

選擇性 Angiotensin 轉換酵素之抑制劑

## 田納滋<sup>®</sup> 錠 5 毫克

**TANATRIL<sup>®</sup> Tablets 5mg (Imidapril Hydrochloride)**

**タナトリル<sup>®</sup> 錠 5mg**（衛署藥製字第043950號）

【禁忌】(下述患者請勿投與)

- 曾經對於本劑發生過敏的患者
- 曾發生血管性水腫的患者(因使用 Angiotensin 轉換酵素抑制劑發生血管性水腫、遺傳性血管性水腫(hereditary angioedema)、後天性水管性水腫(acquired angioedema)、自發性血管性水腫(idiopathic angioedema)等)〔有引起伴隨呼吸困難之嚴重血管性浮腫之虞。〕
- 使用dextran sulfate immobilized cellulose、tryptophan immobilized polyvinyl alcohol或polyethylene terephthalate經由吸著器進行apheresis中之患者〔有引起休克之虞。〕
- 使用acrylonitrile sodium methallyl sulfonate膜(AN69)進行血液透析之患者〔有發生急性過敏(Anaphylaxis)之虞。〕
- 孕婦或可能已懷孕之婦人〔參照「孕婦或哺乳婦女之投與」項〕
- 合併使用本品及含aliskiren成分藥品於糖尿病患或腎功能不全患者(GFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>)。

【組成】

	所含Imidapril Hydrochloride之量
田納滋 <sup>®</sup> 錠 5mg	1錠中 5mg

【賦形劑】

Lactose Monohydrate、Macrogol 6000、Magnesium Stearate

【適應症】

高血壓。

【用法、用量】

本劑須由醫師處方使用。通常成人1天1次，經口投與Imidapril Hydrochloride 5～10mg。但得依年齡及症狀適當增減之。重症高血壓患者，建議由2.5mg開始投與。

※與用法用量相關之注意事項

對於肌酸酐之廓清率在30mL/分以下，或血清肌酸酐值大於3mg/dL之嚴重腎機能障礙的患者，本藥應小心投與，考慮將常用劑量減半或將投與間隔延長。[尿中排除速率的降低可能會導致血壓的過度下降或腎功能的持續降低]。（參照「慎重投與」及【藥物動態】）

【使用上之注意事項】

- 慎重投與（對於以下患者，TANATRIL應小心投與）
  - 兩側或單側性腎動脈狹窄的患者（參照重要注意事項）
  - 高血鉀的患者（參照重要注意事項）
  - 腎臟功能障礙的患者（參照與用法用量相關之注意事項及使用上之注意事項之重大副作用）
  - 腦血管障礙[過低的血壓可能會造成腦血流不足而導致患者情況的惡化]
  - 高齡者（參照「高齡者之投與」項）
- 重要注意事項
  - 對於兩側或單側性腎動脈狹窄的患者，本藥由於會造成腎血流的減少或腎絲球過濾壓的下降，其腎功能會快速地惡化，故除非判斷本藥為必要投與，否則禁用。
  - 對於高血鉀的患者，本藥會加重高血鉀的惡化，故除非判斷本藥為必要投與，否則禁用。因為高血鉀的情況可能發生於腎功能不全所導致的高血鉀過高或是控制不良的糖尿病等患者，因此，血鉀應嚴密監測。
  - 雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)：有證據顯示，合併使用ACEIs、ARBs或含aliskiren成分藥品會增加低血壓、高鉀血症及腎功能下降(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，應密切監測患者之腎功能、電解質及血壓。ACEIs及ARBs不應合併使用於糖尿病腎病變患者。
  - 本劑於投與後，特別是下述患者在初次投與時，曾經產生暫時性的急速血壓下降，所以投與時應自低劑量開始，並於增量時徐徐進行，同時仔細觀察患者之狀態。
    - 重症高血壓的患者
    - 接受血液透析中的患者
    - 利尿降壓劑投與中的患者（特別是最近才開始投與利尿降壓劑之患者
    - 嚴重限制食鹽攝取之患者
  - 因為降壓作用有時會導致頭暈、蹣跚，所以對於從事有潛在危險性，必需集中注意力的活動，例如駕駛汽車，在高處工作或操作機器等，須特別注意。
  - 手術前24小時不建議投與。
- 相互作用
  - 禁止併用【TANATRIL禁止與下列等藥物併用】

藥物名稱	徵狀、症狀、處理方式	機轉・危險因子
使用dextran sulfate immobilized cellulose、tryptophan immobilized polyvinyl alcohol或polyethylene terephthalate經由吸著器進行apheresis中之患者	有引起休克之虞	帶負電的dextran sulfate immobilized cellulose、tryptophan immobilized polyvinyl alcohol或polyethylene terephthalate會加速血中kinin的產生，而imidapril hydrochloride會影響bradykinin的代謝；如此可能會造成bradykinin的累積。
使用acrylonitrile sodium methallyl sulfonate (AN69)進行血液透析	有發生急性過敏 (Anaphylaxis)之虞	帶多電性的AN69會加速血中 kinin 的產生，而imidapril hydrochloride 會影響bradykinin的代謝；如此可能會造成bradykinin的累積。

（2）（併用時注意）【TANATRIL與下列藥物併用時必需小心注意】

藥物名稱	徵狀、症狀、處理方式	機轉・危險因子
合併鉀滯留性利尿劑(例如:spironolactone或triamterene等)，或鉀補充製劑 (potassium chloride, etc.)	可能發生血鉀升高之情形，當與此些藥物併用時，必須小心監測血鉀。	Imidapril hydrochloride藉由抑制angiotensin II的產生，進而減少aldosterone的分泌，如此會造成鉀離子的排除減少，對於有腎功能障礙的患者必須特別注意。
利尿性的降壓劑（tri-chlormethiazide,hydrochlorothiazide,etc.）	由於接受利尿劑治療患者在開始以imidapril hydrochloride治療後，可能會出現血壓過低的情形，故本藥必須小心投與，例如減低初始投與劑量。	因為利尿劑的投與會增加血中renin的活性，當imidapril hydrochloride再投與時，可能會出現低血壓的情況。
鋰製劑（lithium carbonate）	可能會發生鋰中毒症狀（嗜睡、顫抖、精神錯亂等），血中鋰濃度應定期監測。當發現異常時，必需減低此兩種藥物的劑量或停止使用。	imidapril hydrochloride 會加速腎小管中鋰的再吸收。
非類固醇性的抗炎劑（indomethacin etc）	會減低降壓作用，定期量測血壓及採取適當措施。	因為非類固醇性的抗炎劑會抑制prostaglandin的生成，因此會減低imidapril hydrochloride的降壓作用。
	腎功能可能惡化，如發現任何異常，應採取如中止投藥等適當處置。	非 類 固 醇 性 抗 炎 劑 對 prostaglandin的抑制作用可能導致腎血流減少。
Kallidinogenase製劑	此類製劑與imidapril hydrochloride併用的話，可能會產生血壓過低的可能性。	imidapril hydrochloride對於kinin分解的抑制及Kallidinogenase對於促進kinin產生的活性，會增加對血管平滑肌的鬆弛作用。
其他具有降壓作用的藥物（降壓藥物，nitric acid等）	會增強降壓作用，定期量測血壓及調整兩種藥物的劑量。	兩種藥物併用會造成加成的降壓作用。

（3）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、高鉀血症及腎功能下降(包括急性腎衰竭)】之發生率較高。

4.副作用

臨床研究（臨床試驗）

總病例858例中，報告發生藥品不良反應的有50例(5.83%)，主要是咳嗽23例（2.68%）、咽頭部不快感4例（0.47%）、胃部不適2例（0.23%）、心悸2例（0.23%）等。另外，臨床檢查值異常疑與本劑有因果關係的有56例(6.53%)，主要是ALT（GPT）上升（739例中有15例（2.03%））、AST（GOT）上升（739例中有13例（1.76%））及肌酸酐上升（722例中有6例（0.83%））等等。使用結果調查（1993年10月~1999年9月）

總病例5,774例中，報告發生藥品不良反應的有390例(6.75%)，主要是咳嗽275例（4.76%）、低血壓15例（0.26%）、眩暈13例（0.23%）、頭痛11例（0.19%）、咽頭部異常及不快感8例（0.14%）、蹣跚8例（0.14%）、發疹7例（0.12%）等。

（1）重大副作用

- 可能發生伴隨著呼吸困難且以顏面、舌頭、聲門或喉頭腫脹為症狀之血管性水腫（因為自發性通報，發生率未知），發現有異常時應立即停止投與，並投與抗組織胺劑、腎上腺皮質素及確保氣道通暢等，適切處置之。
- 嚴重血小板減少(<0.1%)可能發生，此時應立即停止投與並作適切之處置。
- 急性腎衰竭(因為自發性通報，發生率未知)及腎功能障礙惡化(<0.1%)可能會發生，應該藉由腎功能的測試來嚴密監控患者的臨床狀況，假使觀察到有任何異常現象，應停止投與或作適切之處置。
- 嚴重高血鉀(<0.1%)可能會發生，必需嚴密監控患者的臨床狀況，假使觀察到有任何異常現象，必須採取適切之處置。
- 紅皮症（脫落性皮膚炎），oculo-muco-cutaneous syndrome (Stevens Johnson syndrome)，及類天皰瘡症狀（pemphigus-like symptoms）可能會發生。假使觀察到紅斑、水泡、瘙癢、發熱及黏膜疹等，必須立即停藥並採取適切之處置。

（2）重大副作用(類似藥)

- 全血球減少症：有報告指出，其他angiotensin轉換酵素抑制劑曾發生全血球減少之情形，有此種異常時，應立即停止投與，並作適切之處置。
- 胰臟炎：有報告指出其他angiotensin轉換酵素抑制劑可能會發生胰臟炎，假使血中的澱粉酵素（amylase），脂梅（lipase）等濃度升高時，必須採取停藥等適切的處置。

（3）其他副作用

發現副作用時，應中止投與或採取適當的處置。

種類/頻率	發生頻率不明*	5% > ≥0.1%	<0.1%
血液	<span>————</span>	<span>————</span>	紅血球、血紅素、血球容積比、血小板及白血球數目減少，嗜伊紅血球增加。
腎臟	<span>————</span>	BUN、血清肌酸酐上升	蛋白尿
精神神經系	嗜睡	頭痛、蹣跚、暈眩	站立性頭暈、失眠
循環器	<span>————</span>	低血壓	心悸
呼吸器	<span>————</span>	咳嗽、咽頭部異常及不快感	痰、喉癢

消化器	<span>————</span>	<span>————</span>	噁心、嘔吐、胃部不適、腹痛、食慾不振、下痢
肝臟	γ-GT上升	AST（GOT）、ALT（GPT）上升	ALP、LDH上升、黃疸
過敏症	光敏感性、蕁麻疹	發疹、瘙癢	<span>————</span>
其他	禿髮、麻木感、虛弱、低血糖	血清鉀濃度上升	耳鳴、味覺異常、口渴、CK（CPK）上升、胸部不快感、疲勞、倦怠感、浮腫、顏面潮紅

\*因為自發性通報故發生頻率不明

- 高齡者之投與

應自低劑量(例如2.5mg)開始投與，邊觀察患者之狀態邊慎重投與之。

  - 本劑主要由腎臟排泄，但因高齡者大多數腎機能降低會延遲本劑自腎臟清除，血中濃度有持續維持在高濃度之虞，所以易於發生副作用或作用增強
  - 高齡者一般來說不宜過度降低血壓(有引起腦梗塞之虞)。
- 孕婦或哺乳婦女之投與
  - 有報告指出，妊娠中期及末期投與Angiotensin轉換酵素抑制劑之高血壓患者曾發生羊水過少症、胎兒／新生兒死亡、新生兒低血壓、腎衰竭、高血鉀症、及推測係因頭蓋形成不全及羊水過少症導致之四肢攣縮、頭蓋顏面變形等，所以孕婦或可能懷孕之婦人不可投與，如於治療期間發現懷孕，應立即停止投與。有流行病學研究報告指出，在妊娠早期使用angiotensin轉換酵素抑制劑，比沒有使用降血壓藥物的病人，會增加胎兒出現重大先天性異常的風險。
  - 動物(rat)試驗顯示Tanatril會移行入乳汁中，所以授乳婦女不應服用，不得已須投與時應停止授乳。
- 幼兒之投與

對於幼兒之安全性尚未確立(無使用之經驗)。
- 使用上之注意

交付藥劑時：應指導患者於服用時將PTP包裝之藥劑自PTP Sheet中取出。（有報告指出，因誤服PTP Sheet，其尖端部分刺入食道粘膜，進一步引起穿孔而併發縱膈腔炎等嚴重之合併症。）

9.其他

有報告指出，胰島素或血糖下降劑與angiotensin轉換酵素抑制劑併用，易於導致低血糖。

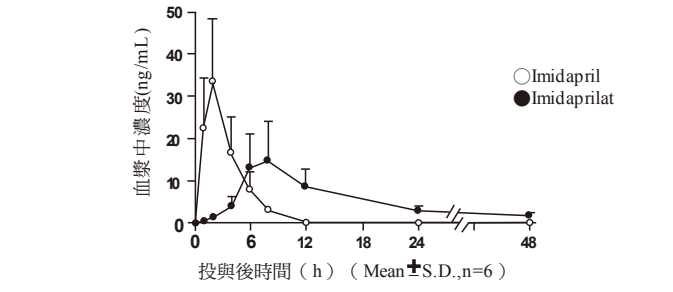
【藥物動態】

本劑除未變化外共檢出4種代謝物，在這些代謝物中，只有di-carboxylic acid體(Imidaprilat)具藥理活性。

1. 血漿中濃度

（1）單次投與<sup>1)</sup>

將本劑10mg單一經口投與健康成人時，於投與約2小時後，Imidapril達最高血中濃度，之後則以半衰期約2小時之速率清除。而活性代謝物Imidaprilat則於投與後6～8小時達最高血中濃度(約15ng/ml)，之後以半衰期約8小時之速率慢慢從血漿中消失。



（2）反覆投與<sup>2,3,4)</sup>

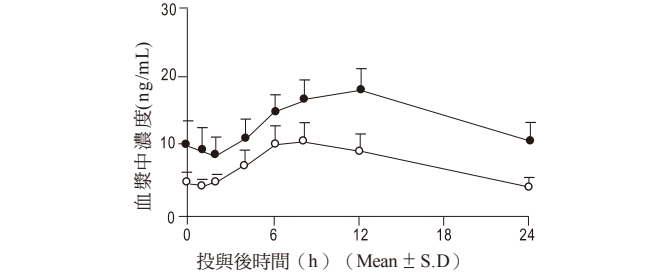
1) 健康成人

將本劑10mg一天一次，連續7天經口投與健康成人時，Imidaprilat於投與後3～5天達穩定血中濃度，將本劑10mg一天一次，連續7天經口投與於健康成人時的藥物動態參數

藥物動態參數	Imidapril		Imidaprilat	
	第一次投與	反覆投與	第一次投與	反覆投與
C max (ng/mL)	28.9	27.1	7.8	20.3
T max (h)	2.0	2.3	9.3	7.0
t <sub>1/2</sub> (h)	1.7	1.6	14.8	7.6
AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	113.3	113.6	107.8	246.6

2) 腎功能障礙患者

將本劑5mg一天一次，經口投與於嚴重腎功能不良的高血壓患者（血中肌酸酐濃度3.3，2.9，1.9 mg/dL）之活性代謝物imidaprilat的血中濃度與本劑10mg投與於無腎功能不良的高血壓患者所得的結果比較，達最高血中濃度的時間（Tmax）（約11小時）及半衰期（約18小時）是延長的。而腎功能不良患者的最高血中濃度（Cmax）（約18ng/mL）要比腎功能正常的患者（約11ng/mL）要高。



- ：伴隨腎功能障礙之高血壓患者（5mg，8~10天，n=3）
  - ：無腎功能障礙之高血壓患者（10mg，5~14天，n=13）
2. 代謝、排泄<sup>3)</sup>
- 將本劑10mg單一劑量經口投與健康成人時，投與後24小時為止之尿中總排泄率為投與量之25.5%。

【臨床研究】

臨床效果

在日本國內實施了包括雙盲比較性的臨床試驗，其結果摘要如下：

(1)輕至中度本應性高血壓在所進行之試驗中，包括一雙盲比較試驗所得之結果，本劑對輕、中度本應性高血壓患者之有效率為80.8%(361/477)。

(2)重症高血壓及伴隨腎功能障礙之高血壓患者

針對重症高血壓及伴隨腎功能障礙之高血壓患者為對象，進行臨床試驗結果得知，本劑之有效率分別為100%(19/19)及84.0%(21/25)。

【藥效藥理】

Imidapril Hydrochloride經口投與後，會水解成活性代謝物di-carboxylic acid體(Imidaprilat)。Imidapril hydrochloride 的降壓作用是由於其對ACE的抑制，進而造成angiotensin II生成減少。

1. Angiotensin轉換酵素之抑制

(1)Imidapril Hydrochloride之活性代謝物Imidaprilat在in vitro，對於由豬腎皮質及人類血清調製而成之ACE的活性有競爭性的抑制作用，此作用並具有濃度依賴性(dose-dependent)。<sup>7)</sup>

(2)將Imidapril Hydrochloride及Imidaprilat經口投與大鼠(rat)時，對於angiotensin I誘發之升壓反應具有用量依賴性的抑制作用。<sup>8)</sup>

2. 降壓作用

(1)將Imidapril Hydrochloride經口投與自發性高血壓大鼠(SHR)及腎性高血壓大白鼠時，可見到用量依賴性的降壓作用，但對於正常血壓之大白鼠之降壓作用極微，對於DOCA／食鹽之高血壓大白鼠則無降壓作用。<sup>8)</sup>

(2)將Imidapril Hydrochloride經口投與SHR連續2週，顯示持續性的降壓作用，但對心跳次數無影響。<sup>8)</sup>

(3)將本劑以通常之用量1天1次反覆投與本應性高血壓之患者時，在一天24小時之內均持續有穩定的降壓作用，且不會影響日夜血壓變異性(circadian variation)。<sup>9)</sup>

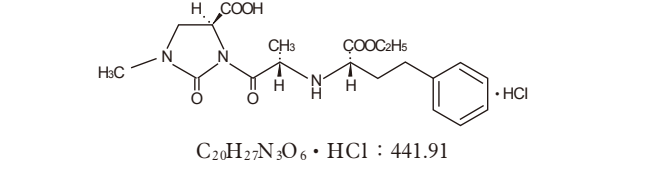
3. 其他作用

(1)將Imidapril Hydrochloride或Imidaprilat經十二指腸內或靜脈內投與狗時，其腎血流量及腎絲球過濾率呈明顯之增加。<sup>10)</sup>

(2)將Imidapril Hydrochloride連續9～10週經口投與升壓中之SHR時，觀察到可抑制升壓進展及其高血壓性心肥大抑制作用。<sup>11)</sup>

【有效成分名及性狀】

- 一般名：Imidapril Hydrochloride
- 化學名：(4S)-3-{(2S)-2-[(1S)-1-Ethoxycarbonyl-3-phenylpropylamino]propanoyl}-1-methyl-2-oxoimidazolidine-4-carboxylic acid monohydrochloride



○性狀：

- 白色之結晶、無臭或稍有特異臭。
- 易溶於甲醇、可溶於水、略溶於乙醇(99.5)。
- 1克Imidapril Hydrochloride溶於100毫升水後，其pH值約為2。
- 熔點：約203℃(分解)。

【保存方法】貯存於室溫(25±2℃)，開封後應避開濕氣貯存之。

【包裝】田納滋錠 5毫克：2～1000錠鋁箔盒裝。

【識別記號】本品之Code No. 為TT135

【參考文獻】

- 弘田 雄三等：臨床醫藥 8 507 (1992)
- 弘田 雄三等：基礎與臨床 26 1457 (1992)
- 鈴木 伸等：臨床與研究 69 320 (1996)
- 石井 當男等：臨床醫藥 8 299 (1992)
- 伴野 清等：田邊製藥研究報告 p62 (1993)
- 猿田 享男等：臨床醫藥 8 661 (1992)
- 菅谷 健等：日藥理誌 100 39 (1992)
- 久保 雅己等：Jpn J Pharmacol 53 201 (1990)
- 猿田 享男等：臨床醫藥 8 225 (1991)
- 西山 信右等：Arzneimittelforschung 42 451 (1992)
- 久保 雅己等：Jpn J Pharmacol 57 517 (1991)



製造廠：台灣田邊製藥股份有限公司新竹廠  
廠 址：新竹縣湖口鄉光復北路97號  
藥 商：台灣田邊製藥股份有限公司  
地 址：台北市南港區市民大道七段8號14樓之1  
®：Registered Trademark of Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation