

核准日期:

修改日期:

盐酸贝凡洛尔片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称: 盐酸贝凡洛尔片

商品名称: 卡理稳®

英文名称: Bevantolol Hydrochloride Tablets

汉语拼音: Yansuan Beifanluoer Pian

【成份】

化学名称: (±)-1-[3,4-二甲氧苯乙基]氨基-3-(间-甲苯氧基)-2-丙醇盐酸盐。

化学结构式:



分子式: $C_{20}H_{27}NO_4 \cdot HCl$

分子量: 381.89

【性状】 50mg: 为薄膜衣片, 除去包衣后显白色。

【适应症】 原发性高血压

【规格】 50mg: 每片含盐酸贝凡洛尔50mg。

【用法用量】

口服, 成人常用剂量为50mg/次, 每日二次。如降压效果不佳时, 可将剂量增加至100mg/次, 每日二次。可根据病人的症状调整剂量。

〈用法用量相关的使用注意事项〉

对于嗜铬细胞瘤患者, 因单药治疗时有使血压急剧上升的可能, 应在用 α 阻滞剂进行初期治疗之后再服用本药品, 并保持与 α 阻滞剂联合用药。

【不良反应】

1. 日本上市许可时及其后的不良反应统计结果:

在日本取得上市许可时及其后的对4899例病例调查中, 有344例(7.02%)包括临床检查值异常在内的不良反应。

主要不良反应为心动过缓、窦性心动过缓、心悸等心率、心律失常(1.43%), 血清胆固醇上升、血中尿酸升高等代谢、营养障碍(1.35%)。

(2006年6月再审查结束时)

2. 严重不良反应:

(1) 心力衰竭(不足0.1%)、房室阻滞(不足1%)、窦性功能不全(发生率不详): 因本

品可诱发心力衰竭、房室阻滞、窦性功能不全（明显窦性心动过缓、窦房阻滞等），用药期间应对病人密切观察，如出现此类症状，应采取停止用药等适当措施。

（2）哮喘发作、呼吸困难（发生率不详）：因本品可诱发并恶化哮喘，如出现此类症状，应采取停止用药等适当措施。

3. 一般不良反应：

出现以下不良反应时，根据需要采取减量或停药等适当措施。

	不良反应发生频率	
	0.1%~1%	<0.1%
神经系统	头晕、头痛、头重感、嗜睡、失眠	眩晕、不安感
肾脏	BUN 增高、Cr 增高	
肝脏	肝功能异常（ALT（GPT）升高、AST（GOT）升高等）	
循环系统	心动过缓、窦性心动过缓、心悸、心胸比率增大、血压降低	胸痛、晕厥
呼吸系统	咳嗽、呼吸困难	喘鸣
消化系统	恶心、腹泻、便秘、口渴	恶心、腹胀、食欲不振、腹部不适感、呕吐、胃重压感、口腔刺激
过敏症状 ^{注)}	出疹	湿疹、搔痒
眼睛		闪光幻视样症状
泌尿系统		排尿困难、尿频、少尿
其它	尿酸升高、总胆固醇升高、浮肿、倦怠感、CK（CPK）升高、血钾升高	易疲劳感、下肢无力、面部潮红

（注）：如出现此类症状应停止用药

4. 同类药物出现的其它不良反应：

有报道β阻滞剂可以引起泪液分泌减少等症状，若出现此类症状时应停止用药。

【禁忌】

下述患者禁用本品：

- （1）糖尿病酮症酸中毒或代谢性酸中毒的患者。
（有可能助长由酸中毒引发的心收缩力下降、末梢动脉扩张、血压下降等。）
- （2）心源性休克的患者。
（本剂的心功能抑制作用有使症状恶化的可能。）
- （3）充血性心力衰竭的患者。
（本剂的心功能抑制作用有使症状恶化的可能。）
- （4）肺动脉高压引起的右心衰患者。
（本剂的心功能抑制作用有使症状恶化的可能。）
- （5）严重的窦性心动过缓、II至III度房室传导阻滞或窦房阻滞的患者。
（本剂的心功能抑制作用有使症状恶化的可能。）
- （6）孕妇或可能已妊娠的妇女。
（在动物实验（大鼠）中有胎儿体重减少的报告。）（参照【孕妇及哺乳期妇女用药】）

(7) 未经治疗的嗜铬细胞瘤患者。(参照[用法用量相关的使用注意事项])

【注意事项】

1. 按照处方应用并遵医嘱。

2. 下列患者慎用：

(1) 疑有充血性心力衰竭的患者。(因本品可诱发心衰症状，应对病人进行密切的观察，与洋地黄联合用药等应慎重给药)

(2) 疑有支气管哮喘或支气管痉挛的患者。(因本品也有 β_2 受体阻滞作用，可诱发支气管哮喘、支气管痉挛的症状)

(3) 原发性低血糖患者、控制不良的糖尿病患者或处于禁食状态的患者，应注意血糖变化。(因易引发低血糖，易掩盖心动过速等低血糖症状，故用药期间应注意定期监测血糖水平)

(4) 严重肾功能不全患者。(盐酸贝凡洛尔血浓度会上升，所以推荐从小剂量起开始给药)

(5) 严重肝功能不全患者。(因药物代谢延缓，使本品的作用增强)

(6) 老年人(老年患者一般多有肾功能等生理功能降低的情况，且不宜过度降压，故建议从低剂量开始给药)(参照【老年用药】)

(7) 儿童(缺乏儿童用药的经验，安全性尚未确立)(参照【儿童用药】)

3. 重要注意事项：

(1) 长期用药时应定期检查心功能(脉搏、血压、心电图、X线等)。发现心动过缓或低血压症状时应减量或停止给药。必要时应使用硫酸阿托品。同时应注意监测肝功能、肾功能及血象。

(2) 有报道心绞痛患者突然停用同类药物(盐酸普萘洛尔)，可能会导致症状恶化或心肌梗死，因此如需停药应逐渐减量，并且要密切观察病情。病人未经医生许可应注意不得擅自停药。老年人尤其应注意上述事项。

(3) 手术前48小时内建议不使用本品。

(4) 因本品可能引起头晕或步态不稳等症状，服用本品的患者(特别是服药初期)，应避免从事驾驶车辆等有危险的机械作业。

(5) 出现不良反应时，根据需要采取减量或停药等措施。出现心力衰竭时应立即停药。

4. 使用时注意事项：

发药时应指导患者将PTP铝箔包装的药片从铝箔板中取出服用。(曾有因误服铝箔板的报告。铝箔板的硬角穿入食管粘膜，引起穿孔，导致纵隔炎等严重并发症)。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

1. 孕妇和可能怀孕的妇女禁用本品。(有高剂量动物试验(大鼠)中胎儿体重减少的报告。)

2. 哺乳期妇女在用药期间应停止哺乳。(在动物实验(大鼠)中有向母乳转移的报告。)

【儿童用药】对儿童的安全性尚未确立。(无用药经验)

【老年用药】

老年患者使用本品时应注意从低剂量(根据症状，如50mg/天)开始给药，用药期间密切观察并建议慎重给药。

(参照[注意事项2. 下列患者慎用])

1. 老年患者一般多有肾功能等生理机能降低的情况，不宜过度降压。

2. 停药时应逐渐减量。(参照[注意事项3. 重要注意事项])

【药物相互作用】

药品名称等	临床症状/处置方法	机理/危险因子
抑制交感神经系统的其它药物 (利血平等)	过度的交感神经抑制可导致心动过缓或低血压等症状, 因此应减少剂量等, 慎重给药。	有增强相互间交感神经抑制作用的可能性。
降血糖药 (包括胰岛素、甲苯磺丁脲等)	可增强降血糖作用, 遮盖心动过速等低血糖征象, 因此应注意血糖值, 慎重给药。	由于β阻滞作用可推迟从低血糖状态的恢复, 同时, 可遮盖伴随低血糖的交感神经系统的症状。
钙拮抗剂 (包括盐酸维拉帕米)	与β受体阻滞剂联合用药可导致相互作用效果增强, 出现血压过度降低或心功能抑制, 因此应慎重给药。	可增强相互间负性变时的降压作用。
可乐定	有加重可乐定停用后的反弹现象的可能, 因此停用可乐定时应注意先暂时停用本品。	可乐定的停用可使血中去甲肾上腺素上升。与β受体阻滞剂的联合用药可使β受体作用(血管扩张)被阻断, α受体作用(血管收缩)变强, 引起急剧的血压上升
抗心律失常药 (包括丙吡胺、普鲁卡因酰胺、阿义马林等)	可过度抑制心功能, 因此应减少剂量等, 慎重给药。	有增强相互间心功能抑制作用的可能性。

【药物过量】

症状: 本品用药过量可能会引起心动过缓、心力衰竭、支气管痉挛及低血糖等症状。

处理: 没有特殊处理办法, 停止用药, 必要时进行洗胃等。β阻滞剂的用药过量病例中有下述处置方法:

- (1) 心动过缓: 使用硫酸阿托品, 必要时可以考虑使用异丙肾上腺素等。另外, 高血糖素可能也有效。
- (2) 低血压: 使用肾上腺素。
- (3) 急性心力衰竭: 使用洋地黄或利尿剂, 进行吸氧等治疗。有报告指出应用高血糖素也有效。
- (4) 支气管痉挛: 使用异丙肾上腺素或茶碱制剂等。
- (5) 低血糖: 应用葡萄糖。

【临床试验】

在日本国内实施的包括双盲及一般临床的总计 951 例临床试验中, 针对高血压症 754 例的临床试验概要如下表所示:

疾患名	有效率 (%)	下降 (%)
原发性高血压 (轻度、中度)		385/621 (62.0)

重症高血压	30/36 (83.3)
伴有肾损伤的高血压	21/28 (75.0)
共计	436/685 (63.6)

在中国进行的临床研究（62例）结果显示，盐酸贝凡洛尔治疗原发性高血压8周的总有效率为70.97%；24小时动态血压监测表明：本品每天服用两次能维持24小时平稳降压，降压的同时不影响血压的昼夜节律。

【药理毒理】

1. 药理

盐酸贝凡洛尔片（卡理稳®）是选择性β1受体阻滞剂，同时具有轻度α1受体阻滞作用和轻度钙离子拮抗作用。本品对β1受体的阻滞作用约为α1受体的14倍；对α1受体的阻滞作用约为钙离子拮抗作用的4倍。本品降压疗效稳定，与其它β受体阻滞剂相比，对心脏抑制作用较弱。

本品无内源性拟交感活性，对脂质代谢亦无不利的影响，同时具有膜稳定性。

在动物实验中，本品对异丙肾上腺素的拮抗作用较阿替洛尔和盐酸拉贝洛尔强；对β1受体的阻滞作用为β2受体的11.5-32倍。自发性高血压大鼠、肾性高血压大鼠和DOCA食盐高血压大鼠服用本品后可产生稳定的降压作用。

2. 毒理

急性毒理实验结果表明：雄性大鼠口服、腹腔给药和静脉给药的半数致死数量（LD₅₀）分别为512mg/kg、177mg/kg和25.1mg/kg，雌性大鼠分别为460mg/kg、130mg/kg和27.0mg/kg；犬的口服LD₅₀为436mg/kg。慢性毒理实验显示：大鼠口服盐酸贝凡洛尔60mg/kg、3个月和12个月，犬口服12mg/kg、3个月和15mg/kg、12个月，未发现明显的毒性作用。

急性毒理研究（一次给药）：

(LD₅₀、mg/kg)

动物种属		口服	腹腔内	静脉内
SD系大鼠	♂	512 (481-549)	177 (148-216)	25.1 (20.8-30.3)
	♀	460 (421-515)	130 (110-155)	27.0 (22.9-32.7)
比格犬	♂	436 (251-757)	-	-

* () 95%可信区间

亚急性毒理以及慢性毒理研究（反复给药）：（毒理学无影响量、mg/kg/日 P.O.）

动物种属	给药时间	
	3个月	12个月
SD系大鼠	60	60
比格犬	12	15

致癌、致突变、生殖毒理：

大鼠在妊娠前、妊娠初期及胎仔器官形成期每日口服盐酸贝凡洛尔100mg/kg、围产期及哺乳

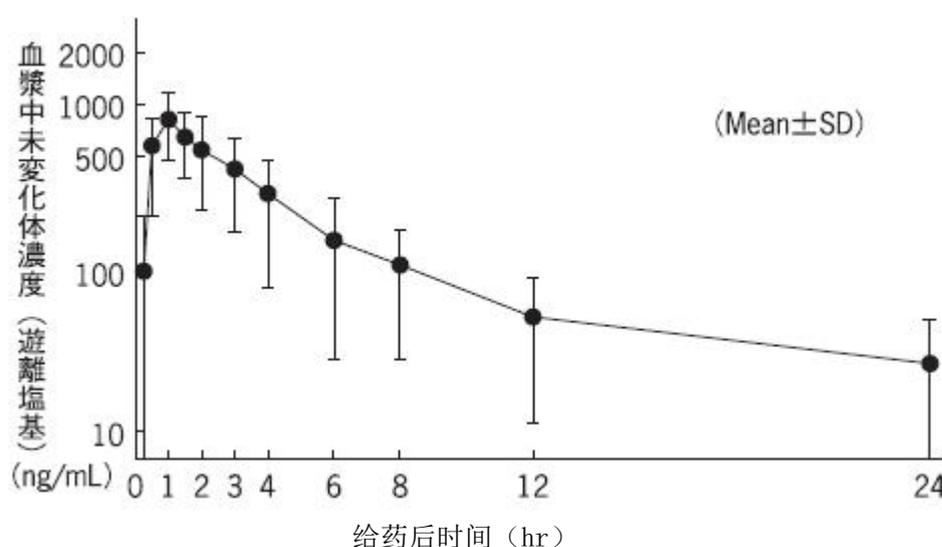
期每日口服25mg/kg、新西兰种家兔胎仔器官形成期每日口服100mg/kg，均无生殖毒性作用。中国仓鼠肺细胞的体外培养结果显示，本品可诱发染色体变异，可能有致突变作用。豚鼠、小鼠用药未见致癌作用。

生殖毒理： (毒性学无影响、mg/kg日p.o.)

动物种属	妊娠前以及妊娠初期给药	胎仔器官形成期给药	围产期以及哺乳期给药
SD系大鼠	100	100	25
新西兰种家兔	-	100	-

【药代动力学】

血浆中浓度：健康成人6名，单次给药盐酸贝凡洛尔100mg时血浆中未变化体浓度的推移如图所示。



另外，各药物动态参数如下表所示：

T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}(\alpha)$ (hr)	$T_{1/2}(\beta)$ (hr)
0.75 ± 0.27	876 ± 297	1.36 ± 0.56	9.7 ± 6.0

健康成年人（美国人）口服盐酸贝凡洛尔的生物利用度为57%（幅度：26%–98%）其首过效应明显，单次口服盐酸贝凡洛尔约1小时后达到最大血药浓度（ C_{max} ）、达峰时间（ T_{max} ）为 0.75 ± 0.27 小时，半衰期（ $t_{1/2\beta}$ ）为约10小时。95%以上的药物与血浆蛋白结合。药物主要通过代谢失活，其代谢物为化合物和氧化物，主要经过尿排泄，其中原型不足1%。连续给药体内无蓄积。

餐后服药药物的吸收延迟、达峰时间约推迟75分钟，但对生物利用率无影响。5名中重度肾功能衰竭患者（血清肌酐浓度1.4–3.5mg/dl）单次口服或短期连续口服盐酸贝凡洛尔时，与健康成人相比，药物半衰期延长、药时曲线下面积升高。

【贮藏】常温下保存。

【包装】内包装材质：铝箔、聚氯乙烯

包装规格：14片/盒

【有效期】24个月

【执行标准】JX20140095

【批准文号】

进口药品注册证号：H20140870

分包装批准文号：国药准字J20150138

【上市许可持有人】

企业名称：Nippon Chemiphar Co.,Ltd.

地址：2-3, 2-chome, Iwamoto-cho, Chiyoda-ku, Tokyo(日本)

邮政编码：101-0032

电话：0081-3-3863-1225

传真：0081-3-3861-9567

网址：<http://www.chemiphar.co.jp>

【生产企业】

企业名称：Tsukuba Factory, Nihon Pharmaceutical Industry Co., Ltd.

地址：799-1, Fujigaya, Chikusei-shi, Ibaraki, Japan

邮政编码：308-0112

电话：0081-2-9637-2211

传真：0081-2-9637-2243

网址：<http://www.npi-inc.co.jp>

【分包装企业】

企业名称：四川科瑞德制药股份有限公司

地址：四川省泸州国家高新区医药产业园曲河西路8号

电话：0830-8172266

传真：0830-8170118

网址：[Http://www.creditpharma.com](http://www.creditpharma.com)