

核准日期：2007 年 01 月 31 日
修改日期：2007 年 08 月 13 日
2008 年 05 月 26 日
2010 年 06 月 13 日
2012 年 12 月 24 日
2013 年 10 月 15 日
2015 年 03 月 03 日
2017 年 02 月 20 日
2020 年 12 月 04 日
2021 年 04 月 21 日
2021 年 04 月 27 日

雷米普利片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

警告

妊娠期使用：

妊娠中晚期使用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI），可能导致胎儿损伤甚至死亡。当发现妊娠时，应立即停用雷米普利。

【药品名称】

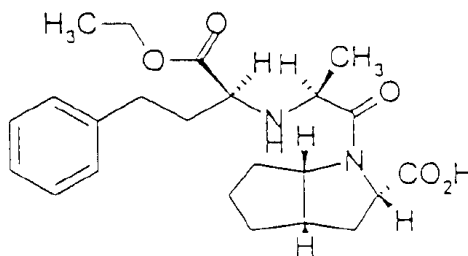
| | |
|-------|------------------|
| 通用名称： | 雷米普利片 |
| 商品名称： | 瑞泰® Tritace® |
| 英文名称： | Ramipril Tablets |
| 汉语拼音： | Leimipuli Pian |

【成份】

本品主要成份为雷米普利。

化学名称：N-[1(S)-羧乙氧基-3-苯基-丙基]- (S)-丙氨酰基-顺桥-2-氮杂二环[3, 3, 0]辛烷-3(S)-羧酸

化学结构式：



| | |
|------|----------------------|
| 分子式： | $C_{23}H_{32}N_2O_5$ |
| 分子量： | 416.5 |

【性状】

瑞泰®5 为粉色中间带有刻痕的异形片。

【适应症】

- 原发性高血压
- 急性心肌梗死（2~9天）后出现的轻~中度心力衰竭（NYHA II和III）
- 非糖尿病肾病患者（肌酐清除率 $<70\text{ ml/min/1.73m}^2$ ，尿蛋白 $>1\text{ g/天}$ ），尤其是伴有动脉高血压的患者

- 降低心肌梗死、卒中和心血管原因死亡的风险

用于55岁以上，因为冠状动脉疾病、卒中、外周血管病或糖尿病病史并伴有至少一个其他心血管危险因素导致发生重大心血管事件风险增高的患者，以降低心肌梗死、卒中和心血管因素所致死亡的风险。

注：本品不是原发性醛固酮增多症的治疗选择。

【规格】

5.0 mg

【用法用量】

口服。

建议每天于同一时间服用本品。

由于进食不会改变本品的生物利用度，因此可以在餐前、餐时或餐后服用（见【药代动力学】）。

本品须用液体送服。不得咀嚼或碾碎。

成人

经利尿剂治疗的患者

本品治疗开始后可能出现低血压，这在同时采用利尿剂进行治疗的患者中更有可能出现。由于这些患者的血液循环的液体和/或盐含量可能减少，因此建议注意。

如有可能，应在开始使用本品治疗前停用利尿剂2~3天（见【注意事项】）。

在未停用利尿剂的高血压患者中，本品治疗应从1.25 mg每日一次的剂量开始（如半片雷米普利片2.5mg）。应当对肾功能和血清钾进行监测。本品的后续剂量应按照血压目标值进行调整。

原发性高血压患者

剂量应根据患者的特点（见【注意事项】）和血压控制情况进行个体化调整。

本品可用于单药治疗，也可与其他类别的抗高血压药物合用。

起始剂量

本品应以2.5 mg每日一次的推荐起始剂量开始逐渐增加。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性较高的患者在给予初始剂量后可能出现血压过度降低。建议这类患者的起始剂量为1.25 mg每日一次（如半片雷米普利片2.5mg），治疗应在医生监督下开始（见【注意事项】）。

增加和维持剂量

剂量可在间隔2~3周后加倍，以逐步达到目标血压；本品的最大许可剂量为每日10 mg。该剂量通常每日给药一次。

急性心肌梗死后 (2~9 天) 轻到中度心力衰竭 (NYHA II 和 III) 患者 起始剂量

雷米普利的剂量调整只能在住院的情况下对血液动力学稳定的患者进行。必须非常严密监测合并应用抗高血压药物的患者，以免血压过度降低。

48 小时后，对于心肌梗死后临床和血液动力学稳定的患者，通常的起始剂量为每次 2.5 mg，每日 2 次，持续 3 日。如果 2.5 mg 起始剂量不能耐受，应先给予每次 1.25 mg 剂量，每日 2 次，并持续 2 日，如果能够耐受，随后再逐渐将剂量增至每次 2.5mg 和 5mg，每日 2 次。如果剂量不能增至每次 2.5mg 每日 2 次，则应停止给药。每日最大剂量为 10mg。

另见上述经利尿剂治疗的患者的用量。

增加和维持剂量

如果能够耐受，在 1~3 天后可将剂量逐渐加倍，直至每次 5 mg，每日 2 次的目标维持剂量。维持剂量应尽量分成每日 2 次给药。

如果剂量无法增加至 2.5 mg 每日 2 次，则应停止给药。

非糖尿病肾病

起始剂量：

推荐的本品起始剂量为 1.25 mg，每日一次。

增加和维持剂量

根据患者的耐受程度逐渐增加剂量。建议在 2 周后将每日剂量加倍至 2.5 mg 每日一次，再过 2 周后加倍至 5 mg 每日一次。维持量通常为每日 5 mg。对超过 5mg 每日一次的剂量尚未进行充分的对照临床研究。

对心血管危险增加的患者，降低心肌梗死、脑卒中和心血管死亡的可能性

起始剂量

推荐的本品起始剂量为 2.5 mg，每日一次。

增加和维持剂量

根据患者的耐受程度逐渐增加剂量。建议在 1~2 周治疗后剂量加倍，再过 2~3 周后增加至 10 mg 每日一次的目标维持剂量。维持量通常为 10 mg 每日一次。对超过 10mg 每日一次的剂量尚未进行充分的对照临床研究。

另见上述经利尿剂治疗的患者的用量。

特殊人群

肾功能损害患者

肾功能损害患者的每日剂量应基于肌酐清除率（见【药代动力学】）：

- 如果肌酐清除率 ≥ 60 ml/min，则没有必要调整起始剂量（2.5 mg/日）；最大每日剂量为 10 mg；
- 如果肌酐清除率介于 30-60 ml/min 之间，则没有必要调整起始剂量（2.5 mg/日）；最大每日剂量为 5 mg；
- 如果肌酐清除率介于 10-30 ml/min 之间，则起始剂量为 1.25 mg/日，而最大每日剂量为 5 mg；

- 在进行血液透析的高血压患者中：雷米普利的活性代谢产物雷米普利拉几乎很少被析出；起始剂量为 1.25 mg/日，而最大每日剂量为 5 mg；应在进行血液透析后的数小时以后再给药。

肝功能损害患者（见【药代动力学】）

在肝功能损害患者中，本品须在医生密切监护下开始使用，最大每日剂量为 2.5 mg。

【不良反应】

安全性总结

雷米普利的安全性谱包括持续干咳和低血压反应。严重不良反应包括血管性水肿、高钾血症、肾或肝损伤、胰腺炎、重度皮肤反应和中性粒细胞减少症/粒细胞缺乏症。

本品为抗高血压药，许多不良反应是继发于其血压降低效应的，该效应将导致肾上腺素负反馈调节或器官灌注不足。许多其他的效应（如：对电解质平衡的影响、某些类过敏反应或粘膜的炎症反应）是由于这类药物的 ACE 抑制或其他药理作用引起的。

不良反应列表

不良反应的发生率按以下规定表示：十分常见(≥ 1/10)；常见(≥ 1/100 至 < 1/10)；偶见(≥ 1/1,000 至 < 1/100)；罕见(≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)；十分罕见(< 1/10,000)；未知（无法根据已知数据估算）。在每个发生率组内，不良反应按严重程度降序排列。

| | 常见 | 偶见 | 罕见 | 十分罕见 | 未知 |
|-----------|-----------|----------------------------------|---|------|---------------------|
| 心脏异常 | | 心肌缺血包括心绞痛或心肌梗死，心动过速、心律失常，心悸，外周水肿 | | | |
| 血液和淋巴系统异常 | | 嗜酸性细胞增多 | 白细胞计数降低（包括中性粒细胞减少或粒细胞缺乏），红细胞计数降低，血红蛋白降低，血小板计数降低 | | 骨髓功能衰竭，全血细胞减少，溶血性贫血 |
| 神经系统异常 | 头痛，头昏（头晕） | 眩晕，感觉异常，失味症 | 震颤，平衡障碍 | | 脑缺血包括缺血性卒中 |

| | | | | | |
|-------------|--|--|-----------------|-------|---|
| | | (味觉丧失), 味觉障碍 (味觉紊乱) | | | 和短暂性缺血发作, 精神运动技能损害 (反应力受损), 烧灼感, 嗅觉倒错 (嗅觉紊乱) |
| 眼部异常 | | 视觉紊乱包括视力模糊 | 结膜炎 | | |
| 耳和迷路异常 | | | 听力损害, 耳鸣 | | |
| 呼吸系统、胸和纵隔异常 | 无痰的瘙痒性咳嗽, 支气管炎, 鼻窦炎, 呼吸困难 | 支气管痉挛包括哮喘恶化, 鼻充血 | | | |
| 胃肠道异常 | 胃肠道炎症 (胃肠道的炎性反应), 消化功能紊乱, 腹部不适, 消化不良, 腹泻, 恶心, 呕吐 | 致命性的胰腺炎 (有过极个别因使用ACE抑制剂而发生致命的病例报道), 胰酶升高, 小肠血管性水肿, 上腹痛包括胃炎, 便秘, 口干 | 舌炎 | | 阿弗他口炎 (口腔的炎症反应) |
| 肾脏和泌尿系统异常 | | 肾功能损害包括急性肾功能衰竭, 尿量增加, 已存在的蛋白尿加重, 血尿素升高, 血肌酐升高 | | | |
| 皮肤和皮下组织类异常 | 特殊的斑丘疹皮疹 | 致命性的血管性水肿 (极罕见、可能发生因水肿而引起致命性的气道梗阻); 瘙 | 剥脱性皮炎, 荨麻疹, 甲剥离 | 光过敏反应 | 中毒性表皮坏死松解症, Stevens-Johnson综合征, 多形性红斑, 天疱疮, 银屑病 |

| | | | | | |
|----------------|--------------------------|-----------------|---------------------------|--|--|
| | | 痒,多汗(发汗) | | | 加重, 银屑病样皮炎, 类天疱疮或苔藓样疹或粘膜疹, 脱发 |
| 肌肉骨骼和结缔组织异常 | 肌肉痉挛(肌肉抽筋), 肌痛 | 关节痛 | | | |
| 内分泌系统异常 | | | | | 抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH) |
| 代谢和营养类异常 | 血钾升高 | 厌食, 食欲下降 | | | 血钠降低 |
| 血管异常 | 低血压, 直立性血压降低(体位调节障碍), 晕厥 | 潮红 | 血管狭窄, 血流灌注过少(灌注障碍加剧), 脉管炎 | | 雷诺现象 |
| 全身性疾病及给药部位各种反应 | 胸痛、乏力 | 热病(发热) | 虚弱(无力) | | |
| 免疫系统异常 | | | | | 过敏或类过敏反应(ACE抑制能加重对昆虫毒素的严重过敏和类过敏反应), 抗核抗体升高 |
| 肝胆系统异常 | | 肝酶和/或结合胆红素升高 | 胆汁淤积性黄疸, 肝细胞损害 | | 急性肝衰竭, 胆汁淤积性或细胞溶解性肝炎(致命的后果极为罕见) |
| 生殖系统和乳腺异常 | | 暂时性勃起功能障碍, 性欲下降 | | | 男性乳房发育 |
| 精神障碍 | | 情绪低落, | 意识模糊状 | | 注意力障碍 |

| | | | | | |
|--|--|-------------------------|---|--|--|
| | | 焦虑,紧张,不安,睡眠紊乱包括嗜睡(昏昏欲睡) | 态 | | |
|--|--|-------------------------|---|--|--|

【禁忌】

- 对活性物质、任何辅料或其他 ACEI 过敏。
- 有血管性水肿病史（遗传、原发性或既往使用 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARBs)所致血管性水肿）。
- 合并使用沙库巴曲/缬沙坦治疗。
- 与血液负电荷接触的体外治疗（见【药物相互作用】）。
- 显著的双侧肾动脉狭窄或在单个具有功能的肾中存在肾动脉狭窄。
- 妊娠中期和后期（见【注意事项】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。
- 雷米普利不得用于低血压或血流动力学状态不稳定的患者。
- 服用含有阿利吉仑药物的糖尿病患者或者中度至重度肾损伤患者(肌酐清除率<60 ml/min)。
- 服用血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARBs)的糖尿病肾病患者。

【注意事项】

特殊人群

○ 孕妇:

在妊娠期间不应开始使用ACE抑制剂，如雷米普利或血管紧张素II受体拮抗剂（ARBs）。除非认为继续ACE抑制剂/ARBs治疗必不可少，否则计划妊娠的患者应改用已经确立孕妇用药安全的抗高血压药物治疗。妊娠中晚期，ACE抑制剂可能导致胎儿损伤甚至死亡，当发现怀孕后，应立即停用ACE抑制剂/ARBs（见【禁忌】和【孕妇及哺乳期妇女用药】）。如果需要，应开始替代降压治疗。

○ 低血压特殊风险的患者

- 肾素-血管紧张素-醛固酮系统处于高度激活状态的患者

在肾素-血管紧张素-醛固酮系统处于高度激活状态的患者中，由于 ACE 的抑制，存在血压突然明显下降和肾功能损害的危险，特别是在首次使用 ACE 抑制剂或合用利尿剂、或首次增加剂量时。

预期在以下患者中可能出现肾素-血管紧张素-醛固酮系统显著激活的状态，故有必要进行包括血压监测在内的医学监护，例如：

- 严重高血压患者
- 失代偿性充血性心力衰竭患者
- 血流动力学相关的左室流入道或流出道梗阻的患者（如主动脉瓣或二尖瓣狭窄）
- 单侧肾动脉狭窄，但具有另一功能肾的患者
- 存在或可能出现液体或盐缺失的患者（包括使用利尿剂的患者）
- 有肝硬化和/或腹水患者
- 大手术或使用可导致低血压的药物进行麻醉的患者。通常，建议在开始治疗前纠正脱水、低血容量或盐缺失（然而，对于心力衰竭患者，必须慎重权衡纠正措施与血容量过度负荷）。

- **肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的双重阻滞:**

联合使用雷米普利和血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARBs) 或阿利吉仑会导致低血压、高钾血症和肾功能下降 (包括急性肾衰) 的风险增加, 因此不推荐 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARBs) 或阿利吉仑的联合使用对 RAAS 进行双重阻滞。

如有必要使用双重阻滞治疗, 则只能在专科医生的监督下进行治疗, 并对肾功能、电解质和血压进行严密监测。ACE 抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂不应在糖尿病肾病患者中同时使用。

雷米普利和阿利吉仑联合用药禁止用于糖尿病患者或者肾功能损害患者(肌酐清除率<60 ml/min) (见禁忌部分)。

- **心肌梗死后的一过性或持续性心力衰竭**

- 若出现急性低血压, 可能存在心肌或脑缺血风险的患者治疗初期需要特别的医学监护。

○ **老年患者**

见【老年用药】。

手术

如果可能, 建议在手术前一天停用血管紧张素转换酶抑制剂(如雷米普利)。

肾功能监测

在治疗前或治疗期间, 应对肾功能进行评估, 根据肾功能对剂量进行调整, 特别是在治疗的前几周, 需要监测肾功能和血清钾。对于肾功能损害的患者, 需进行特别仔细的监测 (见【用法用量】)。存在损害肾功能的危险, 特别是在充血性心力衰竭患者或肾移植患者中。

血管性水肿

在使用包括雷米普利在内的 ACE 抑制剂的患者中有发生面部、四肢、唇、舌、声门或喉部血管性水肿的报道 (见【不良反应】)。

使用可能会引起血管性水肿的合并药物的患者, 其患有血管性水肿的风险可能增加, 如 mTOR (哺乳动物类雷帕霉素靶蛋白) 抑制剂 (例如, 坦罗莫司、依维莫司、西罗莫司)、维格列汀或脑啡肽酶 (NEP) 抑制剂 (如消旋卡多曲)。雷米普利与沙库巴曲/缬沙坦的合并治疗为禁忌, 因其会使血管性水肿的风险增加。

一旦出现血管性水肿, 应立即停用本品并立即进行紧急治疗。对患者应观察至少 12-24 小时, 症状完全缓解后方可出院。

在使用包括本品在内的 ACE 抑制剂的患者中有发生小肠血管性水肿的报道 (见【不良反应】)。这些患者表现为腹痛 (伴或不伴恶心或呕吐)。

脱敏治疗期间的过敏反应

在使用 ACE 抑制剂的情况下，发生对昆虫毒素和其他过敏原的过敏反应和类过敏反应的可能性和严重程度均升高。在脱敏治疗前应考虑暂时停用本品。

电解质监测：高钾血症

在一些使用 ACE 抑制剂（包括本品）的患者中已观察到高钾血症。具高钾血症风险的患者包括肾功能不全、年龄大于 70 岁、糖尿病未得到控制的患者，或使用钾盐、保钾利尿剂和其他会使血钾升高的活性物质的患者，或有脱水、急性心脏失代偿、代谢性酸中毒等疾病的患者。如果认为合用上述药物是适当的，则建议定期监测血清钾（见【药物相互作用】）。

电解质监测：低钠血症

在一些使用雷米普利的患者中观察到抗利尿激素异常分泌综合征（SIADH）以及并发的低血钠。建议对老年患者和其他有低钠血症风险的患者定期监测血清钠水平。

中性粒细胞减少症/粒细胞减少症

中性粒细胞减少症/粒细胞减少症以及血小板减少症和贫血都很罕见，但曾有骨髓抑制的报道。建议监测白细胞计数以便检测出可能存在的白细胞减少症。对于治疗初期、肾功能损害患者、同时患有胶原病（如红斑狼疮或硬皮病）的患者、以及使用可引起血象改变的其它所有药物的患者，建议增加监测频率（见【药物相互作用】和【不良反应】）。

种族差异

ACE 抑制剂在黑人患者中引发血管性水肿的发生率高于非黑色人种。

与其他 ACE 抑制剂一样，雷米普利在黑色人种中降低血压的疗效比在非黑色人种中要低，这可能是因为黑人高血压人群中的高血压伴低肾素水平发病率较高的缘故。

咳嗽

有使用 ACE 抑制剂时出现了咳嗽的报道。通常为无痰的持续性咳嗽，并于停药后消失。在咳嗽鉴别诊断时应考虑 ACE 抑制剂引发的咳嗽。

对驾驶和机械操作能力的影响

一些不良反应（如头晕等血压降低的症状）可能损害患者注意力和反应能力。因此，在这些能力特别重要的情况下（如驾驶或操纵机器），可能会存在危险。

这种影响尤其会发生在给药初期，或从其他制剂换用时。在首次给药后或剂量增加后的数小时内，建议不要驾驶或操纵机器。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

不建议在妊娠初期使用本品（见【注意事项】）并且在妊娠中期与后期禁用（见【禁忌】）。

在妊娠初期使用 ACE 抑制剂后与致畸风险相关的流行病学证据尚不明确；但不排除风险略有增加的可能性。除非认为继续 ACE 抑制剂治疗是非常必要的，否

则应将计划妊娠的患者改为使用在妊娠中的安全性已确定的抗高血压替代疗法。当诊断为妊娠时，ACE抑制剂治疗应立即停止，如果允许，应开始进行替代治疗。

已知在妊娠中期与后期进行ACE抑制剂/血管紧张素II受体拮抗剂（ARBs）治疗可以引起人类胎儿毒性（肾功能降低、羊水过少、颅骨骨化迟缓）和新生儿毒性（肾功能衰竭、低血压、高钾血症）（见【药理毒理】）。如果妊娠中期使用了ACE抑制剂，则建议超声检查肾功能和颅骨。对于其母亲曾使用过ACE抑制剂的新生儿应密切观察低血压、少尿和高钾血症（见【禁忌】和【注意事项】）。妊娠中晚期，ACE抑制剂可能导致胎儿损伤甚至死亡，当发现怀孕后，应立即停用雷米普利。

因为哺乳期使用雷米普利的相关资料不足（见【药代动力学】），因此不建议使用雷米普利。在哺乳期，特别是在喂养新生儿或早产儿时，最好采用已确立更安全的替代疗法。

【儿童用药】

由于安全性和有效性的资料不足，因此不建议将本品用于儿童和未满 18 岁的青少年。

【老年用药】

起始剂量应更低，并且后续的剂量滴定应更为平缓，因出现不良反应的机率更大，尤其是高龄和体弱患者。应考虑降低起始剂量至 1.25mg 每日一次雷米普利。

【药物相互作用】

临床试验数据表明，联合使用 ACE 抑制剂、血管紧张素 II 受体阻滞剂或阿利吉仑与单用 RAAS 活性药相比可增加低血压、高钾血症和肾功能下降（包括急性肾衰）等不良事件的频率。

禁忌的合用治疗

同时使用 ACE 抑制剂与沙库巴曲/缬沙坦为禁忌，因为这可增加血管性水肿的风险（见【注意事项】）。雷米普利的治疗必须在服用最后一剂沙库巴曲/缬沙坦至少 36 小时以后再开始。沙库巴曲/缬沙坦必须在服用最后一剂雷米普利至少 36 小时以后再开始使用。

导致血液与带负电荷表面接触的体外治疗（如带某种高渗膜（如，聚丙烯腈膜）的透析设备或血液过滤设备和采用硫酸葡聚糖的低密度脂蛋白分离技术），因为这类治疗会增加重度类过敏反应的风险（见【禁忌】）。采用本品治疗时，不能使用聚丙烯腈或甲基烯丙基硫化钠高通量滤膜（如 AN69）进行透析或血液过滤，也不能使用硫酸右旋糖酐进行 LDL（低密度脂蛋白）分离清除。若必须进行透析、血液过滤或 LDL 分离清除治疗，必须改用非 ACE 抑制剂，或使用其他的透析膜。

雷米普利和阿利吉仑联合使用禁用于糖尿病患者或者中度肾功能损害患者，并且不推荐在其他患者中使用（见禁忌和注意事项）

血管紧张素 II 受体拮抗剂 (ARBs)：本品和 ARB 联合用药禁止用于糖尿病肾病患者。

不推荐合用

钾盐、保钾利尿剂和其他可升高血钾的活性药物(包括血管紧张素 II 拮抗剂, 甲氧苄啶, 他罗利姆, 环孢素)：可能会升高血钾浓度, 有时会急剧升高。联合使用保钾利尿剂(如螺内酯)、钾盐或其他可增加升高血钾的药物需要对血钾进行密切监测。

慎用

抗高血压药物(如利尿剂)和其它可能降低血压的药物(如硝酸盐、三环类抗抑郁药、麻醉剂、急性酒精摄入、巴氯芬、阿夫唑嗪、多沙唑嗪、哌唑嗪、坦索罗辛、特拉唑嗪)：可能出现增强的降压作用(见【注意事项】、【不良反应】和【用法用量】中利尿剂相关内容)。建议在同时接受利尿剂治疗的患者中定期监测血清钠。

造成血压上升的拟交感神经兴奋剂和其他药物(例如, 异丙肾上腺素, 多巴酚丁胺, 多巴胺, 肾上腺素)：该类物质可以降低本品的抗高血压效应。建议进行密切的血压监测。

别嘌呤醇、免疫抑制剂、皮质类固醇、酰胺类、细胞生长抑制剂以及其它可能改变血细胞计数的物质：增加血液学反应的可能性(见【注意事项】)。

锂盐：锂的排泄可能会因 ACE 抑制剂而降低, 这种降低可能导致血清锂水平升高, 增加锂中毒的可能性。必须对锂水平进行监测。

抗糖尿病药物(如胰岛素和磺脲类衍生物)：ACE 抑制剂可以降低胰岛素抵抗。在一些少见病例中, 这种降低作用可能导致同时使用抗糖尿病药物的患者出现低血糖反应。因此, 建议在联合用药的初始阶段密切监测血糖水平。

mTOR 抑制剂和维格列汀：发现在联用 mTOR 抑制剂(例如, 坦西莫司, 依维莫司, 西罗莫司)或维格列汀的患者中, 血管性水肿的发生率可能增加。因此, 开始治疗时应谨慎。

消旋卡多曲：发现在联用 ACE 抑制剂和 NEP 抑制剂(如消旋卡多曲)的患者中, 血管性水肿的发生率可能增加。

其他考虑

非甾体类抗炎药(如吲哚美辛)和乙酰水杨酸：预计将减弱本品的抗高血压效应。另外, 同时使用 ACE 抑制剂和 NSAIDs 可能导致肾功能恶化和血钾增高的风险增加。

肝素：可能升高血钾浓度。

酒精：增加血管舒张。本品能增加酒精的作用。

盐：增加膳食盐类摄入可能减弱本品的抗高血压效应。

脱敏治疗：在 ACE 抑制条件下，对昆虫毒素的过敏和类过敏反应的可能性和严重程度增加。且认为这种效应也能发生于其他变态反应原上。

【药物过量】

症状

与 ACE 抑制剂过量相关的症状可能包括外周血管过度扩张（有明显的低血压、休克）、心动过缓、电解质紊乱和肾功能衰竭。

处理

应对患者密切监测，同时应进行对症治疗及支持治疗。建议采取的措施包括基本排毒（洗胃、服用吸附剂）以及恢复血流动力学稳定性的措施，其中包括给予 α -1 肾上腺素能激动剂或给予血管紧张素 II（血管紧张素酰胺）。雷米普利拉是雷米普利的活性代谢产物，很难通过血液透析将其从体循环排出。

【临床试验】

心血管风险升高的患者：

在一项安慰剂对照的预防性研究（HOPE 研究）中，雷米普利被加入到标准治疗中以观察其疗效。该研究入选了超过 9200 名患者，收纳了因动脉粥样硬化性心血管疾病（有冠心病、脑卒中或周围血管疾病病史）、或糖尿病且伴有至少 1 个其他危险因素（有证据证明的微白蛋白尿、高血压、总胆固醇水平升高、高密度脂蛋白胆固醇水平低或吸烟）而导致患心血管疾病风险升高的患者。

该项研究显示，单用或联用雷米普利可显著降低心肌梗塞、心血管病死亡以及脑卒中的发生率（主要复合事件）。

HOPE研究：主要结果

| | 雷米普利 | 安慰剂 | 相对风险 (95%置信区间) | P 值 |
|---------------|----------------|----------------|-------------------------|------------------|
| | % | % | | |
| 所有患者 | n=4,645 | n=4,652 | | |
| 主要复合事件 | 14.0 | 17.8 | 0.78 (0.70-0.86) | <0.001 |
| 心肌梗死 | 9.9 | 12.3 | 0.80 (0.70-0.90) | <0.001 |
| 心血管病死亡 | 6.1 | 8.1 | 0.74 (0.64-0.87) | <0.001 |
| 脑卒中 | 3.4 | 4.9 | 0.68 (0.56-0.84) | <0.001 |
| 次要终点 | | | | |
| 任何原因的死亡 | 10.4 | 12.2 | 0.84 (0.75-0.95) | 0.005 |
| 需要血运重建 | 16.0 | 18.3 | 0.85 (0.77-0.94) | 0.002 |
| 因不稳定性心绞痛住院治疗 | 12.1 | 12.3 | 0.98 (0.87-1.10) | NS |
| 因心力衰竭住院治疗 | 3.2 | 3.5 | 0.88 (0.70-1.10) | 0.25 |

| | | | | |
|----------------|-----|-----|------------------|------|
| 与糖尿病相关的 并发症 | 6.4 | 7.6 | 0.84 (0.72-0.98) | 0.03 |
|----------------|-----|-----|------------------|------|

MICRO-HOPE研究是HOPE研究中预先设定的一项亚组研究，在3577名≥55岁（年龄无上限）的患者（其中大部分伴有2型糖尿病且至少伴有另一个心血管危险因素、血压正常或伴有高血压）中进行的在现行治疗方案中加入雷米普利10 mg或安慰剂的疗效比较研究。

主要分析显示，117名（6.5%）服用雷米普利的受试者和149名（8.4%）服用安慰剂的受试者出现了明显的肾病，即相对风险降低了24%；95%CI为[3-40]，p=0.027。

非糖尿病肾病的患者

REIN研究，一项多中心、随机、双盲、平行组、安慰剂对照研究，目的在于评价352名血压正常或伴有高血压、因慢性非糖尿病性肾病而导致的轻度（平均尿蛋白排泄率>1且<3g/24h）或重度（≥3g/24h）蛋白尿的患者（18-70岁）在服用雷米普利后，对其肾小球滤过率（GFR）降低程度的影响。对两个亚组人群均作了前瞻性分层。

对最严重蛋白尿的患者进行的主要分析（由于雷米普利组获益，分析层提前分解）显示，雷米普利组的GFR平均每月下降率低于安慰剂组；-0.54（0.66）vs. -0.88（1.03）ml/min/月，p=0.038。组间差异为0.34/月 [0.03-0.65]，约为4ml/min/年；雷米普利组中有23.1%患者达到了复合次要终点（血清肌酐浓度较基线浓度加倍，和/或终末期肾脏疾病（ESRD）（需要透析或肾移植）），而安慰剂组为45.5%（p=0.02）。

急性心肌梗死后出现轻到中度心力衰竭（NYHA II和III）的患者

AIRE研究涉及了超过2000名发生心肌梗死后心力衰竭（有一过性/持续性临床表现）的患者。在发生急性心肌梗死后3-10天启用雷米普利治疗。该研究显示，平均随访15个月后，雷米普利治疗组的死亡率为16.9%，而安慰剂组的死亡率为22.6%。这表明绝对死亡率降低了5.7%，而相对风险降低了27%（95%CI [11-40%]）。

【药理毒理】

药理作用

雷米普利拉是前体药物雷米普利的活性代谢产物，它可以抑制二肽基羧肽酶I（即血管紧张素-转换酶，同时即为激肽酶II）。在血浆和组织中，这种酶能催化血管紧张素I转换成血管收缩活性物质血管紧张素II，同时可以催化有活性的血管扩张物质缓激肽分解。血管紧张素II形成减少和抑制缓激肽分解会导致血管舒张。由于血管紧张素II还可以刺激醛固酮释放，因此雷米普利拉可以引起醛固酮分泌减少。

毒理研究

遗传毒性：

雷米普利 Ames 试验、染色体畸变试验、大鼠微核试验结果均为阴性。

生殖毒性：

在一项大鼠生殖毒性试验中，剂量达500mg/kg/日未见对大鼠生育力的明显

影响。胚胎期和哺乳期大鼠，经口给予雷米普利 50mg/kg 或更高剂量，可见后代不可逆性肾损害（肾盂扩张）。

【药代动力学】

吸收

雷米普利口服给药后能被迅速地从胃肠道吸收：雷米普利在 1 小时内达到血浆峰浓度。根据尿回收率，其吸收率至少为 56%，且并不明显受胃肠道中食物的影响。口服 2.5mg 和 5mg 的雷米普利后，活性代谢产物雷米普利拉的生物利用度为 45%。

雷米普利的唯一活性代谢产物雷米普利拉在服用雷米普利后 2-4 小时达到血浆峰浓度。在以常用剂量每日 1 次给予雷米普利后第 4 天，雷米普利拉可达稳态血浆浓度。

分布

雷米普利的血清蛋白结合率约为 73%，雷米普利拉约为 56%。

代谢

雷米普利几乎全部代谢为雷米普利拉，以及二酮哌嗪酯、二酮哌嗪酸、雷米普利与雷米普利拉的葡萄糖醛酸苷。

消除

代谢产物主要通过肾脏排泄。

雷米普利拉的血浆浓度呈多相下降。由于它与 ACE 结合稳定并为可饱和结合，而且与酶解离缓慢，因此即使雷米普利拉的血浆浓度极低，其终末消除期也会延长。

多次给予每日 1 次剂量的雷米普利后，在 5-10mg 的日剂量下，雷米普利拉浓度的有效半衰期为 13-17 小时，而更低的日剂量（即 1.25-2.5mg）的有效半衰期更长。这一差异与酶可与雷米普利拉结合的饱和性有关。

口服单次剂量雷米普利时，雷米普利及其代谢产物在乳汁中无法测出。但多次剂量的影响未知。

肾功能损害患者（见【用法用量】）

雷米普利拉在肾功能损害患者中的肾排泄减少，而其肾脏清除率与肌酐清除率呈正相关。因而在这部分患者中，其肌酐清除率高于正常受试者从而导致其雷米普利拉的血药浓度升高。

肝功能损害患者（见【用法用量】）

在肝功能损害患者中，由于肝酶的活性降低，从而导致雷米普利的代谢速率减缓，因而这些患者的雷米普利血浆水平升高。然而，这些患者中的雷米普利拉的峰浓度与在肝功能正常的受试者中观察到的并无差异。

【贮藏】

30℃以下保存。将药品放在儿童无法拿到的地方。

【包装】

铝塑包装，7片/盒

【有效期】

36个月

【执行标准】

《中华人民共和国药典》2020年版（二部）及国家食品药品监督管理总局国家药品标准YBH11652006-2015Z

【批准文号】

国药准字 H20060766

【上市许可持有人】

名称：赛诺菲（北京）制药有限公司
注册地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街7号

【生产企业】

企业名称：赛诺菲（北京）制药有限公司
生产地址：北京市北京经济技术开发区兴盛街7号
邮政编码：100176
产品咨询电话：800（400）-820-8884