

核准日期: 2008年01月07日
修改日期: 2008年02月15日
2010年06月17日
2022年03月15日
2022年05月13日
2023年02月15日



東瑞製藥
DAWN RAYS

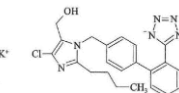
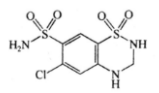
氯沙坦钾氢氯噻嗪片说明书

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: 氯沙坦钾氢氯噻嗪片
英文名称: Losartan Potassium and Hydrochlorothiazide Tablets
汉语拼音: Lishatanjia Qingli tsaiqin Pian

【成分】

本品为复方制剂,其组分为: 每片含氯沙坦钾 50mg 和氢氯噻嗪 12.5mg。
氯沙坦钾化学名称为: 2-丁基-4-氯-1-[4-(2-1H-四唑-5-基苯基)苄基]咪唑-5-甲酰胺钾盐。
氢氯噻嗪化学名称为: 6-氯-3,4-二氢-2H-1,2,4-苯并噻嗪-7-磺酰胺-1,1-二氧化物。
化学结构式:
氯沙坦钾:  氢氯噻嗪: 

【性状】

本品为白色至类白色薄膜片,除去包衣后显白色。

【适应症】

本品用于联合治疗高血压,适用于联合药物治疗的患者。

【规格】

每片含氯沙坦钾 50mg, 氢氯噻嗪 12.5mg。

【用法用量】

常用的本品起始剂量和维持剂量是每日一次,每次一片。对反应不良的患者,如果必要时可将剂量增加至每日一次,每次两片,且剂量为每日最大服用剂量。通常,在开始治疗3周内获得抗高血压效果。

本品不能用于血容量不足的患者(如服用大剂量利尿剂治疗的患者)。

对严重肾功能不全(肌酐清除率 $\leq 30\text{mL/min}$)或肝功能不全的患者不推荐使用本品。

老年高血压患者,不需要调整起始剂量,但氯沙坦钾氢氯噻嗪片(100mg+25mg)不应作为老年患者的起始治疗。

本品可以和其它抗高血压药物联合服用。

本品可与食物同服或单独服用。

【不良反应】

在氯沙坦钾-氢氯噻嗪的临床试验中,没有观察到这种复方制剂的特殊不良反应。仅限于此前报道过的氯沙坦钾和/或氢氯噻嗪的不良反映。这一复方制剂的不良反映的总体发生率与安慰剂相似,中断治疗的百分比也和安慰剂相似。

一般来说,氯沙坦钾-氢氯噻嗪的耐受性良好。绝大多数的不良反应是轻微和短暂的,不需要中断治疗。

氯沙坦钾-氢氯噻嗪治疗原发性高血压的临床对照试验中,头晕是唯一被报道与药物相关且发生率大于1%或以上并高于安慰剂的不良反映。

在对左心室肥大高血压患者进行的临床对照试验中,氯沙坦(通常与氢氯噻嗪联合用)有良好的耐受性。最常见的药物相关的不良反映是头晕、虚弱/疲乏和眩晕。

上市后使用本品,和/或临床应用或上市后单独使用氯沙坦钾和氢氯噻嗪,发现的其它不良反应如下:

血液及淋巴系统疾病: 血小板减少、贫血、再生障碍性贫血、溶血性贫血、粒细胞减少、粒细胞缺乏症。

免疫反应性疾病: 氯沙坦治疗的患者中很少有血管性水肿(包括喉和声门水肿导致呼吸道堵塞和/或脸、唇、咽或舌的水肿)的报道;这其中的某些患者曾服用其它药物(如ACE抑制剂)而出现过高血管性水肿。

代谢和营养障碍: 厌食、高血糖、高尿酸血症、电解质失调包括低钠和低钾血症。

精神疾病: 失眠、不安。

神经系统疾病: 味觉障碍、头痛、偏头痛、感觉异常。

眼部疾病: 黄视症、瞬目视觉模糊。

心脏疾病: 心悸、心动过速。

血管疾病: 与剂量有关的体位性低血压、坏死性血管炎(脉管炎)(皮肤血管炎)。

消化道疾病: 消化不良、腹痛、消化道刺激、痉挛、腹泻、便秘、恶心、呕吐、胰腺炎、涎腺炎。

呼吸道、胸腔和纵膈疾病: 咳嗽、鼻充血、咽炎、窦失调、上呼吸道感染、呼吸窘迫(包括肺炎和肺水肿)。

肝胆疾病: 肝炎、黄疸(肝内胆汁淤积性黄疸)。

皮肤和皮下组织疾病: 皮疹、瘙痒、紫癜(包括亨诺赫-舍恩莱因紫癜)、中毒性表皮坏死松解症、荨麻疹、红皮病、光敏性反应、皮肤红斑狼疮。

肌肉骨骼和结缔组织疾病: 背痛、肌肉痛性痉挛、肌肉痉挛、肌痛、关节痛。

肾脏和泌尿系统疾病: 糖尿、肾功能障碍、间质性肾炎、肾衰竭。

生殖系统和乳腺疾病: 勃起功能障碍/阳痿。

全身不适和给药部位异常: 胸痛、浮肿/肿胀、不适、发热、虚弱。

实验室: 肝功能异常。

研究数据: 在临床对照试验中,临床上重要的标准实验室指标发生临床重要改变很少与应用本品有关。有0.7%的患者发生高血压(血药 $>5\text{mg/L}$),但在这些试验中,无需因此停用本品。极少发生ALT升高,停用本品后通常恢复。

【禁忌】

一 对本产品任何成份过敏的患者。

一无尿患者。

一 对其它磺胺类药物过敏的患者。
一 糖尿病病人不应联合使用本品与阿利吉仑(见【药物相互作用】)。

【注意事项】

氯沙坦-氢氯噻嗪

胚胎毒性

在怀孕中晚期,使用作用于肾素-血管紧张素系统的药物会降低胎儿的肾功能并增加胎儿和新生儿的患病率和死亡。导致的羊水过少可能和胎儿肺发育不全和骨骼变形有关。潜在的新生儿不良反应包括颅骨发育不全、无尿、低血压、肾衰竭和死亡。发现怀孕时,应尽早停用本品。见【孕妇、哺乳期妇女用药】。

过敏反应: 血管性水肿。(见【不良反应】)

肝功能和肾功能损害

肝功能不全或严重肾功能不全(肌酐清除率 $\leq 30\text{mL/min}$)的患者不建议使用本品(见【用法用量】)。

氯沙坦

肾功能不全

抑制肾素-血管紧张素系统可导致肾功能的变化,已报道有个别敏感患者发生肾功能衰竭(特别在一些肾功能依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统的病中,如有严重的心功能不全或肾功能异常的病人)。有些病人在停止治疗后,肾功能改变可以逆转。

已报道,一些有严重肾病或接受肾移植的病人,在用氯沙坦钾治疗时,有贫血发生。

双侧或单侧肾动脉狭窄或独肾的肾动脉狭窄的患者,使用影响肾素-血管紧张素系统的其它药物可引起血浆中尿素和肌酐升高;氯沙坦也报道有类似的作用。这些功能性的改变可因停药而逆转。

血清钾升高

与其它可能增加血钾的药物合用时,可能导致高钾血症(见【药物相互作用】)。

氢氯噻嗪

低血压和电解质失衡

低血压和其它所有抗高血压治疗一样,部分患者可发生症状性低血压。在并发脱水或呕吐时,应观察患者有无水电解质失衡的临床征象,如血容量不足、低钠血症、低血氯性碱中毒、低镁血症或低钾血症。应定期进行水电解质的检查。

对代谢和内分泌的影响

噻嗪类药物可降低血糖耐受量。可能需要调整降糖药包括胰岛素的剂量(见【药物相互作用】)。

噻嗪类药物可减少钙排泄,并引起间歇性的血钙轻度升高。显著的高钙血症可能是慢性甲状旁腺功能亢进的表现。因此在进行甲状旁腺功能测定前应停用噻嗪类药物。

胆固醇和甘油三酯升高可能与噻嗪类利尿剂治疗有关。

噻嗪类药物治疗可能诱发某些患者的高尿酸血症和/或痛风。因为氯沙坦降低尿酸,氯沙坦钾和氢氯噻嗪联合使用可以减轻利尿剂所致的高尿酸血症。

其他

无论患者有无过敏或支气管哮喘的病史,服用噻嗪类药物都可能发生过过敏反应。使用噻嗪类药物加重或激发系统性红斑狼疮的病例已有报道。

反兴奋剂检查

本品中含有氢氯噻嗪,氢氯噻嗪会使反兴奋剂检查结果呈阳性。

本品运动慎用

【孕妇、哺乳期妇女用药】

应慎用直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可导致发育胚胎的损伤和死亡。故发现妊娠后,应立即停用本品。

虽然尚无在妊娠妇女中使用本品的经验,但动物实验证实氯沙坦钾对胎儿和新生儿有损伤和致死作用,其机制被认为是通过药物对肾素-血管紧张素系统的介导作用。在人类,胎儿的肾灌注开始于妊娠中期,而中期后依赖于肾素-血管紧张素系统的发育。因此,如果在妊娠的中期或后期服用本品,胎儿的危险性会增加。

在怀孕中晚期,使用作用于肾素-血管紧张素系统的药物会降低胎儿的肾功能并增加胎儿和新生儿的患病率和死亡。导致的羊水过少可能和胎儿肺发育不全、无尿和骨骼变形有关。潜在的新生儿不良反应包括颅骨发育不全、低血压、肾衰竭和死亡。发现怀孕时,应尽早停用本品。

这些不良反应结果通常与怀孕中晚期使用这些药物有关。流行病学研究对怀孕前使用降压药后的胎儿异常进行了研究,大部分研究并没有区分影响肾素-血管紧张素系统的药物和其他降压药。怀孕期间对母亲的高血压的适当管理对于优化母亲和胎儿的结局是比较重要的。

在特殊情况下,对于特别的病人没有适当的替代治疗来替代作用于肾素-血管紧张素系统的药物,需告知母亲对胎儿的潜在风险。进行连续的超声检查来评估羊膜内的环境。如果观察到羊水过少,停用本品,除非认为本品可以挽救母亲的生命。依据怀孕的周数,胎儿测试可能是适当的。然而,致者和医生应该知道,胎儿出现了持续的不可逆的损伤后才可能出现羊水过少。对于曾在子宫中暴露于本品的婴儿,密切观察其低血压、少尿、高钾血症。

噻嗪类药物能通过胎盘屏障而出现在脐带血中。建议有高血压且无其它疾病的妊娠妇女不要常规使用利尿剂,以免使母亲和胎儿遭受不必要的危害,如胎儿或新生儿低血钙、低血镁血症和可能发生于成年人的其它不良反应。利尿剂不能阻止妊娠毒血症的发展,并且没有令人满意的证据表明它对毒血症有疗效。

还不清楚氯沙坦能否通过乳汁排泄,但噻嗪类药物能出现于人乳汁中。由于它对哺乳婴儿的潜在不良作用,应权衡药物对母亲的重要性,决定停用还是继续服用。

【儿童用药】

在儿童中的安全性和有效性还未确定。

曾在子宫中暴露于本品的婴儿:

如果发生少尿或低血压,直接关注对血压和肾灌注的支持。可能需要交换输血或肾灌注作为逆转低血压和/或替代肾功能异常的手段。

【老年用药】

在临床研究中,本品对老年(≥ 65 岁)和年轻(< 65 岁)患者的疗效和安全性无临床显著差异。

【药物相互作用】

氯沙坦

在临床药代动力学试验中,尚未发现与氢氯噻嗪、地高辛、华法林、西咪替丁、苯巴比妥(见下面氢氯噻嗪:酒精,巴比妥类或麻醉药)和顺铂及红霉素有临床重要意义的药物相互作用。有报道利福平和氯噻嗪降低活性代谢产物的水平。尚未对这些相互作用的临床意义进行评价。

和其它阻断肾素紧张素II及其作用的药物一样,氯沙坦钾与保

钾利尿剂(如安体舒通、氨苯蝶啶、阿米洛利、补钾剂、含钾的盐类替代品或其他可能增加血钾的药物)同时使用,可能加重低钾血症。当和其它影响钠排泄的药物同时使用时,可能会减少钾排泄。因此,如果锂盐与血管紧张素 II 受体拮抗剂合用时,要小心监测血清锂水平。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

在一些服用包括选择性 COX-2 抑制剂在内的非甾体类抗炎药物的肾功能不全的患者中(如:老年患者或容量不足的患者,包括正在接受利尿剂治疗的患者),同时服用血管紧张素 II 受体拮抗剂或血管紧张素转化酶抑制剂可能会导致肾功能进一步恶化,包括可能危及急性肾功能衰竭,这种作用通常是可逆的。因此,对肾功能不全的患者进行联合用药治疗时应谨慎。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

与单一疗法相比,联合两种肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)抑制剂(包括血管紧张素受体拮抗剂、ACE 抑制剂或阿利吉仑)的双重阻断治疗会增加低血压、昏厥、高血压症以及肾功能变化(包括急性肾功能衰竭)的风险。联合使用氢氯噻嗪、氢氯噻嗪片和其他非选择性 COX-2 抑制剂在内的 NSAIDs 类药物减弱。

喹,剂量分别为达 3000、1000mg/kg/天,未见胚胎毒性。氢氯噻嗪及其活性代谢产物在大鼠乳汁中分泌水平较高。

致癌性:尚未进行氢氯噻嗪与氢氯噻嗪联合给药的致癌性研究。氢氯噻嗪:小鼠和大鼠分别给予最大耐受剂量的氢氯噻嗪,小鼠连续给药 92 周剂量达 200mg/kg/天,大鼠连续给药 105 周剂量达 270mg/kg/天,未见致癌性。雌性大鼠给予氢氯噻嗪 270mg/kg/天,膀胱癌发生率轻度升高。小鼠和大鼠最高剂量时的氢氯噻嗪和活性代谢产物系统暴露量,分别为 50kg 体重成人 100mg/天暴露量的 30 和 15 倍(小鼠、大鼠和 90 倍(大鼠))。

氢氯噻嗪:小鼠和大鼠分别经口给予氢氯噻嗪剂量达 600mg/kg/天、100mg/kg/天,连续给药 2 年,雌雄大鼠、雌性小鼠未见致癌性,雌性小鼠可见可疑的致肿瘤作用。

【药代动力学】
吸收:口服给药后,氢氯噻嗪吸收良好并经过首过代谢,形成一种活性羟酸代谢物和其他非活性代谢产物。氢氯噻嗪片体内生物利用度约为 33%。氢氯噻嗪及其活性代谢产物分别在 1 小时和 3.4 小时内达到平均峰浓度。同时进食标准餐对氢氯噻嗪的血浆浓度无显著临床意义上的影响。

分布:氢氯噻嗪及其活性代谢产物与血浆蛋白,主要是白蛋白的结合率超过 99%。氢氯噻嗪的分布容积是 34L。对大鼠的研究提示氢氯噻嗪几乎不能通过血脑屏障。

氢氯噻嗪能通过胎盘屏障,但不能通过血脑屏障,可从乳汁中分泌。

代谢:氢氯噻嗪静脉使用或口服后,14%的氢氯噻嗪转化为其活性代谢产物。口服氢氯噻嗪给予 ¹⁴C 标记的氢氯噻嗪后,循环血浆中的放射性主要来自氢氯噻嗪及其活性代谢产物,约 1%的研究个体,只有极少量的氢氯噻嗪转化为活性代谢产物。

除活性代谢产物外,也有无活性代谢产物形成,包括由丁基侧链衍化形成的两个主要代谢产物和一个次要的代谢产物, N-2 四唑葡糖苷酸。

清除:氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆清除率分别约为 600mL/min 和 50mL/min。氢氯噻嗪及其活性代谢产物的肾脏清除率分别约为 74mL/min 和 26mL/min。当氢氯噻嗪口服给药时,约 4%呈原形经尿排出,约 6%转化为活性代谢产物经尿排出。在口服氢氯噻嗪剂量高达 200mg 的范围内氢氯噻嗪及其活性代谢产物的药代动力学特性呈线性关系。

口服给药后,氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度呈多指数形式下降,它们的终末半衰期分别约为 2 小时和 6-9 小时。在每日一次 100mg 的剂量时,氢氯噻嗪及其活性代谢产物在血浆中都没有明显蓄积。氢氯噻嗪及其活性代谢产物的清除主要经胆汁和尿液发生。人类口服 ¹⁴C 标记的氢氯噻嗪后,约 35%的放射性出现在尿液,58%的放射性出现在粪便,人体静脉使用 ¹⁴C 标记的氢氯噻嗪后,约 43%的放射性出现在尿液,50%的放射性出现在粪便。

氢氯噻嗪不被代谢,但它可很快地被肾脏清除。24 小时血浆浓度监测时,可发现血浆半衰期在 5.6 小时和 14.8 小时之间变动。至少 61%的口服剂量在 24 小时内呈原形清除。

特殊人群:氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。

氢氯噻嗪及其活性代谢产物的血浆浓度在老年高血压患者和年轻高血压患者之间没有显著性差异。