

核准日期：2006 年 06 月 23 日
修改日期：2007 年 05 月 26 日
2009 年 07 月 28 日
2011 年 12 月 29 日
2013 年 08 月 15 日
2014 年 04 月 28 日
2015 年 01 月 14 日
2015 年 01 月 23 日
2023 年 03 月 20 日

替米沙坦片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

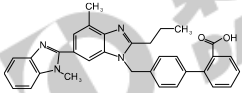
警示语：避免在妊娠妇女中使用。直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物，可能会造成发育期胚胎损害甚至死亡。当发现妊娠时，应当立即停用替米沙坦片。

【药品名称】

通用名称：替米沙坦片
商品名称：安内强®
英文名称：Telmisartan Tablets
汉语拼音：Timishatan Pian

【成份】

本品主要成份：替米沙坦。化学名称：4'-[(1, 4'-二甲基-2'-丙基 [2, 6'-二-1H-苯并咪唑]-1'-基) -甲基]-1, 1'-二联苯基]-2-羧酸。
化学结构式：



分子式：C₂₃H₂₈N₂O₂

分子量：514.63

【性状】本品为白色或类白色片。

【适应症】

高血压

用于成年人原发性高血压的治疗。

降低心血管风险

本品适用于年龄 55 岁及以上，存在发生严重心血管事件高风险且不能接受血管紧张素转换酶（ACE）抑制剂治疗的患者，以降低其发生心肌梗死、卒中或心血管疾病导致死亡的风险。

心血管事件的高风险包括冠状动脉疾病、外周动脉疾病、卒中、一过性脑缺血发作或有终末器官损害证据的高危 2 型糖尿病患者（胰岛素依赖或非胰岛素依赖）病史。替米沙坦还可以与其他必要的治疗同时使用（例如降压药物、抗血小板药物或降脂药）。

不推荐与替米沙坦与 ACE 抑制剂同时使用。

【规格】40mg

【用法用量】本品在餐时或餐后服用均可。

治疗原发性高血压：

一个体化给药。常用初始剂量为每次 40mg，每日一次。在 20-80mg 的剂量范围内，替米沙坦的降压疗效与剂量有关。若用药后未达到理想血压可加大剂量，最大剂量为 80mg，每日一次。

本品可与噻嗪类利尿药如氢氯噻嗪合用，此类利尿药与本品有协同降压作用。因替米沙坦通常在开始治疗后四至八周才能发挥最大降压疗效，因此若考虑增加药物剂量时，应以此予以考虑。

降低心血管风险：

推荐剂量为 80mg，每日一次。剂量低于 80mg 的替米沙坦是否能有效降低心血管病率和病死率的风险目前尚不明确。

当开始服用替米沙坦片以降低心血管风险时，建议密切监测血压，并在必要时适当调整降压药物。

特殊人群

肾功能受损的患者

轻或中度肾功能受损的患者，服用本品不需调整剂量。肾功能损害患者使用本品时应定期监测血压及血肌酐。本品在严重肾功能受损或终末期透析患者中的经验有限。在近期肾移植患者中没有替米沙坦的使用经验。

肝功能受损的患者

替米沙坦主要通过胆汁排泄，有胆道梗阻性疾病或肝功能不全的患者对本品的清除率降低。因此，本品不得用于胆汁淤积、胆道阻塞性疾病或严重肝功能障碍的患者。轻或中度肝功能受损的患者，本品每日用量不应超过 40mg。用于轻、中度肝功能不全患者应谨慎，在这类患者中应当以小剂量开始本品治疗，缓慢调整剂量。

【不良反应】

安慰剂对照的高血压治疗临床研究表明替米沙坦的不良事件总发生率为 41.4%，安慰剂为 43.9%，二者类似。这些不良反应呈非剂量依赖性，与患者性别、年龄和种族无关。替米沙坦在临床试验中用于降低心血管病率的安生性数据与用于降压治疗的患者中一致。

下列药物不良反应来自进行降压治疗患者的对照临床研究和上市后报告的累计数据。列表还考虑了 21,642 例患者的长期临床研究关于严重不良事件和导致停药的不良事件的报道，这些患者采用替米沙坦进行降低心血管病率的长期治疗长达 6 年。

根据发生率对于不良反应的定义如下：十分常见（≥1/10）；常见（≥1/100 到<1/10）；偶见（≥1/1000 到<1/100）；罕见（≥1/10000 到<1/1000）；十分罕见（<1/10000）；不明确（基于现有数据无法评估）。在每个频率组内，不良反应是按照严重程度度的降序列出的。

感染：

偶见：上呼吸道感染包括咽炎及鼻窦炎，泌尿道感染，包括膀胱炎
不明确：包括致死性结膜炎的败血症¹

血液和淋巴系统疾病：

偶见：贫血

罕见：血小板减少症

不明确：嗜酸性粒细胞增多症

免疫系统疾病：

罕见：过敏

不明确：过敏反应

代谢与营养系统疾病：

偶见：高钾血症

罕见：低血糖（见于糖尿病患者）

精神疾病：

偶见：抑郁，失眠

罕见：焦虑

神经系统疾病：

偶见：昏厥

眼部疾病：

罕见：视觉障碍

耳部和迷路疾病：

偶见：昏厥

心血管系统改变：

偶见：心动过缓

罕见：心动过速

血管系统疾病：

偶见：低血压，体位性低血压

呼吸系统，胸部和纵膈疾病：

偶见：呼吸困难

胃肠道疾病：

常见：腹痛、腹泻、消化不良，胀气，呕吐

偶见：口干、胃部不适

肝胆系统疾病：

罕见：肝功能异常/肝脏疾病³

皮肤和皮下组织疾病：

偶见：多汗症，瘙痒，皮疹

罕见：红斑，血管源性水肿（伴有致命性结果），药疹，中毒性皮疹，

湿疹

不明确：风疹

肌肉骨骼和结缔组织疾病：

偶见：关节炎、背痛（如，坐骨神经痛）、肌肉痉挛

罕见：关节痛、肢端疼痛（腿部疼痛）

不明确：肌腱疼痛（肌腱炎症状）

肾脏和泌尿系统疾病：

偶见：肾功能损伤，包括急性肾功能衰竭

一般性疾病和给药部位：

偶见：胸痛，乏力（虚弱）

罕见：流感样症状

实验室检查：

偶见：血肌酐升高

罕见：尿酸升高，肝酶升高，肌酐磷酸酶升高，血红蛋白降低

¹ 在 PROFESS 研究中替米沙坦与安慰剂相比败血症的发生率有所增加。这可能是偶然的结果，也可能与目前不明确的机制有关（见【药理毒理】）。

² 在血压已经得到控制并且标准治疗基础上接受替米沙坦降低心血管病率的患者中报道为“常见”。

³ 大部分肝功能障碍异常/肝脏疾病的事件源于替米沙坦在日本上市后的应用经验，日本患者可能更容易发生该类事件。

本品用于降低心血管风险的 TRANSCEND 研究（N=5926，随访时间为 4 年 8 个月）中，替米沙坦组中有 8.4% 因为不良事件停药，在安慰剂组中为 7.6%。替米沙坦组中发生率比安慰剂组高 1% 的唯一严重不良事件是间歇性跛行（7%vs.6%）和皮肤溃疡（3%vs.2%）。

上市后最经常自发报告的事件包括：头痛、头晕、乏力、咳嗽、恶心、疲劳、虚弱、水肿、面部水肿、下肢水肿、血管神经性水肿、荨麻疹、过敏、出汗增加、红斑、胸痛、房颤、充血性心力衰竭、心肌梗死、血压升高、高血压加重、低血压（包括体位性低血压）、高钾血症、晕厥、消化不良、腹泻、疼痛、尿路感染、勃起障碍、背痛、腹痛、肌肉痉挛（包括小腿痉挛）、肌肉痛、心跳过速、嗜酸性粒细胞增生、血小板减少、尿酸升高、肝功能异常或肝脏疾病、包括急性肾功能衰竭的肾脏损伤、贫血、CPK 升高、过敏反应和肌腱疼痛（包括肌腱炎、肌腱断裂）。在采用包括本品在内的血管紧张素 II 受体抑制剂治疗的患者曾报道过过少的横纹肌溶解。

【禁忌】

● 对本品活性成分或任何辅料成份过敏者；

● 中、晚期妊娠（妊娠的中间三个月和最后三个月期间）及哺乳妇女；

● 胆道梗阻性疾病、胆汁淤积者；

● 严重肝功能受损患者

● 严重肾功能受损患者（肌酐清除率 <30ml/min）。

【注意事项】

1、胎儿或新生儿的患病率和病死率

直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物应用于妊娠妇女时可能导致胚胎或新生儿患病和死亡。全球范围内关于服用血管紧张素转化酶抑制剂的患者的文献中已经报道了多项这类的数据。当发现妊娠时，应立即停用本品。

在妊娠的中间三个月及最后三个月时应用直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物会导致胚胎和新生儿损伤，包括低血压、新生儿颅骨发育不良、无尿、可逆性或不可逆性肾衰竭以及死亡。还关于羊水过少的报道，可能是由于胚胎肾功能降低所致。在这种情况下羊水过少会导致胚胎肢体挛缩、颅脑畸形和肺发育不良。另外还有早产、宫内发育迟缓及动脉导管未闭，尚不明确这些情况的发生是否与药物暴露有关。

仅限于妊娠最初三个月之内的宫内药物暴露的患者未出现这些不良反应。应当对胚胎和胎儿暴露于血管紧张素 II 受体拮抗剂的妊娠最初 3 个月患者告知，大部分胎儿毒性的报道与妊娠中晚期药物暴露有关。此外，如果患者已经妊娠但在考虑妊娠时，应当让患者立即停用本品。

罕见情况下（可能低于千分之一次妊娠）会出现没有血管紧张素 II 受体拮抗剂替代治疗。在这些罕见情况下，应当向妊娠患者告知药物对其胎儿的潜在危害，同时应当进行连续超声检查以评估羊膜腔内环境。

如果根据羊水过少，应当停用本品，除非对于妊娠患者而言是抢救生命的药物。根据妊娠周数可以进行子宫收缩测试（CST）、无应激测试（NST）或生物物理分析（BPP）。但患者和医生应当知道只有当胎儿受到不可逆损伤之后才可能出现羊水过少。

对于有子宫内血管紧张素 II 受体拮抗剂暴露史的婴儿应当密切观察低血压、少尿和脱水情况。如果出现少尿，应当直接进行液体和肾脏灌注的支持。可能需要血液置换或透析以逆转低血压和（或）肾功能不全的替代治疗。

2、用于“降低心血管风险”适应症时，首先考虑使用 ACE 抑制剂

替米沙坦降低心血管风险的相关临床试验（ONTARGET 研究）结果并不能排除该药与 ACE 抑制剂相比可能未能保留 ACE 抑制剂有益的作用。因此，对于该适应症人群，首先考虑使用 ACE 抑制剂，如因咳嗽不良反应而停药时，考虑在咳嗽缓解后重新尝试使用 ACE 抑制剂。

3、低血压

在肾素-血管紧张素系统激活的患者中，例如容量或钠衰竭的患者中（例如直接受大剂量利尿剂治疗、脱水、心力衰竭、心力衰竭或心力衰竭不足或低血压水平过低），服用替米沙坦，特别是初次服用时，可能导致有症状的低血压。因此，在使用本品之前，应先纠正血钠及容量水平，或在密切医学观察下降低治疗剂量。

如果出现低血压，应当使患者处于平卧位，如果需要的，话可以静脉输入生理盐水¹。一过性的低血压反应不是进一步治疗的禁忌，血压稳定后通常可以继续治疗。

4、高钾血症

在进行肾素-血管紧张素受体拮抗剂（ARB）治疗的患者可能出现高钾血症，尤其是有进行性肾功能损伤、心衰、正在接受肾替代治疗的患者或者正在采用补钾治疗、保钾利尿剂、含钾的盐替代物或其他可能增加血钾浓度的药物进行治疗的患者。对于此类存在高钾血症风险的患者，应在本品应用期间严密监测血清钾水平，以及及时发现可能存在的电解质紊乱。

在老年人、肾功能不全、糖尿病患者，同时使用其他会增加钾的水平的药物和有合并症的患者中，高钾血症可能是致命的。

在考虑同时使用影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物之前，应充分评估安全风险比。

高钾血症的主要危险因素包括：

- 糖尿病、肾功能不全、年龄（>70 岁）

- 一个或多个的影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的其他药物和/或钾补充剂联合使用。药物及可能导致高钾血症的药物类别，含钾的盐替代品、保钾利尿剂、血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、非甾体类抗炎药（NSAIDs，包括选择性 COX-2 抑制剂）、利尿剂、免疫抑制剂（环孢素或他克莫司）、甲氧苄啶。

- 并发的事件，特别是在脱水、急性心力功能失代偿、代谢性酸中毒、肾功能恶化。突然恶化的肾脏状况（例如感染性疾病）、细胞溶解（例如急性肢体缺血、横纹肌溶解症、扩大创伤）。

5、肝功能受损

替米沙坦主要通过胆汁排泄，有胆道梗阻性疾病或肝功能不全的患者对本品的清除率可能会降低。因此，本品不得用于胆汁淤积、胆道阻塞性疾病或严重肝功能障碍的患者。应慎用于轻度肝功能不全患者，在这类患者中应当以小剂量开始替米沙坦治疗，同时缓慢调整治疗剂量。

6、肾功能受损和肾移植患者

开始肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂的治疗之后，敏感患者的肾功能可能会发生改变。在肾功能主要依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统活动的患者中（例如严重充血性心力衰竭或肾功能障碍的患者），采用血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂进行治疗会导致少尿和（或）进行性氮质血症，罕见情况下会出现急性肾衰竭和（或）死亡²。替米沙坦也报道有类似结果。

ACE 抑制剂在单侧或双侧肾动脉狭窄患者的研究中，观察到血清肌酐或血尿素氮水平升高。在单侧或双侧肾动脉狭窄的患者中没有长期使用替米沙坦的情况，但预计其结果与 ACE 抑制剂治疗的结果类似。

肾功能损害患者使用本品时建议定期监测血压及血肌酐水平。

在近期肾移植患者中没有替米沙坦的使用经验。

7、双重阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统

有报道，开始肾素-血管紧张素-醛固酮系统治疗之后，肾功能会出现

现改变（包括急性肾功能衰竭）。双重阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统（例如联合使用 ACE 抑制剂和/或直接肾素抑制剂阿利吉仑与血管紧张素 II 受体抑制剂）应当密切监测肾功能。

ONTARGET 研究入选了 25,620 名年龄≥55 岁且有动脉粥样硬化疾病或有终末器官损害的糖尿病患者。将这些患者随机分为单用普米沙坦、单用雷米普利或两种药物联合治疗组，随访中位数为 56 个月。接受普米沙坦和雷米普利联合治疗的患者与单药治疗相比没有获得额外的获益，但与单独接受普米沙坦或雷米普利治疗组相比出现肾功能不全（例如急性肾功能衰竭）的发生率增加。不推荐联合使用普米沙坦和雷米普利。

8、激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统的其他情况
对于血管张力和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或隐匿性肾病，包括肾动脉狭窄），应用抑制该系统的药物（如普米沙坦）可引起急性低血压、高氨质血症、少尿或罕见的急性肾功能衰竭。

9、肾血管性高血压

双侧肾动脉狭窄或仅有单侧肾脏的肾动脉发生狭窄的患者使用抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物会增加严重低血压及肾功能不全的风险。没有单侧或双侧肾动脉狭窄的患者长期使用普米沙坦的经验。

10、原发性醛固酮增多症

原发性醛固酮增多症的患者通常对通过抑制肾素-血管紧张素系统起效的降压药物没有反应。因此不推荐使用普米沙坦。

11、主动脉瓣及二尖瓣狭窄、肥厚型梗阻性心脏病

与使用其他血管扩张剂相同，在有主动脉瓣和二尖瓣狭窄或肥厚型梗阻性心脏病的患者中应慎用。

12、对驾驶和操作机械的能力的影响

尚未进行普米沙坦对驾驶和操作机器能力影响的研究。但是，在驾驶交通工具或使用操作机械时，须注意降压治疗过程中可能偶尔会出现头晕和嗜睡。

13、种族差异

普米沙坦在经肾素转换酶抑制剂一致，普米沙坦与其它血管紧张素 II 受体拮抗剂对黑色人种的降压作用较其他非黑色人种差，可能是因为黑色人种的高血压患者更多为低肾素状态。

14、糖尿病患者

糖尿病患者有额外心血管危险因素的患者，如糖尿病伴冠状动脉疾病（CAD）的患者，使用血管紧张素受体拮抗剂或 ACE 抑制剂等降压药，可能增加致死性心肌梗死和心血管疾病复发死亡的风险。糖尿病合并 CAD 患者可能因无症状而未诊断 CAD。因此，糖尿病患者在使用本品前，应经过适当的诊断评估，如运动负荷试验等，以发现是否有 CAD，并进行相应的治疗。

15、其他

与其它降压药相同，缺血性心脏病或缺血性心血管病患者过度降压可能导致心肌梗死或脑卒中。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期妇女：

不推荐在妊娠最初三个月使用血管紧张素 II 受体拮抗剂（见【注意事项】）。妊娠中期三个月及最后三个月禁止使用血管紧张素 II 受体拮抗剂（见【禁忌】和【注意事项】）。

普米沙坦在妊娠妇女中的使用没有足够数据。动物研究表明普米沙坦有生殖毒性（见【药理毒理】）。在妊娠最初三个月暴露于血管紧张素转化酶抑制剂之后的致畸风险目前还没有确切结论，但不能除外其风险有大幅度增加。虽然有关血管紧张素 II 受体拮抗剂的风险没有流行病学对照数据，但该类药物存在有类似风险。除非继续证明在血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗是必需的，否则，计划妊娠的患者应当改用在妊娠中有确切使用安全性证据的降压药替代治疗。明确诊断妊娠之后应当立即停用血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗，应尽可能开始替代治疗。

在妊娠中期三个月和最后三个月暴露于血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗会导致人胎儿永久性（肾功能下降，羊水过多，头颅钙化延迟）和新生儿治疗性（肾衰竭，低血压，高钾血症）（见【药理毒理】）。如果从妊娠中期三个月开始采用了血管紧张素 II 受体拮抗剂治疗，建议对肾功能缺陷胎儿头颈进行超声检查。在母亲已经服用过血管紧张素 II 受体拮抗剂的新生儿中，应当密切观察有无低血压。（见【禁忌】和【注意事项】）。

哺乳期使用：

动物试验研究表明普米沙坦可出现在哺乳的大鼠乳汁中。目前还不清楚普米沙坦是否通过乳汁类汁排泄，没有在哺乳期使用普米沙坦的相关信息，考虑到母乳喂养有潜在的副作用，哺乳期妇女不推荐使用普米沙坦。

【儿童用药】

目前尚缺乏 18 岁以下的儿童和青少年应用本品的安全性和有效性证据，故不推荐 18 岁以下儿童和青少年使用本品。

【老年用药】

老年人通常无需调整剂量。

高血压临床研究中所有接受普米沙坦治疗的患者，有 551 名（19%）年龄在 65-74 岁之间，130 名(4%)年龄在 75 岁或以上。这些患者与年轻的患者相比，有效性和安全性不存在总体差异，而且其他报道的临床经验也没有发现老年患者和年轻患者对药物反应存在差异，但不能排除部分老年患者的敏感性更高。

降低心血管风险研究（ONTARGET）中，接受普米沙坦治疗的所有患者中，年龄为≥65-75 岁的患者所占百分比为 42%，年龄≥75 岁患者占 15%。这些患者与更年轻的患者相比，有效性和安全性不存在总体差异，而且其他报道的临床经验也没有发现老年患者和年轻患者对药物反应存在差异，但不能排除部分老年患者的敏感性更高。

【药物相互作用】

已有临床中作了相互作用的研

与其它用于治疗肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物相同，普米沙坦可能引起高钾血症（见【注意事项】）。当与其他也能引起高钾血症的药物（含有钾的盐替代品、保钾利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、非甾体抗炎药（NSAIDs）包括选择性 COX-2 抑制剂）、肝素、免疫抑制剂（环孢素或他克莫司）和甲氧氟烷联合治疗时会增加这种风险。

不推荐同时使用：

保钾利尿剂或钾补充剂。

包括普米沙坦在内的血管紧张素 II 受体拮抗剂能减少利尿导致的钾的损失。保钾利尿剂如螺内酯、依普利酮、氨苯噻啉或阿米洛利、钾补充剂或含有钾的盐替代品可能导致血钾显著升高。如果伴随使用是由于有明确记载的低钾血症，则应谨慎使用，并密切监测血钾的水平。

锂盐：

当锂盐与血管紧张素转换酶抑制剂或包括普米沙坦在内的血管紧张素 II 受体拮抗剂同时服用时，有报道显示，血清锂的浓度和毒性会出现可逆性的升高，因此，如果必需联合使用，建议仔细监测锂血水平。

ACE 抑制剂：

雷米普利：普米沙坦 80mg 每日一次和雷米普利 10mg 每日一次联合使用，在健康受试者中会使得雷米普利的稳态 C_{max} 和 AUC 分别增加 2.3 倍和 2.1 倍，使得雷米普利的稳态 C_{max} 和 AUC 分别增加 2.4 倍和 1.5 倍。与此相反，普米沙坦的 C_{max} 和 AUC 分别减少了 31%和 16%。当普米沙坦与雷米普利联合使用时，由于联合用药可能增加的药效学效应以及存在普米沙坦时雷米普利和雷米普利剂的暴露量增加，可能会出现更强。不推荐联合使用普米沙坦和雷米普利。

要求慎用的联合用药：

非甾体抗炎药：

非甾体抗炎药（如，抗炎症剂的乙酰水杨酸，COX-2 抑制剂和非选择性非甾体抗炎药）可能会降低血管紧张素 II 受体拮抗剂的降压效果。在一些有肾功能损害的患者（如脱水的患者或有肾功能损害的老患者）中，血管紧张素 II 受体拮抗剂和抑制环氧合酶的药物的联合使用可能会导致进一步的肾功能恶化，包括可能恶化的急性肾衰，通常是可逆的。因此，联合用药应当谨慎，尤其是在老年人中。患者应当充分补充血容量，在联合治疗开始时及之后定期监测肾功能和血钾。

利尿剂（噻嗪类或髓袢利尿剂）：

应用本品前如采用大剂量利尿剂（如髓袢利尿剂呋塞米和噻嗪类药物氢氯噻嗪）的治疗，可能会导致血容量的减少，此时开始使用普米沙坦治疗时存在低血压的风险。

必须考虑到合并用药：

其他降压药：

与其它降压药联合使用可以使普米沙坦的降压的效果增加。

根据其药理特性，可以预计以下的药物可能增强包括普米沙坦在内的所有降压药物的降压作用：巴氯芬、阿米斯丁。此外，酒精，巴比妥类、麻

醉剂或抑制药物可能会加剧体位性低血压。

地高辛：普米沙坦与地高辛联合使用，地高辛血浆峰浓度中位数增加（49%），同时谷浓度也有所增加（20%）。因此在开始、调整和停止普米沙坦治疗时应监测地高辛浓度，以保持地高辛的浓度在治疗范围之内。

皮质类固醇类（全身途径）：

降低降压效果。

其他药物：

与普米沙坦联合使用不会导致下列药物出现有临床显著的相互作用：对乙酰氨基酚，氨氯地平，格列本脲，辛伐他汀，氢氯噻嗪，华法林或布洛芬。普米沙坦不通过细胞色素 P450 系统代谢的药物，在体外对细胞色素 P450 酶没有影响，只对 CYP2C19 有部分抑制作用。普米沙坦不会与能抑制细胞色素 P450 酶的药物相互反应，预计不会与经过细胞色素 P450 酶代谢的药物发生反应，只可能会部分抑制经 CYP2C19 代谢的药物的代谢。

【药物过量】

在人体内过量使用的数据有限。

症状：普米沙坦过量时，最显著的临床表现是低血压和心动过速。心动过缓、心肌收缩力和急性肾功能衰竭也有报道。

治疗：普米沙坦不能经血液透析清除。面对患者进行密切监测，采取对症及支持治疗，治疗措施取决于服药时间的长短及症状的严重程度。建议进行催吐和/或洗胃，活性炭治疗药物过量可能有效。还需严密监测血液电解质及肌酐水平。若发生低血压，患者应采取卧位，快速补充血容量及含钠电解质盐。

【毒理学】

药理作用：

普米沙坦是一种口服起效的、特异性血管紧张素 II 受体（AT₁ 型）拮抗剂。普米沙坦能与 AT₁ 受体亚型高亲和力结合，从而使血管紧张素 II 从结合部位上解离，AT₁ 受体与血管紧张素 II 的作用有关。普米沙坦对 AT₁ 受体没有部分激动作用。它能选择性结合于 AT₁ 受体，且作用时间持久，而与其它受体无亲和力，包括 AT₂ 和其他特征不甚明确的 AT 受体。这些受体的功能目前尚不明确，它们被血管紧张素 II 过度激活后的效应也不明确。普米沙坦可能升高血管紧张素 II 水平。普米沙坦可降低血浆肾素酶水平，它不抑制人类血管紧张素性收缩阻断子通道，不抑制血管紧张素转换酶（激肽酶 II）。血管紧张素转换酶具有降解缓激肽的作用，因此应用普米沙坦不会增强缓激肽介导的不良反应。

毒理研究：

遗传毒性：

普米沙坦 Ames 试验、中国鼠 V79 细胞基因突变试验、人淋巴细胞遗传毒性试验以及小鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

大鼠经口给予普米沙坦剂量 100mg/kg/天（给药最大剂量），按 mg/m² 计算，至少相当于人最大推荐剂量（MRHD）80mg/天的 50 倍，未见对亲代生殖行为产生明显影响。妊娠大鼠给予普米沙坦达 50mg/kg/天和妊娠家兔给予普米沙坦达 45mg/kg/天，未明显显著致畸作用。在家兔中，当剂量达 45mg/kg/天（按 mg/m² 计算约为 MRHD 的 12 倍）可见胚胎死亡和母体毒性（体重增量及摄食量减少）。大鼠围产期给予普米沙坦 15mg/kg/天（按 mg/m² 计算约为 MRHD 的 1.9 倍）可致母体毒性（体重增量及摄食量减少），对新生大鼠产生不良影响，包括活动减少、出生体重低、发育迟缓和体重增加减少等。普米沙坦出现在晚期妊娠大鼠的粪便和乳汁中。在大鼠和家兔中，当剂量分别为 5 和 15mg/kg/天未见对子代发育的毒性作用，按照 mg/m² 计算分别为 MRHD 的 0.6 和 3.7 倍。

小鼠：

大鼠和大鼠掺食法给予普米沙坦长达 2 年，小鼠最大剂量为 1000mg/kg/天，大鼠最大剂量为 100mg/kg/天（按 mg/m² 计算分别为 MRHD 的 59 和 13 倍，比 MRHD 时的系统暴露量高 100 倍和 25 倍），结果未见明确的致癌性证据。

【药代动力学】

吸收：

尽管吸收量存在差异，但普米沙坦能被快速吸收，其平均绝对生物利用度约为 50%。

普米沙坦口服给药后，在给药后 0.5-1 小时之后达到峰浓度（C_{max}）。食物会轻度降低普米沙坦的生物利用度。应用 40mg 片剂时，其血浆浓度时间曲线下降幅度(AUC)会降低约 6%，应用 160mg 剂型时会降低 20%。普米沙坦的绝对生物利用度呈剂量依赖。当剂量为 4 和 160mg 时，生物利用度分别为 42%和 58%。在 20-160mg 剂量范围，口服普米沙坦的药代动力学是非线性的，当剂量增加时，血浆浓度（C_{max} 和 AUC）的增加高于剂量增加的比例。

分布：

普米沙坦与血浆蛋白结合率高（>99.5%），主要结合于白蛋白和 α-1 酸性糖蛋白，其平均稳态表观分布容积（V_{ss}）约为 500 L。

代谢：

普米沙坦通过结合反应代谢成为药理学上没有活性的酰基葡萄糖苷酸：药物原型的葡萄糖苷酸结合形式是人体内血液中没有唯一确定的代谢产物。结合产物无药理学活性。单次给药后，葡萄糖苷酸结合形式占血浆中所测量到代谢活性约 11%。细胞色素 P450 同工酶不参与普米沙坦的代谢。

消除：

普米沙坦呈双指数衰减的动力学，其最终清除半衰期约为 24 小时。普米沙坦每次给药一次使用时血浆谷浓度大约为血浆峰浓度的 10%-25%。普米沙坦反复合给药时其血浆中的累积剂量约为每次一次给药时的 1.5-2.0 倍。

普米沙坦口服（和静脉应用）后几乎完全以原型经粪便排泄，累积经尿排泄量小于剂量的 1%。
相对于正常肝血流量（约 1500ml/min），普米沙坦总体血浆清除率（Cl_{CR}，约 900 ml/min）较高。

特殊人群：

性别

普米沙坦的药效学存在性别差异，女性与男性相比 C_{max} 和 AUC 分别高 3 倍和 2 倍，而对药物临床疗效无相关影响。

老年人

普米沙坦的药代动力学在老年患者和年龄小于 65 岁的患者之间没有差异。

肾功能损害的患者

在肾功能轻至中度受损和严重受损患者中，观察到血浆浓度加倍。但在进行血液透析的肾功能不全患者中，其血浆浓度较低。普米沙坦在肾功能不全患者体内与血浆蛋白高度结合，因此不能由血液透析清除。肾功能损害患者中的普米沙坦清除半衰期不变。

肝功能损害的患者

药代动力学研究表明，肝功能损害患者对本品的绝对生物利用度升高，几乎达到 100%。其清除半衰期无变化。

【贮藏】遮光，密封保存。

【包装】

药品包装用铝箔和 PA/AL/PVC 冷冲压成型固体药用复合硬片包装，7 片/板×1 板，7 片/板×2 板，7 片/板×3 板，7 片/板×4 板。

【有效期】24 个月

【执行标准】WS-(X-081)-2011Z

【批准文号】国药准字 H20061185

【上市许可持有人】

名称：苏州东瑞制药有限公司

地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

【生产企业】

企业名称：苏州东瑞制药有限公司

生产地址：江苏省苏州吴中经济开发区民丰路 268 号

邮政编码：215124

电话号码：0512-65628688

传真号码：0512-65628688

网 址：

www.dawnrays.com

产品咨询热线：040 030 9000