

核准日期: 2006年11月14日
修改日期: 2019年09月16日

盐酸维拉帕米缓释片说明书

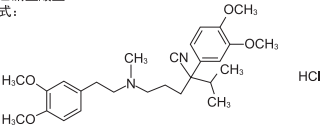
请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 盐酸维拉帕米缓释片
商品名称: 缓释异搏定 ,Isoptin®SR
英文名称: Verapamil Hydrochloride SR Tablets
汉语拼音: Yansuan Weilapami Huanshipian

【成份】

化学名称: α-[3-[2-(4,4-二甲氧基苯)乙基]甲氨基]丙基]-3,4-二甲氧基-α-异丙基苯乙肼盐酸盐
化学结构式:



分子式: C₂₁H₂₆N₂O₄·HCl

分子量: 491.07

辅料: 微晶纤维素、海藻酸钠、聚维酮、硬脂酸镁、纯化水、羟丙甲纤维素、聚乙二醇 400、聚乙二醇 6000、滑石粉、二氧化钛 E171、黄色喹啉和靛胭脂亮漆铝 E104+E132、Montan 糖蜡

【性状】本品为长条形淡绿色薄膜衣片。

【适应症】原发性高血压。

【规格】0.24g

【用法用量】

服用本品应调整给药剂量以达到药个体化,服药时不可咀嚼,应用足量水送服,最好在餐中或餐后尽快服用。
成人推荐剂量为每日服用 1~2 片,分 1~2 次服用或遵医嘱。初始每日早晨服用 1 片,如疗效不足,晚上加服 ½~1 片。根据治疗效果逐渐调整给药剂量,增加剂量应在上一剂量后 24 小时进行。长期使用本品的日安全剂量为不超过 480mg/日。对本品耐受性增强的患者(老年人或身体瘦弱者)服用本品 1 片。当从普通片换服盐酸维拉帕米缓释片时,总剂量可能保持不变。

【不良反应】

维拉帕米的临床研究、上市后监测或 IV 期临床试验中报告了下列不良反应,按系统器官分类列出。
不良反应的发生频率是按照以下方法分级的:极常见(≥1/10);常见(≥1/100- <1/10);不常见(≥1/1000- <1/100);罕见(≥1/10000- <1/1000);极罕见(<1/10,000);未知(根据现有数据无法估计)。
最常见的药物不良反应包括头痛、头晕、胃肠道疾病(恶心、便秘和腹痛)以及心动过缓、心动过速、心悸、低血压、潮红、外周性水肿和疲劳。
维拉帕米临床研究和上市后监测活动报告的不良反

MedDRA 系统器官	常见	不常见	罕见	极罕见	未知
免疫系统疾病					过敏反应
神经系统疾病	头晕、头痛、神经病变		感觉异常、震颤		锥体外系症状、麻痹(四肢轻瘫)、癫痫发作
代谢及营养类疾病		糖耐量降低			高血钾症
精神系统疾病	神经质		困倦		
耳与迷路系统疾病			耳鸣		头晕
心血管系统疾病	心动过缓、发生心力衰竭或原有心力衰竭加重、血压过度降低和(或)直立性低血压	心悸、心动过速			房室传导阻滞(I、II、III 度)、心力衰竭、窦性停搏、窦性心动过缓、心脏停搏
血管与淋巴管类疾病	潮红、低血压				
呼吸系统疾病	呼吸窘迫、胸膈及纵膈疾病				支气管痉挛、呼吸困难
胃肠道疾病	便秘、恶心	腹痛	呕吐		腹部不适、齿龈增生、肠梗阻
肝胆系统疾病		很可能为过敏引起的肝损伤,伴可逆性肝酶升高			
皮肤及皮下组织疾病	红斑性肢痛病		多汗症	光敏性皮炎	血管神经性水肿、Stevens-Johnson 综合征、多形性红斑、脱发、瘙痒、紫癜、斑丘疹、疹、荨麻疹
肌肉骨骼及结缔组织疾病				重症肌无力加重、Lambert-Eaton 综合征和晚期杜兴氏肌营养不良	关节痛、肌无力、肌痛
肾脏及泌尿系统疾病					肾功能衰竭
生殖系统及乳腺疾病					勃起功能障碍、溢乳、男性乳房发育
全身性及给药部位反应	给外周性水肿	疲劳			
各类检查					泌乳素水平增高
其他				大豆 3-α-磷酸酯胆碱罕见引起过敏反	

1. 伴随使用维拉帕米和秋水仙碱过程中,已经有单个麻痹(四肢轻瘫)上市后病例的报告。这可能是维拉帕米抑制 CYP3A4 和 P-gp 导致秋水仙碱穿过血脑屏障所致。见药物相互作用。

注意

对于安装起搏器的患者,使用盐酸维拉帕米时,无法排除起搏器起搏和感知阈值升高。
有心血管疾病史例如重度心肌梗病、充血性心力衰竭或近期心肌梗死的患者,同时静脉给予维拉帕米和 β 受体阻滞剂或丙吡嗪时发生严重副作用的风险增加,因为二者均对心脏有抑制作用。
可疑不良反应的报告
报告可疑不良反应是收集信息,进行持续监测药品获益/风险平衡的重要途径。

【禁忌】

- 已知对药物盐酸维拉帕米、大豆、花生或本品的其它任何成分过敏;
- 心源性休克;
- 严重的传导障碍(例如 II 度和 III 度窦房或房室传导阻滞,安装起搏器的患者除外);
- 病态综合征(安装起搏器的患者除外);
- 心力衰竭,射血分数小于 35% 和(或)肺楔压大于 20 mmHg (除非继发于维拉帕米可以治疗的室上性心动过速);
- 房颤/房扑合并房室旁路通道(例如 Wolff-Parkinson-White 或 Lown-Ganong-Levine 综合征)。这些患者给予盐酸维拉帕米后发生室性心动过速包括室颤动的风险增加;
- 使用本品的治疗过程中,应避免静脉给予 β 受体阻滞剂(除非在重症监护条件下);

- 禁止与伊伐布雷定联合使用。

【注意事项】

- 急性心肌梗死;
对伴有并发症的急性心肌梗死(心动过缓、低血压、左室功能不全)患者须谨慎用药。
- 心脏传导阻滞 I 度房室传导阻滞 / 心动过缓 / 心脏停搏;
盐酸维拉帕米影响房室结和窦房结并延长房室传导时间。应谨慎用药,如果发生 II 或 III 度房室传导阻滞(禁忌)或单束支、双侧束支或三束支传导阻滞须停用盐酸维拉帕米,需要时给予适当的治疗。
盐酸维拉帕米影响房室结和窦房结,罕见导致 II 或 III 度房室传导阻滞、心动过缓,更甚者心脏停搏。易发生在病窦综合征患者(窦房结疾病),这类疾病老年人多发。
除病窦综合征患者外,心脏停搏通常时间较短(数秒或更短),自行恢复为房室结节律或正常窦性心率。如未迅速恢复,应立即给予治疗。
- 抗心律失常药、β 受体阻滞剂和吸入性麻醉剂。
抗心律失常药(例如氟卡尼、丙吡胺)、β 受体阻滞剂(例如美托洛尔、普萘洛尔)和麻醉剂会增强对心血管系统的影响(重度房室传导阻滞、重度心率减慢、心衰发生和增强降压作用)。
在 1 例合用噻吗洛尔(β 受体阻滞剂)滴眼液和口服盐酸维拉帕米的患者中观察到无症状性心动过缓(36bpm)伴心房游走性节律。
- 地高辛
如果本品与地高辛合用,应减少地高辛的剂量。
- 心力衰竭
射血分数大于 35% 的心力衰竭患者应在使用维拉帕米治疗之前和整个治疗过程中得到充分的心衰控制。
- HMG-CoA 还原酶抑制剂(“他汀类”) - 见药物相互作用
- 神经肌肉传递障碍
对存在神经肌肉传递减弱的相关疾病(重症肌无力、Lambert-Eaton 综合征、晚期杜兴肌营养不良)的患者应谨慎使用盐酸维拉帕米。
- 低血压
低血压(收缩压低于 90mmHg)可能会发生并且需要密切的监测。
- 肾功能损害者
虽然有可靠的对照研究显示,终末期肾病患者肾功能损伤不会影响维拉帕米的药代动力学,但几项个例报告提示,肾功能受损患者应该在密切监测(ECG、血压)的情况下谨慎使用维拉帕米。
维拉帕米不会通过血液透析清除。
- 肝功能损害者
严重肝功能损害的患者慎用维拉帕米;
- 伴有 QRS 增宽(>0.12 秒)的室性心动过速;
- 心肌梗塞伴发心绞痛患者在发生急性心肌梗塞 7 天内不应使用维拉帕米。

其它注意事项:

1. 肥厚型心肌病: 120 名肥厚心肌病患者(大多数普萘洛尔无效或不耐受)接受维拉帕米治疗,剂量达 720mg/日时,出现多种严重不良反应。3 位患者死于肺水肿,8 位出现肺水肿和/或严重的低血压,窦性心动过缓发生率为 11%, II 度房室阻滞发生率为 4%,窦性停搏为 2%,死亡率明显增高。减量后不良反应降低。
2. 神经肌肉传导减弱患者: 有报道维拉帕米减弱 Duchenne's 肌营养不良患者神经肌肉传导并延长神经肌肉阻滞药库溴铵的作用。神经肌肉传递减弱患者使用维拉帕米时应减量。
3. 肾功能损害: 肾功能损害的病人慎用维拉帕米。密切观察 PR 间期的异常延长或其它药物过量症状。血液透析不能清除维拉帕米。
4. 血钙剂: 维拉帕米不改变血清钙浓度,但也有高于正常范围的血钙水平可能影响维拉帕米疗效的报道。
5. 服用本品应定期检查患者的血压。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠
盐酸维拉帕米可以通过胎盘屏障,脐带血中维拉帕米的药物浓度约为母亲血中的 20%~92%。
妊娠期内使用维拉帕米的经验尚不充分。然而,来自妊娠妇女服用的经验资料未表明盐酸维拉帕米有致畸作用。动物实验证实其有生殖毒性。
因此,在妊娠的前 6 个月不得服用本品。而在妊娠的后 3 个月,只有对母亲和婴儿的益处大于危险,而且必需的情况下,才能使用盐酸维拉帕米。

哺乳

维拉帕米可排泄到人类乳汁中(乳汁中药物浓度约为母体血浆浓度的 23%)。关于人类口服用药的有限数据显示,婴儿的维拉帕米相对剂量低(约为母亲口服剂量的 0.1%~1%),服用维拉帕米的同时,有可能可予母乳喂养。
由于对哺乳期婴儿存在潜在的严重不良反应,只有在确定治疗对母亲受益的必要性之后,才可在哺乳的同时服用维拉帕米。
有证据表明盐酸维拉帕米能增加泌乳素的分泌,并导致溢乳。

【儿童用药】

18 岁以下儿童的安全性和疗效尚未确定。

【老年用药】

因老年患者的消除半衰期可能延长且易发生肝或肾功能不全,故建议老年患者从小剂量开始服用。

【对驾驶和机械操作能力的影响】

由于个体敏感性的差异,使用盐酸维拉帕米可能会影响患者的判断能力和驾驶能力,具体可能影响驾驶车辆和操作机器的能力,严重时可能使患者在工作时发生危险。这种情况更易出现在治疗开始、从其它药物换药、增加剂量时,应特别注意。与很多其他常见药物相同,维拉帕米会增加酒精的血液浓度并减缓酒精的清除,从而增强酒精作用。

【药物相互作用】

体外代谢研究表明盐酸维拉帕米经细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C18 代谢。维拉帕米可以抑制 CYP3A4 和 P-糖蛋白(P-gp)。
研究显示 CYP3A4 抑制剂可以使盐酸维拉帕米血浆水平出现具有临床意义的增加,而 CYP3A4 诱导剂可以使盐酸维拉帕米血浆水平出现具有临床意义的降低,因此应监测患者是否发生药物相互作用。与维拉帕米以及主要经 CYP3A4 代谢或作为 P-gp 底物的药物的合并使用可能会增加药物浓度,其可导致增加或延长合并用药的治疗作用和不良反应。
下表列出了基于药代动力学原因可能发生的药物相互作用:

可能发生的相互作用		
合并用药	可能对维拉帕米或合并用药产生的影响	注释
α 受体阻滞剂		
哌唑嗪	哌唑嗪 C _{max} 增加 (~40%), 对半衰期没有影响	降压作用叠加。
特拉唑嗪	特拉唑嗪 AUC (~24%) 和 C _{max} (~25%) 增加	
抗心律失常药		
氟卡尼	轻微影响氟卡尼血浆清除率 (<10%); 对维拉帕米血浆清除率没有影响	见注意事项。
胺碘酮	胺碘酮血浆水平增加	
奎尼丁	口服奎尼丁清除率降低 (~35%)	低血压。 肥厚性梗阻性心脏病患者可能发生肺水肿。
止咳药		
茶碱	口服和系统清除率降低 ~20%	吸烟者清除率降低幅度较小 (~11%)
抗疟服药 / 抗癫痫药		
卡马西平	难治性部分性癫痫患者卡马西平 AUC 增加 (~46%)	卡马西平水平增加。可能引起卡马西平的副作用例如复视、头痛、共济失调或头晕。
茛菪莪	维拉帕米血浆浓度降低	
抗抑郁药		
丙咪嗪	丙咪嗪 AUC 增加 (~15%)	对活性代谢产物地昔胺明的水平没有影响
降糖药		
格列本脲	格列本脲 C _{max} 增加 (~28%), AUC 增加 (~26%) 维拉帕米水平增加	
抗癫痫药		
秋水仙碱	秋水仙碱 AUC 增加 (~2.0 倍) 和 C _{max} 增加 (~1.3 倍)	减小秋水仙碱剂量。不推荐同时使用维拉帕米和秋水仙碱。



可能发生的相互作用		
合并用药	可能对维拉帕米或合并用药产生的影响	注释
抗感染药		
克拉霉素	维拉帕米水平可能增加	
红霉素	维拉帕米水平可能增加	
利福平	维拉帕米 AUC (~97%)、C _{max} (~94%) 和口服生物利用度 (~92%) 降低 静脉给予维拉帕米，药代动力学无变化	可能降低降压作用。
替利霉素	维拉帕米水平可能增加	
抗肿瘤药		
多柔比星	口服维拉帕米，多柔比星 AUC (104%) 和 C _{max} (61%) 增加 静脉给予维拉帕米，多柔比星的药代动力学无晚期癌症患者显著变化	小细胞肺癌患者
抗真菌药		
克霉唑	维拉帕米血浆水平增加	
氟康唑	维拉帕米血浆水平增加	
伊曲康唑	维拉帕米血浆水平增加	
巴比妥类		
苯巴比妥	口服维拉帕米清除率增加 (~5 倍)	
苯二氮卓类和其他抗焦虑药		
丁螺环酮	维拉帕米 AUC、C _{max} 增加 ~3.4 倍	
咪达唑仑	咪达唑仑 AUC (~3 倍) 和 C _{max} (~2 倍) 增加	
β 受体阻滞剂		
美托洛尔	心绞痛患者美托洛尔 AUC (~32.5%) 和 C _{max} (~41%) 增加	见注意事项
普萘洛尔	心绞痛患者普萘洛尔 AUC (~65%) 和 C _{max} (~94%) 增加	
强心苷类		
洋地黄毒苷	洋地黄毒苷全身清除率 (~27%) 和肾外清除率 (~29%) 降低	
地高辛	健康受试者：地高辛 C _{max} 增加 (~44%) 地高辛 C _{min} 增加 (~53%) 地高辛 C _{trough} 增加 (~44%) 和地高辛 AUC 增加 (~50%)	减少地高辛的剂量。见注意事项
H2 受体拮抗剂		
西咪替丁	R- (~25%) 和 S- (~40%) 维拉帕米 AUC 增加，R- 和 S- 维拉帕米清除率相应降低	西咪替丁可降低维拉帕米静脉给药后的维拉帕米清除率
免疫促进剂/免疫抑制剂		
环孢素	环孢素 AUC、C _{min} 和 C _{max} 增加 ~45%	
依维莫司	依维莫司：AUC 增加 (~3.5 倍) 和 C _{max} 增加 (~2.3 倍) 维拉帕米：C _{min} 增加 (~2.3 倍)	可能需要测定依维莫司浓度并调整剂量。
西罗莫司	西罗莫司 AUC 增加 (~2.2 倍)；S- 维拉帕米 AUC 增加 (~1.5 倍)	可能需要测定西罗莫司浓度并调整剂量。
他克莫司	他克莫司水平可能增加	
降脂药 (HMG CoA 还原酶抑制剂)		
阿托伐他汀	阿托伐他汀水平可能增加 维拉帕米 AUC 增加 ~43%	其他信息见下文。
洛伐他汀	洛伐他汀水平可能增加 维拉帕米 AUC (~63%) 和 C _{max} (~32%) 增加	
辛伐他汀	辛伐他汀 AUC (~2.6 倍) 和 C _{max} (~4.6 倍) 增加	
血清单受体激动剂		
阿莫曲坦	阿莫曲坦 AUC 增加 (~20%) 和 C _{max} 增加 (~24%)	
利尿药		
磺吡酮	维拉帕米口服清除率增加 (~3 倍) 生物利用度降低 (~60%) 静脉给予维拉帕米，药代动力学无变化	可能降低降压作用。
抗凝药		
达比加群	维拉帕米速释制剂 达比加群浓度增加 (C _{max} 增加可达 180%)，AUC 增加可达 150%) 维拉帕米缓释制剂 达比加群浓度增加 (C _{max} 增加可达 90%)，AUC 增加可达 70%)	可能增加出血风险。口服维拉帕米可能需要降低达比加群的剂量。（参考达比加群说明书中用法用量部分）
其它直接口服抗凝剂	增加 DOAC 吸收，因为其为 P-gp 底物，并且如适用，还可减少经 Cyp 3A4 代谢的 DOAC 的清除量，从而增加 DOAC 的全身生物利用度。	某些数据表明可能增加出血风险，特别是针对具有其他风险因素的患者。口服维拉帕米可能需要降低 DOAC 的剂量（见 DOAC 说明书中剂量说明部分）。
其它心脏病治疗药物		
伊伐布雷定	因为维拉帕米与伊伐布雷定联用会进一步减慢窦性心率，禁止本品与伊伐布雷定合并使用	
其他		
葡萄柚汁	R- (~49%) 和 S- (~37%) 维拉帕米 AUC 增加 R- (~75%) 和 S- (~51%) 维拉帕米 C _{max} 增加	清除半衰期和肾清除率未受影响。因此口服维拉帕米的患者应避免葡萄柚汁。
圣约翰草	R- (~78%) 和 S- (~80%) 维拉帕米 AUC 降低，C _{max} 相应降低	

其他药物相互作用和其他药物相互作用信息

抗艾滋病毒药物：

由于一些抗艾滋病毒药物例如利托那韦具有抑制代谢的作用，合用可能增加维拉帕米的气浆浓度。合用时须谨慎或减小维拉帕米的剂量。同样盐酸维拉帕米可能会影响上述药物的降解从而增加其血浆浓度。

锂：

有报道盐酸维拉帕米增加患者对锂的敏感性（神经毒性），合用时锂的血清水平无变化或增加。也有长期接受稳定剂量的口服锂制剂患者加用盐酸维拉帕米后锂的血清水平降低的报道。两药合用时需密切监测。

神经肌肉阻滞剂：

临床数据和动物研究提示盐酸维拉帕米可以增强神经肌肉阻滞剂（箭毒样和去极化）的活性。合用时可能需要减小盐酸维拉帕米和（或）神经肌肉阻滞剂的剂量。

乙醚水杨酸：

增加出血倾向。

乙醇（酒精）：

维拉帕米可减缓酒精的清除，增加酒精的血浆浓度，从而增强酒精作用。

HMG Co-A 还原酶抑制剂（“他汀类”）：

在服用维拉帕米的患者中，HMG CoA 还原酶抑制剂（例如辛伐他汀、阿托伐他汀或洛伐他汀）应该从可能的最低的剂量开始，然后逐渐向上调整。在已经服用 HMG CoA 还原酶抑制剂（例如辛伐他汀、阿托伐他汀或洛伐他汀）的患者中，如果准备加用维拉帕米，应考虑降低他汀类的剂量，并根据血清胆固醇浓度重新调整剂量。在较高剂量的维拉帕米和辛伐他汀同时给药的时候，肌肉/横纹肌溶解的风险会升高。所以对辛伐他汀的剂量应该进行相应调整。氟伐他汀、普伐他汀和瑞舒伐他汀不是通过细胞色素 P450 同功酶 3A4 代谢的，所以对维拉帕米的相互作用发生的可能性较小。

降压药、利尿剂、血管舒张药：

增强降压作用。

抗心律失常药（例如氟卡尼、丙吡胺）、β 受体阻滞剂（例如美托洛尔、普萘洛尔）、吸入性麻醉剂：会增强对心血管系统的影响（重度房室传导阻滞、重度心率减慢、心衰发生、增强降压作用）。

盐酸维拉帕米注射液治疗期间不可同时静脉给予 β 受体阻滞剂（除非在重症监护条件下）。因为二者都会发生血压过度降低。尤其是有心血管疾病史，例如重度心机痛、充血性心力衰竭或近期心肌梗死的患者，同时静脉给予维拉帕米和 β 受体阻滞剂或丙吡胺时发生上述副作用的风险增加，因为二者都会抑制心肌收缩或房室传导。

【药物过量】

药物过量的症状：

盐酸维拉帕米中毒后出现的毒性症状与吸收量、给药时间以及解毒能力有关。在严重的盐酸维拉帕米中毒的病例中可出现下列症状：血压严重降低、心力衰竭、心动过缓或心动过速（如：交界性逸搏心律失常伴房室分离和重度房室传导阻滞），可导致心血管性休克和心脏骤停。意识障碍（意识模糊到昏迷）、高血糖症、低钾血症、代谢性酸中毒、低氧血症、心源性休克伴肺水肿、肾功能不全和惊厥。偶有死亡的报道。

药物过量的治疗

维拉帕米过量的治疗主要在于清除药物和恢复心血管系统的稳定性。治疗措施的选择有赖于服药的时间和方式以及中毒症状的性质和严重程度。如果是在使用大剂量缓释制剂后中毒，应当注意在服药 48 小时后药物在小肠内仍会释放和吸收。即使服药时间已超过 12 小时，如果胃肠道运动（肠鸣音）消失，也建议进行胃清洗。如果怀疑缓释维拉帕米过量中毒，则需要采取多种排毒措施，如诱导呕吐、内镜引导下胃和小肠抽吸、小肠灌洗、泻药和灌肠治疗。由于维拉帕米不能通过透析清除，因此不建议血液透析治疗维拉帕米中毒。但可考虑血液滤过或血浆置换（钙离子通道阻滞剂的高血浆蛋白结合率）。标准的重症监护复苏措施，例如胸外心脏按摩、机械通气、除颤和起搏器等。可能采用的特殊治疗措施还有去除心脏抑制作用、纠正低血压和心率过慢。心率过慢可以使用阿托品和/或 β 肾上腺能激动剂（异丙肾上腺素、间羟胺等）控制症状。在出现危及生命的速率过慢时，可以使用临时心脏起搏器治疗。钙剂是特异性的解毒剂，例如可以静脉推注 10% 的葡萄糖酸钙 10-20ml(2.25-4.5mmol) 进行治疗；如果治疗需要可以重复上述剂量或给予持续静脉点滴(例如 5mmol/h)。心源性休克和动脉血管扩张可以导致低血压，可以使用多巴胺（最高可达 25 μg/kg 体重/min）、多巴酚丁胺（最高可达 15 μg/kg 体重/min）、肾上腺素或去甲肾上腺素进行治疗。这些药物的剂量仅能根据患者对药物的反应性进行调整。血浆中钙离子浓度必须保持在正常上限或稍高于正常上限。在治疗早期即应进行补液治疗（林格氏液或生理盐水），用于对抗动脉的扩张。

【药理毒理】

药理作用

维拉帕米阻滞钙离子通过心脏和血管肌肉细胞膜进入细胞内。它通过介入心肌细胞内能量消耗的代谢过程直接减少心肌对氧的需求，同时间接降低后负荷。维拉帕米对冠状动脉血管平滑组织的钙离子阻滞作用，能增加心肌的灌注，即使是在狭窄后组织内也有发挥作用，同时还能缓解冠状动脉的痉挛。维拉帕米的抗高血压作用的机理是降低周围血管阻力，同时又不会导致反射性心率增加，一般不影响正常血压。

维拉帕米具有抗心律失常作用，特别是对于室上性心律失常。它可以延缓房室结的传导。根据心律失常的种类不同，维拉帕米的治疗效果可以是恢复窦性心律和/或使心率达到正常水平。维拉帕米对正常心率没有明显影响或仅引起心率轻度下降。

毒理研究

大量复经口给予维拉帕米剂量 ≥30mg/kg/ 天，可见晶状体和 / 或眼睑出现改变，≥62.5 mg/kg/ 天可见症状明显的白内障。

遗传毒性

盐酸维拉帕米体外内遗传毒性试验结果均为阴性。

生殖毒性

免经口给予维拉帕米最高达 15mg/kg/ 天，大鼠经口给予维拉帕米剂量达 60mg/kg/ 天，未见对子代生长发育的明显影响；当剂量增大到具有母体毒性时，可见胚胎死亡和生长迟缓和等作用。

【药代动力学】

盐酸维拉帕米为外消旋混合物，由等量的 R- 和对映异构体和 S- 对映异构体组成。维拉帕米在体内广泛代谢。去甲维拉帕米是在尿液中检出的 12 种代谢产物之一，药理活性是维拉帕米的 10~20%，占排出药物的 6%。

去甲维拉帕米和维拉帕米的稳态血浆浓度相似。每日 1 次给药 3~4 天后达到稳态。吸收

口服给药后，90% 以上的维拉帕米迅速被小肠吸收。由于维拉帕米的肝脏首过代谢效应非常明显，维拉帕米缓释片单次用药后的平均全身利用度大约分别为 33%。多次给药的生物利用度约为单次给药的 2 倍。口服维拉帕米缓释片后维拉帕米在 4~5 小时达到最大血浆浓度。口服维拉帕米缓释片后去甲维拉帕米在 5 小时达到最大血浆浓度。

食物对维拉帕米的生物利用度没有影响。

分布

维拉帕米广泛分布于各组织，健康受试者的分布容积介于 1.8~6.8 L/kg。维拉帕米的气浆蛋白结合率约为 90%。

代谢

维拉帕米在体内广泛代谢。体外代谢研究表明维拉帕米经细胞色素 P450 同工酶 CYP3A4、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 和 CYP2C18 代谢。健康男性口服盐酸维拉帕米后大部分在肝脏代谢，可检测到 12 种代谢产物，大部分代谢产物为微量。维拉帕米的主要代谢产物为各种 N- 和 O- 脱烷基产物。这些代谢产物中仅去甲维拉帕米在大鼠试验中表现出明显的药理作用（约为维拉帕米的 20%）。

消除

口服维拉帕米后，清除半衰期为 3~7 小时。24 小时内约 50% 由尿中排泄，5 天内约 70% 由尿中排泄。16% 或更多由粪便清除。尿中排泄的药物中原型药物约占 3~4%。维拉帕米的总清除率接近肝血流量，约为 1 L/h/kg（范围：0.7~1.3 L/h/kg）。清除率的个体间变异性较高。

特殊人群

儿童

儿童的药代动力学信息有限。静脉给药后维拉帕米的平均半衰期为 9.17 小时，平均清除率为 30 L/h，而 70kg 的成人的平均清除率约为 70 L/h。儿童口服维拉帕米后的稳态血浆浓度稍低于成人。

老年患者

年龄会影响老年高血压患者维拉帕米给药后的药代动力学。

老年患者的清除半衰期可能延长。维拉帕米的降压作用不受年龄影响。

肾功能不全者

终末期肾病患者和肾脏健康的受试者对照研究显示肾功能损伤不会影响维拉帕米的药代动力学。

维拉帕米和去甲维拉帕米基本不会通过血液透析清除。

肝功能不全者

因为口服清除率降低，分布容积增加，维拉帕米在肝功能损害的患者体内的半衰期延长。

【贮藏】

25℃ 以下，干燥处保存。

【包装】

PVP/PVDC 水泡包装，10 片 / 盒。

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准：JX20170241

【批准文号】

进口药品注册证号：H20181180

【生产企业】

公司名称：ABBOTT LABORATORIES (SINGAPORE) PRIVATE LIMITED
公司地址：3 FRASER STREET #23-28 DUO TOWER SINGAPORE 189352 新加坡

生产厂：AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

生产地址：Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen 德国

国内联系方式

名称：雅培贸易（上海）有限公司

地址：上海市南京西路 388 号仙乐斯广场 32 楼

邮政编码：200003

电话号码：021-23204200

传真号码：021-63346322

