引起的脫水，發生急性腎功能衰竭的風險會增加，尤其是在使用高劑量含碘顯影劑期間。在使用含碘產品之前需要再補充水分。

排鈉利尿劑與抗憂鬱藥物、精神疾病治療藥物或抗癲癇藥物併用時，可能導致鈉流失量增加。

Thiazide類利尿劑與細胞毒性藥物(例如cyclophosphamide、fluorouracil、methotrexate)併用時，可能減弱腎臟對細胞毒性藥物的排泄作用，因此可預期骨髓毒性會增加(尤其是顆粒球減少症)。

抗膽鹼藥物(例如阿托品、biperiden)可能導致thiazide類利尿劑的生體可用率增高。

這可能是腸胃蠕動和胃排空速度降低所致。反之，諸如cisapride的腸胃蠕動促進劑則可能降低thiazide類利尿劑的生體可用率。



利尿劑會導致血漿中的鋰離子濃度增高。由於同時服用HCTZ和鋰鹽會減弱鋰鹽排泄作用，因此可能增強鋰鹽的心臟和神經毒性，所以，應對同時使用HCTZ和鋰鹽的病人進行鋰的血中濃度監測。對於發生鋰鹽所誘發之多尿症的病人，利尿劑可能具有反常的抗利尿作用。

HCTZ可能會增強或延長箭毒類肌肉鬆弛劑的作用。若無法在使用箭毒類肌肉鬆弛劑之前停用HCTZ，則必須讓麻醉師知道病人正在接受HCTZ治療。

與cholestyramine或colestipol併用會降低HCTZ的吸收。然而，將hydrochlorothiazide和此類樹脂酸鹽藥物的使用時間錯開，可以降低交互作用，亦即在使用樹脂酸鹽之前至少4小時或之後4-6小時才服用hydrochlorothiazide。

與維生素D併用可能導致尿液的鈣排出量減少，並促使血清中的鈣離子增加。

與鈣鹽併用時，由於腎小管對於鈣的再吸收量增加，因此可能發生高鈣血症。

與環孢素併用時，可能導致高尿酸血症和類痛風樣併發症風險增加。

Thiazide類藥物可增強diazoxide的血糖增高作用。

與methyldopa併用方面，有少數因形成抗hydrochlorothiazide抗體而引起的溶血病例報告。

Hydrochlorothiazide可能降低身體對腎上腺素胺(如正腎上腺素)的反應。

Telmisartan之保鉀作用可減少hydrochlorothiazide所造成的鉀流失，其他造成鉀流失與低血鉀之藥物，例如：其他排鉀性利尿劑、緩瀉劑、corticosteroids、ACTH、amphotericin、carbenoxolone、penicillin G sodium、salicylic acid及其衍生物，會加強hydrochlorothiazide對血清中鉀離子的影響。若以上藥物與MICARDIS PLUS併用時，建議監測血中鉀離子的濃度。

反言之，根據經驗，其他阻斷renin-angiotensin system的藥物與保鉀類利尿劑、鉀離子補充劑、含鉀代鹽或其他會增加血鉀濃度之藥物(例如：heparin sodium)併用時，可能會提高血鉀濃度。若以上藥物與MICARDIS PLUS併用時，建議監測血中鉀離子的濃度。

會受到血鉀不平衡影響之藥物例如：digitalis glycosides、抗心律不整之藥物及已知會引起torsade de points之藥物與MICARDIS PLUS併用時，建議應定期監測血鉀濃度。

8 副作用/不良反應

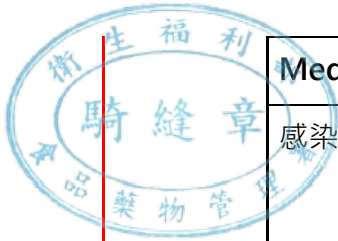
8.1 臨床重要副作用/不良反應

安全性資料摘要

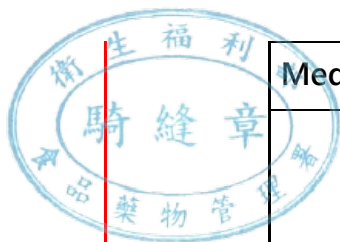
MICARDIS PLUS的整體不良事件發生率與單獨使用telmisartan相當，這是依據一包含1471名病人隨機控制的臨床研究結果，其中835名病人使用telmisartan加hydrochlorothiazide，636名病人單獨使用telmisartan。所發生的不良反應與劑量無關，且與病人之性別、年齡、種族也無相關性。

不良反應摘要表

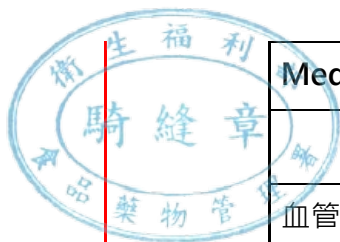
以下為使用telmisartan與hydrochlorothiazide或使用單方(telmisartan或hydrochlorothiazide)於臨床試驗或上市後使用經驗所發生的不良反應，係依據MedDRA系統的器官分類和MedDRA專有名詞進行分類。



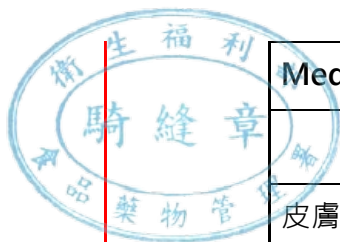
MedDRA系統的器官分類	不良反應
感染及侵染類疾病	支氣管炎 ¹
	咽喉炎 ¹
	鼻竇炎 ¹
	上呼吸道感染 ²
	尿道感染 ²
	膀胱炎 ²
	敗血症(包含致命性的結果) ²
良、惡性腫瘤和未明示性質的腫瘤(含囊腫和息肉)	基底細胞癌 ³
	皮膚鱗狀細胞癌 ³
	嘴唇鱗狀細胞癌 ³
血液及淋巴系統疾病	貧血 ²
	血小板減少症 ^{2,3}
	血小板減少性紫斑 ³
	嗜伊酸性白血球增加 ²
	再生不良性貧血 ³
	溶血性貧血 ³
	骨髓衰竭 ³
	白血球減少症 ³
	顆粒性白血球低下 ³
免疫系統疾病	過敏性反應 ²
	過敏 ^{2,3}
代謝及營養疾病	低血鉀症 ^{1,3}
	低血鈉症 ^{1,2,3}
	高尿酸血症 ^{1,3}
	高血鉀症 ²



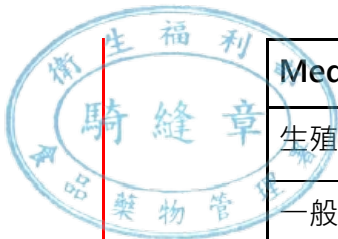
MedDRA系統的器官分類	不良反應
	血糖過低(糖尿病人) 2
	低血容量症3
	電解質失衡3
	食慾減少3
	高血糖3
	低血鎂症3
	高血鈣症3
	低血氯性鹼中毒3
	高脂血症3
	糖尿病控制不當3
精神疾病	焦慮1,2
	憂鬱1,2,3
	失眠1,2
中樞神經系統疾病	頭暈1,3
	昏厥(暈倒) 1,2
	感覺異常1,3
	睡眠障礙1,3
	頭痛3
眼疾	視力受損1,2,3
	視覺模糊1
	隅角閉鎖性青光眼3
	脈絡膜滲出3
耳及內耳疾病	眩暈1,2
心臟疾病	心律不整1,3
	心搏過速1,2



MedDRA系統的器官分類	不良反應
	心搏過緩 ²
血管疾病	低血壓 ^{1,2}
	姿勢性低血壓 ^{1,2,3}
	血管炎壞死 ³
呼吸系統、胸廓及縱膈腔疾病	呼吸困難 ^{1,2}
	呼吸窘迫 ^{1, 3}
	非感染性肺炎 ^{1, 3}
	肺水腫 ^{1, 3}
	急性呼吸窘迫症候群 ³ (參見警語及注意事項)
胃腸道疾病	腹瀉 ^{1,2,3}
	口乾 ^{1,2}
	脹氣 ^{1,2}
	腹痛 ^{1,2}
	便秘 ^{1,3}
	消化不良 ^{1,2}
	嘔吐 ^{1,2,3}
	胃炎 ¹
	腹部不適 ^{2, 3}
	胰臟炎 ³
	噁心反胃 ³
肝膽疾病	肝功能異常 / 肝功能失調 ^{1,2}
	telmisartan的上市後經驗中，大部分發生肝功能異常/肝功能失調的案件是日本的病人，他們較有可能發生這些不良反應
	黃疸 ³



MedDRA系統的器官分類	不良反應
	膽汁淤積 ³
皮膚及皮下組織疾病	血管性水腫 (包含致命性結果) ^{1,2}
	紅斑 ^{1,2}
	搔癢 ^{1,2}
	皮疹 ^{1,2,3}
	多汗症 ^{1,2}
	蕁麻疹 ^{1,2,3}
	濕疹 ²
	藥疹 ²
	毒性藥疹 ²
	毒性表皮壞死 ³
	類紅斑性狼瘡 ³
	皮膚性紅斑狼瘡 ³
	光過敏反應 ³
	多形性紅斑 ³
肌肉骨骼與結締組織疾病	背痛 ^{1,2}
	肌肉痙攣 (腿抽筋) ^{1,2,3}
	肌痛症 ^{1,2}
	關節痛 ^{1,2}
	四肢疼痛(腿部疼痛) ^{1,2}
	肌腱疼痛 (類肌腱炎症狀) ²
	系統性紅斑狼瘡 ¹ 根據藥品上市後的經驗
腎及泌尿系統疾病	腎功能不全 (包含急性腎損傷 ^{2,3})
	糖尿 ³



MedDRA系統的器官分類	不良反應
生殖系統及乳腺疾病	勃起障礙 ^{1,3}
一般性疾病及投藥部位症狀	胸痛 ^{1,2}
	類流行性感冒症狀 ^{1,2}
	疼痛 ¹
	虛弱(無力) ^{2,3}
	發熱 ³
各類檢查	血中尿酸升高 ^{1,2}
	血中肌酸酐升高 ^{1,2}
	肝酵素升高 ^{1,2}
	血中肌酸磷化酵素 (creatinine phosphokinase) 升高 ^{1,2}
	血紅蛋白下降 ²

1 固定複方藥物telmisartan + hydrochlorothiazide之不良反應

2 以telmisartan單方治療的不良反應

3 以hydrochlorothiazide單方治療的不良反應

9 過量

MICARDIS PLUS使用在人體過量的資料相當有限。

症狀

Telmisartan過量的顯著症狀為低血壓和心搏過速，也有發生心搏過慢的情形。

Hydrochlorothiazide過量是由於過度利尿而伴隨電解質的流失(低血鉀、低血氯)與脫水。過量最普遍的症狀及徵兆為噁心與嗜睡。與digitalis glycosides或某些抗心律不整藥物併用時，若發生低血鉀，可能造成肌肉痙攣及 / 或使心律不整惡化。

治療

目前尚無針對MICARDIS PLUS過量的特定治療資料。對於服用本藥過量的病人應嚴密監控，給予症狀及支持性治療，並根據服藥的時間與症狀的嚴重程度作調整。

應時常監測血清電解質及肌酸酐。一旦發生低血壓，病人應採取仰臥的姿勢，趕快補充鹽類及液體。Telmisartan不能藉血液過濾及血液透析排除，hydrochlorothiazide藉血液透析排除的程度資料尚未建立。

10 藥理特性



藥物類別：血管收縮素II接受體阻斷劑(telmisartan)與利尿劑(hydrochlorothiazide)

ATC分類代碼：C09DA07

10.1 作用機轉

MICARDIS PLUS成分含有血管收縮素II接受體 (angiotensin II) 阻斷劑telmisartan及thiazide類利尿劑hydrochlorothiazide。這兩種成分合併使用，對降低血壓具有加成的效果，降壓作用優於單獨使用其中任何一種成分。

每日服用一次MICARDIS PLUS，可在有效治療濃度的範圍內，能有效及平順的降低血壓。

Telmisartan

Telmisartan為一口服有效且具專一性的血管收縮素II接受體(AT1型)阻斷劑。

Angiotensin II會對AT1接受體subtype位置結合而產生作用。Telmisartan對此位置有很高的親合力，所以能取代angiotensin II與結合體結合，且不會使接受體產生任何部分作用。Telmisartan能選擇性的與AT1接受體結合，且作用持久。

Telmisartan對其他的接受體不具親和力，包括AT2和其他較不具特色之AT接受體。目前對這些接受體的功能以及telmisartan使angiotensin II的濃度增加後，是否會過度刺激對這些接受體仍然未知。Telmisartan會降低血漿醛酮固醇(aldosterone)的濃度。

Telmisartan不會抑制人體的血漿腎素 (renin) 或阻斷離子的通道。Telmisartan不會抑制血管收縮素轉換酶 (angiotensin converting enzyme，即kininase II)，此酵素能分解bradykinin。因此，telmisartan不會增加與bradykinin有關的不良反應。

在人體，80毫克的telmisartan幾乎能完全抑制angiotensin II引起的血壓上升。此抑制效果能維持24小時以上，至48小時仍可被測得。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide是一種thiazide類利尿劑，其降壓作用機轉尚未完全了解。

Thiazides會影響腎小管對於電解質再吸收的機轉，直接增加約等量之鈉與氯之排除。

Hydrochlorothiazide之利尿作用會減少血漿體積、增加血漿中腎素(renin)活性、增加醛類脂醇(aldosterone)的分泌，結果增加了尿液中鉀離子與重碳酸鹽(bicarbonate)的流失，及血清中鉀離子減少。併用telmisartan，推測經由阻斷renin-angiotensin-aldosterone系統可逆轉thiazides造成鉀離子流失的現象。

服用hydrochlorothiazides 2小時內會產生利尿作用，大約4小時可達到最大效果，而利尿作用可持續約6-12小時；降壓效果可持續高達24小時。

流行病學研究顯示，長期給予hydrochlorothiazide可減少心血管疾病的死亡率與發病率。

10.2 藥效藥理特性

Telmisartan

服用第一劑telmisartan後，降壓作用可在3小時內逐漸顯現。通常可在治療開始後第4週到達最大血壓降幅，且療效在長期治療期間可持續維持。



依24小時動態血壓監測的結果顯示，口服telmisartan後，降壓效果能穩定持續維持24小時以上，包括下次服藥前的4小時。以安慰劑對照的臨床試驗結果顯示，服用40毫克或80毫克telmisartan後，血壓值的谷峰比(trough to peak ratios)都能一致地超過80%。

Telmisartan可降低高血壓病人的收縮壓及舒張壓，但不會影響脈搏速率。Telmisartan的降壓功效，曾與其他類別降血壓藥物進行過比較(於臨床試驗中與amlodipine、atenolol、enalapril、hydrochlorothiazide、losartan、lisinopril、ramipril及valsartan等進行比較)。

突然停用telmisartan時，血壓會在數日內逐漸回升到治療前的數值，但沒有證據顯示會出現反彈性高血壓(rebound hypertension)。

在直接比較兩種治療降血壓療法的臨床試驗中，接受telmisartan治療的病人出現乾咳的發生率明顯低於接受血管收縮素轉化酶抑制劑的病人。

Hydrochlorothiazide

Hydrochlorothiazide主要是在遠端腎小管中抑制鈉的再吸收，因此，由腎小球所濾過的鈉最多約有15%可被排出。氯排出量大致等於鈉排出量。

Hydrochlorothiazide也可增加鉀的排出量，而鉀的排出主要經由遠端腎小管和集尿管(增加鈉和鉀離子交換量)。

一開始，腎小球濾過率會略微降低。

在長期接受hydrochlorothiazide治療期間，經由腎臟的鈣排出量會減少，這可能導致高血鈣症。

對於高血壓病人，hydrochlorothiazide具有降血壓作用，但其機制尚未獲充分釐清。例如，有人提出，thiazide類利尿劑的血管張力降低作用是由於血管壁中的鈉濃度降低所致，也因此造成對正腎上腺素的反應性降低。

10.3 臨床前安全性資料

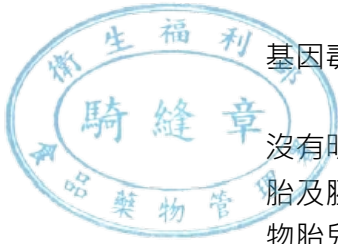
非臨床的安全性研究顯示，在血壓正常之狗及大鼠，投與telmisartan及hydrochlorothiazide，足以產生和臨床之治療範圍相當的劑量，並無發生任一成分單獨使用以外的毒性。在人類之治療使用，有未發現相關聯之毒性。

血管收縮素轉化酶抑制劑和血管收縮素II之阻斷劑在非臨床的研究所觀察到的現象有：降低紅血球相關的數值(如紅血球、紅血球素、血容積)、腎臟血流動力學發生變化(血尿素氮和肌氨酸酐增加)，血漿腎素(renin)活性增加，近腎絲球細胞(juxtaglomerular cell)肥大/增生及胃黏膜損害。

胃部損傷可藉口服補充食鹽水以及將動物群聚來預防及改善。在狗的研究中，觀察到腎小管擴張和萎縮的現象。這些發現被認為是telmisartan的藥理活性所造成的。

沒有觀察到telmisartan對男性或女性生育能力的影響。

體外的研究顯示無telmisartan有致突變性或與細胞分裂有關的活性，在大鼠及小鼠的研究也顯示沒有致癌性。已有研究顯示在某些實驗模式下，hydrochlorothiazide對於



基因毒性及致癌作用有不明確的證據。

沒有明確的證據顯示telmisartan及hydrochlorothiazide單獨使用或併用時，具有致畸胎及胚胎毒性之可能。然而，非臨床的研究顯示，在毒性劑量下，telmisartan對動物胎兒發育(兔子發生晚期胚胎再吸收的數目增加)與動物出生後的發育可能有某些危險，包括體重較低、眼睛較慢張開、死亡率較高。

11 藥物動力學特性

Hydrochlorothiazide與telmisartan同時服用時，並不會影響此兩種藥物個別的動力學。

11.1. Telmisartan

吸收

口服後，telmisartan於0.5-1.5小時可達到最高血中濃度。當劑量為40毫克及160毫克時，絕對生體可用率分別為42%與58%。Telmisartan與食物併服用，會稍微降低生體可用率，血漿濃度與時間曲線下面積(AUC)在40毫克劑量時會減少約6%，在160毫克劑量時會減少19%。不論是空腹或與食物併用，口服後3小時後，telmisartan之血漿濃度皆為相似。血漿濃度與時間曲線下面積(AUC)略減的情形應不影響本藥之療效。

分佈

Telmisartan血漿蛋白結合率高(> 99.5%)，主要為白蛋白(albumin)和alpha-1 acid glycoprotein。擬似分佈體積(apparent volume of distribution)約為500公升，因此推測telmisartan會和其他組織結合。

生化轉變

無論是靜脈注射或口服給予¹⁴C標定之telmisartan，大部分的劑量(> 97%)會經由膽汁排除至糞便中，只有微量在尿液中出現。

Telmisartan的代謝是經形成不具藥理活性的醯基尿甘酸共軛化合物(acylglucuronide)，經由共軛結合產生的尿甘酸化合物(glucuronide)是在人體中唯一確認的代謝物。

給予單一劑量¹⁴C標定之telmisartan，測定血漿中放射活性，發現約有11%的放射活性為telmisartan尿甘酸化合物。Cytochrome P450 isoenzymes並不參與telmisartan代謝過程。

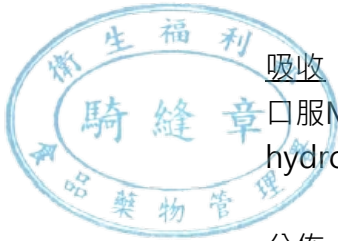
排除

相較於肝血流量(約1500mL/min)，telmisartan總血漿廓清率高(約900 mL/min)。末期排除半衰期大於20小時。

線性關係

口服telmisartan的藥物動力學在劑量超過20-160毫克時呈非線性的關係。隨著劑量增加，血漿濃度(C_{max}與AUC)會呈現大於正比之增加。重複投與telmisartan時，並不會在血漿中有顯著的蓄積。

11.2. Hydrochlorothiazide

吸收

口服MICARDIS PLUS約1-3小時後，hydrochlorothiazide可達到最高血漿濃度。根據hydrochlorothiazide在腎臟累積的排除量得知，其絕對生體可用率約為60%。

分佈

有64% Hydrochlorothiazide在血漿中會和蛋白結合，其擬似分佈體積 (apparent volume of distribution) 為 0.8 ± 0.3 L/kg。

生化轉變

Hydrochlorothiazide在人體不會被代謝，幾乎完全以原型排至尿液中。

排除

約有60%的口服劑量在48小時內以原型被排除。腎臟廓清率約為250-300 mL/min。Hydrochlorothiazide末相排除半衰期為10-15小時。

11.3. 特定族群的藥物動力學

11.3.1. 性別

於Telmisartan的血漿濃度觀察到性別差異，女性的 C_{max} 及AUC分別比男性高出3倍及2倍，然而並不影響其相關療效。Hydrochlorothiazide在女性比男性有較高的血中濃度之傾向，但是這不被認為具有臨床上的關聯性。

11.3.2. 老年人

Telmisartan在的藥物動力學在年輕病人和老年人之間沒有差異。

11.3.3. 腎功能不全病人

在接受透析的腎功能不全病人中觀察到較低的血漿濃度。在腎功能不全的病人中，telmisartan與血漿蛋白高度結合，不能通過透析去除。腎功能不全病人的消除半衰期沒有改變。

腎功能不全的病人hydrochlorothiazide的排除速率會降低。

在一個典型的研究中，病人平均肌酸酐廓清率為90 mL/min，

hydrochlorothiazide排除半衰期會增加。在功能上為無腎病人之排除半衰期約為34小時。

11.3.4. 肝功能不全病人

對肝功能不全病人所進行的藥物動力學研究顯示，絕對生體可用率增加接近100%，但排除半衰期沒有變化。

12 臨床試驗資料

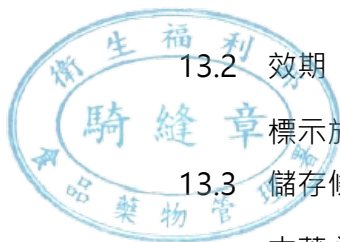
目前尚無資訊。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

40/12.5毫克錠劑：2-1000錠鋁箔盒裝

80/12.5毫克錠劑：2-1000錠鋁箔盒裝



13.2 效期

標示於鋁箔片

13.3 儲存條件

本藥必須儲存於原鋁箔片中，以防止藥物吸潮。
請存放於30°C以下！

13.4 儲存注意事項

請存放於兒童伸手不及之處！

15 其他

修訂日期：2023年10月

核准日期：2024年1月

製造廠

(Granulate製造廠) 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 Ingelheim am Rhein, Germany
INTERNATIONAL GMBH

(成品廠與包裝廠) BOEHRINGER
INGELHEIM HELLAS SINGLE
MEMBER S.A.

5TH KM PAIANIA-MARKOPOULO, KOROPHI ATTIKI, 19441,
GREECE

藥商

台灣百靈佳殷格翰股份有限公司 台北市中山區民生東路三段2號12樓