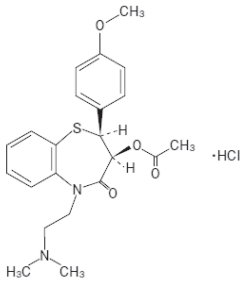


遠 舜 實 業 有 限 公 司				

終稿

【有效成份之物理化學特性】

- 一般名：Diltiazem Hydrochloride(JAN)
- 化學名：(2 S, 3 S)-5-[2-(Dimethylamino)ethyl]-2-(4-methoxyphenyl)-4-oxo-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1, 5-benzothiazepin-3-yl acetate monohydrochloride



C₂₂H₂₆N₂O₆·HCl：450.98

○性狀：

- 白色結晶或結晶性粉末，無臭。
- 極易溶於甲酸(蟻酸) (Formic acid)，易溶於水、甲醇及氯仿(chloroform)，微溶於乙腈(Acetonitrile)，難溶於乙酸酐(Acetic anhydride)及乙醇(99.5)，幾乎不溶於乙醚(Diethyl ether)。
- 旋光度[α]²⁰：+115～+120°(乾燥後、0.20g、水、20mL、100mm) ^D
- 熔點：210～215°C (含分解)

【儲存條件】

儲存於25℃以下。

使用期限: 詳見容器及外盒標示。

【包裝】

"田邊"合必爽錠 30 毫克：6~1000 錠塑膠瓶、玻璃瓶或鋁箔盒裝 "田邊"合必爽錠 60 毫克：6~1000 錠瓶裝、鋁箔盒裝



製造廠：台灣田邊製藥股份有限公司新竹廠

廠 址：新竹縣湖口鄉光復北路 97 號

藥 商：台灣田邊製藥股份有限公司

地 址：台北市南港區市民大道七段8號14樓之1

【主要文獻】

- 1) 佐藤匡德等人：Arzneimittelforschung 1971；21(9)：1338-1343
- 2) 今井昭一等人：Jpn. Heart J. 1977；18(1)：92-101
- 3) Nagao, T. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1975；25：281-288
- 4) Nakamura, M. et al.：Chest 1980；78(1 Suppl.)：205-209
- 5) Taira, N. et al.：Circ. Res. 1983；52(Suppl. I)：40-46
- 6) 泰江弘文等人：臨床科學 1985；21(5)：597-604
- 7) 長尾拓等人：日本藥理學雜誌 1981；77：195-203
- 8) Zamanis, A. et al.：J. Mol. Cell. Cardiol. 1982；14：53-62
- 9) 佐藤匡德等人：日本藥理學雜誌 1979；75：99-106
- 10) 山口勲等人：日本藥理學雜誌 1979；75：191-199
- 11) Aoki, K. et al.：Eur. J. Clin. Pharmacol. 1983；25：475-480
- 12) Yamakado, T. et al.：Am. J. Cardiol. 1983；52：1023-1027
- 13) Murata, S. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1982；32：1033-1040
- 14) Yamaguchi, I. et al.：Jpn. J. Pharmacol. 1974；24：511-522
- 15) 栗山良紘等人：血管學 1987；27(2)：89-92
- 16) 長木淳一郎等人：血管學 1986；26(12)：1297-1303
- 17) 成田寛等人：日本藥理學雜誌 1985；86：165-174
- 18) 中谷晴昭等人：日本藥理學雜誌 1980；76：697-707
- 19) Kawai, C. et al.：Circulation 1981；63(5)：1035-1042

JP 202003v17 D8

鈣離子拮抗劑

“田邊”

合必爽錠

30毫克

HERBESSER

Tablets 30mg

(Diltiazem Hydrochloride)

“田邊”

合必爽錠

60毫克

HERBESSER

Tablets 60mg

(Diltiazem Hydrochloride)

ヘルベッサー

錠 30mg

(衛 研 藥 製 字 第 10358 號)

ヘルベッサー

錠 60mg

(衛 研 藥 製 字 第 032876 號)

③

【禁忌】(請勿對下述患者投藥)

- 1) 嚴重缺血性心衰竭的患者[可能導致心衰竭症狀加劇]
- 2) 罹患 2 度以上房室傳導阻滯(Atrioventricular block)、病竇症候群(Sick sinus syndrome) (持續性實性緩脈(未達 50 跳/分)、實性閉止(Sinus Arrest)、竇房傳導阻滯(sinoatrial block)等的患者[可能導致本藥劑的心刺激形成作用及心傳導抑制作用過度]
- 3) 有對本藥劑成份過敏病史的患者
- 4) 孕婦或可能懷孕的婦女[請參照「對孕婦、產婦、哺乳婦女等投藥」之項目]
- 5) 正在接受含有 asunaprevir 藥品、Ivabradine Hydrochloride 或 Lomitapide Mesilate 治療的病人。
(參考【相互作用】)

【成分名】 Diltiazem HCl (鹽酸迪太贊)

【賦形劑】 Hydrogenated oil, Lactose, Macrogol 6000, Magnesium stearate

【劑型、含量】

	Diltiazem HCl 含量
"田邊"合必爽錠 30 毫克	1 錠中含有 30mg
"田邊"合必爽錠 60 毫克	1 錠中含有 60mg

【臨床藥理】

1. Diltiazem HCl 是一種鈣離子拮抗劑，其藥理特性相似於 Nifedipine，主要作用為抑制心臟血管系統細胞外鈣離子的注入，擴張血管，增加冠狀血流量（但並不改變血液中鈣離子濃度），同時抑制心肌及血管平滑肌的收縮，擴張冠狀血管末梢血管，降低血壓減少心臟負荷。
2. 吸收、分佈、代謝：
口服本藥之生體可用率（比較注射而言）為 40%。本藥大部份經由肝臟代謝，有 2-4% 以未改變之形式經由尿排泄。本藥有 70-80% 會和血漿蛋白結合。口服本藥 30-120mg 後，30-60 分鐘內可在血漿中測得，而在 2-3 小時內可得最高血中濃度。本藥口服單一或多次劑量其血中半衰期約為 3.5 小時。本藥代謝物 desacetyl diltiazem 大約佔有 10-20%，其冠狀動脈擴張之強度約為 Diltiazem 的 25 - 50%。本藥之治療血中濃度範圍為 50-200ng/ml。尚無資料顯示本藥之排泄或代謝物會對肝或腎有損傷。

【適應症】

- 狹心症
- 輕度至中度之本態性高血壓

【用法、用量】

本藥須由醫師處方使用

1. 狹心症
通常成人 1 次 30mg，1 日服用 3 次。
症狀較重時，可增量至 1 次 60mg，1 日服用 3 次。
2. 輕度至中度之本態性高血壓
通常成人 1 次 30mg~60mg，1 日服用 3 次。
又，依年齡、症狀適宜增減用量。
(參考)〔日本藥局方第 11 版所載極量：Diltiazem HCl 1 次 90mg，1 日 360mg(口服)〕

【注意事項】

1. 小心投藥(對於下述患者請小心投藥)
1) 缺血性心衰竭的患者[可能導致心衰竭症狀加劇]
2) 罹患高度緩脈(未達 50 跳/分)或 1 度房室傳導阻滯的患者[可能導致本藥劑的心刺激形成作用及心傳導抑制作用過度]

3) 血壓過低的患者[可能導致血壓更低]

4) 本藥由腎臟及膽汁排泄，故若長期使用或腎、肝功能不全之患者，使用本藥時應隨時監視之。

2. 重要基本注意：

- 1) 報告指出，驟然停止投予鈣離子拮抗劑時，出現症狀惡化的病例，因此本藥劑停藥時，必須逐漸減量並小心觀察。並需特別留意，沒有醫師的指示，勿使患者停止服藥。
- 2) 可能因降血壓作用導致暈眩等，因此進行高處作業或駕駛汽車等具有危險性的機械操作時必須特別留意。
- 3) 有報告指出，其他的抗心律不整藥(disopyramide phosphate)與 Terfenadine 併用時，會造成 QT 延長、導致心室性心律不整。

3. 對高齡者投藥：

一般高齡者不適合過度降低血壓，因此對高齡者用藥時，建議從低劑量開始投予，小心觀察患者用藥情形並謹慎投藥。

4. 對孕婦、產婦、哺乳婦女等投藥：

- 1) 勿對孕婦或可能懷孕的婦女投藥。〔動物實驗中出現致畸作用(小鼠：骨骼異常、外觀異常)及胎兒毒性(小鼠、大鼠：致死)的報告案例]；懷孕或可能懷孕婦女使用本藥之安全性尚未建立。
- 2) FDA Pregnancy Category (懷孕用藥級數)：C
- 3) 建議避免對哺乳中的婦女投藥，但無法避免仍須投藥時，必須停止哺乳。〔有報告指出本藥劑會轉移至母乳中]；哺乳婦女使用本藥之安全性尚未建立。

5. 對幼兒等投藥：

幼兒使用本藥之安全性尚未建立。

6. 投予過量：

症狀：

投予過量可能導致緩脈、完全性房室傳導阻滯、心衰竭、低血壓等。然而在副作用報告中亦出現該等症狀。

醫療處置：

投予過量時，必須中止本藥劑的投予，必要時以洗胃等方式清除藥劑，同時給予下述等適當的醫療處置。

1) 緩脈、完全性房室傳導阻滯

投予 atropine sulfate 水合物、isoprenaline 等，或施行心律調節(cardiac pacing)。

2) 心衰竭、低血壓

投予強心劑、升壓劑、輸液等，或施行輔助循環。

7. 使用上注意事項：

- 1) 心傳導：本藥延長房室結之傳導，但除非非患有竇房結疾患，否則並不緩慢竇房結之跳搏。
 - 2) 心臟衰竭：本藥雖有降低心肌力，但對正常心室並無影響。臨床上若使用於心室受損患者，則避免使用，尤應避免與 β- 阻斷劑併用，本藥使用於此類病患時亦應避免劇烈運動。
 - 3) 低血壓：併用其他降血壓劑時應注意。
 - 4) 急性肝受損：此類作用少見。
8. 本藥並不能阻止急性狹心症發作。

【相互作用】

本藥劑主要是由代謝酵素細胞色素(cytochrome) P450 3A4 (CYP3A4)代謝。β－阻斷劑及毛地黃與本藥併用會相互增加作用。

(1) 併用禁忌(不可併用下列藥物)

藥物	臨床症狀・處理方法	機轉・危險因子
Asunaprevir	Asunaprevir血中濃度上升。	Diltiazem 會抑制 C Y P 3 A，使得 asunaprevir 代謝受到抑制。
Daclatasvir hydrochloride / asunaprevir / beclabuvir hydrochloride	可能會發生肝膽道功能異常及惡化。	

終稿

遠舜實業有限公司				

Size:260 * 380mm

Ivabradine hydrochloride	可能發生過度脈搏徐緩。	Diltiazem會抑制CYP3A，使得ivabradine代謝受到抑制，ivabradine血中濃度上升。增強其加成果(Ivabradine hydrochloride的心跳降低效果)
Lomitapide mesilate	Lomitapide mesilate血中濃度明顯上升。	Diltiazem會抑制CYP3A，使得Lomitapide代謝受到抑制。

(2) 併用注意事項(併用時注意事項)

藥劑名稱等	臨床症狀/醫療處置方法	機轉/危險因子
具有降壓作用的藥劑(降血壓藥、硝酸劑等)	曾出現降壓作用增強。定期測量血壓並調整用量。	應是加成作用(降壓作用)增強所致。
β阻斷劑(Bisoprolol Fumarate、propranolol hydrochloride、atenolol等)	曾出現緩脈、房室傳導阻滯、竇房傳導阻滯(sinoatrial block)等。定期測量脈搏，必要時實施心電圖檢查，發現異常時，減少用量或停止投藥。	應是加成作用(心刺激形成/傳導抑制作用、負向心收縮力效應(negative inotropic effect)、降壓作用)增強所致。尤其是與digitalis…(洋地黃)製劑3劑併用時必須特別小心。
rauwolfia (印度蛇木)製劑(reserpine)		
digitalis (洋地黃)製劑(digoxin、methyl digoxin)	曾出現緩脈、房室傳導阻滯等。此外，除上述心律不整情形外，亦曾出現因digitalis (洋地黃)製劑血中濃度上升所導致的中毒症狀(噁心/嘔吐、頭痛、暈眩、視覺異常等)。定期觀察有無digitalis (洋地黃)製劑中毒情形，並檢查心電圖，必要時測量digitalis (洋地黃)製劑血中濃度，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	應是加成作用(心刺激形成/傳導抑制作用)增強所致。尤其是與β阻斷劑3劑併用時必須特別小心。此外、本藥劑可能會使digitalis (洋地黃)製劑血中濃度上升。
抗心律不整藥(amiodarone hydrochloride、mexiletine hydrochloride等)	曾出現緩脈、房室傳導阻滯、竇性閉止等。定期測量脈搏，必要時實施心電圖檢查，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	應是加成作用(心刺激形成/傳導抑制作用)增強所致。
Fingolimod hydrochloride	Fingolimod hydrochloride治療期間併用本藥品可能發生嚴重心搏徐緩或心傳導阻滯	Fingolimod hydrochloride及diltiazem hydrochloride都可能導致心搏徐緩或心傳導阻滯
apirndine hydrochloride	曾出現因該兩藥劑血中濃度上升所導致的症狀(緩脈、房室傳導阻滯、竇性閉止、震顫、暈眩、步履搖晃等)。定期觀察臨床症狀，必要時實施心電圖檢查，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	應是其共同代謝酵素(cytochrome P450)的相互影響，使兩藥劑的血中濃度上升。
Dihydropyridine類鈣離子拮抗劑(nifedipine、amlodipine besylate等)	曾出現因Dihydropyridine類鈣離子拮抗劑血中濃度上升所導致的症狀(降壓作用增強等)。定期觀察臨床症狀，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	應是抑制該等藥劑的代謝酵素(cytochrome P450)而使該等藥劑的血中濃度上升。

Simvastatin	橫紋肌溶解症或肌肉病變可能因simvastatin血中濃度升高而發生。須定期觀察臨床症狀，發現異常時須停藥。	
triazolam	曾出現因triazolam血中濃度上升所導致的症狀(睡眠時間延長等)。定期觀察臨床症狀，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	
midazolam	曾出現因midazolam血中濃度上升所導致的症狀(鎮靜/睡眠作用增強等)。定期觀察臨床症狀，發現異常時，減少用量或停止投藥。	
carbamazepine	曾出現因carbamazepine血中濃度上升所導致的症狀(嗜睡、噁心/嘔吐、暈眩等)。定期觀察臨床症狀，發現異常時，減少用量或停止投藥。	
selegiline hydrochloride	曾出現selegiline hydrochloride的作用及毒性增強的情形。定期觀察臨床症狀，發現異常時，減少用量或停止投藥。	
theophylline	曾出現因theophylline血中濃度上升所導致的症狀(噁心/嘔吐、頭痛、失眠等)。定期觀察臨床症狀，發現異常時，減少用量或停止投藥。	
cilostazol	曾出現cilostazol作用增強的情形。定期觀察臨床症狀，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	
Apixaban	會加強Apixaban的效能。定期觀察臨床症狀，若發現異常時，請減少用量或停止投藥。	
vinorelbine ditartrate	曾出現vinorelbine ditartrate作用增強的情形。定期觀察臨床症狀，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	
環孢靈(cyclosporin)	曾出現因cyclosporin血中濃度上升所導致的症狀(腎功能不全等)。定期觀察臨床症狀，並測量cyclosporin血中濃度，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	
tacrolimus水合物	曾出現因tacrolimus血中濃度上升所導致的症狀(腎功能不全等)。定期觀察臨床症狀，並測量tacrolimus血中濃度，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	
phenytoin	曾出現因phenytoin血中濃度上升所導致的症狀(運動功能失調、暈眩、眼球震顫等)。定期觀察臨床症狀，發現異常時，請減少用量或停止投藥。此外、本藥劑作用可能減弱。	應是phenytoin的代謝酵素(cytochrome P450)受到抑制導致phenytoin血中濃度上升。又、phenytoin會促進本藥劑的代謝，使本藥劑血中濃度降低。

cimetidine 愛滋病毒蛋白酵素抑制(HIV Protease Inhibitor)(ritonavir、saquinavir mesilate等)	曾出現因本藥劑血中濃度上升所導致的症狀(降壓作用增強、緩脈等)。定期觀察臨床症狀，必要時實施心電圖檢查，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	應是這些藥劑抑制本藥劑的代謝酵素(cytochrome P450)而使本藥劑血中濃度上升。
rifampicin	本藥劑作用可能減弱。定期觀察臨床症狀，盡可能測量本藥劑血中濃度，發現異常時，請改投予其他藥劑或增加本藥劑用量等，給予適當的處置。	應是rifampicin對本藥劑代謝酵素(cytochrome P450)的誘導作用而使本藥劑血中濃度下降。
麻醉劑(isoflurane、enflurane、halothane等)	曾出現緩脈、房室傳導阻滯、竇性閉止(Sinus Arrest)等。監測心電圖，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	應是加成作用(心刺激形成/傳導抑制作用)增強所致。
肌肉鬆弛劑(pancuronium bromide、vecuronium bromide等)	肌肉鬆弛劑作用可能增強。注意肌肉鬆弛作用，發現異常時，請減少用量或停止投藥。	應是本藥劑對神經肌肉交接處突觸前所釋出的乙醯膽鹼(acetylcholine)有抑制作用所致。

【副作用】

- 時有水腫(2.4%)、頭痛 (2.1%)、噁心(1.9%)、眩暈(1.5%)、發疹 (1.3%)、無力感 (1.2%)、房室阻斷(1.1%)。
- 少有(少於1%)—
 - 心血管系統：顏面潮紅、心律不整、低血壓、心跳緩慢、心悸、心臟衰竭、暈厥。
 - 神經系統：感覺異常、神經過敏、嗜睡、顫抖、失眠、幻覺、健忘。
 - 胃腸系統：便秘、消化不良、腹瀉、嘔吐、鹼性磷酸鹽、SGOT、SGPT、LDH等的中度提高。
 - 皮膚：搔癢、紫斑、蕁麻疹、對光敏感。
 - 其他：多尿、夜尿。

在日本，總病例數 9,630 例中，獲報出現副作用的有 442 例(4.6%)，主要的副作用為消化道問題 1.4%(胃部不適感 0.2%、便秘 0.2%、腹痛 0.1%等)、循環系統問題 1.4%(暈眩 0.5%、緩脈 0.4%、顏面潮紅 0.2%、房室傳導阻滯 0.2%等)、過敏症狀 1.2%及頭痛 0.2%。(取得核准時～1990 年 12 月止之統計)

- 重大副作用(極少：未達 0.1%、可能：自動通報的頻率不詳)
 - 可能會出現極少發生的完全性房室傳導阻滯、高度緩脈(初期症狀：緩脈、暈眩、步履搖晃等)等，因此發現異常時，必須停止投藥，並給予適當醫療處置，例如投予 atropine sulfate hydrate、isoprenaline 等，或必要時施行心律調節(cardiac pacing)等。
 - 可能會出現缺血性心衰竭，因此發現異常時必須停止投藥，並投予強心劑等給予適當的醫療處置。
 - *3) 可能出現皮膚黏膜眼睛症候群(Stevens—Johnson 症候群)、中毒性表皮壞死症(Lyell 症候群)、剝屑性皮膚炎(erythroderma)、急性廣泛性發疹性膿胞症(Acute generalized exanthematous pustulosis；AGEP)，因此出現紅斑、水泡、膿胞、搔癢、發熱、黏膜疹等情形時，必須停止投藥，並給予適當的醫療處置。
 - 4) 可能會出現因 AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP 上升等所導致的肝功能障礙或黃膽，必須謹慎觀察，發現異常時停止投藥，並給予適當的醫療處置。
- 其他副作用
發生副作用時，必須停止投藥等給予適當的醫療處置。

頻率種類	0.1～未達 5%	未達 0.1%	頻率不詳
循環系統	緩脈、房室傳導阻滯、顏面潮紅、暈眩	竇性閉止、血壓降低、心悸、胸痛、浮腫	竇性閉止
神經精神系統(neuropsychiatric)	倦怠感、頭痛、頭重感	抽筋、無力感、嗜睡、失眠	類帕金森氏症
肝臟	AST (GOT)上升、ALT (GPT)上升	黃疸	Al-P 上升、LDH 上升、γ-GTP 上升、肝腫大
過敏症	發疹	搔癢、多形型性紅斑疹、蕁麻疹	光過敏症、膿胞
消化道	胃部不適感、便秘、腹痛、胸灼熱感、食慾不振、嘔吐感	軟便、下痢、口渴	
血液			血小板減少、白血球減少
其他			牙齦增生、乳房女性化、發麻

【藥效藥理】

藉由 diltiazem hydrochloride 對於 Ca²⁺ 流入冠狀血管及末梢血管等的血管平滑肌細胞的抑制作用，使血管擴張，對心肌缺血有改善作用並有降低血壓的作用。

- 對心肌缺血的作用
 - 具備改善心肌氧氣供需平衡的作用
 - 擴張粗冠狀血管及側枝循環，使心肌缺血處的流量增加(犬隻)。^{1~4)}
 - 抑制冠狀動脈痙攣(猴子、人類)。^{5,6)}
 - 藉由末梢血管擴張的後負荷(afterload)減輕及心跳數的減少，可在不減少心輸出量下，抑制心肌的氧氣消耗量(犬隻)。⁷⁾
 - 心肌保護作用
心肌缺血時，其抑制作用可阻止細胞內流入過多的 Ca²⁺，維持心臟功能/心肌能量的代謝，限制梗塞處的擴大(大鼠)。⁸⁾
- 對血壓的作用
 - 對正常血壓幾乎沒有影響，對高血壓可使其緩慢降低(大鼠、人類)^{9~10)}，並可抑制運動負荷造成的血壓上升(人類)。¹²⁾
 - 在不減少腦、腎的血流量下，使血壓降低(犬隻、人類)。^{13~16)}
 - 降低血壓的同時，並對心肌梗大、血管增生有抑制作用(大鼠)。¹⁷⁾
- 對心刺激形成及心傳導系統的影響
僅稍微延長竇房結的自發性週期及房室結的結內傳導(AH)時間，但對 His-Purkinje 傳導(HV)時間沒有影響(犬隻、人類)。^{7,18,19)}