

核准日期：2008 年 06 月 16 日

赖诺普利氢氯噻嗪片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：赖诺普利氢氯噻嗪片
英文名称：Lisinopril and Hydrochlorothiazide Tablets
汉语拼音：Lainuopuli Qinglūsaiqin Pian

【成份】

本品为复方制剂，其组份为每片含赖诺普利 10mg、氢氯噻嗪 12.5mg。

【性状】

本品为白色或类白色片。

【适应症】

用于治疗高血压，本复方不适用于高血压的初始治疗，适用于赖诺普利或氢氯噻嗪单独治疗不能满意控制血压的患者，也适用于两单药联合治疗获得满意疗效后的替代治疗。

【规格】

每片含赖诺普利 10mg、氢氯噻嗪 12.5mg。

【用法用量】

视病情或个体差异而定，本品宜在医师指导或监护下服用，给药剂量须遵循个体化原则，按疗效予以调整，剂量调整一般需要在使用 2~3 周后方可进行。

但患者单独用赖诺普利或氢氯噻嗪治疗无法获得足够降压效果时，可以采用口服赖诺普利氢氯噻嗪片 10mg / 12.5mg，一次 1 片，一日 1 次，剂量的调整根据服药期间血压变化而定。

每天服用 25mg 氢氯噻嗪可有效地控制血压，但出现显著的钾流失的患者，选择赖诺普利-氢氯噻嗪 10mg-12.5mg 可能在疗效相似或更好的同时，减少钾的流失。

【不良反应】

国外对 930 名患者进行了本品的安全性评价，其中 100 名患者服用本品超过 50 周。

赖诺普利氢氯噻嗪片发生的副反应限于单独使用赖诺普利或氢氯噻嗪的范围。在对照试验（包括开放实验）中最常见的副反应为：眩晕（7.5%）、头痛（5.2%）、咳嗽（3.9%）、疲劳（3.7%）和体位性低血压（3.2%），发生率均高于安慰剂组。一般来说，副反应轻微且短暂。由于副反应而停药的发生率为 4.4%，主要是由于眩晕、咳嗽、疲劳和肌肉抽筋。

对照试验中使用赖诺普利-氢氯噻嗪所出现的发生率超过 1% 的副反应如下表所示：

	赖诺普利-氢氯噻嗪 (n=930) 发生率（停用）	安慰剂 (n=207) 发生率
晕眩	7.5 (0.8)	1.9
头痛	5.2 (0.3)	1.9
咳嗽	3.9 (0.6)	1.0
疲劳	3.7 (0.4)	1.0
体位性低血压	3.2 (0.1)	1.0
腹泄	2.5 (0.2)	2.4
恶心	2.2 (0.1)	2.4
上呼吸道感染	2.2 (0.0)	0.0
肌肉抽筋	2.0 (0.4)	0.5
衰弱	1.8 (0.2)	1.0
感觉异常	1.5 (0.1)	0.0
低血压	1.4 (0.3)	0.5
呕吐	1.4 (0.1)	0.5

消化不良	1.3 (0.0)	0.0
红疹	1.2 (0.1)	0.5
阳痿	1.2 (0.3)	0.0

对照试验中临床发生率在 0.3%-1.0%间的副反应为：全身：胸痛、腹痛、昏厥、胸部不适、发热；心血管系统：心悸、体位性低血压；消化系统：胃肠痉挛或灼热感、口干、便秘；运动系统：肩背痛、膝关节痛、肌痛；神经系统：性欲减退、眩晕、抑郁、嗜睡；呼吸系统：鼻塞、咽痛、呼吸困难、肺充血、咽部不适；皮肤：发红瘙痒、发汗。感觉系统：视线模糊、耳鸣。

血管性水肿：服用赖诺普利一氢氯噻嗪的患者有血管性水肿的报道，虽然非常罕见，但伴有咽部水肿的血管性水肿有可能是致命的；血管紧张素转氨酶抑制剂可能出现肠血管性水肿。若出现面部、末端神经、唇、舌、声门和 / 或喉的血管性水肿，应立即停用赖诺普利一氢氯噻嗪并立即进行适当的治疗。

低血压：临床试验中，与低血压相关的副反应为，低血压（1.4%）、体位性低血压（0.5%）、其他直立效应（3.2%）。昏厥的发生率为 0.8%。

咳嗽：有可能由于对内源性缓激肽降解的抑制作用，所有 ACE 抑制剂均报道了导致持续性咳嗽的发生，治疗停止可缓解。在咳嗽诊断中应考虑由于 ACE 抑制剂导致的咳嗽。

临床实验室结果：

血清电解质：应定期检测血清电解质。当患者出现剧烈呕吐或进行静脉输注时，尤其应注意检测血清和尿液电解质水平。所有复用噻嗪类的患者均应观察是否出现体液或电解质不平衡的临床症状：即，低钠血症、低氯性碱中毒、低血钾。体液或电解质不平衡的症状包括例如口干、口渴、虚弱、躁动、癫痫、肌肉疼痛或痉挛，肌肉无力、低血压、少尿、心动过速和胃肠道功能紊乱如恶心和呕吐。

肌酐、血尿素氮：原发性高血压患者使用赖诺普利一氢氯噻嗪治疗发现出现血尿素氮和肌酐轻微的可恢复的提高。血色素和红细胞压积：血色素和红细胞压积出现轻微下降（平均下降值分别大约为 0.5% 和 1.5% vol%），临床试验中，0.4% 的患者由于贫血停止治疗。

肝功能测试：罕见的，出现肝酶和 / 或血清胆红素的升高。ACE 抑制剂很罕见的会伴有一淤胆性黄疸或肝炎为起始症状，此后发展为暴发性肝坏死甚至死亡。因此服用 ACE 抑制剂的患者若发生黄疸或肝酶的显著升高，则应停药并进行适当随访。

单一成分的副反应可能在赖诺普利氢氯噻嗪中出现，因此下列赖诺普利和氢氯噻嗪的副反应可以作为参考，单一成分的副反应如下所列：

赖诺普利：全身：过敏、寒战；心血管系统：心脏骤停、心肌梗塞或脑卒中（可能继发与高危人群的血压骤降），肺梗塞、心衰加重、心律失常（包括心动过速、房颤、心动过缓、室性早搏）、心绞痛、血压下降、脉管炎；消化系统：胰腺炎、肝炎或肝损伤（罕见爆发性肝坏死）、胃炎以及厌食和上腹不适；血液系统：罕见嗜中性白血球减少症、血小板减少和骨髓抑制。运动系统：关节和肌肉疼痛；神经系统：共济失调、记忆力下降、震颤、失眠、外周神经感觉异常、嗜睡、易怒；呼吸系统：干咳、咯血、支气管痉挛、胸膜渗出、肺炎；皮肤：风疹、秃发、疱疹、光敏感、天疱疮、红斑。罕有报道其他严重皮肤反应（包括中毒性表皮坏死松懈症和斯一约综合症），病因不清；特殊感觉：视力减退、复视、怕光、味觉障碍；泌尿系统：肾功能损害、进行性氮质血症、偶见急性肾衰竭。

也有报道出现几种上述症状的综合表现。

氢氯噻嗪：全身：虚弱及过敏反应；消化系统：厌食和上腹不适、黄疸（肝内胆汁性黄疸）、胰腺炎、涎腺炎、便秘；造血系统：血细胞减少、血小板减少、再生障碍性贫血、溶血性贫血；运动系统：骨骼肌痉挛；神经系统：烦躁；泌尿系统：肾功能不全、间质性肾炎；皮肤：多形性红斑（包括斯一约综合征）、剥脱性皮炎（包括中毒性表皮坏死松懈症、脱发）；特殊感觉：黄视症；其他：脉管炎、肺水肿等。

【禁忌】

对本品任何成分过敏者；曾发生 ACE 抑制剂治疗后出现血管性水肿者；遗传或先天性血管性水肿者无尿症患者；及对磺胺类药物过敏者；孕妇；双侧肾动脉狭窄者。

【注意事项】

运动员慎用，运动员需要在医生指导下用药。

赖诺普利

大动脉狭窄 / 肥厚型心肌病：左心室流出道阻塞患者合用赖诺普利与所有血管扩张剂应注意。

肾功能损伤：由于肾素—血管紧张素—醛固酮系统的抑制作用，有些个体可能出现肾功能变化。患有严重充血性心力衰竭的患者，其肾功能依赖于肾素—血管紧张素—醛固酮系统活性，使用血管紧张素转换酶抑制剂，包括赖诺普利治疗，可能伴有少尿症和 / 或进行性氮血症，罕见急性肾衰竭和死亡。

伴有单侧肾动脉狭窄的高血压患者，应用赖诺普利有可能出现血尿素氮和血肌酐升高。另一种血管紧张素转换酶抑制剂的经验表明，停药后血尿素氮和血肌酐可恢复到正常。对于此类患者，在治疗的最初几周应监测肾功能。

赖诺普利与利尿剂合用时，既往无肾血管疾病史的高血压患者可能出现血尿素氮和血肌酐升高，通常轻微及短暂。既往肾损伤患者发生率较高。必要时减量或者停药。因此高血压患者应当对肾功能进行评价。高血钾：赖诺普利加氢氯噻嗪治疗的高血压患者中大约有 1.4% 产生高血钾（血钾大于 5.7mEq / L）。大多数情况下随着治疗的继续进行而消失。产生高血钾的危险因素包括：肾功能不全、糖尿病及合并用药（详见药物相互作用）。咳嗽：有可能由于抑制内源性缓激肽的降解引起咳嗽，所有 ACE 抑制剂均报道了持续性咳嗽，停药可缓解。在咳嗽的诊断中应考虑由于 ACE 抑制剂导致的咳嗽。

手术 / 麻醉：经历重大手术或麻醉剂合用时，可能出现低血压、一旦出现，可以通过补充体液进行纠正。

嗜中性白细胞减少症 / 粒性白细胞缺乏症：卡托普利为另一种血管紧张素转换酶抑制剂，曾引起粒性白细胞减少症及骨髓抑制，肾损伤患者（尤其是同时伴有胶原性血管疾病）比非复杂性患者更为常见。从目前服用赖诺普利的患者资料看，尚不能确定其发病与赖诺普利的治疗是否相关。肾疾病及胶原性血管疾病的患者应定期监测白细胞数目。

氢氯噻嗪

所有服用噻嗪类的患者均应观察是否出现体液或电解质紊乱的临床症状并定期检测血清电解质。

某些接受噻嗪类治疗的患者可能出现血尿酸升高或痛风的加剧。

糖尿病患者可能需要进行胰岛素剂量调整或口服降血糖药物。噻嗪类利尿剂有可能出现血糖升高，进而使得潜伏的糖尿病显现出来。

交感神经切除术后的患者，药物的降压作用可能增强。

若出现进行性的肾损伤，应考虑停止使用噻嗪类治疗。

噻嗪类药物可增加尿中镁的消除，因此有可能造成低镁症。

噻嗪类药物可能减少尿钙的消除。在不存在钙代谢紊乱的情况下，噻嗪类可能导致间歇的和轻微的血清钙的升高。而显著的血钙升高可能是甲状旁腺功能亢进的反应，在进行相关检查前应停止服用噻嗪类药物。

噻嗪类利尿剂的治疗有可能伴有胆固醇及甘油三酯水平的升高。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

本品会对孕妇的胎儿产生不利影响，因此孕妇和准备怀孕的妇女禁用。

本品可能经乳汁排泄，因此哺乳期妇女禁用，或者权衡利弊，在服用本品的时候停止哺乳。

【儿童用药】

未进行该项试验且无可靠参考文献。

【老年用药】

老年患者应进行小心的剂量选择，由于老年患者肝、肾、心功能减退的发生率较高，同时可能服用其他药物，一般从最低剂量开始服用。药代动力学比较研究显示，老年患者赖诺普利 AUC 增加了大约 120% 氢氯噻嗪 AUC 增加了大约 80%。

【药物相互作用】

非甾体类抗炎药物：使用非甾体类抗炎药物治疗的肾功能不全患者同时服用赖诺普利可能对肾功能造成进一步的损伤，但一般是可逆的。有报告显示 NSAIDs 可能减弱 ACE 抑制剂的降血压作用，与氢氯噻嗪合用也会影响其降压利尿作用。因此合并服用 NSAIDs 应考虑药物间相互作用。

增加血钾的药物：赖诺普利可减弱噻嗪类利尿剂引起的钾的流失。赖诺普利与含钾利尿剂（例如：螺旋内酯甾酮、伊普利酮、氨氯比咪或氨氯吡咪）、钾补充剂或含钾盐合用可能引起血钾的显著上升。因此，同时服用上述药物时，应定期检测血钾。

锂：钾同包括 ACE 抑制剂在内可降低钠的药物合用有锂中毒的报道。停用锂及 ACE 抑制剂，锂

中毒一般是可逆的。若赖诺普利与锂合用推荐应经常检查血清锂浓度。利尿剂降低锂的肾清除并且增加肾毒性发生率。因此本品尽量避免与锂剂合用。

酒精，巴比妥类或镇静剂：与噻嗪类合用有可能产生体位性低血压。

糖尿病药物（口服药物和胰岛素）：与氢氯噻嗪合用可能需要调整抗糖尿病药物的剂量。

其他抗高血压药物：与氢氯噻嗪合用可产生协同作用。

消胆胺和降脂树脂：阴离子交换树脂可影响氢氯噻嗪吸收；服用单剂量消胆胺和降脂树脂可使胃肠道吸收分别下降 85% 和 43%。

皮质类固醇：ACTH-增强电解质丢失，尤其是低血钾。

升高血压的胺类（例如，去甲肾上腺素）：有可能降低对升高血压的胺类的响应，但不需停用。

骨骼肌松弛剂：非去极化松弛剂（例如，筒箭毒碱）：可能增强肌松剂的相应。

其他药物：赖诺普利与硝酸盐类和 / 或地高辛合用无临床显著副反应。赖诺普利与心得安、地高辛、氢氯噻嗪合用无临床显著性意义的药代动力学影响。食物不影响赖诺普利的生物利用度。

【药物过量】

对症和支持治疗。停用赖诺普利-氢氯噻嗪并对患者进行观察。建议的措施包括致呕吐和 / 或洗胃并采取适当措施纠正脱水、电解质失衡及低血压。

赖诺普利

单剂量口服赖诺普利 20mg/kg，大鼠未发现致死性，20 只小鼠中的 1 只出现死亡。药物过量最可能的表现是低血压，通常采取静脉输注生理盐水。赖诺普利可以通过血液透析清除。

氢氯噻嗪

大鼠和小鼠口服单剂量 10mg / kg 氢氯噻嗪未见死亡。最常见症状是由电解质缺失引起的（低血钾、低氯、低钠血症）及由于过度利尿作用引起的脱水。若同时服用洋地黄，则血钾过少可导致心律失常。

【临床试验】

在国外进行的临床研究中，联合使用赖诺普利及氢氯噻嗪的降压几乎呈加法。大多数患者服用赖诺普利氢氯噻嗪的降压作用可维持 24 小时。

随即对照的临床试验中，赖诺普利-氢氯噻嗪 20-12.5 与赖诺普利-氢氯噻嗪 20-25 有相似的降压作用，提示很多使用赖诺普利-氢氯噻嗪 20-25 能有效控制血压的患者，今后有可能应用 20-12.5 即可控制病情。

同时服用赖诺普利及氢氯噻嗪，生物利用度仅轻微改变或不受影响。赖诺普利氢氯噻嗪片与两种药物同时分开服用是生物等效的。

【药理毒理】

1. 药理作用：

作为利尿剂，氢氯噻嗪可增强血浆肾素活性及醛固酮分泌，降低血压。赖诺普利通过抑制血管紧张素转换酶（ACE），导致醛固酮分泌下降，降低血压。赖诺普利-氢氯噻嗪合并使用可以更加有效地降低血压，并抵消利尿剂的降低血钾的作用。

2. 致癌性、致突变性及生殖毒性：

赖诺普利-氢氯噻嗪：已经完成的实验显示赖诺普利-氢氯噻嗪没有明显的致突变作用。已有的资料显示赖诺普利在高于有效的剂量下，无明显致癌性，对生殖力无明显副作用。

氢氯噻嗪：在两年的试验中，未发现明显的致癌性，常规试验表明无明显致突变性和生殖毒性。

【药代动力学】

同时服用赖诺普利及氢氯噻嗪，生物利用度仅轻微改变或不受影响。赖诺普利氢氯噻嗪片与两种药物同时分开服用是等效的。

赖诺普利药代动力学

口服赖诺普利，大约 7 小时达到血药浓度峰值。赖诺普利直接以原形药的形式从尿中排除。根据尿回收率计算，服用赖诺普利剂量 5-80mg，吸收程度大约为 25%，但个体差异大（6%~60%）。胃肠道食物并不影响赖诺普利吸收。

服用多剂量赖诺普利，有效蓄积半衰期为 12 小时。

由于赖诺普利主要通过肾消除，肾功能损伤将会降低赖诺普利的消除，但是只有当肾小球滤过率低于 30ml / 分钟时才具有临床重要性。当肾小球滤过率高于 30ml / 分钟时，消除半衰期仅有轻微变化。但严重肾损伤患者，将使赖诺普利血药浓度峰值与谷值增加、达峰时间延长、达稳态时间延长。一般来说，老年患者血药浓度及曲线下面积（AUC）均比年轻患者高（大约为 2 倍）。赖诺普利

可通过血液透析清除。

大鼠进行的研究显示赖诺普利基本不能通过血脑屏障。大鼠服用多剂量赖诺普利在任何组织均不蓄积。然而，哺乳期大鼠乳汁中检测到含有放射性标记的¹⁴C赖诺普利。服用放射标记药物，对怀孕大鼠进行全身检验自显影，胎盘中检测到放射性，但胎儿中未检测到。

氢氯噻嗪药代动力学

口服后2小时内开始发挥利尿作用。作用高峰出现在大约4小时，作用可维持大约6~12小时。

氢氯噻嗪不代谢但是通过肾脏快速消除。监测血浆浓度超过24小时，血浆半衰期从5.6~14.8小时之间变化。口服24小时内至少61%的药物以原形消除。氢氯噻嗪可透过胎盘但不通过血脑屏障。

【贮藏】 遮光，密封保存。

【包装】 铝塑板包装。7片/板×1板/盒；7片/板×2板/盒；10片/板×1板/盒

【有效期】 24个月。

【执行标准】 国家食品药品监督管理局标准 YBH06712008

【批准文号】 国药准字 H20080384

【生产企业】

企业名称：江苏亚邦爱普森药业有限公司

生产地址：盐城市响水县城经济开发区

邮政编码：224600

电话号码：0515-86869922

传真号码：0515-86869908

产品服务热线：0519-86388066

0519-86388099

网址：www.yabang.biz