

台灣中外製藥股份有限公司 函

聯絡人：何凱誼

地址：105 台北市松山區敦化北路 260 號 3 樓

電話：(02) 2715-2000 分機 126

電子郵件：katy.ho@chugai.com.tw

受文者：各醫療院所

發文日期：中華民國 110 年 5 月 7 日

發文字號：中外(供)字第 110001 號

密等及解密條件或保密期限：普通

附件：一、喜革脈錠中文品名及第 13 版仿單變更說明

二、衛授食字第 1091492435A 號核准函影本

主旨：台灣中外製藥股份有限公司之產品「喜革脈錠 5 公絲(SIGMART TABLETS 5MG)」(衛署藥輸字第 020991 號)中文品名與仿單變更乙案，敬請協助轉知各使用之醫療單位。

說明：

5161

- 一、本公司「喜革脈錠 5 公絲(SIGMART TABLETS 5MG)」承蒙 貴單位採用，特此感謝。
- 二、中文品名由「喜革脈錠 5 公絲」變更為「喜革脈錠 5 毫克」。
- 三、旨揭藥品仿單變更經衛福部核准在案，仿單變更說明詳載如附件，新版仿單(v 13)請於衛福部「西藥、醫療器材、特定用途化粧品許可證查詢」網頁(<https://www.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>)查詢。本公司於五月起將出貨新版仿單(v 13)(批號 20K010Z)之包裝，變更核准前製造或輸入之產品，無須回收，特此說明。
- 四、敬請 貴單位協助轉知本產品之變更事宜，本公司感謝 貴單位持續以來對於本公司的愛護與對產品的支持，未來也將持續提供優良及高品質的產品以造福更多病患。

董事長 陳榮華



正本

檔 號：
保存年限：

衛生福利部 函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳 真：(02)2787-7499
聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-7421
電子郵件信箱：

105

台北市松山區敦化北路260號3樓

受文者：台灣中外製藥股份有限公司

Receiving Date

2021-01-18

發文日期：中華民國110年1月13日

發文字號：衛授食字第1091492435A號

速別：普通件

密等及解密條件或保密期限：

附件：藥品許可證正本及仿單核定本各1份

主旨：有關貴公司申請「喜革脈錠5公絲 (SIGMART TABLETS 5MG)」(衛署藥輸字第020991號)中文品名與仿單變更一案(案號：1091492435)，本部同意，隨函檢還藥品許可證正本及仿單核定本各1份，請查照。

說明：

- 一、復貴公司109年06月09日中外開發字第200619001號變更登記申請書及109年12月11日中外開發字第201211001號函。
- 二、核准變更項目：
 - (一)中文品名，變更為「喜革脈錠5毫克」。
 - (二)仿單變更。
- 三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。
- 四、對上述內容如有疑義，請與承辦人沈佩賢聯絡，電話：02-8170-6000#520，E-mail：psshens533@cde.org.tw。

正本：台灣中外製藥股份有限公司

副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

喜革脈[®] 錠5毫克

SIGMART[®] Tablets 5mg

〈Nicorandil製劑〉

商 品 名	喜革脈 [®] 錠 (SIGMART [®] Tablets)
衛 署 藥 輸 字 號	5mg
類 別	第020991號
貯 存 方 法	本藥須由醫師處方使用
使 用 期 限	儲存於攝氏25℃以下
	請在外包裝標示之使用期限內



【禁忌症】

對於服用 PDE 5(phosphodiesterase type 5) 抑制劑以治療勃起障礙之病人(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)之病人，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 5mg
成分・含量 (每1錠中)	Nicorandil 5mg
添 加 物	Carboxymethylcellulose Calcium, Corn Starch, Calcium stearate, Stearyl alcohol, D-mannitol
顏色・劑型	白色錠劑(有分割線)
外 觀	正面 反面 側面   
大 小	φ=5mm
厚 度	2 mm
中 外 編 號	C-21F-5
總 重 量	約 50mg

【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 15mg，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(對下列病人請謹慎地用藥)

- (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) 青光眼病人[有可能導致眼內壓上昇。]
- (3) 高齡病人(請參照「5. 高齡病人的用藥」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病人血壓過低。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病人。
- (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 缺乏症病人發生高鐵血紅蛋白血症(methemoglobihaemia)。

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 (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。
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} 、第III 級顏面神經麻 痺 ^{※1、※3} 、第VI 級顏面神經麻 痺 ^{※1、※3}	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、ALP値上昇等
血液	血小板減少 [※]		
眼	角膜潰瘍 ^{※3} 、 眼肌麻痺 ^{※1、※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}		頭部痛

※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人，尤其是中度至重度腎功能不全者。

5. 高齡病人的用藥

一般高齡病人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。

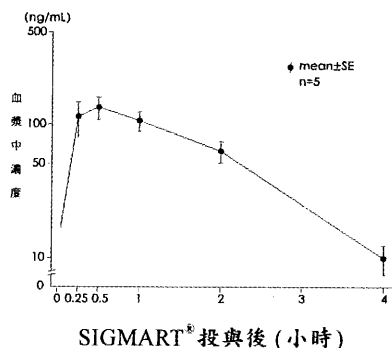
8. 使用時的注意事項

交付藥物時：關於PTP包裝的藥物，請指導病人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的重氮標識體(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】

1. 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，證實了Sigmart®的有效性^{4,5)}。
2. 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】

2. 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病人，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竇血流量(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) 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病人，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

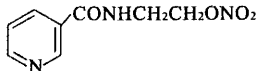
Nicorandil對冠狀血管的擴張作用是因為Nicorandil可刺激guanylate cyclase進而導致血管平滑肌細胞內cyclic-GMP的產生增加，這種效能有如Nitrates/Nitrites製劑(in vitro)。再者，Nicorandil的另一個作用機轉，是因為它可使細胞膜產生過度極化，因而使冠狀血管血流量增加和具有冠狀血管解痙效果。

【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】

6~1,000粒盒裝

【主要文獻】

- 1) 東平靖雄，等：中外製藥(株)基礎報告(1981)
- 2) 神山 博，等：中外製藥(株)基礎報告(1983)
- 3) 飯田理文，等：中外製藥(株)基礎報告(1991)
- 4) 山田和生，等：臨床與研究，59: 2079(1982)
- 5) 村尾 覺，等：臨床藥理，13: 311(1982)

6) Yamada, A. et al.: *Arzneim. — Forsch. (Drug Res.)*, 37: 1252(1987)

7) Nakagawa, Y. et al.: *Jpn. Heart J.*, 20: 881(1979)

8) Uchida, Y. et al.: *Jpn. Heart J.*, 19: 112(1978)

9) 佐藤慶祐，等：心臟，12: 371(1980)

10) Mizukami, M. et al.: *Arzneim. — Forsch. (Drug Res.)*, 31: 1244(1981)

11) 坂梨又郎，等：應用藥理，15: 385(1978)

12) 關口弘道，等：Therapeutic Research, 13(5): 1823(1992)

13) Uchida, Y. et al.: *Jpn. Heart J.*, 19: 904(1978)

14) Sakai, K. et al.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 227: 220(1983)

15) 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

參考仿單：JPI Feb 2020 (version 15)