

核准日期:

修改日期:



尼莫地平片说明书

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: 尼莫地平片

商品名称: 尼膜同[®], Nimotop[®]

英文名称: Nimodipine Tablets

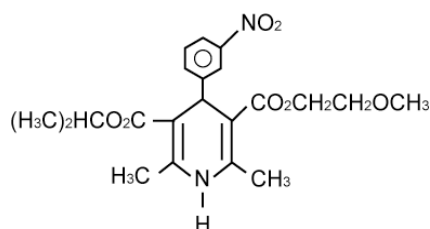
汉语拼音: Nimodiping Pian

【成份】

化学名称:

2, 6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1, 4-二氢-3, 5-吡啶二甲酸-2-甲氧乙基-(1-甲乙基)酯

化学结构式:



分子式: C₂₁H₂₆N₂O₇

分子量: 418.45

【性状】

黄色薄膜衣片。

【适应症】

1.

作为尼莫地平注射液预先使用后的继续治疗, 可预防和治疗由于动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛引起的缺血性神经损伤。

2.

治疗老年性脑功能障碍, 例如: 记忆力减退, 定向力和注意力障碍和情绪波动。治疗前, 应确定这些症状不是由需要特殊治疗的潜在疾病引起的。

【规格】

30mg

【用法用量】

动脉瘤性蛛网膜下腔出血:

除非特殊处方，否则推荐采用下述用法用量：

使用尼莫地平注射液治疗5-

14天，继以尼莫地平片，每次60mg（2片），每日6次，服用7天。少量水送服完整片剂，与饭时无关。连续服药间隔不少于4小时。发生不良反应的患者，应减量或中断治疗。严重的肝功能不良，尤其是肝硬化，由于首过效应的降低和代谢清除率的下降，导致尼莫地平生物利用度的升高，疗效和副作用尤其是血压下降就会更明显。在这种情况下，根据血压情况适当减量，如有必要，也应考虑中断治疗。

老年性脑功能障碍：

除非特殊处方，推荐剂量为每次30mg(一次1片)，每日3次。少量水送服完整片剂，与饭时无关。口服尼莫地平片数月后，必须重新评价是否仍存在治疗的适应症。

【不良反应】

作为尼莫地平注射液预先使用后的继续治疗，预防和治疗由于动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛引起的缺血性神经损伤：

按照CIOMS III 类别的频率（安慰剂-对照研究：尼莫地平 N = 703；安慰剂 N = 692；无对照研究：尼莫地平 N = 2496；截止至2005年8月31日），基于临床研究的药物不良反应如下：

临床描述	10% > 常见 ≥ 1 %	1% > 少见 ≥ 0.1 %	0.1% > 罕见 ≥ 0.01 %	非常罕见 < 0.01 %
血液和淋巴系统				
血细胞数量改变		血小板减少症		
免疫系统				
急性超敏反应		过敏反应 皮疹		
神经系统				
非特异性的脑血管症状		头痛		
心脏				
非特异性的心律失常		心动过速	心动过缓	
血管				
非特异性的心血管症状		低血压 血管扩张		
胃肠道				
胃肠道症状		恶心	肠梗阻	
肝胆				

临床描述	10% > 常见 ≥ 1 %	1% > 少见 ≥ 0.1 %	0.1% > 罕见 ≥ 0.01 %	非常罕见 < 0.01%
轻度至中度肝脏影响			一过性肝酶升高	

用于治疗老年性脑功能障碍：

按照CIOMS III 类别的频率（安慰剂—对照研究：尼莫地平 N = 1594；安慰剂 N = 1558；无对照研究：尼莫地平 N = 8049；截止至2005年10月20日），基于临床研究的药物不良反应如下：

“常见”项下不良反应的发生频率低于2%。

临床描述	10% > 常见 ≥ 1 %	1% > 少见 ≥ 0.1 %	0.1% > 罕见 ≥ 0.01 %	非常罕见 < 0.01%
免疫系统				
急性超敏反应		过敏反应 皮疹		
神经系统				
非特异性的脑血管症状		头痛 眩晕		
非特异性的神经症状		头晕 运动功能亢进 震颤		
心脏				
非特异性的心律失常		心悸 心动过速		
血管				
非特异性的心血管症状	低血压 血管扩张	晕厥 水肿		
胃肠道				
胃肠道症状		便秘 腹泻 肠胃胀气		

【禁忌】

1. 对本品或本品中任何成份过敏者禁用。
- 2.

尼莫地平与利福平联合应用会显著降低尼莫地平的疗效，因此尼莫地平禁止与利福平联合应用。

3.

口服尼莫地平与抗癫痫药苯巴比妥、苯妥英或卡马西平联合应用显著降低尼莫地平的疗效, 因此禁止联合应用。

4.

用于治疗老年性脑功能障碍时, 对于肝功能严重不良的患者, 特别是肝硬化患者, 由于首过效应和代谢清除率减少, 可能使尼莫地平的生物利用度增加。因此肝功能严重不良的患者禁用(例如肝硬化)。

【注意事项】

- 1.使用本品治疗老年性脑功能障碍时, 患有多种疾病的老年患者, 如伴有严重肾功能不全(肾小球滤过率小于20毫升/分钟)、严重的心功能不全时应定期随访检查。
- 2.使用本品预防和治疗由于动脉瘤性蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛引起的缺血性神经损伤时, 虽然未显示应用尼莫地平与颅内压升高有关, 但推荐对于颅内压升高或脑水肿患者应进行密切的监测。
- 3.低血压患者(收缩压低于100毫米汞柱)须慎用。
- 4.使用本品可能出现的头晕会影响操作(驾驶)和使用机械的能力。
- 5.严禁使用超过有效期的尼莫地平片。
- 6.请放在儿童触及不到的地方。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

对于孕妇尚无足够的研究。拟在妊娠期应用本品时, 必须依临床的严重程度审慎权衡利弊。

哺乳期:

尼莫地平及其代谢物能进入人类乳汁中, 浓度与母体中血浆浓度的水平相同。建议哺乳期妇女应用本品时避免喂哺婴儿。

体外受精:

个别体外受精的案例中, 钙拮抗剂与精子头部的可逆生化改变有关, 可能导致精子功能损害。

【儿童用药】

尚无儿童用药的安全性和有效性资料。

【老年用药】

详见【用法用量】。

【药物相互作用】

1. 尼莫地平通过肠粘膜和肝脏的细胞色素P450 3A4系统代谢消除。因此对细胞色素P450

3A4系统有抑制或诱导作用的药物可能改变尼莫地平的首过效应或清除率。

尼莫地平与下列细胞色素P450

3A4系统抑制剂联合应用时, 应监测血压, 如有必要, 应考虑减少尼莫地平的服用剂量:

大环内酯类抗生素(例如红霉素)

未进行尼莫地平与大环内酯类抗生素相互作用的研究。某些大环内酯类抗生素抑制细胞色素P450 3A4系统。因此大环内酯类抗生素不能与尼莫地平合用。

阿奇霉素虽在结构上属于大环内酯类抗生素, 但对细胞色素P450

3A4系统无抑制作用。

抗-HIV 蛋白酶抑制剂(例如利托那韦)

未进行尼莫地平与抗-HIV 蛋白酶抑制剂相互作用的研究。此类药物为细胞色素P450 3A4系统的强效抑制剂。因此合并应用此类蛋白酶抑制剂可能使尼莫地平的血浆浓度显著增加。

吡咯类抗真菌药(例如酮康唑)

未进行尼莫地平与酮康唑相互作用的研究。吡咯类抗真菌药对细胞色素P450

3A4系统有抑制作用, 有报导其它二氢吡啶钙拮抗剂与尼莫地平出现相互作用。因此, 此类药物与口服尼莫地平合并用药时, 可能由于首过效应减少使尼莫地平的生物利用度增加。

奈法唑酮

未进行尼莫地平与奈法唑酮相互作用的研究。此抗抑郁药是细胞色素P450

3A4系统的强效抑制剂。因此合并应用奈法唑酮可能使尼莫地平的血浆浓度显著增加。

氟西汀

合并应用抗抑郁药氟西汀可使尼莫地平的稳态血浆浓度提高50%。氟西汀明显减少, 而其活性代谢产物去甲氟西汀不受影响。

奎奴普丁/达福普汀

根据钙拮抗剂的用药经验, 奎奴普丁/达福普汀与尼莫地平联合应用可能使尼莫地平的血浆浓度增加。

西咪替丁

H2-拮抗剂西咪替丁与尼莫地平联合应用会增加尼莫地平的血浆浓度。

丙戊酸

抗惊厥药丙戊酸与尼莫地平联合应用会增加尼莫地平的血浆浓度。

2. 去甲替林

去甲替林与尼莫地平同时给药，尼莫地平的血液浓度稍有减少，而去甲替林的血液浓度不受影响。

3. 降压药物

尼莫地平与降压药物合并应用时可能增强降压效果，例如：

- 利尿剂
- β -受体阻滞剂
- ACE抑制剂
- A1-拮抗剂
- 其它钙拮抗剂
- α -肾上腺素阻滞剂
- PDE5抑制剂
- α -甲基多巴

如果这种合并治疗确实不可避免，则须对患者进行密切监测。

4. 叠氮胸苷（齐多夫定）

试验猴同时应用抗-

HIV的药物叠氮胸苷输液和尼莫地平注射液可导致叠氮胸苷的AUC显著升高，但其分布容积与清除率显著减低。

5. 西柚汁

西柚汁可抑制细胞色素P450

3A4系统，减少首过效应或清除率，故同时摄入西柚汁和尼莫地平可导致血液浓度增加，并延长尼莫地平的作用。

服用西柚汁后，血压下降作用可能增强，此作用可持续至少4天。

因此应用尼莫地平时应避免摄入西柚汁。

【药物过量】

中毒症状

急性过量中毒的症状表现为明显的血压下降、心动过缓或心动过速、胃肠道不适和恶心。

中毒的治疗

一旦发现尼莫地平片急性过量，必须立即停药。根据症状作出判断，活性炭吸附剂洗胃可作为一种抢救手段。如果有明显的血压下降，可静脉给予多巴胺或去甲肾上腺素。因无特效的解毒剂，对其他副作用的治疗应根据情况对症处理。

【药理毒理】

基于常规单剂量和多剂量的毒性、遗传毒性、致癌性以及男性、女性生殖力的临床前资料显示，尼莫地平对人类无特殊危害。孕鼠每日给药 ≥ 30 mg/kg，发现胎鼠生长受抑制及体重降低现象。每日剂量达100 mg/kg时出现死胎。未观察到致畸性。每日剂量10 mg/kg，兔未发生死胎和致畸性。初生大鼠每日给药10 mg/kg，初生大鼠发生死亡和生长延迟。尚无后续研究进一步证实上述结果。

1. 药理作用

尼莫地平为钙通道阻滞剂，它通过抑制钙离子进入细胞而抑制血管平滑肌细胞的收缩。尼莫地平因具有较高的亲脂性而易透过血脑屏障，从而对脑动脉有较强的作用。

尼莫地平通过对与钙通道有关的神经元受体和脑血管受体的作用，保护神经元的功能，改善脑供血，增加脑的缺血耐受力。另外的研究表明这种作用不会引起盗血现象。临床总体印象评分、个体功能障碍、行为观察以及心理学测试都证实，尼莫地平对其它类型症状也有良好的作用。

对急性脑血流障碍患者的研究表明，尼莫地平能扩张脑血管和改善脑供血，且对大脑既往损伤区灌流不足部位灌注量的增加通常高于正常区域。尼莫地平能明显地降低蛛网膜下腔出血患者的缺血性神经损伤及死亡率。

2. 毒性研究

遗传毒性

Ames试验、微核和显性致死试验均为阴性。

生殖毒性研究

雄性大鼠连续10周、雌性大鼠从交配前3周至怀孕第7日，每日服用尼莫地平30 mg/kg均未见对生殖的影响，该剂量为50kg体重患者每4小时服用尼莫地平60mg的4倍。在喜马拉雅家兔可观察到尼莫地平有致畸作用。对家兔进行的两个同样的实验，其中1个实验观察到怀孕6-

18日家兔每日灌胃给予1和10mg/kg尼莫地平可见胎儿畸形和短尾的发生率明显增加，但高剂量未见该现象。尼莫地平尚有胚胎毒性，怀孕6-15日Long

Events大鼠每日灌胃100mg/kg可出现吸收胎和生长缓慢。对大鼠进行的其他两个实验研究可见从怀孕16日至处死（怀孕20日或产后21日）每日灌胃给予30mg/kg尼莫地平，骨骼异常、短尾和死产高，但未见畸形。

致癌毒性研究

大鼠每日给予尼莫地平1800ppm（相当于每日91-121mg/kg尼莫地平）可见给药组较对照组子宫和莱迪希细胞腺癌发生增加，但两者之间的差异无统计学意义，且较高的发生率正好在Wistar大鼠该类肿瘤发生率的范围内。91周小鼠研究中未见致癌作用发生，但1800ppm长期组（相当于每日546到774mg/kg）寿命缩短。

长期毒性

犬每日口服尼莫地平，观察一年，剂量每日2.5mg/kg时具有较好耐受性，6.25mg/kg时，出现轻微的心肌血流紊乱导致的心电图可逆改变，未见心脏及其它器官的组织病理学改变。大鼠给药最高剂量达到每日90mg/kg，观察2年，具有较好耐受性。

【药代动力学】

1. 吸收

口服给药几乎完全吸收，服药10-15分钟后能在血浆中检测到原形及首过效应代谢产物。多次给药(每次30毫克，每天三次)，老年个体服药0.6-1.6小时后血药浓度达峰值：C_{max}为7.3-43.2ng/ml。单剂量30毫克和60毫克给药在年轻受试者中平均血药浓度分别为16±8ng/ml和31±12ng/ml。在最高剂量90毫克以下，血药浓度峰值和曲线下面积与剂量增加成正比。

注射给药的分布容积（V_{ss}，二室模型）为0.9-1.6 l/kg体重。总清除率（全身）为0.6-1.9 l/h/kg。

2. 蛋白结合率及分布

尼莫地平与血浆蛋白结合率为97-99%。动物实验表明能通过胎盘屏障，虽缺乏人体试验资料，但分布可能与此类似。但未经试验证实。尼莫地平及其代谢产物在大鼠乳汁中浓度比在母体血浆中高，药物原型在人乳汁中浓度与母体血浆中相同。

口服或静脉给药在脑脊液中能检测到的浓度为血浆中浓度的0.5%，与在血浆中游离浓度大致相同。

3. 代谢、消除和排泄

尼莫地平通过细胞色素P450 3A4系统代谢消除，主要通过双氢吡啶环脱氢和去甲基氧化进行。酯键氧化裂解、2-和6-甲基羟基化及葡萄糖醛酸结合反应亦为进一步的代谢步骤。血浆中的3个主要的代谢产物呈现无或不重要的残留治疗作用。

尚不知本品是否对肝药酶呈诱导或抑制作用。人体中代谢产物50%从肾脏排泄，30%从胆汁排泄。

消除动力学为线性，尼莫地平半衰期为1.1-1.7小时，5-

10小时的终末半衰期对说明书中建立的给药间隔无参考意义。

4. 生物利用度

由于首过效应，尼莫地平片的绝对生物利用度为5-15%。

【贮藏】

遮光，密封保存。

【包装】

铝塑水泡眼包装，20片/盒。

【有效期】

36个月

【执行标准】

《中国药典》2005年版二部

【批准文号】

国药准字H20003010

【生产企业】

企业名称：拜耳医药保健有限公司

生产地址：北京经济技术开发区荣京东街7号

邮政编码：100176

电话号码：010 65998282

传真号码：010 65998181

【药物安全咨询电话】

800-810-1828



Bayer

Nimodipine Tablets-CCDS01-CNL04