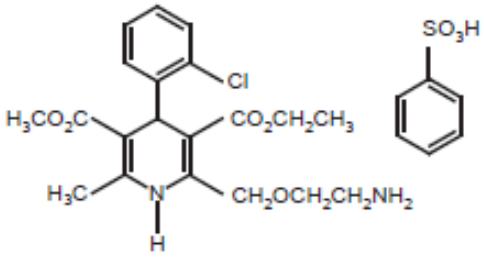
衛署藥製字第 048994 號
G-9765

心樂平錠 5 毫克
Cinopin Tablets 5mg

Amlodipine 磺酸鹽(Amlodipine besylate)

Amlodipine 磺酸鹽是一種 dihydropyridine 衍生物，具有下列的化學名稱：3-ethyl 5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate benzenesulphonate [2-(2-胺基乙氧基甲基)-4-(2-氯苯基)-1,4-二氫-6-甲基-3,5-吡啶二羧酸-3-乙酯-5-甲酯苯磺酸鹽]。

Amlodipine 磺酸鹽具有下列的結構式：



Amlodipine 磺酸鹽是一種白色結晶粉末，微溶於水中以及難溶於酒精中。分子量為 567.1(原型態為 408.9)。

每一錠本品錠劑除了含有 amlodipine 磺酸鹽外，亦含有下列賦形劑：微晶纖維素、磷酸氫二鈣(無水鹽)、澱粉羥基醋酸鈉以及硬脂酸鈉。

【作用】依文獻記載

Amlodipine 是鈣離子流入抑制劑(慢速鈣離子通道阻斷劑或鈣離子拮抗劑)，並且會抑制鈣離子穿過細胞膜流入而進入心臟及血管平滑肌內。

實驗結果顯示 amlodipine 可以結合到 dihydropyridine 以及 nondihydropyridine 結合部位上。心肌及血管平滑肌的收縮程序乃是依賴細胞外鈣離子藉由特定離子通道移入這些細胞內時所引發的。amlodipine 可以選擇性地抑制鈣離子穿過這些細胞膜而流入細胞內，其選擇性造成對血管平滑肌細胞的作用比對心肌細胞還大。在體外試驗中可以測得減弱收縮力效果，但是完整動物體在治療劑量下並無此種效果。血清中鈣離子濃度不會受 amlodipine 影響。在生理酸鹼度範圍之內，amlodipine 是一種離子化合物(pKa=8.6)，而它與鈣離子通道受體間之動力交互作用的特徵是與這些受體的結合部位形成漸進式的結合及解離速率，這導致其藥理效果的開始作用也是漸進式的。

Amlodipine 是一種周邊動脈血管舒張劑，它能直接作用於血管平滑肌而造成周邊血管阻力下降以及血壓下降。amlodipine 舒緩心絞痛

的確實作用機轉目前尚未完全確立，但 amlodipine 可以經由下列二種作用方式而減低心肌缺血的負擔：

1. Amlodipine 能擴張末稍小動脈，藉此而降低對抗心肌工作的總末稍阻力(afterload)。由於心跳能保持穩定，這種減少心臟卸載作用可以降低心肌能量耗損和氧氣需求。
2. 研究顯示 amlodipine 可以阻斷在正常及缺血區域中由鈣離子、鉀離子、腎上腺素、血清素以及前列腺素 A2 類似物所引發的主冠狀動脈以及冠狀小動脈收縮。

血液動力學：高血壓患者服用治療劑量的本品之後，本品所產生的血管擴張作用可以降低仰姿及站姿血壓。長期劑量中，這些血壓降低作用不會伴隨發生心跳速率及血漿中兒茶酚胺濃度的明顯變化。

雖然用罹患慢性穩定性心絞痛患者所進行的血液動力學研究中，顯示了從靜脈內快速給予 amlodipine 時可以降低動脈血壓以及增加心跳速率，但是在臨床試驗中罹患心絞痛的正常血壓患者經過長期口服 amlodipine 後，並未發現有導致心跳速率或者血壓的明顯變化。

長期地每日口服一次 amlodipine 時，降血壓效果可以維持至少 24 小時。在年輕及老年患者身上，藥物血漿濃度與降壓效果有正相關。

本品的血壓降低幅度也與治療前血壓升高的幅度有正相關，因此中度高血壓患者(舒張壓 105-114 毫米汞柱)的藥物反應比輕度高血壓患者(舒張壓 90-104 毫米汞柱)的藥物反應高出約 50%。正常血壓受試者在血壓上並未產生明顯的臨床變化(+1/-2 毫米汞柱)。

如同其它鈣離子通道阻斷劑一般，利用本品治療的心室功能正常的患者，在休息或運動(節律)時之心功能的血液動力學量測，也大體性地證實了心臟指數會小量上升，而對於 dP/dt、或者左心室舒張末期的壓力或體積則沒有明顯影響。

在血液動力學研究中，當完整動物體或者人類服用治療劑量範圍的本品時並不會伴隨發生減弱收縮力效果，即使人類同時服用了其它 beta-阻斷劑時亦不會產生此效果。但是對於正常或其他降低心臟收縮力藥物控制良好的心衰竭患者，也有類似的發現。

對於腎功能正常的高血壓患者，治療劑量的本品會使得腎臟血管阻力降低、絲球體過濾速率上升以及有效腎血流上升，而過濾分率或者蛋白尿並不會發生變化。

臨床試驗：鬱血性心臟衰竭患者的研究

本品曾在 4 個 8-12 週的研究中，對 NYHA II/III 級心衰竭患者進行安慰劑的比較，總共包含了 697 位患者。雖然有關於第一及第二終點方面的效果並未獲得證實，然而依據運動耐性、NYHA 分級、症狀或左心室射出分率的測量結果並無證據顯示心衰竭會惡化。在長期(至少進行 6 個月後續追蹤，平均值 13.8 個月)的安慰劑對照性死亡率/發病率研究中，1153 名服用穩定劑量利尿劑、毛地黃以及血管收縮

素轉換酵素抑制劑的 NYHA III 級(n=931)或者 NYHA IV 級(n=222)心衰竭患者給予 5-10 毫克的本品，在該項研究中的主要評估是所有疾病死亡以及心臟發病(定義為致命性心律不整、急性心肌梗塞或者心衰竭惡化或所導致入院)、NYHA 分級或者心衰竭症狀等等的總發生率。而本品對此主要評估沒有影響。所有疾病死亡以及心臟發病事件的總和在服用本品的患者為 222/571(39%)，而服用安慰劑的患者為 246/583(42%)：心臟發病事件在此研究中佔有 25%的療效指標。

電生理影響：在完整動物體或人類身上，amlodipine 不會改變竇房節功能或心房心室傳導。對於慢性穩定性心絞痛患者，靜脈注射 10 毫克 amlodipine，然後於 30 分鐘間隔後再給予另外的 10 毫克 amlodipine 時，可以產生周邊血管擴張以及後負載(after load)降低，但是 A-H 及 H-V 傳導與節律後竇節回復時間並不會明顯改變；同時服用本品及 beta-阻斷劑的患者也有相似的結果。罹患有高血壓或心絞痛的患者於臨床研究中同時服用本品及 beta-阻斷劑時，觀測到的心電圖變數中並未發現有不良反應。

單獨罹患心絞痛的患者在臨床研究中，本品治療對心電圖區間不會產生改變或者產生更高程度的 AV 區塊。

對高血壓的療效：高血壓病人服用一天一次的 amlodipine 後，臨床上顯示在服藥後的 24 小時區間中，病人的仰姿及立姿血壓都可以明顯降低。

由於 amlodipine 的開始作用是緩慢產生的，因此它不會使得血壓快速的降低。血壓控制效果在 24 小時劑量區間中可以維持住，而對於藥效波峰及波谷僅有極少差異。持續達 1 年以上的研究證實患者沒有產生耐藥性。對於較年長患者收縮壓的療效較大，這可能是因為老年患者治療前收縮壓較高所致。

對於慢性穩定性心絞痛的療效：對於心絞痛患者，一天一次的 amlodipine 可以增加運動到心絞痛開始發作時的時間，增加運動到 1 公釐 ST 區段下移時的總時間、降低心絞痛發生頻率以及降低硝化甘油錠劑消耗量。本品對於心絞痛患者的持續效果已經藉由長期服藥而獲得證實。心絞痛患者沒有臨床明顯的血壓下降(4/1 毫米汞柱)或者心率改變(+0.3bpm)。

其它：臨床研究並未發現 amlodipine 對於血漿中脂質濃度有任何不良的影響。dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑未曾發現會伴隨任何不良的代謝影響，因此它們適合用於氣喘，糖尿病及痛風的病人。

【藥物動力學及代謝】依文獻記載

口服治療劑量的 amlodipine 後，它可以良好地吸收並且在服藥後 6-12 小時達血中最高濃度，這可以反應出藥物初始先為肝臟吸收而後進入再分佈期，而肝功能不足的患者此區間會較短(2-8 小時)。其絕對生體可用率估計約為 64-90%，amlodipine 的生體可用率不會受

食物影響；分佈體積估計約為 2 公升/公斤體重；末端相血漿排除半衰期約為 35-50 小時，並且在每日一次的劑量下是一致的；連續投與藥物 7-8 天後可以達到穩定狀態的血漿濃度。

Amlodipine 在老年高血壓患者(平均年齡 69 歲)的血漿排除率與年輕自願受試者(平均年齡 36 歲)相比時會降低，這導致了曲線下面積(AUC)增加了大約 60%。

Amlodipine 在肝臟大量地被代謝成沒有活性的代謝物，然後以 10%原型化合物以及 60%代謝物型式由尿液排泄掉。

體外研究顯示循環系統中的 amlodipine 約有 97.5%是結合在血漿蛋白上。

【成　　份】

Each Tablet Contains:

Amlodipine besylate.....6.944 mg

(as equivalent to Amlodipine .....5.000 mg)

【賦 形 劑】

Avicel、Dicalcium Phosphate Anhydrous、Magnesium Stearate、Primojel

【適 應 症】

高血壓、心絞痛。

說明：

1.高血壓

本品適合用為輕度至中度本態性高血壓的第一線治療用藥，並且大部分的患者可以單獨使用本藥來控制血壓。使用單一抗高血壓藥物無法適當控制的患者，可以加入本品以帶來益處，本品曾被加入到與 thiazide 類利尿劑、beta 腎上腺素受體阻斷劑或者血管收縮素轉換酵素抑制劑中一起使用。

2.心絞痛

本品適合用為慢性穩定性心絞痛的第一線治療用藥。本品可以單獨使用、作為單一療法或者與其它抗心絞痛用藥合用。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用

對於高血壓及心絞痛，通常起始劑量為每日 2.5 至 5 毫克，可以依據個別患者的治療結果將劑量增加至最高 10 毫克。

小體型、脆弱或老年患者，或者肝功能不足患者必須從每日 2.5 毫克開始，而且可以將此劑量的本品加入至其它正使用中的降血壓治療藥物中。

劑量應該依據個別患者的需要而調整。一般而言，每次的劑量調整

應在 7 至 14 天後進行，好讓醫生能完整評估患者對每種劑量的治療結果。

如果病患可以更密集地加以整評，而且有臨床需求時，劑量調整可以加快進行。關於劑量及副作用的資訊請參見【不良反應】一節。

與其它抗高血壓藥物及/或抗心絞痛藥物併用：

本品曾經安全地與 thiazide 類利尿劑、血管收縮素轉換酵素抑制劑、beta 阻斷劑、長效硝酸鹽及/或舌下硝化甘油等一起使用。

當本品與 thiazide 類利尿劑、血管收縮素轉換酵素抑制劑、beta 阻斷劑、長效硝酸鹽及/或舌下硝化甘油等一起使用時，不須進行劑量調整。

【禁忌】依文獻記載

本品禁用於對amlodipine、dihydropyridine類化合物或任何賦型劑過敏的患者。

【注意事項】依文獻記載

心絞痛增加

極少數患者，特別是那些罹患嚴重障礙性冠狀動脈疾病者，曾經在鈣離子通道阻斷劑療法開始時或者劑量增加之時導致了心絞痛頻率、持續期間及嚴重性增加。這種結果的機制尚不清楚。

流出障礙(大動脈狹窄)

本品使用於有固定性左心室流出障礙(大動脈狹窄)的患者時應特別注意。使用於鬱血性心衰竭患者：一般而言，鈣離子通道阻斷劑使用於心衰竭患者時均應特別注意。在一項安慰劑對照，包含1153名服用穩定劑量利尿劑、毛地黃以及血管收縮素轉換酵素抑制劑的NYHA III或IV級心衰竭患者的臨床試驗中，曾給予這些患者本品(每天5-10毫克)，而後續追蹤至少進行6個月，平均值為14個月。在存活率或心臟發病率(定義為致命性心律不整、急性心肌梗塞或者心衰竭惡化或所導致入院)方面並無整體性的不良影響。本品曾在4個8-12週的研究中，對NYHA II/III級心衰竭患者進行安慰劑的比較，總共包含了697位患者，在這些研究中依據運動耐性、NYHA分級、症狀或左心室射出分率的

測量結果並無證據顯示心衰竭會更糟。

停用Beta-阻斷劑：本品並非Beta-阻斷劑，因此對於突然停用Beta-阻斷劑並無法提供保護；任何Beta-阻斷劑的停用都應該利用逐漸減低劑量來達到。

使用於肝功能受損患者：尚未有適當的研究建立出肝功能不全患者以及建議劑量之間的關係。少數輕度至中度肝功能受損的患者給予5毫克單一劑量後，amlodipine的半衰期會延長。肝功能檢驗值惡化的情況可能發生，因此這些病患服用本品時應該特別注意，並且應該進行仔細的監測。可能需要較低的起始劑量(參見用

法用量)。

使用於腎衰竭患者：amlodipine會大量地代謝成為不活性代謝物，10%是以原型藥物由尿液排泄出去。

amlodipine血漿濃度的改變與腎臟的損傷程度無相關性，所以這些患者可以使用正常劑量。amlodipine無法被透析。

致癌性：amlodipine的致癌性尚未完全確立。大鼠口服高達2.5毫克/公斤體重劑量的amlodipine時，並未引發任何腫瘤。此劑量能讓血漿中amlodipine的濃度達到相似於服用臨床劑量時的血漿中濃度。

【懷孕中使用】依文獻記載

分級C

鈣離子通道阻斷劑有可能使得母體血壓過低而導致胎兒缺氧，因此除了預期效益比胎兒風險還高時，孕婦不應使用本藥物。

本品對人類懷孕或授乳的安全性尚未確立。在動物的生殖試驗中，大鼠口服高達18毫克/公斤體重劑量的amlodipine(鹼基)時，並未對繁殖力產生影響；而大鼠(18毫克/公斤體重劑量)及兔子(10毫克/公斤體重劑量)亦未產生致畸胎。大鼠在臨盆時或接近期時給予amlodipine(10毫克苯磺酸鹽/公斤體重，相當於7毫克鹼基/公斤體重)會使懷孕期加長、死胎增加以及新生兒存活率降低。

【授乳中使用】依文獻記載

Amlodipine是否會分泌到人類乳汁中目前未知。由於缺乏這方面訊息，所以利用本品進行治療時應停止授乳。

【使用於老年人】依文獻記載

老年人(65歲)對amlodipine的清除率會下降而使曲線下面積(AUC)上升。在臨床試驗中，老年人的不良反應發生率比年輕族群(<65歲)還要高出6%。不良反應包括了水腫、肌肉絞痛及暈眩。老年人使用本品時應特別小心。

周邊水腫：輕度至中度周邊水腫是臨床試驗中最常見的不良事件(參見不良反應一節)。周邊水腫的發生率與劑量有關，其頻率範圍在5至10毫克劑量範圍間是3.0至10.8 %。應該特別注意左心室功能失常嚴重(惡化)時所產生結果以及這種周邊水腫之間的差異。

【使用於兒童】依文獻記載

對於兒童的安全性及效果尚未確立。

【藥物交互作用】依文獻記載

本品可以安全地與thiazide類利尿劑、beta阻斷劑、血管收縮素轉換酵素抑制劑、長效硝酸鹽、舌下硝化甘油、非固醇抗發炎藥、抗生素以及降血糖藥物等一起使用。

某些研究顯示共同服用本品與毛地黃不會改變健康個體的血液中

毛地黃濃度或者毛地黃腎清除率；與cimetidine共同服用時不會影響amlodipine的藥物動力學；與warfarin共同服用時不會改變warfarin對凝血酵素的反應時間。

利用人類血漿進行的體外研究顯示amlodipine對於受試藥物(毛地黃、amlodipine或indomethacin)的蛋白結合率沒有影響。

當dihydropyridine類藥物與葡萄柚汁併服時會增加它們的生體可用率，這種交互作用被認為是由於存在於葡萄柚中而不存在於其它柑橘屬植物的生物類黃酮(bioflavonoid)所導致的。由於amlodipine的生體可用率比其它的dihydropyridine類藥物高出非常多，所以葡萄柚汁的影響相對地便非常低。

【不良反應】依文獻記載

本品曾在世界各國於臨床試驗中經由11,000名以上患者評估為安全的。

一般而言，利用高達每日10毫克的本品進行治療時依然有良好的耐藥性。利用本品進行治療時所報告出的大部分不良反應都是輕度至中度的。在有對照組的臨床試驗中，直接將劑量高達10毫克的本品(n=1730)與安慰劑(n=1250)相較時，由於不良反應而須停用本品的患者僅有1.5%，而且與安慰劑(約1%)相比時並沒有顯著的差異。利用本品進行治療時，實驗室常規檢驗並未產生臨床明顯的變化，在血鉀、血糖、總三酸甘油酯、總膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇、尿酸、血中尿素氮、血中肌酸酐或者肝功能測試方面都沒有相關聯的臨床變化。

最常見的不良反應是頭痛及水腫、與劑量相關的不良反應發生率(%)如下：

不良反應	2.5毫克（n=275）	5.0 毫克（n=296）	10.0 毫克（n=268）	安慰劑（n=520）
水腫	1.8	3.0	10.8	0.6
暈眩	1.1	3.4	3.4	1.5
潮紅	0.7	1.4	2.6	0.0
心悸	0.7	1.4	4.5	0.6

在安慰劑對照性臨床試驗中，所產生的不良反應並非確實與劑量相關而且發生率大於1.0 %者包括下列：

	安慰劑對照性研究	
不良反應	Amlodipine（%）（n=1730）	安慰劑（%）（n=1250）
頭痛	7.3	7.8
疲勞	4.5	2.8

噁心	2.9	1.9
腹痛	1.6	0.3
嗜睡	1.4	0.6

下列是對照性臨床試驗、開放性試驗條件之下或者是市場經驗中，原因不確定而且發生率<1%及>0.1%的不良反應；在此列出這些不良反應以告知醫生其可能性關係：

心血管：心律不整(包括偶爾發生在同一患者身上，而且無法與當下之疾病狀況或醫療狀況加以區別的心室跳動過快以及心房顫動)、心跳過慢、胸痛、低血壓、周邊組織缺血、暈厥、心跳過快、姿勢性暈眩、姿勢性低血壓。

中樞及周邊神經系統：感覺遲鈍、皮膚感覺異常、震顫、頭暈、周邊組織神經病變。

胃腸道：厭食、便祕、消化不良*、吞嚥困難、腹瀉、脹氣、嘔吐、排便習慣改變、胰臟炎、牙齦腫。

一般性：過敏、衰弱*、背痛、臉部發熱發紅、萎靡不振、疼痛、困苦、體重增加。

肌肉骨骼系統：關節痛、關節炎、肌肉絞痛*、肌肉痛。

精神性：性功能障礙(男性*與女性)、失眠症、神經質、憂鬱、夢境異常、焦慮、人格解體、心情改變。

呼吸系統：呼吸困難*、流鼻血。

皮膚及其相關組織：禿頭、搔癢*、發疹*、發疹性紅斑、發疹性黑丘疹、脈管炎。

特殊感覺：視覺異常、結膜炎、複視、眼痛、耳鳴。

尿路系統：頻尿、排尿異常、夜尿。

自主神經系統：嘴乾、唾液增加。

代謝及營養：口渴、血糖增加。

造血：紫癜病、白血病、血小板缺乏。

*在安慰劑對照性實驗中這些不良反應的發生率小於1%，但是在所有多重劑量的研究中其發生率介於1%及2%。

下列不良反應發生小於0.1%的病患上：心臟衰竭、脈搏不規則、心臟期外收縮、皮膚變色、蕁麻疹、皮膚乾燥、脫毛、皮膚炎、多樣性皮膚發紅、肌肉無力、抽搐、運動失調、張力性亢進、偏頭痛、皮膚發冷及滑膩、冷淡、焦慮、健忘、胃炎、食慾上升、軟便、咳嗽、鼻炎、排尿困難、多尿、嗅覺異常、味覺變調、視覺調節異常以及乾眼症。

其它不良反應包括偶爾發生在單一患者身上，而且無法與當下之疾病狀況或醫療狀況加以區別的心肌梗塞。

偶爾會有肝炎、黃疸及肝酵素上升(大部分與膽固醇沉著病一致產生)的上市後報告。曾有一些與使用amlodipine有關的病例是

嚴重到需要住院，但是大部分病例的發病原因不確定。
慢性阻塞性肺疾、良好代償性心衰竭、周邊血管疾病、糖尿病以及血脂值不正常的患者都曾安全地使用過本品。

【藥物過量】依文獻記載

小鼠及大鼠於單一口服劑量40毫克/公斤體重及100毫克/公斤體重時會引起死亡。4毫克/公斤體重或更高的單一口服劑量會使狗產生明顯的周邊血管舒張以及低血壓現象。
可以預期藥物過量會造成過度的周邊血管擴張作用，而形成明顯的低血壓以及可能產生反射性心悸。用人體進行的企圖性本品藥物過量試驗是有限的，企圖性藥物過量的報告包括一位患者吞服250毫克藥物後無症狀產生並且未住院；另一位(120毫克)則有住院，進行了洗胃並且保持在正常血壓；第三位(105毫克)則有住院並且產生低血壓(90/50毫米汞柱)，經過增加血漿後血壓恢復正常。有一位患者因為企圖自殺而服用了70毫克本品以及不明數量的benzodiazepine，發生了休克並且對治療無反應而於第二日因為血漿的benzodiazepine濃度過高而死亡。曾被記載的一例意外性藥物過量是19個月大的男性服用了30毫克本品(約為2毫克/公斤體重)，於急救室處理時生命蹟象很穩定而且沒有低血壓現象，但是心跳速率高達每分鐘180下。服藥後3.5小時給予了Ipecac，後續觀察(過夜)時並無後遺症產生。
如果可能產生大劑量的藥物過量時，應給予密切的心臟及呼吸監測。
經常測量血壓是必要的。一但發生低血壓時，必須開始使用包含提高四肢以及審慎注入流體的心血管支援處理。如果低血壓現象對於這些傳統手段依然沒有反應時，則應仔細考慮注射血管加壓素(例如phenylephrine)，同時要評估循環體積以及排尿量。靜脈注射葡萄糖酸鈣可以幫助回復這種鈣離子流入受阻的效果。由於amlodipine的蛋白結合率高，透析似乎沒什麼益處。洗胃在某些狀況中值得考慮。

【保存方法】

請貯存於 25℃以下。

【包　　裝】

2~1000 錠塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

瑞士藥廠股份有限公司
SWISS PHARMACEUTICAL CO., LTD.
新市廠：台南市新市區中山路182號