



对驾驶车辆及使用机械能力的影响：尚未对驾驶车辆及使用机械能力的影响进行研究。然而，在服用降压药进行治疗期间，当驾驶员驾驶或使用机械时，应格外小心，以免发生火灾、晕厥或眩晕。如果患者出现这些不良事件，应该避免从事有潜在危险的任务，例如驾驶车辆或操作机械。

■非黑色人种性低血压：在两项基于7年随访国家癌症登记处的流行病学研究中观察到，随着氨氯地平暴露量的累积而增加，非黑色人种慢性低血压（NMSC）降低冠脉疾病（CHC）和缺血性心脏病（SCC）的风险并增加死亡率。

【不良反应】其主要的不良反应作为与起始NMSC的可预防机制。使用氨氯平的患者了解NMSC的风险，并建议定期检查其低血压是否有任何恶化，并及时通知任何症状或体征。对可疑低血压变化和/或体检，包括体格检查。

■可能的预防措施：如从低风险降至阳性，和既往发生过，此外，如果患者于光照和紫外线，建议患者采取适当的保护措施，以便将阳光照射降至最低。在接受发生NMSC的患者中，氨氯地平的使用可能不需要更多考量。

■急性呼吸道毒性：以往报道了十分罕见服用氨氯地平出现的严重急性呼吸道毒性病例，包括急性呼吸窘迫综合征（ARDS）。肺水肿患者在服用氨氯地平数分钟至小时内发生。在发病时，症状包括呼吸困难、发热、肺部恶化和/或低氧血症。如果疑似诊断为ARDS，应停止本品，并给予适当治疗。过去服用氨氯地平出现ARDS的患者不应再次服用氨氯地平。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠（见【禁忌】）

在妊娠的中间一个月及妊娠三个月时应该直接用于肾素-血管紧张素系统药物降低胎肾功能，增加胎胎和新生产儿的患病和死亡。当发现妊娠时，应及时停用本品。

■孕来沙坦：尚有关在妊娠期妇女中使用本品的充足资料。在妊娠期的第一个3个月期间不建议使用血管紧张II受体拮抗剂，且在妊娠期后期不应开始使用。一旦确诊怀孕，应立即停止使用本品不应继续给药并寻求适当的替代疗法。在妊娠期的第二个和第三个3个月禁止使用血管紧张素II受体拮抗剂。临床前研究未显示本品对胚胎发育有影响。

■已知：在妊娠期的第2个3个月和第3个3个月暴露于血管紧张II受体拮抗剂可导致胎儿宫内发育迟缓、羊水过多、颅骨骨化迟缓和新生儿低钙血症（可能继发低血、低血压、高钾血症）。

除非必须继续使用血管紧张II受体拮抗剂，计划妊娠患者或用药已证实或在妊娠期使用具有安全性的替代疗法停药。

■在妊娠期的第二个3个月期间暴露于血管紧张素II受体拮抗剂时，建议进行功能性和头超声声检查。对母亲孕7周时口服用血管紧张II受体拮抗剂的患者，应密切观察婴儿的血压。

■氨氯地平：关于妊娠期服用本品期间使用氨氯地平的经验非常有限。

■氨氯地平可通过胎盘屏障。根据氨氯地平用药的机理机制，在妊娠期的第二个3个月和第3个月使用可能会由于胎儿-胎盘血流供给和胎和新生产儿有影响，如黄疸，电解质平衡紊乱和血小板减少。

由于一降低血容量和血容量并且对产程无影响，氨氯地平不应用于妊娠晚期、妊娠高血压或子痫前期。除极少数无其他治疗方案的的情况下，氨氯地平不应用于妊娠期妇女原发性高血压。

哺乳（见【禁忌】）

■在哺乳期间服用本品：目前尚不清楚替米沙坦是否经乳汁排泄。非临床研究表明在乳汁中有替米沙坦排泄。哺乳期泌乳剂出现在乳中并可抑制泌乳。

生育能力：

■在未孕沙坦和氨氯地平复方制剂中任一成分的女性生育能力影响正在研究。

在非临床研究中，未对替米沙坦和氨氯地平男性和女性生育能力的影响进行观察。

【儿童用药】

用于6岁至12岁青少年：本品在儿童以及年龄最高至18岁的青少年中的安全性和有效性尚未确定。不建议儿童和青少年使用本品。

【老年用药】

替米沙坦的药代动力学特性在老年患者与年龄低于65岁的患者之间无差别。无需进行剂量调整。

【药物相互作用】

■与替米沙坦的药物相互作用：
肾素-血管紧张素转换酶抑制剂合用期间可发生血管离子浓度的可逆性升高以及不良反应。
■与氨氯地平在替米沙坦组内的血管紧张素II受体拮抗剂合用，已有病例报告观察到上述情况。此外，唑来膦酸口服所导致的肾脏清除率降低，其结果是，当与本品合用期间发生肾毒性反应的危险性亦相应升高。不推荐将本品同时给药。如果必须同时给药，建议在合用期间密切监测血清肌酐水平。

■非甾体抗炎药：使用非甾体抗炎药（NSAIDs）进行给药（包括抗炎症药类的阿司匹林、COX-2抑制剂和非选择性NSAIDs）可能会导致肾功能发生急性肾损伤。作用于肾素-血管紧张素系统的化合物如替米沙坦可能会与本品产生协同作用。接受NSAIDs和非甾体抗炎药的患者，在开始联合药物治疗时应保持充足的液体供应并监测肾功能。根据接受NSAIDs合用期间，应密切监测前列素类的降药作用（如替米沙坦）疗效降低。

■在某些患者中，NSAIDs联合用药可降低低血压的风险，并诱发低血压或肾功能衰竭。

■高血压药物：替米沙坦可能会影响其他降压药物的降压效力。替米沙坦与氨氯地平或氨氯地平联合用药时，不会产生有害的相加或相互抵消作用。在一项健康受试者研究中，联合应用替米沙坦和雷米普利，使雷米普利和雷米普利拉定的Cmax和AUC增加2.5倍。

■其他：替米沙坦和下列药物联合应用不会产生临床意义的相互作用：地高辛、华法林、格列本脲、布洛芬、对乙酰氨基酚和辛伐他汀。由于研究未发现地高辛的平均血浆浓度增加20%（有统计学意义），应对接受地高辛治疗中地高辛水平进行监测。连续使用替米沙坦10天导致联合应用的华法林的平均血药浓度轻度降低，这降低并不引起出血或凝血酶原敏感性的改变。

■与氨氯地平的药物相互作用

■水杨酸类药物和其他非甾体抗炎药类（例如，阿司匹林）：这些药物可能会降低氨氯地平的降压和利尿作用。在接受高剂量水杨酸类药物治疗的病例中，可能增加水杨酸酯类药物对中枢神经系统的毒性作用。在氨氯地平治疗期间出现低血容量的患者中，联合给予非甾体抗炎药可能会导致急性肾衰竭。

■金制剂：唑来膦酸口服可增加患尿酸不良反应发生的风险。

■β-受体阻滞剂-二氢吡啶：唑来膦酸口服联合应用β-受体阻滞剂和二氢吡啶类升高血压作用。

■降糖药（口服降糖药和胰岛素）：与氨氯地平联合用药可能会减弱胰岛素或口服降糖药的作用。可能需调整降糖药用量（见【注意事项】）。

■降压药类药物（如去甲肾上腺素）：本品可降低升压药类药物的作用。

■强心药：氨氯地平与强心药合用时期，在氨氯地平治疗期间出现的任何低血压症和/或低铁血症均会增加心脏的强心药敏感性，从而增强强心药的作用和不良作用。

■电解质及与电解质平衡失调药物（如他汀类药物、锂剂、锂剂、糖皮质激素、促肾上腺皮质激素、西药普萘洛尔、利尿剂、普萘洛尔等）：水杨酸及其衍生物（抗心律失常药物）。如果将这些药物与替米沙坦固定复方制剂一起给药给患者，则应监测血清钾水平。氨氯地平的钾排合作用会被替米沙坦的保钾作用减弱。这些药物可能增强氨氯地平血清离子浓度的影响，导致电解质丢失增加（见【注意事项】）。

■造影剂：在利尿剂引起的脱水事件中，急性肾功能衰竭的风险增加，尤其当其使用高剂量造影剂造成时。需要在高度造影剂产品前进行补液。

■升高血清钾水平药物：本品可能升高血清钾水平（如：血管紧张素转换酶抑制剂、保钾利尿剂、钾补充剂、含钾盐产品、环孢素类药物等）如钾盐类药物。如果将这些药物与氨氯地平或替米沙坦固定复方制剂一起给药者，则建议监测其血清钾水平。基于使用其他抑制肾素-血管紧张素系统的药物的经验，合用上述药物会导致血清钾水平升高（见【注意事项】）。

■受肾血管影响的药物：当本品与受血管紊乱影响的药物（如洋地黄糖苷、抗心律失常药）以及下列可诱发心律失常致室性心动过速的药物（包括部分抗心律失常药）合用时，建议定期监测血清钾水平及心电图，低钾血症会增加心律失常发生的危险性。

■-α受体抗心律失常药（如：奎尼丁、二氢奎尼丁、丙吡胺）。

■-III类抗心律失常药（如：胺碘酮、索他洛尔、多非利特、伊布利特）。

■部分抗精神药物（如：甲氧氯普胺、氯丙嗪、甲氧丙、三氟乙酰胺、氟甲丙酮、氟米酮酸、舒必利、氯氟哌啶、泰必利、匹莫齐特、氯氮平、氯丙嗪、芬氟拉明）。

■其他药（如：辛伐他汀、西沙必利、达芬尼、红霉素、IV、氟氯喹、咪唑斯汀、喷他佐、司帕沙星、特非那定、长春新碱）。

■抗抑郁药、抗精神病药或抗焦虑药：单药治疗沙坦类药物与本品同时使用可能导致血清钠水平增加。

■细胞毒药物（如环磷酰胺、氨氯地平、甲氧氯普）：此类药物可能导致细胞毒性药物的肾脏排泄，并增加其肾毒性（尤其与粒细胞减少症）。

■胆碱能药物（如阿托品、吡啶嗪等）：可通过减少胃肠蠕动和胃排空率而增加喹啉类利尿剂的生物利用度。

■胆酶力药物（如西沙必利等）：这类药物可降低喹啉类药物的生物利用度。

■利尿剂：利尿剂增加利尿剂水平。由于氨氯地平与利尿剂联合应用会导致利尿减少，从而增强利尿剂的心脏和神经毒性作用，因此必须同时接受氨氯地平或利尿剂治疗的患者监测血清水平。在利尿剂诱发多尿症的患者中，利尿药可能具有利尿剂抗利尿作用。

■非竞争性拮抗剂：氨氯地平可能增强非竞争性拮抗剂的作用。如果在在使用此类药物之前能给予竞争性拮抗剂，如高剂量替米沙坦，则可避免这种情况。

■多来他拉唑和考来昔泊注射液：联合使用消胆胺和氨氯地平可减少氨氯地平的吸收。通过氨氯地平和对胆酸酯酶抑制剂可防止该相互作用降至最低，因此，应服用胆酸酯抑制剂至少4小时后再服用氨氯地平。

■维生素D：维生素D和活性维生素D合用可能会导致低钙血症，并增加高钙血症的风险。

■钙盐：氨氯地平与钙盐合用时期，可能增加小管再吸收钙，从而发生高钙血症。

■利尿剂：氨氯地平与利尿剂合用可能会导致尿酸原血症和痛风并发的风险。

■其他：其他利尿剂、利尿剂、锂、乙酰多巴、钙拮抗剂、血管紧张素转化酶抑制剂（ACE）抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂（ARB）、直接肾素抑制剂（DRI）、受体拮抗剂、磷酸盐类、巴比类氨基酸、吩噻嗪类药物、三环类抗抑郁药、血管扩张剂或血管收缩剂可增加血清肌酐血药作用。氨氯地平与氨基多巴联合用药可引起急性肾血。
■巴氯芬、乙酰胆：可能会增强抗高血压药物的降压效果。

■二氢吡啶：谨慎使用二氢吡啶，此时存在因发生与氨氯地平有关的功能性肾功能衰竭而诱发乳酸酸性中毒的风险。

■电解质紊乱：喹啉类利尿剂诱发的低钾血症或低镁血症可能继发诱发的心律失常的治疗（见【注意事项】）。

【药物过用】

关于大量应用本品的信息非常有限。
替米沙坦过量服用引起的临床症状表现为低血压和心动过速，也会发生心动过缓。
氨氯地平过量服用可能会导致低血压、心动过速、低钾血症、低血容量、脱水。本品过量的最常见体征和症状为恶心和嗜睡。低钾血症可导致肌阵挛性和/或重症与长期使用地高辛糖苷或某些抗心律失常药物相关的心律失常。
无过量使用本品的特定信息。应对患者进行密切监测，并根据服用本品的时间以及症状的严重程度采取对症处理和对症治疗。应经常监测血清电解质及肾功能水平。如发生低血压，应使患者呈仰卧位，并迅速给予盐和液体复苏。

血液透析并不能清除替米沙坦。尚不确定血液透析清除氨氯地平的程度。

【临床药理】

作用机制：

替米沙坦和氨氯地平是氨氯地平与替米沙坦组成的复方制剂。氨氯地平为喹啉类利尿剂，替米沙坦为血管紧张素II受体拮抗剂。

■肾素-血管紧张素系统（RAS）的主要压力物质，有缩血管、促进肾固合合成和释放、心脏泵合及肾对钠的重吸收等作用。替米沙坦选择性阻断AII与大多数组织（如血管平滑肌和肾上腺）ATI受体的结合，从而抑制AII的血管收缩及醛固酮分泌作用。因此，其作用与AII的合成途径无关。大多数组织中还存在AT2受体，AT2对心脏的血管收缩不清楚。替米沙坦与ATI的结合力远高于AT2（达>3000倍）。替米沙坦既不抑制ACE（激肽酶II）活性，也不阻断或阻断II对心脏血管收缩重量的其他激素受体通道。阻断AII受体但不抑制ACE（激肽酶II）的负调节反馈，但是引起的血管紧张素活性AII循环水平的增加并未超过替米沙坦对血压的影响。

■氨氯地平为二氢吡啶类钙拮抗剂。氨氯地平影响小管对电解质重的吸收机制，直接导致钠和钙的排泄增加（大量等量）。因此，氨氯地平可降低容量，增加浆浆素活性，增加醛固酮的分泌，从而增加尿液中的排钠，降低血清中的钾水平。普素-醛固酮通过AII受体，与AII受体拮抗剂联合应用，可逆转利尿相关的钾流失。喹啉类利尿剂的降压作用机制尚未完全清楚。

药效学：

替米沙坦

替米沙坦单次给药后，3小时内逐渐显示出降压活性。通常在开始治疗后4-8小时达到最大降压效应，并在长期治疗中维持该最大效应。

动态血压监测显示，降压作用可稳定维持至给药后24小时，这包括给药前4小时。通过双盲对照临床研究中给予40和80mg替米沙坦后各自在峰值给药后780%，可总结如下：

氨氯地平

口服氨氯地平2小时内开始发挥利尿作用，约4小时内达到峰值，持续约6至12小时。

药代动力学：

健康受试者中合用氨氯地平与替米沙坦时未对两种药物的药代动力学产生影响。

吸收：

■替米沙坦：口服给药时，替米沙坦的最高血药浓度出现在给药后0.5—1.5小时。替米沙坦40mg以及160mg的绝对生物利用度分别为42%和58%。米沙坦可轻度降低替米沙坦的生物利用度，40mg以及160mg替米沙坦的血浆浓度时间曲线下面积（AUC）分别降低为60%和19%。空腹或与食物同服替米沙坦时，口服给药的生物药浓度是相似的。长期用药血药浓度时间曲线下面积的增加并不会引起副作用的增加。在20—160mg剂量范围内，口服给予替米沙坦的药代动力学无明显差异。随给药剂量增加，血药浓度（Cmax和AUC）呈线性比例关系的增加。重复给药时替米沙坦未发生显著蓄积。

■氨氯地平：口服给药后，给药后约1.0—3.0小时达到利尿剂效应的最高血药浓度。根据氨氯地平的累计药时曲线下面积计算所得的绝对生物利用度约为60%。

■替米沙坦与血浆白蛋白高结合率（结合率>99.5%），主要与白蛋白以及-1酸性糖蛋白结合。替米沙坦的表现分布容积为50ml，提示存在其他组织结合。

■氨氯地平在血浆中的蛋白结合率为68%，其表观分布容积为0.83—1.14L/kg。

生物转化：

■替米沙坦：静脉注射或口服给予C<sup>14</sup>标记的替米沙坦时，给药剂量中的绝大多数（>97%）经胆汁分泌由粪便排出。仅极少数出现在尿液中出现。替米沙坦经给药的代谢产生具有药理活性的酰基葡萄糖胺。母体化合物酰基葡萄糖胺是人体尿液中的唯一代谢产物。给予放射性标记的替米沙坦后，其葡萄糖苷酸结合型约占血浆中测到的放射性物质的11%。代谢色素P450功能并未参与替米沙坦的代谢过程。

■氨氯地平：氨氯地平在体内进行代谢转化，几乎全部参与参与其中清除。

■替米沙坦：与肝血流量（约1500ml/min）相比，血浆清除率（CLt）较高（约900ml/min）。终末消除半衰期>20小时。

■氨氯地平：服药后48小时内约有60%的口服剂量以原形从尿中排出。肾脏清除率约为250—300ml/min。氨氯地平的终末消除半衰期为10—15小时。

不良反应：

■老年患者：替米沙坦的药代动力学特性在老年患者与年轻低于65岁的患者之间无差别。

■性别：替米沙坦的血药浓度水平有性别差异性。女性患者的替米沙坦Cmax和AUC通常显著高于男性约30%和30%。然而，在临床实践中，未发现女性患者的血压效力以及直立性低血压效应的显著增加。无需进行剂量调整。

■女性受试者的氨氯地平血浆浓度水平有男性受试者的趋势。这并不被认为是具有临床相关性。

■肾功能损害患者：肾功能损害并不参与替米沙坦的清除。基于伴有不同程度肾功能受损（肌酐清除率在30—60ml/min之间，平均为50ml/min）患者的有限经验，在肾功能减退患者中无需调整替米沙坦给药剂量。血液透析不能清除血液中的替米沙坦。肾功能受损患者氨氯地平清除率在：在平均肌酐清除率为90ml/min的患者中进行的一项临床研究发现，氨氯地平的清除率被延长了。对于肾功能完全丧失的患者，其清除率衰竭期为24小时。

■胆受试者患者：在肝胆受试者中所进行的药代动力学研究显示，绝对生物利用度升高至接近100%，伴有肝肾功能患者的清除率衰竭期并未发生改变。

【药理学】

药物作用

替米沙坦和氨氯地平是氨氯地平与替米沙坦组成的复方制剂。氨氯地平为喹啉类利尿剂，替米沙坦为血管紧张素II受体拮抗剂。

■肾素-血管紧张素（RAS）的主要压力物质，有缩血管、促进肾固合合成和释放、心脏泵合及肾对钠的重吸收等作用。替米沙坦选择性阻断AII与大多数组织（如血管平滑肌和肾上腺）ATI受体的结合，从而抑制AII的血管收缩及醛固酮分泌作用。因此，其作用与AII的合成途径无关。大多数组织中还存在AT2受体，而AT2对心脏的血管收缩不清楚。替米沙坦与ATI的结合力远高于AT2（达>3000倍）。替米沙坦既不抑制ACE（激肽酶II），也不阻断或阻断II对心脏血管收缩重量的其他激素受体通道。阻断AII受体但不抑制ACE（激肽酶II）的负调节反馈，但是引起的血管紧张素活性AII循环水平的增加并未超过替米沙坦对血压的影响。

■氨氯地平为二氢吡啶类钙拮抗剂。氨氯地平影响小管对电解质的吸收机制，直接导致钠和钙的排泄增加（大量等量）。因此，氨氯地平可降低容量，增加浆浆素活性，增加醛固酮的分泌，从而增加尿液中的排钠，降低血清中的钾水平。普素-醛固酮通过AII受体，与AII受体拮抗剂联合应用，可逆转利尿相关的钾流失。喹啉类利尿剂的降压作用机制尚未完全清楚。

毒理学

遗传毒性

替米沙坦：替米沙坦Ames试验、中国仓鼠V79细胞基因突变试验、人淋巴细胞染色体体试验和小鼠微核试验均为阴性。

氨氯地平：氨氯地平Ames试验、中国仓鼠淋巴瘤（CHO）细胞染色体体试验、小鼠生殖细胞染色体体试验、中国仓鼠淋巴瘤体试验以及果蝇伴性隐性致死突变试验均为阴性。氨氯地平外周淋巴细胞染色体体试验（染色体畸变）、小鼠淋巴瘤（突变）试验和果蝇染色体分离试验均为阴性。

生殖毒性

■替米沙坦：大鼠口服给药剂量达100 mg/kg，按mg/m<sup>2</sup>计算和平均系统暴露量（妊娠第6天）计算，分别相当于人最大推荐量80 mg 天<sup>-1</sup>的13倍和50倍，雌、雄大鼠生育能力未见药物相关影响。妊娠大鼠和妊娠兔经口服给予替米沙坦达50 mg/kg 天和15倍和50倍。在兔中，给药剂量为45 mg/kg 天（8mg/m<sup>2</sup>计算为人最大推荐量80mg 12倍），可见与母体毒（体重增长和食物摄入量）相关的胚胎致。大鼠在妊娠后期和哺乳期给予替米沙坦15 mg/kg 天（8mg/m<sup>2</sup>计算为人最大推荐量的1.9倍），可见母体毒性（体重增长和食物摄入量）。新生仔胎可见活力降低、出生体重降低、成熟延迟和体重增长降低等不良反应。大鼠和兔的发育育性的未见作用剂量分别为50 15mg/kg 天、按mg/m<sup>2</sup>计算分别为人最大推荐剂量80 mg 天<sup>-1</sup>的0.64和3.0倍。哺乳大鼠口服给予替米沙坦，4.8小时后，替米沙坦在乳汁中的浓度为血浆中浓度的1.5-2倍。

■氨氯地平：大鼠和大鼠在妊娠后期以及妊娠期间通过排泄法分别给予氨氯地平100 mg/kg 和4 mg/kg，未见对生育力的不良影响。妊娠小鼠和大鼠在妊娠后期各自通过排泄法分别给予氨氯地平3000 mg/kg 天和100 mg/kg 天，分别相当于人最大推荐量的400倍和40倍。未见胎仔毒性。

■替米沙坦和氨氯地平：大鼠经口服给予替米沙坦3.10、15.47、50.15、6、0.15 6 mg/kg 天，与单独给予替米沙坦和氨氯地平相比，联合给药可见母体毒增加（体重增长明显降低），但对发育中胚胎的毒性未见增加。

致敏性

替米沙坦和氨氯地平复方进行致敏性研究。

替米沙坦：小鼠和大鼠分别通过注射给药给予替米沙坦达2年，小鼠最大给药剂量为100 mg/kg 天，大鼠最大给药剂量为100 mg/kg 天。8mg/m<sup>2</sup>计算分别为人最大推荐剂量的0.9倍和13倍，未见致敏作用。已表明上述大鼠组下的平均耐受暴露量分别为人最大推荐剂量的10倍和100倍。

■氨氯地平：小鼠和大鼠分别连续给药给予替米沙坦和氨氯地平3000 mg/kg 天和100 mg/kg 天，分别相当于人最大推荐量的400倍和40倍。未见胎仔毒性。

■氨氯地平致敏性：啮齿小鼠未见可致敏的肺脏作用。

【贮藏】密封，避光，密封，密封保存。

【包装】铝塑铝箔和聚酯膜/铝/聚酯乙烯冷冲压成其他型体外复合硬包包装。7片/板，1板/盒；7片/板，2板/盒；7片/板，4板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准NBH15622023

【批准文号】国药准字H20110013

【上市时间】

【生产企业】远大医药（中国）有限公司

注册地址：湖北省武汉市黄陂区滠口街160号1幢2层1-6号

（生产企业）企业名称：远大医药（中国）有限公司

注册地址：湖北省武汉市东西湖区金银湖生态园中路11号

邮编：430000  
 业务咨询电话：027-83382850 027-83392827  
 投诉、不良反馈电话：027-40000666  
 投诉、不良反馈邮箱：dyyp@ggrandpharma.cn  
 网址：https://www.grandpharma.cn

 远大医药(中国)有限公司

 GRAND PHARMA (CHINA) CO., LTD.

MSAC001-01

