

核准日期:2007年01月16日

修改日期:2007年07月10日

2009年04月17日

2009年09月01日

2012年03月05日

2012年10月30日

2013年05月02日

2013年09月07日

2014年06月16日

2015年02月03日

年 月 日

缬沙坦氢氯噻嗪片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

警告：

本品中所含的氢氯噻嗪可能使抗兴奋剂检测结果呈现阳性，运动员慎用。
当发现妊娠应立即停用本品。直接作用于肾素-
血管紧张素系统的药物会导致发育中的胎儿损伤甚至死亡。

【药品名称】

通用名称:缬沙坦氢氯噻嗪片

商品名称:复代文®/Co-Diovan®

英文名称:Valsartan and Hydrochlorothiazide Tablets

汉语拼音:Xieshatan Qinglüsaiqin Pian

【成份】

本品为复方制剂，其组份为：每片含缬沙坦80mg，氢氯噻嗪12.5mg。

【性状】

本品为薄膜衣片，除去包衣后显白色。

【适应症】

用于治疗单一药物不能充分控制血压的轻度~中度原发性高血压。本品不适合高血压的初始治疗。

【规格】

80/12.5mg: 每片含缬沙坦80mg、氢氯噻嗪12.5mg。

【用法用量】

本品每片含有缬沙坦80mg和氢氯噻嗪12.5mg。当用缬沙坦单一治疗不能满意控制血压时, 用氢氯噻嗪25mg每日一次不能满意控制血压或发生低血钾时, 可改用本品(含缬沙坦80mg/氢氯噻嗪12.5mg)每次一片, 每日一次, 在服药2~4周内可达到最大的降压疗效。

肾损伤

对于轻度到中度肾损伤患者(肾小球滤过率(GFR)≥30 mL/min)不需要调整剂量。没有严重肾功能不全(GFR<30mL/min)及透析的患者应用复代文®的资料。在重度肾损伤患者(GFR<30 mL/min)中使用利尿剂时, 首选袢利尿剂, 因此不推荐使用本品。由于氢氯噻嗪成份的存在, 复代文®禁用于无尿症患者(见【禁忌】)。

肝损伤

轻度到中度肝损伤患者不需要调整剂量。没有重度肝脏功能不全的患者应用缬沙坦的资料。肝脏疾病并不显著改变氢氯噻嗪的药代动力学。在严重肝功能损害的患者, 噻嗪类利尿剂可能导致电解质紊乱、肝性脑病和肝肾综合症, 此类患者应慎用噻嗪类利尿剂。胆道梗阻性疾病或重度肝损伤的患者慎用本品(见【注意事项】)。

【不良反应】

下面按照系统器官分类列出了在临床试验中和实验室检查发现的在缬沙坦加氢氯噻嗪组中发生率比安慰剂组高的药品不良反应和上市后个体报告的药品不良反应。每种药物单方给予时发生的但在临床试验中没有发现的不良反应, 可能会在缬沙坦/氢氯噻嗪治疗期间发生。

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。

缬沙坦/氢氯噻嗪药物不良反应发生频率

血液和淋巴系统疾病

未知 中性粒细胞减少

代谢和营养障碍

不常见 脱水

未知 低钾血症、低钠血症

神经系统疾病

极罕见 头晕

不常见 感觉异常

未知 晕厥

眼病

不常见 视力模糊

耳和迷路疾病

不常见 耳鸣

血管疾病

不常见 低血压

呼吸、胸廓和纵膈疾病

不常见 咳嗽

未知 非心源性肺水肿

胃肠疾病

极罕见 腹泻

肌肉骨骼和结缔组织疾病

不常见 肌痛

极罕见 关节痛

肾脏和泌尿系统疾病

未知 肾损伤

全身疾病和给药部位状况

不常见 疲乏

检查

未知 尿酸升高、血胆红素和血肌酐升高、血尿素氮升高

高血压患者临床试验期间也观察到下列事件，无论其是否与研究药物有关。腹痛、上腹痛、焦虑、关节炎、虚弱、背痛、支气管炎、急性支气管炎、胸痛、体位性头晕、消化不良、呼吸困难、口干、鼻衄、勃起障碍、胃肠炎、头痛、多汗、感觉减退、低血钾、低血压、流感、失眠、肌肉痉挛、肌肉紧张、鼻咽炎、恶心、鼻充血、颈痛、水肿、外周水肿、中耳炎、四肢痛、心悸、感觉异常、咽痛、尿频、发热、皮疹、鼻窦充血、鼻窦炎、嗜睡、扭伤和拉伤、晕厥、心动过速、耳鸣、上呼吸道感染、尿路感染、眩晕、病毒感染、视力模糊、视觉异常。

各个成份的其他信息：

各成份药物曾报告的不良反应在使用复代文®时有可能也出现，即使在临床试验或者上市后监测阶段没有观察到。

缬沙坦

缬沙坦不良反应发生频率

血液和淋巴系统疾病

未知 血红蛋白降低，红细胞压积降低，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

耳和迷路疾病

不常见 眩晕

血管疾病

未知 血管炎

胃肠疾病

不常见 腹痛

肝胆疾病

未知 肝功能检查结果异常

皮肤和皮下组织疾病

未知 血管性水肿，皮疹，瘙痒，大疱性皮炎

肾脏和泌尿系统疾病

未知 肾衰

高血压患者临床试验期间还观察到下列事件, 无论其与研究药物是否存在因果关系: 关节痛、虚弱、背痛、腹泻、头晕、头痛、失眠、性欲降低、恶心、水肿、咽炎、鼻炎、鼻窦炎、上呼吸道感染、病毒感染。

氢氯噻嗪

氢氯噻嗪不良反应发生频率

血液和淋巴系统疾病

罕见: 血小板减少, 有时会伴紫癜。
极罕见: 白细胞减少, 粒细胞缺乏, 骨髓衰竭和溶血性贫血。
未知: 再生障碍性贫血

免疫系统疾病

极罕见: 超敏反应-
坏死性血管炎, 呼吸窘迫(包括肺炎和肺水肿)

代谢和营养障碍

很常见: 主要在较高剂量下, 血脂升高
常见: 低镁血症、高尿酸血症
罕见: 高钙血症、高血糖、糖尿和糖尿病代谢状况恶化
极罕见: 低氯性碱中毒

精神疾病

罕见: 睡眠障碍、抑郁

神经系统疾病

罕见: 头痛、头晕和感觉异常

眼病

罕见: 视力受损, 特别是接受治疗的前几周。
未知: 闭角型青光眼。

心脏疾病

罕见: 心律失常

血管疾病

常见: 体位性低血压、可能因为摄入酒精、麻醉药或镇静剂而加重

胃肠疾病

常见: 轻度恶心和呕吐
罕见: 腹部不适、便秘和腹泻
极罕见: 胰腺炎

肝胆疾病

罕见: 胆汁淤积或黄疸

皮肤和皮下组织疾病

常见:	荨麻疹和其他形式的皮疹
罕见:	光敏反应
极罕见:	中毒性表皮坏死松解症、皮肤红斑狼疮样反应、皮肤 红斑狼疮复发
未知:	多形性红斑
肌肉骨骼和结缔组织疾病	
未知:	肌肉痉挛
肾脏和泌尿系统疾病	
未知:	急性肾衰、肾脏疾病
生殖系统和乳腺疾病	
常见:	勃起功能障碍
全身疾病和给药部位状况	
未知:	发热、虚弱

【禁忌】

- 对缬沙坦、氢氯噻嗪、其他磺胺衍生物或本品中任一成份过敏。
- 妊娠(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。
- 胆汁性肝硬化或胆汁郁积。
- 无尿症。
-

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】

血清电解质变化

与保钾利尿剂、补钾制剂、含钾的盐替代物或其它可以增加钾水平(如肝素)的药物合用需要小心。噻嗪类利尿剂能够引发新的低钾血症或加重已存在的低钾血症。在有严重失钾情况(例如失盐性肾病和肾前性(心源性)肾功能损伤)的患者中使用噻嗪类利尿剂时需要小心。如果低钾血症伴有临床体征(如肌无力、轻瘫或心电图改变),则应停用复代文®。推荐在开始使用噻嗪类药物之前纠正低钾血症或任何伴随的低镁血症。应定期检测血钾和血镁浓度。应监测所有接受噻嗪类利尿剂患者的电解质失衡情况,尤其是血钾。

噻嗪类利尿剂能够引发新的低钠血症和低氯性碱中毒或加重已存在的低钠血症。在个别病例中观察到了伴有神经症状的低钠血症(恶心、进展性定向障碍、冷漠)。推荐定期监测血钠浓度。

钠和/或血容量不足的患者

极少数情况下,在严重缺钠和/或血容量不足患者(如:大剂量应用利尿剂),开始给与复代文®治疗时可能出现症状性低血压。在开始应用复代文®治疗前,应纠正低钠和/或血容量不足,否则应对治疗进行严密的医学监控。

如果发生低血压,应该让患者仰卧,必要时可以给予生理盐水。血压稳定后可以恢复治疗。

肾动脉狭窄的患者

由于血尿素和血清肌酐可能会升高,所以在单侧或双侧肾动脉狭窄或孤立的肾动脉狭窄的患者慎用本品治疗高血压。

肾损伤的患者

对于轻度到中度肾损伤患者(肾小球滤过率(GFR) ≥ 30 mL/min)不需要调整剂量。没有严重肾功能不全(GFR小于30mL/min)及透析的患者应用复代文®的资料。在重度肾损伤患者(GFR < 30 mL/min)中使用利尿剂时,首选袢利尿剂,因此不推荐使用本品。由于氢氯噻嗪成分的存在,复代文®禁用于无尿症患者(见【禁忌】)。

避免在严重肾功能受损(GFR < 30 mL/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】)。

肝损伤的患者

轻度到中度肝损伤患者不需要调整剂量。没有重度肝脏功能不全的患者应用缬沙坦的资料。肝脏疾病并不显著改变氢氯噻嗪的药代动力学。在严重肝功能损害的患者,噻嗪类利尿剂可能导致电解质紊乱、肝性脑病和肝肾综合症,此类患者应慎用噻嗪类利尿剂。胆道梗阻性疾病或重度肝损伤的患者慎用本品(见【用法用量】和【药代动力学】)。

血管性水肿

缬沙坦治疗的患者报告有发生血管性水肿,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复代文®,且不得再次使用。

系统性红斑狼疮

有报道噻嗪类利尿剂包括氢氯噻嗪能引发或加重系统性红斑狼疮。

其它代谢紊乱

噻嗪类利尿剂包括氢氯噻嗪可影响葡萄糖耐量，增加血清胆固醇和甘油三酯水平。

与其它噻嗪类利尿剂一样，由于尿酸清除的减少，氢氯噻嗪可增加血清尿酸水平并可在易感患者中引起或加重高尿酸血症以及引发痛风。

噻嗪类药物可减少尿钙排泄并可在没有已知钙代谢异常的情况下轻度升高血钙。由于氢氯噻嗪可能使血钙浓度升高，因此在高钙血症患者中使用时应小心。对停用噻嗪类药物无反应的或 ≥ 12 mg/dL的显著高钙血症可能提示潜在的非噻嗪类药物依赖的血钙升高过程。

在长期接受噻嗪类药物治疗的少数有高钙血症和低磷血症的患者中观察到了甲状旁腺的病理变化。如果发生了高钙血症，进一步明确诊断是必要的。

全身状况

过敏症和哮喘患者容易发生对氢氯噻嗪的过敏反应。

急性闭角型青光眼

氢氯噻嗪(磺胺类药物)可引起急性暂时性近视和急性闭角型青光眼的特征性反应。症状包括急性发作的视敏度下降或眼痛并且通常在开始用药后几小时至几周内发生。未经治疗的急性闭角型青光眼可导致永久失明。

最主要治疗是尽快停用氢氯噻嗪。如果眼内压仍未得到控制，则需要考虑立即采取药物或手术治疗。发生急性闭角型青光眼的危险因素可能包括对磺胺类药物或青霉素的过敏史。

心衰/心肌梗死后患者

在肾功能取决于肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的患者(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与少尿和/或进行性氮质血症有关，罕见的情况下会出现急性肾功能衰竭和/或死亡。心衰或心肌梗死后患者使用本品后的评价始终应包括肾功能评价。

双重阻断肾素-血管紧张素系统(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】)。

对驾驶和操纵机器能力的影响

与其它抗高血压药一样，服药患者在驾驶和操纵机器时应小心。

对运动员的影响

本品含氢氯噻嗪，噻嗪类利尿剂可影响兴奋剂的代谢与排泄，因此有可能降低兴奋剂尿检的灵敏度，故运动员慎用。

【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，准备妊娠的妇女必须禁用复代文®。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(见【禁忌】)应禁用复代文®。根据血管紧张素II受体拮抗剂的作用机理，不能排除其对胚胎的损害。在妊娠的第4~6月和第7~9月，在宫中接触血管紧张素转换酶抑制剂(作用于肾素-血管紧张素醛固酮RAAS系统的药物类别)可导致胎儿伤害和死亡。另外，回顾性数据显示，最初的三个月使用血管紧张素(ACE)抑制剂的患者有出现潜在的出生缺陷的风险。有报道孕妇在误服缬沙坦后出现自发流产、羊水过少、新生儿肾功能不全的情况。

在宫内接触噻嗪类利尿剂(包括氢氯噻嗪)，可引起胎儿或新生儿黄疸或血小板减少，并且可能与其它发生在成人中的不良反应相关。

如果在用药期间发现妊娠，应尽快停药。

哺乳期

尚不清楚缬沙坦是否经人乳排泄。缬沙坦在哺乳大鼠的乳汁中有排泄。氢氯噻嗪能通过胎盘屏障、分泌入乳汁。目前尚无对哺乳期女性的研究，因此复代文®不宜用于哺乳期。

生育力

尚无信息表明缬沙坦或氢氯噻嗪影响人类生育力。大鼠研究未显示缬沙坦或氢氯噻嗪对生育力有影响(见【药理毒理】)。

【儿童用药】

关于复代文®在儿童中治疗应用的研究资料尚不充足。

【老年用药】

与青年志愿者相比，一些老年人的缬沙坦浓度稍增高，但无临床意义。

有数据显示，与年轻健康志愿者相比，老年人氢氯噻嗪系统清除率降低。

【药物相互作用】

缬沙坦-氢氯噻嗪

复代文®的两个成份(缬沙坦和/或氢氯噻嗪)，可能发生下列药物相互作用：

锂剂:有报告显示联合使用锂剂与ACE抑制剂、血管紧张素II受体拮抗剂或噻嗪类利尿剂，可引起可逆性血清锂浓度升高和锂中毒。由于噻嗪类利尿剂可降低锂的肾清除率，锂中毒的风险可能会随着复代文®的使用进一步增加。因此，合并用药期间建议小心监测血清锂浓度水平。

缬沙坦：

复代文®含有缬沙坦，可能发生下列药物相互作用：

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($GRF < 30\text{mL/min}$)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】)。

钾剂:与保钾利尿剂、补钾制剂或含钾的盐替代物、或其他可以改变血清钾的药物(如肝素)合用需要谨慎并监测血钾水平。

非甾体类抗炎药(NSAIDs), 包括选择性环氧化酶-2抑制剂(COX-2抑制剂):血管紧张素II受体拮抗剂与NSAIDs联合使用时, 可能削弱其抗高血压作用。此外, 在老年患者、血容量不足患者(包括接受利尿剂治疗的患者)或肾功能损伤患者中联合使用血管紧张素II受体拮抗剂和NSAIDs可能会增加发生肾功能恶化的风险。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。

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。合并使用性转运蛋白抑制剂(例如, 利福平, 环孢霉素)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。

氢氯噻嗪:复代文®含有噻嗪类利尿剂的成份, 可能发生下列药物相互作用:

其他抗高血压药物:噻嗪类利尿剂可增加其他抗高血压药物(如胍乙啶、甲基多巴、β受体阻滞剂、血管扩张剂、钙通道阻滞剂、ACE抑制剂、血管紧张素受体阻断剂(ARB)和直接肾素抑制剂(DRI))的降压作用。

骨骼肌松弛药:噻嗪类利尿剂(包括氢氯噻嗪)能够增加骨骼肌松弛药(如箭毒衍生物)的作用。

影响血钾水平的药物:噻嗪类利尿剂与排钾利尿剂、皮质激素、促肾上腺皮质激素(ACTH)、两性霉素、甘珀酸、青霉素G或水杨酸衍生物或抗心律失常药联合应用时可加强其降低血钾的作用(见【注意事项】)。

影响血钠水平的药物:噻嗪类利尿剂与抗抑郁药、抗精神病药、抗癫痫药物等联合应用可加强其降低血钠的作用。因此建议在长期使用这些药物时要小心(见【注意事项】)。

抗糖尿病药物:噻嗪类药物改变葡萄糖耐量。因此调整胰岛素或口服抗糖尿病药物的剂量可能是必要的。

洋地黄糖甙类药物:噻嗪类药物导致的低钾或低镁可增加服用洋地黄糖甙类药物病人发生心律失常的危险(见【注意事项】)。

NSAID和选择性Cox-

2抑制剂:与NSAID(如水杨酸衍生物、吲哚美辛)联合应用可能会减弱复代文®噻嗪类成份的利尿和抗高血压的活性。如同时存在血容量不足, 则可能导致急性肾功能衰竭。

别嘌呤醇:与噻嗪类利尿剂(包括氢氯噻嗪)联合使用可能增加对别嘌呤醇的发生过敏反应的几率。

金刚烷胺:与噻嗪类利尿剂(包括氢氯噻嗪)同时使用可能增加金刚烷胺发生不良反应的风险。

抗肿瘤药(如环磷酰胺、甲氨喋呤):与噻嗪类利尿剂联合使用可减少细胞毒药物的肾脏排泄并增加它们的骨髓抑制作用。

抗胆碱能药物:同时给予抗胆碱能药物(如阿托品,比哌立登)可增加噻嗪类利尿剂的生物利用度,这可能是胃肠运动减弱和胃排空速率减慢的结果。相反地,促胃肠运动药物(如西沙必利)可降低噻嗪类利尿剂的生物利用度。

离子交换树脂类药物:考来烯胺和考来替泊能够减少噻嗪类利尿剂(包括氢氯噻嗪)的吸收。然而,错开氢氯噻嗪和树脂类药物的给药时间,例如在给予树脂类药物之前至少4小时或之后4~6小时给予氢氯噻嗪,可使这种相互作用最小化。

维生素D:联合使用噻嗪类利尿剂(包括氢氯噻嗪)与维生素D或钙盐可引起血钙升高。

环孢素:联合使用环孢素可能增加发生高尿酸血症和痛风并发症的风险。

钙盐:联合使用噻嗪类利尿剂可通过增加肾小管的钙吸收而引起高钙血症。

二氮嗪:噻嗪类利尿剂可能会增强二氮嗪升高血糖的作用。

甲基多巴:文献中报告联合使用氢氯噻嗪和甲基多巴可引起溶血性贫血。

酒精、巴比妥酸盐类药物或麻醉剂:联合使用噻嗪类利尿剂与酒精、巴比妥酸盐类药物或麻醉剂可能会引起体位性低血压。

升压胺类药物:氢氯噻嗪可减弱升压胺类药物(如去甲肾上腺素)的作用。该作用的临床意义不确定,因此不足以禁用该类物质。

【药物过量】

缬沙坦过量可能会导致显著的低血压,进而引起意识水平下降、循环衰竭和/或休克。如果是进食不久,将会引起呕吐。另外,常规治疗是静脉输注生理盐水。

因为在血浆中具有强大的结合能力,缬沙坦不能通过血液透析方法来进行清除,但氢氯噻嗪可通过透析方法予以清除。

【药理毒理】

缬沙坦:

血管紧张素 I (Ang I) 在血管紧张素转化酶 (ACE) 作用下形成血管紧张素 II (Ang II)。Ang II 是肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的重要活性成分, 与各种组织细胞膜上的特异受体结合发挥广泛的生理作用, 包括直接或间接参与血压调节。Ang II 是一种强的缩血管物质, 可发挥直接的升压效应, 还可促进钠的重吸收, 刺激醛固酮分泌。

缬沙坦是一种特异性 Ang II 受体拮抗剂, 它选择性地作用于 AT₁ 受体亚型, 与 AT₁ 受体的亲和力比与 AT₂ 受体的亲和力强 20000 倍。AT₁ 受体亚型介导 Ang II 的生理反应, AT₂ 受体亚型与心血管作用无关, 缬沙坦对 AT₁ 受体没有部分激动剂的活性。

缬沙坦不抑制 ACE, 此酶使 Ang I 转化为 Ang II 且降解缓激肽。缬沙坦对 ACE 没有抑制作用, 不引起缓激肽和 P 物质的潴留, 故不易引起咳嗽。

氢氯噻嗪:

噻嗪类利尿剂的主要作用部位是在远曲小管近端。研究表明, 在肾皮质存在着高亲和力的受体, 其为噻嗪类利尿剂的主要结合部位和作用部位, 抑制远曲小管近端的氯化钠转运。噻嗪类的作用方式为抑制钠和氯离子的共转运。竞争氯离子作用部位能影响电解质的重吸收, 这将直接增加钠和氯的排泄, 并间接减少血浆容积, 继而增加血浆肾素活性, 醛固酮分泌和钾排泄, 使血清钾降低。

因为肾素-醛固酮系统是 Ang II 依赖性的, 联合使用 Ang II 受体拮抗剂可减少与噻嗪类相关的钾丢失。

毒理研究

大鼠经口给予缬沙坦 (剂量 200~600mg/kg /天), 可见红细胞参数降低 (红细胞、血红蛋白、红细胞压积) 以及肾血流动力学

变化(雄性大鼠血浆尿素氮水平轻微升高、肾小管增生和嗜碱性粒细胞增多), 200和600mg/kg/天剂量分别为最大人用推荐剂量(MRHD, 320mg/天)(60kg体重, 按体表面积计算)的约6倍和18倍。猕猴经口给予相当剂量, 可见程度更严重的类似改变, 特别是肾脏变化发展成肾病, 包括血尿素氮和肌酐升高, 在以上两种动物还可见肾小球旁细胞增生。以上变化可能与缬沙坦导致低血压时间延长有关。

遗传毒性:

缬沙坦:

缬沙坦Ames试验、中国仓鼠V79细胞基因突变试验、中国仓鼠卵巢细胞染色体畸变试验和大鼠微核试验结果均为阴性。

氢氯噻嗪:

氢氯噻嗪Ames试验、CHO细胞染色体畸变试验、小鼠生殖细胞染色体畸变试验、中国仓鼠骨髓染色体畸变试验、果蝇伴性隐性致死基因试验结果均为阴性。氢氯噻嗪在浓度为43~1300 µg/ml时,

CHO姊妹染色体交换试验、小鼠淋巴细胞试验结果均为阳性。

生殖毒性:

缬沙坦:

大鼠经口给予缬沙坦剂量达200mg/kg/d, 未见对雌性和雄性大鼠生育力的明显影响, 为MRHD的6倍。妊娠小鼠和妊娠大鼠经口给予缬沙坦剂量达600mg/kg/d, 妊娠兔经口给药剂量达10mg/kg/d, 未见对子代生长发育的明显影响。妊娠大鼠在器官形成期、妊娠晚期和哺乳期间经口给予母体毒性(体重增加值和摄食量降低)剂量的缬沙坦600mg/kg, 可见胚胎体重、胎仔出生体重和存活率明显降低, 胎仔发育迟缓。兔的胚胎-

胎仔毒性(如胚胎吸收、整窝丢失、流产和胎仔低体重)与缬沙坦剂量为5mg/kg/d和10mg/kg/d时的母体毒性(发生死亡)有关。NOAEL值在小鼠、大鼠和兔分别为600mg/kg/d、200mg/kg/d和2mg/kg/d, 分别相当于MRHD的9倍、6倍和0.1倍。

氢氯噻嗪:

小鼠与大鼠掺食法给予氢氯噻嗪剂量达4、100mg/kg, 分别相当于MRHD的0.7倍与9倍, 未见对生育力的明显影响。哺乳期大鼠经口给予氢氯噻嗪剂量为人体剂量的15倍时, 可见受乳幼鼠体重增加减慢。

致癌性:

缬沙坦:

小鼠和大鼠掺食法给予缬沙坦剂量分别达160和200mg/kg/日, 连续给药2年, 未见致癌性, 分别为MRHD的2.6和6倍。

氢氯噻嗪:

在2年的掺食法给药致癌性试验中, 雌性小鼠给药剂量达600mg/kg/天(相当于MRHD的53倍)、雄性与雌性大鼠剂量达100mg/kg/天(相当于人MRHD的18倍)时未见致癌性。雄性小鼠可见肝癌, 但意义不明确。

【药代动力学】

缬沙坦

单独口服缬沙坦后, 2~4小时血浆浓度达峰。平均绝对生物利用度为23%。缬沙坦以多指数衰变动力学代谢(α 相半衰期 <1 小时, β 相半衰期约9小时)。

在研究的剂量范围内, 药代动力学曲线呈线性。重复给药时, 药代动力学无改变, 每天服用一次时, 缬沙坦很少引起蓄积, 在男性和女性中, 血浆浓度相似。

分布

绝大部分缬沙坦(94~97%)与血清蛋白结合,主要是血清白蛋白。静脉给药后缬沙坦稳态分布容积约为17升,表明缬沙坦不广泛分布到组织中。

生物转化/代谢

多数缬沙坦不会发生生物转化,只有约20%的缬沙坦会转化为代谢产物。血浆中存在羟基代谢产物,但浓度很低(低于缬沙坦AUC的10%)。该代谢物没有药理学活性。

清除

缬沙坦呈多指数衰减动力学($t_{1/2\alpha} < 1\text{h}$, $t_{1/2\beta}$ 约为9h)。缬沙坦主要经粪便(约占剂量83%)和尿(约占剂量13%)以原型药物形式排泄。静脉给药后,缬沙坦的血浆清除率约为2 L/h,肾清除率为0.62 L/h(约占总清除率的30%)。缬沙坦的半衰期为6小时。

进餐时服用缬沙坦,使AUC减少48%。但无论是否与食物同服,8小时后的血药浓度相似。AUC的减少对临床疗效无明显影响。

氢氯噻嗪

吸收:

氢氯噻嗪口服后吸收迅速(T_{\max} 大约为2小时)。平均AUC的增加呈线性模式并且在治疗范围内与剂量呈正比。报告显示和禁食状态相比,与食物同服可增加和减少氢氯噻嗪的全身生物利用度。这些作用的幅度很小并且几乎没有临床意义。口服给药后氢氯噻嗪的绝对生物利用度为70%。

分布:

氢氯噻嗪的分布和消除动力学是双指数衰减的。表观分布容积为4~8 L/kg。在循环中的氢氯噻嗪与血清蛋白结合(40~70%),主要是血清白蛋白。氢氯噻嗪还会蓄积在红细胞中,大约为血浆水平的3倍。

生物转化:

氢氯噻嗪主要以原型被排泄。

清除:

氢氯噻嗪在终末清除相被血浆清除的半衰期平均为6~15小时。多次给药不会改变氢氯噻嗪的动力学。每天一次给药的蓄积非常小。95%以上的吸收剂量以原型从尿液中排泄。

缬沙坦/氢氯噻嗪

与缬沙坦同服,可使氢氯噻嗪的生物利用度降低约30%;与氢氯噻嗪合用不会显著影响缬沙坦的药代动力学。相互作用对缬沙坦/氢氯噻嗪的联合使用没有影响,在对照临床试验中显示,联合使用缬沙坦/氢氯噻嗪有明确的抗高血压作用,且比单独使用其中任何一种药物的作用更强。

特殊临床情况下的药代动力学

肾损伤的患者

缬沙坦/氢氯噻嗪

对于肾小球滤过率(GFR)为30~70 mL/min的患者中,不需要调整复代文®的剂量。

对于严重肾功能不全(GFR小于30 mL/min)及透析的患者没有应用复代文®的资料。缬沙坦与血浆蛋白高度结合,难以经透析清除。

存在肾损伤的情况下,可增加氢氯噻嗪的平均血浆峰浓度和AUC值并降低尿排泄率。在轻度到中度肾损伤患者中,平均清除半衰期几乎变为了两倍。与肾功能正常肾清除率大约为300 mL/min的患者相比,氢氯噻嗪的肾清除率也出现了极大程度的降低。

肝功能不全的患者

在轻度(n=6)和中度(n=5)肝功能不全的患者中进行的药代动力学研究显示,缬沙坦的浓度大约是健康志愿者的两倍。对于重度肝功能不全的患者没有应用缬沙坦的资料。

肝脏疾病并不显著改变氢氯噻嗪的药代动力学。在严重肝功能损害的患者,噻嗪类利尿剂可能导致电解质紊乱、肝性脑病和肝肾综合症,此类患者应慎用噻嗪类利尿剂。

胆道梗阻性疾病和重度肝损伤的患者应慎用本品(见【注意事项】)。

【贮藏】防潮, 30°C以下保存

【包装】铝塑包装, 7片/盒

【有效期】36个月

【执行标准】

【进口药品注册证号】

【生产企业】

公司名称:Novartis Pharma Schweiz AG, Switzerland

生产厂:Novartis Farma S.p.A.(I), Italy

生产地址:Via Provinciale Schito 131,80058 Torre Annunziata (NA), Italy

联系地址:北京市昌平区永安路31号

邮政编码:102200

电话号码:400 621 3132

800 810 1555

传真号码:010 6505 7099

网 址:www.novartis.com.cn