

鈣離子拮抗劑

合必爽® 注射液 10 毫克 (衛署藥輸字第 018539 號)

Herbesser® Injection 10mg

合必爽® 注射液 50 毫克 (衛署藥輸字第 018540 號)

Herbesser® Injection 50mg

(Diltiazem HCl 製劑) (本劑限由醫師使用) ③

【禁忌】下列患者請勿給藥：

1. 嚴重低血壓或心因性休克患者。(症狀可能惡化)
2. 第二度以上房室傳導阻斷患者、有竇性不全症候群(持續性之竇性脈搏徐緩(<50 次/分)、竇性休止、竇房傳導阻斷等)之患者。(可能使本劑之心臟刺激生成抑制作用，心傳導抑制作用的情形過度出現)
3. 嚴重鬱血性心臟衰竭患者。(鬱血性心臟衰竭症狀可能惡化)
4. 嚴重心肌症患者。(鬱血性心臟衰竭症狀可能惡化)
5. 對本劑過敏的患者。
6. 孕婦或可能懷孕的婦女。(參考【使用上注意事項】中之孕婦、可能懷孕的婦女、授乳婦給藥)

【組成·性狀】

凍晶乾燥製劑。使用時將本劑溶解於生理食鹽水或葡萄糖注射液。

商品名	合必爽注射液 10 毫克	合必爽注射液 50 毫克
成份·含量 (每注射瓶)	Diltiazem HCl 10mg	Diltiazem HCl 50mg
	賦形劑 D-Mannitol	
	70mg	75mg
容器	注射瓶裝 (vial)	
製劑外觀	白色塊狀或多孔固體	
本劑 1 vial 溶解於 5ml 注射用水的溶液性狀		
外觀	無色透明液	
pH	5.5	5.1
滲透壓比 (對生理食鹽水)	0.30	0.44

【適應症】

- 陣發性上室性心搏過速，對於心房撲動、心房纖維顫動情況時，快速心室心搏之暫時性控制。
- 緊急性高血壓。

【用法·用量】

使用時將本劑 (Diltiazem HCl 10mg 或 50mg) 溶解於 5ml 或以上的生理食鹽水或葡萄糖注射液，如下述用法給藥：

- 陣發性上室性心搏過速，對於心房撲動、心房纖維顫動情況時，快速心室心搏之暫時性控制。
通常成人 1 次 Diltiazem HCl 10mg 徐緩靜脈注射約 3 分鐘。
依年齡、症狀適宜增減用量。
- 緊急性高血壓：通常成人每分鐘投與 5~15 μ g/kg b.w. 之輸注量，需利用靜脈點滴給藥，當血壓降至目標值之後，需監測血壓值，來調整輸注速率。

【使用上注意事項】

1. 慎重給藥 (下列患者慎重給藥)
 - 1) 鬱血性心臟衰竭患者。(心臟衰竭症狀可能惡化)
 - 2) 心肌症患者。(心臟衰竭症狀可能惡化)
 - 3) 急性心肌梗塞患者。(心臟衰竭症狀可能惡化)
 - 4) 脈搏徐緩、第一度房室傳導阻斷患者。(可能使本劑之心臟刺激生成抑制作用、心傳導抑制作用的情形過度出現)
 - 5) 低血壓患者。(可能使血壓更低)

- 6) 伴隨有 WPW 徵候群及 LGL 徵候群之心房纖維顫動，心房撲動的患者。(可能導致伴隨低血壓之心跳數增加、心室纖維顫動)
- 7) β -阻斷劑治療中的患者。(可能使脈搏徐緩、心傳導抑制作用的情形過度出現)
- 8) 嚴重肝機能不全或腎機能不全患者。(有延遲藥物之代謝、排泄以增強作用的可能)

2. 重要之注意事項

- 1) 須持續的監視心電圖及血壓。
- 2) 當需要使用本藥在可能會發生完全房室阻斷、嚴重心跳徐緩或是心跳停止之病人時，須注意下列事項 (請參照【副作用】)。
 - ① 將給藥之藥量及靜脈點滴輸注時間盡量減至最低。
 - ② 給藥期間及給藥後都需要嚴密監控病患情況，以期早期發現不適現象。
 - ③ 須預先準備好應變措施，當上述不良反應發生時，馬上停止給與本藥並立即採用適當之應變步驟。
- 3) 有報告指出將其他之抗不整脈藥物 (disopyramide phosphate) 與 terfenadine 併用，可引起 QT 延長，心室性心律不整之症狀。
- 4) 對於狹心症發作持續 15 分以上之嚴重發作，可視需要檢討是否也施予其他之治療法 (PTCA、CABG 等)。

3. 藥物交互作用

本品主要是經由 cytochrome P450 3A4(CYP3A4) 酵素代謝。
併用注意事項 (與下列藥物併用時需注意之事項)

藥物	臨床症狀·處理方法	機轉·危險因子
可降低血壓之製劑 (降壓劑，硝酸鹽等)	可增強降壓作用。 測定血壓，調整兩劑之用量。	可增強其相乘的作用 (降壓作用)
β -阻斷劑 (bisoprolol fumarate、propranolol HCl、atenolol 等)，	可能有脈搏徐緩、房室傳導阻斷、竇房傳導阻斷等症狀出現。監視心電圖，認為有異常時，應減少兩劑之用量，或中止給藥。	可增強其相乘的作用 (心臟刺激生成、傳導抑制作用、陰性變力作用、降壓作用)。特別是和強心配醣體製劑三劑併用時需小心謹慎使用。
Rauwolfia 製劑 (reserpine 等)		
強心配醣體製劑 (digoxin、metildigoxin)	可能有脈搏徐緩、房室傳導阻斷等症狀出現。另外，包括這些不整脈症狀，也有可能因強心配醣體製劑之血中濃度上昇而出現中毒症狀，(噁心、嘔吐、頭痛、眩暈、視覺異常等)。監視心電圖，並定期觀察有無強心配醣體製劑中毒現象，可視需要測定強心配醣體製劑之血中濃度。認為有異常時，應減少兩劑之用量，或中止給藥。	可增強其相乘的作用 (心臟刺激生成、傳導抑制作用)。特別是和 β -阻斷劑三劑併用時需小心謹慎使用。另外，本劑可使強心配醣體製劑之血中濃度上昇。
抗不整脈藥劑 (amiodarone HCl、mexiletine HCl 等)	可能有脈搏徐緩、房室傳導阻斷、竇性休止等症狀出現。監視心電圖，當確認情況異常時，應減少兩劑之用量，或中止給藥。	可增強其相乘的作用 (心臟刺激生成、傳導抑制作用)。
Aprindine HCl (抗不整脈藥)	可能因兩種藥品互相提昇其血中濃度而出現 (不整脈、顫動、頭昏、頭重腳輕等) 症狀及因兩劑血中濃度上昇而出現 (脈搏徐緩、房室傳導阻斷等) 副作用。監視心電圖，並定期觀察臨床症狀，認為有異常時，則減少兩劑之用量，或中止給藥。	與共通之代謝酵素 (cytochrome P450) 互相影響可使兩劑之血中濃度上昇。

Dihydropyridine 系列之鈣離子拮抗劑 (nifedipine、amlodipine besylate 等)	可能會增強 Dihydropyridine 系列之鈣離子拮抗劑之血中濃度，而導致 (降血壓作用增強)。定期觀察臨床症狀，認為有異常時則減少 Dihydropyridine 系列之鈣離子拮抗劑之用量或中止給藥。	Diltiazem 會阻斷這些藥品之代謝酵素 (cytochrome P450)，導致藥品之血中濃度上升。
Triazolam (安眠藥)	因提升 Triazolam 之血中濃度而發生 (延長睡眠時間等) 症狀。定期觀察臨床症狀，認為有異常時，則減少 Triazolam 之用量，或中止給藥。	
Midazolam (鎮靜安眠藥)	因提升 Midazolam 之血中濃度而發生 (延長睡眠時間等) 症狀。定期觀察臨床症狀，認為有異常時，則減少 Midazolam 之用量，或中止給藥。	
Carbamazepine (抗癲癇精神用藥，躁症用藥)	因提升 Carbamazepine 之血中濃度而發生 (睡意、噁心、嘔吐、眩暈異常等) 之症狀。監測 Carbamazepine 之血中濃度，認為有異常時，則減少 Carbamazepine 之用量，或中止給藥。	
Selegiline HCl (帕金森氏症治療劑)	有可能增強 Selegiline HCl 之毒性及效果之反應。定期觀察臨床症狀，當確認發生發生不良反應時，則減少 Selegiline HCl 之劑量或中止給藥。	
Theophylline (支氣管擴張劑)	因提升 Theophylline 之血中濃度而發生噁心、嘔吐、頭痛、失眠等) 之症狀。定期觀察臨床症狀，認為有異常時，則減少 Theophylline 之用量，或中止給藥。	
Cilostazol (抗血小板凝集藥)	有增強 Cilostazol 之毒性及效果之反應。定期觀察臨床症狀，當確認發生發生不良反應時，則減少 Cilostazol 之劑量或中止給藥。	
Vinorelbine tartrate (抗腫瘤藥)	有增強 Vinorelbine tartrate 之毒性及效果之反應。定期觀察臨床症狀，當確認發生發生不良反應時，則減少 Vinorelbine tartrate 之劑量或中止給藥。	
Cyclosporin (免疫抑制劑)	因 Cyclosporin 血中濃度上升可能出現 (腎障礙等) 症狀。經常測定 Cyclosporin 之血中濃度，認為有異常時，則減少 Cyclosporin 之用量，或中止給藥。	

Tacrolimus hydrate (免疫抑制劑)	因 Tacrolimus hydrate 血中濃度上升可能出現 (腎障礙等) 症狀。經常測定 Tacrolimus hydrate 之血中濃度，認為有異常時，則減少 Tacrolimus hydrate 之用量，或中止給藥。	
Phenytoin (抗癲癇藥)	因 Phenytoin 血中濃度上升可能出現 (運動失調、眩暈、眼球顫動等) 症狀。定期測定 Phenytoin 之血中濃度，認為有異常時，則減少 Phenytoin 之用量，或中止給藥。並有減少 Diltiazem HCl 效果之情形發生。	本品會阻斷代謝 phenytoin 之酵素 (cytochrome P450)，導致 phenytoin 之血中濃度上升。而 Phenytoin 也會促進本品之代謝作用，導致本品濃度減少。
Cimetidine (H2 受體拮抗劑)	因本劑之血中濃度上升可能出現 (低血壓反應、脈搏徐緩等) 副作用。監視心電圖，並定期觀察臨床症狀，認為有異常時，則減少本劑之用量，或中止給藥。	這些藥物會阻斷本品之代謝酵素 (cytochrome P450)，導致本品之血中濃度上升。
HIV protease 阻斷劑 (Ritonavir、Saquinavir mesylate 等)		
Rifampicin (抗結核藥)	可能使 Diltiazem hydrochloride 作用降低。定期觀察臨床症狀，並且，如果可能的話再測定 Diltiazem hydrochloride 的血中濃度，認為有異常時，可進行適當的處置，如增加 diltiazem hydrochloride 之劑量或置換為其他藥品。	Rifampicin 會誘導本品之代謝酵素 (cytochrome P450)，導致本品之血中濃度下降。
麻醉劑 (Isoflurane、Enflurane、Halothane 等)	可能有脈搏徐緩、房室傳導阻斷、竇性休止等症狀出現。監視心電圖，認為有異常時，應減少兩劑之用量，或中止給藥。	可增強其相乘作用 (抑制心臟刺激生成作用及心臟傳導作用)。
肌肉鬆弛劑 (Pancuronium bromide、vecuronium bromide 等)	可增強肌肉鬆弛劑之作用。注意肌肉鬆弛劑之作用，認為有異常時，應減少兩劑之用量，或中止給藥。	本品可在神經肌肉接合處抑制神經元突觸前端 (pre-synapse) 釋放 acetylcholine。

4. 副作用

調查總數 6,543 例中，266 例 (4.1%) 有副作用之報告，主要的副作用包括：脈搏徐緩 (1.1%)、血壓過低 (0.7%)、第一度房室阻斷 (0.4%)、第二度房室阻斷 (0.3%)、房室接合心律 (0.3%) 等 (再審查時的最新資料)。

1) 重大的副作用 (偶發：發生頻率 0.1~5% 以下、罕見：發生頻率 0.1% 以下)

① 偶發完全房室傳導阻斷，高度脈搏徐緩 (初期症狀：脈搏徐緩、頭暈、頭重腳輕等) 甚至有到停止心跳的情形，因此當確認了有這種異常的情形時，應立即中止投予，並進行下列之適當的處置。

○ 完全房室傳導阻斷、高度脈搏徐緩：給予 atropine sulfate、isoproterenol 等，及視需要進行心臟整律 (pacing) 等之適當處置。

○ 心跳停止：進行心臟按摩、給予 catecholamine 類之 epinephrine 等，實施心肺復甦之處置。

② 罕見鬱血性心臟衰竭之情況，出現這種症狀，應中止給藥並做適當處置。

2) 其他的副作用

若有這些症狀發生，應中止給藥等適當處理。

種類	頻率	
	發生頻率不明	發生頻率 0.1~5% 以下
循環系統		發生頻率 < 0.1%
精神神經系統		
肝臟		
腎臟		
過敏症	對光線過敏 *	
其他	靜脈炎	

*: 內服藥劑病例報告

5. 高齡患者之給藥：

一般而言，高齡患者的生理機能較為低下，所以使用於高齡患者時，應從低劑量開始給藥，並一方面充分觀察患者的狀況再慎重地給藥。

6. 孕婦、產婦、授乳婦之給藥：

1) 避免使用於孕婦及可能懷孕之婦女。(於動物試驗中有催畸形成作用 (mouse、rat、rabbit：骨骼異常，外形異常) 及胎兒毒性 (mouse、rat、rabbit：致死) 之報告。)

2) 授乳婦應避免給藥，若不得以需要給藥時，應避免授乳。(有轉移至母乳中之報告)。

7. 小孩之給藥：

小孩給藥之安全性尚未確立。

8. 過量給藥：

症狀：過量給藥會出現脈搏徐緩、完全房室阻斷、心臟衰竭、低血壓等症狀。但是也有報告將這些症狀當作副作用。

處置：過量給藥時，應中止給予本劑，並進行下列之適當處置：

1) 脈搏徐緩、完全房室阻斷：

可投予 atropine sulfate、isoproterenol 等，及視需要進行心臟整律 (pacing) 等之適當處置。

2) 心臟衰竭、低血壓：

可給予強心劑、昇壓劑、輸注液等，並採用輔助循環之處置。

9. 使用上注意：

調製時：與其他藥品混合，若 pH 值超過 8 時，有使 Diltiazem 結晶析出的情形，必須注意。

【體內藥物動態】

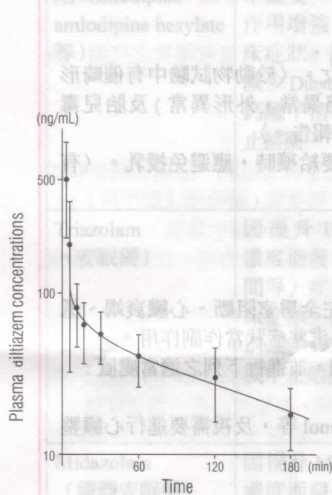
血中濃度：

一次靜脈注射時的半衰期約 1.9 小時。

點滴靜脈注射給藥後 5~6 小時達穩定狀態。

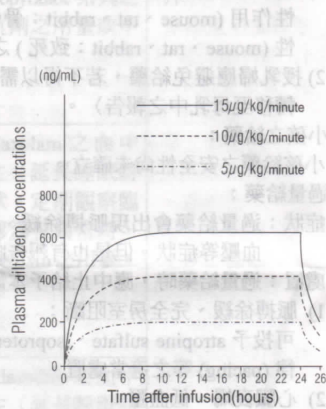
一次靜脈注射⁽¹⁾：

心臟疾病患者 8 例，Diltiazem HCl 10mg 靜脈注射 1 分鐘。



點滴靜脈輸注⁽²⁾：

本模擬曲線是根據 5 位未接受開心手術之病人，分別以 5、10、15 μg/kg/min. 之速率靜脈輸注 Diltiazem HCl，並測量其血中濃度。



【臨床使用】

- 陣發性上室性心搏過速，對於心房撲動、心房纖維顫動情況時，快速室心搏之暫時性控制。包括以安慰劑為對照藥的雙盲比較試驗⁽³⁾之臨床試驗結果，證實本劑對陣發性上室性心搏過速、快速心房纖維顫動，快速心房撲動有效。有效率（有效以上）：陣發性上室性心搏過速為 86.4% (184/213)；快速心房纖維顫動及快速心房撲動合計為 87.2% (130/149)。
- 緊急性高血壓：合必爽注射劑使用在緊急性高血壓時，對於惡性高血壓、高血壓性腦病變、剝離性主動脈瘤、急性左心室衰竭等病因引起之血壓上升，其有效率為 100.0% (28/28)。

【藥效藥理】

Diltiazem HCl 抑制鈣離子流入房室結及末梢血管、冠狀動脈等血管平滑肌細胞，而具擴張血管及延長房室結傳導時間的作用，因對高血壓、不整脈、狹心症有效果。

- 對血壓的作用：
 - 麻醉及無麻醉的情況下，都可降低高血壓，但麻醉之下比無麻醉之下的作用更強⁽⁷⁾，而且，比起正常血壓，對高血壓顯示出更強的降壓作用 (rat)。^(8,9)
 - 降低血壓，同時減少末梢血管阻力及心肌氧的消耗量，增加心輸出量 (狗)。⁽¹⁰⁾
 - 雖然使血壓降低，但是不會減少腦、冠狀動脈、腎臟的血流量。同時顯示利尿作用 (狗、猴)。⁽¹⁰⁻¹²⁾
- 對不整脈的作用：
 - 可延長房室結的傳導時間，有效不反應期及機能的不反應期，因此對上室性心搏過速有效果 (狗)。⁽¹³⁾
 - 可抑制因心房的電氣刺激所誘發的上室性心搏過速 (兔)。⁽¹⁴⁾
- 心肌缺血的作用：
 - 心肌之氧氣供需均衡狀態之改善
 - 擴張大冠狀血管及側枝循環、增加心肌缺血部位的血流 (犬)。^(12,15-17)
 - 抑制冠狀動脈痙攣 (豬、人)。^(18,19)
 - 保護心肌作用

心肌缺血時，抑制過多的鈣離子流入細胞內，而保持心機能、心肌熱量代謝，並縮小梗塞部位之擴展範圍 (狗、貓)。^(20,21)

【製造廠】

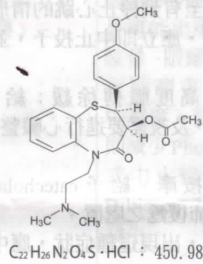
TAKATA SEIYAKU CO., LTD., KITASAITAMA PLANT. 3207-5, Koguki, Kazo-shi, Saitama, 347-0111 JAPAN.

【包裝廠】

台灣田邊製藥股份有限公司新竹廠 新竹縣湖口鄉光復北路 97 號

【有效成份的物理化學性質】

- ◎ 一般名：Diltiazem Hydrochloride (JAN)
- ◎ 化學名：(2S,3S)-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,5-benzothiazepin-3-ylacetate monohydrochloride



◎ 性狀：

- 白色結晶或結晶性粉末，無臭。
- 極易溶於甲酸，易溶於水、甲醇及氯仿，略溶於 acetonitrile，微溶於無水酒精 (99.5) 或無水醋酸，幾不溶於乙醚。
- 旋光度 $[\alpha]^{20}_D$: +115~+120° (乾燥後，0.20g，水，20ml，100mm)。
- 融點：210~215°C (分解)。

【包裝】

- 合必爽注射液 10 毫克：10mg×10 瓶
- 合必爽注射液 50 毫克：50mg×10 瓶
- 50mg×50 瓶

【儲存】

1. 貯藏：室溫保存。
2. 保存期限：如注射瓶裝 (vial) 及外盒所示。

【主要文獻】

1. 江藤 晃等：基礎と臨床 14 3082(1980)
2. 溝邊 雅一等：基礎と臨床 21 4623(1987)
3. 橋場 邦武等：Progress in Medicine 7 1155(1987)
4. 山村 秀夫等：藥理と治療 15 2941(1987)
5. 尾前 照雄等：臨床と研究 64 3221(1987)
6. 水之下正彦等：醫學のあわみ 181 173(1997)
7. 佐藤 匡德等：日本藥理學雜誌 75 99(1979)
8. 高田 豐等：Clin Exp Hypertens[A]5 827(1983)
9. 山口 勳等：日本藥理學雜誌 75 191(1979)
10. 長尾 拓等：日本藥理學雜誌 77 195(1981)
11. 村田 榮等：Jpn J.Pharmacol 32 1033(1982)
12. 佐藤 匡德等：Arzeimittelforschung 21 1338(1971)
13. 中谷 晴昭等：日本藥理學雜誌 76 697(1980)
14. 安谷 屋均等：呼吸と循環 35 561(1987)
15. 長尾 拓等：Jpn J.Pharmacol 27 330(1977)
16. 長尾 拓等：J Mol Cell Cardiol 12 29(1980)
17. 長尾 拓等：Jpn J.Pharmacol 25 281(1975)
18. Shimokawa H et al：Science 221 560(1983)
19. Yasue H et al：Circulation 58 56(1978)
20. Kinoshita M et al：Jpn Circ J 49 179(1985)
21. Bush LR et al：J Pharmacol Exp Ther 218 653(1981)

【藥商】

台田藥品股份有限公司
台北市南京東路 5 段 108 號 11 樓
電話：(02) 2756-8555

4202 1 (JP 201101-10D6)
201107-TW