

# 培哚普利叔丁胺片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

**一旦发现妊娠应尽快停止使用本品。**

**直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物，可导致发育中的胎儿损伤和死亡。**

## 【药品名称】

通用名称：培哚普利叔丁胺片

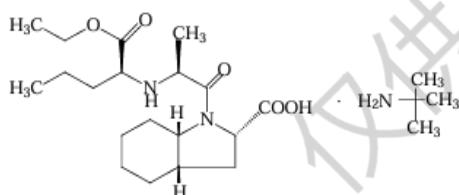
英文名称：Perindopril tert-Butylamine Tablets

汉语拼音：Peiduopuli Shuding'an Pian

## 【成份】

化学名称：培哚普利叔丁胺，(2S,3aS,7aS)-1{(S)-N-[(S)-1-乙酯基丁基]丙氨酰}八氢-1H-吡啶-2-羧酸，叔丁胺盐（1:1）

化学结构式：



分子式：C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>4</sub>H<sub>11</sub>N

分子量：441.6

## 【性状】

本品为白色或类白色的椭圆形片（4mg）或圆形片（8mg），具有斜切边，两面微凸，一面有刻痕。

## 【适应症】

高血压与充血性心力衰竭。

## 【规格】

（1）4mg （2）8mg

## 【用法用量】

### 剂量

剂量可根据病人的具体情况(参见【注意事项】)和血压反应而个体化。

### 高血压：

培哚普利可单药治疗或与其它类抗高血压药物联合治疗(参见【禁忌】，【注意事项】，【药物相互作用】和【药理毒理】)。

建议起始剂量为每日清晨一次 4mg。

经过一个月治疗后可以将剂量增加到每日一次 8mg。

对于肾素-血管紧张素-醛固酮系统过度激活（特别是：肾血管性高血压，钠和/或容量丢失，心脏失代偿或重度高血压）的患者，在起始剂量后可能会引起血压的过度下降。对于此类患者，建议从 2mg 的剂量开始应用。起始治疗应在医学观察下进行。

培哚普利起始治疗后可能出现症状性低血压，这种情况在联合应用利尿剂治疗的患者中更有可能发生，因为这类患者可能存在容量和/或钠的减少，应谨慎对待。

如必要，应在开始培哚普利治疗前 2-3 天停用利尿剂(参见【注意事项】)。

对于不能停用利尿剂的高血压患者，培哚普利应从 2mg 开始，并监测肾功能和血清钾浓度。

培哚普利随后的剂量应根据血压反应调整。如果需要，可恢复利尿剂治疗。

老年人应该从 2mg 开始，一个月后逐渐增加至 4mg。如必要，可根据肾功能情况增加至 8mg（见下面表格）。

### 充血性心力衰竭：

与非保钾利尿剂和/或地高辛和/或  $\beta$ -阻滞剂联用时，建议培哚普利在谨慎的医学观察下以 2mg 作为起始剂量清晨服用。如果患者能够耐受，2 周后剂量可增至每天一次 4mg。剂量的调整应根据患者的个体临床反应。

在重度心力衰竭和被认为高危的患者（肾功能损害及易于出现电解质紊乱的患者，同时用利尿剂和/或血管扩张剂治疗的患者），应在谨慎的观察下开始治疗(参见【注意事项】)。

极易出现症状性低血压的患者，如盐丢失患者（有或无低钠血症）、血容量减少的患者、或正在接受强效利尿剂治疗的患者，在培哚普利治疗前应纠正这些情况。在治疗前及治疗过程中都应严密观察患者的血压、肾功能和血清钾(参见【注意事项】)。

### **特殊人群**

#### 肾损害患者：

肾功能损害患者的剂量应根据肌酐清除率 如下表 1 所列：

表 1：肾损害时的剂量调整

| 肌酐清除率 (ml/min)  | 推荐剂量      |
|-----------------|-----------|
| 肌酐清除率 $\geq$ 60 | 每天 4mg    |
| 30<肌酐清除率<60     | 每天 2mg    |
| 15<肌酐清除率<30     | 隔天 2mg    |
| 血液透析的患者*        |           |
| 肌酐清除率<15        | 透析当天用 2mg |

\*培哌普利拉的透析清除率是 70ml/min。对于血液透析的患者，应在透析后服药。

肝损害患者：

伴有肝脏损害的患者无需调整剂量(参见【注意事项】和【药代动力学】)。

## 给药方法

口服。

建议在早晨餐前服用，每日一次。

## 【不良反应】

### a. 安全性特征摘要

培哌普利的安全性特征与 ACE 抑制剂的安全性特征一致：

临床试验中最常报告和使用培哌普利时最常见的不良事件包括：头晕、头痛、感觉异常、眩晕、视觉障碍、耳鸣、低血压、咳嗽、呼吸困难、腹痛、便秘、腹泻、味觉倒错、消化不良、恶心、呕吐、瘙痒、皮疹、肌肉痉挛和乏力。

### b. 不良反应表格列表

在培哌普利的临床试验和/或上市后使用中观察到以下不良反应，按以下频率标准进行分级：  
很常见 ( $\geq 1/10$ )；常见 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )；不常见 ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )；少见 ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ )；很少见 ( $< 1/10000$ )；未知（不能根据可用数据估计）。

| MedDRA<br>系统器官分类 | 不良反应                             | 频率   |
|------------------|----------------------------------|------|
| 血液和淋巴系统疾病        | 嗜酸性粒细胞增多                         | 不常见* |
|                  | 粒细胞缺乏症或全血细胞减少症                   | 很少见  |
|                  | 血红蛋白降低和红细胞压积降低                   | 很少见  |
|                  | 白细胞减少症/中性白细胞减少症                  | 很少见  |
|                  | 有先天性 G-6PDH 缺乏的患者中溶血性贫血（见【注意事项】） | 很少见  |
|                  | 各血小板减少症                          | 很少见  |
| 内分泌系统疾病          | 抗利尿激素分泌不当综合征（SIADH）              | 少见   |
| 代谢和营养疾病          | 低血糖（见【注意事项】和【药物相互作用】）            | 不常见* |
|                  | 高钾血症，停药后可逆（见【注意事项】）              | 不常见* |
|                  | 低钠血症                             | 不常见* |
| 精神疾病             | 抑郁                               | 不常见* |
|                  | 情绪障碍                             | 不常见  |
|                  | 睡眠障碍                             | 不常见  |
| 各类神经系统疾病         | 头晕                               | 常见   |

|            |                                |      |
|------------|--------------------------------|------|
|            | 头痛                             | 常见   |
|            | 感觉异常                           | 常见   |
|            | 眩晕                             | 常见   |
|            | 嗜睡                             | 不常见* |
|            | 晕厥                             | 不常见* |
|            | 意识模糊                           | 很少见  |
| 眼器官疾病      | 视觉障碍                           | 常见   |
| 耳和迷路类疾病    | 耳鸣                             | 常见   |
| 心脏器官疾病     | 心悸                             | 不常见* |
|            | 心动过速                           | 不常见* |
|            | 心绞痛（见【注意事项】）                   | 很少见  |
|            | 心律失常                           | 很少见  |
|            | 心肌梗死，可能继发于高危患者中血压过度降低（见【注意事项】） | 很少见  |
| 血管与淋巴类疾病   | 低血压（和与低血压有关的反应）                | 常见   |
|            | 血管炎                            | 不常见* |
|            | 潮红                             | 少见*  |
|            | 卒中，可能继发于高危患者中血压过度降低（见【注意事项】）   | 很少见  |
|            | 雷诺现象                           | 未知   |
| 呼吸、胸部及纵隔疾病 | 咳嗽                             | 常见   |
|            | 呼吸困难                           | 常见   |
|            | 支气管痉挛                          | 不常见  |
|            | 嗜酸性粒细胞肺炎                       | 很少见  |
|            | 鼻炎                             | 很少见  |
| 胃肠系统疾病     | 腹痛                             | 常见   |
|            | 便秘                             | 常见   |
|            | 腹泻                             | 常见   |
|            | 味觉倒错                           | 常见   |
|            | 消化不良                           | 常见   |
|            | 恶心                             | 常见   |
|            | 呕吐                             | 常见   |
|            | 口干                             | 不常见  |
|            | 胰腺炎                            | 很少见  |
| 肝胆疾病       | 细胞溶解性或胆汁淤积性肝炎（见【注意             | 很少见  |

|               |                                    |      |
|---------------|------------------------------------|------|
|               | 事项】)                               |      |
| 皮肤和皮下组织疾病     | 瘙痒                                 | 常见   |
|               | 皮疹                                 | 常见   |
|               | 荨麻疹（参见【注意事项】）                      | 不常见  |
|               | 面部、四肢、嘴唇、粘膜、舌、声门和/或喉血管性水肿（见【注意事项】） | 不常见  |
|               | 光敏反应                               | 不常见* |
|               | 类天疱疮                               | 不常见* |
|               | 多汗                                 | 不常见  |
|               | 银屑病恶化                              | 少见*  |
|               | 多形性红斑                              | 很少见  |
| 各种肌肉骨骼及结缔组织疾病 | 肌肉痉挛                               | 常见   |
|               | 关节痛                                | 不常见* |
|               | 肌痛                                 | 不常见* |
| 肾脏和泌尿系统疾病     | 肾功能不全                              | 不常见  |
|               | 急性肾衰竭                              | 少见   |
|               | 无尿/少尿                              | 少见*  |
| 生殖系统和乳房疾病     | 勃起功能障碍                             | 不常见  |
| 全身及给药部位疾病     | 乏力                                 | 常见   |
|               | 胸痛                                 | 不常见* |
|               | 不适                                 | 不常见* |
|               | 外周水肿                               | 不常见* |
|               | 发热                                 | 不常见* |
| 各类检查          | 血尿素升高                              | 不常见* |
|               | 血肌酐升高                              | 不常见* |
|               | 血胆红素升高                             | 少见   |
|               | 肝酶升高                               | 少见   |
| 各类损伤、中毒及操作并发症 | 跌倒                                 | 不常见* |

\* 针对自发报告中监测到的不良事件，根据临床试验数据计算频率

#### 可疑不良反应报告

报告药品批准上市后的可疑不良反应很重要，由此可持续监测药品的获益/风险。医务人员应通过国家报告系统上报所有可疑不良反应。

#### 【禁忌】

- 对活性成分、任何一种赋形剂或其它血管紧张素转化酶抑制剂过敏；
- 与使用血管紧张素转化酶抑制剂相关的血管性水肿史（参见【注意事项】）；
- 遗传或特发性血管性水肿；
- 妊娠期（参见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）；
- 在糖尿病或肾功能损伤（ $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）患者中同时使用培哚普利和含阿利吉仑的产品（见【药物相互作用】和【药理毒理】）；
- 与沙库巴曲/缬沙坦治疗同时使用。在沙库巴曲/缬沙坦末次给药后 36 小时内不得开始使用本品（参见【注意事项】和【药物相互作用】）；
- 体外治疗导致血液与带负电的表面接触（参见【药物相互作用】）；
- 显著的双侧肾动脉狭窄或单功能肾的动脉狭窄（参见【注意事项】）。

#### 【注意事项】

##### 稳定性冠状动脉疾病：

如果在服用培哚普利的第一个月期间有稳定性冠状动脉疾病（主要或非主要）发作，在继续治疗前应认真评估风险/获益比。

##### 低血压：

血管紧张素转化酶抑制剂可以导致血压下降。症状性低血压在单纯性高血压患者中很少见，而更可能发生在血容量减少的患者，比如用利尿剂治疗、限盐饮食、透析、腹泻或呕吐的患者，或重度的肾素依赖性高血压的患者（参见【药物相互作用】和【不良反应】）。

对于症状性心力衰竭，无论是否伴有肾脏功能不全，都曾观察到症状性低血压。这种情况更容易在有严重程度的心力衰竭患者（使用大剂量袢利尿剂、低钠血症或肾功能损害的患者）中发生。

在症状性低血压危险性较高的患者中，开始治疗和调整剂量时应严密监测（参见【用法用量】和【不良反应】）。对于缺血性心脏病及脑血管病患者也应如此，这些患者的血压过度下降会导致心肌梗死或脑血管事件。

患者发生低血压时，应置于仰卧位，必要时静脉输入生理盐水。一过性的低血压反应不是继续服药的禁忌症，可在扩充血容量血压升高后继续给药。

对某些血压正常或偏低的充血性心力衰竭患者，培哚普利会进一步降低全身血压。这种反应是可以预见的，通常不用停止治疗。如果患者出现低血压症状，可减少剂量或停止使用培哚普利。

##### 主动脉瓣或二尖瓣狭窄/肥厚型心肌病：

和服用其他血管紧张素转化酶抑制剂一样，二尖瓣狭窄及左心室流出道梗阻，如主动脉狭窄或肥厚型心肌病的患者应谨慎使用培哚普利。

#### 肾功能损害：

在肾功能损害的情况下（肌酐清除率 $<60\text{ml/min}$ ），培哚普利的起始剂量应根据患者的肌酐清除率而调整（参见【用法用量】），并作为患者对治疗的反应。对于这些患者，钾和肌酐应作为常规检查项目的一部分（参见【不良反应】）。

在症状性心力衰竭患者中，用血管紧张素转化酶抑制剂治疗开始后的低血压可能会导致肾功能的进一步损害。曾有这种情况下的急性肾功能衰竭的报道，这种急性肾功能衰竭通常是可逆性的。

一些曾用血管紧张素转化酶抑制剂治疗的双侧肾动脉狭窄或单一肾动脉狭窄患者，可见到血中尿素和血清肌酐的增高，这种增高在停止治疗后是可逆的。这在肾功能不全的患者中更可能出现。如果同时存在肾血管性高血压，严重低血压和肾功能不全的危险性就会增加。对这些患者，应在严密的医学观察下从小剂量开始治疗，谨慎调整剂量。因为使用利尿剂治疗可能与上述情况有关，所以这些患者应停用利尿剂并在用培哚普利治疗的最初几周监测肾功能。某些先前没有明显肾血管疾病的高血压患者，尤其是当培哚普利与利尿剂合用时，可发生血 尿素和血清肌酐的升高，通常很轻微，且是一过性的。这种情况更可能发生在先前存在肾功能损害的患者中。可能需要减少剂量和/或停用利尿剂和/或停用培哚普利。

#### 血液透析患者：

曾有用高流量的膜透析并合用血管紧张素转化酶抑制剂治疗的患者发生过敏样反应的报道。应考虑用不同类型的透析膜或用不同类型的抗高血压药物。

#### 肾脏移植：

没有培哚普利在近期肾移植患者中应用的经验。

#### 肾血管性高血压：

双侧肾动脉狭窄或单功能肾一侧的动脉狭窄的患者接受 ACE 抑制剂治疗，可增加低血压和肾功能不全的风险（参见【禁忌】）。利尿剂治疗可能是一个影响因素。在单侧肾动脉狭窄患者中，即使是血肌酐的小幅改变，也可能出现肾功能丧失。

#### 超敏反应/血管性水肿：

用血管紧张素转化酶抑制剂包括培哚普利治疗的患者，面部、四肢、唇、粘膜、舌、声门和/或喉部血管性水肿的报告少见（参见【不良反应】）。它可以发生于治疗的任何时间。一旦发生，应立刻停用培哚普利，适当监测直到症状完全缓解。对于水肿局限于面部和唇部的患者，

抗组胺剂可缓解症状，但通常无需治疗可缓解。

与喉部水肿有关的血管性水肿可能是致命的。这个部位的水肿可能会累及到舌、声门或喉，可能会引起气道阻塞，必须立刻进行紧急治疗。紧急治疗可能包括使用肾上腺素和/或持续气道开放。这些患者应在谨慎的医学观察下直到症状完全和持续缓解。

有与血管紧张素转化酶抑制剂无关的血管性水肿病史的患者，在接受血管紧张素转化酶抑制剂治疗时，血管性水肿的危险性可能会增加（参见【禁忌】）。

有少见的报道服用血管紧张素转化酶抑制剂可引起患者的肠道血管水肿。这些患者通常表现为腹痛（伴有或不伴有恶心和呕吐）；通常情况下，这些患者不会进而发展为面部血管性水肿而且患者的 C-1 酯酶水平正常。可通过腹部 CT 扫描、超声或手术明确诊断，停用血管紧张素转化酶抑制剂后症状消失。对于使用血管紧张素转化酶抑制剂的患者，如出现腹痛，在鉴别诊断时应考虑到肠血管性水肿。

由于血管性水肿的风险升高，禁止联用培哚普利和沙库巴曲/缬沙坦（参见【禁忌】）。在最后一剂培哚普利给药后 36 小时内，不得开始使用沙库巴曲/缬沙坦。如果停用沙库巴曲/缬沙坦治疗，必须在最后一剂沙库巴曲/缬沙坦给药后 36 小时，才开始培哚普利治疗（参见【禁忌】和【药物相互作用】）。

同时使用 ACE 抑制剂和 NEP 抑制剂（例如消旋卡多曲）、mTOR 抑制剂（如西罗莫司、依维莫司、坦西莫司）和列汀类药物（如利拉列汀、沙格列汀、西格列汀、维达列汀）可能增加血管性水肿的风险（如气道或舌头肿胀、伴有或不伴有呼吸损伤）（参见【药物相互作用】）。

使用 ACE 抑制剂的患者应谨慎使用消旋卡多曲、mTOR 抑制剂（例如西罗莫司、依维莫司、坦西莫司）和列汀类药物（例如利拉列汀、沙格列汀、西格列汀、维达列汀）。

#### 低密度脂蛋白清除过程中的过敏反应：

在用硫酸葡聚糖清除低密度脂蛋白过程中接受血管紧张素转化酶抑制剂治疗的患者可发生危及生命的过敏反应，少见。这些反应可通过每次低密度脂蛋白清除前临时停止血管紧张素转化酶抑制剂治疗而避免。

#### 脱敏过程中的过敏反应：

正在进行膜翅目昆虫毒液脱敏治疗的患者，使用血管紧张素转化酶抑制剂有发生过敏反应。对这类患者，暂时停止血管紧张素转化酶抑制剂治疗可避免这些反应。当不注意再次应用血管紧张素转化酶抑制剂时，这些反应会再次出现。

#### 肝脏衰竭：

很少见情况下，血管紧张素转化酶抑制剂与胆汁淤积性黄疸有关，并可进展为暴发性肝坏死



和（有时是）死亡，这一症状的发生机制尚不清楚。接受血管紧张素转化酶抑制剂治疗的患者如出现黄疸或明显的肝脏酶升高，应停用血管紧张素转化酶抑制剂并接受适当的医疗随访（参见【不良反应】）。

#### 中性粒细胞减少/粒细胞缺乏症/血小板减少症/贫血：

曾报道接受血管紧张素转化酶抑制剂治疗的患者出现中性粒细胞减少/粒细胞缺乏症，血小板减少症及贫血。在肾功能正常及没有其它危险因素的患者，很少发生中性粒细胞减少。

培哚普利应谨慎用于有下列情况的患者：胶原血管疾病，免疫抑制剂治疗，别嘌呤醇或普鲁卡因胺治疗，或上述情况同时存在时，尤其是先前存在肾功能损害的患者。

上述的某些患者可发生严重的感染，而某些感染对强化的抗生素治疗无反应。如果这些患者使用培哚普利，建议定期监测白细胞数目并指导患者报告任何感染征象（例如喉咙痛，发热）。

#### 种族：

血管紧张素转化酶抑制剂引起血管性水肿的机率在黑种人中比在非黑种人中要高。同其他血管紧张素转化酶抑制剂一样，培哚普利的降低血压效果在黑种人比非黑种人差，可能是因为低肾素状态的发生率在黑种高血压人群中较高。

#### 咳嗽：

有服用血管紧张素转化酶抑制剂引起咳嗽的报告。这种咳嗽的特点为持续性干咳，停止治疗后可缓解。在咳嗽鉴别诊断时应考虑血管紧张素转化酶抑制剂导致的咳嗽的可能。

#### 手术/麻醉：

经历大手术或使用可导致低血压的药物麻醉时，培哚普利可以阻断血管紧张素 II 形成进而引起代偿性肾素释放。应在手术前一天停用培哚普利。如果发生了低血压并认为是因为这种机制导致，可通过扩充血容量纠正。

#### 高钾血症：

用包括培哚普利在内的血管紧张素转化酶抑制剂治疗的一些患者中发现血清钾升高，血管紧张素转化酶抑制剂可导致高钾血症，因为其可抑制醛固酮释放。在肾功能正常的患者中，该效应通常不明显。容易发生高钾血症的危险因素包括：肾功能不全、肾功能恶化、年龄（大于 70 岁）、糖尿病、伴有脱水、急性心功能失代偿、代谢性酸中毒、联合应用保钾利尿剂（如螺内酯，依普利酮，氨苯蝶啶，阿米洛利）、补钾制剂或含钾盐替代品、或患者服用其他伴随血钾升高的药物（如：肝素、复方新诺明也称为甲氧苄啶/磺胺甲恶唑），尤其是醛固酮拮抗剂或血管紧张素受体阻滞剂。使用保钾利尿剂、补钾制剂或含钾盐替代品，尤其对于肾功能改变的患者而言，可引起血钾的显著升高。高钾血症可引发严重的心律失常，有时是致命

的。接受血管紧张素转化酶抑制剂的患者应谨慎使用保钾利尿剂和血管紧张素受体阻滞剂，并应监测血清钾和肾功能。如果认为患者联用以上所提及的药物是合适的，应谨慎使用并经常监测血清钾（参见【药物相互作用】）。

#### 糖尿病患者：

口服降糖药物或胰岛素治疗的糖尿病患者，用血管紧张素转化酶抑制剂治疗的第一个月应密切监测血糖的控制（参见【药物相互作用】）。

#### 锂：

不建议锂与培哚普利联用（参见【药物相互作用】）。

#### 保钾药物、补钾制剂或含钾盐替代品：

不建议培哚普利与保钾药物、补钾制剂或含钾盐替代品联用（参见【药物相互作用】）。

#### 双重阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）：

有证据表明，同时使用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或阿利吉仑治疗会增加低血压、高钾血症以及肾功能下降（包括急性肾功能衰竭）的风险。因此不建议联用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂或阿利吉仑的双重阻断 RAAS 方案。

（见【药物相互作用】和【药理毒理】）

如果认为一定需要双重阻断治疗，应当在专家的监督下进行，并经常密切监测肾功能、电解质和血压。

糖尿病肾病患者不能同时服用血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂。

#### 原发性醛固酮增多症：

原发性醛固酮增多症患者通常不会对通过抑制肾素-血管紧张素系统发挥作用的抗高血压药物产生反应。因此，不建议使用本产品。

#### 妊娠

妊娠期间不应该开始血管紧张素转换酶抑制剂治疗。除非认为继续血管紧张素转换酶抑制剂治疗是必需的，计划妊娠的患者应改用孕期安全性明确的其它抗高血压治疗。如果确认已妊娠，应立即停用血管紧张素转化酶抑制剂，如有必要，应改用其他治疗（参见【禁忌】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

#### 辅料

由于该药含有乳糖，故不应用于罕见的先天性半乳糖不耐症、葡萄糖和半乳糖吸收障碍综合症、或乳糖酶完全缺乏的患者。

#### 对驾驶机动车和操纵机器能力的影响

培哚普利不直接影响驾驶机动车和操纵机器的能力，但是一些患者可能会出现与血压下降有关的个别反应，尤其在治疗初期或与其他抗高血压药物联合使用的情况下。因此，驾驶和操作机器的能力有可能会被减低。

### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

**妊娠：**

**培哚普利禁止用于妊娠期。**

已有的流行病学数据还不能得出结论妊娠期的前 3 个月暴露于血管紧张素转化酶抑制剂有致畸的风险。但是，也不能排除这一风险会轻微增加。对于计划妊娠的患者来说，除非连续使用血管紧张素转化酶抑制剂是必要的，否则应建议使用妊娠期安全性已建立的其它抗高血压药物进行治疗。如果确认已妊娠，应立即停用血管紧张素转化酶抑制剂，如有必要，应改用其他治疗。

已知在妊娠 4 至 9 个月暴露于血管紧张素转化酶抑制剂可以导致人类胎儿毒性（肾功能下降，羊水过少，头颅骨发育延迟）和新生儿毒性（肾功能衰竭，低血压，高钾血症）（参见【药理毒理】）。如果妊娠的 4-6 个月已经用了血管紧张素转化酶抑制剂，建议进行肾功能和颅骨的超声检查。如果母体使用了血管紧张素转化酶抑制剂，应密切监测是否会引起低血压（参见【禁忌】和【注意事项】）。

**哺乳期：**

由于尚无哺乳期使用培哚普利的有关信息，因此培哚普利不推荐用于哺乳期的妇女，同时建议在哺乳期内尤其是护理新生儿或早产儿时，使用已知有较好的安全性的其他治疗。

### 生育力

对生殖表现或生育力没有影响。

### 【儿童用药】

儿童及 18 岁以下青少年使用培哚普利的有效性和安全性尚未确定。目前可用的数据见【临床试验】，但无法提供剂量建议。因此不推荐用于儿童及青少年。

### 【老年用药】

老年人应该从 2mg 每日一次开始服用，一个月后逐渐增加至 4mg 每日一次。如果必要的话，可根据肾功能情况增加至 8mg 每日一次（详见【用法用量】）。

### 【药物相互作用】

临床试验数据显示，与使用作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的单一药物相比，通过联合使用 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体阻断剂或阿利吉仑双重阻断 RAAS 会增加低

血压、高钾血症和肾功能下降（包括急性肾衰竭）等不良事件的发生频率（见【禁忌】、【注意事项】和【药理毒理】）。

#### 增加血管性水肿风险的药物

禁止将 ACE 抑制剂与沙库巴曲/缬沙坦同时使用，因为这会增加血管性水肿的风险（参见【禁忌】和【注意事项】）。在培哚普利末次给药后 36 小时内不得开始使用沙库巴曲/缬沙坦。在沙库巴曲/缬沙坦末次给药后 36 小时内不得开始培哚普利治疗（参见【禁忌】和【注意事项】）。同时使用 ACE 抑制剂与消旋卡多曲、mTOR 抑制剂（例如西罗莫司、依维莫司、坦西莫司）和列汀类药物（例如利拉列汀、沙格列汀、西格列汀、维达列汀）可能增加血管性水肿风险（参见【注意事项】）。

#### 引起高钾血症的药物

尽管血清钾通常保持在正常限度内，但某些接受本品治疗的患者可能会出现高钾血症。一些药物或治疗类别可能增加高钾血症的发生：阿利吉仑、钾盐、保钾利尿剂（例如螺内酯、氨苯蝶啶或阿米洛利）、ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂、非甾体类抗炎药、肝素、免疫抑制剂（如环孢素或他克莫司）、甲氧苄啶和复方新诺明（甲氧苄啶/磺胺甲恶唑）（由于已知甲氧苄啶可作为具有类似阿米洛利的保钾利尿剂的作用）。这些药物联合使用会增加高钾血症的风险。因此，不推荐同时使用本品和上述药物。如果需要同时使用，应谨慎使用并经常监测血清钾。

#### 联合用药禁忌（见【禁忌】）

##### 阿利吉仑

在糖尿病或肾功能损伤患者中，高钾血症、肾功能恶化以及心血管发病和死亡的风险增加。

##### 体外治疗

导致血液与带负电荷表面接触的体外治疗，例如透析或使用某些高通量膜（例如聚丙烯腈膜）的血液过滤以及使用葡聚糖硫酸盐的低密度脂蛋白分离，可引起严重过敏反应的风险升高（参见【禁忌】）。如果需要这种治疗，应考虑使用不同类型的透析膜或不同类别的抗高血压药。

#### 不推荐的联合用药（见【注意事项】）

##### 阿利吉仑

在无糖尿病和肾功能损伤的患者中，高钾血症、肾功能恶化以及心血管发病和死亡的风险增加。

#### 联合 ACE 抑制剂和血管紧张素受体阻断剂治疗

文献中报告，在确定动脉粥样硬化疾病、心力衰竭或糖尿病伴终末器官损伤的患者中，与使用单一作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统药物相比，同时使用 ACE 抑制剂和血管紧张素受体阻断剂治疗会增加低血压、晕厥、高钾血症和肾功能恶化（包括急性肾衰竭）的发生频率。双重阻断（如通过联合使用 ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂）应该只限于特定

病例，并密切监测肾功能、钾水平和血压。

#### 雌莫司汀

增加血管神经性水肿（血管性水肿）等不良反应的风险。

#### 保钾利尿剂(如氨苯蝶啶、阿米洛利等)、钾盐：

可能引起高钾血症（潜在致命），特别是伴随肾功能损伤（附加的增加血钾作用）的患者。不建议培哌普利与上述药物联合使用（见【注意事项】）。如果有同时用药的指征，应该谨慎使用，并频繁监测血钾。螺内酯在心力衰竭患者中的使用见下文。

#### 锂：

有报告示血管紧张素转化酶抑制剂与锂联用致可逆性血清锂浓度升高及锂中毒。虽然不推荐培哌普利与锂联用，但是如果证明有必要联用时，必须严密监测血清锂的水平（参见【注意事项】）。

#### 需要特别注意的联合用药

##### 抗糖尿病药物（胰岛素、口服降糖药）

流行病学研究提示，同时使用 ACE 抑制剂和抗糖尿病药物（胰岛素、口服降糖药）可能增加降血糖作用，有发生低血糖的风险。这种现象在联合治疗的前几周和肾功能损伤患者中发生的概率更高。

#### 巴氯芬

增加降压作用。如有必要，监测血压并调整降压药的剂量。

#### 非保钾利尿剂

使用利尿剂，特别是容量和/或盐减少的患者，在开始 ACE 抑制剂治疗后可能发生血压过度下降。培哌普利应从小剂量开始，逐渐增加剂量。在开始治疗前应停用利尿剂，补充容量或盐摄入可以降低低血压发生的可能性。

在动脉高血压患者中，如果既往利尿剂治疗可能导致盐/容量减少，必须在开始 ACE 抑制剂前停用利尿剂，这种情况下可以在之后重新使用非保钾利尿剂，或者必须以低剂量开始 ACE 抑制剂治疗，并逐渐增加剂量。

在接受利尿剂治疗的充血性心力衰竭患者中，应该以非常低的剂量开始 ACE 抑制剂治疗，可能需要先减少相关非保钾利尿剂的剂量。

在所有情况下，ACE 抑制剂治疗的前几周必须监测肾功能（肌酐水平）。

#### 保钾利尿剂（依普利酮、螺内酯）

每天 12.5-50 mg 依普利酮或螺内酯和低剂量 ACE 抑制剂：

在射血分数 <40%，且既往使用 ACE 抑制剂和袢利尿剂治疗的 II-IV 级心力衰竭（NYHA）患者中，有高钾血症的风险，潜在致命，特别是在这种联合治疗时不依从处方建议的患者。开始联合治疗前，确认没有高钾血症和肾功能损伤。

建议在治疗的第一个月开始时每周一次，此后每月一次密切监测血钾和血肌酐水平。

非甾体类抗炎药（NSAIDs）包括乙酰水杨酸≥3g/天：

使用非甾体类抗炎药（如作为抗炎药使用的乙酰水杨酸，COX-2 抑制剂和非选择性非甾体类抗炎药）会减弱血管紧张素转化酶抑制剂抗高血压的效果。而且，非甾体类抗炎药与血管紧张素转化酶抑制剂联用可能会增加肾功能恶化的风险，包括急性肾衰竭和血钾升高的风险，尤其是对于已存在肾功能改变的患者。需谨慎联合使用这两种药物，尤其是对于老年患者。开始治疗和随后定期应给予患者适当的补液及检查以监测肾功能水平。

### **需要注意的联合用药**

抗高血压药物和血管扩张剂：

同时用这些药物可以增加培哌普利的低血压效应。与硝酸甘油、其他硝酸盐或其他血管扩张剂合用会使血压更加降低。

三环类抗抑郁药/抗精神病药/麻醉药：

某些麻醉药，三环类抗抑郁药和抗精神病药物与血管紧张素转化酶抑制剂合用可以导致血压进一步下降（参见【注意事项】）。

拟交感类药物：

拟交感类药物可以减弱血管紧张素转化酶抑制剂的降压作用。

### **金**

有罕见报道，联用金注射剂（如：硫代苹果酸金钠）和血管紧张素转化酶抑制剂（如：培哌普利）的患者可能会出现亚硝酸盐样反应（包括面部潮红、恶心、呕吐和低血压等症状）。

### **【药物过量】**

人类药物过量的资料较少。与血管紧张素转化酶抑制剂用药过量有关的症状包括低血压、循环性休克、电解质紊乱、肾衰竭、换气过度、心动过速、心悸、心动过缓、头晕、焦虑和咳嗽。

用药过量的推荐治疗方法是静脉输注 0.9%的生理盐水。如果发生低血压，患者应保持在休克的体位。如有可能，可输注血管紧张素II和/或考虑静脉内注入儿茶酚胺治疗。培哌普利可以通过血液透析从体循环中排除（参见【注意事项】）。治疗无效的心动过缓患者需起搏器治疗。应该持续监测生命体征、血清电解质及肌酐浓度。

### **【临床试验】**

#### **高血压**

培哌普利对轻度、中度、重度各级高血压均有效。能降低仰卧位及直立位的收缩压和舒张压。培哌普利减少周围血管的阻力，从而导致血压下降。使外周血流增加，而对心率没有影响。肾血流量增加，而肾小球滤过率通常不变。

一次用药后在 4-6 小时发挥最大抗高血压作用，至少可维持 24 小时。谷作用大约是峰作用的 87-100%。

降压作用快速发生。对有反应的患者，一个月内血压可达到正常，并能长期维持而不会发生

耐药。

停止治疗后不会发生反弹效应。

培哚普利减轻左心室肥厚。

在人体，培哚普利被证明确实有舒张血管的特点。它增加大动脉弹性，减少小动脉管壁中层/内腔比。

联用噻嗪类利尿剂治疗可产生协同作用。血管紧张素转化酶抑制剂与噻嗪类利尿剂联用也能降低利尿剂治疗导致低钾血症的危险性。

### 心力衰竭

培哚普利通过降低前负荷和后负荷减少心脏做功。

对心力衰竭患者的研究表明：

- 降低左、右心室充盈压，
- 降低周围血管的总阻力，
- 增加心输出量和提高心脏指数。

在对照研究中，初次服用 2mg 培哚普利的轻中度心力衰竭患者，与安慰剂组相比，血压无显著下降。

### 稳定型冠心病患者

EUROPA 试验是一项在欧洲进行的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照的临床试验，为期 4 年。

12218 名年龄大于 18 岁的受试者被随机分配到培哚普利 8mg 组（n=6110）或安慰剂组（n=6108）。

试验人群为不伴有心力衰竭的稳定性冠心病患者。90%的患者有既往的心肌梗死史和/或血管重建史。大多数患者在常规的治疗（包括：血小板抑制剂、降脂药和  $\beta$ -受体阻断剂）基础上加用研究用药。

主要有效性指标为包括心血管性死亡、非致死性心肌梗死和/或成功复苏的心脏骤停的复合终点。每日一次 8mg 培哚普利叔丁胺（相当于 10mg 精氨酸培哚普利）治疗使主要终点的发生率绝对降低 1.9%（相对风险降低 20%，95%可信区间 [9.4;28.6]， $P<0.01$ ）

在既往有心肌梗死史和/或血管重建史的患者中，培哚普利组复合终点的发生率较安慰剂组绝对降低 2.2%，相对风险降低 22.4%（95%可信区间 [12.0;31.6]， $P<0.01$ ）。

在 EUROPA 试验的随机用药期中，只收集了严重不良事件。极少数患者发生了严重不良事件：包括培哚普利治疗组 6122 名患者中的 16 例（0.3%）及安慰剂组 6107 名患者中的 12 例（0.2%）。在培哚普利治疗组中，6 名患者发生了低血压，3 名患者出现了血管性水肿，1 名患者出现了突发的心脏骤停。由于咳嗽、低血压或其他不耐受的情况而退出试验的患者，培哚普利治疗组中多于安慰剂组，分别为 6.0%(n=366)和 2.1%(n=129)。

### 儿童用药

目前尚未确定培哌普利在儿童和 18 岁以下青少年中的安全性和疗效。

在 62 例肾小球滤过率 $>30\text{ml/min/1.73m}^2$  的 2-15 岁儿童高血压患者中进行的一项开放性、非比较临床研究中，患者接受平均剂量为  $0.07\text{mg/kg}$  的培哌普利。根据患者状况和血压反应进行个体化剂量调整，最大剂量  $0.135\text{mg/kg/天}$ 。

59 例患者完成 3 个月的研究，36 例患者完成研究扩展阶段，即至少随访 24 个月（平均研究持续时间：44 个月）。

在接受其他降压药既往治疗的患者中，收缩压和舒张压在入组至最后一次评估期间保持稳定，在初治患者中下降。

超过 75% 的儿童在最后一次评估时收缩压和舒张压低于第 95 个百分位数。

安全性符合培哌普利的已知安全性特征。

#### 肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的双重阻断临床试验数据：

两项大规模随机对照试验（ONTARGET（持续替米沙坦单药治疗和联合雷米普利治疗的全局终点试验）和 VA NEPHRON-D（退役军人事务部糖尿病肾病研究））研究 ACE 抑制剂与血管紧张素 II 受体阻断剂的联合使用。

ONTARGET 研究在有心脑血管疾病史或 2 型糖尿病史伴终末器官损伤证据的患者中进行。

VA NEPHRON-D 研究在 2 型糖尿病伴糖尿病肾病患者中进行。

这两项研究显示与单药治疗相比，没有观察到对肾脏和/或心血管结局和死亡的显著有益影响，而高钾血症、急性肾损伤和/或低血压的风险增加。

考虑到药效特性相似，这些结果也适用于其他 ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体阻断剂。

因此，在糖尿病肾病患者中不能同时使用 ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体阻断剂。

ALTITUDE（在 2 型糖尿病患者中进行的使用心血管和肾脏疾病终点的阿利吉仑试验）研究在 2 型糖尿病伴慢性肾病、心血管疾病或同时伴有两种疾病的患者中评估在 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻断剂标准治疗的基础上加用阿利吉仑的益处。由于不良结局的风险增加，研究提前终止。阿利吉仑组心血管死亡和卒中的发生频率在数值上高于安慰剂组，阿利吉仑组报告不良事件和关注的严重不良事件（高钾血症、低血压和肾功能障碍）的频率高于安慰剂组。

#### **【药理毒理】**

##### **药理作用**

培哌普利是一种血管紧张素转换酶抑制剂。血管紧张素转换酶能使血管紧张素 I 转化成有收缩血管作用的血管紧张素 II。此外，该酶能刺激肾皮质分泌醛固酮，还能使具有舒张血管功能的缓激肽降解为无活性的七肽。培哌普利通过它的活性代谢物培哌普利拉发挥作用。

##### **毒理研究**

遗传毒性：培哌普利的 Ames 试验、染色体畸变试验、小鼠淋巴瘤试验、小鼠体内微核试验结果为阴性。



生殖毒性：

大鼠经口给药达 10mg/kg/d，雄鼠于交配前给药 80 天，交配后继续给药直至处死；雌鼠于交配前 14 天开始给药，直到妊娠或分娩后第 7 天或第 20 天。分娩前 24 小时处死所有雌鼠。结果：母体体重增加程度均减少，4mg/kg 组母体动物肾脏异常；胎仔骨骼发育推迟，死亡率增加且 F1 代后代体重增加缓慢。

大鼠妊娠第 6-17 天，经口给药达 16mg/kg/d，第 20 天处死；兔妊娠第 6 天到第 18 天经口给药达 5mg/kg/d。结果：母体大鼠肾盂积水发生率轻度上升，胎仔骨化延迟，未见胚胎胎仔生长发育明显异常；未见兔母体毒性和胚胎-胎仔明显生长发育毒性。

大鼠妊娠第 17 天到分娩后第 21 天，经口给药达 16mg/kg/d。结果可见母体动物摄食量和体重减少，孕鼠体重减少，幼崽体重下降和产后死亡率增加、行为发育延迟、生育力降低、多尿和肾损伤，未见对 F2 代生长发育的明显影响。

致癌性：

大鼠和小鼠 104 周致癌性试验，给药剂量均达 7.5mg/kg/d，结果未见致癌性。

### 【药代动力学】

#### 吸收

口服给药后，培哌普利被迅速吸收并在 1 小时内达到峰浓度。培哌普利的血浆半衰期为 1 小时。

培哌普利是一种前体药物。27% 口服的培哌普利以活性代谢物培哌普利拉的形式进入血流中。除了活性代谢产物培哌普利拉，培哌普利还产生了五种代谢物，都是无活性的。培哌普利拉在血浆中 3-4 小时达到峰浓度。

摄取食物降低了培哌普利拉的转化，即生物利用度，培哌普利应在每日晨起餐前一次服用。

已经证明培哌普利的剂量与其血浆暴露量间存在线性关系。

#### 分布

未结合的培哌普利拉的分布体积大约是 0.2l/Kg，与血浆蛋白的结合非常轻微为 20%（主要是与血管紧张素转化酶结合），但是为浓度依赖性的。

#### 消除

培哌普利拉通过尿液清除，其游离部分的消除半衰期大约是 17 小时，4 天内可以达到稳态。

#### 特殊人群

培哌普利拉的消除在老年人、心力衰竭或肾衰竭患者中降低。肾功能不全患者的剂量需要根据肾脏损害程度（肌酐清除率）进行调整。

培哌普利拉的透析清除率是 70ml/min。

肝硬化患者的培哌普利动力学有所改变：母体分子的肝脏清除率减少一半。然而，形成的培哌普利拉的量不会减少，因此不需要调整剂量（参见【用法用量】和【注意事项】）。

【贮藏】30℃以下密封保存。