

核准日期: 2019年08月19日
修改日期: 2020年07月06日 2020年12月13日 2021年08月01日
2022年12月08日 2023年09月07日



苯磺酸氨氯地平片说明书 请仔细阅读说明书并在医师指导下使用



【药品名称】

通用名称: 苯磺酸氨氯地平片
英文名称: Amlodipine Besilate Tablets
汉语拼音: Benhuangsuan Anluodingping Pian

【成份】本品主要成份为苯磺酸氨氯地平。化学名称: (±)-2-[[2-(2-氨基乙氧基)甲基]-4-(2-氨基基)-6-甲基-1,4-二氢吡啶-3,5-二羧酸-3-乙酯-5-甲酰胺苯磺酸盐]。

化学结构式:

分子式: C₂₁H₂₆ClN₂O₅ · C₆H₄O₃S
分子量: 567.05

【性状】本品为白色或类白色片。

【适应症】1. 高血压 本品适用于高血压的治疗。

本品可单独应用或与其他抗高血压药物联合应用。

高血压的控制是心血管风险管理的一部分, 综合管理措施可能需要包括: 血脂控制、糖尿病管理、抗血栓治疗、戒烟、体育锻炼和限制钠盐摄入。

收缩压或舒张压的升高均增高心血管风险。在更高的基础血压水平上, 每毫米汞柱血压的升高所带来的绝对风险增加会更高。降低血压获得风险降低的相对程度在有不同心血管绝对风险的人群中是相似的。严重高血压患者, 略微降低血压就能带来较大的临床获益。

对成人高血压患者, 通常而言, 降低血压可降低心血管事件的风险, 主要是卒中、以及心肌梗死的风险。

2. 冠心病(CAD)慢性稳定性心绞痛 本品适用于慢性稳定性心绞痛的对症治疗。可单独应用或与其他抗心绞痛药物联合应用。

血管痉挛性心绞痛(Prinzmetal's或变异型心绞痛) 本品适用于确诊或可疑的血管痉挛性心绞痛的治疗。可单独应用也可与其他抗心绞痛药物联合应用。

经血管造影证实的冠心病 经血管造影证实为冠心病, 但射血分数≥40%且无心衰的患者, 本品可减少因心绞痛住院的风险以及降低冠状动脉重建术的风险。

【规格】5mg(按C₂₁H₂₆ClN₂O₅计)

【用法用量】成人 通常本品治疗高血压的起始剂量为5mg, 每日一次, 最大剂量为10mg, 每日一次。

身材小、虚弱、老年、或伴肝功能不全患者, 起始剂量为2.5mg, 每日一次; 此剂量也可为本品联合其它抗高血压药物治疗的剂量。

剂量调整应根据患者个体反应及目标血压进行。一般在调整步骤之前等待7~14天。如临床需要, 在对患者进行严密监测的情况下, 也可以快速地进行剂量调整。

治疗慢性稳定性或血管痉挛性心绞痛的推荐剂量是5~10mg, 每日一次, 老年及肝功能不全的患者建议使用较低剂量治疗, 大多数患者的有效剂量为10mg, 每日一次。

治疗冠心病的推荐剂量为5~10mg, 每日一次。在临床研究中, 大多数患者需要10mg/日的剂量。

【不良反应】临床试验的经验 由于临床试验进行的条件存在很大差异, 一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率无法与另一种药物在临床试验中不良反应发生率进行直接比较, 可能也不能反映临床实践中观察到的发生率。

本品的安全性在美国等国家的临床研究有了较为完整的数据, 涉及患者超过11000名。总体而言, 患者对于使用本品每日剂量10mg范围内均有较好的耐受性。本品治疗过程中报告的不不良反应, 多为轻或中度。在本品10mg(N=1730)与安慰剂(N=1250)对照的临床研究中, 氨氯地平组由于不良反应停药的比例为1.5%, 对比安慰剂组(约1%)没有显著性的差别。最常被报告的比安慰剂频繁的不良反应在下表中体现。与剂量相关的不良反应发生率(%)如下:

	氨氯地平			安慰剂 N=520
	2.5mg N=275	5mg N=296	10mg N=268	
水肿	1.8	3.0	10.8	0.6
头晕	1.1	3.4	3.4	0.0
潮红	0.7	1.4	2.6	0.0
心悸	0.7	1.4	4.5	0.6

【孕妇及哺乳期妇女用药】妊娠 风险总结 上市后报告中关于孕妇使用过的可用数据有限, 不足以确定主要出生缺陷和流产的与药物相关风险。对于孕妇和胎儿在妊娠期高血压控制不佳存在风险(见“疾病相关的孕妇和/或胎儿风险”)。在动物生殖研究中, 以最大推荐剂量(MRHD)的约10倍和20倍剂量分别向器官形成期的孕鼠和孕兔经口给予马来酸氨氯地平, 没有观察到发育受到不良影响。但大鼠的产仔数显著减少(减少大约50%), 且宫内死胎数显著增加(增加大约5倍)。研究已证明, 氨氯地平在该剂量下能够延长大鼠的妊娠期和产程(“动物数据”)。

适用人群主要基于出生缺陷和流产的预计背景风险尚不明确。所有妊娠均有出生缺陷、流产或其他不良结果的背景风险。在美国普通人群中, 临床确诊妊娠的主要出生缺陷和流产的预计背景风险分别为2%~4%和15%~20%。

妊娠相关的孕妇和/或胎儿风险 妊娠期高血压增加孕妇出现先兆子痫、妊娠糖尿病、早产和分娩并发症(例如, 需要剖宫产和产后出血)的风险。高血压增加胎儿出现宫内生长受限和宫内死胎的风险。应仔细监测有高血压的孕妇, 并予以相应的管理。

动物数据 当妊娠大鼠及兔在各自的主要器官形成时期经口接受高达10mg氨氯地平/kg(按体表面积折算, 分别为MRHD的10倍和20倍)的马来酸氨氯地平, 未发现致畸性或其他胎儿毒性。然而在大鼠交配前、整个交配和受孕期间接受马来酸氨氯地平(剂量相当于10mg氨氯地平/kg/天)治疗14天的大鼠中, 观察到产数显著减少(大约50%), 子宫内死亡胎数显著增加(约5倍)。研究已证明, 马来酸氨氯地平在该剂量下能够延长大鼠的受孕期和分娩期。

哺乳 风险总结 基于已发表的临床哺乳研究的有限数据, 乳母中存在氨氯地平, 估计婴儿相对剂量的中位数为4.2%。尚未观察到氨氯地平对母乳喂养婴儿产生不良反应。关于氨氯地平对乳汁生成的影响, 尚无可用数据。

【儿童用药】有临床数据提示, 本品(2.5mg~5mg/天)在6~17岁儿童患者有效。6至17岁儿童高血压患者应用本品的推荐剂量为2.5mg至5mg, 每日一次。尚无儿童患者每日应用本品5mg以上剂量的研究。

尚无本品对6岁以下儿童患者的血压影响资料。

【老年用药】目前尚没有充分的临床研究以确定老年患者(65岁以上)与年轻患者对本品的反应是否不同。其他的临床应用中未发现老年患者与年轻患者在反应上的差别。一般来说, 考虑到多数情况下老年人有肝、肾或心功能的减退及并发症或合用其他药物的可能大, 老年患者的剂量选择要谨慎, 通常开始宜用剂量范围内的低剂量。老年患者对本品的清除率降低, 导致曲线下面积(AUC)增加约40~60%, 因此宜从小剂量起始(见【用法用量】)。

【药物相互作用】苯磺酸氨氯地平为CYP3A4弱抑制剂, 可能增加CYP3A4底物浓度。

1.1 其它药物对氨氯地平的药代动力学影响 (见【药代动力学】)

CYP3A4抑制剂 与中度和强效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)合用, 可导致氨氯地平全身性暴露量增加, 并可能需要减少剂量。氨氯地平与CYP3A4抑制剂同时服用, 应监测低血压及水肿症状, 以决定是否需调整剂量。

CYP3A4诱导剂 当与已知CYP3A4诱导剂合用时, 氨氯地平的血液浓度变化较大。无论合用药物时是用药后, 均需密切监测血压, 必要时进行剂量调整。特别是使用强效CYP3A4诱导剂(利福平、贯叶连翘提取物等)时。

西地那非 当西地那非和氨氯地平合用时, 每种药品独立发挥各自的降压效果, 故应监测低血压状况。

1.2 氨氯地平对其它药物的影响 (见【药代动力学】)

辛伐他汀 辛伐他汀与氨氯地平合用会增加辛伐他汀的暴露量。服用氨氯地平的患者应将辛伐他汀剂量限制在20mg/日以下。

他克莫司 合用时, 氨氯地平可增加环孢素或他克莫司的全身性暴露量。建议对环孢素和他克莫司的血谷浓度经常监测, 并在适当的时候调整剂量。

【药物过量】严重过量可能导致外周血管过度扩张伴有显著的低血压以及反射性心动过速。人体研究中, 本品有过量应用的资料有限。

分别给予小鼠和大鼠等价于40mg氨氯地平/kg和100mg氨氯地平/kg的马来酸氨氯地平单口服剂量可导致死亡。给予大鼠等价于氨氯地平≥4mg/kg的马来酸氨氯地平(根据mg/m²换算, 为人类最大推荐剂量的至少11倍)单次口服剂量引起明显的周围血管扩张和低血压。

如果有超大量服药, 应积极进行心肺监测。频繁的血压测量十分必要。如果发生低血压, 应提供心血管支持治疗, 包括将四肢抬高以及准确补液。如果应用这些保守治疗, 低血压仍然不缓解, 可考虑给予血管收缩剂(如: 苯肾上腺素), 注意循环液体量和尿量。由于本品与血浆蛋白结合率高, 所以透析治疗是无益的。静脉注射葡萄糖酸钙可能有益于逆转钙通道阻滞的影响。在某些病例中, 洗胃可能具有一必要性。在健康志愿者中, 给予氨氯地平10mg后2小时使用活性炭, 氨氯地平的吸收率下降。

【药理毒理】药理作用 氨氯地平是一种二氢吡啶钙拮抗剂(亦称钙离子拮抗剂或慢通道阻滞剂), 能够抑制钙离子跨膜进入血管平滑肌和心肌。实验数据表明氨氯地平与二氢吡啶及非二氢吡啶的结合位点均可结合。心肌和血管平滑肌的收缩过程依赖于细胞外钙离子通过离子通道进入细胞内完成。氨氯地平可选择性抑制钙离子跨膜转运, 对血管平滑肌细胞的作用比心肌细胞的作用强。体外实验可观察到该药存在负性肌力作用, 但临床治疗剂量在活体动物实验中未观察到这一作用。氨氯地平不影响血清钙的浓度。在生理酸碱度范围内, 氨氯地平是一种离子化的复合物(pKa=8.6), 通过与钙通道受体在结合位点缓慢地结合/解离实现其逐步起效的作用。

氨氯地平是一个外周动脉血管扩张剂, 直接作用于血管平滑肌, 从而降低外周血管阻力和血压。氨氯地平能够缓解心绞痛的具体机制尚未完全确定, 但考虑与以下因素有关:

劳力型心绞痛: 氨氯地平通过降低外周血管阻力(心脏后负荷)使心率-收缩压乘积降低, 实现不同运动量级别的心肌需氧量的下降。

血管痉挛性心绞痛: 在活体动物试验和体外冠状血管试验中显示氨氯地平可以抑制血管痉挛, 恢复冠状动脉以及小动脉的血流灌注, 从而适应钙离子拮抗剂、血清素和血管紧张素II受体激动剂的变化。在血管痉挛性(Prinzmetal's或变异型)心绞痛中, 氨氯地平的作用主要来自于其对冠状动脉痉挛的抑制。

药效学 血液动力学: 高血压患者服用治疗剂量的苯磺酸氨氯地平, 可引起血管舒张导致仰卧和站立血压下降。长期给药, 血压的下降并不伴随心率或血浆儿茶酚胺浓度的显著变化。在慢性

其他不良反应与剂量的相关性不确定, 但是在安慰剂对照研究中发生率超过1%的包括:

	苯磺酸氨氯地平(%) (N=1730)	安慰剂(%) (N=1250)
疲劳	4.5	2.8
恶心	2.9	1.9
腹痛	1.6	0.3
嗜睡	1.4	0.6

个别不良反应显示与药物和剂量相关, 且女性应用氨氯地平的不不良反应发生率比男性多的显示如下:

	苯磺酸氨氯地平		安慰剂	
	男性(%) (N=1218)	女性(%) (N=512)	男性(%) (N=914)	女性(%) (N=336)
水肿	5.6	14.6	1.4	5.1
潮红	1.5	4.5	0.3	0.9
心悸	1.4	3.3	0.9	0.9
嗜睡	1.3	1.6	0.8	0.3

在临床对照研究、开放研究或上市后应用中, 患者下列事件的发生率<1%, 但是>0.1%, 其相关性尚不确定, 在此列出以提醒医生关注:

心血管系统: 心律失常(包括室性心动过速以及房颤)、心动过缓、胸痛、外周局部缺血、晕厥、心动过速、血管炎。

中枢及外周神经系统: 感觉减退、周围神经病变、感觉异常、震颤、眩晕。

胃肠系统: 食欲减退、便秘、吞咽困难、腹泻、肠胃胀气、胰腺炎、腹胀、呃逆、牙龈增生。

全身: 过敏反应、乏力、背痛、潮热、全身不适、疼痛、僵直、体重增加、体重下降。

肌肉骨骼系统: 关节痛、关节炎、肌肉痛性痉挛、肌痛。

精神病学: 性功能障碍(男性和女性)、失眠、神经质、抑郁、梦境异常、焦虑、人格障碍。

呼吸系统: 呼吸困难、鼻衄。

皮肤及附属物: 血管性水肿、多形性红斑、瘙痒、皮疹、红斑疹、斑丘疹。

特殊感觉: 视觉异常、结膜炎、复视、眼痛、耳鸣。

泌尿系统: 尿频、排尿异常、夜尿。

自主神经系统: 口干、多汗。

营养代谢: 高血糖、口渴。

造血系统: 白细胞减少、紫癜、血小板减少。

在安慰剂对照研究中, 这些事件的发生率小于1%, 但是在所有多剂量的研究中, 这些不良反应的发生率在1%至2%。

常规实验室检查数据在本品治疗中并没有临床显著性的变化。血钾、血糖、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、尿酸、尿素氮或肌酐均有临床相关性变化。

在CAMELOT及PREVENT研究中, 其不良反应与前面报告的相似(见上)。外周性水肿是最常见的不良反应。

上市后报告 因为这些反应由未知样本量的人群自愿报告, 因此无法可靠评价发生率或确定与药物暴露的因果关系。

以下上市后应用中发生的事件早有报道, 与药物的相关性尚未确定: 男性乳房增大。在上市后应用中, 有患者出现黄疸与转氨酶明显升高(多与胆道梗阻或肝炎的表现相一致)而需要住院治疗, 其可能和氨氯地平相关。

上市后报告表明: 椎体外系疾病可能和使用苯磺酸氨氯地平有关。

在以下患者中使用苯磺酸氨氯地平没有发现其他的安全性问题: 慢性阻塞性肺病、代偿良好的充血性心力衰竭、冠心病、外周血管性疾病、糖尿病以及血脂异常。

【禁忌】对氨氯地平及本品任何成分过敏者禁用。

【重要提示】低血压 症状性低血压可能发生, 特别是在严重的主动脉狭窄患者中。因本品的扩血管作用逐渐产生的, 服用本品后发生急性低血压的情况罕有报道。

心绞痛加重或心肌梗死 极少数患者, 特别是伴有严重冠状动脉阻塞性疾病的患者, 在开始使用苯磺酸氨氯地平治疗或增加剂量时, 可能出现心绞痛恶化或发生急性心肌梗死。

3. 肝功能受损病人的使用 因本品通过肝脏大量代谢, 并且肝功能不全患者的血浆清除半衰期(t_{1/2})为56小时, 因此本品用于重度肝功能不全患者时应缓慢增量。

稳定性心绞痛患者的血液动力学研究中发现, 快速静脉内给予苯磺酸氨氯地平可降低动脉血压并增加心率, 但是在血压正常的心绞痛患者的临床研究中长期口服氨氯地平, 对心率或血压并没有显著的影响。

长期口服苯磺酸氨氯地平每日一次, 对血压的控制效果至少维持24小时。年轻及老年患者的降压效果均与剂量浓度相关。应用氨氯地平血压下降的程度也与治疗前血压升高的程度相关; 因此, 中度高血压(舒张压105~114mmHg)患者的降压效果要比轻度高血压(舒张压90~104mmHg)患者强。正常血压受试者的血压并没有显著性的临床变化(+1/-2mmHg)。

肾功能正常的高血压患者, 苯磺酸氨氯地平的治疗剂量可导致肾血管阻力下降, 肾小球滤过率增加, 以及有效肾血流量增加, 不影响滤过分数和蛋白尿。

与其它钙离子通道拮抗剂一样, 在正常心功能的患者应用苯磺酸氨氯地平治疗后, 心脏功能的血液动力学检测在静止和运动(或散步)时均显示心脏指数有小幅度的增加, 且不伴有dP/dt或左心室舒张末期压或体积的变化。在血液动力学的研究中, 动物或人体应用治疗剂量范围内的苯磺酸氨氯地平, 即是在人体中与β受体阻滞剂联合应用, 也均没有出现负性肌力作用。在正常健康人及代偿良好的心衰患者中使用其他具有显著的负性肌力作用的药物也有相似的结果。

电生理学作用: 活体动物实验和临床实验中, 苯磺酸氨氯地平不影响窦房结或房室传导功能。慢性稳定性心绞痛患者, 静脉注射10mg、A-H、H-V传导以及起搏后窦房结恢复时间并没有显著性的改变。β-阻滞剂与苯磺酸氨氯地平联合用药患者亦可观察到类似结果。在高血压或心绞痛患者中联合应用氨氯地平以及β受体阻滞剂的临床研究中, 未观察到对心电图参数的不良影响。仅有心脏病的患者, 应用氨氯地平没有改变心电图的传导期间, 亦没有增加AV传导阻滞。

【毒理学】遗传毒性: 马来酸氨氯地平在基因或染色体水平的遗传毒性试验结果均为阴性。

生殖毒性: 大鼠(雌性大鼠交配前64天起, 雌性大鼠交配前14天起)经口给予马来酸氨氯地平剂量达10mg/kg/天(以氨氯地平计, 按体表面积折算, 相当于体重为50kg人体最大推荐剂量10mg的8倍), 未见对生育力的明显影响。妊娠大鼠和兔在各自的主要器官形成时期经口给予马来酸氨氯地平剂量达10mg/kg/天(分别为人最大推荐剂量的10倍和20倍), 未见对胚胎胎仔生长发育的明显影响。然而在大鼠交配前、整个交配和受孕期间经口给予马来酸氨氯地平10mg/kg/天, 给药14天, 可见产数明显减少(大约50%), 宫内死胎数明显增加(约5倍), 且显示该剂量水平的马来酸氨氯地平能够延长大鼠的受孕期和分娩期。

致畸性: 小鼠和大鼠喂食法经口给予马来酸氨氯地平0.5、1.25和2.5mg/kg/日, 连续给药2年, 未见致畸作用。小鼠高剂量大约相当于人最大推荐剂量, 大鼠高剂量约为最大推荐剂量的2倍。

【药代动力学】给予口服苯磺酸氨氯地平治疗剂量后, 6~12小时药物浓度达至高峰, 绝对生物利用度约为64~90%。苯磺酸氨氯地平的生物利用度不受摄入食物的影响。

氨氯地平通过肝脏广泛代谢(约90%)代谢为无活性的代谢产物, 其他10%以原药形式排出, 60%的代谢物经尿排出, 体外研究表明, 在高血压患者中, 血浆蛋白结合率约为93%。其血浆清除率为双相性, 终末消除半衰期约为30~50小时。连续给药7~8天后, 氨氯地平的血液浓度达至稳态。

氨氯地平的药代动力学不受肾功能损害的影响。因此肾功能衰竭患者仍应按常规初始剂量治疗。老年患者以及肝功能不全的患者中, 氨氯地平的清除率减慢, 从而导致初始剂量(AUC)增加约40~60%, 因此可能需要选用较低的起始剂量。在中重度心衰患者中也观察到类似的AUC增加。

儿童患者: 在62名年龄6岁至17岁的儿童高血压患者中进行了1.25mg至20mg苯磺酸氨氯地平的药代动力学研究, 显示其药物清除率和分布容积与成年人相似。

【药物相互作用】体外数据表明氨氯地平不影响地高辛、茶苯妥英、华法林或咪唑美辛与人血浆蛋白的结合。

其它药物对氨氯地平的药代动力学影响 与西咪替丁、镁铝氢氧化物抗酸药、西地那非、葡萄柚汁合用, 对氨氯地平的暴露量无影响。

CYP3A4抑制剂 在老年高血压患者中日剂量180mg地尔硫卓与5mg氨氯地平同服, 导致氨氯地平全身暴露量增加60%。在健康志愿者中与红霉素同服未显著影响氨氯地平全身暴露量, 但CYP3A4抑制剂(如酮康唑、克拉霉素)可能会大幅增加氨氯地平血液浓度(见【药物相互作用】)。

氨氯地平对其它药物的影响 合用氨氯地平不改变阿托伐他汀、地高辛、乙醇(酒精)的暴露量, 和华法林的凝血酶原反应时间。

苯磺酸氨氯地平多剂量10mg氨氯地平与80mg辛伐他汀合用时, 辛伐他汀的暴露量比单独使用辛伐他汀增加了77%(见【药物相互作用】)。

环孢素 一项在肾移植患者(N=11)中进行的前瞻性研究显示, 与氨氯地平同时服用环孢素谷浓度水平有平均40%的提高(见【药物相互作用】)。

他克莫司 一项CYP3A5表达的中国健康志愿者中的前瞻性研究(N=9)表明, 相比单独使用他克莫司, 和氨氯地平合用增加他克莫司暴露量2.5~4倍。在CYP3A5非表达者(N=6)中未观察到这一发现。然而, 已报告一位肾移植患者(CYP3A5非表达者)对肾移植后高血压起始使用氨氯地平, 他克莫司血浆暴露量增加3倍, 导致所需使用的他克莫司剂量减少。不论CYP3A5基因型状态, 不能排除这些药物相互作用的可能性(见【药物相互作用】)。

【贮藏】遮光, 密封保存。

【包装】聚丙烯固体药用硬片和药用铝塑组合成的铝塑泡罩包装, 7片/板, 1板/盒; 7片/板, 2板/盒; 7片/板, 3板/盒; 7片/板, 4板/盒; 7片/板, 5板/盒; 10片/板, 1板/盒; 10片/板, 2板/盒; 10片/盒; 14片/板, 1板/盒; 4板/盒; 10片/盒, 5板/盒; 14片/板, 1板/盒; 14片/板, 2板/盒; 14片/盒, 3板/盒; 14片/板, 4板/盒; 15片/板, 1板/盒; 15片/板, 2板/盒; 15片/板, 3板/盒; 15片/板, 4板/盒。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局标准YBHO6412019, 国家药品监督管理局药品补充申请批准通知书(通知书编号: 2023B04173)

【批准文号】国药准字H20113236

【上市许可持有人】名称: 国药集团容生制药有限公司 注册地址: 河南省焦作市武陟县迎宾大道686号

【生产企业】企业名称: 国药集团容生制药有限公司 生产地址: 河南省武陟县东环路南段

邮政编码: 454950 电话/传真: 0391-7282438

网址: www.gyjr.com