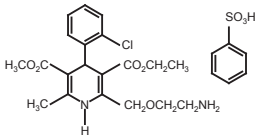




## 脈優<sup>®</sup> 錠 5 毫克 (Amlodipine 苯磺酸鹽) Norvasc<sup>®</sup> tablets 5 mg (Amlodipine besylate)

衛署藥輸字第021571號

**產品說明**
**Amlodipine 苯磺酸鹽**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 benzene sulphonate [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 苯磺酸鹽**具有下列的結構式：



**Amlodipine 苯磺酸鹽**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)。每顆**脈優**錠劑除了含有**amlodipine 苯磺酸鹽**外，亦含有下列非活性成份：微晶纖維素、磷酸氦二鈣(無水鹽)、澱粉羥基醋酸鈉以及硬脂酸鎂。

**藥理作用**

**藥效學**

**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：

- Amlodipine**能擴張末梢小動脈，藉此而降低對抗心肌工作的總末梢阻力(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。
- 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A<sub>2</sub>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**：高血壓病人服用治療劑量的**脈優**之後，**脈優**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病人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病人經過長期口服**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。在年輕及老年病人身上，藥物血漿濃度與降壓效果有正相關。

**脈優**的血壓降低幅度也與治療前血壓升高的幅度有正相關，因此中度高血壓病人(舒張壓105-114毫米汞柱)的藥物反應比輕度高血壓病人(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**脈優**治療的心室功能正常的病人，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**脈優**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病人，也有類似的發現。

對於腎功能正常的高血壓病人，治療劑量的**脈優**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量上升，而過濾分率或者蛋白尿並不會發生變化。

**藥物動力學**

**吸收**

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，而肝功能不足的病人此區間會較短(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20公升/公斤體重。

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。

**生物轉化/排除**

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。

**特殊族群**

**老年人(≥65歲)**

**Amlodipine**在老年高血壓病人(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%。

**臨床試驗：鬱血性心臟衰竭病人的研究**

**脈優**曾在4個8-12週的研究中，對紐約心臟病協會(NYHA) II/III級心衰竭病人進行安慰劑的比較，總共包含了697位病人。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)心衰竭病人給予5-10毫克的**脈優**，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**脈優**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**脈優**的病人為222/571 (39%)，而服用安慰劑的病人為246/583 (42%)；心臟發病事件在此研究中佔有25%的終點。

在這項研究中，**amlodipine**同時伴有發生肺水腫的案例增高，然和安慰劑相較，心衰竭惡化的發生率並無統計意義上的差別。

**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病人，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**脈優**及beta-阻斷劑的病人也有相似的結果。罹患高血壓或心絞痛的病人於臨床研究中同時服用**脈優**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。單獨罹患心絞痛的病人在臨床研究中，**脈優**治療對心電圖區間不會產生改變或者產生更高度度的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年以上的研究證實病人沒有產生耐藥性。對於較年長病人收縮壓的療效較大，這可能是因為老年病人治療前收縮壓較高所致。

**對於慢性穩定性心絞痛的療效**：對於心絞痛病人，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I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。**脈優**對於心絞痛病人的持續效果已經藉由長期服藥而獲得證實。心絞痛病人沒有臨床明顯的血壓下降(4/1毫米汞柱)或者心率改變(+0.3 bpm)。

**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。

**適應症**

高血壓，心絞痛

**說明**：

**1. 高血壓**

**脈優**適合用為輕度至中度本態性高血壓的第一線治療用藥，並且大部分的病人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病人，可以加入**脈優**以帶來益處，**脈優**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**

**脈優**適合用為慢性穩定性心絞痛的第一線治療用藥。**脈優**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。

**禁忌**

**脈優**禁用於對**amlodipine**、其它dihydropyridine類化合物或任何賦型劑過敏的病人。

**注意事項**

**心絞痛增加**

極少數病人，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)**

**脈優**使用於有固定性左心室流出障礙(大動脈狹窄)的病人時應特別注意。

**使用於鬱血性心衰竭病人**：一般而言，鈣離子通道阻斷劑使用於心衰竭病人時均應特別注意。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級心衰竭病人的臨床試驗中，曾給予這些病人**脈優**(每天5毫克-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。脈優曾在4個8-12週的研究中，對NYHA II/III級心衰竭病人進行安慰劑的比較，總共包含了697位病人，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**：**脈優**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。

**使用於肝功能受損病人**：尚未有適當的研究建立出肝功能不全病人以及建議劑量之間的關係。少數輕度至中度肝功能受損的病人給予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，因此這些病人服用脈優時應該特別注意，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)。

