

喜革脈[®] 錠 5公絲

喜革脈[®] 錠 2.5公絲

SIGMART[®] Tablets 5mg 2.5mg

〈Nicorandil製劑〉

商 品 名	喜革脈 [®] 錠 (SIGMART [®] Tablets)	
	5mg	2.5mg
衛署藥輸字號	第020991號	第020992號
類 別	本藥須由醫師處方使用	
貯 存 方 法	儲存於攝氏25°C以下	
使 用 期 限	請在外包裝標示之使用期限內使用	



【禁忌症】

對於服用PDE 5 (phosphodiesterase type 5)抑制劑以治療勃起障礙之患者(sildenafil citrate “Viagra[®]威而鋼”或vardenafil hydrochloride trihydrate “Levitra[®]樂威壯”或tadalafil “CIALIS[®]犀利士膜衣錠”)或服用GC (guanylate cyclase)激活劑(riociguat)之患者，請勿併用Sigmart[®] (請參照警語及注意事項：「3.藥物相互作用」之項)。

【組成・性狀】

商 品 名	SIGMART [®] 錠 2.5mg	SIGMART [®] 錠 5mg
成分・含量 (每1錠中)	Nicorandil 2.5mg	Nicorandil 5mg
添 加 物	Carboxymethylcellulose Calcium, Corn Starch, Calcium stearate, Stearyl alcohol, D-mannitol	
顏色・劑型	白色錠劑	白色錠劑(有分割線)
外 觀	正面 反面 側面	正面 反面 側面
大 小	φ=5 mm	φ=5 mm
厚 度	2 mm	2 mm
中 外 編 號	C-21F	C-21F·5
總 重 量	約50 mg	約50 mg

【效能・效果】

○狹心症

【用法・用量】 (本藥須由醫師處方使用)

通常成人一日的Nicorandil量為15 mg，分3次經口服用，不過根據症狀輕重可適宜增減。

【警語及注意事項】

1. 謹慎給藥(對下列患者請謹慎地用藥)

- (1) 嚴重肝障礙者[本劑投藥中有可能出現肝功能檢查的異常。]
- (2) 青光眼患者[有可能導致眼內壓上昇。]
- (3) 高齡患者(請參照「5.高齡患者的用藥」之項)
- (4) 因缺乏臨床資料數據，本品應謹慎使用於患有NYHA III或IV之心臟衰竭病人

2. 重要的基本注意事項

- (1) 本錠劑在服用初期，具有和其他硝酸鹽、亞硝酸鹽類藥物同樣的血管擴張作用，有可能導致搏動性的頭痛，此時可減少劑量或停止使用。
- (2) 因為與PDE 5抑制劑(sildenafil citrate “Viagra[®]威而鋼”或vardenafil hydrochloride trihydrate “Levitra[®]樂威壯”或tadalafil “Cialis[®]犀利士膜衣錠”)或GC激活劑(riociguat)併用時，會加強本劑的降壓效果，而使血壓過度下降，所以在投與本劑前須充分確認沒有服用PDE 5抑制劑或GC激活劑(riociguat)。此外，於本劑投與期間及投與後，須充分注意避免服用PDE 5抑制劑或GC激活劑(riociguat)。
- (3) 本產品可能會引起低血壓的風險。如果本產品與抗高血壓藥物或具有降血壓作用的其他藥物(如血管擴張劑，三環類抗抑鬱藥，酒精)同時使用，可能會加強降低血壓的作用並導致患者血壓過低。如果本產品與抗高血壓藥物或其他具有降血壓作用的藥物配合使用，應注意病人相關不良反應之發生。
- (4) 本產品不建議使用於休克(包含心因性休克)、嚴重低血壓，低填充壓力(filling pressure)或心臟代償失調(cardiac decompensation)之左心室功能不全、低血容和急性肺水腫患者。
- (5) 本產品應謹慎使用於G6PD (glucose 6 phosphate dehydrogenase)缺乏者。本產品透過有機硝酸鹽(nitrate)部分作用。有機硝酸鹽代謝可能導致亞硝酸鹽(nitrite)的形成，進而可能會使G6PD缺乏症患者發生高鐵血紅蛋白血症(methemoglobinemia)。

3. 藥物相互作用

併用禁忌(請勿與下列藥物併用)

藥物名稱	臨床症狀 處理方法	機理・危險因子
具PDE5抑制作用之藥品： Sildenafil citrate (Viagra [®] , Revatio [®])、 Vardenafil hydrochloride trihydrate (Levitra [®])、 Tadalafil (CIALIS [®])	經由併用會有增強降壓的效果。	本劑可促進cGMP的產生，而PDE 5抑制劑會抑制cGMP的分解；有鑑於此，當本劑與PDE 5抑制劑併用時，因為cGMP的產生增加而加強了本劑的降壓效果。

藥物名稱	臨床症狀 處理方法	機理・危險因子
具GC激活作用之藥品： Riociguat (ADEMPAS [®])	經由併用會有增強降壓的效果。	本劑與GC激活劑均可促進cGMP的產生；有鑑於此，當本劑與GC激活劑併用時，因為cGMP的產生增加而加強了本劑的降壓效果。

4. 副作用

在總病例數14,323例中，有661例(4.61%)、817件副作用的發生(其中包括臨床檢查值的異常)。主要的副作用為頭痛515件(3.60%)、其他尚有噁心、嘔吐63件(0.44%)、眩暈21件(0.15%)、顏面潮紅20件(0.14%)、和倦怠(感) 17件(0.12%)(截至目前日本的再審查期間的結果)。

(1) 重大副作用

- 1) **肝功能障礙、黃疸**(發病率不明)：因伴隨AST (GOT)、ALT (GPT)、γ-GTP等的上昇，而出現肝功能障礙、黃疸的症狀時，須充分觀察，若發生有異常的狀況，應停止投藥並採取適當的措施。
- 2) **血小板減少**(發病率不明[※])：有出現血小板減少的情形時，若發生異常的狀況，應立刻停止投藥並採取適當的措施。
- 3) **口內潰瘍、舌潰瘍、肛門潰瘍及消化道潰瘍**(發病率不明[※])：有出現口內潰瘍、舌潰瘍、肛門及消化道潰瘍的異常情形時，應立刻停止投藥並採取適當的措施。

(2) 其他副作用

一旦發覺有下記所述之副作用出現時，請採取減量或停藥等適當的處置措施。

	≥3% 或發病率不明	3%> ≥0.1	<0.1%
循 環 系		心悸、顏面潮紅	全身倦怠感、不舒服、胸痛、下肢浮腫、頭昏等
精神神經系	頭痛 ^{※2}	眩暈	耳鳴、失眠、思睡、舌頭麻木、肩膀酸痛等
過 敏 症 ^{※1}		發疹等	
消 化 器	口腔炎 [※]	噁心、嘔吐、食慾不振	腹瀉、便秘、消化不良、胃部不舒服、胃痛、腹部膨脹、口角炎、口渴等
肝 臟			膽紅素上昇、GOT値上昇、GPT値上昇、Al-P値上昇等
血 液	血小板減少 [※]		
眼	角膜潰瘍 ^{※3}		複視
生 殖 器	性器潰瘍 ^{※3}		

皮膚	皮膚潰瘍※3		
其他	血鉀升高※4		頸部痛

※發病率不明(含自主性通報ADRs案件)

※1: 如有發現過敏症的副作用時請停止用藥

※2: 請參照「2.重要的基本注意事項(1)」之項

※3: 海外已觀察到之副作用

※4: 曾有極少數服用本產品後發生嚴重高血鉀之案例報導。本產品應謹慎使用於服用其他增加血鉀濃度藥品之病患, 尤其是中度至重度腎功能不全者。

5. 高齡患者的用藥

一般高齡患者因生理機能較弱易出現副作用, 在服用本藥時請從少量開始, 並慎重用藥。

6. 對孕婦的用藥

對孕婦用藥的安全性尚未得以證實, 故對孕婦及有可能懷孕的婦女請勿使用。

7. 對小孩的用藥

對小孩用藥的安全性並未確立。

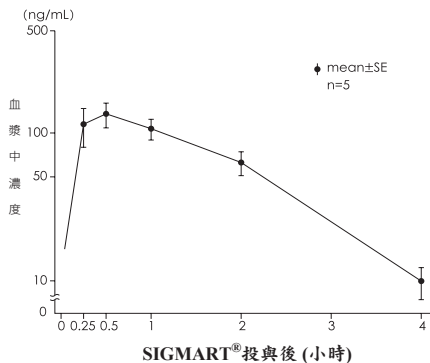
8. 使用時的注意事項

交付藥物時: 關於PTP包裝的藥物, 請指導患者避免將藥物放置於潮濕處, 應放置於陰涼處, 並且需由PTP片取出服用。〔曾有因誤服PTP片, 而讓PTP的尖銳角邊刺傷食道黏膜, 進而引起穿孔, 併發縱膈炎等嚴重併發症的報告。〕

【體內藥物動態】

1. 血中濃度

健康成年男人5例一次口服SIGMART® 5mg錠劑2顆(10mg Nicorandil), Nicorandil在體內的藥物動態如圖所示¹⁾。



	AUC ₀₋₄ (hr·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
平均	262.5±43.1	152.3±29.2	0.55±0.12	0.75

(注意)一次投與本劑10mg不是承認用量。

2. 代謝和排泄

對4位健康成年男人, 一次給予口服錠劑〔D〕-Nicorandil 20mg後〔Nicorandil的重氫標識體(同位素) 20mg〕, 探測藥物在體內的代謝和排泄的情況, 結果顯示Nicorandil主要經由denitration代謝為N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide。此種代謝產物在服用藥物0.5小時便已經在血漿中出現, 2小時後達到最高血中濃度, 並在8小時左右幾乎完全自血漿中排除。服用Nicorandil 24小時後, 從蓄積尿液排泄物中測知, 藥物以原型排出者, 僅佔投與量的0.7~1.2%, 而代謝產物為N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide佔6.8~17.3%²⁾。

(注意)單次投與本劑20mg不是承認用量。

3. 血清蛋白結合率

用人體血清做in vitro試驗, 得知Nicorandil的血清蛋白結合率為34.2~41.5% (以Nicorandil濃度1~100 µg/ml做試驗)³⁾。

【臨床成效】

- 以各種心絞痛病例為對象, 採用兩種雙盲試驗比較試驗的結果, 証實了Sigmart®的有效性^{4,5)}。
- 以各種心絞痛病例為對象之臨床試驗(有21篇報導)結果顯示, 本劑的有效率如下。

各類病症	有效率(有效以上)
總計	72.2% (369/511)
勞作型心絞痛	69.8% (185/265)
勞作兼安靜型心絞痛	69.1% (96/139)
安靜型心絞痛	94.3% (50/53)
異型心絞痛	73.0% (27/37)
梗塞後心絞痛	64.7% (11/17)
(包括)不穩定型心絞痛	82.4% (14/17)

【藥效藥理】

1. 藥理作用

(1) 冠狀血管擴張作用

從狗的Langendorff's標本可以觀察, 在正常灌注壓時Nicorandil擴張較細的冠狀動脈, 而在缺血的低灌注壓時Nicorandil擴張較粗的冠狀動脈。再則, 對無麻醉的狗, 靜脈注射Nicorandil可擴張粗的冠狀動脈, 並且此作用為劑量依存性而與冠狀血流量無關^{6,7)}。

(2) 對冠狀血流量的作用

1) 麻醉開胸的狗靜脈注射Nicorandil或是十二指腸內投與Nicorandil, 則其冠狀血流量呈劑量依存性地持續性增加。以無麻醉狗, 狗的心肺標本和狗的Langendorff's標本等來做實驗亦獲得相同的結果⁷⁻¹¹⁾。

2) 對6例沒有左冠狀動脈狹窄和左心室收縮功能異常之心絞痛患者, 投與口服錠劑SIGMART®錠(5mg Nicorandil), 並將心跳(脈搏)增加至120次/分的狀態下, 分別實施及不實施步測(pacing), 然後在右心房進行測定冠狀靜脈血流量(採用持續熱稀釋法), 結果無論在任何心跳(脈搏)情形下, 冠血流量皆顯示出明顯的增加(118~120%)¹²⁾。

(3) 對冠狀動脈血管痙攣緩解作用

Nicorandil對於狗的冠狀動脈部份狹窄所產生的周期性冠狀血流量的減少及心電圖ST的上昇有抑制作用。而且, 對於小型豬的冠狀動脈注入Methacholine或Noradrenaline所產生的冠狀血管收縮, Nicorandil具有抑制作用^{13,14)}。

(4) 對於心臟血液動力學的作用

1) 將Nicorandil靜脈注射到麻醉後開胸的狗, 發現呈用量依存之血壓下降作用, 但其程度輕微。又使冠狀血管阻抗產生有意義下降之藥用量時, 對心跳數、心肌收縮力、心肌耗氧量及房室傳導時間均無影響^{8,9,15)}。

2) 對6例沒有左冠狀動脈狹窄和左心室收縮功能異常之心絞痛患者, 投與口服錠劑SIGMART®錠(5mg Nicorandil)的結果, 他們的主動脈脈壓或pressure-rate product均無顯著變化¹²⁾。

2. 作用機轉

Nicorandil對冠狀血管的擴張作用是因為Nicorandil可刺激guanylate cyclase進而導致血管平滑肌細胞內cyclic-GMP的產生增加, 這種效應能有如Nitrites/Nitrites製劑(in vitro)。再者, Nicorandil的另一個作用機轉, 是因為它可使細胞膜產生過度極化, 因而使冠狀血管血流量增加和具有冠狀血管解痙效果。

【有效成分之物理化學性質】

學名: Nicorandil (JAN)

化學名: N-(2-hydroxyethyl)nicotinamide nitrate (ester)

化學結構式:



分子式: C₈H₉N₃O₄

分子量: 211.17

性狀: 白色結晶。易溶於甲醇、乙醇及冰醋酸, 可溶於無水醋酸, 略溶於水。

熔點: 約92°C (部份分解)

【包裝】

5mg錠劑: 6~1,000粒盒裝

2.5mg錠劑: 12~1,000粒盒裝

【主要文獻】

- 東平靖雄, 等: 中外製藥(株)基礎報告(1981)
- 神山博, 等: 中外製藥(株)基礎報告(1983)
- 飯田理文, 等: 中外製藥(株)基礎報告(1991)
- 山田和生, 等: 臨床與研究, 59: 2079(1982)
- 村尾覺, 等: 臨床藥理, 13: 311(1982)
- Yamada, A. et al.: Arzneim. - Forsch. (Drug Res.), 37: 1252(1987)
- Nakagawa, Y. et al.: Jpn. Heart J., 20: 881(1979)
- Uchida, Y. et al.: Jpn. Heart J., 19: 112(1978)
- 佐藤慶祐, 等: 心臟, 12: 371(1980)
- Mizukami, M. et al.: Arzneim. - Forsch. (Drug Res.), 31: 1244(1981)
- 坂梨又郎, 等: 應用藥理, 15: 385(1978)
- 關口弘道, 等: Therapeutic Research, 13(5): 1823(1992)
- Uchida, Y. et al.: Jpn. Heart J., 19: 904(1978)
- Sakai, K. et al.: J. Pharmacol. Exp. Ther., 227: 220(1983)
- Sakai, K. et al.: J. Cardiovasc. Pharmacol., 3: 139(1981)

【文獻索取處】

台灣中外製藥股份有限公司

台北市松山區敦化北路260號3樓 TEL: (02)2715-2000



國外許可證持有者: Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.
5-1, Ukima 5-chome, Kita-ku, Tokyo, Japan
製造廠: NIPRO PHARMA CORPORATION KAGAMIISHI PLANT
428, Okanouchi, Kagamiishi-machi, Iwase-gun, Fukushima, Japan
藥商: 台灣中外製藥股份有限公司
台北市松山區敦化北路260號3樓