核准日期： 2025 年 06 月 10 日

修改日期： 2026 年 01 月 15 日

2026 年 01 月 30 日

沙库巴曲缬沙坦钠片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物会导致发育中的胎儿损伤甚至死亡。

当发现妊娠时，应当立即停用本品。

【药品名称】

通用名称：沙库巴曲缬沙坦钠片

英文名称：Sacubitril Valsartan Sodium Tablets

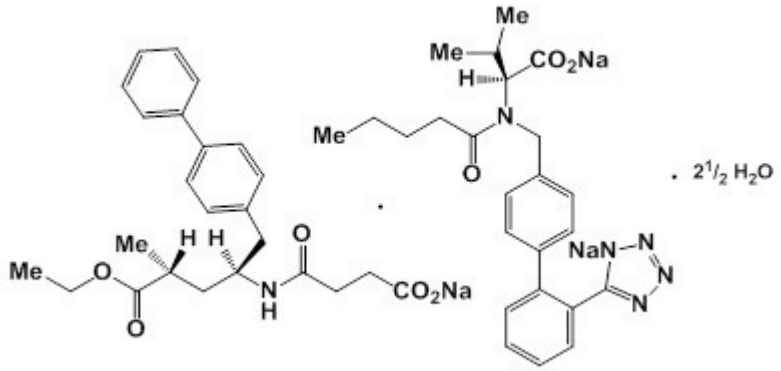
汉语拼音：Shakubaqu Xieshatan Na Pian

【成份】

本品活性成份：沙库巴曲缬沙坦钠

化学名称：十八钠 六(4-{[(1*S*,3*R*)-1-([1,1'-联苯基]-4-基甲基)-4-乙氧基-3-甲基-4-氧代丁基]氨基}-4-氧代丁酸) 六(*N*-戊酰基-*N*-{[2'-(1*H*-四氮唑-5-基)联苯-4-基]甲基}-L-缬氨酸)-水(1/15)

化学结构式：



分子式：$C_{24}H_{28}NNaO_5 \cdot C_{24}H_{27}N_5Na_2O_3 \cdot 2½\ H_2O$

分子量：957.99

辅料：微晶纤维素、低取代羟丙纤维素、交联聚维酮、硬脂酸镁、胶态二氧化硅、滑石粉、薄膜包衣预混剂（胃溶型）。

【性状】

本品为淡粉色圆形薄膜衣片（50mg 规格），或淡黄色椭圆形薄膜衣片（100mg 规格），或淡粉色椭圆形薄膜衣片（200mg 规格），除去包衣后显白色或类白色。

【适应症】

1. 以沙库巴曲缬沙坦计 50mg、100mg、200mg：

用于射血分数降低的慢性心力衰竭（NYHA Ⅱ-Ⅳ级，LVEF≤40%）成人患者，降低心血管死亡和心力衰竭住院的风险。

沙库巴曲缬沙坦钠片可代替血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂（ARB），与其他心力衰竭治疗药物合用。

2. 以沙库巴曲缬沙坦计 100mg、200mg：

用于治疗原发性高血压。

【规格】

以沙库巴曲缬沙坦计：（1）50mg（沙库巴曲 24mg/缬沙坦 26mg）

（2）100mg（沙库巴曲 49mg/缬沙坦 51mg）

（3）200mg（沙库巴曲 97mg/缬沙坦 103mg）

【用法用量】

本品可以与食物同服，或空腹服用（参见【药代动力学】）。

由于与 ACEI 合用时存在血管性水肿的潜在风险，禁止本品与 ACEI 合用。如果从 ACEI 转换成本品，必须在停止 ACEI 治疗至少 36 小时之后才能开始应用本品（参见【禁忌】）。

本品具有拮抗血管紧张素Ⅱ受体的活性，故不建议与 ARB 合用（参见【注意事项】和【药物相互作用】）。

射血分数降低的慢性心力衰竭：

推荐本品起始剂量为每次 100 mg，每天两次。在目前未服用 ACEI 或 ARB 的患者或服用低剂量上述药物的患者中，推荐本品的起始剂量为 50 mg，每天两次。根据患者耐受情况，本品剂量应该每 2 至 4 周倍增一次，直至达到每次 200 mg，每天两次的目标维持剂量。

血钾水平>5.4 mmol/L 的患者不可开始给予本品治疗。SBP< 100 mmHg 的患者，开始给予本品治疗时需慎重，注意监测血压变化。对于 100 mmHg≤SBP≤110 mmHg 的患者，应考虑起始剂量为 50 mg，每天两次。

如果患者出现不耐受本品的情况（收缩压 ≤ 95 mmHg、症状性低血压、高钾血症、肾功能损害），建议调整合并用药，暂时降低本品剂量或停用本品（参见【注意事项】）。

原发性高血压:

推荐本品起始剂量为每次 200 mg，每天一次。在应用本品 200 mg 每天一次无法充分控制血压的患者中，剂量可增加至 400 mg，每天一次。本品可单独使用，或与除 ACEI（见【禁忌】）和 ARB（见【注意事项】）以外的其他降压药物合用。

特殊人群

肾功能损害患者：

轻度肾功能损害（eGFR 60~90 mL/min/1.73 m^2）的射血分数降低的慢性心力衰竭患者不需要调整剂量。

中度肾功能损害（eGFR 30~60 mL/min/1.73 m^2）的射血分数降低的慢性心力衰竭患者中推荐起始剂量为每次 50 mg，每天两次。由于在重度肾功能损害患者（eGFR <30 mL/min/1.73 m^2）中的用药经验非常有限，因此这类患者应慎用本品，推荐起始剂量为每次 50 mg，每天两次。

患有轻度或中度肾功能损害（eGFR 30-90 mL/min/1.73 m^2）的原发性高血压患者无需调整剂量。本品在原发性高血压伴随严重肾功能损害（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）患者中的安全性和有效性尚未确定。在终末期肾病合并射血分数降低的慢性心力衰竭或合并原发性高血压患者中没有使用经验，因此不建议此类患者使用本品。

肝功能损害：

轻度肝功能损害（Child-Pugh A 级）患者不需要调整起始剂量。

中度肝功能损害（Child-Pugh B 级）的射血分数降低的慢性心力衰竭患者的推荐起始剂

量为每次 50 mg，每天两次。在患者能够耐受的情况下，可以每 2-4 周倍增一次本品剂量，直至达到目标维持剂量每次 200 mg，每天两次。

中度肝功能损害（Child-Pugh B 级）的原发性高血压患者的推荐起始剂量为每次 100 mg，每天一次。

不推荐重度肝功能损害（Child-Pugh C 级）患者应用本品（参见【药理毒理】）。

老年患者（65 岁以上）：

65 岁以上患者无需进行剂量调整。

【不良反应】

由于临床试验是在不同条件下开展的，一种药物在临床试验中观察到的不良反应发生率不能与另一种药物在其他临床试验中观察到的不良反应发生率进行直接比较，并且在临床试验中观察到的这种药物的不良反应发生率可能无法反映实际应用中观察到的发生率。

射血分数降低的慢性心力衰竭

本品可导致以下具有临床意义的不良反应：血管性水肿、低血压、肾功能损害、高钾血症，详见【注意事项】。

临床试验经验：

PARADIGM-HF 试验中，在进入比较沙库巴曲缬沙坦钠和依那普利的随机双盲阶段之前，要求受试者完成分别为期 15 天和 29 天（中位值）序贯的依那普利导入期和沙库巴曲缬沙坦钠导入期。依那普利导入期有 1102 名患者（10.5%）永久终止研究，5.6%是由于不良事件，最常见的是肾功能损害（1.7%）、高钾血症（1.7%）和低血压（1.4%）。沙库巴曲缬沙坦钠导入期，另外 10.4%的患者永久终止治疗，5.9%是由于不良事件，最常见的是肾功能损害（1.8%）、低血压（1.7%）和高钾血症（1.3%）。由于这一导入期设计，下面描述的不良反应发生率低于预期的实际应用中的发生率。

双盲阶段评价了 4203 名沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者、4229 名依那普利治疗患者的安全性。PARADIGM-HF 研究中，随机至沙库巴曲缬沙坦钠组的患者接受长达 4.3 年的治疗，中位暴露持续时间为 24 个月；3271 名患者接受了一年以上的治疗。450 名（10.7%）沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者、516 名（12.2%）依那普利治疗患者在双盲阶段因不良事件终止治疗。

双盲阶段≥5%沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者发生的不良反应如表 1 所示。

表 1. 双盲阶段≥5%沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者报告的不良反应

	沙库巴曲缬沙坦钠（n = 4,203）%	**依那普利（n = 4,229）%**
低血压	18	12
高钾血症	12	14
咳嗽	9	13
头晕	6	5
肾功能衰竭/急性肾功能衰竭	5	5

PARADIGM-HF 试验中，依那普利导入期和沙库巴曲缬沙坦钠导入期的血管性水肿发生率均为 0.1%。双盲阶段，沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者血管性水肿发生率高于依那普利治疗患者（分别为 0.5%和 0.2%）。沙库巴曲缬沙坦钠治疗的黑人患者和依那普利治疗的黑人患者中血管性水肿发生率分别为 2.4%和 0.5%（参见【注意事项】）。

在 PARADIGM-HF 研究的双盲阶段，依那普利组、沙库巴曲缬沙坦钠组的体位性低血压发生率分别为 1.1%、2.1%。与依那普利治疗患者相比（1.3%），1.9%的沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者报告了跌倒。

实验室异常

血红蛋白和红细胞压积

在 PARADIGM-HF 研究的双盲阶段，沙库巴曲缬沙坦钠组和依那普利组均有大约 5%的治疗患者观察到血红蛋白/红细胞压积降低>20%。

血清肌酐

依那普利导入期 1.4%的患者、沙库巴曲缬沙坦钠导入期 2.2%的患者观察到血清肌酐升高 >50%。双盲治疗阶段，沙库巴曲缬沙坦钠组和依那普利组均有大约 16%的患者血清肌酐升高>50%。

血清钾

依那普利和沙库巴曲缬沙坦钠导入期，均观察到大约 4%患者的钾浓度>5.5 mEq/L。双盲治疗阶段，沙库巴曲缬沙坦钠组和依那普利组均有大约 16%的患者钾浓度>5.5 mEq/L。

原发性高血压

临床试验经验：

在包括 7000 多名高血压患者的多个临床试验中（3500 多名接受沙库巴曲缬沙坦钠治疗），评价了沙库巴曲缬沙坦钠的安全性。

在研究 A2315 中，各治疗组中导致永久终止治疗的不良事件发生率较低且相似：沙库巴曲缬沙坦钠治疗组为 0.9%（9/952 名患者），奥美沙坦治疗组为 1.2%（6/486 例患者）。0.2%的沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者（2/950 名患者）和 0.2%的奥美沙坦治疗患者（1/484 名患者）报告了导致治疗终止的低血压。

沙库巴曲缬沙坦钠治疗组 1%以上的患者发生且发生率高于奥美沙坦治疗患者的唯一不良反应是头晕，分别为 1.5%（49/3272 名患者）和 0.9%（12/1352 名患者）。

实验室异常

在研究 A2315 中，没有证据表明任一治疗对血钾水平产生任何有临床意义的影响，也没有证据表明存在任何重大的药物性肝损伤或肾损伤。其他大多数实验室检查结果总体无显著意义，且所有组间的数据均相当。

血红蛋白和红细胞压积

研究 A2315 中，在 0.1%（1/921 名）沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者和 0.2%（1/474 名）奥美沙坦治疗患者中观察到血红蛋白比基线下降> 20%。

研究 A2315 中，在 0.1%（1/920 名）沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者和 0.4%（2/474 名）奥美沙坦治疗患者中观察到红细胞压积比基线下降> 20%。

血清肌酐

研究 A2315 中，在 0.5%（5/938 名）沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者和 0.4%（2/479 名）奥美沙坦治疗患者中观察到血清肌酐比基线升高> 50%。

血清钾

研究 A2315 中，在约 0.1%（1/938）沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者和 0.2%（1/479）奥美沙坦治疗患者中观察到钾浓度> 5.5 mEq/L。

上市后经验：

以下药物不良反应来自于沙库巴曲缬沙坦钠上市后的自发报告病例和文献病例。由于不良反应由规模大小不确定的人群自发报告，因此无法准确估算其发生频率。

超敏反应（包括皮疹、瘙痒和过敏反应）

【禁忌】

禁用于对本品活性成份（沙库巴曲、缬沙坦）或任何辅料过敏者。

禁止与 ACEI 合用（参见【注意事项】、【用法用量】和【药物相互作用】）。必须在停止 ACEI 治疗 36 小时之后才能服用本品。

禁用于存在 ACEI 或 ARB 治疗相关的血管性水肿既往病史的患者。

禁用于遗传性或特发性血管性水肿患者。

在 2 型糖尿病患者中，禁止沙库巴曲缬沙坦钠与阿利吉仑合用（参见【注意事项】和【药

物相互作用】）。

禁用于重度肝功能损害、胆汁性肝硬化和胆汁淤积。

禁用于中期和晚期妊娠患者（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

【注意事项】

警告：胚胎毒性

怀孕妇女应用本品可能造成胎儿损害。孕中期和孕晚期应用作用于肾素-血管紧张素系统的药物，可降低胎儿肾脏功能并增加胎儿和新生儿发病率和死亡率。发现怀孕时要考虑替代药物治疗并停用本品。但是，如果没有合适的替代治疗（替代影响肾素-血管紧张素系统的药物），并且认为本品可挽救母亲生命，则告知怀孕妇女本品对胎儿的潜在风险。

血管性水肿：

沙库巴曲缬沙坦钠可能导致血管性水肿。在研究 PARADIGM-HF 的双盲阶段，0.5%的沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者和 0.2%的依那普利治疗患者发生了血管性水肿（参见【不良反应】）。如果发生血管性水肿，立即停用沙库巴曲缬沙坦钠，给予适当的治疗并监测呼吸道受累情况。禁止再次应用沙库巴曲缬沙坦钠。对于已确认的局限于面部和唇部的血管性水肿病例，一般无需治疗便可缓解，虽然应用抗组胺药有助于缓解症状。

伴有喉头水肿的血管性水肿可能是致命性的。如果水肿累及舌、声门或喉，可能会导致气道阻塞，要给予适当的治疗，例如皮下注射肾上腺素溶液 1:1000（0.3 mL-0.5 mL）以及采取必要措施以确保患者气道通畅。

应用沙库巴曲缬沙坦钠时黑人中血管性水肿发生率高于非黑人患者。

有血管性水肿既往史的患者应用沙库巴曲缬沙坦钠时血管性水肿风险可能增加（参见【不良反应】）。已知有与 ACEI 或 ARB 治疗相关的血管性水肿既往病史或有遗传性血管性水肿的患者不应该应用沙库巴曲缬沙坦钠（参见【禁忌】）。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）的双重阻滞：

因有发生血管性水肿的风险，沙库巴曲缬沙坦钠不得与 ACEI 合用。必须在 ACEI 末次给药 36 小时之后才能开始应用沙库巴曲缬沙坦钠。如果停止沙库巴曲缬沙坦钠治疗，必须在沙库巴曲缬沙坦钠末次给药 36 小时之后才能开始应用 ACEI（参见【禁忌】、【用法用量】和【药物相互作用】）。

沙库巴曲缬沙坦钠与直接肾素抑制剂（如阿利吉仑）合用需警慎（参见【禁忌】和【药物相互作用】）。在 2 型糖尿病患者中禁止沙库巴曲缬沙坦钠与阿利吉仑合用（参见【禁忌】）。

因具有拮抗血管紧张素 II 受体的活性，沙库巴曲缬沙坦钠不应与 ARB 合用（参见【用法用量】和【药物相互作用】）。

低血压：

沙库巴曲缬沙坦钠可降低血压并可能造成症状性低血压。肾素-血管紧张素系统被激活的患者(例如血容量不足或电解质不足的患者,如正接受高剂量利尿剂治疗患者)风险更大。研究 PARADIGM-HF 双盲阶段，18%的沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者和 12%的依那普利治疗患者报告了低血压不良事件（参见【不良反应】），两个治疗组大约 1.5%的患者报告了低血压严重不良事件。在给予沙库巴曲缬沙坦钠之前应纠正血容量不足或电解质不足的状况，或是以较低剂量开始给药。如果发生低血压，应考虑调整利尿剂、合用的降压药的剂量，并治疗导致低血压的其他病因（如血容量不足）。如果在采取了这些措施之后低血压仍持续存在，则降低沙库巴曲缬沙坦钠剂量或暂时停用。通常不需要永久停止治疗。

肾功能损害：

由于抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS），预期易感个体应用沙库巴曲缬沙坦钠治疗可能出现肾功能减退。在 PARADIGM-HF 研究双盲阶段，沙库巴曲缬沙坦钠组和依

那普利组均有 5%的患者报告了肾功能衰竭不良事件（参见【不良反应】）。在肾功能取决于肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的患者中（例如，严重充血性心力衰竭患者），应用 ACEI 和 ARB 治疗可伴发少尿、进行性氮质血症、罕见急性肾功能衰竭和死亡。如果患者出现具有临床意义的肾功能减退，则密切监测血清肌酐并降低沙库巴曲缬沙坦钠剂量或暂停给药（参见【用法用量】—特殊人群和【药代动力学】）。

与影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的其他药物一样，在双侧或单侧肾动脉狭窄患者中，沙库巴曲缬沙坦钠可能引起血尿素和血清肌酐水平升高。肾动脉狭窄患者需慎用沙库巴曲缬沙坦钠并建议进行肾功能监测。

高钾血症：

通过作用于 RAAS，应用沙库巴曲缬沙坦钠治疗时可能发生高钾血症。在 PARADIGM-HF 研究双盲阶段，12%的沙库巴曲缬沙坦钠治疗患者和 14%的依那普利治疗患者报告了高钾血症不良事件（参见【不良反应】）。要定期监测血清钾水平并进行适当治疗，尤其是对存在高钾血症风险因素的患者（如重度肾功能损害、糖尿病、低醛固酮血症或正在接受高钾饮食），可能需要降低沙库巴曲缬沙坦钠剂量或暂停给药（参见【用法用量】）。

NYHA 功能分级 IV 级患者：

由于在 NYHA 功能分级Ⅳ级的患者中的临床经验有限，此类患者开始沙库巴曲缬沙坦钠治疗时应慎重。

B 型利钠肽（BNP）：

B 型利钠肽（BNP）是脑啡肽酶的底物。对于接受沙库巴曲缬沙坦钠治疗的患者而言，B 型利钠肽（BNP）并不是心力衰竭的合适的生物标志物。

肝功能损害患者：

在中度肝功能损害（Child-Pugh B 级）或 AST/ALT 值高于正常上限两倍的患者中的临床用药经验有限。在这些患者中，暴露量可能增高，且未确立安全性特征。因此建议此类患者慎用本品。本品禁用于重度肝功能损害、胆汁性肝硬化或胆汁淤积患者（Child-Pugh C 级）。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠：

风险总结：

怀孕妇女应用沙库巴曲缬沙坦钠可对胎儿造成损害。孕中期和孕晚期应用作用于肾素-血管紧张素系统的药物可降低胎儿肾脏功能，增加胎儿和新生儿的患病情况和死亡率。大多数流行病学研究（评估孕早期应用降压药后的胎儿异常）尚未将影响肾素-血管紧张素系统药物与其他降压药物相区别。动物生殖研究中，大鼠和兔器官形成期间应用沙库巴曲缬沙坦钠导致胚胎-胎儿致死率升高，在兔中具有致畸性。发现怀孕时，应考虑停用沙库巴曲缬沙坦钠并改用替代药物治疗。但是，如果没有作用于肾素-血管紧张素系统的适当的替代药物治疗，且如果认为本品可挽救母亲生命，要告知怀孕妇女本品对胎儿的潜在风险。

临床考虑：

*胎儿/新生儿不良反应：*孕中期和孕晚期应用影响肾素-血管紧张素系统药物的怀孕妇女出现羊水过少可导致以下情况：胎儿肾功能减退导致无尿和肾功能衰竭、胎儿肺发育不全、骨骼变形（包括颅骨发育不全）、低血压和死亡。

进行系列超声检查以评估羊膜腔内环境。根据妊娠周数进行胎儿检测可能是合适的。但患者和医生应该了解，有可能在胎儿已经出现了持续的不可逆性损害之后才出现羊水过少。如果观察到羊水过少，要考虑替代药物治疗。有沙库巴曲缬沙坦钠宫内暴露史的新生儿要密切观察是否出现低血压、少尿和高钾血症。有沙库巴曲缬沙坦钠宫内暴露史的新生儿如果发生少尿或低血压，要升高血压和增加肾脏灌注。可能需要换血疗法或透析疗法作为逆转低血压和替代肾功能的手段。

哺乳：

哺乳大鼠口服给药[^{14}C]沙库巴曲缬沙坦钠（沙库巴曲 15 mg/缬沙坦 15 mg/kg）之后观察到 LBQ657 转移到乳汁中。哺乳大鼠单次口服给药[^{14}C]缬沙坦 3 mg/kg 后观察到缬沙坦转移到乳汁中。

风险总结：没有人乳汁中出现沙库巴曲/缬沙坦的信息、没有对母乳喂养的婴儿或乳汁生成的影响作用的信息。由于母乳喂养的婴儿暴露于沙库巴曲/缬沙坦存在发生严重不良反应的可能性，要告知哺乳妇女在本品治疗期间不推荐哺乳。

【儿童用药】

尚未确定沙库巴曲缬沙坦钠在 18 岁以下儿童患者中的安全性和有效性。

【老年用药】

尚未观察到老年（≥65 岁）或高龄（≥75 岁）患者与总体人群之间存在有临床相关性的药代动力学差异（参见【药代动力学】）。

【药物相互作用】

禁忌合用：

ACEI：沙库巴曲缬沙坦钠禁忌合用 ACEI，因为在抑制脑啡肽酶（NEP）的同时应用 ACEI 可能会增加发生血管性水肿的风险。必须在应用最后一剂 ACEI 36 小时之后才能开始应用沙库巴曲缬沙坦钠。必须在应用最后一剂沙库巴曲缬沙坦钠 36 小时之后才能开始应用 ACEI（参见【禁忌】和【用法用量】）。

阿利吉仑：在 2 型糖尿病患者中，沙库巴曲缬沙坦钠禁忌合用阿利吉仑（参见【禁忌】）。肾功能损害（eGFR<60 mL/min/1.73 m²）患者应用本品时避免合用阿利吉仑。

不推荐合用：

由于本品含有血管紧张素 II 受体拮抗剂缬沙坦，应避免合用 ARB。（参见【注意事项】）。

需谨慎的合并用药：

他汀类药物：体外数据显示沙库巴曲具有抑制 OATP1B1 和 OATP1B3 转运蛋白的作用，因此沙库巴曲缬沙坦钠可能会增加 OATP1B1 和 OATP1B3 底物（例如他汀类药物）全身暴露量。合用沙库巴曲缬沙坦钠时可使阿托伐他汀及其代谢产物峰浓度最高增加至 2 倍，AUC 最高增加至 1.3 倍。因此，沙库巴曲缬沙坦钠合用他汀类药物时应谨慎。沙库巴曲缬沙坦钠合用辛伐他汀时，未观察到有临床意义的药物相互作用。

西地那非：与沙库巴曲缬沙坦钠单独给药相比，高血压患者在沙库巴曲缬沙坦钠达到稳态时加用西地那非单次给药可产生更明显的血压降低。因此，应用沙库巴曲缬沙坦钠的患者在开始应用西地那非或其他 5 型磷酸二酯酶抑制剂（PDE-5）抑制剂时应谨慎。

合用有可预见的相互作用：

钾：在合用保钾利尿剂（例如，氨苯喋啶、阿米洛利）、盐皮质激素受体拮抗剂（例如，螺内酯、依普利酮）、钾补充剂或含钾的盐替代品时，可能会导致血清钾升高以及血清肌酐升高。如果沙库巴曲缬沙坦钠合用这些药物，建议监测血清钾（参见【注意事项】）。

非甾体类抗炎药（NSAID，包括选择性环氧化酶-2 抑制剂（COX-2 抑制剂））：在老年患者、血容量不足患者（包括应用利尿剂治疗的患者）或肾功能损害患者中，沙库巴曲缬沙坦钠合用 NSAID 时可能使肾功能恶化的风险增加，包括可能出现急性肾功能衰竭。因此，建议合用沙库巴曲缬沙坦钠和 NSAID 的患者在开始治疗或调整治疗时进行肾功能监测。这些效应通常是可逆的。应定期监测肾功能。

锂剂：尚未研究沙库巴曲缬沙坦钠与锂剂之间的药物相互作用可能性。在锂剂合用 ACEI 或 ARB 期间已经有血清锂浓度可逆性升高和毒性的报告。如果合并使用利尿剂，则锂剂毒性风险可能会进一步增加。因此，在沙库巴曲缬沙坦钠与锂剂合用期间应密切监测血清锂水平。

转运蛋白：沙库巴曲活性代谢产物（LBQ657）和缬沙坦是 OATP1B1、OATP1B3、OAT1 和 OAT3 的底物；缬沙坦也是一种 MRP2 底物。因此，在沙库巴曲缬沙坦钠合用 OATP1B1、OATP1B3、OAT3 抑制剂（例如利福平，环孢菌素）或 MRP2 抑制剂（例如利托那韦）时可能增加 LBQ657 或缬沙坦的全身暴露量。在开始或结束合用这类药物时需谨慎。

无明显的相互作用：

沙库巴曲缬沙坦钠合用呋塞米、地高辛、华法林、氢氯噻嗪、氨氯地平、奥美拉唑、卡维地洛、静脉注射硝酸甘油、或左炔诺孕酮/炔雌醇复方制剂时，没有观察到具有临床意义的药物相互作用。预计与阿替洛尔、吲哚美辛、格列本脲或西咪替丁之间不存在相互作用。

沙库巴曲缬沙坦钠与二甲双胍合用会使二甲双胍的 C_{max} 和 AUC 均下降 23%。这些结果的临床意义仍未知。因此，在接受二甲双胍的患者中开始应用沙库巴曲缬沙坦钠时需评估患者的临床状态。

CYP 450 相互作用：

体外代谢研究表明基于 CYP 450 的药物相互作用可能性低，因为沙库巴曲缬沙坦钠经 CYP450 酶途径的代谢有限。沙库巴曲缬沙坦钠对 CYP450 酶不具有诱导或抑制作用。

【药物过量】

人体受试者沙库巴曲缬沙坦钠用药过量的数据有限。健康志愿者研究显示，沙库巴曲缬沙坦钠单次给药 1200 mg、多次给药 900 mg（14 天）的耐受良好。

由于沙库巴曲缬沙坦钠具有降低血压作用，药物过量时最有可能出现的症状是低血压。应给予对症治疗。

因沙库巴曲缬沙坦钠的蛋白结合率高，不太可能通过血液透析清除沙库巴曲缬沙坦钠。

【药理毒理】

药理作用

沙库巴曲缬沙坦钠含有脑啡肽酶抑制剂沙库巴曲和血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦。沙库巴曲缬沙坦钠通过 LBQ657（前药沙库巴曲的活性代谢产物）抑制脑啡肽酶（中性肽链内切酶；NEP），同时通过缬沙坦阻断血管紧张素 II 的 1 型受体（AT1）。通过 LBQ657 增加脑啡肽酶所降解的肽类水平（例如利钠肽），同时通过缬沙坦抑制血管紧张素 II 作用，在心力衰竭患者中沙库巴曲缬沙坦钠可产生心血管和肾脏作用。缬沙坦可通过选择性阻断 AT1 受体抑制血管紧张素 II 作用，还可抑制血管紧张素 II 依赖性醛固酮释放。

毒理研究

遗传毒性：

沙库巴曲缬沙坦钠和沙库巴曲的 Ames 试验、体外染色体畸变试验、大鼠体内微核试验结果均为阴性。LBQ657 的体外染色体畸变试验结果为阴性。

生殖毒性：

大鼠经口给予沙库巴曲缬沙坦钠，剂量达 150 mg/kg/天[以缬沙坦和 LBQ657 的 AUC 计，分别≤1.0 倍和≤0.18 倍的人最大推荐剂量（MRHD）]，未见对生育力或早期胚胎发育的明显影响。

妊娠大鼠经口给予沙库巴曲缬沙坦钠 ≥100 mg/kg/天（以缬沙坦和 LBQ657 的 AUC 计，分别为 MRHD 的 0.72 倍和 0.06 倍）时可见着床后丢失增加；妊娠兔经口给予沙库巴曲缬沙坦钠 ≥10 mg/kg/天（以缬沙坦和 LBQ657 的 AUC 计，分别为 MRHD 的 2 倍和 0.03 倍）时可见吸收胎增加、着床后丢失增加、存活胎仔减少、胎仔脑积水发生率增加；根据兔给药剂量≥10 mg/kg/天时，观察到低发生率的与母体毒性剂量相关的胎仔脑积水，认为沙库巴曲缬沙坦钠具有影响胎仔生长发育的作用。沙库巴曲缬沙坦钠的胚胎-胎仔不良影响是其血管紧张素受体拮抗活性所致（参见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。

大鼠围产期毒性试验中，沙库巴曲给药剂量达 750 mg/kg/天（以 LBQ657 的 AUC 计，

为 MRHD 的 2.2 倍）和缬沙坦剂量达 600 mg/kg/天（以 AUC 计，为 MRHD 的 0.86 倍），在器官发生期、妊娠期和哺乳期可见对胎仔/幼仔发育和存活的影响。

致癌性：

小鼠经口给予沙库巴曲剂量达 1200 mg/kg/天（以 LBQ657 的 AUC 计，雄性动物、雌性动物暴露量分别为 MRHD 的 2.50 倍和 1.68 倍），大鼠经口给予沙库巴曲剂量达 400 mg/kg/天（以 LBQ657 的 AUC 计，雄性动物、雌性动物暴露量分别为 MRHD 的 0.88 倍和 0.71 倍），未见致癌性。小鼠和大鼠给予缬沙坦的最高剂量分别为 160 和 200 mg/kg/天（以 mg/m^2 计，分别约为 MRHD 的 4 倍和 10 倍），未见致癌性。

一般毒性：

幼龄（2~4 岁）食蟹猴连续 2 周经口给予沙库巴曲缬沙坦钠 50 mg/kg/天，评估了对脑脊液和脑组织中淀粉样蛋白-β浓度的影响，可见脑脊液中 Aβ 1-40、1-42 和 1-38 水平升高；脑中 Aβ水平未出现相应升高。在一项为期 2 周的健康志愿者人体研究中未见脑脊液 Aβ 1-40 和 1-42 升高。食蟹猴连续 39 周经口给予沙库巴曲缬沙坦钠剂量达 300 mg/kg/天，未见脑中淀粉样蛋白-β蓄积。

【药代动力学】

吸收：

口服给药后，沙库巴曲缬沙坦钠分解为沙库巴曲（随后进一步代谢为 LBQ657）和缬沙坦，这三种物质分别在 0.5 小时、2 小时和 1.5 小时达到血浆峰浓度。沙库巴曲和缬沙坦的口服绝对生物利用度分别约为≥60%和 23%。与其他已上市片剂中的缬沙坦相比，沙库巴曲缬沙坦钠中缬沙坦的生物利用度更高。连续给药 3 天后，沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦达到稳态水平。沙库巴曲缬沙坦钠每日两次和每日一次给药时，在稳态下，沙库巴曲和缬沙坦均没有显著蓄积，而 LBQ657 蓄积分别约 1.6 倍和 1.2 倍。沙库巴曲缬沙坦钠与食物同服对沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦全身暴露量的影响无临床意义。虽然沙库巴曲缬沙坦钠与食物同服时缬沙坦暴露量降低，但这一暴露量降低未导致有临床意义的疗效减弱。因此，沙库巴曲缬沙坦钠可以与食物同服，或空腹服用。

分布：

沙库巴曲缬沙坦钠与血浆蛋白的结合率高（94 - 97%）。根据血浆暴露量与脑脊液暴露量的比较，LBQ657 透过血脑屏障程度有限（0.28%）。缬沙坦和沙库巴曲的平均表观分布容积范围分别为 75 L 和 103 L。

代谢：

沙库巴曲迅速通过酯酶转化为 LBQ657；LBQ657 没有明显的进一步代谢。缬沙坦代谢极少，因为以代谢产物形式的回收率仅占给药剂量约 20%。在血浆中观察到低浓度羟基代谢产物（<10%）。由于 CYP450 酶极少介导沙库巴曲和缬沙坦代谢，预期在与影响 CYP450 酶的药物合用时不会对沙库巴曲缬沙坦钠药代动力学产生影响。

排泄：

口服给药后，52 - 68%的沙库巴曲（主要以 LBQ657 形式）、~13%的缬沙坦及其代谢产物经尿液排泄；37 - 48%的沙库巴曲（主要以 LBQ657 形式）、86%的缬沙坦及其代谢产物经粪便排泄。

沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦的平均血浆消除半衰期（$T_{1/2}$）分别约为 1.43 小时、11.48 小时和 9.90 小时。

药代动力学线性：

在所考察的剂量范围内（沙库巴曲缬沙坦钠 50 - 400 mg）沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦的药代动力学呈线性。

特殊人群：

老年患者：与年轻受试者相比较，年龄大于 65 岁的受试者中 LBQ657 和缬沙坦暴露量分别增加了 42%和 30%。然而，这与临床相关效应无关，因此无需调整剂量。

儿童患者（18 岁以下）：尚未在儿童患者中进行本品的药代动力学研究。

肾功能损害：

在轻度到重度肾功能损害患者中，观察到了肾功能与 LBQ657 全身暴露量之间存在相关性。与轻度肾功能损害（60 mL/min/1.73 m^2≤ eGFR< 90 mL/min/1.73 m^2）患者（研究 PARADIGM-HF 中入组的患者人数最多的组）相比，中度（30 mL/min/1.73 m^2≤ eGFR< 60 mL/min/1.73 m^2）和重度（15 mL/min/1.73 m^2≤ eGFR< 30 mL/min/1.73 m^2）肾功能损害患者中的 LBQ657 暴露量分别为 1.4 倍和 2.2 倍。与轻度肾功能损害患者相比，中度和重度肾功能损害患者中缬沙坦的暴露量是相似的。

尚未在接受血液透析患者中进行研究。但 LBQ657 和缬沙坦的血浆蛋白结合率高，因此不太可能通过血液透析有效清除。

肝功能损害：

与相匹配的健康受试者相比较，在轻度至中度肝功能损害的患者中沙库巴曲暴露量分别增加至 1.5 倍和 3.4 倍，LBQ657 暴露量增加至 1.5 倍和 1.9 倍，缬沙坦暴露量增加至 1.2 倍和 2.1 倍。但是，与相匹配的健康受试者相比较，在轻度至中度肝功能损害的患者中，游离 LBQ657 暴露量分别增加至 1.47 倍和 3.08 倍，游离缬沙坦暴露量分别增加至 1.09 倍和 2.20 倍。

尚无本品在重度肝损伤、胆汁性肝硬化或胆汁淤积患者中的药代动力学研究数据。

种族：

在不同人种之间（高加索人、黑人、亚洲人（包括中国人））沙库巴曲缬沙坦钠的药代动力学特征相似。

性别的影响：

在男性或女性受试者中，本品（沙库巴曲、LBQ657 和缬沙坦）的药代动力学特征相似。

【贮藏】

不超过 30℃干燥处保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔。

以沙库巴曲缬沙坦计：（1）50mg（沙库巴曲 24mg/缬沙坦 26mg），14 片/板，2 板/盒
（2）100mg（沙库巴曲 49mg/缬沙坦 51mg），7 片/板，2 板/盒
（3）200mg（沙库巴曲 97mg/缬沙坦 103mg），7 片/板，1 板/盒

【有效期】

30 个月

【执行标准】

YBH13112025

【批准文号】

以沙库巴曲缬沙坦计

50mg（沙库巴曲 24mg/缬沙坦 26mg）：国药准字 H20254532

100mg（沙库巴曲 49mg/缬沙坦 51mg）：国药准字 H20254533

200mg（沙库巴曲 97mg/缬沙坦 103mg）： 国药准字 H20254531

【药品上市许可持有人】

名　　称：青岛黄海制药有限责任公司

注册地址：青岛市崂山区科苑经四路 17 号

邮政编码：266101

电话号码：4007089177　　0532-88704020

网　　址：www.qdhuanghai.com

【生产企业】

企业名称：青岛黄海制药有限责任公司

生产地址：青岛市崂山区科苑经四路 17 号

邮政编码：266101

电话号码：4007089177　　0532-88704020

网　　址：　www.qdhuanghai.com