

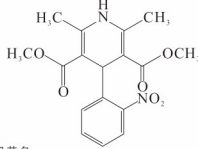
核准日期: 2007年03月30日  
修改日期: 2010年08月31日  
2012年12月21日  
2013年09月25日  
2015年01月08日  
2020年11月19日  
2021年04月20日  
2021年05月26日  
2021年12月31日  
2022年05月25日  
2022年12月21日

#### 【药品名称】

通用名称: 硝苯地平缓释片(II)  
商品名称: 尼福达  
英文名称: Nifedipine Sustained-release Tablets (II)  
汉语拼音: Xiaobendiping Huanshipian (II)

#### 【成份】

本品主要成份为硝苯地平  
化学名称: 2,6-二甲基-4-(2-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸二甲酯  
化学结构式:  
分子式:  $C_{18}H_{19}N_2O_6$   
分子量: 346.34



#### 【性状】

本品为薄膜衣片,除去包衣后显黄色。

#### 【适应症】

慢性稳定性心绞痛(劳累型心绞痛);血管痉挛性心绞痛(Prinzmetal's心绞痛、变异型心绞痛)。原发性高血压。

#### 【规格】

20mg

#### 【用法用量】

口服。普通成人每次口服20mg,每天2次,根据症状适当调整。

#### 【不良反应】

- 1.发生短暂而较多的见的是踝、足与小腿肿胀,用利尿药可消退。
- 2.偶尔出现胸部疼痛、头痛、脸红、眼花、心悸、血压下降等。
- 3.偶尔出现腹痛、恶心、食欲不振、便秘等症。
- 4.可能出现牙齦肥厚。
- 5.在批准时以及用药效果调查中,15,802例调查病例中有809例(5.12%)发生不良反应(包括实验室检查值异常变化),如:主要不良反应为面部潮红190次(1.20%),眩晕110次(0.70%),头痛105次(0.66%)等。
- (1)重大不良反应( <0.1%)  
有时会发生在以下不良反应。发生这类不良反应的情况下,应中止给药并采取适当的处置措施。  
1.红皮病(剥脱性皮炎)。  
2.粒细胞缺乏症、血小板减少。  
3.休克;有时会引发休克症状,因此,应密切观察,发生异常的情况下应中止给药,并采取适当处理。
- 4.意识障碍:有时会发生产生血压降低伴发的暂时性意识障碍,因此,发生异常的情况下应中止给药,并采取适当处理。
- 5.肝功能损伤、黄疸;有时会发生产AST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -GTP升高的肝功能损伤和黄疸,因此,应密切观察,发生异常的情况下应中止给药,并采取适当处理。
- (2)其他不良反应  
发生以下不良反应的情况下,应根据症状采取适当处理。对于相宇体的不良反应,应中止给药。

	0.1~<5%	<0.1%
肝脏	<b>AST(GOT)升高、ALT(GPT)升高、Al-P升高</b>	<b>黄疸</b>
肾脏	<b>BUN升高</b>	<b>肌酐升高</b>
循环系统	面部潮红、热感、头晕、潮红、心悸、血压降低、体位性低血压、水肿(下肢、面部等)	胸部痛、心动过速、尿频、发汗、畏寒
精神神经系统	头痛、眩晕、倦怠感	困倦、失眠、四肢无力感、肌肉痉挛、四肢麻痹感、感觉异常、震颤
消化系统	恶心/呕吐、便秘	<b>上腹部痛</b> 、腹泻、腹部不适感、口渴、烧心、食欲不振、胀气
过敏	<b>皮疹、瘙痒</b>	<b>光线过敏、紫斑、血管水肿</b>
口腔		<b>牙龈肥厚</b>
代谢异常		<b>高血糖</b>
血液		<b>血小板减少、贫血、白细胞减少</b>
呼吸系统		<b>呼吸困难</b> 、咳嗽、鼻出血、鼻塞
其他		<b>男性乳房发育症</b> 、视力异常(雾视等)、眼痛、肌肉痛、关节痛、关节肿胀、勃起功能障碍

#### 【禁忌】

- 1.对本品成份过敏者。
- 2.孕妇(妊娠不足20周)或者可能怀孕的妇女(参照【孕妇及哺乳期妇女用药】项)。
- 3.心源性休克患者(血压降低可能导致症状加重)。

黄海制药



# 硝苯地平缓释片(II)说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

#### 【注意事项】

- 1.本品为缓释片,须吞服,勿嚼碎。
- 2.慎重用药(以下患者应慎用)  
(1)主动脉狭窄、二尖瓣狭窄患者、肺高压患者(血管扩张作用可能会导致严重血流动力学恶化)。  
(2)血压过度降低患者(血压可能会进一步降低)。  
(3)血液透析疗法中含并循环血液量少的高血压患者(血压有可能会进一步降低)。  
(4)严重肾功能损伤患者(急剧降压可能会导致肾功能恶化)。  
(5)严重肝功能损伤患者(血药浓度有时会升高且门静脉压也可能会升高)。  
(6)充血性心力衰竭(尤其是重度左室收缩功能障碍)患者(心力衰竭衰竭可能会加重)。  
(7)严重主动脉瓣狭窄患者慎用。  
(8)老年人(参照【老年用药】项)。  
3.重要注意事项  
(1)有突然中止钙拮抗剂给药后症状加重的病例报道,因此,如果需要停止本品用药,应逐渐减量,并进行密切观察。另外,应提醒患者,在没有医师指示的情况下不得中止服药。  
(2)偶尔会引起血压过度降低,进而可能会发生休克症状或者暂时性的意识障碍、脑梗死,因此,出现此类症状时应中止给药并采取适当处理。  
(3)可能会出现降压作用引发的眩晕症状,因此,应告诫患者在从事高空作业、驾驶机动车等危险工作的情况时应注意。  
4.使用须知  
告知患者,药物必须在铝塑包装中取出后再服用。有报道称,曾发生因误食铝塑包装膜后,坚硬且尖锐的角部刺破食道粘膜,甚至引起穿孔,引发纵隔脓肿等重症并发症。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

- 1.孕妇(妊娠不足20周)或可能怀孕的妇女禁用。(动物实验报道本品具有致畸性以及胎儿毒性)。
- 2.妊娠20周以上的孕妇用药时,应在判断治疗上的获益大于风险的情况下方可用药。(有关妊娠期用药的安全性尚未确立)。给药时应参照最新的临床治疗指南等,并且以使用长效制剂为基础,在充分了解各种制剂的药物特点后再给药,以避免出现急剧且过度的血压降低的情况。另外,应密切观察母体和胎儿以及新生儿的状况,在发生血压过度降低或胎儿胎盘循环降低的异常情况下,应采取适当处置措施。(孕妇用药例中有血压过度降低等的报道)。
- 3.合用硫酸镁水合物注射剂的情况下,应注意监测以密切注意血压等情况。(合用可能会导致血压过度降低和神经肌肉传导阻滞增强)。
- 4.避免对哺乳期妇女用药,不得已用药时应指导患者避免哺乳。(据报道本品向母乳中转移)。

#### 【儿童用药】

尚未确定对低出生体重儿、新生儿、婴儿、幼儿或儿童的用药安全性。

#### 【老年用药】

老年入用药时,应在观察患者状态的同时慎重用药,比如,从低剂量开始给药等。一般不存在过度降压(否则有可能会发生脑梗死等)。

#### 【药物相互作用】

本品主要经细胞色素P-450 3A4 (CYP3A4) 代谢。合并用药注意事项

药物名称等	临床症状/处置措施	机理
其他降压药 巴比合水、盐酸 哌嗪类等	可能会相互增强降压作用。可导致血压过低、心功能抑制,心力衰竭的机会增多。密切观察患者状态,发现血压过度降低时采取适当处置措施,比如,减少本品或者其他降压药的给药量或者中止给药等。	药理学相加/协同作用导致。
$\beta$ 受体阻断剂 阿替洛尔、盐酸 普萘洛尔等	有时会增强药物相互作用。密切观察患者状态,发现血压过度降低或者心力衰竭等症状的情况下,采取适当处置措施,比如,减少本品或者 $\beta$ 受体阻断剂的给药量或者中止给药等。突然停用 $\beta$ 受体阻断剂治疗而启用本品,可能会发生心绞痛,须逐步减量者用量。	药理学相加/协同作用导致。
地高辛	地高辛的血药浓度可能会升高,发生地高辛中毒症状(恶心/呕吐、头痛、视觉异常、心律失常等)的情况下,根据症状采取适当处置措施,比如,调节地高辛的剂量或者中止本品给药。	发生机制尚未完全明确,但可能是地高辛的肾(以及胃外)清除率降低而导致。
西咪替丁	本品的血药浓度可能会升高,进而作用可能会被增强。密切观察患者状态,发现血压过度降低或者心动过速等症状的情况下,采取适当处置措施,比如,减少本品的给药量或者中止本品给药。	可能是以下原因导致,即西咪替丁降低肝血流量,抑制本品在肝微粒体中的酶代谢,而另一方面,西咪替丁降低胃酸水平,增加本品吸收。

药物名称等	临床症状/处置措施	机理
地尔硫卓	本品的血药浓度可能会升高,进而作用可能会被增强。密切观察患者状态,发现血压过度降低等症状的情况下,采取适当处置措施,比如,减少本品的给药量或者中止地尔硫卓给药等。	详细的发生机制尚不明确,但可能是地尔硫卓抑制本品的肝代谢(细胞色素P-450酶系统)反应,进而降低清除率导致。
三唑类 抗真菌药物 伊曲康唑、 氟康唑等	本品的血药浓度可能会升高,进而作用可能会被增强。密切观察患者状态,发现血压过度降低等症的情况下,采取适当处置措施,比如,减少本品的给药量或者中止三唑类抗真菌药物给药等。	详细的发生机制尚不明确,但可能是三唑类抗真菌药物抑制本品的肝代谢(细胞色素P-450酶系统)反应,进而降低清除率导致。
利福平、苯妥英 卡马西平	有时无法获得本品的有效血药浓度,作用会减弱。密切观察患者状态,发现血压升高或者心绞痛发作加重等症的情况下,采取适当处置措施,比如,调整他克莫司的剂量或者中止本品给药等。	可能是利福平、苯妥英、卡马西平诱导的肝药代谢酶(细胞色素P-450)促进本品代谢,进而使得清除率升高而导致。
他克莫司	他克莫司的血药浓度可能会升高,密切观察患者状态,发现肝功能损伤等症的情况下,采取适当处置措施,比如,调整他克莫司的剂量或者中止本品给药等。	详细的发生机制尚不明确,但可能是本品抑制他克莫司的肝代谢(细胞色素P-450酶系统)反应,进而降低清除率导致。
环孢素	有报道称很容易出现牙龈肥厚症状。密切观察患者状态,发现牙龈肥厚症状的情况下,采取适当处置措施,比如,中止本品或者环孢素给药等。	详细发生机制尚不明确,但可能是两种药物的相加作用导致。
HIV蛋白酶抑制剂 沙喹那韦、利 托那韦等	预测本品的AUC会升高,密切观察患者状态,发现血压过度降低等症的情况下,采取适当处置措施,比如,减少本品的给药量等。	详细发生机制不明确,但本品与这些药物的肝代谢酶相同
奎奴普汀/达福 普汀	本品的血药浓度可能会升高,进而作用可能会被增强。密切观察患者状态,发现血压过度降低等症的情况下,采取适当处置措施,比如,减少本品的给药量等。	奎奴普汀/达福普汀抑制CYP3A4,降低本品清除率而导致。
硫酸镁水合物 (注射剂)	有时会发生产血压过度降低或神经肌肉传导阻滞增强。[参见【孕妇及哺乳期妇女用药】项]	可能是合用导致降压作用或神经肌肉传导阻滞作用增强。
葡萄柚汁	本品的血药浓度可能会升高,进而作用可能会被增强。密切观察患者状态,发现血压过度降低等症的情况下,采取适当处置措施,比如,减少本品的给药量等。另外,注意不得与葡萄柚汁同时服用。	可能是葡萄柚汁所含成份抑制本品的肝代谢(细胞色素P-450酶系统)反应,进而降低本品清除率导致。
与蛋白结合率高的 药物如双香豆 素、洋地黄苷类、 苯妥英钠、奎尼 丁、奎宁、华法林等	与本品同用后,这些药物的游离浓度可能会发生改变。密切观察患者状态,采取适当的处置措施,比如,减少本品的给药量等。	合用后药物蛋白结合率发生变化。
硝酸酯类	治疗心绞痛作用增强。密切观察患者状态,采取适当的处置措施,比如,减少本品的给药量等。	

#### 【药物过量】

- 1.体征与症状:与药物过量相关的信息不足,但引起的主要临床症状可能是过度血压降低等。另外,存在严重肝功能损伤时,症状可能会延迟。
- 2.处理:对于本品的急性中毒,通常采用洗胃或者催吐、给予泻药以及活性炭等的初期治疗。检测心电图或呼吸功能等,同时抬起患者下肢。
- 3.另外,视情况采取输液、静注钙剂、给予升压药等积极地支持/对症疗法。需说明的是,由于本品的蛋白结合率较高,强制利尿、血液透析等措施对于去除本品而言,几乎没有用处。

#### 【药物毒理】

硝苯地平抑制与肌肉兴奋收缩耦联有关的物质Ca<sup>2+</sup>进入血管平滑肌细胞以及心肌细胞,扩张冠状动脉同时减少总外周血管阻力,发挥抗高血压作用与改善心肌供血平衡作用。  
• 通过扩张全身小动脉来减少总外周血管阻力,发挥稳定且持续的降压作用。另外,减轻左心室后负荷改善心功能。  
• 持续性扩张冠状动脉血管,增强冠状动脉循环,同时促进良好侧枝循环的形成,另外,通过抑制冠状动脉痉挛,增强对心肌缺血部位的氧供。

- 通过抑制ATP、TP等高能磷酸化合物的消耗,改善心脏的能量平衡,提高对低氧状态下的耐性。
- 抑制血管平滑肌细胞内Ca<sup>2+</sup>超负荷导致Ca<sup>2+</sup>在动脉壁沉着和动脉粥样硬化,以及抑制持续性高血压引起的血管病变的进展。

- 1.对血压的作用  
• 对1例原发性高血压以及肾性高血压患者,每天2次每次口服给药20mg,单独或者在既往治疗药物基础上追加给药9~23个月的情况下,收缩压以及舒张压的平均值,在给药后第2周时从给药前的173.6/107.5mmHg明显降低到145.3/88.3 mmHg。第4周时明显降低到127.4/82.0 mmHg,以后长期维持良好血压状态。  
• 对21例高血压患者每天2次每次口服给药20mg的情况下,从1天8次的血压测量值的标准差和血压日内差异来看,给药未导致血压日内变化幅度出现显著差异,每天的血压日内变化也不存在较大差异。
- 2.对心脏和全身血流动力学的作用  
• 对麻醉开胸犬静脉给药5 $\mu$ g/kg的试验中,给药3分钟后可见平均血压明显降低、伴左室最大射血速度升高的心输出量增加和总外周血管阻力减小。左心室外部工作以及心率无变化,另外,未见对容量血管的明显影响。
- 3.对冠状动脉循环的作用  
• 对麻醉开胸犬静脉给药的试验中,增加冠状动脉血流总量的有效量为1~5 $\mu$ g/kg,给药量为3 $\mu$ g/kg时冠状动脉血流总量最大,可增加100%。另外,经口给药300  $\mu$ g/kg的情况下,冠状动脉血流总量从给药10分钟后开始增加,作用持续2小时以上。  
• 对健康成年犬按照每天60mg剂量预给口服给药4~5个月的试验中,结扎冠状动脉左前降支1周后的离体心脏的冠状动脉造影显示,冠状动脉吻合口数、口径大小方面均有明显改变。
- 4.对心肌能量代谢以及酶消耗量的作用  
• 对麻醉开胸犬静脉给药1、3、10  $\mu$ g/kg的试验中,心率几乎无变化,平均动脉压分别降低10%、20%、31%,同时心肌酶消耗量减少8%、20%、30%。  
• 对家兔按照2mg/kg的剂量每天2次皮下给药4~5天后的离体心脏中,左冠状动脉结扎导致缺血90分钟以及缺血后30分钟内的再灌注时出现的氧化磷酸化能力降低受到抑制,以及心肌细胞线粒体内Ca含量增加受到抑制。另外,同时心肌细胞内的高能磷酸化合物(ATP、CP)得到保持。
- 5.对血管平滑肌的作用  
• 对自发性高血压大鼠(出生后4周龄)每天50~150 $\mu$ g/kg口服给药5个月的试验中,主动脉以及肠系膜动脉壁的Ca异常蓄积(Monckeberg型动脉硬化症)明显受到抑制。  
• 对Dahl食盐敏感性高血压大鼠负荷8% NaCl,并经口给药硝苯地平300ppm 6周的试验中,给药抑制心脏肥大以及心脏、肾脏、肠系膜的动脉中内膜增厚和纤维素性环状坏死的发生,同时进行修复。
- 6.其他作用  
• 血小板  
对麻醉犬持续每分钟静脉给药4  $\mu$ g/kg的试验中,两侧动脉中插入的聚四氟乙烯人工血管中的<sup>111</sup>In标记自体血小板,积以及血小板沉积总数明显降低。  
• 房室传导  
对麻醉开胸犬从100%增加冠状动脉血流总量的剂量3 $\mu$ g/kg开始增量至10 $\mu$ g/kg静脉给药的试验中,原位心脏房室传导未受到抑制,相反可见轻度促进。增量至不超过30 $\mu$ g/kg时,房室传导时间和房室传导系统的功能不应期均有所延长,分别为最多延长了20毫秒,未引起任何不利影响。

#### 【药代动力学】

硝苯地平口服胃肠道吸收良好,达到90%左右。蛋白结合率为90%。口服30分钟血药浓度达高峰。经肝代谢,产生无活性的代谢产物,80%经肾排出,20%随粪便排出。

#### 【贮藏】

避光,密封保存。

#### 【包装】

聚羧乙烯/聚丙烯二氯乙烷固体药用复合硬片和药品包装用铝箔, 14片 $\times$ 1板/盒、14片 $\times$ 3板/盒、28片 $\times$ 1板/盒、28片 $\times$ 2板/盒;  
口服固体药用高密度聚乙烯,30片/瓶;口服固体药用聚酯瓶,30片/瓶;聚酰胺/铝/聚羧乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药品包装用铝箔,14片 $\times$ 2板/盒、14片 $\times$ 3板/盒。

#### 【有效期】

- 1.聚羧乙烯/聚丙烯二氯乙烷固体药用复合硬片和药品包装用铝箔,口服固体药用高密度聚乙烯:36个月
- 2.口服固体药用聚酯瓶,聚酰胺/铝/聚羧乙烯冷冲压成型固体药用复合硬片和药品包装用铝箔:24个月

#### 【执行标准】

国家药品监督管理局标准YBH05302021

#### 【批准文号】

国药准字H10910052

#### 【药品上市许可持有人】

名称: 青岛黄海制药有限责任公司  
注册地址: 青岛市崂山区科苑经四路17号  
邮政编码: 266101  
电话号码: 4007089177 0532-88704020  
传真号码: 0532-88704120 88704300  
网址: www.nifuda.cn  
www.qdhuanghai.com

#### 【生产企业】

企业名称: 青岛黄海制药有限责任公司  
生产地址: 青岛市崂山区科苑经四路17号  
邮政编码: 266101  
电话号码: 4007089177 0532-88704020  
传真号码: 0532-88704120 88704300  
网址: www.nifuda.cn  
www.qdhuanghai.com