

“生達”[®]

壓悅達[®]

30毫克
持續性藥效錠

Adapine[®]

S.R.F.C. Tab."Standard"

主 成 分：Nifedipine

冠狀動脈治療劑/ 降血壓劑

持續性藥效錠

衛部藥製字第058075號

成 分

每一錠壓悅達持續性藥效錠30毫克，含nifedipine 33毫克(24小時內nifedipine釋出量30毫克)。

藥品外觀顏色

持續性藥效錠

壓悅達持續性藥效錠30毫克：紅褐色雙凸面圓形膜衣錠，一面有雷射穿孔。

適 應 症

狹心症、高血壓。

用量與用法《本藥須由醫師處方使用》

投與途徑-口服使用。

用量(劑量和用藥間隔)

治療應儘可能滿足個別病患的需要。根據臨床的情況，劑量應逐漸增加。

肝功能不佳者需小心監測使用，嚴重時需減低劑量。

除非特別情形，成人的建議用量如下：

1. 治療冠狀動脈心臟疾病：慢性而穩定的心絞痛(運動時心絞痛) 一天一次，每次一錠。

2. 治療高血壓：一天一次，每次一錠。一般而言，應從每天一次30毫克開始治療。

依疾病的嚴重程度及病患反應可增加劑量至每天一次120毫克。

併用CYP 3A4抑制劑或CYP 3A4誘發劑時，建議調整nifedipine的劑量或不使用nifedipine治療

(參見“與其他藥物和其他形式的交互作用”)。

治療期間-由參與治療的醫師決定其服藥期間。

用 法

錠劑應整錠和少量水一起吞服，飯前或飯後皆可。禁止與葡萄柚汁併服(參見“與其他藥物和其他形式的交互作用”)。

特殊族群

小孩和青少年：18歲以下小孩使用本品的療效和安全性尚未建立。

老年人：本品在老年人的藥動學特性會改變，所以與年輕病患比較，老年人需使用較低的治療劑量。

肝功能不全病患：須小心監控肝功能不全的病患，嚴重者須降低治療劑量。

錠劑不可咬嚼或弄碎服用。

禁 忌(依文獻刊載)

1. 本藥不可用於已知對於nifedipine或其所含任何賦形劑過敏的病患。

2. 本藥不可用於心因性休克(cardiogenic shock)的病患。

3. 本藥不可與rifampicin併用，因酵素的誘導作用可能會使nifedipine無法達到有效的血中濃度。

警語及注意事項(依文獻刊載)

對血壓特別低的病患(嚴重低血壓，收縮壓< 90 mmHg)，尤其是心衰竭或嚴重主動脈狹窄的病例要十分注意。

目前並無從懷孕婦女進行控制良好的試驗所取得的安全和療效資料。

動物實驗顯示當器官形成期間或之後給予本藥會產生各種胚胎毒性、胎盤毒性和胎兒毒性(參見“臨床前安全性資料”)。

從目前可獲得的臨床資料，本品對胎兒的危險尚未確定，雖然已經有報導增加胎兒出生前後窒息、剖腹分娩、早產和胎兒子宮內生長遲滯的情形，但是不確定導致這些情形是因為潛在性高血壓、其治療或是特定藥物的作用。

可獲得的資料無法排除本品對胎兒和新生兒的不良藥物反應，因此任何使用於懷孕20週後的婦女必須小心進行風險評估，只有當其他治療方法無法使用或其他治療方法失敗時，才可以考慮使用本品。

當給予nifedipine同時靜脈注射magnesium sulfate時，必須小心監控血壓，由於可能會導致血壓過度下降，危害母親及胎兒。

Nifedipine持續性藥效錠和其他在體內不會分解、變形的物質一樣(參見“使用時的注意事項”)，當服用時，必須注意病患是否有嚴重的腸胃道狹窄，否則可能因此引起阻塞症狀。極少數案例會發生胃腸結石且可能需要手術治療。

本品之外殼並不會在體內被分解，所以可能會在病人的糞便中看到完整外殼，正因如此該品可能會引起腸胃道阻塞症狀。在單一案例中，之前無腸胃道疾病病史的患者亦發生過腸胃道阻塞症狀，故本品不適用於下列腸胃道疾病之病患如：

1. 有Kock憩室(直腸與結腸切除後的迴腸造口術)(Kock pouch(ileostomy afterproctocolectomy))病患。

2. 有腸胃道阻塞、食道阻塞或腸胃道管腔直徑縮短病史的病患(History of gastrointestinal (GI) obstruction, esophageal obstruction, or any decreased lumendiameter of the GI tract)。

3. 發炎性腸道疾病(Inflammatory bowel disease)的病患。

4. Crohn's disease的病患。

但也有一些造成腸阻塞的個案是之前並沒有任何的腸胃道異常的病史，服用銀顯影劑進行X光照射檢查時，nifedipine持續性藥效錠會造成偽陽性反應(陰影會被誤判為息肉)。

病患併有肝功能不全時，應小心監控，對嚴重病患必要時應減少劑量(參見“藥動學特性”)。

Nifedipine經由cytochrome P450 3A4系統代謝，已知會抑制或誘導此酵素系統的藥物，也會影響nifedipine的首度效應或清除率(參見“與其他藥物和其他形式的交互作用”)。

Cytochrome P450 3A4系統抑制劑

可能會導致nifedipine血中濃度增加的藥物，如下：

- 巨環類抗生素 (例如: erythromycin)

- 抗HIV蛋白酶抑制劑 (例如: ritonavir)

- azole antimycotics (例如: ketoconazole)

- 抗憂鬱藥物 (例如: nefazodone和fluoxetine)

- quinupristin / dalfopristin

- valproic acid

- cimetidine

當與這些藥物共同服用時，必須小心監控血壓，必要時應考慮減少nifedipine的劑量。

特殊族群的使用請參見“用量與用法”。

每一錠壓悅達持續性藥效錠含有鈉8.8mg，控制鈉飲食攝取的病患必須謹慎評估。

與其他藥物和其他形式的交互作用(依文獻刊載)

影響nifedipine的藥物：

Nifedipine經由位於腸道黏膜和肝臟的cytochrome P450 3A4系統代謝，已知會抑制或誘導此酵素系統的藥物，也因此會影響nifedipine口服後的首度效應或清除率(參見“警語及注意事項”)。

與下列藥物併用時，必須考慮交互作用的程度和持續時間：

Rifampicin

由於強烈誘發cytochrome P450 3A4酵素的作用，併用rifampicin會明顯降低nifedipine的生體可用率並且減低其效果，因此兩者應避免併用(參見“禁忌”)。

併用下列微弱至中等程度cytochrome P450 3A4抑制劑時，必須小心監測血壓，必要時須考慮減少nifedipine的劑量(參見“用量與用法”)。

巨環類抗生素(例如:Erythromycin)

目前尚無nifedipine與erythromycin交互作用的研究。已知某些巨環類抗生素會抑制參與其他藥物代謝的cytochrome P450 3A4酵素系統，而間接影響其他藥品的代謝。因此，併用erythromycin與nifedipine時，不排除nifedipine血中濃度升高的可能(參見“警語及注意事項”)。Azithromycin雖然結構上與巨環類抗生素相似，

但是不具有cytochrome P450 3A4抑制的作用。

抗HIV蛋白酶抑制劑(例如:ritonavir)

尚未有臨床實驗研究nifedipine與某些抗HIV蛋白酶抑制劑之間潛在的藥物交互作用。此類藥物已知會抑制cytochrome P450 3A4酵素系統。另外，資料顯示此類藥物在體外會抑制參與nifedipine代謝的cytochrome P450 3A4酵素系統。

當併用nifedipine時，不能排除由於減少首度效應及排除而造成nifedipine血中濃度的上升(參見“警語及注意事項”)。

Azole類抗黴菌劑(例如: ketoconazole)

尚未有正式的試驗研究nifedipine與某些azole類抗黴菌劑之間潛在的藥物交互作用。此類藥物已知會抑制cytochrome P450 3A4酵素系統，當口服併用nifedipine時，不能排除由於首度效應減低而使nifedipine全身性生體可用率增加的可能性(參見“警語及注意事項”)。

Fluoxetine

尚未有臨床試驗研究nifedipine與fluoxetine之間潛在的藥物交互作用，Fluoxetine已知在體外會抑制參與nifedipine代謝的cytochrome P450 3A4酵素系統。因此合併使用這兩種藥物時，不能排除nifedipine血中濃度升高的可能(參見“警語及注意事項”)。

Nefazodone

尚未有臨床試驗研究nifedipine與nefazodone之間潛在的藥物交互作用。

Nefazodone已知會抑制由參與其他藥物代謝的cytochrome P450 3A4酵素系統。

因此合併使用這兩種藥物時，不能排除nifedipine血中濃度升高的可能(參見“警語及注意事項”)。

Quinupristin / Dalfopristin

quinupristin/dalfopristin和nifedipine併服可能會導致nifedipine血中濃度增加

(參見“警語及注意事項”)。

Valproic acid

尚未有正式的研究調查nifedipine和valproic acid之間潛在的交互作用。但已知valproic acid會因為酵素抑制作用而增加nimodipine(結構類似的鈣離子通道阻斷劑)的血中濃度，因此，不能排除和valproic acid併用導致nifedipine血中濃度因此增加其效果的情況(參見“警語及注意事項”)。

Cimetidine

由於其抑制cytochrome P450 3A4酵素，使nifedipine的血中濃度升高，增強其降壓的作用(參見“警語及注意事項”)。

進一步的研究

Cisapride

併服cisapride和nifedipine可能會導致nifedipine血中濃度增加。

誘導Cytochrome P450 3A4系統的抗癲癇藥物，例如: phenytoin、carbamazepine

和phenobarbitone

Phenytoin誘發cytochrome P450 3A4酵素系統。併用phenytoin會降低nifedipine生體可用率而減弱其效果。若同時服用此兩種藥物，必須監測nifedipine的臨床反應，必要時，可考慮增加nifedipine的劑量。若併服此兩種藥物而增加nifedipine劑量，在停止給予phenytoin時，必須考慮降低nifedipine劑量。

尚未有正式的研究調查nifedipine和carbamazepine或phenobarbitone之間潛在的交互作用，但已知這兩種藥物會因為酵素誘發作用而降低nimodipine(結構類似的鈣離子通道阻斷劑)的血中濃度，因此，不能排除併用導致nifedipine血中濃度降低而減弱其效果的情況。

Nifedipine對其他藥物的影響：

降血壓藥

併用其他降血壓藥物時會增強血壓降低的效果，例如：

- 利尿劑

- β-接受體阻斷劑

- ACE抑制劑

- Angiotensin 1 (AT1) 接受體拮抗劑

- 其他鈣離子阻斷劑

- α-腎上腺素阻斷劑

- PDE5抑制劑

- α-methyldopa

當nifedipine與β-接受體阻斷劑併用時，病患必須小心監測，因為已知有些病例發生心衰竭惡化的情形。

Digoxin

同時服用nifedipine和digoxin會導致digoxin清除率降低，而使得digoxin血中濃度升高，因此病患必須進行digoxin是否過量的評估，並在必要時應依據digoxin的血中濃度調整降低glycoside的劑量。

Quinidine

Nifedipine和quinidine併用時，quinidine的血中濃度會降低，有些病患則是在停用nifedipine後，quinidine的血中濃度明顯增加。因此不論在併用或停用nifedipine時，都要監測quinidine的血中濃度，必要時得調整quinidine的劑量。有些報告指出，當併用兩者時會使nifedipine血中濃度增加，但並沒有發現nifedipine的藥物動力學性質改變。因此，如果quinidine與nifedipine併用治療高血壓，則必須小心監測血壓，如有必要應減少nifedipine的劑量。

Tacrolimus

已知tacrolimus經由cytochrome P450 3A4酵素系統代謝。由最近發表的資料指出，在某些病患nifedipine與tacrolimus併用時，tacrolimus的劑量應減低。同時併用這兩種藥時，必須監測病患tacrolimus的血中濃度，必要時應考慮減少tacrolimus的劑量。

藥物與食物間的交互作用：

葡萄柚汁

葡萄柚汁會抑制cytochrome P450 3A4酵素系統。Nifedipine與葡萄柚汁併用時由於首度代謝減少或清除率降低，導致nifedipine的血中濃度升高和作用延長，結果增強降血壓的效果。病患若有喝葡萄柚汁的習慣，則從最近一次喝葡萄柚汁時起算，葡萄柚汁的抑制作用可能會持續至少三天。服用nifedipine時應避免攝取葡萄柚或葡萄柚汁(參見“用法與用量”)。

其他形式的交互作用

Nifedipine會造成分光光度計檢查尿液時，杏仁酸的值假性增加，然而HPLC的檢驗不受影響。

懷孕和哺乳(依文獻刊載)

懷孕

Nifedipine禁止使用於懷孕20週前的婦女(參見“禁忌”)。目前並沒有針對孕婦適當而且控制良好的試驗。在動物實驗顯示nifedipine會產生胚胎毒性、胎兒毒性和致畸胎毒性(參見“臨床前安全資料”)。

哺乳

Nifedipine會分泌到乳汁中，雖然還不確定對嬰兒是否有影響，假如哺乳期間母親必須服用nifedipine時，必須先停止哺乳。

體外受精

在單一體外受精的案例中，鈣離子拮抗劑如nifedipine，會造成精子頭部可逆性的生化性質改變，導精子的功能減弱，因此如果男性做試管受精卻一直無法成功，又無其他理由可解釋時，或許可以考慮是因為服用鈣離子拮抗劑，如nifedipine所導致。

對駕駛及操作機械能力的影響(依文獻刊載)

病人對本品反應的強度會因病患的情況而不同，對藥品的反應會影響駕駛和操作機械的能力，特別是發生在剛開始使用藥物、改變治療和併用酒精時。

不良反應(依文獻刊載)

不良藥物反應是依據nifedipine與安慰劑對照試驗

(臨床試驗資料：nifedipine組n=2661；安慰劑組n=1486，至2006年2月22日ACTION study:nifedipine組n=3825；安慰劑組n=3840)，以CIOMS III發生頻率分類，如下所列：列於“常見”的不良藥物反應，除了水腫(9.9%)和頭痛(3.9%)外，其發生率皆低於3%。

已報導與nifedipine有關的不良藥物反應摘要在下表中，在每一個發生頻率分類中，不良反應的表示依據嚴重程度的順序刊載，發生頻率定義為常見(≥ 1/100 至 < 1/10)、不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/100)和少見(≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)，發生在進行中上市後監視的不良藥物反應且發生頻率無法預測時將其列為未知。

系統器官分類(MedDRA)	常見	不常見	少見	未知
血液和淋巴系統不適				顆粒性白血球減少症 白血球減少症
免疫系統不適		過敏反應 過敏性水腫 血管性水腫 (包括喉頭水腫 ¹)	搔癢 蕁麻疹 紅疹	過敏/過敏反應
精神不適		焦慮、失眠		
代謝和營養不適				高血糖
神經系統不適	頭痛	眩暈、偏頭痛 頭暈、震顫	感覺異常 感覺遲鈍	感覺過敏 困倦
眼睛不適		視覺障礙		眼睛疼痛
心臟不適		心跳過速、心悸		胸痛 (心絞痛)
血管不適	水腫 血管舒張	低血壓、暈厥		
呼吸到胸部和縱隔膜不適		流鼻血、鼻塞		呼吸困難
胃腸道不適	便秘	胃腸道和腹部疼痛 噁心、消化不良 胃腸氣脹、口乾舌燥	齒齦增生	胃腸結石、吞嚥困難 腸阻塞、腸潰瘍 嘔吐、胃括約肌缺陷
肝膽不適		肝臟酵素短暫性升高		黃疸
皮膚和皮下組織不適		紅斑		毒性表皮壞死溶解 光敏感過敏性反應 可觸及之紫斑
肌肉骨骼和結締組織不適		抽筋、關節腫		關節痛、肌肉痛
腎臟和尿道不適		多尿症、排尿困難		
生殖系統和乳房不適		勃起功能障礙		
一般不適和投與部位的情況	感覺不適	非特定的疼痛寒顫		

¹ = 可能會導致具有生命威脅的危險

嚴重高血壓及體液不足的透析患者可能會因血管擴張而使得血壓明顯降低。

過量(依文獻刊載)

症狀

下列為嚴重nifedipine中毒的症狀：意識不清至昏迷的狀態，血壓急速下降，心搏過速或過慢的心律障礙，高血糖，代謝性酸中毒，血氧過少及伴隨肺水腫的心臟性休克。

處理措施(依文獻刊載)

應視排除nifedipine及恢復穩定的心血管狀態為優先步驟。在胃灌洗法之後，必要時併用小腸注洗法，特別是在緩釋劑型如nifedipine持續性藥錠，必須儘可能完全排除，包括小腸的部分，以避免nifedipine的吸收。因為nifedipine是不可透析的，所以血液透析並不能排除nifedipine，但是建議使用血漿膜分離法(因為nifedipine為高血漿蛋白結合物質，相對分佈體積小)。

以beta-sympathomimetics治療徵狀性心搏過慢的心律障礙，如為威脅生命的心搏過慢，則建議使用暫時的心律調節器治療。可以鈣(10% calcium gluconate溶液10-20 ml緩慢靜脈注射，必要時可重覆使用)治療因心臟性休克及小動脈擴張所引起的低血壓。如此，鈣的血中濃度值會達正常上限或稍高的狀況。如果給予鈣仍無法達到足夠升高血壓的效果，則須再給予具類交感神經作用的血管收縮劑如dopamine, noradrenaline的血管收縮藥物。其用量須視其單獨使用時的效果而定。由於心臟有超過負荷的危險，任何額外的液體都必須小心的給予。

藥理學特性(依文獻刊載)

藥效學特性

Nifedipine的化學結構是屬於1,4-dihydropyridine類的鈣離子拮抗劑。此類鈣離子拮抗劑可減少鈣離子經由慢速鈣離子通道(slow calcium channel)進入細胞內，而nife-dipine特別作用在心肌、冠狀動脈血管平滑肌和周邊末梢血管。在心臟nifedipine會使冠狀動脈擴張，特別是大的傳導血管，即使是部分狹窄區域的free wall segment，而且nifedipine會降低冠狀動脈血管平滑肌的張力，預防血管痙攣，結果是使阻塞後狹窄的血流增加及提高供氧量，nifedipine同時可以藉由降低周邊血管的阻力減少氧氣的需求，長期使用nifedipine也可以預防冠狀動脈產生動脈粥狀硬化。

Nifedipine藉由減少小動脈平滑肌的張力，降低以增加周邊阻力和血壓，使用nifedipine治療初期，會短暫反射性的增加心跳，導致心臟輸出量增加，然而，此增加並不足夠補償血管舒張，另外nifedipine在長期和短期使用時皆會增加鈉和水分的排泄，nifedipine降血壓的作用在高血壓的病患特別顯著，在一項針對6321位高血壓病患(具有至少一項不同的危險因子)治療超過3至4.8年的多國、隨機、雙盲、前瞻性的臨床試驗，顯示nifedipine與利尿劑比較可以降低心血管和腦血管事件的發生。

藥動學特性

Nifedipine持續性藥錠可以以穩定的速率持續釋出nifedipine超過24小時，這種零次方的釋出速度是以薄膜和滲透壓原理來控制，不受腸胃道的pH值和蠕動所影響。在吞下錠劑後，不起變化及不會溶解的外殼在經過腸胃道後，可以完整地自糞便排出。

吸收

口服nifedipine後幾乎可以完全地被吸收，口服nifedipine速釋劑型(nifedipine膠囊)時，由於首渡效應其全身性的可用率是45 -56%，穩定狀態時nifedipine持續性藥錠相對於nifedipine膠囊的生體可用率是68-86%，當與食物一起服用時，初期的吸收會輕微受到影響，但是不影響藥物可用率的程度。

分佈

大約95%的nifedipine會與血漿蛋白(albumin)結合，靜脈注射後的分配半衰期是5-6分鐘。

生物轉換反應

口服nifedipine後主要經由腸道和肝臟的氧化過程代謝，其代謝物不具有藥理活性。Nifedipine主要以其代謝物的型態經由腎臟排除，大約5-15%是經由膽汁排除到糞便中，少部分(約0.1%)未被代謝的藥物會從尿液中再吸收。

排除

Nifedipine膠囊的末相排除半衰期是1.7-3.4小時，nifedipine持續性藥錠口服後末相排除半衰期無法顯示出具有意義的參數，因為藥物從錠劑釋放和吸收時皆維持在似穩定狀態的血中濃度。

腎功能不全的病患與健康受試者比較，並無觀察到任何實質上的改變。

肝功能不全的病患其總廓清率會降低，情況嚴重的病患應減少使用劑量(參見“警語及注意事項”)。

臨床前安全性資料(依文獻刊載)

臨床前資料是依據單劑量和重複劑量之毒性、遺傳毒性和致癌性的傳統研究，顯示本藥品不會對人體產生特殊危害性。

生殖毒性

Nifedipine在大白鼠、老鼠和兔子中顯示有致畸胎的發現，包括手指不規則、四肢畸形、裂顎、胸骨裂和肋骨畸形。手指不規則和四肢畸形可能是子宮血流量減少所導致，然而此現象也發生在器官形成後單獨使用nifedipine治療的動物試驗。

使用nifedipine與各種胚胎毒性、胎盤毒性和胎兒毒性有關，包括：胎兒發育不良(大白鼠、老鼠、兔子)、小胎盤和發育不完全的絨膜絨毛(猴子)、胚胎和胎兒死亡(大白鼠、老鼠、兔子)和懷孕期延長/新生兒存活率降低(大白鼠；其他動物未進行評估)，所有導致動物致畸胎毒性、胚胎毒性或胎兒毒性的劑量都是與懷孕有關的毒性，而且其劑量是數倍於人體建議最大劑量。

藥劑特性

每一錠實際充填量: Nifedipine 33毫克

賦形劑內容：Povidone、Polyethylene oxide、Hydroxypropyl Cellulose、Sodium、Chloride、Ferric Oxide Reddish Brown、Polyethylene oxide、Magnesium Stearate、Cellulose Acetate、Polyethylene Glycol、Opadry Pink。

使用時的注意事項

壓悅達持續性藥錠是將藥物包在不被消化的殼中，到體內後再慢慢釋出，當此一過程完成後，空殼會自糞便中排出。壓悅達持續性藥錠所含的主成份對光線敏感，其內外包裝，皆有避光作用，雖然如此，為避免吸潮，最好是服用時才由包裝內取出並且立即服用，貯存溫度勿超過25℃。請勿使用過期藥品，並把藥品存放在兒童拿不到的地方。

衛部藥製字第058075號G-12089 Code.No.TA-43 2217720

包裝 2-1000錠鋁箔盒裝。