

心舒平持續性膜衣錠 240 毫克 Isoptin SR 240 mg Film Coated Tablets

衛署藥輸字第 019953 號

本藥須由醫師處方使用

【成分名】 Verapamil HCl

【劑型、含量】

持續性膜衣錠：每錠含 verapamil HCl 240 mg。完整賦形劑列於賦形劑乙節。

【簡介】

Verapamil hydrochloride 為鈣離子流入抑制劑（緩慢型通道之抑制劑或鈣離子拮抗劑）。

Verapamil hydrochloride 為接近全白、幾乎無氣味、有苦味的結晶粉末，可溶於水，完全溶於氯仿，微溶於酒精，基本上不溶於乙醚。

口服劑型有速效性膜衣錠或持續性膜衣錠。

【適應症】

高血壓。

【用法用量】本藥須由醫師處方使用

與食物同服。一般劑量為每日 120-240 mg，於早上服用，依投藥 8 小時後的反應調整劑量。由錠劑轉換成緩釋劑型時可使用同等劑量。

腎功能不全

現有數據已刊載於警告及注意事項乙節。

Verapamil hydrochloride 應謹慎使用於腎功能不全的病患及嚴加監督。

【禁忌】 Verapamil hydrochloride 與下列幾項為禁忌：

- (1) 對 verapamil hydrochloride 活性物或其他任何非活性成分過敏。
- (2) 心因性休克
- (3) 第二或第三級房室阻斷 (有人工心律調節器妥善運作的病人除外)
- (4) 病態竇性停頓 (有人工心律調節器妥善運作的病人除外)
- (5) 心臟衰竭 (例如心臟輸出率低於 35%、射血分數低於 20 毫米汞柱以上) (verapamil 治療導致的繼發性心室上頻脈除外)
- (6) 心房撲動與心房纖維顫動併房室阻斷 (例如 Wolff-Parkinson-White syndrome 或 Lown-Ganong-Levine Syndromes)。這類病患若使用 verapamil hydrochloride，會處於產生心室房顫 (包括心室纖維顫動) 的風險。
- (7) 嚴重左心室功能不良
- (8) 低血壓 (收縮壓小於 90 mmHg)
- (9) 併用 Ivabradine (詳閱「與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用」乙節)

【警告及注意事項】

1. 有下列情況時，須小心使用：

● 第一級房室阻斷 (First degree AV block)

● 低血壓

● 心搏徐緩 (Bradycardia)

● 重度肝功能不全：

由於 verapamil hydrochloride 在肝臟有很高的代謝作用，因此肝功能不全的病人要小心投與。重度的肝功能不全將會延長本品的消除半衰期至 14-16 小時。所以投與肝功能不全患者的劑量只能為一般正常劑量的 30%。

● 腎功能不全：

大約有 70% 投與藥物的代謝產物由尿液排除，因此要小心服用。

● 患有影響神經肌肉傳導之疾病 (重症肌無力、Lambert-Eaton 症候群、嚴重 Duchenne 型肌萎縮)

患有複雜之心肌梗塞及心臟性休克者須慎重給藥及嚴加監督。

3. 有腦血管病變，心臟阻滯及高血壓患者使用 verapamil hydrochloride 或是提高劑量時，須特別小心。

4. 偶有便秘、厭食、噁心等胃腸症狀，眩暈、搖晃感等低血壓症狀。

5. Verapamil hydrochloride 並不能阻止急性心肌梗塞發作。

6. 使用 verapamil hydrochloride 時併服抗凝劑或抗血小板劑時，應注意可能產生的相互作用。

7. 警告

(1) 心臟衰竭：

在 1166 名患者的臨床試驗顯示，有 11 名患者 (0.9%) 發現肺性心臟衰竭或肺水腫，有 6 名病人 (0.5%) 由於不適宜或減少 verapamil hydrochloride 劑量而造成心臟衰竭或肺水腫。Verapamil hydrochloride 禁止用於嚴重左心室功能不良及有任何等級之心室不良患者，假如他們同時服用 β -阻斷劑。病人若有治療中度心室功能不良，在使用 verapamil hydrochloride 以前先選擇 Digitalis 或利尿劑。

(2) 低血壓：

由於 verapamil hydrochloride 藥理作用產生低血壓之現象，而可能造成頭昏眼花或有症狀的低血壓可由減少劑量來控制。

(3) 增加肝臟的酵素：

偶有氨基轉胺酶與鹼性磷酸酶的報告。因此在使用 verapamil hydrochloride 要定期監測肝臟酵素。

(4) 心房撲動與心房顫動：

有心房撲動與心房纖維顫動併房室阻斷的病人 (例如 Wolff-Parkinson-White 或 Lown-Ganong-Levine Syndromes) 會經由異常的房室阻斷而增加 Antegrade Conduction，在服用 verapamil hydrochloride 後將產生快速之心室反應。此狀況的治療方法經常是 Direct current cardioversion。在口服 verapamil hydrochloride 後，Cardioversion 被安全與有效使用。

(5) 房室阻斷：

Verapamil hydrochloride 對於房室傳導及 S-A Node 產生的第一級房室阻斷及短暫的心跳緩慢，有時候並伴隨著 Nodal Escape Rhythms，尤其在血清濃度達到最高峰。較高層次的房室阻斷較少被發現 (0.8%)。

(6) Hypertrophic cardiomyopathy (IHSS)：

在 120 名患有本病的患者，以 720 mg/day 劑量治療有不同程度嚴重作用。有三名死於肺水腫，並有嚴重左心室流出阻斷。有 11% Sinus Bradycardia，4% 第二期房室阻斷，2% Sinus Arrest。因此患有 IHSS 之病患，服用 verapamil hydrochloride 有較低死亡率。

雖然，在許多設計完善的臨床試驗中顯示，腎衰竭末期病患的腎功能不全並不會對 verapamil 的藥動學有影響，但有些個案報告仍建議 verapamil 應小心使用於腎功能不全的病人且需密切監測。

Verapamil 不能藉由血液透析被清除。

【與其他藥品之交互作用及其他形式之交互作用】

在體外代謝試驗中顯示，verapamil hydrochloride 是經由細胞色素 P450 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及 CYP2C18 代謝。Verapamil 已顯示是 CYP3A4 酶及 P-糖蛋白 (P-gp) 的抑制劑。投與 CYP3A4 的抑制劑，已被報導會產生使 verapamil hydrochloride 血藥濃度上升之有臨床意義的交互作用，而 CYP3A4 的誘導劑會使 verapamil hydrochloride 之血藥濃度降低，因此，病患應被監測藥品交互作用。

下表所列為因為藥物動力學之原因而可能產生的藥品交互作用：

可能與 Verapamil 有關之藥品交互作用

併用之藥品	對 verapamil 或併用之藥品可能的作用	註解
α 阻斷劑		
Prazosin	↑ prazosin C_{max} (-40%) 且對半衰期無影響	之後有附加的資訊
Terazosin	↑ terazosin AUC (-24%) 及 C_{max} (-25%)	
抗心律不整藥		
Flecainide	對 flecainide 血漿藥濃度的影響很小 (<-10%)；對 verapamil 血漿藥濃度無影響	
Quinidine	↓ 口服 quinidine 廓清率 (-35%)	低血壓 肥厚性阻塞性心肌病變的病患可能發生肺水腫
抗氣喘藥/抗癆藥		
Theophylline	↓ 口服及全身廓清率約 20%	吸煙病患的廓清率降低較少 (-11%)
抗癲癇藥		
Carbamazepine	↑ 調節型局部性發作癲癇病患的 carbamazepine AUC (-46%)	會增加 carbamazepine 的濃度。 此作用會造成 carbamazepine 的不良反應發生，如複視、頭痛、步態不穩、暈眩。
Phenytoin	↓ verapamil 血藥濃度	可能降低 verapamil 的療效。
抗抑鬱劑		
Imipramine	↑ imipramine AUC (-15%)	對活性代謝物，desipramine，濃度無影響
降血糖藥		
Glyburide	↑ glyburide C_{max} (-28%)、AUC (-26%)	
抗痛風藥		
Colchicine	↑ colchicine AUC (~2.0 倍) 及 C_{max} (~1.3 倍)	降低 colchicine 劑量 (見 colchicine 仿單)
抗感染藥		
Clarithromycin	可能 ↑ verapamil 濃度	
Erythromycin	可能 ↑ verapamil 濃度	
Rifampin	↓ verapamil AUC (-97%)、 C_{max} (-94%)、口服生體可用率 (-92%) 靜脈注射投與 verapamil 併用 rifampin 後，並未顯著降低 verapamil AUC	
Telithromycin	可能 ↑ verapamil 濃度	
抗腫瘤藥		
Doxorubicin	口服投與 verapamil，↑ doxorubicin AUC (104%) 及 C_{max} (61%) 靜脈注射投與 verapamil 對 doxorubicin 的 PK 無明顯改變	針對小細胞肺癌病患 針對 advanced neoplasms 病患
巴比妥類藥		
Phenobarbital	↑ 口服 verapamil 廓清率 (-5 倍)	
Benzodiazepines 類與其他抗焦慮藥		
Buspirone	↑ buspirone AUC 及 C_{max} (-3.4 倍)	
Midazolam	↑ midazolam AUC (-3 倍) 及 C_{max} (-2 倍)	
β 阻斷劑		
Metoprolol	心絞痛病患 ↑ metoprolol AUC (-32.5%) 及 C_{max} (-41%)	見警告及注意事項乙節
Propranolol	心絞痛病患 ↑ propranolol AUC (-65%) 及 C_{max} (-94%)	
心血管藥		
Digitoxin	↓ digitoxin 的全身總廓清率 (-27%) 及腎臟廓清率 (-29%)	
Digoxin	健康受試者：↑ digoxin C_{max} -44%、↑ digoxin C_{12h} (-53%)、↑ digoxin C_{ss} (-44%) 及 ↑ digoxin AUC (-50%)	降低 digoxin 劑量
H ₂ 接受器拮抗劑		
Cimetidine	↑ R-verapamil AUC (-25%) 及 S-verapamil AUC (-40%)，兩者廓清率皆 ↓	Verapamil 靜脈注射後 cimetidine 會降低 verapamil 的廓清率
免疫學藥品/免疫抑制		
Cyclosporine	↑ cyclosporine AUC、 C_{ss} 、 C_{max} ~45%	
Everolimus	Everolimus 濃度 ↑ AUC (-3.5 倍) and ↑ C _{max} (-2.3 倍)； Verapamil: ↑ C _{trough} (-2.3 倍)	測定 everolimus 濃度和調整其劑量是必要的
Sirolimus	Sirolimus ↑ AUC (-2.2 倍)；S-verapamil ↑ AUC (-1.5 倍)	測定 sirolimus 濃度和調整其劑量是必要的
Tacrolimus	可能 ↑ tacrolimus 濃度	
降血脂藥 (HMG COA 還原酶抑制劑)		
Atorvastatin	可能 ↑ atorvastatin 濃度 ↑ verapamil AUC -43%	之後有附加的資訊
Lovastatin	可能 ↓ lovastatin 濃度 ↑ verapamil AUC (-63%) and C _{max} (-32%)	
Simvastatin	↑ simvastatin AUC (-2.6 倍)、 C_{max} (-4.6 倍)	
Serotonin 接受器/促效劑		
Almotriptan	↑ almotriptan AUC (-20%)、↑ C_{max} (-24%)	
促進尿酸排泄劑		
Sulfapyrazone	↑ 口服 verapamil 廓清率 (-3 倍) ↓ 口服生體可用率 (-60%) 靜脈注射投與 verapamil，併用 sulfapyrazone 對 verapamil V _d 及 T _{1/2} 無明顯改變。	降血壓效果會降低
抗凝血劑		
Dabigatran	Verapamil 速效錠 ↑ dabigatran C _{max} (高達 180%) 及 AUC (高達 150%) Verapamil 持續錠 ↑ dabigatran (C _{max} 高達 90%) 及 AUC (高達 70%)	出血的風險可能會增加。口服併用 verapamil，dabigatran 的劑量可能需要降低 (請參見 dabigatran 仿單「用法用量」乙節)
其他的心臟治療藥		

ivabradine	禁止併用ivabradine，因為verapamil會額外增加ivabradine心博降低作用。	請見“禁忌”乙節
其他		
葡萄柚汁	↑R-verapamil (~49%) 和 S-verapamil AUC (~37%) ↑R-verapamil (~75%) 和 S-verapamil C _{max} (~51%)	不影響排除半衰期和腎臟清除率 葡萄柚汁，因此，不應與verapamil併服
St. John's Wort	↓R-verapamil (~78%) 和 S-verapamil AUC (~80%)，兩者C _{max} 皆↓	

其他的藥品交互作用及附加的藥品交互作用資訊：

抗心律不整藥，β-阻斷劑：

與β-Blocking Agent 併用可能會增強房室傳導阻斷、緩脈、低血壓、心臟停滯方面的作用。

Digitalis：

長期以verapamil hydrochloride 治療會增加血清Digoxin Level 50%至70%，最初第一週治療，並造成毛地黃中毒。

Antihypertension Drug：

與口服降血壓劑(例如：血管鬆弛劑、利尿劑)併用，會增強降血壓之作用。

Disopyramide：

在服用verapamil HCl 前48小時與服用後24小時期間不可服用。

Nitrate：

與verapamil hydrochloride 服用並沒有不良作用。

Prazosin, terazosin：

增加降低血壓作用。

HIV 抗病毒藥：

由於一些HIV 抗病毒藥有潛在的代謝抑制作用，如ritonavir，可能會使verapamil的血漿濃度增加。應小心使用或可降低verapamil的劑量。

Lithium (鋰化物)：

當lithium與verapamil hydrochloride併用治療時，曾報導會增加lithium的劑量毒性，無論是否有或無增加lithium的血漿濃度。

此外，verapamil hydrochloride也會降低長期穩定口服lithium的病患之lithium血漿濃度。病患接受此兩種藥品時需密切監督。

神經肌肉阻斷劑：

可能會加強神經肌肉阻斷劑的藥效。

Acetylsalicylic acid：

會增加出血的傾向。

乙醇(酒精)：

會增加乙醇的血漿濃度。

HMG Co-A 還原酶抑制劑 (“Statins”)：

使用verapamil的病人若併用HMG Co-A 還原酶抑制劑(如，simvastatin 或 lovastatin) 應由最低劑量開始，逐漸往上調整劑量。若是已經使用HMG Co-A 還原酶抑制劑(如 simvastatin 或 lovastatin) 的病人要同時併用verapamil，需要考慮先將 statin 的劑量降低，再依據血清中 statin 的濃度來調整。

Fluvastatin 或 pravastatin 並不經由CYP3A4代謝，和verapamil的交互作用似乎比較小。

【懷孕及哺乳】

目前懷孕婦女使用verapamil hydrochloride的資料不足，因此懷孕期間應於確實需要時才給藥。

Verapamil 會通過胎盤，且已在胎盤血中被測得。

以人類口服日常劑量6 mg/kg/day 施於老鼠及兔子，並不會產生畸形兒。

FDA Pregnancy Category (懷孕用藥級數)：C

【授乳婦】

Verapamil hydrochloride 會被排泄至乳汁。有限的人類研究數據顯示母親口服後嬰兒得到的verapamil 相對劑量低(僅母親口服劑量的0.1-1%)，所以可能可在哺餵母乳期間使用verapamil。

由於處於哺餵中的嬰兒可能產生嚴重不良反應，verapamil 僅在對母病的利益為必要時才可於哺乳期間使用。

【過敏能力或副作用的變異】

因個別病患藥物耐受性的不同，verapamil hydrochloride 可能會影響反應良好而減弱駕駛或操作機器或在危險工作環境下的能力。這方面的影響尤其是在開始治療時、當劑量升高時、或剛從他藥換服verapamil hydrochloride 時及與酒精一起服用時更強。Verapamil hydrochloride 會增加血中的酒精濃度且減慢它的排除。因此，酒精的作用可能會增大。

【副作用】

以下的不良事件已於verapamil 上市後監視或第IV期臨床試驗中被報導，且以系統器官分類列如下：

不良反應的頻率依實例可分為：很常見(大於等於1/10)；常見(大於等於1/100及小於1/10)；不常見(大於等於1/1,000及小於1/100)；罕見(大於等於1/10,000及小於1/1,000)；極罕見(小於1/10,000)；未知(無法自現有數據評估)。

最常通報的不良反應是頭痛、眩暈、胃腸異常：噁心、便秘和腹痛、以及心悸徐緩、心悸過速、心悸、低血壓、面潮紅，周邊水腫和疲勞。

以下是verapamil 臨床試驗中及上市後監測被通報的副作用：

MedDRA 系統器官分類	常見	不常見	罕見	未知
代謝與營養異常				高血鉀症
免疫系統異常				過敏反應
神經系統異常	頭痛、眩暈		皮膚感覺異常、顫抖	錐體外症候群、麻痺(四肢麻痺)、癱瘓
精神異常			嗜睡	
耳朵及迷路異常			耳鳴	眩暈
心臟異常	心悸徐緩	心悸、心悸過速		A房室阻斷(1、2、3級)、心衰竭、竇房傳導中止、竇性心悸徐緩、心悸停止
血管異常	面潮紅、低血壓			
呼吸道、胸廓組織異常				支氣管痙攣、呼吸困難
腎臟異常	便秘、噁心	腹痛	嘔吐	腹部不適、腸阻塞、齒齦增生
皮膚和皮下組織異常			多汗症	血管性水腫、Stevens-Johnson症候群、多形紅斑、禿髮、搔癢、斑狀丘疹、紫斑症、蕁麻疹
肌肉骨骼、結締組織異常				關節痛、肌肉無力、肌痛
腎臟與泌尿系統異常				腎臟衰竭
生殖系統及乳房異常				勃起功能障礙、溢乳、男性乳房症
一般異常及投藥部位狀況	周邊水腫	疲勞		
實驗數據				血中泌乳素增加、肝臟酵素增加

¹有單一上市後之報告指出，同時投與verapamil 與colchicine 與產生麻痺(四肢麻痺)有關。這可能是因為verapamil 抑制了CYP3A4及P-gp而使colchicine 通過血腦屏障造成。

見其他的藥品交互作用及附加的藥品交互作用資訊。

減少副作用的通報

疑似副作用的通報是收集更多的資訊以持續監測的藥品的利益/風險平衡的一個重要途徑。

【過量與治療】

症狀：

噁心、虛弱、眩暈、精神紊亂、口齒不清。顯著及持續低血壓和心悸徐緩可能會使心輸出量減少，引起嚴重的(如二度或三度)房室阻斷與竇房傳導中止、血腦過高症、恍惚及代謝性酸中毒。曾有過量引起死亡的報告。

治療：

如果剛服藥不久，可催吐、洗胃和導瀉。雖然注射鈣鹽、β 腎上腺素和腎臟灌洗被使用於過量上，但verapamil hydrochloride 過量之治療應以支持性療法為主。

臨床上市前之降壓反應或嚴重的房室阻斷，應分別以升壓藥治療或心臟起搏。心臟收縮不全(asytolic)應以慣用措施處理，包括心肺復甦術。

由於持續藥效錠可能會造成延遲吸收，病患可能需要觀察且住院達48小時。Verapamil hydrochloride 不能藉由血液透析被移除。

【臨床藥理】

藥理分類：選擇性鈣離子阻斷劑，直接作用於心臟，phenylalkylamine 衍生物

ATC-Code: C08DA01

Verapamil hydrochloride 化學名為benzeneacetonitrile, α-[3-[(2-(3,4-dimethoxyphenyl) ethyl) methylamino] propyl]-3,4-dimethoxy-α-(1-methylethyl) hydrochloride，分子量為491.07，分子式為：C₂₇H₃₅N₂O₄•HCl。

• HCl。

【藥效學特性】

Verapamil hydrochloride 可阻止鈣離子穿過細胞膜向心臟及血管肌肉細胞內移動。可直接藉由介入心肌細胞能量消耗代謝過程及間接降低心臟的後負荷來降低心肌對氧的需求。

作用在冠狀動脈血管平滑肌的鈣離子阻斷作用，會使心肌灌流增加及鬆弛冠狀血管，甚至包括狹窄後組織(poststenotic tissue)。

Verapamil hydrochloride 的降血壓作用是基於降低周邊血管阻力—對心跳速率無反應性增加。對正常的血壓影響不明顯。

Verapamil hydrochloride 具有很強的抗心律不整作用，特別是在心室上頸脈出現時。它會延緩房室竇傳導之作用。結果，依心律異常的類型，達到竇律恢復及/或心室頻率正常化。不影響或輕微降低正常的心跳速率。

【藥物動力學特性】

Verapamil hydrochloride 是一種等比例的R和S-對映異構體(enantiomer)之外消旋混合物。Verapamil 被廣泛代謝。Norverapamil 是12種代謝物中的其中一種在尿液中被確認，具10%至20%的verapamil 藥理活性且於排泄的藥物中佔6%。Norverapamil 的穩定狀態血漿濃度與verapamil 相似。每日一次劑量多次給藥三到四天後可達到穩定狀態。

吸收

超過90%的verapamil 自小腸快速的被吸收。由於廣泛的肝臟首渡代謝，單劑量的速效verapamil 原型藥平均全身可用率為22%，持續藥效verapamil 平均全身可用率約為33%。連續給藥後之生體可用率約為2倍高。

Verapamil hydrochloride 在投與速效錠後1~2小時達尖峰血漿濃度，持續藥效錠為4~5小時後。

投與速效錠與持續藥效錠分別為1小時及5小時後達norverapamil 尖峰血漿濃度。食物不影響verapamil 的生體可用率。

分佈

Verapamil 可廣泛分佈於整個身體組織，在健康受試者分佈體積範圍為1.8~6.8 L/kg。

Verapamil hydrochloride 的血漿蛋白結合率約為90%。

代謝

本品被廣泛代謝。在體外代謝試驗顯示verapamil 經由cytochrome P450 CYP3A4, CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9 和CYP2C18 代謝。在人體中產生一些代謝物(12種已被確認，大部分是微量)。在一個以狗為對象的試驗中發現，在這些代謝物中，僅norverapamil 被觀察到具有少許(約原型的20%)的藥理作用。

排除

排除半衰期為3~7小時。Verapamil hydrochloride 及其代謝物主要經由腎臟路徑排除。由腎臟排除的藥物只有3~4%是以原型藥排除。在24小時內約有50%的劑量經由腎臟排除，在5天內約有70%。最高有16%的劑量是排於糞便中。在以腎衰竭末期患者和有健康腎臟的受試者為對象進行之比較試驗結果顯示，verapamil hydrochloride 的藥物動力學不受腎功能不全影響。由於有較低的口服清除率和較高的分佈體積，肝功能不全病患的verapamil 半衰期會延長。Verapamil 的總清除率與肝血流量差不多高，約為1 L/h/kg (範圍: 0.7-1.3 L/h/kg)。

特殊族群

兒童：兒童族群的藥物學數據資料有限。靜脈注射後，verapamil 平均半衰期為9.17小時，平均清除率為30 L/h，而一個70公斤的成年人，大約是70 L/h。相較於觀察成人的情況，口服verapamil 後兒童達verapamil 的穩定狀態血漿濃度較低。

老年人：Verapamil 使用在高血壓病患，年齡可能會影響其藥動學。

老年人的排除半衰期可能會延長。Verapamil 的降血壓作用顯示不應與年齡相關。

腎功能不全：以末期腎功能衰竭的腎臟病人和腎功能健康的受試者為對象之比較性研究顯示，腎功能不全不顯著影響verapamil 的藥動學，但有些個案仍建議應謹慎使用且需密切監測。

Verapamil 與norverapamil 無法被血液透析移除。

肝功能不全：肝功能不全患者因為有較低的口服的清除率及較高的分佈體積，會延長verapamil 的半衰期。

賦形劑

Isoplatin SR 240 mg Film Coated Tablets

Microcrystalline Cellulose, Algin, Povidone, Magnesium Stearate,

Purified Water, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyethylene Glycol 400, Polyethylene Glycol 6000, Talc,

Titanium Dioxide E171, Siccopharm Green Lake E104 + E132, Wax Hoechst

【儲存條件】

25°C 以下避光儲存。

【有效期限】

Verapamil hydrochloride 於超過外盒所標示的有效日期後不可服用。

【包裝】

2-1000 粒鋁箔盒裝。

製造廠：AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

廠址：Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany

藥商：美商亞培股份有限公司台灣分公司

地址：台北市民生東路三段51號6樓

電話：(02)25050828

譯自 SOLID 1000322699v.0 26Oct2015

