

肌梗死后患者使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂后的评价应始终包括肾功能评价。

高钾血症

同时服用钾补充剂、保钾利尿剂、含钾的盐替代品或其他能增加钾浓度的药物（肝素等）时，应慎用本品，且应密切监测钾浓度。

血管性水肿

缬沙坦治疗的患者有报告发生血管性水肿，包括喉和声门水肿，引起气道阻塞和/或面部、嘴唇、咽、和/或舌肿胀；其中一些患者曾使用其他药物（包括 ACE 抑制剂）时出现血管性水肿的历史。发生血管性水肿的患者应立即停用本品，且不得再次使用。

心力衰竭死后患者

一般情况下，严重充血性心衰（纽约心脏病学会（NYHA）病分期 III-IV 级）病人应慎用缬沙坦在內的钙离子通道阻滞剂。

在肾功能可能取决于肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的病人（例如重度充血性心衰患者）中，血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂治疗会有少尿和/或进行性氮质血症，罕见的情况下会出现急性肾功能衰竭和/或死亡。发生或加重肾功能衰竭后病人使用本品的评价应始终包括肾功能评价。

双联使用血管紧张素受体拮抗剂（ARBs）

双联使用血管紧张素受体拮抗剂（ARBs）（包括缬沙坦）与肾素-血管紧张素系统（RAS）的其他药物，例如血管紧张素转化酶抑制剂（ACEIs）或阿利吉仑时应非常慎重（见【药物相互作用】）。

急性心肌梗死患者

氨氯地平起始治疗或者增加氨氯地平剂量后可加重心绞痛和急性心肌梗死，尤其是严重阻塞性冠状动脉疾病病人。

主动脉瓣和二尖瓣狭窄，阻塞性心肌肥厚患者

与其他所有心血管药物一样，主动脉瓣或二尖瓣狭窄，或阻塞性心肌肥厚患者服用本品，应特别小心。

对驾驶和操作机械的影响

尚未进行药物对驾驶和使用机械能力影响的研究。考虑可能会出现偶见的头晕或疲劳等不良反应，驾驶和操作机械时应慎用。

妊娠期及哺乳期妇女用药

妊娠期 A

作为直接作用于肾素-血管紧张素-醛固酮（RAAS）的药物，准备妊娠的妇女应禁用本品。医疗机构专业人员应予以涉及作用于 RAAS 的药物时，应告诉育龄妇女妊娠期服用这些药物的可能危害。

妊娠期 B

作为直接作用于 RAAS 的药物，孕妇【禁忌】。禁用本品。鉴于血管紧张素 II 拮抗剂的作用机制，不能排除其对胎儿的危害。已经有报告表明：在妊娠第 2 个和第 3 个月时，子宫内给予血管紧张素转化酶抑制剂（作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统 RAAS 的一种特定类别的药物）会给发育中的胎儿带来损伤，或者导致胎儿死亡。此外，在回顾性资料中有在妊娠第 1 个 3 个月时使用血管紧张素转化酶抑制剂存在先天缺陷的潜在风险。已有不良反应中服用缬沙坦时，发生自然流产、羊水过少和新生儿肾功能不全的报告。与其它直接作用于 RAAS 的药物相似，妊娠期妇女不应使用本品【禁忌】。对于育龄妇女，医生在处方用于 RAAS 的药物时应告知其该类药物在妊娠期的潜在风险。如果用药期间发现怀孕，应立即停止用药。

没有关于孕妇使用氨氯地平的有效临床数据。氨氯地平动物研究显示当剂量为最大推荐剂量 10mg 的 8 倍时出现生殖毒性（见【药理毒理】）。对人的可能风险未知。

哺乳期 C

缬沙坦和/或氨氯地平是否经人乳汁排泄尚不明确。缬沙坦经泌乳大鼠的乳汁排泄。因此哺乳期妇女禁用本品。

生育力 D

尚无信息表明氨氯地平或缬沙坦影响人类生育力。大鼠研究未显示氨氯地平或缬沙坦对生育力有影响（见【药理毒理】）。

【儿童用药】

尚未确定本品在儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

在对照临床研究中，323（22.5%）接受本品治疗的高血压患者年龄≥65 岁，79（5.5%）患者年龄≥75 周。在对照临床本品在此患者人群中的有效性和安全性具有总体性，并不排除某些老年患者对药物更敏感。氨氯地平、苯磺酸氨氯地平片研究中，年龄在 65 岁及以上的受试者人数不足，不能确定他们的药物反应是否与年轻受试者有所不同。其他临床研究中没有发现老年患者和年轻患者之间有何不同。通常来说，需谨慎选择老年患者中用药的剂量，一般从最低剂量开始，老年患者的肝、肾和心脏功能降低的发生率较高，并经常伴有其他疾病或在接受其他药物治疗。氨氯地平在老年患者中的清除率降低，导致 AUC 升高 40~60%，因此老年患者使用氨氯平时，通常使用较低起始剂量 2.5mg/天开始治疗。

缬沙坦：在缬沙坦的对照临床研究中，1214（36.2%）人接受了缬沙坦治疗的高血压患者年龄在 65 周岁或以上，265（7.9%）患者年龄在 75 周岁或以上。在此患者人群中，没有观察到缬沙坦的有效性或安全性有总体差异，但并不排除某些老年个体药物更敏感。

【药物相互作用】

氨氯地平可以与噻嗪类利尿药、α-受体拮抗剂、β-受体拮抗剂、血管紧张素转换酶抑制剂、长效硝酸酯、舌下含服硝酸甘油、非甾体类抗炎药（NSAIDs）、抗真菌和口服降糖药物合用。

钙通道阻滞剂可干扰茶碱和类固醇的细胞色素 P450 依赖性代谢。由于目前没有获得氨氯地平与茶碱或类固醇在体内的或体外相互作用的数据，因此建议在开始用药时，定期监测茶碱或类固醇的血药浓度。对入血浆进行的体外研究表明，氨氯地平不会影响地高辛、苯妥英、查罗星、华法林和吗啡类药物的血浆蛋白结合率。

辛伐他汀：多剂量 10mg 氨氯地平 和 80mg 辛伐他汀合给与单独给予辛伐他汀相比和辛伐他汀的暴露升高 77%。建议氨氯地平给患者与辛伐他汀的剂量限制到每天 20mg。

CYP3A4 抑制剂：老年高血压患者每日给予 180mg 地尔硫卓和 5mg 氨氯地平使得氨氯地平的全身暴露升高 1.6 倍。但是，CYP3A4 的强抑制剂（例如阿莫罗唑、伊曲康唑、利托那韦）可能比地尔硫卓更能升高氨氯地平的血浆浓度。因此当氨氯地平与 CYP3A4 抑制剂合用时应谨慎。

CYP3A4 诱导剂：尚无关于 CYP3A4 诱导剂对氨氯地平定量影响的信息。当氨氯地平与 CYP3A4 诱导剂合用时应对患者进行密切监测。

特殊研究：其他活性物质对氨氯地平的影响

西咪替丁

氨氯地平与西咪替丁合用不改变氨氯地平的药代动力学。

西柚汁

由于西柚汁对 CYP3A4 的抑制作用，因此服药时饮用西柚汁将导致氨氯地平暴露量增加。然而，20 例健康志愿者的研究表明，单次口服 10mg 氨氯地平同时饮用 240ml 西柚汁，没有观察到对氨氯地平药代动力学的显著影响。

铝/镁（抗酸剂）

铝/镁抗酸剂与单剂量氨氯地平合用，对氨氯地平的药代动力学无显著影响。

西地那非

原发性高血压患者体内，单剂量西地那非（100mg）不会影响氨氯地平的药代动力学参数。氨氯地平与西地那非合用时，每种药物独立地发挥其自身的降压作用。

特殊研究：氨氯地平对其他活性物质的影响

阿托伐他汀

氨氯地平（10mg）多次给药合用阿托伐他汀（80mg），阿托伐他汀的稳态药代动力学参数无显著改变。

地高辛

健康志愿者研究结果表明，氨氯地平与地高辛合用，地高辛的血浆浓度和肾清除率无变化。

乙醇（酒精）

氨氯地平（10mg）单次和多次给药，对乙醇的药代动力学无显著影响。

华法林

氨氯地平与华法林合用，华法林对健康男性志愿者凝血酶原时间的影响无显著改变。

环孢素

药代药理学研究表明，氨氯地平对环孢素的药代动力学无显著影响。

缬沙坦

由于缬沙坦研究还未经过代谢，临床没有发现与诱导或抑制细胞色素 P450 系统的药物发生相互作用。虽然缬沙坦大部分与血浆蛋白结合，但是体外实验没有发现它在这一水平与其他血浆蛋白结合药物（如加氯芬酸、咪唑星、华法林）发生相互作用。

钾：与钾补充剂、含钾利尿药、含钾的盐替代品或其他能增加钾浓度的药物（肝素等）合用时，应慎用，且应密切监测钾浓度。

血管紧张素受体拮抗剂（ARBs）、血管紧张素转化酶抑制剂（ACEIs）或阿利吉仑双重阻断肾素-血管紧张素系统（RAS）；与单药治疗比较，联合使用 ARBs（包括缬沙坦）与作用于 RAS 的其他药物，会使低血压、高钾血症、肾功能异常的风险增加。当联合使用本品与其他影响 RAS 的药物，应当密切监测血压、肾功能和电解质（见【注意事项】）。

存在严重肾功能受损（GFR<30ml/min）的患者联合使用 ARBs（包括缬沙坦）或 ACEIs 与阿利吉仑（见【注意事项】）。

不适用于糖尿病患者合用 ARBs（包括缬沙坦）或 ACEIs 与阿利吉仑（见【禁忌】）。

包括选择性环氧合酶-2 抑制剂（COX-2 抑制剂）的非甾体抗炎药（NSAIDs）；

血管紧张素 II 受体拮抗剂与 NSAIDs 合用，可能削弱其抗高血压作用。而且，老年、体液容量减少（使用利尿剂治疗的患者）或肾功能损害患者合用血管紧张素 II 受体拮抗剂与 NSAIDs 药物治疗可能导致肾功能恶化风险增加。因此，缬沙坦治疗患者开始合用 NSAIDs 药物治疗时应监测患者肾功能情况。

锂剂：有报告显示联合使用锂剂与 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂，可引起可逆性血清锂浓度升高和锂中毒。因此，合并用药期间建议小心监测血清锂浓度水平。如果同时使用利尿剂，锂中毒的风险可能会随着本品的使用进一步增加。

转运蛋白：人肝脏组织进行的一项体外研究结果表明，缬沙坦是肝脏摄取性转运蛋白 OATP1B1 和肝脏外排性转运蛋白 MRP2 的底物。合用使用摄取性转运蛋白抑制剂（例如，利福平，环孢素）或者外排性转运蛋白抑制剂（例如，利托那韦）可能会增加缬沙坦的全身暴露量。

【药理毒理】

目前尚未获得服用本品过量事件。缬沙坦过量的主要症状可能是低血压伴头晕。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中心血管支持治疗，包括密切监测心脏和呼吸系统功能、抬高四肢，并注意循环体容量和尿量。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果也是有益的。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持续的全身低血压，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，包括频繁监测心脏和呼吸功能。抬高四肢并注意循环容量和排尿情况。在没有使用禁忌症的情况下，血管收缩药可能有助于恢复血管张力和血压。

在服用过量期间，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。静脉输注葡萄糖酸钙可有助于逆转钙通道阻滞剂的作用。缬沙坦和氨氯地平均可通过血液透析进行治疗。

【药理毒理】

本品包括缬沙坦和氨氯地平两种降压活性成份，这两种成份在控制血压方面作用机制互补；氨氯地平属于

钙通道阻滞剂类药物，缬沙坦属于血管紧张素 II 受体拮抗剂类药物。两种成份合用的降压效果优于其中任

成份单药治疗。

临床前安全性信息

临床前毒理学沙坦

在数个动物物种中进行的各种氨氯地平/缬沙坦临床前安全性研究没有影响人类使用治疗剂量氨氯地平/缬沙坦的不良影响。用固定剂量的复方制剂在大鼠和猴猴中进行持续 13 周的药物研究，并在大鼠中进行对胚胎毒性的研究。

一项为期 13 周的口服大鼠口服性研究结果表明，给予雄性大鼠≥348mg/kg 天的剂量以及给予雌性大鼠≥7.5102mg/kg 天的剂量后，出现氨氯地平/缬沙坦相关性胃溃疡反应。针对猴猴进行的为期 13 周的研究中，尽管在高剂量组中观察到大肠炎症（≤5.80mg/kg 天的剂量下未发现），但在给予任何剂量的组中均未观察到腺炎反应。本品临床前试验结果表明，复方制剂与各成份单药治疗相比，其胃肠不良反应的发生率并未升高。

大鼠口服给胎鼠-胎儿发育研究中，给予剂量水平 5.80mg/kg/天氨氯地平、缬沙坦、10.160mg/kg 氨氯地平、缬沙坦和 20.320mg/kg 氨氯地平；缬沙坦，高剂量复方用药组与治疗有关的母体和胎儿影响（发育延迟和改变，同时有显著的母体毒性）。胚胎-胎鼠影响未观察到不良作用水平（NOAEL）为 10.160mg/kg 氨氯地平；缬沙坦。这些剂量分别是 MRHD 用药患者（10.320mg/60kg）全身暴露的 4.3 倍和 2.7 倍。

氨氯地平；缬沙坦复方药物没有检测到致突变性，致畸性，对生育行为的影响或者致癌性，因为没有证据表明这两种药物之间存在相互作用。

氨氯地平

氨氯地平有充分的临床和非临床安全性数据，致畸性研究、致突变研究没有观察到相关发现。

致畸性

按每日剂量 0.5、1.25 和 2.5mg/kg 将氨氯地平加到食物中，大鼠和小鼠连续服用两年，没有发现任何致畸迹象。最高剂量（以 mg/m² 为单位，小鼠与临床最大推荐剂量 10mg 相似，但大鼠是其两倍）接近小鼠的最大耐受剂量，但不是大鼠的最大耐受剂量。

致突变性

致突变性研究表明，在基因和染色体水平上没有出现药物相关性影响。

对生育能力的影响

大鼠剂量最高达 10mg/kg 天的氨氯地平（交配前雌性给药 64 天，雄性给药 14 天）对生育力没有影响，该剂量为体重为 50kg 的患者最大口服推荐剂量的 8 倍（以 mg/m² 计）。怀孕的大鼠和家兔在各自的主要器官发生阶段口服给药剂量最高达 10mg 氨氯地平/kg/天氨氯地平/马来酸盐没有发现致畸性或胚胎/胎毒性，但是分娩数显著降低（约 50%），宫内死亡数量显著升高（约 5 倍）。该剂量下氨氯地平延长大鼠妊娠期和时间。

分别对氨氯地平的致突变性、致畸性、和生殖行为影响，以及致畸性进行检测，结果均为阴性。

缬沙坦

基于缬沙坦的安全药理学、遗传毒性、致畸性和对生育影响的临床前研究显示，没有发现对人类有特别的危害。

安全药理学和长期毒性：在数个动物物种中进行的各种临床前安全性研究没有影响人类使用治疗剂量缬沙坦的不良影响。临床前安全性研究中，高剂量缬沙坦（200~600mg/kg 体重/天）造成大鼠红细胞参数降低（红细胞、血红蛋白、红细胞压积）以及肾血流动力学变化（雌性大鼠尿尿素氮显著升高，以及肾小管增生和肾髓质细胞增多）。大鼠试验中的这些剂量（200 和 600mg/kg 天）分别是最大口服推荐剂量（以 mg/m² 计）的约 6 倍和 18 倍（计算时假定体重 60kg 的患者口服剂量为 320mg/天）。被使用类似剂量出现类似变化，不过情况更严重，特别是肾脏变化发展成肾病，包括血尿素氮和肌酐升高。在这两种动物中还发现了肾小管旁细胞增生。所有变化均是由缬沙坦的药理学作用引起，导致低血压时延长，特别是在猴猴中。人用药剂量的缬沙坦与肾小球旁细胞增生没有相关性。

生殖毒性：口服剂量最高达到 200mg/kg 天，缬沙坦对大鼠和雌性大鼠的生育能力没有不良影响。小鼠、大鼠和家兔的胚胎-胎儿发育研究（II 期）中，大鼠给予≥600mg/kg 天缬沙坦观察到胎儿毒性和母体毒性，家兔中观察到胎儿和母体毒性的剂量≥10mg/kg/天。在围产期和出生后发育毒性（III 期）研究中，在孕晚期和哺乳期间大鼠子代给予 600mg/kg 天药物发现存活率降低，发育有延迟。

致畸性：在妊娠标准值的体外和体内遗传毒性研究中，缬沙坦在基因水平和染色体水平上均没有潜在的致畸观察到致畸性。

【药代动力学】

线性

缬沙坦和氨氯地平均呈线性药代动力学。

氨氯地平

吸收

单剂量口服治疗剂量的氨氯地平，氨氯地平的血浆浓度在 6~12 小时内达峰。绝对生物利用度为 64%~80%。食物不影响氨氯地平的生物利用度。

分布

血浆蛋白结合率为 21Lkg。氨氯地平的体外研究表明，约 97.5% 的循环药物与高血压患者的血浆蛋白结合。

生物转化

氨氯地平在肝中广泛（约 90%）代谢为无活性的物质。

排泄

氨氯地平按两相方式从血浆中清除，末端清除半衰期约为 30~50 小时。连续服用 7~8 天后，达到稳态血浆浓度。10% 的氨氯地平原形和 60% 的氨氯地平代谢物经尿液排泄。

缬沙坦

吸收

单剂量口服缬沙坦后，吸收迅速，但吸收量在较大范围内波动。缬沙坦的平均绝对生物利用度为 23%（范围为 2.3~27）。在研究剂量范围内，缬沙坦的药代动力学呈线性。每日一次口服时，缬沙坦几乎没有蓄积。男性和女性的血药浓度相似。

食物使缬沙坦的药曲线下面积（AUC）减少 48%，C_{max} 降低 59%。但是，从给药后 8 小时起，进食和空腹状态下的血药浓度相似。AUC 和 C_{max} 降低，不会导致治疗作用出现临床显著性降低，因此，可以在进食或空腹状态下服用缬沙坦。

分布

缬沙坦与血浆蛋白的高度结合率（94~97%），主要与血清白蛋白结合。在 1 周内达稳态。稳态分布容积约为 17 升，与肝血流量（约为 30L/h）相似，血浆清除率相对较低（约为 2L/h）。

清除

缬沙坦呈多指数衰减药代动力学（初期，α 半衰期<1h；终末，β 半衰期约为 9h）。

吸收的缬沙坦主要以原型排泄，约 70% 经粪便排泄，30% 经尿液排泄。

缬沙坦/氨氯地平

口服缬沙坦氨氯地平片后，缬沙坦和氨氯地平的血浆浓度分别在 3 和 6~8 小时内达峰。本品的吸收速度和程度与单独服用缬沙坦片和氨氯地平片时的生物利用度相当。

特殊人群

儿童

尚无获得儿童群体的药代动力学数据。

老年患者

年轻患者和老年患者服用氨氯地平的血浆浓度达峰时间相似。老年患者的氨氯地平清除率有降低的趋势，导致 AUC 升高，清除半衰期延长。与年轻患者相比，老年患者服用缬沙坦的系统暴露略有升高，但未显示任何临床意义。

肾功能损伤

肾功能损伤不会显著影响氨氯地平的药代动力学。不同程度的肾损伤患者，肾功能（以肌酐清除率计）与缬沙坦暴露量（以 AUC 计）之间没有明显的相关性。所以，轻度肾功能损伤患者可以按照常规剂量接受治疗。

目前尚无重度肾功能损伤（肌酐清除率<10ml/min）患者的用药数据。重度肾损伤患者应慎用。

肝功能损伤

氨氯地平经肝脏广泛代谢，肝功能损伤的患者，氨氯地平的清除率降低，导致 AUC 约升高 40~60%。缬沙坦主要通过肾脏排泄，轻度肾功能损伤患者的缬沙坦暴露量（以 AUC 计）平均为健康志愿者（年龄、性别和体重匹配）的两倍。肝损伤患者或胆道阻塞性疾病患者应慎用本品。

【贮藏】

密封，30℃以下保存。

【包装】铝塑泡罩包装，10 片/板×1 板/盒；10 片/板×2 板/盒；10 片/板×3 板/盒。

【有效期】

24 个月

【执行标准】YBH10682023

【批准文号】国药准字 H20233955

【药品上市许可持有人】

企业名称：福建东瑞制药有限公司

注册地址：福建省莆田市荔城区西天尾镇荔涵西大道 1399 号

邮政编码：351131

联系方式：0594-2883952

传真：0594-2888068

网址：http://www.fj-dawnrays.com

【生产企业】

企业名称：福建东瑞制药有限公司

生产地址：福建省莆田市荔城区西天尾镇荔涵西大道 1399 号

邮政编码：351131

联系方式：0594-2883952

传真：0594-2888068

网址：http://www.fj-dawnrays.com