

核准日期：2018 年 10 月 31 日

修改日期：2020 年 2 月 18 日

盐酸贝尼地平片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

[药品名称]

通用名：盐酸贝尼地平片

商品名：可力洛®

英文名：Benidipine Hydrochloride Tablets

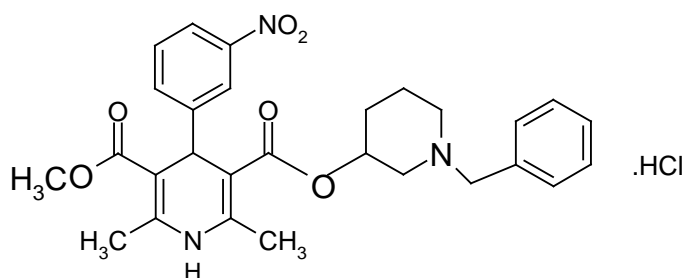
汉语拼音：Yansuan Beinidiping Pian

[成份]

本品活性成份为盐酸贝尼地平。

化学名称：(±)-2,6-二甲基-4-(3-硝基苯基)-1,4-二氢-3,5-吡啶二甲酸,3-(1-苯甲基-3-哌啶基)酯-5-甲酯盐酸盐。

化学结构式：



分子式： $C_{28}H_{31}N_3O_6 \cdot HCl$

分子量：542.02

[性状]

本品为黄色薄膜包衣片，除去包衣后显黄色。

[适应症]

原发性高血压，心绞痛

[规格]

(1) 4mg

(2) 8mg

[用法用量]

原发性高血压

以盐酸贝尼地平计，成人用量通常为 1 日 1 次，1 次 2-4mg，早饭后口服，并应根据年龄及症状适当增减。

效果不佳时，可增至1日1次，1次8mg。重症高血压患者，1日1次，1次4-8mg，早饭后口服。

心绞痛

以盐酸贝尼地平计，成人用量通常为1日2次，1次4mg，早晚各一次，饭后口服，并应根据年龄及症状适当增减。

[不良反应]

对本药从注册临床试验至1997年10月期间的使用情况进行了调查研究，总样本量为4679例。其中发生不良反应及临床检验值异常的分别为219例(发生率为4.7%)、361例。主要不良反应有心悸24例(0.5%)、颜面潮红22例(0.5%)、头痛20例(0.4%)等。

1. 严重不良反应

肝功能损害、黄疸(频度不明)：有时会出现伴有AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP上升等的肝功能损害及黄疸，故应注意观察。若出现异常，应停药并进行适当处置。

2. 其他不良反应

有时会出现下述不良反应，故应注意观察。若出现异常，应减量或停药并进行适当处置。若出现黑体字所述不良反应时，应停药。

	0.1%≤频度<5%	频度<0.1%	频度不明
肝 脏	肝功能异常 (AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、胆红素、Al-P、LDH上升等)		
肾 脏	BUN上升、肌酐上升		
血 液	白细胞减少 嗜酸性粒细胞增加		血小板减少
循环系统	心悸、颜面潮红、潮热、血压降低	胸部重压感、心动过缓、心动过速	期外收缩
神经系统	头痛、头重、眩晕、步态不稳、体位性低血压	嗜睡、麻木感	
消化系统	便秘	腹部不适感、恶心、胃灼热、口渴	腹泻、呕吐
过 敏 症	皮疹	瘙痒感	光敏感作用
口 腔			齿龈增生
其 他	浮肿(面部、下肢、手)、CPK上升。	耳鸣、手指发红或热感、肩凝、咳嗽、尿频、乏力感、血钾升高	女性化乳房 结膜充血 视力模糊 多汗

[禁忌]

心源性休克患者[有可能使症状恶化]。

孕妇或可能处于妊娠期的妇女[参照(孕妇及哺乳期妇女用药)项]

[注意事项]

1. 慎重用药（下述患者应慎重用药）

- ① 血压过低患者
- ② 严重肝功能损害患者[有可能使肝功能损害恶化]
- ③ 高龄患者[参照（老年患者用药）项]

2. 重要的基本注意事项

- ① 突然停用钙拮抗剂，有症状恶化的病例报告，因此停用本品时，应逐渐减量并注意观察。无医师指导下患者不得擅自停止服药。
- ② 服用本品有可能引起血压过度降低，出现一过性意识消失等。若出现此类症状，应进行减量或停药等适当处置。
- ③ 有时会出现降压作用引起的眩晕等，因此从事高处作业及驾驶汽车等伴有危险性的机械操作时应予以注意。

3. 用药须知

① 分割使用时

分割后应尽快服用（分割后应避光保存并在 60 日内服用）。

② 发药时

对于 PTP 包装的药物，应指导患者从 PTP 板中取出药物后服用[据报道，曾有患者因误服 PTP 板，造成其坚硬锐角部刺入食道粘膜，继而引起穿孔，并发纵隔炎等严重合并症]。

4. 其他注意事项

据报道，进行 CAPD（持续性不卧床腹膜透析）的患者，有时透析排液呈白浊状，故应注意与腹膜炎等的鉴别。

[孕妇及哺乳期妇女用药]

孕妇或可能妊娠的妇女，应避免用药[据报道，动物实验（大鼠、家兔）中可见胎仔毒性，妊娠晚期给药会延长妊娠期及分娩时间]。

哺乳期妇女不宜用药，不得已用药时应停止哺乳[据报道，动物实验（大鼠）中，可见药物在母乳中的分布]。

[儿童用药]

尚未确立对早产儿、新生儿、乳儿、幼儿或小儿的安全性（无使用经验）。

[老年用药]

通常，老年患者不宜过度降压。因此患高血压的老年患者用药时，应从小剂量（2mg/日）开始，并注意观察用药情况，慎重给药为宜。

[药物相互作用]

本品主要通过 CYP3A4 代谢。

合并用药的注意事项

药物名称	临床症状及处置方法	作用机理及危险因素
其他降压药	有时会出现血压过度降低	增强降压作用
地高辛	有可能引起洋地黄中毒。	据报道，钙拮抗剂抑制地高

	应监测地高辛的血药浓度及心脏状态，若出现异常，应调整地高辛剂量或停用本品。	辛的肾小管分泌，使地高辛的血药浓度上升。
西咪替丁	有可能使血压过度降低。	据报道，西咪替丁抑制肝微粒体的钙拮抗剂代谢酶，同时降低胃酸，增加药物吸收。
利福平	有可能减弱降压作用。	据报道，利福平诱导肝脏的药物代谢酶，促进钙拮抗剂代谢，降低其血药浓度。
依曲康唑	有可能使血压过度降低。	依曲康唑抑制本品在肝脏的代谢，有可能使本品的血药浓度升高。
葡萄柚汁	有可能使血压过度降低。	葡萄柚汁抑制本品在肝脏的代谢，使本品的血药浓度升高。

[药物过量]

过量用药有可能引起血压过度降低。若出现严重血压降低，应抬高下肢，进行输液或给升压药等适当处置。另外，因本品的蛋白结合率高，故采取透析除去的方法是无效的。

[药理毒理]

药理作用

本品与细胞膜膜电位依赖性钙通道的 DHP 结合部位相结合，抑制钙离子内流，从而扩张冠状动脉和外周血管。据推测本品主要是进入细胞膜内与 DHP 结合部位相结合。此外，通过研究本品对离体血管收缩的抑制作用及与 DHP 结合部位亲和力等，证明本品与 DHP 结合部位的亲合力强且解离速度非常缓慢，所以显示持续药理作用，而且与血药浓度无相关性。

(1) 降压作用

自发性高血压大鼠、DOCA-盐性高血压大鼠、肾性高血压犬经口给予本品时均可见起效缓慢而作用持久的降压作用。

长期给药未见耐药性。

原发性高血压患者每日 1 次口服本品能产生 24 小时平稳降压作用，不影响血压的昼夜变化。

(2) 抗心绞痛作用

本品可显著改善大鼠实验性心绞痛和犬冠状动脉缺血再灌注引起的心功能低下和缺血性心电图变化。劳累性心绞痛患者口服本品可显著改善运动负荷引起的缺血性变化（心电图 ST 降低）。

(3) 维持肾功能作用

肾功能不全（肾切除 5/6）自发性高血压大鼠连续经口给予本品时，可显示降压作用，同时改善肾功能。

本品可显著增加原发性高血压患者的肾血流量。伴有高血压的慢性肾功能不全患者口服本品时，可显著增加肌酐清除率及尿素氮清除率，维持肾功能。

毒性研究

亚急性毒性

大鼠连续经口给本品 0.38、1.5、3、6、25、50、100mg/kg 3 个月，6mg/kg 以上组可见肝脏内脂肪沉着（肝小叶边缘带至中间带），但停药后可恢复或有恢复倾向。无毒性剂量为 1.5mg/kg。

犬连续经口给本品 0.17、0.5、1.5、3、6、12mg/kg 3 个月，1.5mg/kg 以上组可见心率及心脏重量增加，6mg/kg 时可见房室传导阻滞。无毒性剂量为 0.5mg/kg。

慢性毒性

大鼠连续经口给本品 0.38、0.75、1.5、6mg/kg 12 个月，0.75mg/kg 以上组可见胸腺重量减少，肝脏边缘钝化。1.5mg/kg 以上组可见心脏、肺、脾脏重量增加。6mg/kg 抑制体重增加并可见肝脏及肾脏重量增加。

犬连续经口给本品 0.004、0.02、0.1、0.38、1.5、6mg/kg 12 个月，1.5mg/kg 以上组可见心率增加、齿龈增生。6mg/kg 可见房室传导阻滞，但病理组织学检查心脏未见病理性变化。

生殖毒性

大鼠妊娠前及妊娠初期经口给本品 3-50mg/kg，50mg/kg 可见黄体数量轻度减少，但所有给药组的着床数及胎仔数与对照组相比无差异性，且胎仔发育良好。

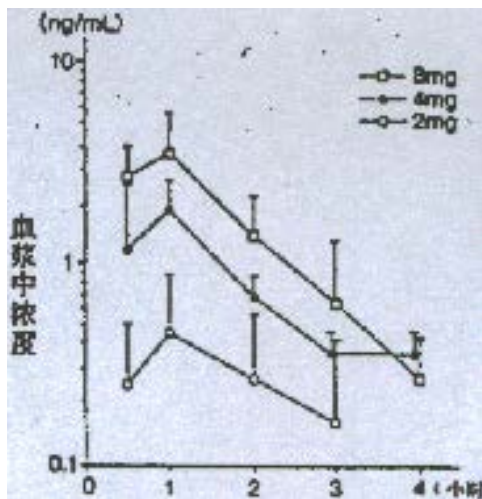
大鼠器官形成期经口给本品 6-35mg/kg，家兔经口给本品 6-100mg/kg，大鼠在 35mg/kg 时出现胎仔死亡数轻度增加，家兔在 100mg/kg 时可见死胚率增加，但未见致畸性。

大鼠围产期及哺乳期经口给本品 6-35mg/kg，25mg/kg 以上可见妊娠期延长，35mg/kg 时可见分娩时间延长、产死仔数增加，12mg/kg 以上可见哺乳期间仔鼠体重增加抑制。

[药代动力学]

吸收

6 名健康成年男子分别单次空腹口服盐酸贝尼地平 2mg、4mg、8mg 时，血浆中原形物浓度的变化及药代动力学参数如下：



药代动力学参数

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

均值 ± 标准差

分布

组织分布（大鼠）

大鼠经口给 ^{14}C -盐酸贝尼地平 1mg/kg 时，除了消化道内容物以外，顺次分布于肝脏、肾脏、肾上腺、颌下腺、肺、垂体、胰腺中，而脑、脊髓、睾丸中的分布较少。

转运（大鼠）

通过胎盘屏障转运	妊娠大鼠经口给 ^{14}C -盐酸贝尼地平 1mg/kg 时，在胎仔中可见药物的分布，其总量为母体血浆中的 1/3 以下。
通过乳汁分泌	哺乳大鼠经口给 ^{14}C -盐酸贝尼地平 1mg/kg 时，其乳汁中的药物浓度与血浆中药物浓度变化情况基本一致。

蛋白结合率

体外 (人血清)	98.46-98.93% (1-100,000ng/ml ^3H -盐酸贝尼地平)
体内（人血浆：在英国的试验结果）	75.0%(口服 ^{14}C -盐酸贝尼地平 8mg, 1 小时后采血) 76.0%(口服 ^{14}C -盐酸贝尼地平 8mg, 2 小时后采血)

代谢

通过人血浆和尿中代谢物的检测以及对动物的代谢研究认为：人的代谢反应主要为脱去 3 位侧链的苄基（N-脱烷基），3 位的 1-苄基-3-哌啶酯及 5 位的甲酯的水解，二氢吡啶环的氧化，2 位甲基的氧化。本品主要通过 CYP3A4 代谢。

排泄（英国的试验数据）

5 名西欧健康成年男子单次口服 ^{14}C -盐酸贝尼地平 8mg 时，累积放射能排泄率，在给药后 48 小时内尿中排泄量约为总给药量的 35%，粪中排泄约为 36%，给药后 120 小时内尿中排泄为 36%，粪中排泄约为 59%。

[贮藏]

室温（1-30℃），密封保存。

[包装]

铝塑包装，7 片 / 盒。

[有效期]

36 个月（应在包装标记的使用期限内使用）

[执行标准]

JX20160072

[批准文号]

4mg：进口药品注册证号：H20170109；H20181249

分装批准文号：国药准字 J20171014

8mg：进口药品注册证号：H20170111；H20181250

分装批准文号：国药准字 J20171015

[生产企业]

企业名称：Kyowa Kirin Co., Ltd.

企业地址：1-9-2 Otemachi, Chiyoda-ku, Tokyo, Japan

邮政编码：100-1004

电话：0081-03-5205-7200

生 产 厂：Kyowa Kirin Co.,Ltd. Ube Plant

生产厂地址：2547-3 Oaza Fujimagari, Ube-shi, Yamaguchi, Japan

邮政编码：755-8501

电话：+81-836-22-5508

传真：+81-836-22-5524

分 装 企 业：协和发酵麒麟（中国）制药有限公司

分装企业地址：中国（上海）自由贸易试验区龙东大道 970 号

邮 政 编 码：201203

联 系 电 话：021-50800909

传 真：021-50800026

网 址：<http://www.kyowa-kirin.com.cn>