

腹寧朗®膜衣錠 (美多普胺)

Primperan® F.C. Tablets (Metoclopramide)

衛署藥製字第 022987 號
本藥須由醫師處方使用
消化器官機能異常治療劑

使用含 metoclopramide 成分藥品可能造成遲發性運動障礙 (tardive dyskinesia)，此為出現在臉部、舌頭及四肢非自主性的運動障礙，具有潛在的不可逆性與嚴重性。遲發性運動障礙發生之風險與使用本品治療期間與總累積劑量 (total cumulative dose) 有正相關性，且分析本品之使用型態，約 20% 病人使用超過 12 週，故不建議長期 (超過 12 週) 使用本品治療，除非個案是經過評估，其治療效益高於發生 tardive dyskinesia 之風險者。

Primperan 膜衣錠係法國 Delagrance 公司的 SESIF 研究所開發成功之藥劑。Primperan 作用於司掌消化器官機能的腦幹部，能改善消化器官之機能性反應乃至運動異常。

【成分】

腹寧朗膜衣錠每 1 錠 (Tablet) 中含有 Metoclopramide 3.84mg (相當於 Metoclopramide Hydrochloride 5mg)

賦形劑: Lactose, Avicel PH-101, Starch Maize, HPC low viscosity (8cps), Silica, Magnesium stearate, HPMC2910 (15cps), PEG6000, Calcium carbonate, Talc, Ethanol, Purified water.

【適應症】

預防嘔吐、逆流性消化性食道炎、糖尿病引起之胃腸蠕動異常。

【用法用量】

本藥須由醫師處方使用。

通常成人 1 日 10~30mg (2~6 錠)，分 2~3 次於飯前服用，但可依年齡、症狀適宜增減之。

【警語】

投予新生兒時應特別小心，因新生兒的清除時間較長，可能造成血中濃度過高。且成人安全性資料不能外推至新生兒族群，使用 metoclopramide 藥品相關的不良反應如肌張力失調 (dystonias) 及錐體外路徑反應 (extrapyramidal reactions)，於小兒族群比起成人更容易發生。

【特殊族群】

老年病人：應根據老年病人的腎功能和肝功能及總體虛弱情況考慮減量使用。

肝功能不全病人：對於嚴重肝功能不全的病人，使用劑量應減少 50%。

腎功能不全病人：對於腎功能嚴重受損 (肌酐清除率 ≤ 15 ml / min) 的病人，每日劑量應降低 75%。中度至重度腎功能不全病人 (肌酐清除率 15-60 ml / min)，使用劑量應減少 50%。

【注意事項】

1. 禁忌

- 對 metoclopramide 或藥物中的其他成分過敏者。
- 若刺激腸胃蠕動，對病人會有危險者：例如胃腸道出血、機械性阻塞或胃腸道穿孔者。
- 之前服用抗精神病藥或 metoclopramide 時，曾出現遲發性運動障礙 (tardive dyskinesia) 的病人。
- 疑似有嗜鉻性細胞瘤之病人 (有引起血壓急劇上升之虞)。
- 與 levodopa 或多巴胺促進劑併用 (參閱“交互作用”)，因其互為拮抗劑。
- 帕金森氏症。
- 已知使用 metoclopramide 曾出現過變性血紅素血症 (methemoglobinemia) 或 NADH-細胞色素 b₅ 還原缺乏之病史。若有這種情況發生，必須立刻且完全停止治療，並且給予適當的處理。

2. 一般注意事項

(1) 給與本藥，罕有出現間腦之內分泌機能調節異常，錐體外徑症狀等的副作用，所以，給予本藥時，須充分考慮其有效性與安全性後使用。

(2) 偶有嗜睡、眩暈，且此症狀會被中樞神經抑制劑及酒精所增強。所以，對於正在給與本藥之病人，請其注意開車等伴有危險性的機械操作。

3. 下列病人應慎重給藥

(1) 小兒：易出現錐體外徑症狀，故須注意給藥不可過量，特別是在脫水狀態及發燒時，更須注意。體重輕於 30 公斤之兒童，慎重給藥。

(2) 老年人：本藥主要由腎臟排泄，由於老年人多半有腎臟機能衰退的情形，因此有高血中濃度持續的顧慮，須注意副作用 (錐體外徑症狀等) 的發生，並留意用量及給藥間隔，慎重給藥。

(3) 有腎機能障礙之病人。

4. 對孕婦、授乳婦的給藥：

有關懷孕中及授乳期中給藥的安全性尚未確立，所以在孕婦或可能已懷孕的婦女及授乳期中的婦女，限於判斷其治療上的有益性超越危險性時，才可給藥。

FDA Pregnancy Categories (懷孕用藥級數)：B

懷孕期間如果必須使用 metoclopramide，應先考慮其風險。

由於藥理學特性，如其他 benzamides 類藥物，萬一於分娩前服用 metoclopramide，則無法排除新生兒出現錐體外徑症狀的潛在可能性。

Metoclopramide 會於母乳中排出，且不能排除以母乳哺育的嬰兒會發生不良反應的風險。所以需要決定是要停止授乳，還是要停止接受 metoclopramide 治療。

5. 警語

- 可能會發生錐體外徑症狀，特別是兒童及青少年使用高劑量時。這類反應在停藥後是完全可逆的；然而，或許仍需給予症狀性治療 (兒童可給予 benzodiazepines，成人則給予 benzodiazepines 及/或抗膽鹼性抗巴金森氏症藥物)。
- 即使在嘔吐和排斥的情形下，也應遵守至少 6 小時的 metoclopramide 投藥間隔，以避免過量服用。
- 本藥物不建議使用於癲癇病人，因為 metoclopramide

可能會降低癲癇的閾值。

- 腎或肝功能不全的病人，建議降低其使用劑量。
- 與抗精神病藥物相同，可能發生抗精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic Malignant Syndrome, NMS)，其病徵為高熱、錐體外徑症狀、自主神經不穩定和 CPK 升高。因此，如果發生 NMS 症狀之一的高熱時需小心，若懷疑為 NMS，則需停止服用 metoclopramide。
- Metoclopramide 可能會造成心室心律不整 (Torsade de Pointes, TdP)，因此應注意病人是否有造成 QT 間期(QT interval)延長的危險因子，例如：
 - 電解質失衡 (如低血鉀症、低血鎂症)。
 - 先天的 QT 延長症候群(congenital long QT syndrome)。
 - 心搏緩慢。
- 併用下列藥物可能會導致 QT 間期延長，如：第 IA 類及第 III 類抗心室心律不整藥物、三環抗憂鬱藥、巨環類抗生素、抗精神病藥物 (參閱“交互作用”)。

【相互作用】

禁止併用者

- + levodopa 或多巴胺促進劑與 metoclopramide 有相互拮抗作用，因此禁止併用此類藥物。

不建議併用者

- + 酒精：酒精會加強 metoclopramide 的鎮靜作用。

併用時應多加以考慮的藥物

- + 抗膽鹼藥物和嗎啡衍生物：
抗膽鹼藥物和嗎啡衍生物與 metoclopramide 對消化道蠕動有相互拮抗作用。
- + 中樞神經抑制劑(嗎啡衍生物、安眠藥、抗焦慮劑、鎮靜性 H₁ 抗組織胺、鎮靜性抗憂鬱劑、barbituates、clonidine 及其衍生物)：中樞神經抑制劑和 metoclopramide 的鎮靜作用會被增強。
- + 抗精神病藥物：metoclopramide 與抗精神病藥物併用可能會對錐體外徑症狀產生加成作用。
- + 血清素作用劑：併用 metoclopramide 與血清素作用劑像是選擇性血清素回收抑制劑(SSRI)，可能會增加血清素症候群的風險。
- + 因為 metoclopramide 有促進腸胃蠕動的效果，可能會改變某些藥物的吸收。
- + Digoxin：metoclopramide 會降低 Digoxin 的生體可用率，需要仔細監測 digoxin 的血漿濃度。
- + 環孢素：metoclopramide 會增加環孢素的生體可用率，需要仔細監測環孢素的血漿濃度。
- + Mivacurium 和琥珀膽鹼：metoclopramide 注射劑可能會延長神經肌肉阻斷的持續時間(透過抑制血漿中的膽鹼酯)
- + 與下列藥劑之併用，易發生內分泌機能調節異常錐體外徑症狀，所以在併用這些藥劑時，須嚴密觀察，慎重給藥。
Phenothiazine 類製劑 (Prochlorperazine、Chlorpromazine、Thiethylperazin 等)、Butyrophenone 類製劑 (Haloperidol 等)、Rauwolfia Alkaloid 製劑 (Reserpine 等) 其他 Benzamide 類藥劑 (Sulpiride

Tiapride 等)。

- + 本藥可能會使作為 Digitalis 劑飽和時的指標 (噁心、嘔吐、食慾不振) 變得不明顯，所以在接受 Digitalis 劑的病人，須嚴密觀察，慎重給藥。
- + 因可能會使 Carbamazepine 的血中濃度急速上升，所以併用時，須嚴密觀察，慎重給藥。
- + 強 CYP2D6 抑制劑，如 fluoxetine：與強 CYP2D6 抑制劑同時服用，如 fluoxetin，會增加 metoclopramide 的血中濃度，所以併用時，須嚴密觀察，慎重給藥。

【副作用】

(1) Syndrome malin：出現運動不能性啞症、強度的肌肉僵硬、吞嚥困難、心搏過速、血壓的變動、發汗等，若接著有發熱時，須中止給藥，並採取冷卻身體，水分補給等的全身性管理。在本症發症時，見有白血球增加及血清 CPK 上昇的情形很多，另外，曾有過伴有 Myoglobin 尿之腎機能降低情形，此外，曾有高燒持續，轉變成意識障礙、呼吸困難、循環虛脫、脫水症狀、急性腎衰竭而死亡的病例報告。

(2) 內分泌系：罕有推測因間腦之內分泌機能調節異常 (Gonadotropin 分泌及 Prolactin 分泌異常) 所導致的無月經、持續性地乳汁分泌及男子乳症等症狀，故須嚴密觀察，若認定有異常時，須立即中止給藥。

(3) 錐體外徑症狀：甚至是服用單劑量時，特別會發生在兒童及年輕人(參閱“警語”)。罕有手指震顫、肌肉僵硬、頸和臉部攣縮、眼球回轉、焦躁感等症狀。如出現上述症狀時須中止治療。嚴重時，須採取給與抗膽鹼性藥物等適當處置。另外長期給藥時，罕有口周部等的不隨意運動在停藥後仍會持續。

(4) 消化系：偶有胃的緊張性增加，腹痛、腹瀉、便秘等症狀。

(5) 循環系：罕有血壓下降，心搏過速，心律不整、QT 間期延長、心房心室傳導阻斷(尤其是使用靜脈注射之劑型)、休克(尤其使用注射劑型)等症狀。

(6) 精神神經系：有憂鬱的傾向、幻覺、混亂。偶有頭痛、頭重。罕有興奮、不安等症狀、自殺念頭。嗜睡、帕金森氏症徵狀、靜坐不能、急性肌緊張不足、運動障礙、意識水準下降、抽搐、精神安定藥惡性症候群、長時間治療有可能出現遲發性運動障礙，尤其是老年病人。

(7) 血液和淋巴系統方面的失調：曾有極為罕見的變性血紅素血症之報告，這可能是由於 NADH-細胞色素 b5 還原酶缺乏症所致，特別是新生兒(參閱“警語”)。極為罕見的硫血紅素血症也曾被報告過，主要發生於併服高劑量會釋放硫元素之藥物。

(8) 心臟血管方面：心跳過緩，尤其是使用注射劑型。QT 間期延長及心室心律不整(參閱“警語”)，心房心室傳導阻斷(尤其是使用靜脈注射劑型)。心跳驟停，在注射後不久或是心跳過緩後發生。血壓升高，發生在患有或未患有嗜鉻細胞瘤的病人。低血壓，尤其是使用注射劑型、休克、注射後暈厥。

(9) 其他：全身性的不適、過敏反應、如過敏性休克(尤其是使用靜脈注射劑型)。偶有倦怠感。罕有發疹、浮腫。

【副作用發生機率】

副作用依發生率分級如下：極常見(≥10%)；常見(≥1%至10%)；不常見(≥0.1%至<1%)；罕見(≥0.01%至<0.1%)；非常罕見(<0.01%)；未知(無法以現有資料估算)。

發生頻率	副作用
神經系統	
極常見	嗜睡
常見	錐體外徑症狀，甚至是服用單劑量時，特別會發生在兒童及年輕人(參閱“警語”)，帕金森式症，靜坐不能
不常見	急性肌張力障礙和運動障礙，意識水平下降
罕見	抽搐
未知	長時間治療有可能出現遲發性運動障礙，尤其是老年病人(參閱“警語”)。精神安定藥惡性症候群
精神疾病	
常見	抑鬱症
不常見	幻覺
罕見	混亂
未知	自殺念頭
胃腸疾病	
常見	腹瀉
血液和淋巴系統疾病	
未知	曾有極為罕見的變性血紅素血症之報告，這可能是由於NADH-細胞色素b5還原酶缺乏症所致，特別是新生兒(參閱“警語”)，疏血紅素血症，主要發生於併服高劑量會釋放硫元素之藥物。
內分泌疾病	
不常見	閉經，高泌乳素血症
罕見	乳溢
未知	男性女乳症
一般疾病和給藥部位的情況	
常見	乏力
不常見	過敏
未知	過敏反應(包括過敏性休克，特別是靜脈注射劑型)
心臟疾病	
不常見	心跳過緩，尤其是使用注射劑型。
未知	QT間期延長及心律失常不整(參閱“警語”)，心房心室傳導阻斷(尤其是使用靜脈注射劑型)。心跳驟停，在注射後不久或是心跳過緩後發生。血壓升高，發生在患有或未患有嗜鉻細胞瘤的病人。
血管疾病	
常見	低血壓，尤其是使用注射劑型
不常見	注射後引起的休克，暈厥

【過量】

可能發生錐體外徑症狀、昏昏欲睡、意識降低、混亂和幻覺。

過量的處理：治療錐體外徑症狀，只能單純的給予症狀性治療(兒童可給予 benzodiazepines，成人則給予 benzodiazepines 及 / 或抗膽鹼性抗巴金森氏症 (anticholinergic antiparkinsonians) 藥物)。

【臨床藥理】

藥效藥理：

一、具有調整消化道運動的作用

(1) 對胃運動的影響

以狗作 Ballon 法實驗，證實 Metoclopramide 能亢進胃運動。此時本劑能提高胃的緊張性，但不至於達到生理水平之上，而能使胃運動亢進促進胃內容物排空。

由 X 光攝影或 Polysography(重複攝影法)，顯示本藥對於人體胃運動低下狀態具有優異效果，顯示其能

提高運動性和通過性。

(2) 對幽門部和十二指腸運動影響

以狗所作的實驗，證實 Metoclopramide 可使十二指腸的運動亢進。而對於人體，除了可解除幽門的機能性狹窄(痙攣)。促進其通過性外，更可使十二指腸球部及緊張著的十二指腸各部擴張，而使其運動亢進。

(3) 對迴腸和大腸運動的影響

以狗所作的實驗，確認 Metoclopramide 雖有某種程度的亢進迴腸運動，但是作用並不強，對大腸則全無作用。

二、止吐作用

Metoclopramide 無論是對中樞性或末梢性嘔吐，均具有止吐作用，以狗作實驗，對給與 Apomorphine 或 Hydergine 或直接電刺激 chemoreceptor trigger zone 等所引起的嘔吐或經口給與硫酸銅所引起的嘔吐，Metoclopramide 均有顯著的止吐作用。

體內藥物動態：依文獻資料：正常人口服後消化道的吸收良好，約 1 小時後達到最高血中濃度。其血中半衰期，口服及靜脈注射皆約為 5 小時。大部分的給藥量在 24 小時內排泄至尿中，本藥可滲透到人乳汁中。

【體內藥物動態】

正常人口服後消化道吸收良好，約 1 小時後達到最高血中濃度¹⁴⁾。其血中半衰期，口服及靜脈注射皆約 5 小時¹⁴⁾。大部分的給藥量在 24 小時內排泄至尿中¹⁵⁾。本藥可滲透到入乳汁中¹⁶⁾。

【臨床應用】

1. 臨床效果

由臨床試驗論文收集統計的 2,332 例(包括口服和注射給藥)疾病別療效如下：

(1) 胃炎及胃、十二指腸潰瘍

對於胃炎，胃、十二指腸潰瘍併發之消化器官機能異常的療效是，164 例胃炎中有 139 例(84.8%)有效，48 例胃、十二指腸潰瘍中有 44 例有效(91.7%)，有效率為 85%~90%。

(2) 膽道疾病及腎臟病

對於膽道疾病、腎炎、尿毒症所併發的噁心和嘔吐確認其療效是，136 例膽道系統中有 91 例(66.9%)有效，60 例腎炎中有 51 例(85.0%)有效，52 例尿毒症中有 41 例(78.8%)有效。

(3) 小兒科領域的各種疾病

在 132 例習慣性嘔吐，神經性嘔吐，居家中毒等嘔吐中有 109 例(82.6%)，54 例胃腸炎所引起的嘔吐中有 52 例(96.3%)，44 例神經性食慾不振中有 29 例(65.9%)，可確認其療效。

(4) 麻醉及手術時，麻醉及手術後之噁心、嘔吐

對於麻醉及手術時之噁心、嘔吐，204 例中 178 例(87.3%)有效，對於麻醉及手術後之噁心、嘔吐，93 例中 81 例(87.1%)有效。

(5) 藥劑給與時的胃腸障礙

與抗結核劑、抗生素、抗癌劑、抗風溼劑等易引發胃腸障礙副作用之藥劑併用時，390 例中確認有 319 例(81.8%)其胃腸症狀消失或減輕。

(6) 消化道檢查時的應用

① 胃內、氣管內插管時

在做胃和氣管內檢查之胃內視鏡或插管插入時，為抑制反

射性嘔吐及為縮短十二指腸插管或做腸生檢時為縮短所使用的膠囊到達十二指腸的時間，預防性地使用本藥，在 151 例中有 114 例(75.5%)能有效地使檢查更順利進行。

②X 光檢查時鋇停滯

在 70 例中，比較給與 Metoclopramide 及不給藥時鋇自胃內排出的時間，其中有 53 例給與 Metoclopramide 時，鋇的排出更加迅速。

③放射線照射時及其他

對於 211 例惡性腫瘤因放射線療法所伴隨的噁心、嘔吐 177 例(83.9%)有效。另外，對於 523 例食慾不振、腹脹等的消化系症狀，也確認 458 例(87.6%)有效。

2. 副作用

收集對象例數和副作用出現例數，明確記載的 52 篇文獻，合計 2,176 病例(包含口服和注射給藥)中，出現副作用的有 76 例(3.5%)。

【非臨床試驗】

給藥方式	動物種 性別	小白鼠		大白鼠	
		雄	雌	雄	雌
靜脈內		33	34	63	68
腹腔內		120	96	136	114
皮下		190	190	467	340
經口		290	270	1,290	750

2. 亞急性、慢性毒性¹⁸⁾

在 SD 系大白鼠，以 16~500mg/kg 經口給藥 1 個月，在 Wistar 系大白鼠以 10~600mg/kg 經口給藥 3~6 個月之試驗，結果可見到有雌性的乳腺組織增殖及子宮重量減輕現象，其他則無特殊異常的情形。

3. 致畸形作用¹⁹⁾

在 ICR 系小白鼠及 SD 系大白鼠的受孕期，以 10~200mg/kg 經口給藥的試驗結果發現無致畸形作用。

【性狀】

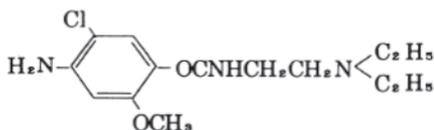
1. 製劑之性狀：

Primperan 膜衣錠之性狀如下表所示：

	Code	顏色	直徑 (mm)	厚度 (mm)	重量 (g)	劑型
錠	P5	白色	6.0	2.8	約0.09	膜衣錠

2. 有效成分之物理化學性質

結構式



一般名：美多普胺(Metoclopramide)

化學名：4-amino-5-chloro-N-(2-diethylaminoethyl)-2-methoxy benzamide

分子式：C₁₄H₂₂ClN₃O₂

分子量：299.80

Metoclopramide HCl 是白色至淡黃白色的結晶或結晶性粉末，無臭，易溶於冰醋酸(Glacial Acetic Acid)，可溶於甲醇(Methanol)及氯仿(Chloroform)，無水醋酸，略溶於乙醇(Ethanol)及丙酮(Acetone)，極微溶於乙醚(Ether)，幾不溶於水，本品溶於稀鹽酸。

構造式



一般名：鹽酸美多普胺(Metoclopramide Hydrochloride)

化學名：4-amino-5-chloro-N-(2-diethylaminoethyl)-2-methoxy benzamide dihydrochloride hydrate

分子式：C₁₄H₂₂ClN₃O₂ · 2HCl · H₂O

分子量：390.74

鹽酸美多普胺是白色至淡黃白色的結晶或結晶性粉末，無臭或極微弱的 Amine 臭，味極苦，易溶於水、甲醇(Methanol)或乙醇(Ethanol)，不易溶於丙酮(Acetone)，極微溶於氯仿(chloroform)，幾不溶於乙醚(Ether)。

【保管上之注意事項】

1. 儲存條件：室溫 25°C 以下保存。

2. 有效期間：5 年，請參照外盒上標示之使用期限。

【包裝】

1000 粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

- (1) 山內治郎 et al. : 日本內分泌學會雜誌, 51(5), 291(1975)
- (2) Delitala, G. et al. : IRCS, Med. Sci. 3,274(1975)
- (3) 福原 武 et al. : 日本滑筋誌, 2(1), 15(1966)
- (4) 熊田重敦 et al. : 藥學研究, 39(2), 44(1968)
- (5) 楢林和之 et al. : 第 2 回新藥物治療研究會講演內容集, 55(1965)
- (6) 齊藤達雄 et al. : ibid, 65(1965)
- (7) 佐藤巳代吉 : ibid, 217(1965)
- (8) Jacoby, H. I. et al. : Gastroenterology, 52(4), 676(1967)
- (9) Justin Besancon, L. et al. : C. R, Soc. Biol. Paris, 158(4), 723(1964)
- (10) 小林龍男 et al. : 第 3 回新藥物治療研究會講演內容集, 41(1966)
- (11) 岩瀬善彦 et al. : 第 4 回新藥物治療研究會講演內容集, 39(1967)
- (12) Laville. C. : Path. et Biol., 12(9-10), 577(1964)
- (13) 島本暉朗 et al. : 第 3 回新藥物治療研究會講演內容集, 18(1966)
- (14) Graffner C. et al. : Brit. J. Clin. Pharmac. 8, 469(1979)
- (15) Teng, L. et al. : J. Pharm. Sci. 66(11), 1615(1977)
- (16) Kauppila, A. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 25(6), 819(1983)
- (17) 渡邊信夫 et al. : 藤澤藥品工業株式會社
中央研究所報告(RR760120)
- (18) 渡邊信夫 et al. : 藥學研究, 39(3), 75(1968)
- (19) 渡邊信夫 et al. : ibid, 39(3), 92(1968)

委託者：賽諾菲股份有限公司

地 址：台北市信義區松仁路 3 號 7 樓

製造廠：聯亞藥業股份有限公司新竹廠

廠 址：新竹縣湖口鄉新竹工業區光復北路 45 號

CCDS v9, 24-Aug-2017