

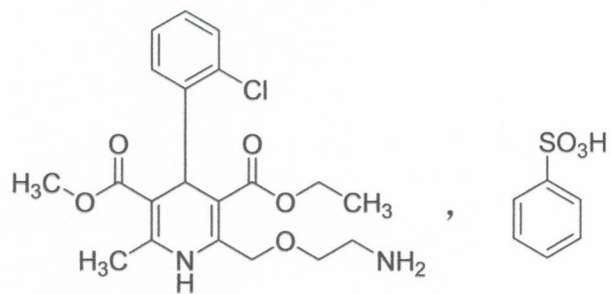
核准日期:

修改日期:

奥美沙坦酯氨氯地平片说明书



国家药品监督管理局
药品批准证明文件
附件骑缝章



分子式：C₂₀H₂₅ClN₂O₅·C₆H₆O₃S

分子量：567.05

辅料：微晶纤维素、交联羧甲纤维素钠、胶态二氧化硅、预胶化淀粉、硬脂酸镁、薄膜

包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为薄膜包衣片，除去包衣后呈白色。

成年人

本品推荐剂量是每日1次，每次1片。

本品可用于单用奥美沙坦酯20mg或单用氢氯噻嗪5mg治疗血压控制效果不佳的患者。

在换用固定剂量复方药片之前，建议先逐步调整单一成分的用药剂量。根据临床情况，也可以考虑从单药治疗直接换用固定剂量复方药片治疗。

服用1-2周后可以根据需要增加剂量至最大剂量。本品最大推荐剂量为每日不超过2片。

（奥美沙坦酯片40mg/氢氯噻嗪10mg）

（奥美沙坦酯片20mg/氢氯噻嗪5mg）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

（每盒14片）

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

本品为降压药治疗并且有肝功能损害时，应密切监测。

【不良反应】

通常奥美沙坦酯的不良反应是轻微、一过性的，且无剂量相关性。水肿是氨氯地平已知具有剂量相关性的不良反应。

临床试验经验和上市后经验

治疗期间最常见的不良反应包括外周水肿（11.3%）、头痛（5.3%）和头晕（4.5%）。
临床试验、上市后安全性研究和自发报告中本品的不良反应总结见下表，并包括单个成分奥美沙坦酯和氨氯地平的不良反应（基于二者的已知安全性特征）。

为了区分不良反应的发生频率高低，采用了下列术语：

- 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（根据现有数据无法估计）



		感觉减退	偶见		偶见
		困倦	偶见		
		异常感觉	偶见		偶见
		周围神经病			十分罕见
		体位性头晕	偶见		
		睡眠障碍			偶见
		嗜睡			常见
		晕厥	罕见		偶见
		震颤			偶见
		锥体外系疾病			不详
	眼器官疾病	视觉障碍（包括复视）			常见
	耳及迷路疾病	耳鸣			偶见
	病	眩晕	偶见	偶见	
	心脏器官疾病	心绞痛		偶见	偶见（包括心绞痛加重）
		心律失常（包括心动过缓、室性心动过速和房颤）			偶见
		心肌梗死			十分罕见
		心悸	偶见		常见
		心动过速	偶见		
	血管与淋巴管	低血压	偶见	罕见	偶见



全身性疾病及给药部位各种反应	乏力	偶见	偶见	常见
	胸痛		常见	偶见
	面部水肿	罕见	偶见	
	疲劳	常见	常见	常见
	流行性感冒样症状		常见	
	困倦		罕见	
	难受		偶见	偶见
	水肿	常见		十分常见
	疼痛		常见	偶见
	外周水肿	常见	常见	
	凹陷性水肿	常见		
各类检查	血肌酐升高	偶见	罕见	
	血肌酐、磷酸激酶升高		常见	

本品上市批准前报告疑似不良反应十分重要，其有助于继续监测约品的风险/获益性。

要求专业医护人员报告任何疑似不良反应。

【禁忌】

对本品所含成份及二氢吡啶类衍生物过敏者禁用。

不可将本品与阿利吉仑联合用于糖尿病患者或肾功能损伤患者（GFR < 60 mL/min/1.73m²）。

妊娠期（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

重度肝功能不全和胆道梗阻（见【注意事项】）。

由于含有氨氯地平成分，所以本品也禁用于有下列情况的患者：

心衰患者治疗时应慎重。在一项氨氯地平治疗重度心衰（NYHA III 级和 IV 级）患者的长期、安慰剂对照试验中，氨氯地平治疗组报告的肺水肿发生率高于安慰剂组。充血性心力衰竭患者应慎用钙通道抑制剂，包括氨氯地平，因为可能会增加其发生率。

用法用量：

本品口服使用，每日一次，每次 5mg，或 10mg，每日一次，或 15mg，每日一次。但请遵医嘱。人群中能耐受更大剂量治疗的证据有限。既往有肾功能损害（肌酐清除率 $\geq 30\text{ mL/min}$ ）的患者，不宜使用本品。

用本品。

肝功能损伤患者的氨氯地平清除率下降。肝功能损伤的患者应以 2.5 mg 的剂量开始单药服用或添加服用氨氯地平。本品的最低剂量为奥美沙坦酯 20mg/氨氯地平 5mg；因此，对肝功能受损的患者应慎用本品。

8. 口炎性腹泻样肠病

在服用奥美沙坦数月或数年的患者中，报道有严重的慢性腹泻，并伴随明显的体重减轻。

本品对驾驶和操作机器能力产生微弱影响或中等影响。

接受抗高血压药治疗患者偶尔发生头晕、头痛、恶心或疲乏，可能会损害反应能力。建议治疗需谨慎，尤其是治疗初期。

12. 其它

和所有抗高血压药物一样，缺血性心脏病或缺血性脑血管病患者血压过分降低，可导致心力衰竭或休克。

生殖毒性研究。

孕妇服用本品时，可能导致胎儿伤害。在计划受孕前，患者应变更到合适的可选的治疗方式。

在妊娠的中、晚期，使用直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可降低胎儿肾功能，增加胎儿和新生儿的发病率和死亡率。针对妊娠早期暴露于抗高血压药后出现的胎儿异常的大多数流行病学研究并没有把作用于肾素-血管紧张素系统的药物和其他抗高血压药物区分开来。当检测到妊娠时，应当尽快停用本品。在妊娠期间考虑使用其他降压疗法。

对于适应证人群，重大出血事件和胎产的预估背景风险不详。所有妊娠均有不良结局（例如，需要剖腹产和产后出血）。高血压使胎儿受到宫内生长受限和宫内死亡的风险升高。对于患有高血压的孕妇，应仔细监测并进行相应的管理。

胎儿/新生儿不良反应

奥美沙坦酯

妊娠中期和后期使用肾素-血管紧张素系统影响药物的妊娠妇女中羊水过少可导致以下不良后果：胎儿肺发育不良、胎儿宫内发育迟缓、胎儿生长受限、胎儿宫内窘迫、胎儿发育不良、胎儿发育不全、低血压和死亡。

进行系列超声波检查来评估羊膜内的情况。基于孕周进行胎儿检测。然而，患者和医生应该注意，出现羊水过少时，胎儿可能已出现持续的、不可逆的损伤。应密切监测曾在子宫内暴露于奥美沙坦的新生儿的低血压、少尿和高血钾的情况。如出现少尿或低血压，则治疗应关注维持血压和肾灌注。可使用换血疗法或透析来逆转低血压和保护肾功能。

氢氯地平

妊娠期暴露的孕妇人数有限（N=100），因此尚不清楚本品是否会对胎儿造成伤害。

在临床研究中，在妊娠早期使用本品未发现明显的不良结局。在妊娠中期和后期使用本品未发现明显的不良结局。不过，服用本品的新生儿可能会出现低血压、少尿和高血钾的情况。

替米沙坦

替米沙坦酯

据报道，部分患者经经导管消融治疗后，转归良好，部分患者可发生并发症，如卒中、

【用法用量】

【不良反应】

【禁忌症】

【注意事项】

【规格】

奥美沙坦酯

本品为酯型盐，口服后在胃肠道水解成奥美沙坦，口服20mg或65mg奥美沙坦酯，奥美沙坦75%以上以原形从尿中排泄，其余以代谢物形式排泄。奥美沙坦酯在体内经酯酶水解成奥美沙坦，

【用法用量】

【不良反应】

【药物相互作用】

奥美沙坦酯/氨氯地平

奥美沙坦酯和氨氯地平合并给药时，两者的药代动力学均未发生改变。

未进行本品与其它药物的相互作用研究，但对本品单一组份奥美沙坦酯和氨氯地平分别进行了研究。具体如下：

奥美沙坦酯

在健康受试者中合并应用地高辛或华法林未见明显的药物相互作用。

合并应用抗酸剂[Al(OH)₃/Mg(OH)₂]，奥美沙坦酯的生物利用度无明显改变。

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

在老年患者、血容量不足（包括接受利尿剂治疗）患者或肾功能损伤患者中，将 NSAIDs

与利尿剂合用可能增加急性肾损伤的风险。在肾功能受损患者中，NSAIDs 可能通过抑制肾脏血流而加重肾功能损伤。

在老年患者、血容量不足（包括接受利尿剂治疗）患者或肾功能损伤患者中，同时使用利尿剂和 NSAIDs 可能增加急性肾损伤的风险。

在老年患者、血容量不足（包括接受利尿剂治疗）患者或肾功能损伤患者中，同时使用利尿剂和 NSAIDs 可能增加急性肾损伤的风险。



在老年患者、血容量不足（包括接受利尿剂治疗）患者或肾功能损伤患者中，同时使用利尿剂和 NSAIDs 可能增加急性肾损伤的风险。在老年患者、血容量不足（包括接受利尿剂治疗）患者或肾功能损伤患者中，同时使用利尿剂和 NSAIDs 可能增加急性肾损伤的风险。

二药合用，每种药品独立发挥其降压效应。

CYP3A4 抑制剂：氨氯地平**和强或中效 CYP3A4 抑制剂（蛋白酶抑制剂，唑类抗真菌药，大环内酯类如红霉素或克拉霉素，维拉帕米或地尔硫卓）联合使用可能导致氨氯地平的暴露量显著增加。这些药代动力学改变在老年人可能更显著。因此可能需要进行临床监测和剂量调整。**

CYP3A4 诱导剂：关于 CYP3A4 诱导剂对氨氯地平的作用尚无数据。氨氯地平**和 CYP3A4 诱导剂（例如利福平，贯叶金丝桃）可能导致氨氯地平血浆浓度降低。氨氯地平**
和 CYP3A4 诱导剂应谨慎联用。

氨氯地平对其它药物的作用

阿托伐他汀：10 mg 氨氯地平合并 80 mg 阿托伐他汀多次给药，阿托伐他汀的稳态药代动力学参数未见明显改变。

地高辛：氨氯地平与地高辛合用，正常志愿者血清地高辛水平或其肾清除率未见改变。

乙哌立酮（阿罗洛尔）

华法林：氨氯地平和华法林合用，不改变华法林凝血酶原反应时间。

齐多夫定（ZDV） 氨氯地平

治疗。奥美沙坦是否可以透过血液透析清除尚不清楚。

氨氯地平

对小鼠和大鼠单次经口给予马来酸氨氯地平，剂量分别相当于40 mg 氨氯地平/kg 和100 mg 氨氯地平/kg，导致实验动物死亡。对犬单次经口给予马来酸氨氯地平，剂量相当于4 mg 氨氯地平/kg 或更高剂量（以 mg/m^2 计，相当于人体最大推荐剂量的11倍或更多），导致显著外周血管扩张和低血压。

预期药物过量可能导致外周血管过度扩张，伴随显著的低血压，并可能引起反射性心动过速。有报道，药物过量可能导致长时间、显著的低血压，甚至导致致命性休克。氨氯地平在人体刻意过量使用的经验有限。

如果发生严重的药物过量，应采取积极的心肺监护，并经常测量血压。一旦发生低血压，应给予心血管支持，包括抬高肢体、慎重补液。如果上述保守治疗对低血压无效，应考虑使用升压药物（如苯肾上腺素），同时注意循环血容量和尿量。静脉注射葡萄糖酸钙对逆转钙通道阻滞剂的效应可能有益。由于氨氯地平与血浆蛋白结合率高，透析治疗是无益的。

据报道，患者过量服用氨氯地平后出现非心源性肺水肿（罕见），其可能表现为延迟发作（摄入后24-48h），需要呼吸科支持。为维持灌注和心输出量的早期复苏措施（包括液体过负荷）可能是该并发症。

【临床药理】

药代动力学

国外药代动力学研究结果

在健康受试者中，口服氨氯地平12.5mg，结果如下：

（n=8）

（n=8）

氨氯地平在口服给药后迅速吸收，完全吸收的血浆浓度为峰值浓度，血浆药物浓度为0.5ng/ml，口服给药1-24小时的血浆药物浓度在0.5-1.5ng/ml范围内。

氨氯地平，口服给药后迅速吸收，口服给药1-24小时的血浆药物浓度为0.5-1.5ng/ml，口服给药1-24小时的血浆药物浓度为0.5-1.5ng/ml。

（n=8）

（n=8）

奥美沙坦酯：奥美沙坦的血浆蛋白结合率高达 99%，不穿透红细胞，稳态分布容积约为 17 升。血药浓度高于推荐剂量下的浓度范围时，蛋白结合率保持恒定。

大鼠实验中，奥美沙坦不易通过血脑屏障，但可通过胎盘屏障并分布到胎鼠中，也可少量分布于大鼠乳汁中。

氯氯地平：体外试验中，高血压患者体循环中的氯氯地平血浆蛋白结合率约为 99%，每日 1 次，连续给药 7-8 天血药浓度达到稳态。

代谢和排泄

奥美沙坦酯：奥美沙坦酯迅速、完全地转化为奥美沙坦后，不再进一步代谢。奥美沙坦以 100% 的口服生物利用度，经肾脏和胆汁排泄，约 13% 经肾脏排泄，约 87% 经胆汁排泄。

奥美沙坦酯在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。奥美沙坦酯在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。

口服奥美沙坦酯 100mg 后 3 天之内可达到稳态血药浓度，每日一次给药血浆内无蓄积。

氯氯地平：氯氯地平通过肝脏广泛代谢为无活性的代谢物（约 90%）。氯氯地平以双相消除动力学消除，半衰期为 3-5 小时。

氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。

氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。

氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。

氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。

氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。

氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。氯氯地平在体内可被广泛代谢，但无活性代谢物在总代谢物中仅占 10%。

10%-15%，相应的清除率则减少 15%。

氨氯地平：性别对氨氯地平清除率没有影响。

肾功能不全 奥美沙坦酯：与肾功能正常的受试者相比，肾功能不全患者的奥美沙坦血清浓度上升。严重肾功能损伤（肌酐清除率 $<20\text{ mL/分钟}$ ）的患者多次给药后的药时曲线下面积（AUC）约为肾功能正常人的 3 倍。未对接受血液透析的患者进行研究。

氨氯地平：肾功能损伤对氨氯地平药代动力学不产生显著影响。因此肾衰患者可以接受常规起始剂量。

肝功能不全 奥美沙坦酯：对中度肝功能损伤患者，药物从零点时间至全部消除的药时曲线下面积（AUC）和最大血药浓度（ $C_{\max}$ ）都倍增，药时曲线下面积（AUC）增加了约 60%。

氨氯地平：肝功能不全患者清除率下降，药时曲线下面积（AUC）增加约 40%-60%。

心 衰 氨氯地平：心衰患者清除率下降，药时曲线下面积（AUC）增加约 40%-60%。

在中国健康志愿者中进行的药代动力学研究

单次给药后，奥美沙坦酯被迅速吸收并转化为奥美沙坦，血浆达峰时间（ $T_{\max}$ ）的中位数（范围）是 2（1-3）小时，消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）的平均值（标准差）是 15.2（4.27）小时。

多次口服奥美沙坦酯氨氯地平 20/5mg 片后 8 天达到稳态。多次给药后，奥美沙坦在血浆中没有蓄积，氨氯地平的血浆水平呈现与其半衰期和给药间隔相匹配的中等程度蓄积。

缩血管、促进醛固酮的合成和释放、刺激心脏以及促进肾脏对钠的重吸收。奥美沙坦通过选择性阻断血管紧张素 II 与血管平滑肌 AT₁ 受体的结合，从而阻断血管紧张素 II 的收缩血管作用。因此，奥美沙坦的作用机制与血管紧张素 II 的合成途径无关。

在许多组织中也发现存在 AT₂ 受体，但目前还不清楚 AT₂ 受体是否与心血管内环境的稳

ACE 抑制剂通过抑制由血管紧张素 I 生成血管紧张素 II，阻断肾素-血管紧张素系

统，从而降低血管紧张素 II 的水平，降低血压。血管紧张素 II 是肾素-血管紧张素系

通过作用于超超超超超细胞。氨氯地平选择性抑制钙离子跨膜内流，其对血管平滑肌细胞的作用强于对心肌细胞的作用。体外试验可见负性肌力作用，但在整体动物给予治疗剂量的体内试验中未见该作用。氨氯地平不影响血清钙浓度。在生理 pH 值范围内，氨氯地平是离子化化合物（pKa=8.6），它与钙通道受体的动力学相似。氨氯地平与受体的结合速率与受体结合部位的结合和解离的特点，因此氨氯地平是逐渐产生降压作用的。

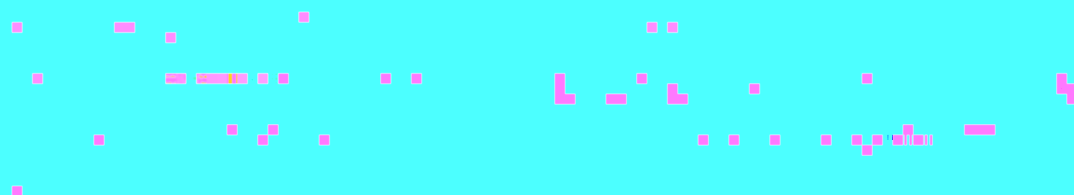
氨氯地平是外周动脉血管舒张剂，直接作用于血管平滑肌上，降低外周血管阻力，从而降低血压。

毒理研究

遗传毒性：

尚未开展奥美沙坦酯和氨氯地平联合给药的遗传毒性试验。

奥美沙坦酯、奥美沙坦、奥美沙坦酯的体外试验结果在奥美沙坦酯的急性毒性试验中



Ames 试验、小鼠淋巴瘤试验、染色体畸变试验、小鼠微核试验结果均为阴性

尚未开展奥美沙坦酯和氨氯地平联合给药的生殖毒性试验。

奥美沙坦酯：雌性大鼠、雄性大鼠分别在交配前 2 周、9 周开始给予奥美沙坦酯，在剂量达 1000mg/kg/天（约为人最大推荐剂量 MRHD 40mg/天的 240 倍）时未见对生育力的影响。妊娠大鼠、妊娠兔经口给予奥美沙坦酯，剂量分别高达 1000mg/kg/天、1mg/kg/天（以 mg/m² 计，相当于 MRHD 的 240 倍、0.5 倍）未见致畸性；兔试验中，更高剂量因可致母体动物死亡，故无法评估对胚胎发育的影响。奥美沙坦酯在 1.6mg/kg/天及以上剂量时，可致新生大鼠出生体重和体重增量降低；在 8mg/kg/天及以上剂量时，可致发育迟缓（耳廓分离、下门齿萌出、腹毛出现、睾丸下降、眼睑分离延迟）及肾盂扩张的发生率呈剂量依赖性升高；大鼠发育毒性的未见不良作用剂量为 0.3mg/kg/天，约为 MRHD 的十分之一。

氨氯地平：妊娠大鼠、妊娠兔经口给予氨氯地平，最高剂量达 10mg/kg/天（以 mg/m² 计，分别为 MRHD 的 10 倍、20 倍，患者体重以 60kg 计），未观察到致畸性或其它不良作用。

临床前毒理

奥美沙坦酯在急性口服毒性试验中，大鼠经口给予 1000mg/kg 剂量，小鼠经口给予 1000mg/kg 剂量，均未见死亡。氨氯地平在急性口服毒性试验中，大鼠经口给予 1000mg/kg 剂量，小鼠经口给予 1000mg/kg 剂量，均未见死亡。

奥美沙坦酯在 28 天经口重复给药毒性试验中，大鼠经口给予 1000mg/kg 剂量，小鼠经口给予 1000mg/kg 剂量，均未见死亡。

名称：云南龙津康佑生物医药有限公司

注册地址：云南省昆明高新区百大国际派 1 栋 12 层 10 号

邮政编码：650101

电话和传真号码：0871-68283080

【生产企业】

企业名称：昆明龙津药业股份有限公司

生产地址：云南省昆明市昆明高新区马金铺街道办事处三茂路 789 号

邮政编码：650503

电话：0871-68520866

网址：<http://www.longjin.com.cn/>

