

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，可能會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, AI-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.孕婦和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肺炎等的嚴重併發症的病例。]

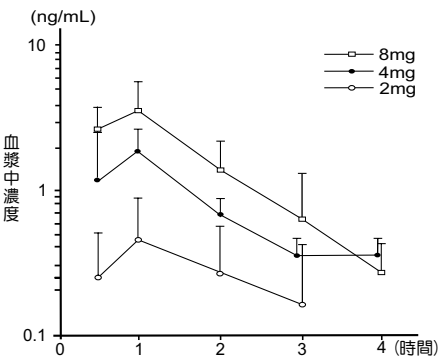
- 3.其他的注意事項

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

<div>參數</div> <div>劑量</div>	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：

<div>參數</div> <div>分組</div>	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。

【主成分之物化特性】

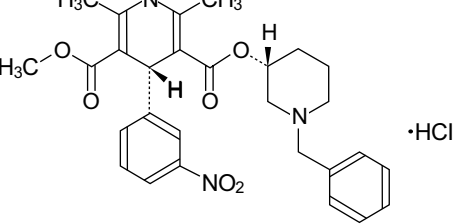
普通名: Benidipine 鹽酸塩 Benidipine Hydrochloride

化學名:

3-[(3*RS*)-1-Benzylpiperidin-3-yl]5-methyl(4*RS*)-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



及鏡像異構物

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℃(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℃ 以下及兒童伸手不及之處。效期 2 年。

【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。

日本協和發酵麒麟(Kyowa Hakko 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新竹縣湖口鄉光復北路21巷4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