

# 阿折地平片

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: 阿折地平片

商品名称: 贝琪

英文名称: Azelidipine Tablets

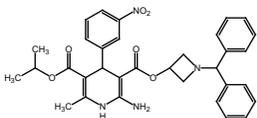
汉语拼音: Azhediping Pian

## 【成份】

本品主要活性成份为: 阿折地平。

化学名称: 3-(1-(2-苯基甲基氮杂环丁基)-5-异丙基-2-氨基-1, 4-二氢-6-甲基-4-(3-硝基苯基)-3, 5-吡啶二羧酸酯。

化学结构式:



分子式:  $C_{33}H_{34}N_4O_6$

分子量: 582.65

## 【性状】

本品为淡黄色至深黄色片。

## 【适应症】

本品适用于治疗高血压症, 可单独使用, 也可与其他抗高血压药物合用。

## 【规格】

(1) 8mg (2) 16mg

## 【用法用量】

早餐后口服, 一日一次。

成人的初始剂量为8mg每日一次, 最大剂量为16mg每日一次。

剂量调整应根据患者个体反应进行。一般的剂量调整应在7~14天后开始进行。

## 【不良反应】

阿折地平在日本的临床研究提示, 在总共1103例患者中共有159例(占14.4%)出现不良反应(自觉症状以及临床检查值异常)。在383例65岁以上老年患者中有48例出现不良反应(占12.5%)。

在日本上市后的第4次安全性定期报告中, 使用结果显示: 5146例患者中有182例出现不良反应(包括临床检查值异常)(占3.5%)。

不良反应种类及发生频率		
	0.1%~1%	0.1%以下
过敏(注)	皮疹, 瘙痒	
中枢神经系统	头痛、头重、打瞌、眩晕	
消化系统	胃部不适、恶心	便秘、腹痛

循环系统	惊悸、发烧、倦怠感、面部潮红	
血液		嗜酸细胞增多
肝脏	ALT (GPT)、AST (GOT)、LDH、 $\gamma$ -GTP等升高、肝功能异常、ALP升高	总胆红素升高
肾脏	BUN升高	
其他	尿酸、总胆固醇、CK (CPK)、钾升高	钾低下、尿内结晶增加、浮肿

注: 出现过敏时应停止给药。

【禁忌】下列患者禁用本品

- 1 妊娠或可能妊娠的妇女。
- 2 对本品有过敏史的患者
- 3 正在使用唑类抗真菌剂(伊曲康唑、咪康唑等)、HIV蛋白酶抑制剂(利托那韦、沙奎那韦、茚地那韦)的患者。

## 【注意事项】

### 1、慎用

- (1) 严重肝功能不全的患者应慎用(因本品在肝脏中代谢)。
- (2) 严重肾功能不全的患者应慎用(一般情况下, 严重肾功能不全的患者伴随降压可能会导致肾功能减退)。
- (3) 老年患者(见“老年用药”)。

### 2、重点注意事项

- (1) 据报道, 突然停用钙拮抗剂时会使高血压病情加剧, 停用本品时, 应在医生的指导下和密切观察下, 缓慢减量直至安全停药。
- (2) 给予本品时, 很少数患者可能会出现血压过低, 在此情形下应采取减量或停药等适当的措施。
- (3) 因降压作用可能会出现头晕, 因此高空作业、车辆驾驶、操作危险机械时应予注意。

### 3、其他注意事项

在服用本品并施行CAPD(持续不卧床膜腹透析)的患者, 若透析排液出现白色混浊, 应注意鉴别可能的腹膜炎等。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

- (1) 妊娠及可能妊娠的妇女禁用。
- (2) 哺乳期妇女最好避免使用本品, 如必须使用应停止哺乳。

### 【儿童用药】

对出生时低体重儿、新生儿、乳儿、婴幼儿使用时的安全性尚不明确(无使用经验)。

### 【老年用药】

老年患者使用本品时, 应从8mg或更低剂量开始给药, 在给药过程中密切观察, 慎重给药。

### 【药物相互作用】

本品主要被肝细胞色素酶P450 3A4 (CYP3A4) 代谢。

- (1) 合用禁忌(禁止合用)

药品名称	临床症状	机制、危险因子
唑类抗真菌剂 伊曲康唑 (Itraconazole)、 咪康唑 (Miconazole)	据报道, 与伊曲康唑合用后本品的AUC值升高至2.8倍。	这些药物抑制CYP3A4, 降低本品的清除率。

HIV蛋白酶抑制剂 利托那韦、沙奎那韦、 茚地那韦	合用时可能增强本品的作用。	这些药物抑制CYP3A4, 降低本品的清除率。
---------------------------------	---------------	-------------------------

(2) 慎重合用(合用时应予注意)

药品名称	临床症状、措施方法	机制、危险因子
其他降压药	可能出现过度降压, 必要时应减量服用其他降压药或本品。	因与作用机制不同的药物合用, 使药理作用增强。
地高辛	据报道, 合用地高辛的 $C_{max}$ 升高至1.5倍, AUC升高至1.3倍, 必要时, 地高辛应减量使用。	由于阻碍地高辛从肾(肾小管分泌)以及从肾外的排泄。
西咪替丁		
甲磺酸依替萘布		
甲磺酸地拉韦定 (Delavirdine Mesilate)	合用时可能会增强本品的作用, 必要时可减小本品的剂量或停止使用这些药物。	这些药物抑制CYP3A4, 降低本品的清除率。
大环内酯类抗生素 红霉素 克拉霉素等		
辛伐他汀	据报道, 合用时辛伐他汀的AUC升高至2倍, 必要时应停止使用本品或辛伐他汀。	这些药物竞争性抑制CYP3A4, 降低相互的清除率。肾功能障碍患者尤应注意。
环孢霉素		
苯二氮卓类药物 安定、咪达唑、三唑苯二氮等	合用时可能会增强本品或这些药物的作用, 必要时应停止使用本品或这些药物。	这些药物竞争性抑制CYP3A4, 降低相互的清除率
口服黄体、卵胞激素类 口服避孕药		
枸橼酸坦度螺酮	合用时可能会增强本品的作用, 必要时可减小本品的剂量或停止使用枸橼酸坦度螺酮。	通过5-羟色胺受体的中枢降压作用进一步增强降压作用。
利福平 茶多酚 苯巴比妥	合用时可能减弱本品的作用。	这些药物的代谢酶诱导作用使本品的清除率增加
葡萄汁	据报道葡萄汁可使本品的血中浓度增加, 降压作用增强, 故使用本品时注意不要饮用葡萄汁。	葡萄汁中所含成份抑制CYP3A4酶对本品的代谢, 降低本品的清除率。

## 【药物过量】

尚无相关的研究资料。药物过量可能引起低血压，如发生药物过量，必须监测血压，一旦发生低血压，应及时给予心血管支持治疗，包括抬高下肢等处理措施，注意心肺功能、循环血容量和尿量等监测。

## 【临床试验】

在国内进行了111例随机、双盲、对照、多中心治疗轻、中度原发性高血压的临床研究，口服给予阿折地平8mg~16mg，1日1次，连续8周，在第8周，舒张压降低15.39mmHg，不良事件发生率为9.01%，主要为心悸、头痛、头晕、面色潮红、转氨酶升高等。

## 【药理毒理】

阿折地平不受肝脏首过效应的影响，降压作用缓慢持久。

### 1、作用机制

本品为L型钙通道拮抗剂，通过扩张血管降低血压；在猪心脏微粒体受体结合试验中，对<sup>3</sup>H-尼群地平特异性结合的50%抑制浓度（IC<sub>50</sub>值）及抑制常数（K<sub>i</sub>值）分别是3.1nM和2.1nM。

### 2、降压作用

给高血压模型动物（高血压自然发病大鼠、DOCA-食盐高血压大鼠、肾性高血压大鼠、肾性高血压犬）单剂量口服0.1至1mg/kg~3mg/kg本品，血压呈剂量依赖性降低，作用缓慢且持久，与同类药相比，本品对心率几乎没有影响。

高血压自然发病大鼠及肾性高血压犬重复经口给药有稳定的降压作用。

### 3、急性毒性

大鼠、小鼠及犬口服给药的半数致死量（LD<sub>50</sub>值）见下表。

途径 \ 物种	小鼠		大鼠		犬	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
口服 (mg/kg)	979	785	1971	1267	>800	>800
相当于人用最高剂量	4283倍	3434倍	8623倍	5543倍	3500倍	3500倍

### 4、长期给药毒性

大鼠给药剂量0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg，1日1次，持续经口给药12个月。根据试验结果判断最大无毒性反应剂量为3mg/kg（约相当于人用最高剂量的13.3倍）。

犬给药剂量1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg，1日1次，持续经口给药12个月。根据试验结果判断最大无毒性反应剂量为1mg/kg（约相当于人用最高剂量的4.38倍）。

### 5、生殖毒性

在妊娠前及妊娠初期给药试验中，本品对亲代大鼠的最大无毒性反应剂量大于30mg/kg，对子代的最大无毒性反应剂量为10mg/kg（约相当于人用最高剂量的43.8倍）。

在器官形成期试验中，本品对大鼠亲代以及子代一般毒性学的最大无毒性反应剂量为10mg/kg，对亲代动物生殖方面的最大无毒性反应剂量大于30mg/kg。本品对兔亲代一般毒性最大无毒性反应剂量为30mg/kg（约

当于人用最高剂量的133.2倍），对亲代生殖以及子代的最大无毒性反应剂量均大于100mg/kg。

在围产期及哺乳期试验中，本品对大鼠亲代的最大无毒性反应剂量为3mg/kg，对子代的最大无毒性反应剂量为10mg/kg。

### 6、致突变

本品无致突变性。

### 7、致癌

本品无致癌作用。

### 8、光毒性及光敏性

本品无光毒性及光敏性。

## 【药代动力学】

### 国外药代动力学情况：

#### 1、吸收

健康成年男子6例口服8mg阿折地平片，1日1次，连续给药7日，血浆中药物达峰时间为2~3小时，半减期为19~23小时。给药后24小时的血药浓度从给药第2日始大体呈一定数值，迅速到达稳定状态。空腹给药时的C<sub>max</sub>及AUC<sub>0-∞</sub>与餐后给药比较，分别为38%及69%。

轻度、中度原发性高血压患者6名，早餐后口服单剂量8mg阿折地平片，血药浓度达峰时间为3.7小时，C<sub>max</sub>为9.4ng/ml，半减期（一相）为6.1小时，AUC<sub>0-24</sub>为66.5ng·hr/ml，血浆中浓度与健康成人水平相同。

在外国人群的试验数据中，轻、中度肝功能不全患者与健康者各8例，口服单剂量8mg的阿折地平片，血浆中药物浓度的变化大致相同。

伴有肾功能低下的高血压患者6例（血清肌酐1.5mg/dL~5.3mg/dL），早餐后给予阿折地平片8mg，1日1次，连续7日，给药第1日及第7日的最高血药浓度为8.6ng/mL和17.1ng/mL，T<sub>max</sub>分别为4.7和3.5小时，半减期为9.1和19.7小时，AUC<sub>0-∞</sub>分别为67.3 ng·hr/mL及154.5 ng·hr/mL，第7日的值显著升高，给药后24小时的血药浓度大约从第6日以后达到稳态浓度。

老年高血压患者5例（65~84岁），早餐后给予阿折地平片8mg，1日1次，连续7日。给药第1日及第7日最高血药浓度为15.8ng/ml和25.7ng/ml，血浆中药物浓度的达峰时间分别为4.4小时及3.2小时，半减期分别为6.4小时和8.6小时，AUC<sub>0-24</sub>分别为107.0 ng·hr/ml和1242.8 ng·hr/ml，第7日的最高血药浓度、半减期及AUC<sub>0-24</sub>值显著增大，给药24小时后的血药浓度至第7日后达到稳态浓度。

#### 2、血浆蛋白结合率

本品体外血浆蛋白结合率为90%~91%，主要与淋巴蛋白的非特异性结合。

#### 3、代谢

主要的代谢部位为小肠与肝脏，结构中的二氢吡啶环被CYP3A4酶氧化。

#### 4、排泄

在外国人群的试验数据中，健康成年男子4例，口服给予单剂量<sup>14</sup>C-阿折地平，至给药后第7日，药物及其代谢产物通过尿排泄约26%，通过粪便排泄约63%。

因此，本品体外血浆蛋白结合率为90%~91%，主要与淋巴蛋白非特异性结合。代谢部位为小肠与肝脏，主要代谢物为二氢吡啶环通过CYP3A4酶结合的产物。本品在尿及粪便中的排泄率分别为26%和63%。

据报道，在动物试验中（大鼠）本品可进入乳汁。

### 国内药代动力学情况：

单剂量口服受试制剂（含阿折地平8mg、16mg）后Vd分别为

1749L±964.5L、2480L±2212L，二种剂量的表现分布容积相近；T<sub>max</sub>分别为2.8h±1.2h、3.0h±0.9h，说明阿折地平口服吸收达峰速度较快，且二种剂量的达峰时间相近，CL分别为41.54L/h±8.40L/h、36.4L/h±10.9L/h，二种剂量的清除率相近；t<sub>1/2</sub>分别为22.8h±2.4h、23.5h±4.2h，二种剂量的消除半减期相近，与给药剂量无关；MRT<sub>(0-96)</sub>分别为25.7h±1.3h、26.2h±2.2h，二种剂量的体内平均滞留时间相近，C<sub>max</sub>分别为8.66μg/L±1.15μg/L、19.17μg/L±4.13μg/L，AUC<sub>(0-96)</sub>分别为186.2μg/L·h±46.7μg/L·h、429.1μg/L·h±145.4μg/L·h，说明阿折地平体内吸收程度（C<sub>max</sub>、AUC<sub>(0-96)</sub>）有剂量依赖性。多剂量口服阿折地平片（早一次，每次8mg）7天后达到稳态，估算的阿折地平稳态药动学参数C<sub>ss,max</sub>为15.04μg/L±2.27μg/L，T<sub>max</sub>为2.4h±0.9h，C<sub>ss,min</sub>为3.83μg/L±0.94μg/L，C<sub>av</sub>为7.05μg/L±1.54μg/L，DF为1.62±0.26，AUC<sub>ss(0-24)</sub>为169.19μg/L·h±36.87μg/L·h，与单剂量口服8mg阿折地平的AUC<sub>(0-96)</sub>值186.2μg/L·h±46.7μg/L·h接近。

## 【贮藏】

遮光、密封、常温（10℃~30℃）保存

## 【包装】

采用药品包装用铝箔和聚氯乙烯固体药用硬片包装。

7片/板，1板/盒（2板/盒）；12片/板，1板/盒（2板/盒）。

## 【有效期】

24个月

## 【执行标准】

YBH04372008

## 【批准文号】

(1)8mg 国药准字 H20080265

(2)16mg 国药准字 H20080266

【上市许可持有人及生产企业】南京正大天晴制药有限公司

【上市许可持有人及生产企业地址】南京经济技术开发区惠东路9号

邮政编码：210038

电话号码：025-85109999

传真号码：025-85803122

网 址：www.njctq.com

