

核准日期: 2011年01月28日
修改日期: 2012年10月19日
修改日期: 2013年03月13日

替米沙坦氢氯噻嗪片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用
运动员慎用

【药品名称】

通用名称: 替米沙坦氢氯噻嗪片

英文名称: Telmisartan and Hydrochlorothiazide Tablets

汉语拼音: Timishatan Qinglusaixin Pian

【成份】本品为复方制剂,其组分为:每片含替米沙坦40mg和氢氯噻嗪12.5mg。

【性状】本品为双层片。外层为替米沙坦层,显白色或类白色;内层为氢氯噻嗪层,显白色或类白色。

【适应症】用于治疗原发性高血压。本固定剂量复方制剂用于治疗那些单用替米沙坦不能充分控制血压的患者。

【规格】每片含:替米沙坦40mg,氢氯噻嗪12.5mg。

【用法用量】成人

对于单用替米沙坦不能充分控制血压的成人患者,应给予本品,1次/日,饮水送服,餐前或餐后服用。建议在改用复方制剂之前,应对复方制剂中两种成份分别进行剂量滴定。在病情适合的情况下,也可以考虑将替米沙坦单药治疗直接转换为复方制剂。

对于使用替米沙坦治疗不能充分控制血压的患者,可给予以本品治疗。

肾功能损伤用药:建议定期监测肾功能(见【注意事项】)。

肝功能损伤用药:对于伴有轻至中度肝功能损伤的患者,给药剂量不应超过40/12.5mg,1次/日。对于伴有重度肝功能损伤的患者,不应使用本品治疗。对于伴有肝功能损伤的患者,应谨慎使用噻嗪类利尿剂(见【注意事项】)。

老年用药:无需进行剂量调整。

儿童及青少年用药:本品在儿童以及年龄最高至18岁的青少年中的安全性及有效性尚未确定。

【不良反应】固定剂量复方制剂

在一项随机对照试验中,所报告的不良事件总体发生率在本品治疗组以及替米沙坦单药治疗组之间是相似的,该项随机对照试验共纳入1471例患者,其中835例接受替米沙坦+氢氯噻嗪治疗,636例接受替米沙坦单药治疗。未能确定不良事件的剂量相关关系,不良事件与性别、年龄以及种族之间无相关关系。

所有临床试验中报告的发生率在替米沙坦+氢氯噻嗪治疗组明显高于安慰剂治疗组($P \leq 0.05$)的不良反应依照系统器官分类在下表中列出。已知在单独给予本品成份之一即替米沙坦或氢氯噻嗪时会发生、但在临床试验中未观察到的不良反应可能会在本品治疗期间发生。

采用以下标准对不良反应的发生频率进行分级:极常见($\geq 1/10$);常见($\geq 1/100, < 1/10$);不常见($\geq 1/1000, < 1/100$);罕见($\geq 1/10,000, < 1/1000$);极罕见($< 1/10,000$)。

自主神经系统

常见: 阳痿

整体,全身异常

常见: 背痛、流感样症状、疼痛

不常见: 过敏、腿痛

中枢及外周神经系统

常见: 头晕、眩晕

胃肠道系统

常见: 腹痛、腹泻、消化不良、胃炎

不常见: 胃肠道功能紊乱

代谢与营养系统

常见: 高胆固醇血症、低钾血症

不常见: 糖尿病控制不佳、高尿酸血症

肌肉骨骼系统

常见: 关节痛、关节病、肌痛

精神系统

常见: 焦虑

呼吸系统

常见: 支气管炎、咽炎、鼻窦炎、上呼吸道感染

皮肤与附属器官系统

常见: 湿疹

不常见: 皮肤功能异常

泌尿系统

常见: 泌尿道感染

与其他血管紧张素II拮抗剂一样,在本品治疗期间观察到了血管性水肿、荨麻疹以及其他相关反应的孤立病例。

实验室检查

在本品临床试验中所观察到的实验室检测结果的变化已包含在上面的内容中(见【注意事项】)。

有关本品两种组分的附加信息

此前报告的使用本品两种组分之一时所观察到的不良反应也可能是本品治疗时的可能不良反应,即使在本品临床研究中未观察到。

替米沙坦:

替米沙坦的不良反应发生率与安慰剂相似。

安慰剂对照临床试验中所报告的不良事件总体发生率在替米沙坦治疗组为41.4%,在安慰剂治疗组为43.9%,二者通常是相似的。下表中列出的药物不良反应源于所有替米沙坦治疗性临床试验累积病例,这些临床试验总共纳入了5788例接受替米沙坦治疗的高血压患者:

整体,全身异常

常见: 背痛(例如坐骨神经痛)、胸痛、流感样症状、感染症状

(如泌尿道感染,包括膀胱炎)

不常见: 视觉异常、出汗增多

中枢及外周神经系统

不常见: 眩晕

胃肠道系统

常见: 腹痛、腹泻、消化不良、胃肠道疾病

不常见: 口干、肠胃气胀

肌肉骨骼系统

常见: 关节痛、腿部痉挛或腿痛、肌痛

不常见: 腱炎样症状

精神系统

不常见: 焦虑

呼吸系统

常见: 上呼吸道感染,包括咽炎和鼻窦炎

皮肤与附属器官系统

常见: 湿疹样皮肤异常

此外,自从替米沙坦上市以来,所报告的红斑、瘙痒症、衰弱、失眠、抑郁、胃不适、呕吐、低血压、心动过缓、心动过速、呼吸困难、嗜酸粒细胞增多、血小板减少症、虚弱以及缺乏疗效的病例很少。

实验室检查

偶见下列情况,即血红蛋白降低或尿酸升高的发生率在替米沙坦治疗组高于安慰剂治疗组。在替米沙坦治疗组也观察到血清肌酐升高或肝酶升高,但这些实验室检测结果改变的发生频率与安慰剂治疗组相似或低于安慰剂治疗组(见【注意事项】)。

氢氯噻嗪

氢氯噻嗪可导致或加重血容量不足从而导致电解质失衡(见【注意事项】)。

氢氯噻嗪单独使用时所报告的不良事件包括:

胃肠道系统	食欲缺乏、食欲不振、胃刺激、腹泻、便秘、唾液腺炎、胰腺炎
肝胆管	黄疸(肝内胆汁郁积性黄疸)
眼	黄视症、短暂性视力模糊
血液与淋巴系统	白细胞减少症、嗜中性粒细胞减少症/粒细胞缺乏症、血小板减少症、再生障碍性贫血、溶血性贫血、骨髓抑制
皮肤与皮下组织	光敏反应、皮疹、表皮红斑狼疮样反应、表皮红斑狼疮再活化(血管炎、皮肤脉管炎)、过敏反应、中毒性表皮坏死溶解
一般	发热
呼吸系统	呼吸窘迫(包括肺炎和肺水肿)
肾脏和泌尿系统	肾功能损伤、间质性肾炎
肌肉骨骼	肌痉挛、虚弱
神经系统	坐立不安、头晕、眩晕、感觉异常
血管	直立性低血压
心脏	心律失常
精神	睡眠障碍、抑郁

实验室检查

高血糖、糖尿、高尿酸血症、电解质失衡(包括低钠血症和低钾血症)、血胆固醇以及甘油三酯升高

【禁忌】

- 对本品活性成份或任何辅料过敏者;
- 对其他磺胺衍生物过敏(因为氢氯噻嗪是一种磺胺衍生物);
- 妊娠期第二个3个月、第三个3个月以及哺乳期(见【孕妇及哺乳期妇女用药】);
- 胆汁郁积性疾病以及胆道梗阻性疾病;
- 重度肝功能损伤;
- 重度肾功能损伤(肌酐清除率 $< 30\text{ml/min}$);
- 难治性低钾血症、高钙血症。

【注意事项】肝功能损伤:对于伴有胆汁郁积性疾病、胆道梗阻性疾病以及严重肝功能衰竭的患者不应使用本品(见【禁忌】),这是因为替米沙坦大部分经胆汁排泄。预期上述患者的替米沙坦肝脏清除率将降低。

此外,伴有肝功能损伤以及进展性肝脏疾病的患者应谨慎使用本品,这是因为电解质和液体平衡的轻度改变即可诱发肝昏迷。尚无本品用于肝功能损伤患者的临床经验。

肾血管性高血压:对于患有双侧肾动脉狭窄或者孤立功能肾患肾动脉狭窄的患者,使用可影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物时发生严重低血压以及肾功能损伤的危险性会增加。

肾功能损伤和肾移植:伴有重度肾功能损伤的患者(肌酐清除率 $< 30\text{ml/min}$)不应使用本品进行治疗(见【禁忌】)。尚无新近进行肾移植的患者使用本品的经验。在轻至中度肾功能损伤患者中使用本品的经验也很少,因此,建议使用本品期间定期监测血钾、血肌酐及尿酸浓度。伴有肾功能损伤的患者使用本品时可能发生噻嗪类利尿剂相关性氮质血症。

血容量不足:对于因接受强力利尿剂治疗、低盐饮食以及腹泻或呕吐而致容量不足或低血钠患者,使用本品时有发生症状性低血压的危险,尤其在首次使用后更易发生。因此在给予本品前应首先纠正上述情况。

刺激肾素-血管紧张素-醛固酮系统的其他情况:对于血管紧张度以及肾功能主要依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的患者(如严重充血性心力衰竭患者或伴有包括肾动脉狭窄在内的潜在肾脏疾病的患者),使用可影响该系统的药物时可引起急性低血压、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:原发性醛固酮增多症患者通常对抑制肾素-血管紧张素系统发挥作用的抗高血压药物治疗无反应,因此不推荐使用本品治疗。

主动脉瓣及二尖瓣狭窄、肥厚型梗阻性心肌病:与其他血管扩张剂相同,主动脉瓣及二尖瓣狭窄、肥厚型梗阻性心肌病患者使用本品时应特别注意。

代谢与内分泌效应:噻嗪类利尿剂治疗可损伤葡萄糖耐量。因此,糖尿病患者使用本品时需调整胰岛素或口服降糖药用量。隐性糖尿病患者在使用本品治疗期间可发生显性糖尿病。

噻嗪类利尿剂治疗期间可能会发生血胆固醇及甘油三酯水平升高。然而,本品中仅含有12.5mg氢氯噻嗪。报告显示,其对血胆固醇及甘油三酯水平的影响很小或不存在影响。接受噻嗪类利尿剂治疗的部分患者可发生高尿酸血症或痛风。

电解质平衡紊乱:与任何接受利尿剂治疗的患者一样,接受本品治疗的患者应以适当的间隔定期检测血清电解质。

包括氢氯噻嗪在内的噻嗪类利尿剂均可引起液体或电解质失衡(包括低钾血症、低钠血症以及低氯性碱中毒)。液体或电解质失衡的警示性征象,包括:口干、口渴、无力、昏睡、困倦、坐立不安、肌肉疼痛或痛性痉挛、肌肉疲劳、低血压、少尿、心动过速以及胃肠道紊乱(如恶心或呕吐)(见【不良反应】)。

-低钾血症

使用噻嗪类利尿剂治疗可发生低钾血症,但伴随使用替米沙坦治疗时可减轻利尿剂引起的低钾血症。伴有肝硬化的患者、使用强力利尿的患者、经口摄入电解质不足的患者以及接受皮质激素或促肾上腺皮质激素治疗的患者发生低钾血症的危险性较高(见【药物相互作用】)。

-高钾血症

相反,由于本品中替米沙坦成份具有血管紧张素II受体(AT1)拮抗作用,因此使用本品治疗时可发生高钾血症。在本品治疗期间未发现具有临床意义的高钾血症,发生高钾血症的危险因素包括肾功能损伤和/或心力衰竭以及糖尿病、保钾利尿剂、补钾剂或含钾盐替代品与本品合用时应十分小心。

-低钠血症和低氯性碱中毒

无任何证据显示本品可减轻或预防。

-高钙血症

不存在已知的钙代谢疾病的情况下,起间断性的血清钙水平的轻度升高。据。在进行甲状旁腺功能测试之前,应。

-低镁血症

研究显示,噻嗪类利尿剂可增加(见【注意事项】)。

种族差异:与其他血管紧张素II拮抗剂一样,本品在黑人高血压人群中比其他:和其他高血压药物一样,



者，过度降压可以引起心肌梗塞或中风。

全身反应：伴有或不伴有过敏史或支气管哮喘史的患者均可发生对氢氯噻嗪的超敏反应，但伴有过敏史或支气管哮喘史的患者更易发生。有报告显示，使用噻嗪类利尿剂治疗时可导致系统性红斑狼疮恶化或活动。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠（见【禁忌】）：尚无有关在妊娠妇女中使用本品的充足资料。动物试验未显示本品具有致畸效应，但显示胎儿毒性。因此，作为一项预防措施，在妊娠前3个月最好不要使用本品，应在计划妊娠之前采取适宜的替代疗法。

在妊娠期第二个3个月、第三个3个月，直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可导致发育中胎儿的损伤甚至死亡，因此，在妊娠期第二个3个月、第三个3个月禁止使用本品。一旦确诊妊娠，应尽快停用本品。

噻嗪类利尿剂可通过胎盘屏障并出现于脐带血中。它们可引起胎儿电解质紊乱并可能出现在成人中发生的其他反应。已有母体使用噻嗪类利尿剂治疗而发生新生儿血小板减少症以及胎儿、新生儿黄疸的病例报告。

哺乳（见【禁忌】）：由于目前尚不清楚替米沙坦是否经乳汁排泄，因此在哺乳期间禁用本品。噻嗪类利尿剂出现在人乳中并可抑制泌乳。

【儿童用药】儿童及青少年用药：本品在儿童以及年龄最高至18岁的青少年中的安全性及有效性尚未确定。

【老年用药】替米沙坦的药代动力学特性在老年患者与年龄低于65岁的患者之间无差别。无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

锂：有报告显示，锂与血管紧张素转换酶抑制剂合用期间可发生血清锂离子浓度的可逆性升高以及毒性反应。有极少数病例在锂与血管紧张素II受体拮抗剂合用期间也观察到了上述情况。此外，噻嗪类利尿剂可导致锂的肾脏清除率降低，其结果是，当锂与本品合用时发生锂毒性反应的危险性亦相应升高。因此，只有在严格的医学监测下才可合用锂与本品，但不推荐二者合用。如果必需合用，则建议在合用期间监测血清锂离子水平。

与钾流失以及低钾血症相关的药物（如其他排钾利尿剂、缓泻药、皮质激素、促肾上腺皮质激素、两性霉素、甘珀酸、青霉素G钠、水杨酸及其衍生物）：如果将这些药物与氢氯噻嗪-替米沙坦复方制剂一起处方给患者，则建议监测其血钾水平。这些药物可增强氢氯噻嗪对血清钾离子浓度的影响（见【注意事项】）。

可升高血钾水平或诱发高血钾症的药物（如：血管紧张素转换酶抑制剂、保钾利尿剂、钾补充剂、含钾盐替代品、环孢霉素或其他药物如肝素钠）如果将这些药物与氢氯噻嗪-替米沙坦复方制剂一起处方给患者，则建议监测其血钾水平。基于使用其他抑制肾素血管紧张素系统的药物的经验，合用上述药物可导致血清钾离子浓度的升高（见【注意事项】）。

受血钾素影响的药物：当本品与受血钾素影响的药物（如洋地黄糖苷、抗心律失常药）以及下列可诱发尖端扭转型室性心动过速的药物（包括部分抗心律失常药）合用时，建议定期监测血钾水平及心电图，低钾血症是尖端扭转型室性心动过速易感因素。

-Ia类抗心律失常药（如：奎尼丁、二氢奎尼丁、丙吡胺）。

-III类抗心律失常药（如：乙胺碘呋酮、索他洛尔、多非利特、伊布利特）。

一部分抗精神病药（如甲硫达嗪、氯丙嗪、甲氧异丁嗪、三氟比拉唑、氟甲西泮、硫苯酰胺、舒托必利、氨磺必利、泰必利、匹莫齐特、氟派啶醇、达哌啶醇）。

其他：（如：苯普地尔、西沙比利、二苯马尼、红霉素IV、氯氟喹啉、咪唑斯汀、喷他咪、司帕沙星、特非那定、长春胺IV）。

洋地黄糖苷：噻嗪类利尿剂诱发的低钾症或低镁血症可促进洋地黄诱导的心律失常的发生（见【注意事项】）。

其他抗高血压药物：替米沙坦可加强其他抗高血压药物的降压效果。

乙醇、巴比妥类、麻醉药或抗抑郁药：可能会增加直立性低血压的发生率。

巴氯芬、氨磷汀：可能会加强抗高血压药物的降压效果。

降糖药（口服降糖药及胰岛素）：可能需调整降糖药用量（见【注意事项】）。

二甲双胍：应谨慎使用二甲双胍。此时存在因发生与氢氯噻嗪有关的功能性肾功能衰竭而诱发乳酸性酸中毒的危险。

消胆胺和考来替泊树脂：使用阴离子交换树脂时可减少氢氯噻嗪的吸收。

非甾体抗炎药：在部分患者中，给予非甾体类抗炎药可降低噻嗪类利尿剂的利尿、利钠及抗高血压效果；在老年患者以及可能存在脱水的患者中，给予非甾体类抗炎药则存在发生急性肾功能衰竭的危险性，因此建议在治疗起始阶段即监测肾功能。

升压胺类药物（如去甲肾上腺素）：本品可降低升压胺类药物的作用。

非去极化骨骼肌松弛药（如筒箭毒碱）：氢氯噻嗪可能增强非去极化肌松剂的作用。

丙磺舒、磺吡酮、别嘌醇等痛风治疗药物：由于氢氯噻嗪可升高血清尿酸水平，因此合用本品时需调整促尿酸排泄药物的剂量。增加丙磺舒或磺吡酮的用量是必要的。合用噻嗪类利尿剂时可增加别嘌醇超敏反应的发生率。

钙盐：噻嗪类利尿剂可减少尿钙排泄，因此可升高血清钙水平。如果必须补充钙剂，则应监测血清钙水平并且对补钙剂量进行相应调整。

β -受体阻断剂及二氮嗪：噻嗪类利尿剂可增强 β -受体阻断剂以及二氮嗪的升高血糖作用。

抗胆碱能药物（如阿托品、比哌立登）可通过减少胃肠蠕动和胃排空率而增加噻嗪类利尿剂的生物利用度。

金刚烷胺：噻嗪类利尿剂可增加金刚烷胺不良反应的发生危险。

细胞毒药物（如环磷酰胺、甲氨蝶呤）：噻嗪类利尿剂可减少细胞毒药物的肾脏排泄，并增强其骨髓抑制效应。

【药物过量】

应对患者进行密切监测，并进行对症及支持性治疗。根据服用本药的时间以及症状的严重程度确定所采取的治疗措施。建议的措施包括催吐和/或洗胃。过量时采用活性炭吸附是有效的。应经常监测血清电解质及肌酐水平。一旦发生低血压，应使患者处于仰卧位，并迅速补充盐和血容量。

预期替米沙坦过量的最常见临床表现为低血压和心动过速，也可能发生心动过缓。氢氯噻嗪过量则会出现过度利尿所致的电解质耗竭（低钾血症/低氯血症）和脱水。本品过量的最常见体征和症状为恶心和嗜睡。

低钾血症可导致肌肉痉挛和/或与伴随使用洋地黄糖苷或某些抗心律失常药物相关的重度心律失常。

尚无人类过量使用替米沙坦时的相关资料。血液透析并不能清除替米沙坦。血液透析能在何种程度上清除氢氯噻嗪亦未确定。

【药理毒理】

以正常血压大鼠和犬为实验对象，进行了合用替米沙坦和氢氯噻嗪的临床前安全性试验，给药剂量的暴露量与临床有效浓度范围的暴露量相似，未观察到两药分别使用安全性特征以外的情况。所观察到的毒理学结果似乎与人体治疗使用不相关。

毒理学所见包括：红细胞参数（红细胞、血红蛋白、红细胞压积）降低、肾脏血流动力学改变（血尿素氮和肌酐水平升高）、血浆肾素活性升高、球旁细胞肥大/增生以及胃粘膜损伤。均为血管紧张素转换酶抑制剂以及血管紧张素II受体拮抗剂临床前试验中已知的毒理学结果。通过口服补充盐及动物的分组饲养就可以预防/减轻肾损伤。观察到犬的肾小管扩张和萎缩。研究者认为这些发现是由于替米沙坦的药理学活性造成的。

无任何证据显示替米沙坦在体外研究中具有诱变性以及相关的致畸活性，亦无证据显示替米沙坦在大鼠和小鼠中具有致癌性。在部分试验模型中进行的氢氯噻嗪研究显示可疑的基因毒性或致癌效应证据。然而，氢氯噻嗪在人体内使用的广泛经验未能显示其可导致新生物发生率增加。

有关替米沙坦/氢氯噻嗪复方制剂的胎儿毒性潜力可参见【孕妇及哺乳期妇女用药】。

药效学特性

药物治疗学分组：血管紧张素II受体拮抗剂和利尿剂，ATC编码：C09D A07

本品是一种血管紧张素II受体拮抗剂（替米沙坦）与一种噻嗪类利尿剂（氢氯噻嗪）的复方制剂。这两种成份的复方制剂具有累加的抗高血压效应，与两种成份单独使用相比，复方制剂降压作用更强。在整个治疗剂量范围内，本品每日一次给药可产生有效的平稳的降压作用。

替米沙坦是一种口服有效的特异性血管紧张素II受体亚型1（AT1型）拮抗剂。替米沙坦通过与AT1受体亚型（血管紧张素II的已知作用是通过与该AT1受体的结合而发挥）的特异性结合位点进行高亲和力结合而取代血管紧张素II。替米沙坦在AT1受体部位未显示出部分激活活性。替米沙坦选择性地与AT1受体结合，且这一结合作用是长效的。替米沙坦与包括AT2以及其他特征较少的AT受体在内的任何其他受体均无亲和力。这些受体的功能尚不明确，由血管紧张素II过度刺激引起的效应也不得而知。使用替米沙坦治疗时血管紧张素II浓度升高，血浆醛固酮水平降低。替米沙坦既不会抑制人体血浆肾素水平，亦不会阻断离子信道。替米沙坦对血管紧张素转换酶（激肽酶II）无抑制作用，该酶可降低缓激肽水平。因此，预期替米沙坦不会增强缓激肽所介导的不良效应。

给予健康志愿者80mg替米沙坦几乎完全抑制血管紧张素II所诱发的升压作用。该抑制作用维持24小时以上，在给药后最长至48小时仍可测量到该作用。

在首次给药后，替米沙坦的抗高血压活性在3小时内渐趋显著。通常在开始治疗后4-8周可达到最大降压效应，并在长期治疗中维持该最大效应。动态血压监测显示，替米沙坦的抗高血压效应于给药后稳定持续24小时以上，包括下次给药前的最后4小时。这一点通过测量发生最大效应时的血压值以及紧随下次给药前的血压值得到了证实（在安慰剂对照临床试验中，给予40mg和80mg替米沙坦时谷/峰比值始终高于80%）。

替米沙坦可降低高血压患者的收缩压及舒张压而不影响心率。替米沙坦的抗高血压效应与其他种类抗高血压药物中的代表药物是相似的（这一点在就替米沙坦与氢氯地平、阿替洛尔、依那普利、氢氯噻嗪以及赖诺普利的降压作用进行比较的临床试验中已得到证实）。

突然停止替米沙坦治疗时，血压在数天内逐渐恢复至治疗前水平，未发现任何反跳性高血压的证据。在直接就抗高血压药物替米沙坦以及血管紧张素转换酶抑制剂进行比较的临床试验中发现，接受替米沙坦治疗患者的干咳发生率显著低于接受血管紧张素转换酶抑制剂治疗的患者。

替米沙坦对于死亡率以及心血管患病率的影响目前尚不清楚。

氢氯噻嗪是一种噻嗪类利尿剂。噻嗪类利尿剂的抗高血压作用机理目前尚不完全明确。它可以影响肾小管对电解质的再吸收，并以近似相等的数量直接增加钠和氯的排泄。氢氯噻嗪的利尿作用可以降低血容量、提高血肾素活性、增加醛固酮分泌，其结果是增加尿液中钾和碳酸氢盐的流失，降低血钾浓度。根据推测在与替米沙坦合用时，可以通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统而逆转与此类利尿剂相关的钾流失。氢氯噻嗪的利尿作用在服药2小时后出现，利尿作用高峰则出现于服药后4小时，作用持续约6-12小时。

流行病学研究显示，氢氯噻嗪的长期治疗可降低心血管病的死亡率和患病率。

替米沙坦/氢氯噻嗪固定剂量复方制剂对死亡率和心血管患病率的影响目前尚不清楚。

【药代动力学】在健康受试者中合用氢氯噻嗪及替米沙坦时对两种药物的药代动力学产生影响。

吸收：

替米沙坦：口服给药时替米沙坦的最高血药浓度出现在给药后0.5-1.5小时。替米沙坦40mg以及160mg的绝对生物利用度分别为42%和58%。食物可轻度降低替米沙坦的生物利用度，40mg以及160mg替米沙坦的血浆浓度时间曲线下面积（AUC）分别降低了约6%和19%。空腹或与食物同服替米沙坦时，给药后3小时的血浆药物浓度是相似的。预期血药浓度时间曲线下面积的轻度下降不会引起治疗效果的降低。在20-160mg剂量范围内，口服给予替米沙坦的药代动力学呈非线性，随给药剂量增加，血浆浓度（C_{max}和AUC）呈高于比例关系的增加。重复给药时血浆替米沙坦未发生显著累积。

氢氯噻嗪：口服给予本品时，在给药后约1.0-3.0小时达到氢氯噻嗪的最高血药浓度。根据氢氯噻嗪的累计肾脏排泄量计算所得的绝对生物利用度约为60%。

替米沙坦与血浆蛋白高度结合（结合率>99.5%），主要与白蛋白以及 α -1酸性糖蛋白结合。替米沙坦的表现分布容积约为500升，提示存在其他的组织结合。

氢氯噻嗪在血浆中的蛋白结合率为68%，其表现分布容积为0.83-1.14L/kg。

生物转化与排除：

替米沙坦：静脉注射或口服给予¹⁴C标记的替米沙坦时，给药剂量中的绝大多数（>97%）经胆汁的分泌由粪便排除。仅极少部分在尿液中出现。替米沙坦经结合作用代谢并产生具有药理学活性的酰基葡萄糖苷酸。母体化合物的葡萄糖苷酸是人体确认的唯一的代谢产物。给予单次剂量的¹⁴C标记的替米沙坦后，其葡萄糖苷酸含量约占血浆中检测到的放射性的11%。细胞色素P450同功酶并未参与替米沙坦的代谢过程。口服给药后的血浆替米沙坦总体清除率>1500ml/min。终末消除半衰期>20小时。

氢氯噻嗪：氢氯噻嗪在人体内不进行代谢，几乎全部以原型从尿中清除。服药后48小时内约有60%的口服剂量以原型从尿中排出。肾脏清除率约为250-300ml/min。氢氯噻嗪的终末消除半衰期为10-15小时。

特殊人群

老年患者：替米沙坦的药代动力学特性在老年患者与年龄低于65岁的患者之间无差别。

性别：女性患者的替米沙坦血浆浓度通常较男性患者高2-3倍。然而在临床试验中，未发现女性患者的血压效应以及直立性低血压发生率的显著增加。无需进行剂量调整。女性受试者的氢氯噻嗪血浆浓度有高于男性受试者的趋势。研究者认为其不具临床意义。

肾功能损伤患者：肾脏排泄并不参与替米沙坦的清除。基于伴有轻至中度肾功能损伤（肌酐清除率在30-60ml/min之间，平均为50ml/min）患者的有限经验，在肾功能减退患者中无需调整替米沙坦给药剂量。血液透析不能清除血液中的替米沙坦。肾功能损伤患者氢氯噻嗪清除率降低。在平均肌酐清除率为90ml/min的患者中进行的1项典型研究发现，氢氯噻嗪的消除半衰期延长了。对于肾功能完全丧失的患者，其消除半衰期约为34小时。

肝脏损伤患者：在肝脏损伤患者中所进行的药代动力学研究显示，绝对生物利用度升高至接近100%。伴有肝脏损伤患者的消除半衰期并未发生改变。

【贮藏】密封保存。

【包装】药品包装用铝箔/聚氯乙烯固体药用硬片包装，外套复合膜。4片/盒、5片/盒、6片/盒、7片/盒、8片/盒、10片/盒、12片/盒、14片/盒、15片/盒、16片/盒、20片/盒、21片/盒、24片/盒、25片/盒、28片/盒、40片/盒、42片/盒、45片/盒、48片/盒、100片/盒。

【有效期】24个月。

【执行标准】YBH00572011

【批准文号】国药准字H20110013

【生产企业】

企业名称：远大医药(中国)有限公司

生产地址：湖北省仙桃市丝宝路1号

邮政编码：433000

电话号码：027-83834010

传真号码：027-83832657

网 址：<http://www.wuhan-pharm.co>

