核准日期：2022年02月18日
修改日期：2022年03月11日
2023年04月12日
2024年07月03日
2026年10月08日

复达乐®

# 缬沙坦氨氯地平片（I）说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**检测到妊娠时，请立即停用本品。直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物会对发育中的胎儿造成损害，甚至导致死亡。**

【药品名称】
通用名称：缬沙坦氨氯地平片（Ⅰ）
英文名称：Valsartan and Amlodipine Tablets（Ⅰ）
汉语拼音：Xieshatan Anlüdiping Pian（Ⅰ）
【成　　份】本品为复方制剂，其组份为：每片含缬沙坦80mg，氨氯地平5mg。
辅料：微晶纤维素、交联聚维酮、二氧化硅、硬脂酸镁、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。
【性　　状】本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色。
【适 应 症】
治疗原发性高血压。
本品用于单药治疗不能充分控制血压的患者。
【规　　格】每片含缬沙坦80mg，氨氯地平5mg
【用法用量】
氨氯地平每日一次2.5mg至10mg对于治疗高血压有效，而缬沙坦有效剂量为80mg至320mg。在每日一次缬沙坦氨氯地平片治疗的临床试验中，使用5mg～10mg的氨氯地平和80mg～320mg的缬沙坦，降压疗效随着剂量升高而增加。
缬沙坦的不良反应通常与剂量无关；氨氯地平的不良反应既有剂量依赖性的（主要是外周水肿）也有剂量非依赖性的，前者比后者常见。
用单药治疗不能充分控制血压的患者，可以改用本品。
- **添加治疗**：氨氯地平单药治疗或缬沙坦单药治疗时，未能充分控制血压的患者可以改用本品进行联合治疗。氨氯地平或缬沙坦单药治疗时发生剂量限制性不良反应的患者，可以改用本品，以较低剂量的单药成份联合另一成份来达到血压控制效果。通常开始用药或改变剂量后2周内达到绝大部分的治疗效应。
- **替代治疗**：为方便给药，接受氨氯地平和缬沙坦单药联合治疗的患者可以改用相同剂量的本品进行治疗。
氨氯地平和缬沙坦均可在进食或空腹状态下服用。建议本品与水同服。

**肝肾功能损伤**
轻中度肾功能损伤的患者无需调整剂量。重度肾功能损伤慎用（见【禁　忌】）。肝损伤患者或胆道阻塞性疾病患者也应慎用本品（见【注意事项】）。

【不良反应】
5项对照临床试验评价了本品的安全性，共5,175例病人参加试验，其中，2,613例联合使用缬沙坦和氨氯地平。已经在超过2600名高血压患者中进行了缬沙坦氨氯地平片的安全性评价；其中超过1440名患者接受了6个月以上的治疗，超过540名患者接受了1年以上的治疗。不良反应通常轻微且短暂，只有极少数情况下需要停药。
不良反应的总体发生率为非剂量依赖性，且与性别、年龄和种族均无关。在安慰剂对照的临床研究中，缬沙坦氨氯地平片治疗组有1.8%的患者由于副作用而停药，安慰剂组中此患者比例为2.1%。最常见的停药原因为外周水肿（0.4%）和眩晕（0.2%）。
安慰剂对照的临床试验中，至少2%的接受本品治疗的患者发生不良反应，并且在缬沙坦氨氯地平片组（n=1437）中的发生率高于安慰剂组（n=337）的不良反应有：外周水肿（5.4%比3.0%）、鼻咽炎（4.3%比1.8%）、上呼吸道感染（2.9%比2.1%）和头晕（2.1%比0.9%）。
不到1%的患者发生体位性事件（直立性低血压和体位性头晕）。
不良反应或不良经历的发生率，按照由高到低排序，使用下列术语：很常见（≥1/10）；常见（≥1/100，<1/10）；偶见（≥1/1,000，<1/100）；罕见（≥1/10,000，<1/1,000）；极罕见（<1/10,000），包括个例报告。每种发生率组内，不良反应按照严重程度逐渐降低的顺序排列。
按照系统器官分类列出了本品安慰剂对照的临床试验中，缬沙坦氨氯地平片组出现的其他不良反应（≥0.2%）列于下文。不能确定这些不良反应是否由本品引起。
**血液和淋巴系统疾病**：淋巴结病
**心脏疾病**：心悸，心动过速
**耳部和内耳迷路疾病**：耳痛
**胃肠道疾病**：腹泻，恶心，便秘，消化不良，腹痛，上腹部疼痛，胃炎，呕吐，腹部不适，腹胀，口干，大肠炎
**全身性疾病和给药部位情况**：疲劳，胸痛、衰弱，指压性水肿，发热，水肿，面部水肿
**免疫系统疾病**：季节性变态反应
**感染和传染**：鼻咽炎，鼻窦炎，支气管炎，咽炎，胃肠炎，咽扁桃体炎，急性支气管炎，扁桃体炎，流感
**受伤和中毒**：上髁炎，关节扭伤，肢体伤
**代谢和营养疾病**：痛风，非胰岛素依赖型糖尿病，高胆固醇血症
**肌肉骨骼和结缔组织疾病**：关节痛，背痛，肌肉痉挛，四肢痛，肌痛，骨关节炎，关节肿胀，肌肉骨骼胸痛，沉重感
**神经系统疾病**：头痛，坐骨神经痛，感觉异常，头昏综合征，腕管综合征，感觉迟钝，窦性头痛，嗜睡
**精神疾病**：失眠，焦虑，抑郁
**肾脏和泌尿系统疾病**：血尿，肾结石，尿频，多尿
**生殖系统和乳腺疾病**：勃起功能障碍
**呼吸、胸部和纵隔疾病**：咳嗽，咽喉痛，鼻窦充血，呼吸困难，鼻出血，排痰性咳嗽，发声困难，鼻充血
**皮肤和皮下组织疾病**：瘙痒，皮疹，多汗，湿疹，红斑
**血管疾病**：潮红，热潮红
临床试验中还观察到以下临床上明显的个例不良反应：皮疹，晕厥，视觉障碍，过敏，耳鸣和低血压。
**联合治疗的其他信息**
已完成的双盲、阳性药物或安慰剂对照临床试验中，外周水肿的发生率在接受缬沙坦氨氯地平联合治疗的患者中（5.8%）显著低于接受氨氯地平单药治疗的患者（9%）。
**氨氯地平的研究：**
因为氨氯地平临床试验是在不同条件下进行，一种药物的临床试验中观察到的不良反应率不能与另一种药物临床试验中观察到的发生率直接比较，而且可能不反映实际工作中观察到的不良反应率。
在美国和美国之外的临床试验中，对超过11000名患者进行了苯磺酸氨氯地平片的安全性评价。下表列出了在对照的临床试验或在开放的试验条件下，或者上市后经验中，<1%但>0.1%的患者报告的药物相关性关系不确定的其他不良事件。药品不良反应根据发生频率，按照由高到低的顺序排列，使用下列术语：很常见（≥1/10）；常见（≥1/100，<1/10）；不常见（≥1/1,000，<1/100）；罕见（≥1/10,000，<1/1,000）；极罕见（<1/10,000）；未知（不能根据现有数据估计）。每种发生率组内，不良反应按照严重程度逐渐降低的顺序排列。

**氨氯地平单药治疗的不良反应**

| | |
|---|---|
| **眼病** | |
| 不常见 | 复视 |
| **血液和淋巴系统疾病** | |
| 极罕见 | 血小板减少症，白细胞减少症 |
| **免疫系统疾病** | |
| 极罕见 | 过敏反应 |
| **代谢和营养障碍** | |
| 极罕见 | 高血糖 |
| **精神疾病** | |
| 不常见 | 失眠，情绪变化 |
| **中枢神经系统疾病** | |
| 不常见 | 震颤，感觉迟钝，味觉障碍 |
| 极罕见 | 外周神经病变，张力过高 |
| **心血管疾病** | |
| 极罕见 | 心律失常，心动过缓，心房纤颤，室性心动过速，心肌梗死 |
| **血管疾病** | |
| 极罕见 | 血管炎 |
| **呼吸，胸和纵隔疾病** | |
| 不常见 | 呼吸困难，鼻炎 |
| **胃肠道疾病** | |
| 不常见 | 呕吐，消化不良 |
| 极罕见 | 胰腺炎，胃炎，牙龈增生 |
| **肝胆疾病** | |
| 极罕见 | 肝炎，黄疸 |
| **皮肤和皮下组织疾病** | |
| 不常见 | 脱发，紫癜，皮肤变色，光过敏 |
| 极罕见 | 血管性水肿，荨麻疹，多形性红斑，Steven Johnson综合征 |
| **肌肉骨骼和结缔组织疾病** | |
| 不常见 | 肌痛 |
| **肾脏和泌尿系统疾病** | |
| 不常见 | 排尿障碍，夜尿 |
| **生殖系统和乳房疾病** | |
| 不常见 | 男子乳腺发育 |
| **全身性疾病和给药部位情况** | |
| 不常见 | 疼痛，不适，胸痛 |
| **检查** | |
| 不常见 | 体重减轻，体重增加 |
| 极罕见 | 肝酶升高（多与胆道梗阻或肝炎的表现相一致） |

氨氯地平在除高血压之外的适应症中报告的不良反应，参见苯磺酸氨氯地平片的说明书。
**缬沙坦的研究：**
临床研究报告的其他不良反应报告，上市后经验以及高血压适应症实验室发现按照系统器官分类列于下表。
上市后报告的所有不良反应和实验室发现不可能采用不良反应报告频率表示，因此在频率一栏中注明“未知”。
在临床试验中，对超过4000名高血压患者进行了缬沙坦的安全性评价。在含有或不含有安慰剂的缬沙坦与血管紧张素转换酶抑制剂（ACEIs）比较的临床试验中，ACE抑制剂组的干咳发生率（7.9%）显著高于缬沙坦组（2.6%）或安慰剂组（1.5%）。在一项对服用ACE抑制剂时有干咳史的129名患者的研究中，分别接受缬沙坦、氨氯噻嗪或赖诺普利治疗，患者咳嗽的发生率分别为20%、19%和69%（p<0.001）。

**缬沙坦单药治疗的不良反应**

| | |
|---|---|
| **血液和淋巴系统疾病** | |
| 未知 | 血红蛋白降低，红细胞比容压积，中性粒细胞减少，血小板减少 |
| **免疫系统疾病** | |
| 未知 | 超敏反应，包括血清病 |
| **代谢和营养障碍** | |
| 未知 | 血钾升高 |
| **血管疾病** | |
| 未知 | 血管炎 |
| **肝胆疾病** | |
| 未知 | 肝功能检查异常，包括血胆红素升高 |
| **皮肤和皮下组织疾病** | |
| 未知 | 血管性水肿，大疱性皮炎 |
| **肌肉骨骼和结缔组织疾病** | |
| 未知 | 肌痛 |
| **肾脏和泌尿系统疾病** | |
| 未知 | 肾衰和肾损伤，血肌酐升高 |

高血压患者临床试验期间还观察到下列事件，无论其是否与研究药物存在因果关系：失眠，性欲降低，咽炎，鼻炎，鼻窦炎，上呼吸道感染，病毒感染。
**上市后的应用经验**
**氨氯地平**：罕有男子乳腺发育的报告，其因果关系不确定。黄疸和肝酶升高（大多数与胆汁淤积或肝炎一致），某些较严重的病例需要住院，被报告与氨氯地平用药有关。
**缬沙坦**：缬沙坦上市后报告以下新增的不良反应：
**血液和淋巴**：非常罕见的血小板减少症的报告。
**超敏反应**：罕见的血管性水肿报告。
**消化系统**：肝酶升高和非常罕见的肝炎报告。
**肾脏**：肾功能受损。
**临床实验室检查**：高钾血症
**皮肤**：脱发
**血管**：脉管炎
接受血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂的患者中罕有横纹肌溶解病例。
**临床实验室检测**
**肌酐**：在高血压患者中，肌酐升高50%以上的患者比例在缬沙坦氨氯地平片治疗组中为0.4%，在安慰剂组中为0.6%。
**肝功能**：在接受本品治疗的患者中偶见肝脏血生化指标升高（大于正常值的150%）。
**血清钾**：在高血压患者中，血清钾升高20%以上的患者比例在缬沙坦氨氯地平片治疗组中为2.8%，在安慰剂治疗组中为3.4%。
**血尿素氮（BUN）**：在高血压患者中，BUN升高50%以上的患者比例在缬沙坦氨氯地平片治疗组中为5.3%，在安慰剂治疗组中为4.7%。
**嗜中性粒细胞减少症**：在缬沙坦治疗组中观察到有1.9%的患者出现嗜中性粒细胞减少症，安慰剂组中患者比例为0.8%。

【禁　　忌】
对本品活性成份或者任何一种赋形剂过敏者禁用。
孕妇和哺乳期妇女禁用（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。
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。
遗传性血管水肿患者及服用ACE抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂治疗早期即发展成血管性水肿的患者应禁用本品。
不能在2型糖尿病患者合用血管紧张素受体拮抗剂（ARBs）（包括缬沙坦）或血管紧张素转化酶抑制剂（ACEIs）与阿利吉仑（见【药物相互作用】）。

【注意事项】
**钠和/或血容量减少的病人**
在安慰剂对照试验中，用缬沙坦氨氯地平片治疗无并发症的高血压患者，有0.4%出现过度低血压。肾素-血管紧张素系统处于激活状态的患者（如服用高剂量利尿药血容量和/或盐不足的患者）接受血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂时，可能出现症状性低血压。由于肾素-血管紧张素-醛固酮系统受到抑制，可能会出现肾功能改变，尤其在血容量不足的患者中。建议在服用本品前纠正血容量不足的状况，或在开始治疗时进行密切的临床监测。
在心力衰竭或最近发生心肌梗死的患者和接受手术或透析的患者中开始治疗时需谨慎。心力衰竭或心肌梗死后的患者给予缬沙坦，通常会引起血压降低，但是如果能遵守给药指导，通常不需要因为持续的症状性低血压而停止治疗。心力衰竭患者的对照临床试验中，接受缬沙坦治疗的患者低血压发生率为5.5%，安慰剂组为1.8%。在缬沙坦急性心肌梗死试验（VALIANT）中，心肌梗死后患者由于低血压引起永久停药的比例在缬沙坦治疗组中为1.4%，在卡托普利治疗组中为0.8%。
由于氨氯地平引起的血管舒张作用是逐渐起效的，因此口服给药后报告发生急性低血压的很少。虽然如此，与任何其他外周血管扩张药一样，氨氯地平给药时应小心，尤其对于严重主动脉瓣狭窄的患者。
如果服用本品时发生过度低血压，应该让患者平卧，必要时静脉输注生理盐水。暂时性的低血压并不是服用本品的禁忌，血压稳定后通常可以继续服用本品。
**心肌梗死或心绞痛增加的风险**
在开始接受钙通道阻滞剂治疗或在加大剂量时，罕见有患者（特别是在严重梗阻型冠状动脉疾病的患者）心绞痛或急性心肌梗死的发生频率、持续时间或严重程度增加。此作用的机制尚不清楚。
**肝功能损伤**
**氨氯地平的研究：**氨氯地平经肝脏广泛代谢，在肝功能损伤患者中，血浆清除半衰期（$t_{1/2}$）为56小时，因此严重肝功能损伤患者应慎用氨氯地平。
**缬沙坦的研究：**缬沙坦主要由胆汁清除，轻中度慢性肝病患者，包括有胆道阻塞疾病的患者，缬沙坦暴露量（以AUC值计）平均为健康志愿者（年龄、性别和体重匹配）的两倍。肝病患者或胆道阻塞疾病患者应慎用本品。
**肾功能损伤**
肾素-血管紧张素系统处于激活状态的患者（如服用高剂量利尿药血容量和/或盐不足的患者）接受血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂时，由于肾素-血管紧张素-醛固酮系统受到抑制，可能会出现肾功能改变，尤其在血容量不足的患者中。建议在服用本品前纠正血容量不足的状况，或在开始治疗时进行密切的临床监测。严重心衰患者的肾功能可能依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性，给予血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂的治疗可能会引起少尿和/或进展性氮质血症，以及（罕见）急性肾衰竭和/或死亡。
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。所以轻中度肾功能损伤患者可以按照常规起始剂量接受治疗。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。重度肾功能损伤患者应慎用。
避免在严重肾功能受损（GFR<30ml/min）的患者联合使用血管紧张素受体拮抗剂（ARBs）（包括缬沙坦）或血管紧张素转化酶抑制剂（ACEIs）与阿利吉仑（见【药物相互作用】）。
**肾动脉狭窄患者**
单侧或双侧肾动脉狭窄、或动脉狭窄至单侧肾丧失功能的患者应慎用本品，因为这类病人的血尿素和血清肌酐含量可能会升高。在对单侧或双侧肾动脉狭窄的高血压患者进行的ACE抑制剂的研究中，发现血清肌酸酐和血尿素氮升高。在为期4天的缬沙坦治疗12名单侧肾动脉狭窄高血压患者的研究中，没有观察到血清肌酸酐或血尿素氮有明显的升高。未在单侧或双侧肾动脉狭窄患者中进行缬沙坦长期治疗研究，不过预期与ACE抑制剂作用相似。
**肾移植患者**
迄今为止，尚未取得本品在近期接受肾移植的患者使用的安全性数据。
**充血性心力衰竭**

**氨氯地平的研究：**一般情况下，严重充血性心衰（纽约心脏学会（NYHA）功能分级Ⅲ-Ⅳ）病人应慎用包括氨氯地平在内的钙离子通道阻滞剂。在一项安慰剂对照试验中，对1153名接受稳定剂量的ACEI和利尿、地高辛和利尿剂治疗的NYHA Ⅲ级和Ⅳ级心力衰竭患者进行了氨氯地平（5～10mg/天）的研究。最短随访6个月，平均14个月。对于生存率和心脏发病率（定义为危及生命的心律不齐、急性心肌梗死或由于心力衰竭恶化而住院）没有不良影响。在4项8～12周NYHA Ⅱ/Ⅲ级心力衰竭患者的研究中对氨氯地平与安慰剂进行了比较，研究包括697名患者。在这些研究中，根据运动耐量、NYHA等级、症状或LVEF评估，没有心力衰竭恶化的证据。

**缬沙坦的研究：**一些心力衰竭患者在接受缬沙坦治疗时发生血尿素氮、血清肌酐和钾浓度升高。这些反应通常轻微和短暂，在肾功能不足的患者中更易发生。可能需要降低剂量和/或停用利尿药和/或缬沙坦。在缬沙坦的心力衰竭研究中，93%的患者接受ACEI抑制剂伴随用药，由于肌酐或钾水平升高而停止给药（总计缬沙坦1.0%，安慰剂0.2%）。在缬沙坦的急性心肌梗死研究（VALIANT）中，由于各种类型的肾功能不全而停药的比例在接受缬沙坦治疗的患者中为1.1%，在接受卡托普利治疗的患者中为0.8%。严重心衰患者的肾功能可能依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的活性，给予血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂的治疗可能会引起少尿和/或进行性氮质血症，以及（罕见）急性肾衰竭和/或死亡。心衰或心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；其中一些病人曾有使用其他药物（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。

**心衰/心肌梗死后患者**

一般情况下，严重充血性心衰（纽约心脏学会（NYHA）功能分级Ⅲ-Ⅳ）病人应慎用包括氨氯地平在内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者血管紧张素受体拮抗剂治疗会伴有少尿和/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。心衰或心肌梗死病人使用本品的评价应始终包括肾功能评价。

**双重阻断肾素-血管紧张系统（RAS）**

在联合使用血管紧张素受体拮抗剂（ARBs）（包括缬沙坦）与阻断肾素-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**

与其他所有扩血管药物一样，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。考虑可能会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】**

**育龄妇女**

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。医疗机构专业人员处方中涉及作用于RAAS的药物时，应告诉育龄妇女妊娠期间服用这些药物的可能危害。

**妊娠期**

作为直接作用于RAAS的药物，孕妇（【禁忌】）应禁用本品。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性风险。已有孕妇无意中服用缬沙坦时，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（见【禁忌】）。对于育龄妇女，医生在处方作用于RAAS的药物时应告知其该类药物在妊娠期的潜在风险。如果用药期间发现妊娠，应立即停用本品。

没有关于孕妇使用氨氯地平的充分临床数据。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**

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**

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%）名患者年龄≥75周岁。未观察到本品在此患者人群中的有效性和安全性具有总体差异，但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周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。其他临床经验中没有发现老年患者和年轻患者之间有不同的反应。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正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升高约40～60%，因此老年人使用氨氯地平时，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%）名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%）名患者年龄在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，但不排除某些老年个体对药物更敏感。

**【药物相互作用】**

**氨氯地平**

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）、抗生素和口服降血糖药物合用。

钙通道阻滞剂可干扰茶碱和麦角胺的细胞色素P450依赖性代谢。由于目前没有获得氨氯地平与茶碱或麦角胺合用的体内或体外相互作用研究的数据，因此建议在开始合用时，定期监测茶碱或麦角胺的血药浓度。

对人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、香豆素、华法林和吲哚美辛的血浆蛋白结合率。

**辛伐他汀：**多剂量10mg氨氯地平和80mg辛伐他汀合并给药与单独给予辛伐他汀相比辛伐他汀的暴露升高77%。建议氨氯地平给药患者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（例如酮康唑，伊曲康唑，利托那韦）可能比地尔硫卓更能升高氨氯地平血浆浓度。因此当氨氯地平与CYP3A4抑制剂合并给药时应谨慎。

**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诱导剂合并给药时应对患者进行充分的临床作用监测。

**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）多次给药合并使用阿托伐他汀（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

药代动力学研究表明，氨氯地平对环孢素的药代动力学无显著影响。

**缬沙坦**

由于缬沙坦几乎不经过代谢，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影响。

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（如双氯芬酸、呋塞米、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】）。

避免在严重肾功能受损（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】）。

不能在2型糖尿病患者合用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合用时，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药物治疗或调整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。合并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。

**【药物过量】**

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随头晕。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可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，包括频繁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于逆转钙离子通道阻滞的效应。

缬沙坦和氨氯地平均不可通过血液透析治疗去除。

**【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一成份单药治疗。

**临床前安全性信息**

**氨氯地平/缬沙坦**

在数个动物种属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/缬沙坦的不良发现。用固定剂量的复方制剂在大鼠和豚猴中进行持续13周的动物研究，并在大鼠中进行对胚胎毒性的研究。

一项为期13周的大鼠口服毒性研究结果显示，给予雄性大鼠≥3/48mg/kg/天的剂量以及给予雌性大鼠≥7.5/120mg/kg/天的剂量后，出现氨氯地平/缬沙坦相关性腺胃炎症。针对豚猴进行的为期13周的研究中，尽管在高剂量组中观测到大肠炎症（≤5/80mg/kg/天的剂量下未发现），但在给予任何剂量后均未观测到腺胃炎症。本品临床试验结果显示，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。

大鼠口服给药胚胎-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/天氨氯地平；缬沙坦和20:320mg/kg/天氨氯地平；缬沙坦，高剂量复方用药组发现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-胎儿影响未观察到不良作用水平（NOAEL）为10:160mg/kg/天氨氯地平；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致突变性，致畸变性，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。致癌性研究、致突变研究没有观察到相关发现。

**致癌性**

按照日剂量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，没有发现任何致癌迹象。最高剂量（以$mg/m^2$为单位，小鼠与临床最大推荐剂量10mg相似，而大鼠是其两倍*）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**

大鼠给予剂量高达10mg/kg/天的氨氯地平（交配前雄性给药64天，雌性给药14天）对生育力没有影响，该剂量为体重为50kg的患者最大人用推荐剂量10mg的8倍（以$mg/m^2$计）。

怀孕的大鼠和家兔在各自的主要器官发生阶段口服给予剂量高达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/胎儿毒性。但是窝仔数量显著降低（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时间和产程。

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

**缬沙坦**

基于传统的安全药理学、遗传毒性、致癌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：**在数个动物种属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发现。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（雄性大鼠血尿素氮轻微升高，以及肾小管增生和嗜碱性粒细胞增多）。大鼠试验中的这些剂量（200和600mg/kg/天）分别是最大人用推荐剂量（以$mg/m^2$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）。猴猴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球旁细胞增生。所有变化均是由缬沙坦的药理学作用引起，导致低血压时间延长，特别是在猴猴中。人用治疗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/天的时，缬沙坦对雄性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/天缬沙坦时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/天药物发现存活率稍有降低，发育稍有延迟。

**致突变性：**在各种标准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突变性。

**致癌性：**在喂食小鼠和大鼠饲料中加缬沙坦，最高剂量分别为160和200mg/kg/天，持续两年时间，没有观察到致癌性。

**【药代动力学】**

**线性**

缬沙坦和氨氯地平都呈线性药代动力学。

**氨氯地平**

**吸收**

单剂口服治疗剂量的氨氯地平后，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**

分布容积约为21L/kg。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消除，末端消除半衰期约为30～50小时。连续服用7～8天后，达到稳态血浆浓度。10%的氨氯地平原型和60%的氨氯地平代谢物经尿液排泄。

**缬沙坦**

**吸收**

单剂口服缬沙坦后，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23±7）。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。

食物使缬沙坦的药时曲线下面积（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**

缬沙坦与血清蛋白的高度结合率（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）相比，血浆清除率相对较低（约为2L/h）。

**消除**

缬沙坦呈多指数衰减动力学（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。

**特殊群体**

**儿童**

尚未获得儿童群体的药代动力学数据。

**老年人患者**

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，消除半衰期延长。

与年轻患者相比，老年患者缬沙坦的系统暴露量略有升高，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，轻中度肾功能损伤患者可以按照常规起始剂量接受治疗。

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%。缬沙坦主要由胆汁消除，轻中度慢性肝病患者的缬沙坦暴露量（以AUC值计）平均为健康志愿者（年龄、性别和体重匹配）的两倍。肝病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】**聚氯乙烯/聚偏二氯乙烯固体药用复合硬片和药用铝箔包装，外套复合膜袋，7片/板/袋×1袋/盒；7片/板/袋×2袋/盒；7片/板/袋×3袋/盒；7片/板/袋×4袋/盒；10片/板/袋×1袋/盒；14片/板/袋×1袋/盒；10片/板×2板/袋×1袋/盒；7片/板×3板/袋×1袋/盒；14片/板×2板/袋×1袋/盒；10片/板×3板/袋×1袋/盒。

**【有 效 期】**24个月

**【执行标准】**YBH01142022

**【批准文号】**国药准字H20223078

**【药品上市许可持有人】**

名　　称：海南皇隆制药股份有限公司

注册地址：海南省海口国家高新技术产业开发区药谷三横路8号

**【生产企业】**

企业名称：海南皇隆制药股份有限公司

生产地址：海南省海口国家高新技术产业开发区药谷三横路8号

邮政编码：570311

电话号码：0898-68616800

传真号码：0898-68616811

网　　址：http://www.hnhuanglong.com