170mm

核准日期：2022年01月30日

美压平®

# 氨氯地平氯沙坦钾片(II)说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

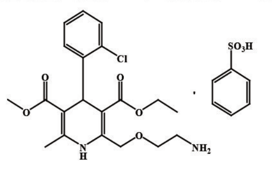
## 【药品名称】

通用名称：氨氯地平氯沙坦钾片(II)
英文名称：Amlodipine Besilate and Losartan Potassium Tablets (II)
汉语拼音：Anlüdiping Lüshatanjia Pian (II)

## 【成份】

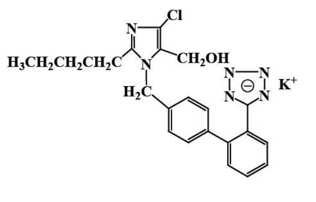
本品为复方制剂，主要成份为苯磺酸氨氯地平和氯沙坦钾。

苯磺酸氨氯地平
化学名称：（±）-2-[（2-氨基乙氧基）甲基]-4-（2-氯苯基）-6-甲基-1，4-二氢吡啶-3，5-二羧酸-3-乙酯-5-甲酯苯磺酸盐
化学结构式：



分子式：$C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$
分子量：567.05

氯沙坦钾
化学名称：2-丁基-4-氯-1-[4-（2-1*H*-四唑-5-基苯基）苄基]-咪唑-5-甲醇单钾盐
化学结构式：



分子式：$C_{22}H_{22}ClKN_6O$
分子量：461.00

## 【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色或类白色。

## 【适应症】

治疗原发性高血压。

本品用于单独服用氨氯地平或氯沙坦钾不能充分控制血压的患者；或者作为替代疗法用于氨氯地平和氯沙坦钾联合治疗下血压得以控制的患者。

## 【规格】

每片含苯磺酸氨氯地平（按氨氯地平计）5mg和氯沙坦钾100mg。

## 【用法用量】

口服。成人的推荐剂量为每日一次，一次1片。空腹或餐后服用均可。

添加治疗

本品可用于单独使用氨氯地平5mg或氯沙坦钾100mg不能有效控制血压的患者。

可根据患者个体反应以及血压目标进行剂量调整。对反应不足的患者，剂量可逐步增加。

替代治疗

在使用复方制剂之前，可对两种单药成份分别进行剂量滴定。本品可用于两个单药相应剂量联合使用的替代治疗。

**肝肾功能损伤：**

在肾功能不全患者中，不需要改变本品的初始剂量。肾功能损伤不会显著影响氨氯地平的药代动力学，且肾功能受损患者（包括血液透析）不需要调整氯沙坦的起始剂量。

肝功能不全的患者中，氨氯地平的药物清除率减慢，从而导致曲线下面积（AUC）增加约40~60%，因此可能需要选用较低的起始剂量；同时，有肝功能损害病史的患者应考虑使用较低剂量的氯沙坦钾。

## 【不良反应】

以原发性高血压患者为研究对象进行的一项II期临床试验和三项III期临床试评价了本品的安全性。共1505例原发性轻、中度高血压患者参加试验，对其中748例服用了氨氯地平氯沙坦钾片（I）、氨氯地平氯沙坦钾片（II）以及联合用药的安全性进行了评价。在临床试验中，服用复方制剂以及联合用药的患者发生的不良反应，大多是苯磺酸氨氯地平和氯沙坦钾已经报道过的不良反应。

采用国际医学科学组织委员会（CIOMS）推荐的不良反应发生率划分标准：十分常见（≥10%）、常见（2%~<10%）、少见（1%~<2%）、偶见（0.1%~<1%）、罕见（0.01%~<0.1%）、十分罕见（<0.01%）。与本品相关的不良反应*见下表：

| 系统器官分类 | 不良反应发生率 | 不良反应 |
|---|---|---|
| 各类神经系统疾病 | 少见 | 头晕、头痛 |
|  | 偶见 | 头部不适 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 偶见 | 外周肿胀、胸部不适、口渴 |
| 肝胆系统疾病 | 偶见 | 肝功能异常 |
| 胃肠系统疾病 | 偶见 | 恶心 |
| 皮肤及皮下组织类疾病 | 偶见 | 皮疹、皮炎、湿疹 |
| 心脏器官疾病 | 偶见 | 心悸 |
| 呼吸系统、胸及纵隔疾病 | 偶见 | 呼吸困难、咽喉刺激 |
| 耳及迷路类疾病 | 偶见 | 眩晕、耳鸣 |
| 肾脏及泌尿系统疾病 | 偶见 | 肾衰 |
| 各类检查 | 偶见 | γ-谷氨酰转移酶升高、血肌酐升高、α-羟丁酸脱氢酶升高、白细胞计数降低、肝酶升高、肌酶升高、血肌酸磷酸激酶升高、血尿素升高、血乳酸脱氢酶升高、血小板计数升高、丙氨酸氨基转移酶升高、天门冬氨酸氨基转移酶升高、血葡萄糖升高、低密度脂蛋白升高、尿蛋白检出 |
| 代谢及营养类疾病 | 偶见 | 高脂血症、高甘油三酯血症、高钾血症、高尿酸血症、高胆固醇血症、低钾血症 |

*参与试验的患者报告的不良事件中，研究者认为与药物肯定有关、可能有关的不良反应。

在这些试验中，虽报告为与药物无关、安慰剂组中未发生，但氨氯地平氯沙坦钾片（II）中发生率大于氨氯地平氯沙坦钾片（I）中发生率2倍的有：葡萄糖耐量下降、血胆固醇升高。

**氨氯地平的研究**

***临床试验的经验***

由于临床试验进行的条件存在很大差异，一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率无法与另一种药物在临床试验中不良反应发生率进行直接比较，可能也不能反映临床实践中观察到的发生率。

苯磺酸氨氯地平片的安全性在美国等国外的临床研究中有了较为完整的数据，涉及患者超过11000名。总体而言，患者对于使用苯磺酸氨氯地平片每日剂量达10mg范围内均有较好的耐受性。苯磺酸氨氯地平片治疗过程中报道的不良反应，多为轻或中度。在苯磺酸氨氯地平片10mg（N=1730）直接与安慰剂(N=1250)对照的临床研究中，氨氯地平组由于不良反应停药的仅有1.5%，对比安慰剂组（约1%）没有显著性的差别。最常被报告的比安慰剂频繁的不良反应在下表中体现。与剂量相关的不良反应发生率（%）如下：

|  | 氨氯地平 |  |  | 安慰剂 |
|---|---|---|---|---|
|  | 2.5mg N=275 | 5mg N=296 | 10mg N=268 | N=520 |
| 水肿 | 1.8 | 3.0 | 10.8 | 0.6 |
| 头晕 | 0.7 | 3.4 | 3.4 | 1.5 |
| 潮红 | 0.7 | 1.4 | 2.6 | 0.0 |
| 心悸 | 0.7 | 1.4 | 4.5 | 0.6 |

其他不良反应与剂量的相关性不确定，但是在安慰剂对照研究中发生率超过1%的包括：

|  | 苯磺酸氨氯地平（%）（N=1730） | 安慰剂（%）（N=1250） |
|---|---|---|
| 疲劳 | 4.5 | 2.8 |
| 恶心 | 2.9 | 1.9 |
| 腹痛 | 1.6 | 0.3 |
| 嗜睡 | 1.4 | 0.6 |

个别不良反应显示与药物和剂量相关，且女性应用氨氯地平的不良反应发生率比男性多的显示如下：

|  | 苯磺酸氨氯地平 |  | 安慰剂 |  |
|---|---|---|---|---|
|  | 男性（%）（N=1218） | 女性（%）（N=512） | 男性（%）（N=914） | 女性（%）（N=336） |
| 水肿 | 5.6 | 14.6 | 1.4 | 5.1 |
| 潮红 | 1.5 | 4.5 | 0.3 | 0.9 |
| 心悸 | 1.4 | 3.3 | 0.9 | 0.9 |
| 嗜睡 | 1.3 | 1.6 | 0.8 | 0.3 |

在临床对照研究、开放研究或上市后应用中，患者下列事件的发生率<1%，但是>0.1%，其相关性尚不确定，在此列出以提醒医生关注：
心血管系统：心律失常（包括室性心动过速以及房颤）、心动过缓、胸痛、外周局部缺血、晕厥、心动过速、血管炎。
中枢及外周神经系统：感觉减退、周围神经病变、感觉异常、震颤、眩晕。
胃肠系统：食欲减退、便秘、吞咽困难、腹泻、肠胃胀气、胰腺炎、呕吐、牙龈增生。
全身：过敏性反应、乏力[1]、背痛、潮热、全身不适、疼痛、僵直、体重增加、体重下降。
肌肉骨骼系统：关节痛、关节病、肌肉痛性痉挛[1]、肌痛。
精神病学：性功能障碍（男性[1]和女性）、失眠、神经质、抑郁、梦境异常、焦虑、人格障碍。
呼吸系统：呼吸困难[1]、鼻衄。
皮肤及附属物：血管性水肿、多形性红斑、瘙痒[1]、皮疹[1]、红斑疹、斑丘疹。
特殊感觉：视觉异常、结膜炎、复视、眼痛、耳鸣。
泌尿系统：尿频、排尿异常、夜尿。
自主神经系统：口干、多汗。
营养代谢：高血糖、口渴。
造血系统：白细胞减少、紫癜、血小板减少。

[1] 在安慰剂对照研究中，这些事件的发生率小于1%，但是在所有多剂量的研究中，这些副反应的发生率在1%至2%。

常规实验室检查数据在苯磺酸氨氯地平片治疗中并没有临床显著性的变化。血钾、血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、尿酸、尿素氮或肌酐均没有临床相关变化。

在CAMELOT及PREVENT研究中，其不良反应与前面报告的相似（见上）。外周性水肿是最常见的不良事件。

***上市后报告：***

因为这些反应由未知样本量的人群自愿报告，因此无法可靠评价发生频率或确定与药物暴露的因果关系。

以下上市后应用中发生的事件罕有报道，与药物的相关性尚未确定：男性乳房增大。在上市后应用中，有患者出现黄疸与转氨酶明显增高（多与胆道梗阻或肝炎的表现相一致）而需要住院治疗，其可能和氨氯地平相关。

上市后报告表明：锥体外系疾病可能和使用苯磺酸氨氯地平有关。

在以下患者中使用苯磺酸氨氯地平没有发现其他的安全性问题：慢性阻塞性肺病、代偿良好的充血性心力衰竭、冠心病、外周血管性疾病、糖尿病以及血脂异常。

**氯沙坦钾的研究**

临床试验发现氯沙坦钾耐受性良好；不良反应轻微且短暂，一般不需终止治疗。应用氯沙坦钾总的不良反应发生率与安慰剂类似。

在对原发性高血压的临床对照研究中，发生率≥1%、与药物有关、发生率比安慰剂高的唯一不良反应是头晕。另外，不足1%的病人发生与剂量有关的体位性低血压。尽管皮疹在对照临床试验中的发生率较安慰剂低，但也有个别报导。

在这些原发性高血压的临床双盲对照研究中，应用氯沙坦钾后，不论是否与药物有关，发生率在1%及以上的不良反应有：

|  | 氯沙坦钾片（N=2085） | 安慰剂（N=535） |
|---|---|---|
| 全身 |  |  |
| 腹痛 | 1.7 | 1.7 |
| 乏力/疲劳 | 3.8 | 3.9 |
| 胸痛 | 1.1 | 2.6 |
| 水肿/肿胀 | 1.7 | 1.9 |
| 心血管系统 |  |  |
| 心悸 | 1.0 | 0.4 |
| 心动过速 | 1.0 | 1.7 |
| 消化系统 |  |  |
| 腹泻 | 1.9 | 1.9 |
| 消化不良 | 1.1 | 1.5 |
| 恶心 | 1.8 | 2.8 |
| 肌肉骨骼系统 |  |  |
| 背痛 | 1.6 | 1.1 |
| 肌肉痉挛 | 1.0 | 1.1 |
| 神经/精神系统 |  |  |
| 头晕 | 4.1 | 2.4 |
| 头痛 | 14.1 | 17.2 |
| 失眠 | 4.1 | 0.7 |
| 呼吸系统 |  |  |
| 咳嗽 | 3.1 | 2.6 |
| 鼻充血 | 1.3 | 1.1 |
| 咽炎 | 1.5 | 2.6 |
| 鼻窦疾病 | 1.0 | 1.3 |
| 上呼吸道感染 | 6.5 | 5.6 |

除上述不良事件外，临床研究中至少两个病人/受试者使用氯沙坦后发生潜在的严重不良事件或发生率＜1%的其他不良事件如下，不能确定这些事件是否与氯沙坦有因果关系：
全身：面部浮肿，发热，体位性低血压，昏厥；
心血管系统：心绞痛，二度房室传导阻滞，心血管意外，低血压，心肌梗塞，心律不齐包括心房颤动，心悸，窦性心动过缓，心动过速，室性心动过速，心室颤动；
消化系统：食欲减退，腹痛、便秘，牙痛，口干，胃肠胀气，胃炎，呕吐；
血液系统：贫血；
代谢：痛风；
骨骼肌肉系统：臂痛，髋部疼痛，关节肿胀，膝痛，骨骼肌肉痛，肩痛，僵硬，关节痛，关节炎，纤维肌痛，肌无力；
神经/精神系统：脑血管意外，焦虑，焦虑症，共济失调，意识模糊，抑郁，梦异常，感觉迟钝，性欲降低，记忆力减退，偏头痛，神经过敏，感觉异常，外周神经病，恐惧症，睡眠异常，嗜睡，震颤，眩晕；
呼吸系统：呼吸困难，支气管炎，咽部不适，鼻出血，鼻炎，呼吸系统充血；
皮肤：脱发，皮炎，皮肤干燥，瘀斑，红斑，潮红，光敏感，瘙痒，皮疹，出汗，荨麻疹；
特殊感觉：视力模糊，眼睛烧灼感和刺痛感，结膜炎，味觉倒错，耳鸣，视敏度下降；
泌尿生殖系统：阳痿，夜尿症，尿频，尿路感染。

在高血压伴左心室肥厚患者中进行的一项对照临床试验中，氯沙坦钾通常可很好耐受。最常见与药物有关的不良反应是头晕、乏力/疲乏和眩晕。

在2型糖尿病伴蛋白尿病人中进行的一项对照临床试验中，氯沙坦钾通常可很好耐受。最常见的与药物有关的不良反应是乏力/疲劳，头晕，低血压和高钾血症（见【注意事项】，低血压和电解质/体液平衡失调）。

在心力衰竭的对照临床试验中，氯沙坦钾通常可很好耐受。观察到的不良事件是该人群中预期会发生的典型不良事件。最常见的药物相关不良反应是头晕和低血压。

在HEAAL（血管紧张素Ⅱ拮抗剂氯沙坦心力衰竭终点评估）试验中接受氯沙坦钾150mg的患者中，较接受氯沙坦钾50mg的患者，发生率较高、具有临床重要意义的药物相关不良反应有高钾血症、肾功能损害、肾功能衰竭、低血压和血肌酐升高、血钾升高和血尿素升高。这些不良反应未显著影响氯沙坦钾150mg组患者的停药率。

上市后已报告的其它不良反应包括：
过敏反应：超敏反应、血管性水肿（包括导致气道阻塞的喉及声门肿胀，及/或面、唇、咽和/或舌肿胀）在极少数服用氯沙坦治疗的病人中有报道。其中部分病人以前曾因服用包括ACE抑制剂在内的其他药物而发生过血管性水肿。脉管炎，包括亨诺克-舍恩莱因（亨-舍二氏）紫癜已有极少报道。
胃肠道反应：肝炎（少有报道），肝功能异常，呕吐。
一般失调和给药部位状况：不适。
血液系统：贫血，血小板减少（少有报道）。
肌肉骨骼系统：肌痛，关节痛，横纹肌溶解。
神经/精神系统：抑郁，偏头痛，癫痫大发作，味觉障碍。
生殖系统失调：勃起功能障碍/阳痿。
呼吸系统：咳嗽。
胃肠道系统：腹泻。
肝胆疾病：肝炎，胰腺炎，肝功能异常。
耳和迷路疾病：耳鸣。
皮肤：荨麻疹，瘙痒，红皮病，光敏感性。
高钾血症和低钠血症已有报道。
国内有一例与药物有关的不明原因死亡的自发报告。

***实验室检查结果***

在原发性高血压临床对照试验中，很少有应用氯沙坦钾的病人在实验室参数方面出现临床上有重要意义的变化。1.5%的病人出现高钾血症（血清钾＞5.5mEq/L）。在2型糖尿病伴蛋白尿的病人中进行的一项临床研究中，氯沙坦组和安慰剂组分别有9.9%和3.4%的病人出现高钾血症。ALT的升高较罕见，并在停药后恢复正常。

肌酐，血尿素氮：在原发性高血压病人中，单独使用氯沙坦钾有不到0.1%的病人观察到血尿素氮或血清肌酐轻微升高。

血红蛋白和红细胞压积：在单独用氯沙坦钾治疗的病人中经常出现血红蛋白和红细胞压积的轻度下降（分别平均下降约0.11%g和0.09%体积），但很少有临床重要性，没有病人因为贫血而中止服药。

肝功能检查：偶尔有肝脏酶和/或血清胆红素升高。在单独用氯沙坦钾治疗的原发性高血压病人中，一个病人（＜0.1%）由于这些实验室不良反应而停止服药。

## 【禁忌】

以下患者禁用：
1. 对本品活性成分或任何一种赋形剂过敏者。
2. 孕妇及哺乳期妇女。
3. 严重肝功能障碍者。
4. 在糖尿病或肾功能损害（GFR＜60mL/min/1.73$m^2$）患者中禁止将本品与含阿利吉仑的药物联合使用（见【药物相互作用】）。

## 【注意事项】

1. **胚胎毒性**：在妊娠中晚期，使用作用于肾素-血管紧张素系统药物会降低胎儿的肾功能并增加胎儿和新生儿的患病率和死亡。导致羊水过少可能和胎儿肺发育不全和骨骼变形有关。潜在的新生儿不良反应包括颅骨发育不全、无尿、低血压、肾衰竭和死亡。发现怀孕时，应尽早停用氯沙坦。（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）
2. **过敏反应**：氯沙坦治疗的患者有报告发生血管性水肿，包括导致气道阻塞的喉及声门肿胀，及/或面、唇、咽和/或舌肿胀。应密切监测有血管性水肿病史的患者，一旦发生应立即停用氯沙坦，且不得再次使用。
3. **低血压及电解质/体液平衡失调**：血管容量不足的病人（例如应用大剂量利尿药治疗的病人），可发生症状性低血压。在使用氯沙坦治疗前应该纠正这些情况，或使用较低的起始剂量。应当注意，在肾功能不全、伴或不伴有糖尿病的患者中常见电解质平衡失衡。在2型糖尿病伴蛋白尿的患者中进行临床研究，氯沙坦钾治疗组高钾血症的发生率较安慰剂组高；然而，几乎没有患者因高钾血症中断治疗。与其他可能增加血钾的药物合用时，可能导致高钾血症。
4. **肝功能损害**：药代动力学资料表明，肝硬化病人氯沙坦的血浆浓度明显增加，故对有肝功能损害病史的病人应该考虑使用较低剂量。在重度肝功能损害患者中，没有使用氯沙坦的治疗经验。因此，重度肝功能损害患者禁忌接受氯沙坦治疗。
5. **肾功能损害**：由于抑制了肾素-血管紧张素系统，已有关于敏感个体出现包括肾衰在内的肾功能的变化的报导；停止治疗后，有些患者肾功能的变化可以恢复。对于肾功能依赖于肾素－血管紧张素－醛固酮系统活性的病人（如严重的充血性心力衰竭病人），应用血管紧张素转换酶抑制剂治疗可引起少尿和/或进行性氮质血症以及（罕有）急性肾功能衰竭和/或死亡。使用氯沙坦治疗也有类似报道。对于双侧肾动脉狭窄或只有单侧肾脏而肾动脉狭窄的病人，影响肾素-血管紧张素系统的其他药物可增加其血尿素和血清肌酐含量。使用氯沙坦也有类似的报导。停止治疗后，有些患者肾功能的变化可以恢复。在双侧肾动脉狭窄或孤肾动脉狭窄的患者中使用氯沙坦应谨慎。肾功能损伤不会显著影响氨氯地平的药代动力学。
6. **原发性醛固酮增多症**：在原发性醛固酮增多症患者中，通过抑制肾素-血管紧张素系统而起作用的抗高血压药通常无效。因此，不建议这些患者使用氯沙坦。
7. **冠心病和脑血管病**：如同所有其它抗高血压药，在缺血性心脏病和脑血管疾病患者中，血压过度下降可能会导致心肌梗死或卒中。
8. **心力衰竭患者**：在患有或不伴有肾功能损害的心力衰竭患者中，与影响肾素-血管紧张素系统的其他药物一样，存在严重的动脉低血压和（通常是急性的）肾功能损害的风险。对于治疗心脏衰竭，并伴随严重肾功能不全，严重的患者心脏衰竭（NYHA IV级），并在患者心脏衰竭及对症危及生命的心律失常，氯沙坦没有更丰富的治疗经验。因此，在这些患者人群中使用氯沙坦应谨慎。氯沙坦与β阻滞剂合用时应谨慎。
9. **心绞痛加重或心肌梗死**：极少数患者，特别是伴有严重冠状动脉阻塞性疾病的患者，在开始使用苯磺酸氨氯地平治疗或增加剂量时，可出现心绞痛恶化或发生急性心肌梗死。
10. **主动脉和二尖瓣狭窄、梗阻性肥厚性心肌病**：如同其它血管扩张剂，在患有主动脉狭窄或二尖瓣狭窄或梗阻性肥厚性心肌病患者中，应特别注意。
11. **肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）双重阻断**：有证据表明，联合应用ACE-抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂或阿利吉仑可增加低血压、高钾血症及肾功能降低（包括急性肾功能衰竭）的风险。因此，不推荐通过联合使用ACE-抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂或阿利吉仑达到双重阻断RAAS（见【药物相互作用】）。如果认为双重阻断疗法确实必要，则只应在专家监督下进行并频繁密切监测肾功能、电解质和血压。在糖尿病肾病患者中不应联合使用ACE-抑制剂与血管紧张素II受体拮抗剂。
12. **其他警告和预防措施**：正如血管紧张素转换酶抑制剂所观察到的，氯沙坦和其他血管紧张素拮抗剂在黑人中的降血压效果明显低于非黑人，这可能是因为黑人属于低肾素人群。
13. **对驾驶和操作机器的影响**：尚未进行药物对驾驶和使用机械能力影响的研究。考虑可能出现偶见的头晕或疲劳等不良反应，驾驶和操作机器时应慎用。

## 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠：

***氨氯地平：***

上市后报告中关于孕妇使用苯磺酸氨氯地平片的可用数据有限，不足以确定主要出生缺陷和流产的药物相关风险。对于孕妇和胎儿在妊娠期高血压控制不佳存在风险[见“疾病相关的孕妇和/或胚胎/胎儿风险”]。在动物生殖研究中，以最大推荐人用剂量（MRHD）的大约10倍和20倍剂量分别向器官形成期的孕鼠和孕兔经口给予马来酸氨氯地平时，没有观察到发育受到不良影响的证据。但大鼠的产仔数显著减少（减少大约50%），且宫内死胎数量显著增加（增加大约5倍）。研究已证明，氨氯地平在该剂量下能够延长大鼠的妊娠期和产程。

适用人群出现主要出生缺陷和流产的预计背景风险尚不明确。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结果的背景风险。在美国普通人群中，临床确诊妊娠的主要出生缺陷和流产的预计背景风险分别为2%-4% 和15%-20%。

疾病相关的孕妇和/或胚胎/胎儿风险：妊娠期高血压增加孕妇出现先兆子痫、妊娠糖尿病、早产和分娩并发症（例如，需要剖宫产和产后出血）的风险。高血压增加胎儿出现宫内生长受限和宫内死胎的风险。应仔细监测有高血压的孕妇，并予以相应的管理。

动物数据：当妊娠大鼠及兔在各自的主要器官形成时期经口接受高达10mg氨氯地平/kg/天（按体表面积算，分别为MRHD的10倍和20倍）的马来酸氨氯地平时，未发现致畸性或其他胚胎/胎儿毒性。然而在大鼠交配前、整个交配和受孕期间接受马来酸氨氯地平（剂量相当于10mg 氨氯地平/kg/天）治疗14天的大鼠中，观察到窝数显著减少（大约50%），子宫内死亡数量显著增加（约5倍）。研究已证明，马来酸氨氯地平在该剂量下能够延长大鼠的受孕期和分娩期。

***氯沙坦：***

不建议在妊娠前3个月中使用氯沙坦。妊娠中晚期不应使用氯沙坦。

**直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可引起正在发育的胎儿损伤和死亡。当发现怀孕时，应该尽早停用氯沙坦。**

尽管没有怀孕妇女使用氯沙坦的经验，但使用氯沙坦钾进行的动物研究已证明有胎儿及新生儿损伤和死亡，其机制被认为是通过药物介导而对肾素-血管紧张素系统作用所致。人类胎儿从怀孕中期开始的肾灌注，取决于肾素-血管紧张素系统的发育，因此，如果在怀孕的中期和后期应用氯沙坦，对胎儿的危险会增加。

在妊娠中晚期，使用作用于肾素-血管紧张素系统的药物会降低胎儿的肾功能并增加胎儿和新生儿的患病率和死亡。导致的羊水过少可能和胎儿肺发育不全和骨骼变形有关。潜在的新生儿不良反应包括颅骨发育不全、无尿、低血压、肾衰竭和死亡。发现怀孕时，应尽早停用氯沙坦。

这些不良反应结果通常与怀孕中晚期使用这些药物有关。流行病学研究对怀孕前期使用降压药后的胎儿异常进行了研究，大部分研究并没有区分影响肾素-血管紧张素系统的药物和其他降压药。怀孕期间对母亲的高血压的适当管理对于优化母亲和胎儿的结局是比较重要的。

在特殊情况下，对于特别的病人没有适当的替代治疗来替代作用于肾素-血管紧张素系统的药物，需告知母亲对胎儿的潜在风险。进行连续的超声检查来评估羊膜内的环境。如果观察到羊水过少，停用氯沙坦，除非认为氯沙坦可以挽救母亲的生命。依据怀孕的周数，胎儿测试可能是适当的。然而，患者和医生应该知道，胎儿出现了持续的不可逆的损伤后才可能出现羊水过少。对于曾在子宫中暴露于氯沙坦的婴儿，密切观察其低血压、少尿、高钾血症。

**哺乳期妇女用药：**

***氨氯地平：***

基于已发表的临床哺乳研究的有限数据，人乳中存在氨氯地平，估计婴儿相对剂量的中位数为4.2%。尚未观察到氨氯地平对母乳喂养婴儿产生不良反应。关于氨氯地平对乳汁生成的影响，尚无可用数据。

***氯沙坦：***

尚不知道氯沙坦是否经人乳分泌。由于许多药物可经人乳分泌，而对哺乳婴儿产生不良作用，故应该从对母体重要性的考虑来决定是停止哺乳还是停用药物。

## 【儿童用药】

对18岁以下的儿童患者的安全性及有效性尚未确立，不推荐使用本品。

## 【老年用药】

**氨氯地平**：苯磺酸氨氯地平片研究中，尚没有充分的临床研究以确定老年患者（65岁以上）与年轻患者对苯磺酸氨氯地平片的反应是否不同。其他的临床应用中没有发现老年患者与年轻患者在反应上的差别。一般来说，考虑到多数情况下老年人有肝、肾或心功能的减退及并发其他疾病或合用其他药物的可能更大，老年患者的剂量选择要谨慎，通常开始宜用剂量范围内的低剂量。老年患者对苯磺酸氨氯地平的清除率降低，导致曲线下面积（AUC）增加约40~60%，因此宜从小剂量起始。

**氯沙坦钾**：氯沙坦钾片临床研究中，其有效性和安全性没有年龄差异。

## 【药物相互作用】

在一项中国健康受试者中开展的5mg苯磺酸氨氯地平片与100mg氯沙坦钾片联合使用后的药物相互作用研究中显示，联合使用氯沙坦钾片后，氨氯地平在人体内稳态后暴露量与单独用药相比无明显差异。联合使用苯磺酸氨氯地平片后，氯沙坦在人体内稳态后暴露量AUC$_{ss}$与单独用药相比无明显差异，C$_{ss,max}$增加，但该差异不具有临床意义。

**氨氯地平：**

苯磺酸氨氯地平为CYP3A弱抑制剂，可能增加CYP3A底物浓度。体外数据显示氨氯地平不影响地高辛、苯妥英、华法林或吲哚美辛与人血浆蛋白的结合。

**1.1其它药物对氨氯地平的影响**

*CYP3A抑制剂*

与中度和强度CYP3A4抑制剂（蛋白酶抑制剂，唑类抗真菌剂，大环内酯类如红霉素或克拉霉素，维拉帕米或地尔硫卓）合用，可导致氨氯地平全身性暴露量增加，并可能需要减少剂量。氨氯地平与CYP3A抑制剂同服时，应监测低血压及水肿症状，以确定是否需调整剂量。在老年高血压患者中日剂量180mg 地尔硫卓与5mg氨氯地平同服，导致氨氯地平全身暴露量增加60%。在健康志愿者中与红霉素同服未显著影响氨氯地平全身暴露量。

*CYP3A诱导剂*

当与已知CYP3A4诱导剂合用时，氨氯地平的血药浓度变化较大。无论合用药物时还是用药后，均需要密切监测血压，必要时进行剂量调整。特别是使用强度CYP3A4诱导剂（利福平、贯叶连翘提取物等）时。

*西地那非*

当西地那非和氨氯地平合用时，每种药品独立发挥各自的降压效果，故应监测低血压状况。

**1.2 氨氯地平对其它药物的影响**

合用氨氯地平不改变阿托伐他汀、地高辛、乙醇（酒精）的暴露量，和华法林的凝血酶原反应时间。

*辛伐他汀*

辛伐他汀与氨氯地平合用会增加辛伐他汀的暴露量，多剂量10mg氨氯地平与80mg辛伐他汀合用时，辛伐他汀的暴露量比单独使用辛伐他汀增加了77%。服用氨氯地平的患者应将辛伐他汀剂量限制在20mg/日以下。

*免疫抑制剂*

合用时，氨氯地平可增加环孢素或他克莫司的全身性暴露量。建议对环孢素和他克莫司的血谷浓度经常监测，并在适当的时候调整剂量。

*环孢素：*一项在肾移植患者（N=11）中进行的前瞻性研究显示，与氨氯地平同服时环孢素谷浓度水平有平均40%的提高。

*他克莫司：*一项CYP3A5表达的中国健康志愿者中的前瞻性研究（N=9）表明，相比单独使用他克莫司，和氨氯地平合用增加他克莫司暴露量2.5~4倍。在CYP3A5非表达者（N=6）中未观察到这一发现。然而，已报告一位肾移植患者（CYP3A5非表达者）对肾移植后高血压起始使用氨氯地平，他克莫司血浆暴露增加3倍，导致所需使用的他克莫司剂量减少。不论CYP3A5基因型状态，不能排除这些药物相互作用的可能性。

**氯沙坦钾：**

在临床药动学的研究中，已确认和氢氯噻嗪、地高辛、华法林、西米替丁、苯巴比妥、酮康唑和红霉素不具有临床意义上的药物相互作用。已有报道利福平和氟康唑可降低活性代谢产物水平。这些相互作用的临床结果还没有得到评价。

与其他抑制血管紧张素II及其作用的药物一样，本品与保钾利尿药（如：螺内酯，氨苯蝶啶，阿米洛利）、补钾剂、含钾的盐代用品或其他可能增加血钾的药物（如：含甲氧苄氨嘧啶的药品）合用时，可导致血钾升高。

与其他影响钠排泄的药物一样，锂的排泄可能会减少。因此如果锂盐和血管紧张素II受体拮抗剂合用，应仔细监测血清锂盐水平。

非甾体抗炎药物（NSAIDs）包括选择性环氧合酶-2抑制剂（COX-2抑制剂）可能降低利尿剂和其他抗高血压药的作用。因此，血管紧张素II受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂的抗高血压作用可能会被NSAIDs包括COX-2抑制剂削弱。

对一些正在服用非甾体抗炎药物包括选择性环氧合酶-2抑制剂治疗的有肾功能损害的病人（如：老年或血容量不足的病人，包括正在接受利尿剂治疗的病人），同时服用血管紧张素II受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂可能导致进一步的肾功能损害，包括可能发生急性肾功能衰竭。这些作用通常是可逆的。因此，对肾功能不全的患者进行联合用药治疗时应谨慎。

临床试验数据显示，与使用单一的RAAS作用剂相比，联合使用ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂或阿利吉仑而对肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）双重阻断与较高的不良事件频率有关，比如低血压、高钾血症，和肾功能降低（包括急性肾功能衰竭）。糖尿病病人不要联合使用氯沙坦钾和阿利吉仑。肾功能损伤病人（GFR<60ml/min）避免联合使用氯沙坦钾片和阿利吉仑。

## 【药物过量】

目前尚未获得服用本品过量事件。氯沙坦过量最明显的体征是低血压和心动过速，心动过缓可能是由于副交感神经（迷走神经）的兴奋。氨氯地平过量可能导致外周血管过度扩张，并可能引起反射性心动过速。有出现显著而持久的全身性低血压及致命性休克的报道。

若服药时间不长，则可以考虑呕吐或洗胃。健康志愿者在服用氨氯地平后立即或两小时后服用活性炭可显著减少氨氯地平的吸收。因本品过量而导致的临床显著低血压，需要积极采取有效的心血管支持治疗，包括密切监测心脏和呼吸系统功能、抬高四肢，并注意循环体液量和尿量。为了恢复血管张力和血压，在无禁忌症时亦可采用血管收缩药物。静脉输注葡萄糖酸钙对逆转钙通道阻滞剂的效应也是有益的。

氨氯地平药物过量可能造成外周血管过度扩张和可能的反射性心动过速，已报告患者出现显著和可能长时间的全身低血压，甚至出现包括休克在内的致命性结局，因为氨氯地平药物过量造成的临床显著低血压，需要进行积极的心血管支持，包括平房监测心脏和呼吸功能，抬高四肢，并注意循环血容量和排尿情况。

在没有使用禁忌的情况下血管收缩药，可能有助于恢复血管张力和血压。

如果刚摄入，可考虑诱导呕吐或洗胃。健康志愿者服用氨氯地平后立即或者不超过两小时使用活性炭可显著减少氨氯地平的吸收，静脉给予葡萄糖酸钙可有助逆转钙离子通道阻滞的效应。

氯沙坦钾及其活性代谢物和氨氯地平均不可通过血液透析治疗去除。

## 【临床试验】

一项多中心、随机、双盲临床研究，共入组307例原发性轻、中度高血压患者，其中154例患者服用本品。研究结果显示，对于氯沙坦钾片（100mg）组单药治疗4周血压控制不佳的受试者，与继续采用氯沙坦钾片（100mg）单药治疗相比，氨氯地平氯沙坦钾片（II）能进一步降低坐位舒张压（sitDBP）6.10 mmHg和坐位收缩压（sitSBP）10.98mmHg，提高降压达标率（58.4% vs 28.1%）；优效性检验结果表明复方制剂组的降压作用优于单药组。在各个亚组中，氨氯地平氯沙坦钾片（II）组的降压作用均优于氯沙坦钾片（100mg）组。

一项多中心、随机、双盲临床研究，对612例原发性轻、中度高血压患者给予研究药物，其中408例患者服用氨氯地平氯沙坦钾片（I）和氨氯地平氯沙坦钾片（II），204例服用对照药。对于苯磺酸氨氯地平片（5mg）单药治疗4周血压控制不佳的受试者，较继续单药治疗，氨氯地平氯沙坦钾片（I）能进一步降低坐位舒张压1.90mmHg和坐位收缩压3.73mmHg，提高降压达标率（52.8% vs 38.4%）；氨氯地平氯沙坦钾片（II）能进一步降低坐位舒张压2.13mmHg和坐位收缩压4.35mmHg，提高降压达标率（49.0% vs 38.4%）。优效性检验结果表明复方制剂组的降压作用优于单药组。

一项开放、单臂、平行的24小时动态血压监测（ABPM）研究，共91例患者进入开放治疗，氨氯地平氯沙坦钾片（I）和氨氯地平氯沙坦钾片（II）治疗8周后，24小时ABPM的平均血压（SBP/DBP）较基线均有显著的降低，氨氯地平氯沙坦钾片（I）组测量值均值为128.00/82.23mmHg，较基线下降20.05/11.82mmHg，氨氯地平氯沙坦钾片（II）组测量值均值为131.38/85.65mmHg，较基线下降15.95/9.84mmHg；治疗4周的降压有效率为72.7%和71.7%，8周的有效率为81.8%和72.7%，表明具有较好的降压作用。ABPM分析得到血压谷峰比值基本大于50%，表明氨氯地平氯沙坦钾片（I）和氨氯地平氯沙坦钾片（II）能够在24小时内平稳降压，临床适用于每日一次用药。

## 【药理毒理】

药理作用

本品是由血管紧张素Ⅱ拮抗剂药氯沙坦钾和钙通道阻滞剂氨氯地平组成的复方制剂，协同降压。

毒理研究

遗传毒性：

氨氯地平：

基因和染色体水平检测未见遗传毒性。

氯沙坦钾：

氯沙坦钾的微生物突变试验、V-79哺乳动物细胞突变试验、体外碱洗脱试验和体内外染色体畸变试验结果均为阴性。氯沙坦钾活性代谢产物的微生物突变试验、体外碱洗脱试验和体外染色体畸变试验结果均为阴性。

生殖毒性：

氨氯地平：

雄性大鼠在交配前64天、雌性大鼠在交配前14天经口给予氨氯地平10mg/kg/天，相当于人最大推荐剂量的10倍，未见对生育力的明显影响。妊娠大鼠和兔经口给予马来酸氨氯地平10mg/kg/天（相当于人最大推荐剂量的10-20倍），未见对胎仔生长发育的明显影响。大鼠交配前14天至分娩经口给予氨氯地平10mg/kg/天，可见仔鼠出生数量降低（大约50%）及子宫内胎儿死亡率增加（大约5倍）；大鼠妊娠时间及分娩时间延长。

氯沙坦钾：

雄性大鼠经口给予氯沙坦钾剂量达150mg/kg/天，未见对生育力的明显影响。雌性大鼠给予氯沙坦钾，200/300mg/kg/天剂量组可见黄体数、着床数和C阶段的活胎数明显降低（p＜0.05），100mg/kg/天剂量组可见黄体数降低；但以上发现与药物的相关性尚不明确，因为在妊娠大鼠经口给予上述剂量的氯沙坦钾未见对着床、着床后丢失率以及分娩时窝存活动物数的明显影响。大鼠连续7天经口给予氯沙坦钾125mg/kg/天，氯沙坦及其活性代谢产物的系统暴露量（AUCs）分别约为人体最大推荐剂量（100mg/天）时暴露量的66倍和26倍。

氯沙坦钾对大鼠胎仔及新生大鼠有毒性，包括体重下降、生理和行为发育迟缓、死亡及肾毒性。除了低至10mg/kg/天剂量即可影响新生大鼠体重增长外，其它毒性反应均出现在大于25mg/kg/天（按体表面积计，约相当于人体最大推荐剂量的3倍）剂量组。以上毒性归因于妊娠晚期和哺乳期的药物暴露。大鼠妊娠晚期的胎仔血浆以及乳汁中均可检测到较高浓度的氯沙坦及其活性代谢产物。致癌性：

氨氯地平：

小鼠和大鼠经口给予氨氯地平0.5、1.25和2.5mg/kg/天，连续给药2年，未见致癌性。按mg/$m^2$计算，小鼠相当于人最大推荐剂量，大鼠为人最大推荐剂量的2倍。

氯沙坦钾：小鼠或大鼠分别给予最大耐受剂量的氯沙坦钾，小鼠连续给药92周剂量达200mg/kg/天，大鼠连续给药105周剂量达270mg/kg/天，未见致癌性。雌性大鼠给予氯沙坦钾270mg/kg/天，胰腺腺泡腺癌发生率轻微升高。小鼠和大鼠最高剂量时的氯沙坦和活性代谢产物系统暴露量，分别约为50kg体重成人100mg/天暴露量的30倍和15倍（小鼠）、160倍和90倍（大鼠）。

## 【药代动力学】

**氨氯地平/氯沙坦钾**

在一项中国健康受试者中开展的人体生物利用度比较研究中，受试者空腹口服氨氯地平氯沙坦钾片（II）或同时服用5mg苯磺酸氨氯地平片和100mg氯沙坦钾片后人体生物利用度相当，氨氯地平和氯沙坦钾的血浆浓度分别在约6和1小时内达峰。受试者餐后口服氨氯地平氯沙坦钾片（II）或同时服用5mg苯磺酸氨氯地平片和100mg氯沙坦钾片后受试制剂氯沙坦C$_{max}$与参比制剂相比偏低，但该差异不具有临床意义，氨氯地平和氯沙坦钾的血浆浓度分别在约6和4小时内达峰。

**氨氯地平**

给予口服苯磺酸氨氯地平治疗剂量后，6~12小时血药浓度达至高峰，绝对生物利用度约为64~90%，苯磺酸氨氯地平的生物利用度不受摄入食物的影响。

氨氯地平通过肝脏被广泛（约90%）代谢为无活性的代谢产物，其他10%以原药形式排出，60%的代谢物经尿液排出，体外研究表明，在高血压患者中，血浆蛋白结合率约为93%。其血浆清除率为双相性，终末消除半衰期约为30~50小时。连续每日给药7~8天后，氨氯地平的血药浓度达至稳态。

氨氯地平的药代动力学不受肾功能损害的影响。因此肾功能衰竭患者仍应接受常规初始剂量治疗。

老年患者以及肝功能不全的患者中，氨氯地平的药物清除率减慢，从而导致曲线下面积（AUC）增加约40-60%，因此可能需要选用较低的起始剂量。在中重度心衰患者中也观察到了相似的AUC增加。

**儿童患者**：在62名年龄6岁至17岁的儿童高血压患者中进行了1.25mg至20mg苯磺酸氨氯地平的治疗，体重校正后的药物清除率和分布容积与成年人相似。

**氯沙坦钾**

吸收：本品口服吸收良好，经首过代谢后形成羧酸型活性代谢物及其它无活性代谢物；生物利用度约为33%。氯沙坦及其活性代谢产物的血药浓度分别在1小时及3-4小时达到峰值。本品与食物同服时，氯沙坦的血浆浓度没有明显变化。

分布：氯沙坦及其活性代谢产物的血浆蛋白结合率≥99%，主要是与白蛋白结合。氯沙坦的分布容积为34升。在大鼠体内进行的研究显示氯沙坦几乎不能通过血脑屏障。

代谢：静脉注射或口服氯沙坦后，约14%的剂量会转化为活性代谢产物。经静脉注射或口服$^{14}$C标记的氯沙坦钾，循环血浆中的放射活性主要来自于氯沙坦及其活性代谢产物。试验中，约1%的个体仅有很少量的氯沙坦转化为活性代谢产物。

除活性代谢产物外，也有非活性代谢产物产生，包括丁基侧链羟化产生的两种主要代谢产物和少量的N-2葡萄糖苷酸四唑。

消除：氯沙坦及其活性代谢产物的血浆清除率分别为600mL/min和50mL/min。肾清除率分别为74mL/min和26mL/min。口服氯沙坦钾时，约4%的剂量以原形经尿液排泄，6%的剂量以活性代谢产物的形式经尿液排泄。口服氯沙坦钾达200mg时，氯沙坦及其活性代谢产物的药代动力学为线性。

口服给药后，氯沙坦及其活性代谢产物的血浆浓度呈多级指数下降，终末半衰期分别为2小时和6-9小时。每日一次给药100mg时，氯沙坦及其活性代谢产物在血浆中均无明显蓄积。

氯沙坦及其代谢产物经胆汁和尿液排泄。人口服$^{14}$C标记的氯沙坦时，35%的放射活性出现在尿中，58%出现在粪便中。对人静脉注射$^{14}$C标记的氯沙坦时，尿和粪便中的放射活性分别为43%和50%。

特殊人群：

老年

在老年高血压患者中，氯沙坦及其活性代谢物的血浆浓度与年轻高血压患者没有本质区别。

性别

在女性高血压患者中，氯沙坦的血浆水平高达男性高血压患者的两倍，而男性和女性的血浆活性代谢物水平没有差异。

酒精性肝硬化患者

在酒精导致的轻、中度肝硬化患者中，口服给药后，氯沙坦及其活性代谢物的血浆浓度分别比年轻男性志愿者高5和1.7倍。

肾功能不全

在肌酐清除率超过10mL/min的患者中，氯沙坦的血浆浓度没有变化。与肾功能正常的患者相比，透析患者的氯沙坦AUC大约升高2倍。

氯沙坦及其活性代谢物都不能通过血液透析去除。

儿科患者

氯沙坦的药代动力学已在50名高血压儿科患者（年龄>1个月至<16岁）中进行研究，每日氯沙坦口服剂量范围为0.54至0.77mg/kg氯沙坦（平均剂量）。

口服氯沙坦后，婴幼儿、学龄前儿童、学龄儿童和青少年的氯沙坦药代动力学参数大致相似。氯沙坦的活性代谢物在各个年龄段均可检测到。代谢产物的药代动力学参数在不同年龄组之间差异较大，学龄前儿童与青少年比较差异具有统计学意义。婴儿/幼儿暴露量相对较高。

## 【贮藏】

避光、密封，不超过30℃保存。

## 【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片+药品包装用铝箔包装。
7片/板，1板/盒；7片/板，2板/盒。

## 【有效期】

36个月

**【执行标准】** YBH00042022

**【批准文号】** 国药准字H20223046

## 【药品上市许可持有人】

名　　称：北京韩美药品有限公司
注册地址：北京市顺义区天竺空港工业区A区天柱西路10号

## 【生产企业】

企业名称：北京韩美药品有限公司
生产地址：北京市顺义区天竺空港工业区A区天柱西路10号
邮政编码：101312
联系方式：400-650-5676，800-810-1156
网　　址：http://www.bjhanmi.com.cn

5100001615

580mm

|  |  |  |  |
|---|---|---|---|
| 客户名称 | 北京韩美药品有限公司 | 产品名称 | 氨氯地平氯沙坦钾片（II）说明书ETC-001-正 |
| 颜色标准 | 黑 | 成品尺寸 | 170X580mm |
| 制作日期 | 2022.03.21 10点57分 | 版　　号 | 5100001615 |
| 纸张材质 | 60g丽印双胶 | 折叠尺寸 | 38X170mm |
| 制 作 人 | 吴洪梅 | 审 核 人 | 王丽田 |

天津市泽阳印务有限公司
TIANJIN ZEYANG PRINTING CO.,LTD.

|  |  |  |  |
|---|---|---|---|
| 客户名称 | 北京韩美药品有限公司 | 产品名称 | 氨氯地平氯沙坦钾片（II）说明书ETC-001-背 |
| 颜色标准 | 黑 | 成品尺寸 | 170X580mm |
| 制作日期 | 2022.03.21 10点57分 | 版　　号 | 5100001615 |
| 纸张材质 | 60g丽印双胶 | 折叠尺寸 | 38X170mm |
| 制 作 人 | 吴洪梅 | 审 核 人 | 王丽田 |

天津市泽阳印务有限公司
TIANJIN ZEYANG PRINTING CO.,LTD.