

核准日期：2007 年 1 月 29 日

修改日期：2009 年 9 月 21 日 2016 年 6 月 7 日

2011 年 2 月 1 日 2017 年 4 月 28 日

2012 年 10 月 16 日 2020 年 2 月 10 日

2013 年 6 月 27 日 2020 年 12 月 14 日

2014 年 6 月 27 日 2024 年 01 月 27 日

2015 年 5 月 29 日 2024 年 05 月 22 日

坎地沙坦酯片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

- 1、一旦发现妊娠应当立即停止使用本品。直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物，可能造成发育期胚胎损伤甚至死亡。
- 2、糖尿病患者在使用本品时，禁止同时服用阿利吉仑，因其可能增加非致命性卒中，肾功能不全、高血钾或低血压的风险。

【药品名称】

通用名称：坎地沙坦酯片

商品名称：必洛斯®

英文名称：Candesartan Cilexetil Tablets

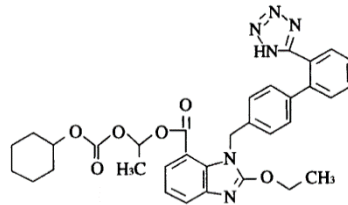
汉语拼音：Kandishatanzhi Pian

【成份】

活性成份：坎地沙坦酯

化学名称：(±)-1-(环己氧代羰基氧代)乙基-[2-乙氧基-1-[[2'-(1*H*-四氮唑基-5)联苯基-4]甲基]-1*H*-苯并咪唑-7]羧酸酯

化学结构式：



分子式：C₃₃H₃₄N₆O₆

分子量：610.67

辅料为：玉米淀粉，羧甲醚纤维素钙，羟丙基纤维素，聚乙二醇 6000，硬脂酸镁，日落黄，

乳糖。

【性 状】

本品为淡粉色片。

【适 应 症】

原发性高血压。

【规 格】 8mg

【用法用量】

口服，一般成人 1 日 1 次，4~8mg 坎地沙坦酯，必要时可增加剂量至 16mg。

【不良反应】

1. 临床上重要的不良反应（发生率不明）：

1) 血管性水肿：有时出现面部、口唇、舌、咽、喉头等水肿为症状的血管性水肿，应进行仔细的观察，见到异常时，停止用药，并进行适当处理。

2) 休克、昏厥和失去意识：降压可能引起休克、昏厥和失去意识。在这种情况下，应密切观察患者情况。如观察到畏寒、呕吐、失去意识等，应立即进行适当处理。使用本药治疗应从较低的剂量开始服用。如有必要增加剂量，应密切观察患者情况，缓慢进行，特别是正进行血液透析的患者、严格进行限盐疗法的患者、服用利尿药的患者、伴有心衰的患者。

3) 急性肾功能衰竭：可能会出现急性肾功能衰竭，应密切观察患者情况。如发现异常，应停止服药，并进行适当处理。

4) 高血钾患者：鉴于可能会出现高血钾，应密切观察患者情况。如发现异常，应停止服药，并进行适当处理。

5) 肝功能恶化或黄疸：鉴于可能会出现 AST（GOT）、ALT（GPT）， γ -GTP 等值升高的肝功能障碍或黄疸，应密切观察患者情况。如发现异常，应停止服药，并进行适当处理。

6) 粒细胞缺乏症：可能会出现粒细胞缺乏症，应密切观察患者情况。如发现异常，应停止服药，并进行适当处理。

7) 横纹肌溶解：可能会出现如表现为肌痛、虚弱、磷酸肌酸激酶（CK）增加、血中和尿中的肌球蛋白。如出现上述情况，应停止服药，并进行适当处理。

8) 间质性肺炎：可能会出现伴有发热、咳嗽、呼吸困难、胸部 X-线检查异常等表现的间质性肺炎。如出现上述情况，应停止服药，并进行适当处理，如用肾上腺皮质激素治疗。

9) 低血糖症：由于可能引起低血糖症（易发生在进行糖尿病治疗的患者中）应密切观察患者情况。如发现感觉虚弱或者饥饿、出冷汗、手颤抖、注意力下降、

抽搐、意识障碍等，应停止服药，并进行适当处理。

2.其它的不良反应

	0.1- $<$ 5%	$<$ 0.1%	发生频率不明
1) 过敏 ^{注1)}	皮疹、湿疹、荨麻疹、瘙痒、光过敏		
2) 循环系统	头晕 ^{注2)} 、蹒跚 ^{注2)} 、站起时头晕 ^{注2)} 、心悸、发热、低血压	心脏期前收缩、心房颤动	
3) 精神神经系统	头痛、头重、失眠、嗜睡、舌部麻木、眩晕 ^{注3)}	肢体麻木	
4) 消化系统	恶心、呕吐、食欲不振、胃部不适、剑下疼痛、腹泻、口腔炎	味觉异常	
5) 肝脏	AST(GOT)、ALT(GPT)、碱性磷酸酶(ALP)、乳酸脱氢酶(LDH)、 γ -GTP 升高、肝炎		
6) 血液	贫血、白细胞减少、白细胞增多、嗜酸性粒细胞增多、血小板计数降低		中性粒细胞减少
7) 肾脏	BUN、肌酐升高、蛋白尿		肾功能损害
8) 其他	倦怠、乏力、鼻出血、尿频、水肿、咳嗽，钾、总胆固醇、磷酸肌酸激酶、C-反应蛋白、尿酸升高，血清总蛋白减少、呼吸道感染 ^{注3)}	低钠血症、腰部痛、背痛、肌肉痛	耳鸣

注 1): 在这种情况下应停止服用。

注 2): 在这种情况下应减量或停药，进行适当处理。

注 3): 该不良反应在临床研究中的发生率为常见 (\geq 1%-10%)。

3. 实验室检查结果

与 RAAS 肾素-血管紧张素-醛固酮系统的其他抑制剂一样，观察到血红蛋白小幅下降。观察到肌酐、尿素或钾升高以及钠降低。

【禁忌】

- (1) 对本制剂的成份有过敏史的患者。
- (2) 妊娠或可能妊娠的妇女以及哺乳妇女(参照【孕妇及哺乳期妇女用药】项)。
- (3) 糖尿病或中至重度肾损伤(GFR $<$ 60ml/min/1.73 m²)患者在使用本品时，禁止同时服用阿利吉仑。

【注意事项】

1. 慎重用药(对下列患者应慎重用药)

- (1) 有双侧或单侧肾动脉狭窄的患者(见 2.重要的基本注意事项)。

- (2) 有高血钾的患者（见 2.重要的基本注意事项）。
- (3) 有肝功能障碍的患者（有可能使肝功能恶化。并且，据推测活性代谢物坎地沙坦的清除率降低，因此应从小剂量开始服用，慎重用药）（参照【药代动力学】项）。
- (4) 有严重肾功能障碍的患者（由于过度降压，有可能使肾功能恶化，因此 1 日 1 次，从 2mg 开始服用，慎重用药。当坎地沙坦酯用于肾损伤患者时，应考虑定期监测血清钾和肌酐水平）。
- (5) 有药物过敏史的患者。
- (6) 老年患者（参照【老年患者用药】项）。

2. 重要的基本注意事项

- (1) 有双侧或单侧肾动脉狭窄的患者，服用肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物时，由于肾血流和滤过压的降低可能会使肾功能快速恶化，除非被认为治疗必需，应尽量避免服用本药。
- (2) 由于可能加重高血钾，除非被认为治疗必需，有高血钾的患者，尽量避免服用本药。另外，有肾功能障碍和不可控制的糖尿病，由于这些患者易发展为高血钾，应密切注意血钾水平。与保钾利尿药联合给药可能导致钾水平升高。根据使用其他影响 RAAS 的药物的经验，坎地沙坦酯与保钾利尿药、钾补充剂、含钾的盐替代品或其他可能升高钾水平的药物（如肝素）联合使用可能导致高血压患者血清钾水平升高。
- (3) 由于服用本制剂，有时会引起血压急剧下降，导致休克、昏厥、暂时性失去意识，特别对下列患者服用时，应从小剂量开始，增加剂量时，应仔细观察患者的血压、肾功能及状况，缓慢进行。（见【不良反应】1. 临床上重要的不良反应）
 - a. 进行血液透析的患者。
 - b. 严格进行限盐疗法的患者。
 - c. 服用利尿降压药的患者（特别是最近开始服用利尿降压药的患者）。
 - d. 低钠血症的患者
 - e. 肾功能障碍的患者
 - f. 心衰的患者
- (4) 因降压作用，有时出现头晕、蹒跚，故进行高空作业、驾驶车辆等操纵时应注意。
- (5) 手术前 24 小时最好停止服用。（由于对肾素-血管紧张素系统的抑制作用，服用血管紧张素受体拮抗剂的患者，在麻醉及手术时，会产生血压急剧下降。在极少数情况下，低血压可能为重度，以至于需要使用静脉输液和/或血管加压药。）
- (6) 药物交付时：PTP 包装的药物应从 PTP 薄板中取出后服用（有报道因误服 PTP 薄板，坚硬的锐角刺入食道粘膜，进而发生穿孔，并发纵隔炎等严重的合并症）。
- (7) 肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）双重阻滞：与单药相比，RAAS 的双重阻滞

作用增加了低血压、高血钾和肾功能异常（包括急性肾衰）的风险，因此不推荐本品与血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）或阿利吉仑同时使用。糖尿病患者或中重度肾功能受损（GFR 小于 60 ml/min/1.73 m²）患者在使用本品时，禁止同时服用阿利吉仑。糖尿病肾病患者不能将本品与血管紧张素转换酶抑制剂（ACEIs）联合使用。（见【药物相互作用】）

（8） 主动脉瓣和二尖瓣狭窄（梗阻性肥厚型心肌病）：与其他血管扩张剂一样，患有血流动力学相关的主动脉瓣或二尖瓣狭窄或梗阻性肥厚型心肌病的患者应特别谨慎。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在围产期及哺乳期大白鼠灌胃给予本制剂后，可看到 10mg/kg/日以上给药组，新生仔肾盂积水的发生增多，另外也有报道，在妊娠中期和晚期，给予包括坎地沙坦酯在内的血管紧张素 II 受体拮抗剂或血管紧张素转换酶抑制剂的高血压患者，出现羊水过少症，胎儿、新生儿死亡，新生儿低血压，肾衰，高钾血症，头颅发育不良，以及可能由于羊水过少，引起四肢挛缩，颅面畸形等。孕妇或有妊娠可能的妇女禁用本药。怀孕时，请尽快停止服用坎地沙坦酯。（见【禁忌】）

在灌胃给予围产期以及哺乳期大白鼠本制剂后，10mg/kg/日以上给药组，可看到新生仔肾盂积水的发生增多。另外仅在大白鼠妊娠末期或哺乳期给予本制剂时，在 300mg/kg/日给药组，新生仔肾盂积水增多。坎地沙坦酯可通过哺乳大白鼠的乳汁分泌。哺乳期妇女应避免用药，必须服药时，应停止哺乳。坎地沙坦酯的动物研究已经证实了晚期胎儿和新生儿的肾脏损伤，其机制被认为是通过对 RAAS 的作用进行药理学介导。

【儿童用药】

对儿童用药的安全性尚未确定（无使用经验）。

【老年用药】

一般认为对老年人不应过度地降压（有可能引起脑梗塞等）。应在观察患者的状态下慎重服用。

【药物相互作用】

注意并用（合并用药时应注意）

药品名	临床表现、处理方法	机理•危险因素
保钾利尿药 螺内酯 氨苯蝶啶等 补钾药	可出现血清钾浓度升高，应注意	本制剂对醛固酮分泌有抑制作用，加上保钾利尿药对钾排泄的抑制作用。 危险因子：特别对肾功能障碍的患者

利尿降压药 呋塞米 三氯甲噻嗪等	接受利尿降压药治疗的患者初次服用本制剂时,有可能增强降压作用,故应从小剂量开始,慎重用药。	接受利尿降压药治疗的患者,肾素活性亢进的患者较多,本制剂易奏效。
锂剂	既往曾报道过锂剂毒性反应,建议锂剂和本品合用期间仔细监测血清锂水平。	锂剂在肾小管重吸收增加。
非甾体抗炎药物(NSAIDs)、COX-2 选择性抑制剂	降压作用可能减弱。	由于 NSAIDs、COX-2 选择性抑制剂可以抑制有血管舒张作用的前列腺素合成,因此认为可能会减弱降压作用。
	在肾功能不全患者中使用可能造成肾功能进一步损害。	认为 NSAIDs、COX-2 选择性抑制剂对前列腺素合成的抑制作用可能使得肾脏灌注减少。
肾素-血管紧张素系统(RAS)抑制剂	可能导致低血压	<p>相比单药, RAS 抑制剂与 ARB、ACEI 或阿利吉仑的联合使用,可能导致低血压,高钾血症和肾功能改变(包括急性肾衰竭)。</p> <p>不建议将坎地沙坦酯、ACEI 和盐皮质激素受体拮抗剂三药联合使用。密切监测服用坎地沙坦酯和其他作用于 RAS 药物的患者的血压、肾功能和电解质。</p>

【药物过量】

症状

基于药理学角度考虑,药物过量的主要表现可能为症状性低血压和头晕。据个例报道,服用剂量达 672mg 的坎地沙坦酯,患者能正常康复。

处理

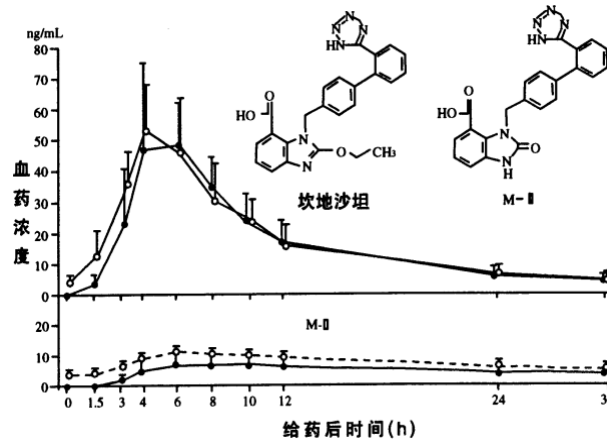
如果发生症状性低血压,应进行对症治疗及监控生命体征。患者应仰卧同时抬高双腿。若效果不显著,应输液(如等渗盐水)以增加血浆容量。若以上方法效果均不显著,可以服用拟交感神经药。坎地沙坦不能通过血液透析清除。

【临床药理】

药代动力学

1.血药浓度

对原发性高血压患者 8 例（38~68 岁），1 日 1 次，4mg 早餐后首次服药，然后，停药 1 天，再连续 7 天反复服药时，血液中均检出活性代谢物坎地沙坦以及非活性代谢物 M- II，但几乎未检出原形药物。第 1 天（初次给药后）及第 9 天（7 天反复服药后）坎地沙坦的血药浓度如下图所示。服药 4~6 小时达峰值后，缓慢下降。



对老年原发性高血压患者（65~70 岁）6 例，1 日 1 次，4mg 早餐后首次服药，然后停药 1 天，再连续 7 天反复服药时，血药浓度与原发性高血压患者几乎看不到差异。另外，伴有肾功能障碍（血清肌酐 0.6~3.6mg/dl）的高血压患者 18 例以及伴有肝功能障碍（ICGR₁₅: 15.0~28.0%）的高血压患者 8 例，1 日 1 次，同样服用 4mg 时，其血药浓度与原发性高血压患者几乎看不到差异。

测定物质	用药天数	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	AUC _{0-30h} (ng•h/ml)	T _{1/2α} ^{a)} (h)	T _{1/2β} ^{a)} (h)
坎地沙坦	●● 第 1 天	55.1±19.9	5.0±1.1	428±91 ^{b)}	2.2±1.4	9.5±5.1
	○○ 第 9 天	57.7±14.1	4.5±1.3	509±151	2.0±0.7	11.2±7.2
M-II	●● 第 1 天	8.3±2.7	8.0±1.9	136±48 ^{b)}	—	8.9±2.6
	○○ 第 9 天	10.9±3.4	6.8±1.5	197±64	—	13.7±6.1

a) 根据房室模型推断 (平均值±标准差, n=8)

b) n=7

[用血中坎地沙坦浓度测定值解析总体药代动力学]

健康成年男性共 168 例，原发性高血压以及老年原发性高血压患者共 30 例，伴有肾功能障碍的高血压患者 18 例，伴有肝功能障碍的高血压患者 8 例，总计 224 例，所得到的 2886 点的血中坎地沙坦浓度测定值，研究了性别、年龄、体重、肝功能指标（GOT、GPT）、肾功能指标（血清肌酐、BUN）、血中白蛋白值以及有无高血压几项与坎地沙坦的清除率、分布容积和相对生物利用度的相关性，其结果被推定为肝功能障碍患者（GOT>40 或 GPT>35），清除率降低 45%。

2.尿中排泄率

对原发性高血压患者（38~68岁）8例，老年原发性高血压患者（65~70岁）6例，伴有肾功能障碍的高血压患者18例，伴有肝功能障碍的高血压患者8例，1日1次，4mg早餐后首次服药，停药1天后，再连续7天反复给药时，在尿中均未检出原形药物，活性代谢物坎地沙坦以及非活性代谢物M-II被排出。在服药至24小时的尿中坎地沙坦以及M-II的总排泄率在原发性高血压患者为11~12%，老年原发性高血压患者为10~12%，伴有肝功能障碍的患者约为10~11%，三者之间几乎看不到差异。伴有肾功能障碍的高血压患者的尿中排泄率：血清肌酐大于3.0mg/dl的患者，第一天为1.1%，第9天为1.8%，血清肌酐小于1.5mg/dl的肾功能正常者，第一天为6.8%，第9天为9.3%。从以上反复给药时的血药浓度、尿中排泄率来看，可认为原发性高血压患者、老年原发性高血压患者、伴有肝功能障碍的高血压患者以及伴有肾功能障碍的高血压患者都未见药物蓄积性。

【临床试验】

高血压

成人

在14项为期4-12周的安慰剂对照试验中评估了坎地沙坦酯的降压作用，主要研究了基线舒张压为95-114 mm Hg且每日接受2-32 mg剂量给药的患者。大多数试验以坎地沙坦酯为单药治疗，但也有试验将其作为氢氯噻嗪和氨氯地平的联合治疗进行了研究。这些研究共入选了2350名随机接受不同剂量的坎地沙坦酯的患者以及1027名随机接受安慰剂的患者。除了一项糖尿病研究外，其他所有研究均表明，与安慰剂相比，剂量2-32 mg的本品对（24小时的）收缩压和舒张压谷值具有显著影响，通常呈剂量相关，剂量8-32 mg对收缩压和舒张压谷值的影响约为8-12 / 4-8 mm Hg。在这些患者中无夸大的首剂量效应。大部分降压作用在初始给药后2周内开始出现，4周后完全起效。每日给药一次，降压作用维持超过24小时，血压作用的谷峰比一般大于80%。当和氢氯噻嗪联用时，坎地沙坦酯有额外的降压作用。

在两项随机双盲试验中比较了坎地沙坦酯与氯沙坦钾在最高推荐剂量水平每日给药一次的抗高血压作用。在共1268例未接受其他降压治疗的轻度至中度高血压患者中，当在血压峰值或谷值测量时，坎地沙坦酯32 mg降低收缩压和舒张压的幅度比氯沙坦钾100 mg平均多2-3 mm Hg。未研究坎地沙坦酯或氯沙坦钾每日给药两次的降压作用。

抗高血压作用在男性和女性以及年龄大于和小于65岁的患者中相似。无论人种如何，坎地沙坦对降低血压均有效，但是对黑人（通常是低肾素人群）的效果略低。这一作用在血管紧张素II拮抗剂和血管紧张素转换酶抑制剂中普遍存在。

在长达1年的长期研究中，坎地沙坦酯的降压效果得到维持，且突然停药后并未反弹。

对照试验中接受坎地沙坦酯治疗的患者的心率无变化。

【药理毒理】

药理作用

坎地沙坦酯在体内迅速被水解成活性代谢物坎地沙坦。坎地沙坦为血管紧张素 II AT1 受体拮抗剂，通过与血管平滑肌 AT1 受体结合而拮抗血管紧张素 II 的血管收缩作用，从而降低末梢血管阻力。另有认为：坎地沙坦可通过抑制肾上腺分泌醛固酮而发挥一定的降压作用。坎地沙坦不抑制激肽酶 II，不影响缓激肽降解。

毒理研究

遗传毒性：

坎地沙坦及其 O-二乙基代谢产物的体外中国仓鼠肺细胞（CHL）染色体畸变试验结果阳性，但是二者的 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤细胞试验结果均为阴性。坎地沙坦的小鼠体内微核试验、体外中国仓鼠卵巢细胞（CHO）基因突变试验结果阴性。坎地沙坦酯的 Ames 试验、体外小鼠淋巴瘤细胞试验、大鼠肝细胞非程序性 DNA 合成试验、小鼠体内微核试验结果均为阴性。坎地沙坦酯未进行 CHL 染色体畸变和 CHO 基因突变试验。

生殖毒性：

雌雄大鼠经口给予坎地沙坦酯剂量达 300mg/kg/天，未见对生育力及生殖能力的影响，按照体表面积折算，300mg/kg/天剂量相当于人体剂量 32mg 的 83 倍。大鼠于妊娠晚期至哺乳期经口给予坎地沙坦酯≥10mg/kg/天剂量，按照体表面积折算，约为人体（50kg）剂量 32mg 的 2.8 倍，可致子代存活率降低和肾积水发生率增加。妊娠兔经口给予坎地沙坦酯 3mg/kg/天（按照体表面积折算，约为人体剂量 32mg 的 1.7 倍），可致母体毒性（体重降低及死亡），未见对胎仔的存活、体重、外观、内脏及骨骼发育的不良影响。妊娠小鼠经口给予坎地沙坦酯剂量高达 1000mg/kg/天（按照体表面积折算，约为人体剂量 32mg 的 138 倍），未见母体毒性或对胚胎-胎仔生长发育的不良影响。坎地沙坦可通过大鼠胎盘分布到胎仔体内。大鼠乳汁中可检测到坎地沙坦。

致癌性：

小鼠采用掺食法、大鼠采用灌胃法经口给予坎地沙坦酯 104 周，剂量分别达 100 mg/kg/天、1000 mg/kg/天，未见致癌性，坎地沙坦的系统暴露量（AUCs）分别约为人体剂量 32mg 系统暴露量的 7 倍、70 倍以上。

【贮藏】 常温（10~30℃）保存。请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】 铝塑泡罩包装，7片×1板

【有效期】 36个月

【执行标准】 JX20190080

【批准文号】 国药准字 HJ20150166 国药准字 HJ20150165

【上市许可持有人】

名称：Teva Takeda Yakuhin Ltd.

注册地址：1-24-11, Taiko, Nakamura-ku, Nagoya-shi, Aichi, JAPAN

【生产企业】

片剂生产

企业名称：KOKANDO CO., LTD. Kureha Plant

生产地址：1602-1 Ikeda, Toyama City, Toyama, Japan

片剂分装

名称：天津武田药品有限公司

包装地址：天津市西青区兴华道 11 号

邮政编码：300385

电话：400-069-0980

传真：022-23972240

【境内联系人】

名称：天津武田药品有限公司

注册地址：天津市西青区兴华道 11 号

邮政编码：300385

电话：400-069-0980

传真：022-23972240