

090006



康你爾® 膜衣錠 4 / 8 毫克

Coniel® F.C.Tablets 4 / 8 mg

康你爾®膜衣錠 4 毫克 衛署藥製字第 G-11325 號
056633

康你爾®膜衣錠 8 毫克 衛署藥製字第 G-11726 號
057368

【禁忌】

(不能給藥於下列的患者)

1. 心源性休克的患者[有症狀惡化的可能]。
2. 孕婦及可能懷孕的婦女[請參照「對孕婦、產婦、授乳婦等的投與」部份]。

【主成分】

4 毫克每膜衣錠中含有 Benidipine Hydrochloride..... 4 mg.
8 毫克每膜衣錠中含有 Benidipine Hydrochloride..... 8 mg.

【適應症】

高血壓。

【用法·用量】

本藥須由醫師處方使用。

高血壓

通常，對成人給予 1 日 1 次 2~4 mg 的劑量於早餐後口服服用。如有需要，根據年齡、症狀適宜地增減，不過，在效果不佳的情況時，可增加劑量至 1 日 1 次 8 mg。

但對較嚴重的高血壓症，給予病人 1 日 1 次 4~8 mg 的劑量於早餐後服用。

【注意事項】

1. 不建議使用於

- 1) 肝功能不全患者
- 2) 嚴重腎功能不全患者($CL_{CR} < 10$ ml/min)

2. 慎重投與(下列的患者需慎重投與)

- 1) 過度血壓低的患者
- 2) 高齡者[請參照「對高齡者的給藥」的部份]

3. 重要的基本注意事項

- 1) 鈣離子拮抗劑投與後忽然停藥時，有症狀惡化的病例被報告，如果需要停用本品時要慢慢減量，並充分地進行觀察病人反應。同時，患者應該注意在沒有醫生的指示下不要中止服藥。
- 2) 本品投與時，可能有過度的血壓降低及暫時性的意識消失等現象的發生，若有這些情況發生時，請減量使用並做適當的處理。
- 3) 因基於降壓作用會引起頭暈等現象出現，病患若從事高處工作、汽車的駕駛等危險並伴隨機械的操作時候需更小心。

【交互作用】

本品主要由 CYP3A4 代謝。

本品與下列藥品併用時需注意事項：

1. 本品與輕效(Cimetidine)及中效 CYP3A4 抑制劑(葡萄柚汁)合用時，Benidipine 劑量須減半使用。
2. 不建議本品與強效 CYP3A4 抑制劑(如 Ketoconazole, Itraconazole, ritonavir 等)及誘導劑(如 Rifampicin)合併使用。

【不良反應】

至 1997 年 10 月為止的使用情況調查中，4,679 例子中，副作用及臨床檢驗值異常的表現例為 219 例(發生率 4.7%)，為 361 件。主要的副作用心跳過速 24 件(0.5%)，臉潮紅 22 件(0.5%)，頭痛 20 件(0.4%)等。

1. 重大的副作用

肝機能障礙，黃疸(頻率不明): AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP 的上升及伴隨著肝機能障礙和黃疸出現，若有此種情況發生時需小心觀察，若有異常改變顯著時中止給藥，並進行適當處置。

2. 其他的副作用

下表所列也許會發生，病患需小心觀察，若任何異常發生時，實行減量、停藥等適當處置。再者，斜體字記載的副作用發生時須停藥。

	0.1~少於 5%	少於 0.1%	頻率不明
肝臟	肝機能異常[AST(GOT), ALT(GPT), γ -GTP, 膽紅素, Al-P, LDH 上升等]		
腎臟	BUN 上升, Creatinine 上升		
血液	白血球減少、嗜酸性球增加		血小板減少
循環系統	心跳加速、臉潮紅、感覺發燒、血壓降低	胸部重壓感、徐脈、頻脈	期外收縮
中樞神經系統	頭痛、頭重、頭暈、搖晃、站立時有天黑感	睡意、發麻感覺	
消化器	便秘	腹部不快感、嘔氣、胸悶、口渴	下痢、嘔吐
過敏症	發疹	搔癢感	光過敏症
口腔			齒齦肥厚
其他	水腫(臉、小腿、手), CK(CPK) 上升	耳鳴、手指的皮膚發紅、熱的感覺、肩酸、咳嗽、頻尿、倦怠感、鉀上升	女性化乳房、結膜充血、視力模糊、發汗

【對高齡者的給藥】

一般的認知，對高齡者之過度的降壓並非是有益的，因此若高血壓症的高齡者使用本品，應從低劑量(2 mg/日)開始投與，謹慎觀察並慎重給藥。

【對孕婦、產婦、授乳婦等的投與】

1. 孕婦及可能懷孕的婦女應該避免服用本品。[動物實驗(大鼠、兔子)有胎兒毒性，於妊娠末期給藥的話，有妊娠期間及分娩時間延長的報告。]
2. 應避免給藥於授乳婦，如果不得已必須給藥時，應該停止餵奶。[動物實驗報告有藥品轉移到母乳中的情況。]

【對小兒的投與】

對出生體重輕的嬰兒、新生兒、嬰兒、幼兒、兒童和青少年的安全性尚未確立(沒有使用經驗)。

【過量投與】

過量投與可能會引起血壓過度的降低。若有顯著的血壓降低現象發生時，應採取適當的處置，例如：抬高下肢、投與輸注液及投與血管收縮劑等。再者，本品因為蛋白結合率高，故無法以透析去除。

【其他的注意事項】

1. 製劑的分割使用

分割後儘快使用完(分割後避光儲存之後，儘量在 60 日以內使用)。

2. 藥劑交付時

使用壓出之泡殼包裝(PTP)包裝產品時，應指導病患從 PTP 取出包裝內的藥後才服用。[根據 PTP 鋁箔的誤食報告，鋁箔的銳角部可能會刺入食道粘膜，有引起穿孔併發縱隔膜炎等的嚴重併發症的病例。]

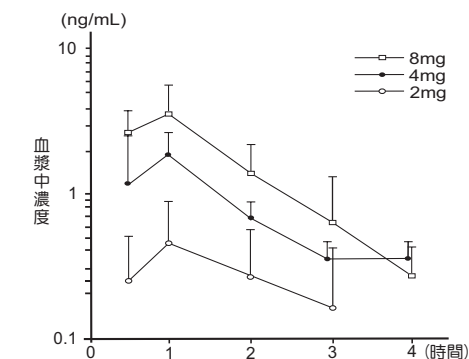
3. 其他的注意事項

曾有實施持續的外來腹膜透析(CAPD)中的患者的透析排出液有白濁的報告，需小心注意腹膜炎等的情況。

【藥物動力學】

1. 吸收

正常成人男子 6 名於禁食下，分別單次投與 2 mg、4 mg 和 8 mg 的劑量後血漿中未代謝的 Benidipine 濃度變化情況如下圖，及相關藥物動力學參數如下表所示。



藥物動力學參數表

劑量 \ 參數	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC _{0→∞} (ng·hr/mL)
2 mg	0.55±0.41	1.1±0.5	-	1.04±1.26
4 mg	2.25±0.84	0.8±0.3	1.70±0.70	3.94±0.96
8 mg	3.89±1.65	0.8±0.3	0.97±0.34	6.70±2.73

Mean±S.D.

2.分佈

- 在體組織內的分佈(參考:大鼠的數據)

給予大鼠口服 1 mg/kg 的 ¹⁴C-benidipine hydrochloride 後,除胃部內含物外,放射性高低順序為肝臟、腎臟、腎上腺、顎下腺、肺、腦下垂體、胰臟,只有少量藥物進入腦、脊髓和睪丸中。

- 穿透性(參考:大鼠的數據)

穿透至胎兒	對妊娠大鼠給予口服 1 mg/kg 的 ¹⁴ C-benidipine hydrochloride 後,發現在胎兒內的放射量低於母體血漿中1/3以下
分泌至母乳	對餵奶大鼠給予口服 1 mg/kg 的 ¹⁴ C-benidipine hydrochloride 後,乳汁中濃度與血漿中的濃度大致類似

- 蛋白結合率

體外 (人類血清)	98.46~98.93% (1~100,000 ng/mL ³ H-benidipine hydrochloride)
體內 (人類血漿:在英國的試驗結果)	75.0% (¹⁴ C-benidipine hydrochloride 8 mg 經口服投與 1 小時後採血) 76.0% (¹⁴ C-benidipine hydrochloride 8 mg 經口服投與 2 小時後採血)

3.代謝

從人類血漿中及動物代謝研究中,尿中被測得的代謝物顯示,在人類的代謝反應主要是經由苯環的第 3 位置的側鏈的分離(N-去烷基),及第 3 位置的 1-benzyl-3-piperidyl ester 和第 5 位置的 methyl ester 的水解,及 dihydropyridine 環的氧化和第 2 位置甲基的氧化。

4.排泄(參考:英國的試驗結果)

正常西歐成人男子 5 名,單次口服投與 ¹⁴C-benidipine hydrochloride 8 mg 後,積累放射量排泄率於給藥 48 小時後在尿中約 35%,糞便約 36%,給藥後 120 小時尿中約 36%,糞便中約 59%。

5.於台灣地區執行 24 位健康男性受試者之相對生體可用率試驗,於服用本廠(試驗藥品)及日本廠製造(對照藥品)之 4 mg Coniel 後監測藥物動力學參數(T_{max}, T_{1/2}, C_{max}, AUC_{0→t}, AUC_{0→∞}),所得之藥物動力學資料顯示二者之配方並無差異。相關藥物動力學數據如下:

參數	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0→t} (pg·hr/mL)	AUC _{0→∞} (pg·hr/mL)
試驗藥品	0.50±0.24	4.6±1.1	2095±1147	2581±1397	2829±1463
對照藥品	0.59±0.21	4.7±1.2	1990±977	2762±1479	3046±1602

【臨床試驗結果】

1.高血壓

對本態性高血壓症(輕度至中度)的有效率是 84.2% (443/526)。同時,在雙盲比較試驗中,本品的有效性被確認。對重度高血壓症有效率為 94.4%(34/36)。對腎實質性高血壓症顯示 82.4% (28/34)的有效率。(有效率是以病患被評估血壓降低或更好時的數目。)

2.於台灣地區執行一項為期 8 週之隨機分配、平行設計的雙盲比較性臨床試驗,試驗組接受 Benidipine 4 mg,每日一次,若治療 4 週後血壓未達適當控制,則調整劑量至 8 mg,每日一次,再繼續治療 4 週。對照組則接受 Felodipine ER 5 mg,每日一次,若治療 4 週後血壓未達適當控制,則調整劑量至 10 mg,每日一次,再繼續治療 4 週。主要療效指標為試驗結束時之舒張壓降幅。試驗共收納 200 位受試者(101 Benidipine, 99 Felodipine ER),其中 160 (80%)位受試者(81 Benidipine, 79 Felodipine ER)完成試驗。PP 群體分析結果顯示,治療 4 週及 8 週後, Benidipine 治療組病患之平均舒張壓下降數值分別為 8.83 mmHg 及 7.99 mmHg; Felodipine ER 對照組病患之平均舒張壓下降數值分別為 6.75 mmHg 及 8.61 mmHg。試驗中最常見的不良反應為暈眩、頭痛及臉潮紅。

【藥效藥理】

1.作用機轉

本品會與細胞膜內的膜電位依賴性鈣通道的 DHP(dihydropyridines)鍵結部位結合,抑制鈣流入細胞內和造成冠狀動脈與週邊血管的擴張。

再者,本品被推定對細胞膜的移行性高,主要是通過細胞膜內 DHP 鍵結部位結合,根據摘出血管收縮抑制作用及 DHP 鍵結部位親和性等檢討,顯示對 DHP 鍵結部位的結合性很強,且從 DHP 鍵結部位解離速度非常慢,因此藥物作用的持續性和血中濃度幾乎不相關。

2.藥理作用

降壓作用

對自發性高血壓大鼠、DOCA-食鹽高血壓大鼠、腎性高血壓狗口服投與本品,發現本品為緩慢作用但持續長的降壓作用。再者,長期使用本品不會產生耐藥性。對本態性高血壓症患者以 1 日 1 次方式給予本品,提供穩定的降壓效果,於 24 小時內不影響其日間血壓的變化型態。

【主成分之理化特性】

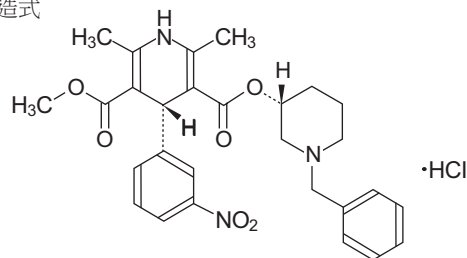
普通名: Benidipine 鹽酸鹽 Benidipine Hydrochloride

化學名:

3-[(3RS)-1-Benzylpiperidin-3-yl]5-methyl(4RS)-1,4-dihydro-2,6-dimethyl- 4-(3-nitrophenyl)pyridine-3,5-dicarboxylate monohydrochloride

分子式: C₂₈H₃₁N₃O₆·HCl=542.02

化學構造式



性狀: 黃色的結晶性的粉末。

溶解性: 極為易溶於甲酸, 微溶於甲醇、乙醇, 幾乎不溶於水或乙醚。

熔點: 約 200°C (分解)

旋光度: 甲醇溶液(1→100)無旋光性。

分配係數 logP_{Oct} = 3.79(測量法: flask-shaking 法使用 n-octanol/pH7.4 緩衝溶液)

【取用時注意】

製劑(割線藥丸), 有時不能適用錠劑切割機情況。【有無法均等切割的情況發生。】

【貯存條件】

請保存於 25°C 以下及兒童伸手不及之處。

【賦形劑】

Lactose Monohydrate, Potato Starch, Polyvinyl Alcohol, Magnesium Stearate, Opadry OY-S-8471, Polyethylene Glycol 6000.

【包裝】

2~1000 錠, 鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

日本協和麒麟(Kyowa Kirin)株式會社授權

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址: 303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號

製造廠名: 健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠

製造廠址: 303 新竹縣湖口鄉工業一路 6 號