

乙型阻斷劑

心肯 膜衣錠2.5毫克

Cidincor Film Coated Tablets 2.5mg

【組成】

心肯膜衣錠2.5毫克每膜衣錠中含有bisoprolol fumarate 2.5毫克

【賦形劑】

Colloidal silicon dioxide, crospovidone, dibasic calcium phosphate anhydrous, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.

膜衣:

Hypromellose, lactose, titanium dioxide, triacetin.

【適應症】

穩定型慢性中度至重度心衰竭。

【說明】 (依文獻記載)合併心室收縮功能不良 (LVEF \leq 35%) 已合併使用ACE inhibitors, 利尿劑或強心配醣體者。**【禁忌症】** (依文獻記載)

- 急性心衰竭, 或心衰竭代償不良, 期間需使用靜脈強心劑治療。
- 心因性休克。
- 第二度或第三度的房室傳導障礙 (未使用節律器者)。
- 竇房結症候群。
- 竇房傳導阻斷。
- 在治療前顯著的心跳過慢 (緩脈低於60下/分)。
- 低血壓 (收縮壓低於100mmHg)。
- 支氣管氣喘或阻塞性肺病。
- 晚期的週邊動脈血管阻塞疾病或雷氏症候群 (Raynaud's syndrome) 者。
- 未治療的腎上腺髓質腫瘤 (Pheochromocytoma)。
- 代謝性酸中毒者。
- 對本品及任何賦形劑過敏者。

【使用上注意】 (依文獻記載)

- 支氣管痙攣傾向的病人 (例如支氣管性氣喘, 阻塞性氣道疾病)。
- 伴隨治療使用氣霧吸入麻醉劑。
- 對伴隨血糖起伏不定的糖尿病病人, 血糖過低的現象會被遮蔽。
- 嚴格禁食者。
- 正接受減敏作用治療者。
- 第一度房室傳導阻斷。
- Prinzmetal氏狹心症。
- 週邊動脈阻塞疾病 (特別在初期治療病人抱怨增加)。

在下列疾病和情況下, 本品在治療心衰竭病人沒有治療經驗:

- NYHA II級心衰竭。
- 糖尿病 (Type I)。
- 腎功能障礙 (serum creatinine \geq 300 μ mol/l)。
- 肝功能障礙。
- 年齡80歲以上老年人。
- 限制型心肌症。
- 先天性心臟疾病。
- 具血行動力學意義之心臟瓣膜疾病。
- 心肌梗塞3個月內。

有支氣管氣喘或慢性阻塞性肺疾病者可能引起症狀應給予支氣管擴張劑伴隨治療, 氣喘病人身上會增加呼吸道阻力, 偶而可增加 β_2 -興奮劑的劑量。與其它 β -blocker類似, 本品增強對過敏原的過敏度和加重過敏反應 (anaphylaxis)。Adrenaline治療可能達不到預期的治療效果。患有牛皮癬的病人或有牛皮癬的病史者, 應該先小心評估有效性及風險性之後, 再給予 β -blocker類 (例如: bisoprolol)。對於腎上腺髓質腫瘤 (Pheochromocytoma) 病人, 只有在 α blockade治療後, 才可給予bisoprolol。

在bisoprolol治療下甲狀腺機能亢進症會被遮蔽。

初期使用本品必須小心調控監測, 並參考【用法用量】步驟。

本品的治療不可突然中止, 除非已有明確的指示。

【副作用】 (依文獻記載)**臨床試驗數據**

在下列表格顯示的不良事件報告, 來自於CIBIS II臨床試驗中的對照組和 bisoprolol 二個族群。不管其中的因果關係, 所有的不良事件均包括, 每一個病人只計算一次, 不良事件在所有試驗人數至少佔有5%。

參考WHO	對照組(n=1,321)		Bisoprolol(r=1,328)	
	不良事件人數	不良事件%	不良事件人數	不良事件%
心衰竭	301	22.8	244	18.4
呼吸困難	224	17.0	183	13.8
頭昏	126	9.5	177	13.3
心肌症	132	10.0	141	10.6
心搏緩慢	60	4.5	202	15.2
低血壓	96	7.3	152	11.4
心搏過速	144	10.9	79	5.9
疲勞	94	7.1	123	9.3
病毒感染	75	5.7	86	6.5
肺炎	69	5.2	65	4.9

上市後數據

鬱血性心衰竭的適應症並沒有上市後的數據。下列的上市後數據是來自於使用在高血壓和冠狀動脈疾病適應症。

常見副作用 (\geq 1%~<10%)

循環系統: 末梢冷感或無力感。

中樞神經系統: 疲勞*、消耗*、頭暈*、頭痛*。

腸胃系統: 反胃、嘔吐、腹瀉、便秘。

不常見副作用 (\geq 0.1%~<1%)

一般性: 肌肉無力和肌肉痙攣。

循環系統: 心搏緩慢、房室傳導障礙、心衰竭惡化、直立式低血壓。

中樞神經系統: 睡眠干擾、心情抑鬱。

呼吸系統: 支氣管痙攣 (在伴隨氣喘樣支氣管炎或有氣管炎造成呼吸困難病史的病人)。

罕見副作用 (\geq 0.01%~<0.1%)

中樞神經系統: 惡夢、幻覺。

皮膚方面: 過敏反應 (癢、面潮紅、發疹)。

肝臟方面: 增加肝臟酵素 (ALAT, ASAT), 肝炎。

代謝系統: 增加三酸甘油脂。

泌尿生殖系統: 性能力失調。

耳鼻喉系統: 聽力損害、過敏性鼻炎。

眼睛方面: 淚液分泌減少 (特別是戴隱形眼鏡者)

單一個案副作用 (<0.01%)

眼睛方面: 結膜炎。

皮膚方面: β -blocker類可能促進或使更惡化牛皮癬或誘導牛皮癬發疹, 禿頭症。

* 這些症狀通常輕微, 並且在開始治療後的1-2星期內會消退。

【過量時的處置】 (依文獻記載)本品在治療穩定型鬱血性心衰竭病人時, 尚無過量使用的經驗。過量使用可預料的徵兆也是 β -blocker大部分共同徵兆是心搏緩慢, 低血壓, 支氣管痙攣, 急性心臟損害, 低血糖。本品少數過量使用案例 (最大劑量2000mg) 報告, 病人來自於高血壓及/或冠狀心臟疾病的治療, 顯示出心搏緩慢及/或低血壓; 所有病人可復原。本品在高劑量單一使用時, 藥物敏感性有很大的內因性個別變異, 以及病人在治療心衰竭時很可能有強烈藥物敏感性。因此建議使用本品治療時應逐步增加使用劑量, 參考【用法用量】部分。一般如果發生過量使用的情形, 本品應該停止使用並依症狀給予支持性療法, 根據有限資料顯示, 本品是幾乎不被透析的。依據藥理學的作用和參考其他的 β -blocker, 當下列症狀惡化時, 可給予治療。

- 心搏緩慢: 給予靜脈atropine, 如果反應不適當, 可小心給予 isoprenaline或其他增加心搏速率的藥物。在一些狀況下必要時給予靜脈插入心律調整器 (transvenous pacemaker insertion)。

- 低血壓: 應該提供靜脈注射輸液及血管加壓素, 靜脈注射 glucagon可能有用。

- 房室傳導障礙AV block (II、III級): 病人應該小心監視並使用注射 isoprenaline或插入心律調整器 (transvenous pacemaker insertion)。

- 心衰竭急速惡化: 給予靜脈注射利尿劑 (diuretics), inotropic類, 血管擴張劑。

- 支氣管痙攣: 給予支氣管擴張劑治療, 例如 isoprenaline, β_2 -sympathomimetic類和/或aminophylline。

- 低血糖: 給予靜脈注射glucose。

【警告】 (依文獻記載)**懷孕與授乳期**

- 懷孕

Bisoprolol的藥理作用, 可能造成懷孕婦女和/或胎兒/新生兒傷害。一般, β -adrenoceptor blockers會減少胎盤的灌注, 而使得胎兒生長延遲、胎死腹中、小產、及早產。不良的影響 (例如: 低血糖和心

搏緩慢)可能發生在胎兒和新生嬰兒。如果必須使用 β -adrenoceptor blockers,較適合取用 β_1 -selective adrenoceptor blockers。Bisoprolol不應用在懷孕期間除非有明確需要,如果必須使用bisoprolol治療,應該監視子宮內胎盤血液循環和胎兒成長。在治療時應該注意對懷孕婦女或胎兒的傷害。對新生嬰兒應該緊密監視。低血糖和心搏緩慢的症狀一般會發生在出生後的前3天。

·授乳期

不確定是否會在母乳中分泌,因此在使用本品治療期間,不建議餵母乳。

駕駛及機械操作能力

對冠狀動脈疾病患者作測試,本品並不會影響駕駛能力,然而,由於各別差異(對藥物的反應、本身駕駛能力),對駕駛及操作機械能力可能較差,這些情形特別發生在治療初期、改變藥物治療及飲酒時。

【交互作用】(依文獻記載)

不建議併用

- Calcium antagonists (鈣離子拮抗劑):會造成心收縮力、房室傳導及血壓的負面影響。
- Clonidine:除了會增加「反彈性高血壓」風險,還會顯著降低心跳速率、心臟傳導。
- Monoamine oxidase inhibitors (MAO-B inhibitors除外): β -blocker類會加強低血壓效果,同樣增加高血壓危症之危險性。

小心併用

- I級抗心律不整藥物(例如,disopyramide、quinidine):心房傳導時間抑制可能被加強,抑制心肌收縮。
- III級抗心律不整藥物(例如amiodarone):心房傳導時間抑制可能被加強。
- Parasympathomimetic類(包括tacrine):心房與心室傳導時間可能增加。
- 其他 β -blocker類,包括眼藥水,會增強效果。
- 胰島素及口服降血糖藥物類:增強insulin或口服降血糖藥物的作用。 β -adrenoceptors的阻斷劑能遮蔽低血糖症狀。(特別是心跳過速),因此須常注意血糖濃度。
- 麻醉劑:反射性心搏過速會減弱且增加低血壓的風險。在誘導期與插管,繼續使用 β -blockade可減少心律不整的風險。病人使用本品應告知麻醉師。
- Digitalis glycosides:減少心跳速率,增加心房心室傳導時間。
- 前列腺素合成抑制劑藥物類:減少降低血壓效果。
- Ergotamine derivatives:造成週邊循環障礙的惡化。
- 擬交感神經作用劑:合併本品使用會減少兩者的藥效。使用epinephrine治療過敏反應須較高的劑量。
- Tricyclic antidepressants, barbiturates, phenothiazines及其他降血壓劑:會加強低血壓效果。
- Rifampicin:會稍微減低本品的半衰期,可能歸於誘導出本品在肝臟中代謝的酵素,但是不需要增加用量。

須考慮使用

- Mefloquine:增加心搏過慢的風險。

【用法用量】(依文獻記載) 本藥須由醫師處方使用

穩定型慢性中度至重度心衰竭治療(CHF)

病人必須在過去6週內無急性心衰竭發生,且在過去2週無改變基本治療,即適當劑量的ACE inhibitors(或於ACE inhibitors無法忍受下,使用其他血管擴張劑)和利尿劑、強心配藥體下,再併用bisoprolol。建議治療的醫師應是在治療心衰竭方面有經驗者。使用本品治療心衰竭,應由低劑量開始再逐漸增加劑量達最佳療效,調整依據如下步驟:

- * 1.25mg 1天1次,使用1星期,病人適應良好下增加至
- * 2.5mg 1天1次,再使用1星期,病人適應良好下增加至
- * 3.75mg 1天1次,再使用1星期,病人適應良好下增加至
- * 5mg 1天1次,再使用4星期,病人適應良好下增加至
- * 7.5mg 1天1次,再使用4星期,病人適應良好下增加至
- * 10mg 1天1次,做持續性治療。

起始劑量由1.25mg開始,病人應該觀察約4小時(尤其注意血壓、心跳速率、傳導障礙、心衰竭的惡化症狀),最大建議劑量是10mg,1天1次。

不良情況的發生可能阻止病人達到使用的最大建議劑量。如果需要,所達到的劑量也可逐步減少,或是,也可以中斷重新導入適合的治療方式。在調整治療期間,心衰竭惡化或無法忍受,建議首先減少本品劑量或立刻停藥(如果有下列情況:嚴重低血壓、心衰竭惡化合併急性肺水腫、心因性休克、心搏徐緩症候群、房室傳導阻斷)。

使用本品治療穩定型心衰竭一般是長期治療。

並且建議不要突然中斷使用,因為會導致致急性心衰竭惡化。如果需要中斷,原則上要逐漸遞減用量,分別每星期減少一半用量。

本品應該在早晨空腹時或與早餐一起服用,以開水配服,將整粒膜衣錠吞服。

肝或腎功能不全

目前並沒有心衰竭合併肝或腎功能不全病人,服用bisoprolol的藥物動力學資訊。在這些病人的劑量調整須格外小心。

老年人

無須調整劑量。

兒童

因為目前尚未有人體試驗,不建議使用。

【藥理學特性】(依文獻記載)

藥效學特性

本品是高度 β_1 -selective-adrenoceptor blocking agent,無內因性交感活性及相關細胞膜穩定活性。它對於在支氣管和血管平滑肌上的 β_2 -receptor只有很小親和力,也少有作用在 β_2 -receptor而影響其代謝。因此,一般預期本品不會影響呼吸道阻力和 β_2 -間接代謝效果。它的 β_1 選擇性是超過治療劑量範圍的。

在CIBIS II臨床試驗中,總共2,647個病人。83%(n=2,202)是在NYHA III級和17%(n=445)是在NYHA IV級。穩定症狀收縮性心衰竭的病人(LVEF \leq 35%)總死亡率由17.3%降低到11.8%(相對減少34%)。

減少猝死(3.6%對6.3%,相對減少44%),減少心衰竭而需要住院治療的劑量(12%對17.6%,相對減少36%)。最後,有明顯的改善在NYHA分類的等級。在最初步使用調整劑量的期間,因下列因素所造成的住院率各為:心搏緩慢(0.53%),低血壓(0.23%),和急性代償機能減退(4.97%)。但是它們不會高過於對照組(0%,0.3%和6.74%)。在治療期間發生致命的和殘廢中風者,分別是bisoprolol組群有20位,對照組群有15位。

Bisoprolol已使用於高血壓和狹心症的治療。

在急性給予冠狀動脈疾病未合併心衰竭的病人,可減少心跳速率和心臟輸出量和氧消耗量。在慢性治療可使末梢血管阻力減少。

藥動學特性

本品口服治療後吸收及生體可用率約90%。血漿蛋白質結合約30%。分佈體積約3.5L/Kg。總清除率約15L/h。其血漿排除半衰期約10-12小時,使得每日給藥一次仍能維持24小時的藥效。

本品自身體代謝有二個途徑,50%自肝臟代謝成不活性物,再經由腎臟排除。

50%由腎臟原型排除。因為肝、腎排除可互相取代,對於肝臟或腎臟功能障礙的病人,不須調整劑量。對穩定型慢性心衰竭病人伴隨肝臟或腎臟功能障礙的藥物動力學並未做研究。

本品在動力學上呈線性,不受年齡影響。

在鬱血性心衰竭病人(NYHA III級),與健康志願者比較,其bisoprolol血中濃度較高和排除半衰期較長。在每日10mg劑量,達穩定狀態後最高血中濃度為 64 ± 21 ng/ml,排除半衰期約為 17 ± 5 小時。

臨床前安全數據

臨床前數據顯示對人類應沒有特別危險,數據包括:一般藥理安全研究,重複劑量毒性,基因毒性,或致癌毒性。類似其他 β -blocker類,bisoprolol可導致母體(減少食物攝取及減少體重)和胚胎/胎兒毒性(增加再吸收的發生率,減少胎兒出生時的體重,智能遲滯生理發展),在高劑量並無致畸胎作用。

【包裝】

2-1000粒塑膠瓶裝、鋁箔盒裝。

【保存上注意】

藥品應存放在兒童無法拿取之安全處所。保存溫度25°C以下。

委託者:瑩碩生技醫藥股份有限公司

地址:臺北市南京東路二段206號8樓之3

製造廠:健亞生物科技股份有限公司

地址:新竹縣湖口鄉中興村19鄰工業一路1號