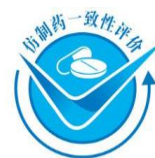


核准日期：2022 年 03 月 08 日

修改日期：2022 年 04 月 13 日

2022 年 11 月 23 日

2025 年 04 月 03 日



## 非洛地平缓释片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

### 【药品名称】

通用名称：非洛地平缓释片

英文名称：Felodipine Sustained Release Tablets

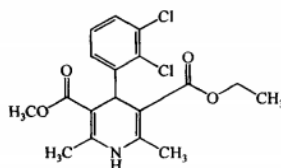
汉语拼音：Feiluodiping Huanshipian

### 【成份】

本品主要成份为非洛地平。

化学名称：(±)-2,6-二甲基-4-(2,3-二氯苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸甲酯乙酯

化学结构式：



分子式：C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>4</sub>

分子量：384.25

### 【性状】

本品为薄膜衣片，除去薄膜衣后显白色或类白色。

### 【适应症】

高血压、稳定性心绞痛。

### 【规格】

5mg

### 【用法用量】

口服，剂量应个体化。服药应在早晨，用水吞服，药片不能掰、压或嚼碎。

#### 1、治疗高血压：

建议以 5 毫克一日一次作为开始治疗剂量，常用维持剂量为 5 或 10 毫克，一日一次。可根据患者反应将剂量减少或增加，或加用其它降压药。剂量调整间隔一般不少于 2 周。对某些患者，如老年患者和肝功能损害的患者，2.5mg 一日一次可能已足够。剂量超过 10mg 一日一次通常不需要。

## 2、治疗心绞痛：

建议以 5 毫克一日一次作为开始治疗剂量，常用维持剂量为 5 或 10 毫克，一日一次。  
肾功能损害：肾功能损害不影响非洛地平的血药浓度。不需要调整剂量。严重肾功能损害的患者使用本品应慎重。

### 【不良反应】

本品最常见的不良反应是轻微至中度的踝部水肿，该反应由外周血管扩张引起，与剂量相关。来自临床试验的经验显示，2%的患者由于踝部水肿而中断治疗。在开始治疗或增加剂量时，可能会发生面部潮红、头痛、心悸、头晕和疲劳。这些反应常常是短暂的。偶尔有意识错乱和睡眠障碍的病例报告，但与非洛地平的联系尚未明确建立。还有报道发现伴有牙龈炎或牙周炎的患者，用药后可能会引起牙龈肿大，但可以通过牙科保健加以避免或逆转。

高血糖是本类药物的不良反应，但在非洛地平仅有零星个案报告。

频率/器官	常见 (≥1%， <10%)	不常见 (≥0.1%， <1%)	罕见 ( ≥ 0.01% ， < 0.1%)	非常罕见 (<0.01%)
全身		疲乏		发热
循环系统	潮红伴热感，踝部水肿.	心悸 心动 过速		早博，低血压伴心动过速，在敏感个体可加剧心绞痛；白细胞碎裂性血管炎
内分泌				高血糖
胃肠道		恶心、 腹痛	呕吐	牙龈增生、 牙龈炎
皮肤		皮疹， 瘙痒	荨麻疹	光敏反应，血管性水肿伴有嘴唇或舌头肿胀
免疫学反应				过敏反应
肝				肝酶升高
骨骼肌			关节痛，肌痛	
神经系统	头痛	感觉异常， 头晕	继发于低血压的晕厥	
精神病学			阳痿/性功能障 碍	
泌尿生殖系统				尿频

### 【禁忌】

失代偿性心衰、急性心肌梗死、妊娠妇女、不稳定性心绞痛患者，对非洛地平及本品中任一成份过敏者。

### 【注意事项】

主动脉瓣狭窄、肝脏损害、严重肾功能损害（GFR<30ml/min），急性心肌梗死后心衰慎用。

非洛地平缓释片含有乳糖。有以下罕见遗传疾病的患者应禁忌使用：半乳糖不耐受

症，乳糖酶缺乏症，葡萄糖-半乳糖吸收不良。

同时服用 CYP 3A4 诱导剂可剧烈降低非洛地平血药水平，有导致非洛地平作用缺失的危险。这种联合用药应避免。

同时服用可能抑制 CYP 3A4 的药物可导致非洛地平血药水平明显升高，这种联合用药应避免。

同时摄入葡萄柚汁可致非洛地平血药水平明显升高。这种联合用药应避免。

与其它血管扩张剂相似，非洛地平在极少数患者中可能会引起显著的低血压，这在易感个体可能会引起心肌缺血，低血压患者慎用。

临床试验表明，剂量超过一日 10mg 可增加降压作用，但同时增加周围性水肿和其它血管扩张不良事件的发生率。

肝功能损害的患者，非洛地平的血浆清除率下降，血药浓度会升高，因此建议起始剂量用 2.5mg，一天一次。这些患者在调整剂量时应注意监测血压。

肾功能不全患者一般不需要调整建议剂量。

准备怀孕的妇女应停止使用。

本品应空腹口服或食用少量清淡饮食，应整片吞服，勿咬碎或咀嚼。保持良好的口腔卫生可减少牙龈增生的发生率和严重性。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

##### 妊娠

目前缺乏妊娠期妇女使用非洛地平的相关资料。鉴于在动物研究中观察到致畸性，妊娠期妇女不可使用非洛地平。在推荐使用非洛地平时，一定要排除妊娠的可能性。钙拮抗剂可抑制子宫的假性宫缩，但没有确切的证据表明非洛地平能延迟足月妊娠的生产。由于外周血管扩张导致的血流再分布，存在发生低血压母亲胎儿缺氧和子宫低灌注的危险。

##### 哺乳期

非洛地平可分泌进入乳汁。如果母亲使用治疗剂量的非洛地平，仅极少量会通过乳汁转至儿童。尚无足够的哺乳期妇女接受非洛地平治疗的经验来评估其对婴儿的危险。因此，哺乳期禁用非洛地平。如果认为继续使用非洛地平治疗的医学利益大于风险，应考虑停止哺乳。

#### 【儿童用药】

儿童使用本品的经验有限。

#### 【老年用药】

老年患者 2.5mg 一日一次可能已足够。剂量超过 10mg 一日一次通常不需要。65 岁以上的患者，非洛地平的血浆清除率下降，血药浓度会升高，因此建议起始剂量用 2.5mg，一日一次。这些患者在调整剂量时应注意监测血压。

#### 【药物相互作用】

非洛地平是 CYP3A4 的底物。抑制或诱导 CYP3A4 的药物对非洛地平血药浓度会产生

明显影响。

**细胞色素 P450 诱导剂：**通过诱导 P450 而增加非洛地平代谢的药物，如卡马西平、苯妥英、苯巴比妥、利福平和圣约翰草（*hypericum perforatum*），当本品与卡马西平、苯妥英、苯巴比妥合用时，非洛地平的 AUC 降低 93%， $C_{max}$  降低 82%。与 CYP3A4 诱导剂的合用应避免。

**细胞色素 P450 抑制剂：**强的 CYP3A4 药物，如吡咯类抗真菌药（伊曲康唑、酮康唑），大环内酯类抗生素（红霉素）和 HIV 蛋白酶抑制剂。合用伊曲康唑可使非洛地平  $C_{max}$  增加 6 倍，AUC 增加 6 倍。合用红霉素导致非洛地平  $C_{max}$  和 AUC 升高约 2.5 倍。与强的 CYP3A4 抑制剂的合用应避免。

**葡萄柚汁抑制 CYP3A4：**同时服用非洛地平和葡萄柚汁导致  $C_{max}$  和 AUC 升高约 2 倍。这种合用应避免。

**他克莫司：**非洛地平可能使他克莫司血药浓度升高。两药合用时，应检测他克莫司的血清药物浓度，可能需要调整他克莫司的剂量。

**环孢素：**同时服用环孢素和非洛地平可使非洛地平的药浓度增加 150%，AUC 增加 60%。但是，非洛地平对环孢素的药代动力学的影响有限。

**西咪替丁：**西咪替丁与非洛地平合用使非洛地平的  $C_{max}$  和 AUC 增加约 55%。

#### 【药物过量】

**毒性：**10mg 给予 2 岁儿童可引起轻度中毒，150~200mg 给予 17 岁以及 250mg 给予成人导致轻至中度中毒。与其它同类药物相比，非洛地平对外周血管的作用可能比对心脏的作用更显著。

**症状：**本缓释片的中毒症状可能延迟 12~16 小时出现，严重症状可能在数天后出现。循环系统作用的危险最大：心动过缓（有时心动过速）、房室传导阻滞 I-III，房室传导分离、VES、心室颤动、心脏停搏（*asystole*），头晕、头痛、意识损害（*impaired consciousness*）、昏迷、痉挛，呼吸困难、肺水肿（非心性）和呼吸暂停，可能的 ARDS（成人呼吸窘迫综合症），酸中毒、低钾血症、高血糖、潜在的低钙血症、潮红、体温降低、恶心和呕吐。

**处理：**有指征时使用活性炭、洗胃，某些病例也可在后期使用（缓释片能够凝集）。注意：（由于存在迷走神经刺激的危险）洗胃前必须给阿托品（成人 0.25~0.5mg iv，儿童 10~20 $\mu$ g/kg），ECG 监测，指征明显时使用呼吸机，纠正酸碱和电解质状态。心动过缓和房室传导阻滞：成人给阿托品 0.5~1.0mg iv（儿童 20~50 $\mu$ g/kg），可以重复给予，或先给异丙肾上腺素 0.05~0.1 $\mu$ g/kg/min，严重者早期使用起搏器。低血压：开始时成人静脉推注葡乳醛酸钙（9mg Ca/ml）20（~30）ml 5 分钟（儿童给 3~5mg Ca/kg），如果需要可以重复给予或静脉滴注。需要时可给予肾上腺素或多巴胺。严重者可使用胰高血糖素。对于循环骤停，可在数小时内努力尝试复苏。对痉挛的患者，应给予地西洋。给予其它对症治疗。

#### 【药理毒理】

## 1. 药理

本品为二氢吡啶类钙通道拮抗剂（钙通道阻滞剂），其作用是可逆性竞争二氢吡啶结合位点，阻断血管平滑肌和人工培养的兔心房细胞的电压依赖性  $\text{Ca}^{2+}$  电流，并阻断  $\text{K}^{+}$  诱导的鼠门静脉挛缩。

体外研究表明，非洛地平对血管平滑肌选择性抑制作用弱于对心肌作用；在体外可检测到负性肌力作用，但是在整体动物中未观察到此作用。

本品可使外周血管阻力下降而致血压降低，该药理作用与用药剂量相关，并有伴随反射性心率增加。在动物和人体内观察到本品对外周血管阻力的降低作用而致轻度利尿作用。

本品的降压作用呈剂量依赖性，与血药浓度呈正相关。在第一周用药时可有反射性心率增加，但该作用随时间而减少。长期给药心率可能增加 5~10 次/分钟， $\beta$ -阻滞剂可对抗此作用。本品单用或与  $\beta$ -阻滞剂合用时不影响心电图的 P-R 间期。临床研究和电生理研究显示，非洛地平单用或与  $\beta$ -阻滞剂合用对心脏传导（P-R、P-Q 和 H-V 间期）没有显著影响。

在对没有左心室功能不全的高血压患者的临床试验中，未发现明确的负性肌力作用。

本品可降低肾血管阻力而不影响肾小球滤过。在第一周用药时可见轻度利尿、尿钠增多和尿钾增多作用，短期和长期治疗不影响电解质。

在对高血压患者的临床试验中发现本品可增加血浆去甲肾上腺素水平。

抗心绞痛作用：非洛地平通过扩张冠脉血管起作用，也可改善心脏的灌注和供氧。通过降低外周动脉阻力（降低后负荷）减少心脏工作负荷，这可降低心肌的氧需求。非洛地平可缓解冠脉痉挛。

对稳定性劳累诱发的心绞痛患者，非洛地平可改善运动耐量并减少心绞痛发作。

在治疗的初期，心率短暂地反射性加快，非洛地平合并  $\beta$  受体阻滞剂可消除该作用。作用起效时间为 2 小时，作用持续 24 小时。

非洛地平可与  $\beta$  受体阻滞剂合用或作为单一疗法治疗心绞痛。

## 2. 毒理

### 致癌实验

在为期两年的致癌实验研究中，雄性大鼠分别每日给药非洛地平 7.7、23.1 或 69.3mg/kg，观察到良性间质细胞瘤（Leydig 细胞瘤）的发生率随剂量增加而增加，但是在小鼠给药一日 138.6mg/kg（最大建议人用剂量的 28 倍）的类似研究中未发现此现象。在前面对大鼠两年研究所使用的剂量下，非洛地平降低大鼠睾酮水平，同时相应增加血清黄体化激素。Leydig 细胞瘤的形成可能是这些激素的继发性作用，但是在人体内尚未发现。

在相同的大鼠研究中，与对照组相比，在所有剂量组的雄性和雌性大鼠的食管凹槽中均发现病灶鳞状细胞增生的发生率随剂量增加而增加。在大鼠未发现其他药物相关的食管或胃肠道病理变化。

小鼠给药非洛地平一日 138.6mg/kg（最大建议人用剂量的 28 倍），雄性小鼠 80 周后和雌性小鼠 99 周后均未发现致癌作用。

### 致突变实验

非洛地平在体外 Ames 微生物致突变试验和小鼠的淋巴瘤正向突变检测中未显示任何致突变活性。口服剂量 2500mg/kg（最大建议人用剂量的 506 倍）的体内小鼠微核试验或体外人淋巴细胞染色体畸变试验中未发现致畸变作用。

### 生殖毒性实验

在雄性大鼠和雌性大鼠给药非洛地平一日 3.8、9.6 或 26.9mg/kg 的生殖试验中未见该药对生殖能力有明显作用。

怀孕家兔给药非洛地平一日 0.46、1.2、2.3 和 4.6mg/kg（最大建议人用剂量的 0.4~4 倍）的畸形影响研究显示，在胎兔中发现指（趾）异常现象，包括末端指（趾）骨的骨化大小和程度减少。这些改变的发生频率和严重性与给药剂量相关，甚至在最低剂量下也有发生。在给药大鼠中未发现类似的胎鼠异常现象。

在对恒河猴的畸胎学研究中未发现末端指（趾）骨的大小减少，但是约有 40% 的胎猴出现末端指（趾）骨异位。

大鼠给药非洛地平一日 9.6mg/kg（最大建议人用剂量的 4 倍）以上的研究发现，产程延长，胚胎和新生鼠死亡的频率增加。

在怀孕家兔给药非洛地平大于或等于一日 1.2mg/kg（相当于最大建议人用剂量）的试验中发现，家兔乳腺显著增大，超过正常怀孕家兔的乳腺增大。

### 毒性实验

雄性和雌性小鼠分别口服 240mg/kg 和 264mg/kg 非洛地平，雄性和雌性大鼠分别口服 2390mg/kg 和 2250mg/kg 非洛地平，都可引起死亡。

### 【药代动力学】

本品口服吸收完全并经历广泛首过代谢，生物利用度约为 20%。血药浓度达峰时间出现在服药后 2.5~5 小时。血药浓度峰值和药时曲线下面积(AUC)在 20mg 范围内随剂量线性增加。非洛地平的血浆蛋白结合率约 99%。

年轻、健康受试者口服 10mg 非洛地平后，平均峰谷稳态血药浓度分别为 7nmol/L 和 2nmol/L。高血压患者（平均年龄 64 岁）口服 20mg 非洛地平后的平均峰谷稳态血药浓度分别为 23nmol/L 和 7nmol/L。由于非洛地平的半数有效浓度为 4~6nmol/L，所以根据不同患者，口服 5~10mg 非洛地平或口服 20mg 非洛地平，均可期望达到 24 小时降压效应。非洛地平在年轻、健康受试者体内的全身血浆清除率约为 1.2L/min，表观分布容积约为 10L/kg。

非洛地平的药浓度随年龄增加，老年高血压患者（平均年龄 74 岁）的平均清除率仅为年轻人（平均年龄 26 岁）的 45%，稳态时年轻患者的 AUC 只为老年人的 39%。

本品的生物利用度受饮食影响。当给予高脂餐或碳水化合物饮食时， $C_{max}$  增加 60%，AUC 未见改变。少量清淡饮食（桔子汁、烤面包和谷类食物）不影响非洛地平的药动学特征。在饮用葡萄柚果汁时，非洛地平的生物利用度大约增加 2 倍。未见桔子汁改变非洛地平

的动力学行为。

高血压患者服用非洛地平后，稳态时的平均血药浓度峰值比单剂量给药高 20%。降压作用与非洛地平的血药浓度相关。

本品在肝功能不全患者体内的清除率为正常年轻受试者的 60%。肾功能不全不改变非洛地平的血药浓度曲线，但是由于尿排泄量下降，所以血浆中的代谢物（无活性）浓度增高。

动物试验表明非洛地平可透过血-脑脊液屏障和胎盘屏障。

**【贮藏】** 25℃ 以下保存。

**【包装】** 铝塑包装：10 片/板/盒、10 片/板×2 板/盒、10 片/板×3 板/盒；14 片/板/盒、14 片/板×2 板/盒；15 片/板/盒、15 片/板×2 板/盒、15 片/板×3 板/盒、15 片/板×4 板/盒。

**【有效期】** 36 个月

**【执行标准】** 国家药品监督管理局药品注册标准 YBH01012022

**【批准文号】** 国药准字 H20223110

**【药品上市许可持有人】**

企业名称：北京四环科宝制药股份有限公司

注册地址：北京市丰台区科技园区海鹰路 11 号[园区]

邮政编码：100070

电话号码：010-63786796（药品安全咨询电话）

010-63786797（药品服务咨询电话）

网 址：[www.shkb.com.cn](http://www.shkb.com.cn)

**【生产企业】**

企业名称：安徽四环科宝制药有限公司

生产地址：安徽省阜阳市太和县经济开发区祥和路甲 1 号

邮政编码：236600

电话号码：0558-8585662

传真号码：0558-8583922

**【生产企业】**

企业名称：北京四环科宝制药股份有限公司

生产地址：北京市大兴区中关村科技园区大兴生物医药基地祥瑞街 5 号

邮政编码：102629

电话号码：010-63786796（药品安全咨询电话）

010-63786797（药品服务咨询电话）

传真号码：010-63786798