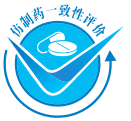


核准日期: 2010年05月26日
修改日期: 2018年01月15日
修改日期: 2019年12月01日
修改日期: 2021年04月30日
修改日期: 2021年05月17日
修改日期: 2022年10月10日
修改日期: 2023年03月06日
修改日期: 2023年09月11日
修改日期: 2023年11月13日



硝苯地平控释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用。

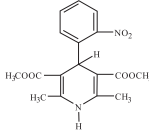
请勿咬、嚼、掰断药片。其活性成份被吸收后，空药片完整地经肠道排出。

【药品名称】

通用名称: 硝苯地平控释片
英文名称: Nifedipine Controlled-release Tablets
汉语拼音: Xiaobenping Kongshipian

【成份】

主要成份: 硝苯地平
化学名称:
2, 6-二甲基-4-(2-硝苯基)-1, 4-二氢-3, 5-吡啶二甲酸二甲酯
化学结构式:



分子式: $C_{21}H_{26}N_2O_6$
分子量: 346.34

【性状】

本品为玫瑰红色薄膜衣片, 除去包衣后显类红色和类黄色双层片芯。

【适应症】

- 高血压
- 冠心病
- 慢性稳定性心绞痛(劳理性心绞痛)

【规格】

30mg

【用法用量】

治疗时应尽可能按个体情况用药, 依据患者的临床情况, 给予不同的基础用药剂量。

除非特殊医嘱, 成年人推荐下列剂量:

- 高血压:
一次30mg(一次1片), 一日1次
一次60mg(一次2片), 一日1次
- 冠心病:
慢性稳定性心绞痛(劳理性心绞痛)
一次30mg(一次1片), 一日1次
一次60mg(一次2片), 一日1次
通常治疗的初始剂量为每日30mg。

与CYP 3A4抑制剂或CYP 3A4诱导剂合用时可能调整硝苯地平的剂量或不使用硝苯地平(见【药物相互作用】)。

疗程: 用药时间应遵医嘱而定。

用药方法: 通常整片药片用少量液体吞服, 服药时间不受就餐时间的限制。应避免食用葡萄柚汁(见【药物相互作用】)。

特殊人群

肝功能损害的患者

基于Child Pugh评分的轻度、中度或重度肝功能损害患者用药应仔细监测, 可能需要减少剂量。未在重度肝功能损害患者中研究硝苯地平的药代动力学(见【注意事项】和【药代动力学】)。

【不良反应】

按照CIOMS III类别的频率(安慰剂-对照研究: 硝苯地平N=2661; 安慰剂N=1486; 截止至2006年2月22日; ACTION研究: 硝苯地平N=3825; 安慰剂N=3840), 基于原研药临床研究的数据不良反应如下: “常见”项下不良反应的发生频率低于3%, 除水肿(9.9%)和头痛(3.9%)外, 下表总结了根据报告含有硝苯地平的药品的不良不良反应。在每个发生率组内, 不良反应依严重程度降序排列。发生率按定义为常见(≥1/100至<1/10)、少见(≥1/1,000至<1/100)和罕见(≥1/10,000至<1/1,000)。仅在正在进行的上市后监测中无法估算发生率的不良反应在“未知”一栏中列出。

临床描述	常见	少见	罕见	未知
血液和淋巴系统异常				粒细胞缺乏症 白细胞减少症
免疫系统障碍		变态反应 变态反应性水肿/血管性水肿(包括脸部水肿)	瘙痒 荨麻疹 皮疹	过敏/类过敏反应
精神障碍		焦虑 睡眠异常		
代谢和营养异常				高血糖
神经系统障碍		眩晕 偏头痛 头晕 震颤	(双侧)感觉迟钝	感觉迟钝 嗜睡
眼部异常		视觉异常		眼痛
心脏异常		心动过速 心悸		胸痛(心绞痛)
血管异常	水肿 血管扩张	低血压 昏厥		
呼吸、胸部和纵膈异常		鼻塞 鼻充血		呼吸困难
胃肠肠道症状	便秘	胃肠和腹部疼痛 恶心 消化不良 肠胃胀气 口干	牙龈增生	胃结石 食管困难 肠梗阻 肠造瘘 呕吐 胃食管括约肌功能障碍
肝胆症状		一过性肝酶升高		黄疸

皮肤和皮下组织症状		红斑		中毒性表皮坏死松解症 光敏性变态反应 可触知的紫癜 关节痛 肌痛
肌肉骨骼和结缔组织异常		肌肉痉挛 关节肿大		
肾脏和泌尿系统异常		多尿 排尿困难		
生殖系统异常		勃起功能障碍 非特异性的疼痛 变硬		
全身不适和给药部位症状	感觉不适			

¹可能危及生命

对于伴有恶性高血压和低容量的透析患者, 可由于血管扩张而引起血压明显下降。

【禁忌】

- 本品禁用于已知对硝苯地平或本品中任何成份过敏者。
- 硝苯地平禁用于心性低体克。
- 禁用于有KOCCK小囊的患者(直肠结肠切除后作回盲造口)。
- 由于诱导作用, 与利福平合用时, 硝苯地平达不到有效的血药浓度, 因而不得与利福平合用。
- 硝苯地平禁用于怀孕20周内和哺乳期妇女。

【注意事项】

- 对于心力衰竭及严重主动脉瓣狭窄的患者, 当血压很低时(收缩压<90mmHg的严重低血压), 服用本品, 应十分慎重。
- 本品有不可变形的物质, 因此胃肠道严重狭窄的患者使用本品时应慎重, 因为有可能发生梗阻的症状。胃结石的发生非常罕见, 如果发生则需要手术处理。
- 曾有个案报道, 无胃肠道疾患的患者, 出现梗阻症状。
- 行X线钡餐造影时, 本品可引起假阳性结果(因充盈缺损, 而被误认为息肉)。
- 基于Child Pugh评分的轻度、中度或重度肝功能损害患者用药应仔细监测, 可能需要减少剂量。未在重度肝功能损害患者中研究硝苯地平的药代动力学(见【用法用量】和【药代动力学】)。因此, 重度肝功能损害患者应慎用硝苯地平。

硝苯地平通过细胞色素P450 3A4系统代谢消除。因此对细胞色素P450 3A4系统有抑制或诱导作用的药物可能改变硝苯地平的药效或清除率(详见【药物相互作用】)。因此细胞色素P450 3A4系统的弱效至中效抑制剂可能使硝苯地平的血液浓度增加, 例如:

- 大环内酯类抗生素(例如红霉素)
- 抗-HIV蛋白酶抑制剂(例如利托那韦)
- 唑咯类抗真菌药(例如酮康唑)
- 抗抑郁药奈法唑酮和氟西汀
- 二氢吡啶/达福普汀
- 丙戊酸
- 西咪替丁

硝苯地平与上述药物联合应用时, 应监测血压, 如有必要, 应考虑减少硝苯地平的服用剂量。

对于驾驶及操作机械能力的影响: 对药物的反应因人而异, 因此有可能影响驾驶及操作机械的能力, 这种作用在治疗初期、更换药物及饮酒时尤其明显。

本品有不可吸收的外壳, 这样可使药品缓慢释放进入体内吸收。当这一过程结束时, 完整的空药片可在粪便中发现。

硝苯地平控释片含有光敏性的活性成份, 因此本品应避免光保存。药片应防潮, 从铝铝板中取出后应立即服用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

怀孕20周以内的孕妇禁用。

对于孕妇尚无足够的研究。

动物试验显示有胚胎毒性、胎产毒性及致畸性。

虽然有报道围产期窒息、流产、早产和宫内生长迟缓的发生有所增加, 但现有的临床证据未显示有特殊的产期风险。尚不清楚这些报道是否由高血压及其治疗或特殊的药物作用引起。

现有的信息尚不足以排除本品对胎儿和新生儿的不良影响。因此怀孕20周以上的妇女使用本品时应仔细权衡利弊, 仅在其它治疗无法不适用或无效时才考虑应用本品。

妊娠期妇女服用硝苯地平同时静注硫酸镁时, 由于血压可能过低而影响母婴和胎儿, 故应密切监测血压。

个别体外受精的案例中, 硝苯地平类钙离子拮抗剂与精子头部的可逆性生化改变有关, 从而损伤精子的功能。那些反复进行体外受精不成功的男性, 在无其它原因可寻时, 应考虑到硝苯地平类钙离子拮抗剂可能是其原因。

哺乳期妇女

硝苯地平能进入母乳, 因尚无对婴儿可能产生何种影响的报告, 所以哺乳期间必须服用硝苯地平, 首先要停止哺乳。

【儿童用药】

尚无儿童用药的安全性和有效性资料。

【老年用药】

尚无本品用于老年患者的资料。

【药物相互作用】

影响硝苯地平的药物:

硝苯地平通过位于肠黏膜和肝脏的细胞色素P450 3A4系统代谢消除, 因此对细胞色素P450 3A4系统有抑制或诱导作用的药物可能改变硝苯地平的药效(口服后)或清除率。

硝苯地平与下列药物合用时应考虑相互作用的程度和持续时间:

利福平

具有很强的诱导细胞色素P450 3A4系统的作用, 如与之合用, 硝苯地平的生物利用度会降低而影响其疗效。因此硝苯地平禁止与利福平合用。

硝苯地平与下列细胞色素P450 3A4系统的弱效至中效抑制剂合用时应监测血压, 如有必要应考虑减少硝苯地平的服用剂量:

大环内酯类抗生素(例如红霉素)

目前尚未开展硝苯地平与大环内酯类抗生素相互作用的研究, 已知某些大环内酯类抗生素可抑制细胞色素P450 3A4介导的其它药物的代谢。因此不能排除与硝苯地平合用可增加硝苯地平血药浓度的潜在作用。阿奇霉素在结构上属于大环内酯类抗生素, 但对细胞色素P450 3A4系统无抑制作用。

抗-β1肾上腺素能抑制剂（例如利托那韦）

目前还未进行硝苯地平与抗-β1肾上腺素能抑制剂之间可能存在的药物相互作用的临床研究。已知这类药物可抑制细胞色素P450 3A4系统。另外，此类药物在体外可抑制细胞色素P450 3A4介导的硝苯地平的代谢。因此尚不能排除此类药物与硝苯地平同时使用时，由于首过效应降低和排除量减少引起的硝苯地平血药浓度升高的可能性。

吡咯类抗真菌药（例如氟康唑）

目前还未进行硝苯地平与吡咯类抗真菌药相互作用的临床研究。已知此类药物可抑制细胞色素P450 3A4系统。因此与硝苯地平同时口服时，尚不能排除因为首过效应降低而使硝苯地平生物利用度增加的可能性。

氟西汀

目前还未进行硝苯地平与氟西汀之间可能存在的药物相互作用的临床研究。氟西汀在体外可抑制细胞色素P450 3A4介导的硝苯地平的代谢。因此尚不能排除这两种药物同时使用时硝苯地平血药浓度升高的可能性。

奈法唑酮

目前还未进行硝苯地平与奈法唑酮之间可能存在的药物相互作用的临床研究。已知奈法唑酮可抑制细胞色素P450 3A4介导的其它药物的代谢。因此尚不能排除这两种药物同时使用时硝苯地平血药浓度升高的可能性。

奎奴普汀/达福普汀

硝苯地平与奎奴普汀/达福普汀合用可导致硝苯地平血浆浓度升高。

丙戊酸

目前尚未进行硝苯地平与丙戊酸是否有潜在相互作用的研。但是因为丙戊酸可抑制酶的活性，从而导致与硝苯地平结构相似的钙离子通道阻滞剂尼莫地平的血浆浓度升高。因此不能排除二者合用可提高硝苯地平的血液浓度，从而提高疗效。

西咪替丁

此药可抑制细胞色素P450 3A4系统，因此可升高硝苯地平的血浆浓度而加强抗高血压疗效。

硝苯地平制剂

硝苯地平与硝苯地平合用可使硝苯地平的血浆浓度升高。

对细胞色素P450 3A4系统具有诱导作用的抗癫痫药物，例如苯妥英、卡马西平和苯巴比妥

苯妥英可诱导细胞色素P450 3A4系统。与苯妥英合用时，硝苯地平的生物利用度降低从而导致疗效下降。当两种药物合用时，需监测硝苯地平的临床疗效，必要时需增加硝苯地平的剂量。如两种药物合用时已经增加了硝苯地平的剂量，作用苯妥英后应考虑减小硝苯地平的剂量。

目前尚未进行硝苯地平与卡马西平或苯巴比妥是否有潜在相互作用的研，但是因为卡马西平和苯巴比妥均可诱导酶的活性，从而导致与硝苯地平结构相似的钙离子通道阻滞剂尼莫地平的血药浓度降低，因此不能排除硝苯地平与卡马西平或苯巴比妥合用可降低硝苯地平的血液浓度，从而降低疗效。

受硝苯地平影响的药物：

降压药

硝苯地平与其它降压药合用会加强硝苯地平的降压作用，例如：

- 利尿剂
- β-受体阻滞剂
- ACE抑制剂
- 血管紧张素II受体拮抗剂
- 其它钙拮抗剂
- α-肾上腺素阻滞剂
- PDE5抑制剂
- α-甲基多巴

硝苯地平与β-受体阻滞剂同时使用时，因为已知个别病例有心衰恶化的情况，必须对患者严格监测。

地高辛

与硝苯地平同时使用时会导致地高辛清除率降低，从而增加了地高辛的血液浓度。因此应监测其血液浓度以防药物过量，必要时可根据地高辛血液浓度减少其药剂量。

奎尼丁

硝苯地平与奎尼丁同时服用时，奎尼丁浓度下降，或使服硝苯地平后，在个别病例中奎尼丁的血液浓度明显升高。因此服用奎尼丁时，若加服或使服硝苯地平应分别监测血药浓度中奎尼丁的浓度，必要时可遵医嘱调整剂量。一些作者报道，硝苯地平与奎尼丁合用时硝苯地平的血液浓度增加，然而另外一些作者则报道未发现硝苯地平的药代动力学变化。

因此，如果已服硝苯地平的患者服用奎尼丁时，则应密切监测血药，如有必要可降低硝苯地平的剂量。

他克莫司

通过细胞色素P450 3A4系统代谢。已发表的资料显示，与硝苯地平合用时，个别病例需降低他克莫司的剂量。两药合用时应监测他克莫司的血液浓度，必要时降低他克莫司的药剂量。

葡萄柚-食物相互作用：

葡萄柚汁

可抑制细胞色素P450 3A4系统。如与硝苯地平合用由于首过效应降低或清除率降低可使硝苯地平的血液浓度升高并延长硝苯地平的作用时间，从而增强降压的作用。经常服用葡萄柚汁者，未次服用后，这种效果可以持续至少3天。

因此服用硝苯地平时应避免食用葡萄柚/葡萄柚汁。

不存在相互作用：

硝苯地平与苯那普利、多沙唑酮、奥美同他、泮托拉唑、雷尼替丁、他林洛尔、氨茶碱啶、氢氟噻嗪合用对硝苯地平的药代动力学没有影响。

阿义马林：硝苯地平与阿义马林合用对阿义马林的代谢没有影响。

阿司匹林：硝苯地平与100mg阿司匹林合用，对硝苯地平的药代动力学没有影响，同时，二者合用也不影响100mg阿司匹林对血小板聚集及出血时间的作用。

异维盟：硝苯地平与异维盟合用对异维盟的代谢率没有影响。

坎地沙坦：硝苯地平与坎地沙坦合用，对二者的药代动力学均无影响。

厄贝沙坦：硝苯地平与厄贝沙坦合用对厄贝沙坦的药代动力学没有影响。

硝苯地平与奥美拉唑、罗格列酮合用对硝苯地平的药代动力学没有临床相关的影响。

其他形式的相互作用：

硝苯地平可导致尿草酰尿酸的荧光光度假性升高，但HPLC测定不受影响。

【**药物过量**】

症状

发生严重的硝苯地平中毒时可见下述症状：

意识障碍甚至昏迷，血压下降，心动过速/心动过缓/性心律失常，高血糖，代谢性酸中毒，低氧血症，心源性休克伴肺水肿。

成人过量后的救治措施

在针对硝苯地平过量的救治中，应首先考虑到活性成分的排除及恢复心血管状态的稳定。给予洗胃后，如必要可给予小量灌肠。尤其在处理本品和类似产品（如其它钙拮抗剂）引起中毒情况下应尽可能全面，包括灌肠，以防止活性成分的吸收。

血液透析意义不大，因为透析不能排除硝苯地平，但可进行血浆置换（高血浆蛋白结合，相对低的分布容积）。心动过缓性心律失常可给予β-拟交感神经药物治疗，对于危及生命的心动过缓可安置临时心脏起搏器。由心性休克和动脉扩张导致的低血压可给予钙剂治疗（缓慢推注10%的葡萄糖酸钙10ml-20ml，必要时可重复）。血钙可达到正常上段或轻度升高，如果应用钙剂制剂后，血压升高不明显，应考虑给予拟交感神经性血管收缩剂，如多巴胺、去甲肾上腺素，剂量依疗效而定。

因为有心脏衰竭的危险，所以补液或补充血容量时应慎重。

【**药理学**】

药理学作用

硝苯地平是1，4二氢吡啶类钙离子拮抗剂。钙离子拮抗剂能减少钙离子经过慢钙通道进入细胞。硝苯地平特异性作用于心肌细胞、冠状动脉以及外周阻力血管的平滑肌细胞。

硝苯地平能扩张冠状动脉，尤其是大血管，甚至能扩张不完全阻塞区的健全血管。硝苯地平还可降低冠状动脉平滑肌的张力，防止血管痉挛。最终会增加舒张血管的血流量，提高供血量。同时，硝苯地平由于降低了外周阻力（后负荷），而减少了氧需求。长期服用硝苯地平能防止新的冠状动脉粥样硬化斑块的发出。

硝苯地平通过减少动脉平滑肌的张力而能降低已增加增大的外周阻力和血压。硝苯地平治疗初期可能出现短时的反射性心率加快而导致心输出量增加。但是这种增加不足以补偿血管的扩张。此外短期或长期服用硝苯地平都能增加钠和水的排出，对于高血压患者，硝苯地平的治疗作用尤为显著。

一项追踪了34.8年、有6321例至少存在一个附加危险因素的高血压患者参加的多国、随机、双盲、前瞻性研究结果显示，硝苯地平能减少卒中、脑血管事件的发生，与标准的利尿剂联合用药作用相当。

毒性作用

基于常规剂量和多剂量的毒性、遗传毒性、致癌性的临床前资料显示，硝苯地平对人类无特殊危害。

长期毒性

大鼠每日口服按体重一次100毫克/千克硝苯地平1年，未见毒性症状。在大鼠试验中，当饲料中药物浓度超过100ppm（约5.7毫克/千克体重）时，动物出现了毒性反应。

致畸作用

大鼠口服硝苯地平2年，未见致畸作用。

致突变性

进行了鼠的Ames试验、微核和显性致死性试验。未发现硝苯地平有致突变性。

生殖毒性

硝苯地平对大鼠、小鼠和家兔可致畸，包括足趾异常、四肢畸形、腭裂、胸骨裂及肋骨畸形。足趾裂开四肢畸形可能是受精子穿出的结果，但在管腔形成后，服用硝苯地平的动物也观察到足趾畸形和四肢畸形。

硝苯地平给药后可伴随出现一些胚胎毒性、胎鼠毒性和胎仔毒性作用，包括胎仔生长缓慢（大鼠、小鼠、家兔）、小胎鼠和绒毛膜发育不全（猴）、胚胎和胎仔死亡（大鼠、小鼠，家兔）、孕期延长和新生动物生存率降低（大鼠，未对其它动物进行评估）。所有引起动物出现这些致畸作用、胚胎毒性作用和胎仔毒性的药物剂量是人体推荐最大剂量的数倍。

【**药代动力学**】

本品在24小时内近似恒速释放硝苯地平，通过膜调控的推拉渗透泵原理，使药物以零级速率释放。它不受胃肠道蠕动和pH值的影响。服药后，药片中的非活性成份完整地通过肠道，并以不溶的外壳随粪便排出。

吸收

硝苯地平口服给药后几乎完全吸收。由于首过效应，即释型硝苯地平胶囊口服给药后的生物利用度为45-56%。不同剂硝苯地平控释片的生物利用度相当于硝苯地平胶囊的68-86%。进食时服药轻微影响药物的早期吸收，但不影响生物利用度的范围。

硝苯地平控释片给药后血浆药物浓度按控制速率升高，首次给药后6-12小时达到高值稳态水平。多剂量给药后相对恒定的血液浓度得到维持，给药期间24小时内血液浓度的峰谷波动很小（0.9-1.2）。

下表显示的是硝苯地平控释片的峰值血药浓度（C_{max}）和达峰时间（t_{1/2α}）

	C _{max} (ng·mL)	t _{1/2α} (h)
硝苯地平控释片30mg	20±2	12±5*

*由于血浆药物浓度-时间曲线处于平台期而显得不明确。

分布

硝苯地平与血浆蛋白（白蛋白）的结合率大约是95%。硝苯地平静脉注射后的分布半衰期为5-6分钟。

生物转化

口服给药时，硝苯地平主要通过氧化作用在肠壁和肝脏代谢，其代谢物无药活性。

硝苯地平绝大多数以代谢物形式经肾脏排泄，另有大约5-15%经由胆汁排泄到粪便中。尿中仅有微量原形药物（0.1%以下）。

消除

常规剂型硝苯地平的终末消除半衰期为1.7-3.4小时。因为控释片释药和吸收过程中血浆药物浓度呈平台样，所以硝苯地平控释片给药后的终末消除半衰期这一药代动力学参数没有实际意义。硝苯地平控释片末次给药后，血浆药物浓度逐渐降低，消除半衰期与常规剂型相同。

与健康志愿者比较，肾功能低下患者服药后药物消除无明显改变。一项比对照度（Child Pugh A）低中度（Child Pugh B）肝功能损害患者与肝功能正常患者的硝苯地平药代动力学的研究显示，硝苯地平口服清除率平均下降了48%（Child Pugh A）和72%（Child Pugh B）。相应地，与肝功能正常的患者相比，硝苯地平AUC和C_{max}分别平均增加了93%和64%（Child Pugh A）、253%和171%（Child Pugh B）。未在重度肝功能损害患者中研究硝苯地平的药代动力学（见【注意事项】）

【**贮藏**】

避光，30℃以下密封保存。

【**包装**】

聚氯乙烯/铝/聚氯乙烯/冷冲压成型固体药用复合硬片和药用铝箔。

5片/板×3板/盒； 7片/板×5板/盒；
5片/板×8板/盒； 7片/板×6板/盒；
6片/板×1板/盒； 7片/板×8板/盒；
6片/板×2板/盒； 8片/板×2板/盒；
6片/板×4板/盒； 8片/板×4板/盒；
6片/板×8板/盒； 10片/板×1板/盒；
6片/板×6板/盒； 10片/板×2板/盒；
7片/板/1板/盒； 10片/板×3板/盒；
7片/板×2板/盒； 10片/板×4板/盒；
7片/板/1板/盒； 10片/板×5板/盒；
7片/板×4板/盒； 10片/板×6板/盒。

【**有效期**】

36个月。

【**执行标准**】 国家药品监督管理局标准YBH06102021

【**批准文号**】

国药准字H20103238

【**上市许可持有人**】

名称：北京红林制药有限公司

地址：北京市怀柔区雁栖工业开发区

【**生产企业**】

企业名称：北京红林制药有限公司

生产地址：北京市怀柔区雁栖工业开发区

邮政编码：101407

电话号码：010-61699662

传真号码：010-61699843

网 址：www.oshl.com