耐比洛 錠 5毫克

Nebilet 5 mg (Nebivolol)

衛部藥輸字第026700號
本藥須由醫師處方使用

1. 藥品名稱
耐比洛 錠 5 毫克

2. 成分含量
每錠耐比洛含 5 毫克 Nebivolol (Nebivolol hydrochloride)：2.5 毫克 SRRR-Nebivolol (d-Nebivolol) 及2.5 毫克 RSSS-Nebivolol (l-Nebivolol)。

賦形劑：每錠含有 141.75 毫克 Lactose monohydrate(見 4.4 和 6.1 節)。
完整的賦形劑清單，請參閱 6.1 節。

3. 劑型
錠劑。
白色、圓形、十字刻痕錠劑。
錠劑可以平分為四等份。

4. 臨床特性

4.1. 適應症
<u>高血壓</u>
治療原發性高血壓。

4.2. 用法用量
<u>高血壓</u>
成人
建議每日固定時間服用一錠耐比洛(5毫克)。
服藥1~2周後有明顯的降血壓效果。通常服藥4周後能達到最大療效。

腎功能不全患者
針對腎功能不全的患者，建議的起始劑量為每日 2.5 毫克。若需要，劑量可調整至每日 5 毫克。

肝功能不全的患者
耐比洛對肝功能不全或肝功能受損患者研究資料有限，因此，這些患者不建議使用耐比洛。

老年患者
65 歲以上的患者，建議起始劑量為每日 2.5 毫克，若需要，劑量可調整至每日 5 毫克。然而，耐比洛使用於 75 歲以上的患者研究資料有限，須謹慎給藥，並且追蹤監測。

兒童族群
耐比洛使用於小孩及青少年(年紀小於18歲)的療效及安全性資料尚未建立，因此，兒童和青少年不建議使用。

<u>使用方式</u>
口服，本藥可隨餐服用。

4.3. 投予禁忌
- 對Nebivolol或賦形劑中任何成分過敏者。(參閱 6.1)
- 肝功能不全或肝功能受損者。
- 急性心衰竭、心源性休克或正處於心臟衰竭，喪失代償能力期間必須靜脈注射強心劑以增加其功能者。

此外，耐比洛(如同其它 β-受體阻斷劑) 的使用禁忌為：
- 病態性竇房症候群(Sick sinus syndrome)，包括竇房傳導阻斷。
- 第二級或第三級房室傳導阻斷(無心臟節律器)。
- 支氣管痙攣和支氣管氣喘病史者。
- 未經治療的嗜鉻細胞瘤。
- 代謝性酸中毒。
- 心跳過慢(治療前心跳速率 <60 bpm)。
- 低血壓(收縮壓 <90 毫米汞柱)。
- 嚴重的末梢循環障礙。

4.4. 警語及注意事項
同時參考 4.8 不良反應。

以下的警語及注意事項，適用於一般的 β-腎上腺受體拮抗劑。

麻醉
持續給予β-受體阻斷劑減少麻醉和支氣管插管期間心律不整的風險。若為了手術欲中斷 β-受體阻斷劑，應至少在手術前 24 小時停止使用。應注意監控會導致心肌功能障礙的某些麻醉藥。可以Atropine靜脈注射避免迷走神經反應(vagal reaction)誘發之心跳變慢、血壓下降等。

心血管
一般情況下，β-腎上腺受體拮抗劑不應使用於未經治療的鬱血性心臟衰竭 (CHF)患者，除非他們的病情已經穩定。
針對 β-腎上腺受體拮抗劑治療缺血性心臟病患者，治療應採逐步停止。(以1-2週的時間)。如果必要，應同時開始替代療法，以防止心絞痛。
β-腎上腺受體拮抗劑可能會誘發心跳過慢：如果患者靜止時的心跳速率低於 50-55 bpm 和(或)患者感到心跳過慢的症狀，應減少劑量。

β-腎上腺受體拮抗劑應謹慎使用在：
末梢循環障礙(雷諾氏症候群、間歇性跛行)患者，這些病徵可能會惡化。
由於β-受體阻斷劑對房室傳導時間的負面作用，因此，第一級房室傳導阻斷的患者應小心使用。
於Prinzmetal's心絞痛患者，於無法控制的 α-受體調節之冠狀動脈血管收縮：β- 腎上腺受體拮抗劑可能增加心絞痛發作的次數和時間。
一般不建議Nebivolol與verapamil和diltiazem類之鈣離子拮抗劑、第I 類抗心律不整藥物、中樞性作用之降血壓藥併用。詳情請參考 4.5 節。

代謝／內分泌
耐比洛不影響糖尿病患者的血糖濃度，但糖尿病患者應注意，因為Nebivolol可能會掩蓋低血糖的某些症狀(心跳過快、心悸)。
β-腎上腺受體拮抗劑可能掩蓋甲狀腺機能亢進的心跳過快症狀，突然停藥可能會使症狀加劇。

呼吸道
慢性阻塞性肺病的患者使用 β-腎上腺受體拮抗劑應謹慎，因為可能加重呼吸道收縮。

其它
有牛皮癬病史的患者使用 β-腎上腺受體拮抗劑應慎重使用。
β-腎上腺受體拮抗劑可能增加對過敏原的敏感性和過敏反應的嚴重程度。

此藥品含有乳糖，有罕見遺傳疾病的患者，包括半乳糖不耐症、Lapp 乳糖酶缺乏症、半乳糖吸收異常 (glucose-galactose malapsorption) 的患者，不應服用本藥。

4.5. 與其它藥品之交互作用
<u>藥效交互作用：</u>
以下交互作用適用於一般的 β-腎上腺受體拮抗劑。

<u>不建議併用：</u>
第一類抗心律不整藥物 (*quinidine*、*hydroquinidine*、*cibenzoline*、*flecainide*、*disopyramide*、*lidocaine*、*mexiletine*、*propafenone*)：可能影響房室傳導時間及心臟收縮能力的抑制(見 4.4 節)。

鈣離子拮抗劑 verapamil/diltiazem：對房室傳導及收縮力產生不良影響，對於接受β-受體阻斷劑治療的患者，給予verapamil靜脈注射，可能會使低血壓和房室傳導阻斷的情況加重(見 4.4 節)。

中樞性降血壓藥(*clonidine*、*guanfacin*、*moxonidine*、*methyldopa*、*rilmenidine*)：與中樞性降血壓藥物同時使用，由於降低中樞神經系統的交感神經作用(心跳速率和心輸出量減少、血管舒張)，可能會導致心臟衰竭惡化(見4.4節)。如果突然停藥，尤其是β-受體阻斷劑停藥前先停用中樞性降血壓藥物，可能會增加「反彈性高血壓」的風險。

<u>併用時應小心</u>
第III類抗心律不整藥物(Amiodarone)：可能會影響房室傳導的時間。

麻醉劑 - volatile halogenated：併用 β-腎上腺受體拮抗劑和麻醉劑可能會減弱反射性心跳過快，增加低血壓的風險(見 4.4 節)。一般而言，應該避免突然停止 β- 受體阻斷劑治療。患者若有服用耐比洛，應告知麻醉師。

胰島素和口服降血糖藥物：Nebivolol 雖然不會影響血糖濃度，但併用，可能會掩蓋低血糖的某些症狀(心悸、心跳過快)。

Baclofen(解痙劑)、*Amifostine(抗腫瘤輔助)*：與抗高血壓藥物同時使用可能增加血壓下降的效果，因此劑量應作相對應的調整。

<u>併用時需加以考慮</u>
毛地黃配糖體：同時使用可能會增加房室傳導時間。臨床試驗未顯示併用 Nebivolol 時有任何交互作用。Nebivolol 不影響 Digoxin 的藥物動力學。
Dihydropyridine 類的鈣離子拮抗劑 (*amlodipine*、*felodipine*、*lacidipine*、*nifedipine*、*nicardipine*、*nimodipine*、*nitrendipine*)：併用可能會增加低血壓的風險。另外，無法排除造成心衰竭患者心室輸出功能進一步惡化的風險。

抗精神病、抗憂鬱藥物(Tricyclics、Barbiturates, phenothiazines)：併用時可能會提高 β-受體阻斷劑的降血壓效果(加乘效應)。

非類固醇類消炎藥(NSAID)，對 Nebivolol 的降血壓效果並無影響。

交感神經興奮劑：併用可能會抵消 β-腎上腺受體拮抗劑的作用。β-腎上腺藥物具 α-和β-腎上腺受體的作用會活化α-腎上腺之交感神經興奮(增加高血壓、嚴重心跳過慢和心臟傳導障礙的風險)。

<u>藥物動力學交互作用：</u>
Nebivolol 藉由 CYP2D6 isoenzyme 代謝，同時服用抑制 CYP2D6 isoenzyme 的藥物，特別是 paroxetine, fluoxetine, thioridazine, quinidine，可能會增加 Nebivolol 血漿濃度，造成極度心搏過慢的相關風險。
併用 cimetine 會增加 Nebivolol 的血漿濃度，但不改變臨床療效。併用 Ranitidine 並不會影響 Nebivolol 的藥物動力學。隨餐服用耐比洛或兩餐中間與制酸劑併服，皆可。

同時使用 Nicardipine 與 Nebivolol，兩種藥物血漿濃度都會略為增加，但不改變臨床療效。與酒精、furosemide 或 hydrochlorothirzide 併用不會影響 Nebivolol 的藥物動力學。Nebivolol 亦不會對 warfarin 的藥物動力學和藥效學有所影響。

4.6. 生產、懷孕和授乳
<u>懷孕期間使用</u>
Nebivolol 的藥理作用，可能會對懷孕和(或)對胎兒/新生兒產生影響。一般情況下，β-受體阻斷劑會降低胎盤血流量，造成生長發育遲緩、子宮死胎、流產或早產，可能會對胎兒或新生兒有不良影響(如血糖過低和心跳過慢)。如果必須使用 β-受體阻斷劑治療，建議使用選擇性 β-1受體阻斷劑。
除非必要，Nebivolol 不應於懷孕期間使用。如果認定有必要使用 Nebivolol 治療，應監測子宮胎盤血流量和胎兒的生長發育狀況。避免對懷孕及胎兒可能的傷害，應考慮其他的替代療法。在新生兒出生後應予以嚴密監測，一般預計在出生的後三天會有低血糖和心跳過慢的症狀。

<u>哺乳期使用</u>
動物研究顯示，Nebivolol 會由乳汁中排出，但不確定此藥物是否會經由人類母乳排出。大多數 β-受體阻斷劑，如脂溶性的 Nebivolol 和其活性代謝產物，會經由乳汁排出，因此，服藥期間不建議授乳。

4.7. 開車和操作機械的影響
無Nebivolol對駕駛和操作機械影響的相關研究，藥效學顯示，服用耐比洛 5毫克不會影響精神運動功能，駕駛車輛或操作機器時，應考慮到可能偶爾會有眩暈和疲勞。

4.8. 不良反應
由於疾病背景的差別，列出高血壓的不良反應。

<u>高血壓</u>
不良反應表列如下，多數不良反應為輕微至中度。按系統器官分類及發生頻率表列如下：

系統器官分類	常見 (≧1/100至<1/10)	罕見 (≧1/1,000至≦1/100)	非常罕見 (≦1/10,000)	未知
免疫系統失調				血管神經性水腫、過敏
精神異常		夢魘 (nightmares)；抑鬱症		
神經系統異常	頭痛、頭暈、感覺異常		昏厥	
眼科異常		視力受損		
心臟異常		心搏過慢、心臟衰竭、房室傳導減慢/ 房室傳導障礙		
血管異常		低血壓、(增加)間歇性跛足		
呼吸、胸腔和縱膈腔疾病	呼吸困難	支氣管痙攣		
胃腸功能異常	便秘、噁心、腹瀉	消化不良、胃腸脹氣、嘔吐		
皮膚和皮下組織		皮膚搔癢、皮疹紅斑	牛皮癬加重	蕁麻疹
生殖系統和乳房疾病		性功能障礙		
一般性異常及投藥部位異常	疲倦、水腫			

也有報告指出服用 β-腎上腺受體拮抗劑有下列不良反應：幻覺、精神病、精神錯亂、四肢冷/發紫、雷諾氏症、眼睛乾澀、oculo-mucocutaneous toxicity of the practolol-type。

<u>疑似不良反應通報</u>
經確認並通報本品之不良反應是相當重要的，透過持續監督本藥的療效與風險，專業的醫療照護者應向不良反應通報中心通報任何疑似的不良反應。

4.9. 過量
沒有任何耐比洛錠服用過量的相關報告。

症狀
β-受體阻斷劑服用過量的症狀如下：心搏過慢、低血壓、支氣管痙攣和急性心功能不全。

治療
若服藥過量或過敏反應，應在加護病房提供適當醫療照護予患者，檢查血糖濃度，避免胃腸道吸收殘留之藥物，可以洗胃和給予活性碳和瀉劑，可能需要人工呼吸 (artificial respiration)。當心跳過慢或迷走神經反應 (vagal reaction) 誘發之心跳變慢、血壓下降時，可投予 Atropine 或Methylatropine。低血壓和休克，可適當補充血漿/血漿代用品，必要時，可用 catecholamine 予以治療。β-受體阻斷劑的作用，可由以下治療中和抵銷其效果：緩慢靜脈注射 isoprenaline hydrochloride 起始劑量 5μg/分鐘或 dobutamine 起始劑量 2.5μg /分鐘，直到達到中和效果。對於難以控制的病例，isoprenaline 可併用 dopamine 予以治療。若無法得到預期的效果，可投予靜脈注射 Glucagon 50-100μg/公斤；若需要，可於一小時內重複注射，接著(若需要)靜脈輸注 Glucagon 70μg /公斤/小時。極端情況下的心搏過慢，應予以裝置心臟節律器。

5. <u>藥理特性</u>

5.1. 藥效學特性
藥理治療分類：選擇性β受體阻斷劑。
ATC 編碼：C07AB12
Nebivolol 是 SRRR-Nebivolol (或d-Nebivolol) 和 RSSS-Nebivolol (或l-Nebivolol) 兩個鏡像異構物的外消旋混合物，它結合了兩種異構物的效力：
- 這是一個競爭性和選擇性的 β-受體拮抗劑：這種效果是來自 SRRR-鏡像異構物(d-鏡像異構物)。
- 由於與L- arginine/nitric oxide pathway 的相互作用，因此具有輕度血管擴張的特性。

在正常及高血壓的患者中，單一與重複劑量投予 Nebivolol 均會降低在休息和運動時的心跳速率和血壓，在長期的治療依然可維持降血壓的效果。
在治療劑量內，Nebivolol無 α-腎上腺拮抗作用。
在急性及長期高血壓患者之治療，Nebivolol 可降低全身血管阻力。儘管心跳速率降低，因為心搏出量 (stroke volume) 增加，因此在休息和運動期間心臟輸出量降低有限。此與其它 β1受體拮抗劑之血流動力學差異之臨床相關性尚未完全建立。
在高血壓患者中，Nebivolol 增加一氧化氮調控之血管對 Acetylcholine (ACh)的反應，而此一氧化氮調控之血管對 ACh 的反應在內皮細胞功能異常的病人是降低的。
在體外和動物體內實驗證明，Nebivolol 無內生性擬交感活性；在藥理劑量下，Nebivolol 亦無細胞膜安定活性。
對健康的受試者中，Nebivolol 不影響劇烈運動的能力及持久性。
臨床與非臨床資料顯示，服用 Nebivolol 並不會對高血壓患者的勃起功能有不良影響。

5.2. 藥物動力學性質
兩種 Nebivolol 鏡像異構物，口服後能迅速吸收。Nebivolol 的吸收不會受到食物影響。Nebivolol 可同時或不隨餐服用。
Nebivolol 廣泛被代謝，部分代謝為具活性的羥基代謝物。Nebivolol 的代謝是利用環脂化、芳香環上羥化、N-端去烷化、葡萄糖醛酸化。此外，羥化代謝物的葡萄糖醛酸苷隨即形成。CYP2D 6的基因多型性會影響 Nebivolol 經由芳香環上羥化的代謝。Nebivolol 的口服生體可用率對快速代謝者為12%，對慢速代謝者則幾乎為全部。在穩定濃度和相同劑量濃度下，慢速代謝者 Nebivolol 的血漿最高濃度為快速代謝者的 23 倍。考量未改變的藥物及活性代謝產物，血漿中的最高濃度約差 1.3 至 1.4 倍。因為代謝率的差異，耐比洛劑量應該依照患者的個人狀況進行調整，代謝速率慢者可能需要降低劑量。
在快速代謝者中，Nebivolol 鏡像異構物的半衰期平均為10小時。慢速代謝者的半衰期則是快速代謝者的3-5 倍。快速代謝者中可發現，RSSS-鏡像異構物的血漿濃度略高於 SRRR-鏡像異構物。在慢速代謝者中，這種差異更大。在快速代謝
者中，排除兩種鏡像異構物的羥基代謝物半衰期平均為 24 小時，在慢速代謝者中則需要兩倍的時間。
在大多數患者中(快速代謝者)，Nebivolol 在24小時內達到血漿中的穩定濃度，羥基代謝產物的穩態血漿濃度則在幾天內達到。
血中濃度與1 到 30 毫克間的給藥劑量成正比。Nebivolol 的藥物動力學不會受到年齡影響。
血漿中，Nebivolol 的兩種鏡像異構物皆會優先與白蛋白結合。
SRRR-Nebivolol 血漿蛋白結合率是 98.1%，RSSS-Nebivolol 則為 97.9%。服用一個星期後，38%的劑量和 48%的劑量分別由尿液和糞便排出體外。未經代謝的 Nebivolol 由尿液排泄的劑量小於 0.5%。

5.3. 臨床前期安全性數據
臨床前期研究資料顯示，Nebivolol 對人體沒有潛在的遺傳毒性及致癌性。

6. <u>藥物資訊</u>

6.1. 賦形劑

Polysorbate 80	Hypromellose	Lactose monohydrate	Maize starch
Croscarmellose sodium	Microcrystalline cellulose	Silica, colloidal anhydrous	Magnesium stearate

6.2. 配伍禁忌
無

6.3. 保存期限及儲存條件
3年；儲存於 30°C以下。

6.4. 儲存特別注意
本藥品不需任何特殊的儲存方法。

6.5. 包裝的性質和內容物
鋁箔盒裝(PVC Aluminium blister)。
包裝數量 7、14、28、30、50、56、90、100、500 錠
並非所有的包裝規格均於市面銷售

6.6. 棄置的特殊注意事項
無特殊要求。
Version：2015 年 1 月

製造廠：Menarini Von Heyden GmbH
廠 址：Leipziger Strasse 7-13 01097 – Dresden Germany 藥 商：新加坡商美納里尼醫藥有限公司台灣分公司
地 址：台北市敦化南路二段65號17樓
電 話：02-2708-1863

MENARINI
2016MEN-0099-2