

欣立定注射液 1 毫克/毫升

Holdipine Injection 1 mg / mL

衛部藥製字第 058993 號

G.M.P.:G - 12673

【警語】《依文獻記載》

對於腦出血急性期和因腦中風急性期而顱內壓亢進的患者，使用本藥應該要小心觀察患者的情況，例如血壓。此類患者應該於具有緊急急救設備的醫療院所內根據最新指南治療。

【禁忌症(下列患者請勿投與)】《依文獻記載》

- (1) 對本藥或任何賦形劑過敏的患者。
- (2) 嚴重主動脈瓣狹窄的患者。
- (3) 急性心肌梗塞後病況嚴重且不穩定者。

【成分】

Each mL contains :
Nicardipine HCL..... 1.0mg

【賦形劑】

Sorbitol、Citric Acid Anhydrous、Water for injection、pH 值調整劑。

【性狀】

顏色	pH	滲透壓比
透明淡黃色	3.0~4.5	約 1.0 (相對於生理食鹽水)

【適應症】

適用於當口服治療不可行或不合適時，對高血壓的短期處置。

【用法用量】本藥限由醫師使用

● 成人之起始劑量：

3-5mg/h 持續輸注 15 分鐘，劑量可以 0.5 或 1mg 每 15 分鐘之輸注速率逐漸調高，但最大不超過 15mg/h；維持劑量：達到治療目標時，應緩慢降低劑量，通常以 2-4mg/h 維持治療效果。

● 老年/孕婦/肝腎功能不良者：

依據病人血壓及臨床情況，起始劑量為 1-5mg/h，持續輸注 30 分鐘後，視實際治療效果，劑量可以 0.5mg/h 逐漸調高或降低，但最大不超過 15mg/h。

● 小兒：

對早產兒、新生兒、乳幼兒、小兒及兒童之安全性及有效性尚未確立。本藥之靜脈輸注應僅使用於小兒患者於重症加護或手術後危急生命之高血壓。起始劑量：在危急情況下，建議起始劑量為 0.5-5 mcg/kg/min，建議維持劑量：1-4 mcg / kg / min。本藥靜脈輸注使用於腎功能不良小兒應謹慎小心，且應使用最低劑量。

● 手術時異常高血壓的緊急處置

本藥係以生理食鹽液或 5% 葡萄糖注射液稀釋成 Nicardipine hydrochloride 的 0.01~0.02% (1 mL 相當於 0.1~0.2 mg) 溶液，作靜脈輸注。起初，以每分鐘、每公斤體重相當於 2~10 mcg 的輸注速率(2~10 mcg/kg/min)投與，使血壓下降至期望值，然後再依血壓偵測來調節輸注速率，若有使血壓急速下降的必要時，則直接使用本藥，以每公斤體重相當於 Nicardipine hydrochloride 10~30 mcg(10~30 mcg/kg)之劑量，作靜脈內投與。

● 高血壓性緊急症

本藥係以生理食鹽液或 5% 葡萄糖注射液稀釋成 Nicardipine hydrochloride 的 0.01~0.02% (1 mL 相當於 0.1~0.2 mg) 溶液，作靜脈輸注。此時，以每分鐘、每公斤體重相當於 0.5~6 mcg 的輸注速率投與，起初，以每分鐘每公斤體重 0.5 mcg 的輸注速率(0.5 mcg/kg/min)投與，使血壓下降至期望值，然後再依血壓偵測來調節輸注速率。

<注意事項>

- (1) 對於高血壓性緊急症患者，如果達到期望的血壓後仍須控制血壓，而且口服給藥可行，則應改用口服藥物。
- (2) 對於高血壓性緊急症患者，曾有報導指出，停用本藥後血壓可能會再度升高。因此，本藥應以逐步減少劑量的方式停藥，停用本藥後應謹慎控制血壓。改為口服治療後，應留意血壓可能會升高。

<靜脈輸注時的藥劑調劑法之範圍>

靜脈輸注時，使用本藥 0.01~0.02% 溶液，參考下表的範例，本藥和可能配合輸液，加本藥之必要量來調製。

輸液的配合量 (mL)	調製完後溶液的濃度		
	約 0.01%	約 0.015%	約 0.02%
	Nicardipine 注射液的使用量 (mL)		
100	12	18	24
250	30	45	60
500	60	90	120

【注意事項】《依文獻記載》

1. 慎重投與(對下列患者必須慎重投與)

- (1) 腦出血急性期的患者(因為有可能出血加劇，本品只該用於預期的治療效益大於治療風險時。)
- (2) 腦中風急性期顱內壓力升高的患者(因為顱內壓有可能升高，本品只該用於預期的治療效益大於治療風險時。)
- (3) 有肝、腎功能不良者(本藥主要由肝臟代謝。又一般重度腎功能不良之患者，急速降壓有可能會使腎功能低下。)
- (4) 主動脈瓣狹窄症的患者(恐怕會使症狀惡化。)
- (5) 急性腦梗塞、急性腦出血者(應留意避免全身性低血壓。)
- (6) 心絞痛患者(患者在開始治療或增加Nicardipine劑量，或在治療過程中，偶爾心絞痛的頻率、持續時間或嚴重程度增加。)
- (7) 心臟衰竭或顯著左心室功能不全患者(因為有可能加重心功能不全，所以用於心臟衰竭或顯著左心室功能不全的患者，Nicardipine應謹慎調整劑量。)
- (8) 本藥的作用有個人性差異，因此應密切監測血壓與心跳，在使用Nicardipine時，偶爾會造成症狀性低血壓或心悸過速。

2. 重要注意事項

- (1) 本藥過量投與而有明顯低血壓發生時應中止投與，須急速恢復血壓時，可用升壓劑(noradrenaline)投與使用。
- (2) 本藥在長時間投與時，注射部位有疼痛或發紅時，必須變更注射部位。

3. 相互作用

本藥主要由肝臟CYP3A4來代謝。

[併用注意] 當本藥與下列藥物併用時應小心投與。

藥品名稱	臨床症狀、處置方法	機轉、危險因子
其它的降壓劑	增強血壓下降的作用	藥理學的加成作用
β-阻斷劑 Propranolol等	病患有鬱血症心衰竭時，可能會發生血壓過度下降或是心臟功能低下的現象，如果需要，兩種藥品都應該減量或停止使用。	藥理學的加成作用 (1) 增加降血壓作用 (2) 增加心收縮力減弱的現象。
Fentanyl	麻醉時使用Fentanyl，在同時給予本藥及β-阻斷劑後，會發生低血壓的現象。如果需要，兩種藥品都應該減量或停止使用。	機轉不明。
Digoxin	Digoxin的作用增強。中毒症狀(噁心、嘔吐、頭暈、心悸徐緩、心律不整等)出現。需要時減少本藥的劑量。	主要是腎臟的清除減少，Digoxin的血中濃度上升。
Dantrolene Sodium Hydrate	其它的鈣離子拮抗劑(例如: verapamil)在動物實驗中發生心室震顫和循環衰竭的現象。	可能的原因為高血鈣症。
Tandospiron citrate	動物實驗中曾有低血壓的現象發生。	Tandospiron citrate有中樞降血壓的作用，會發生降血壓加成的作用。
Nitroglycerin	動物實驗中曾有房室阻斷的現象發生。	機轉不明。
肌肉鬆弛劑 Pancuronium bromide, Vecuronium bromide等	肌肉舒張的作用可能會增強，如果發生異常時，兩種藥品都應該減量或停止使用。	本藥會減少在神經肌肉連接處從突觸前或突觸後末端的acetylcholine分泌，並且抑制骨骼肌的肌漿質網的鈣離子，造成肌肉收縮力減低的現象。
免疫抑制劑 Cyclosporin Tacrolimus hydrate等	免疫抑制劑的作用增強。中毒症狀會發生(尤其是腎功能異常)。此外，本藥的作用會增加，可能會發生血壓下降、心悸過速等。需要時，兩種藥品都應該減量。	本藥或免疫抑制劑會抑制CYP3A4的作用，免疫抑制劑和本藥的血中濃度會增加。
Phenytoin	(1) Phenytoin的作用被增強，並且可能出現中毒症狀(神經方面)。必要時減少Phenytoin的劑量。 (2) 本藥的作用被減弱，必要時增加本藥的劑量。	(1) 本藥的蛋白結合率高，由於競爭血漿蛋白結合，使得游離型的Phenytoin濃度上升。 (2) CYP3A4被誘導出，促進本藥的代謝。
Rifampicin	本藥的作用被減弱，需要時增加本藥的劑量。	CYP3A4被誘導出，促進本藥的代謝。
Cimetidine	本藥的作用被增強，產生血壓降低、心悸過速等現象。需要時，減低本藥的劑量	
HIV protease 抑制劑 Saquinavir Ritonavir 等 Azole 抗真菌劑 Itraconazole 等	因為本藥的血中濃度增加，所以作用會增強。	由於CYP3A4受到抑制，本藥的血中濃度上升。

4. 副作用

查驗登記時臨床試驗及上市後的使用調查中，副作用發現率的統計(含臨床檢查值異常)如下：

適應症	副作用發現率	
	查驗登記時臨床試驗統計	上市後調查之統計
手術時異常高血壓的緊急處置	9.5% (60/634例)	0.9% (50/5,596例)
高血壓性緊急症	17.0% (10/59例)	3.3% (4/121例)

(1) 重大副作用

- 1) 麻痺性腸阻塞(頻率不明)：有時會出現麻痺性腸阻塞，故認為有異常時，請中止投與並採行適當處置。
- 2) 低血氧症(0.1%~<5%)：因偶有低血氧症，故認為有異常時，請中止投與並採行適當處置。
- 3) 肺水腫、呼吸困難(<0.1%)：可能會發生肺水腫和呼吸困難的現象，一旦發生請停止給藥並做適當處置。
- 4) 心絞痛(頻率不明)：在日本國外少於1%的冠狀動脈病患在接受本藥治療時，曾發生心絞痛，一旦發生請停止給藥並做適當處置。
心絞痛病患：偶爾，當開始使用或增加Nicardipine劑量或於治療期間，病患曾引發心絞痛的頻率、發生期間及嚴重性的增加。
- 5) 血小板減少(<0.1%)：可能會發生血小板減少的現象，應充分觀察，一旦發生請停止給藥並做適當處置。
- 6) 肝功能障礙(0.1%~<5%)及黃疸(頻率不明)：可能會發生AST(GOT)、ALT(GPT)、或γ-GTP的上升並伴隨肝功能障礙和黃疸，應充分觀察，一旦發生請停止給藥並做適當處置。
- 7) 充血性心臟衰竭或低心儲量病患：充血性心臟衰竭或低心儲量病患於使用Nicardipine時應留意，因為心功能不全的惡化有可能會發生。
- 8) 眩暈。

(2) 其他副作用

	0.1% ~ <5%	< 0.1%	頻率不明
循環系統	心悸過速、心電圖改變、血壓低下	心悸、顏面潮紅、全身倦怠感、心室期外收縮	房室阻斷、心絞痛、姿勢性低血壓

肝臟	肝功能異常 [AST(GOT)、ALT(GPT)上升]	-	-
腎臟	BUN上升、 creatinine上升	-	-
胃腸道	-	噁心、嘔吐、反胃	-
過敏症狀	-	-	發疹、紅斑
其他	-	頭痛、體溫上升、 尿液減少、血中總膽固醇低下、畏寒、背痛、血鉀上升	靜脈炎、頭暈

5. 高齡者的投與

對高齡者使用時，從低劑量(例：0.5 mcg/kg/min，靜脈輸注)開始投與，充分觀察其經過，並慎重投與。(高齡者因生理機能(肝功能、腎功能等)大多低下。)

6. 孕婦、產婦及哺乳婦女之投與

(1) 孕婦及有可能懷孕的婦人，僅在判斷治療上的有益性超過危險性時始可投與。(動物試驗中，在懷孕末期若投與高劑量，有出生胎死亡增加、分娩障礙、出生的體重減少及其後體重增加受到抑制的報告。)

(2) 授乳中的婦女請避免投與。若必須投與時，應避免授乳。(依動物實驗，有移行母乳中報告。)

7. 小兒等之投與

對早產兒、新生兒、乳幼兒、小兒及兒童之安全性還未確立。

8. 使用上的注意

◎調劑時：

(1) 在靜脈輸注時，因配合輸液引起pH值升高原因，本藥會有結晶析出，應十分注意。本藥作配伍試驗的結果，顯示下列輸注液可相配合：

生理食鹽液、5%葡萄糖注射液、Ringer's solution、10(w/v%) Rheomacrodex。

(2) 本藥與以下這些產品的注射劑型不相容，所以不可以合併使用。

Furosemide、potassium canrenoate、aminophylline、bucladesin sodium、lidocaine-ioxhol-iopamidol、tranexamic acid、carbazochrome sodium sulfonate hydrate、heparin sodium、urokinase、alteplase、phosphomycin、cefotiam dihydrochloride、imipenem、flomoxef sodium、sodium bicarbonate。

(3) 本注射劑為有圓點標示記號的安瓿，請用滅菌酒精棉清拭後，再從安瓿瓶頸身折斷。

◎投與時：當注射液自血管滲出會造成注射部位附近的發炎或產生硬結，故應謹慎給藥。

9. 其他

開心手術後的病患在恢復觀察期間，有些病患會發生循環衰竭，產生心臟衰竭的症狀。因為目前只有少數這類病患使用過本藥(總共21例)，所以本藥的治療效果尚未確立。

【體內藥物動態】《依文獻記載》

1. 血中未變化藥物濃度-藥物動力學參數

a-1) 健康成人 0.01~0.02 mg/kg 一次直接靜脈給藥

劑量(mg/Kg iv)	t _{1/2} β (min)	AUC (ng·h/mL)	Vdβ (mL/Kg)
0.01 n=2	63	23.3	644
0.02 n=2	50	38.3	641

a-2) 全身麻醉中病患 0.01~0.03 mg/Kg 一次直接靜脈給藥

劑量(mg/Kg iv)	t _{1/2} β (min)	AUC (ng·h/mL)	Vdβ (mL/Kg)
0.01 n=7	28	21.8	321
0.02 n=5	22	29.8	495
0.03 n=4	45	68.7	609

b-1) 健康成人給予 4 mg/hr 約 1.1 mcg/Kg/min，一天給藥 2 小時，連續五天

投藥	t _{1/2} β (min)	C _{tot} (mL/Kg/min)	Vdβ (mL/Kg)
第一天	109	10.7	1,683

n=5

b-2) 高血壓緊急症病患起始劑量為 0.5 mcg/Kg/min，依狀況增加/減少劑量，連續給藥 5~24 小時。

t _{1/2} β (min)	C _{tot} (mL/Kg/min)	Vdβ (mL/Kg)
160	14.2	3,083

n=5

2. 尿液中主要的代謝物

健康成人尿液中主要的代謝物為 M11 的共軛物(這個代謝物主要來自於 N-benzyl-N-methylamino group 的降解，還有 pyridine 環的氧化)，在人體本藥主要由 CYP3A4 來代謝。

3. 血漿蛋白的結合率

在體外(健康成人)、體外(急性心臟衰竭病患)及體內(全身麻醉中病患)的血漿蛋白結合率均為 90% 以上。

【臨床試驗】《依文獻記載》

<臨床效果>

試驗方法	手術時急性高血壓的緊急處置	高血壓緊急治療
試驗方法	雙盲比較試驗等	單盲比較試驗等
效益性判定	82.9% (557/672) 中度有效以上	94.4% (51/54) 稍微有效以上

依給藥方式 評估有效率	一次靜脈給藥	78.6% (301/383)	—
	靜脈輸注給藥	88.6% (256/289)	94.4% (51/54)

【藥效藥理】《依文獻記載》

<藥理作用>

1. 血壓下降作用

(1) 血壓下降作用

對麻醉狗顯示有用量依存的血壓下降作用，用量作用曲線呈現緩和傾斜，此現象說明本品在血壓管理上，不易引起過度的血壓低下，有優異的調節性。

對無麻醉的狗沒有抑制刺激傳導系，出現用量依存的血壓下降作用。

(2) 異常高血壓抑制作用

對麻醉的狗，因麻醉時內因性升壓物質(norepinephrin, angiotensin II)引起的偶發性異常高血壓，有用量依存性的抑制血壓上升作用。因升壓物質(angiotensin II)的持續投與，所誘發的高血壓狀態之無麻醉狗，對其刺激傳導沒有影響，因用量依存性使血壓下降。

2. 心血管系的作用

(1) 心血流動力學

對麻醉狗，有強力的冠狀動脈擴張作用，冠狀血流量佳，降低末梢血管阻力。減輕後負荷而降低心肌氧的耗量。

(2) 各種麻醉狀態下對心血管系的作用

對於用 pentobarbital GOF 及 NLA 麻醉的狗與猴，顯示有同等的降壓作用，在降壓達 30% 的劑量下，用 pentobarbital 或 NLA 麻醉，會引起輕微的反射性心悸數和心收縮性增加，而用 GOF 麻醉時，則無此影響外，用降低 50% 血壓的高劑量，無論任何麻醉法，均會引起心收縮性低下和房室傳導的延長。

3. 臟器循環與血中氣體

對麻醉的貓，在降壓的同時也會引起心輸出量增加，而腦、心臟等各種器官血流量亦會增加。

對麻醉的人和狗，血液中氣體(P_{O₂}, PCO₂, pH)的變化無顯著影響。

4. 利尿作用

對清醒的人和狗，認為會增加腎血流量及腎絲球體過濾值，使尿量增加。

<作用機轉>

Nicardipine HCl 藉由抑制鈣離子進入血管平滑肌細胞內的方式來產生血管的舒張作用。Nicardipine HCl 對於血管平滑肌的選擇性是心肌的 30,000 倍，所以對血管的選擇性高於其他的鈣離子拮抗劑(Nifedipine, Verapamil, Diltiazem)。

【理化性質】

一般名：Nicardipine hydrochloride

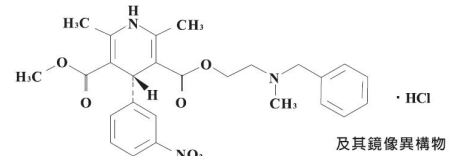
化學名：2-[Benzyl(methyl)amino] ethyl methyl(4RS)-2,6-dimethyl-4-(3-nitrophenyl)-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate monohydrochloride.

分子式：C₂₆H₂₉N₃O₆ · HCl

分子量：515.99

融點：167~171°C

結構式：



性狀：本品為帶綠黃色的結晶性粉末。本品易溶於甲醇及冰醋酸(100)，略溶於乙醇(99.5)，微溶於水、acetonitrile 及無水醋酸。本品之甲醇溶液(1→20)不具旋光性。本品遇光會慢慢地變化。

【儲存】避光、25°C 以下儲存。

【包裝】10、20 毫升棕色玻璃安瓿裝及 10、20 毫升預充式塑膠(PP)注射針筒裝，100 支以下盒裝。



南光化學製藥股份有限公司

台灣·台南市新化區中山路1001號、1001-1號

TEL:(06)5984121(代表) FAX:(06)5981845

012518-01
262000000565