

# 利壓膜衣錠 10 公絲

## Zanidip F.C. Tablet 10mg

(Lercanidipine Hydrochloride)

本藥須由醫師處方使用

衛署藥輸字第 023293 號

### 1. 商品名

Zanidip F.C. Tablet 10mg

### 2. 成份

每一膜衣錠含 lercanidipine HCL 10 mg (9.4 mg lercanidipine)。

每顆膜衣錠含有 30 mg lactose monohydrate 作為賦形劑。

如需賦形劑完整清單，請見 6.1。

### 3. 劑型

膜衣錠。

黃色圓形雙凸錠，一面有刻痕。

### 4. 臨床資料

#### 4.1. 適應症

高血壓。

#### 4.2. 用法用量：本藥須由醫師處方使用

##### 用量

推薦劑量為每日口服乙錠 (10mg)，飯前 15 分鐘服用；如有需要可依病人之個別情況增加至 20 mg (2 錠)。因最大的降血壓作用在服藥後約二星期才出現，故劑量需漸進調整，不可立即增加。對某些不適合只用單一抗血壓藥品之病人，與 Zanidip 併服下列藥品之效果會更好，如  $\beta$ -blocker (atenolol)，利尿劑 (hydrochlorothiazide) 或 ACE inhibitor (captopril 或 enalapril)。因本品於劑量 20-30mg 之劑量與反應的曲線相當陡峭，同時有一高原期，服用更高劑量時，效果未必會改善，但副作用可能會增加。

##### - 老年病人

雖經藥物動力學資料及臨床試驗結果顯示不需對其調整劑量，但對於剛開始使用之老年病人仍需特別謹慎。

##### - 小兒族群

關於 lercanidipine hydrochloride 使用在兒童身上之療效跟安全性尚未被建立。

沒有可用的數據資料。

##### - 肝、腎功能不全之病人

對輕至中度肝、腎功能不良之病人剛開始使用需特別謹慎，雖此類病人可耐受一般推薦劑量，但如增加劑量至 20mg 仍需注意。對肝功能不良之病人可能會增加本藥的抗高血壓作用，因而應考慮調整使用的劑量。

Zanidip 禁用於有重度之肝功能不全病人或重度腎功能不全病人使用 (GFR < 30 ml/min)，包含正在進行透析的病人 (見 4.3. 及 4.4.)。

## 用法

操作或服用藥品之前的注意事項：

- 治療建議於早上吃早餐至少 15 分鐘前服用。
- 本品不可與葡萄柚汁一起服用（見 4.3.和 4.5.）。

### 4.3. 禁忌

- 對主成份或列於 6.1.之任一賦形劑過敏者。
- 併有左心室流出道阻塞的病人。
- 未治療的充血性心臟衰竭之病人。
- 不穩定心絞痛，或近期（1 個月內）發生過心肌梗塞之病人。
- 重度肝功能不全之病人。
- 重度腎功能不全之病人(GFR < 30 ml/min)，包括正在接受透析的病人。
- 避免同時使用：
  - 與強效的 CYP3A4 之抑制劑併用〈見 4.5.〉
  - 與 Cyclosporin 併用〈見 4.5.〉
  - 與葡萄柚或葡萄柚汁併用〈見 4.5.〉

### 4.4. 注意事項

#### 竇性病症候群

Lercanidipine 對患有竇性病症候群(sick sinus syndrome)的病人〈未裝有心臟節律器〉需特別注意。

#### 左心室功能不良

雖經血液動力學控制研究顯示對心室功能沒有影響，但對左心室功能不良(LV dysfunction)之病人仍需注意。

#### 缺血性心臟疾病

某些短效的 dihydropyridine 會使患有缺血性心臟疾病病人之心血管問題增加。雖然 lercanidipine 屬長效，但對此類病人仍需注意。

某些 dihydropyridine 甚少會引發胸口痛或心絞痛。極少數的心絞痛病人可能會因服藥而使心絞痛之頻率、期間、嚴重性增加或延長。曾有少數病例觀察到有心肌梗塞的現象〈見 4.8.〉

#### 肝、腎功能不全病人之使用

對輕至中度腎功能不全之病人剛開始使用需特別謹慎，雖此類病人可耐受每日 10mg 的一般推薦劑量，但如增加劑量至 20mg 仍需注意。對中度肝功能不全之病人可能會增加本藥的抗高血壓作用，因而應考慮調整使用的劑量。Lercanidipine 禁用於有重度之肝功能不全病人或重度腎功能不全病人(GFR < 30 ml/min)，包括正在接受血液透析或腹膜透析的病人〈見 4.2.及 4.3.〉。

#### 腹膜透析

過去在使用 lercanidipine 時，曾在腹膜透析病人身上出現混濁的腹膜透析流出液。此混濁現象肇因於腹膜透析流出液中較高的三酸甘油酯濃度。雖然機制不明，但此混濁現象往往在停用 lercanidipine 後迅速消失。這是一個應辨認的重要相伴現象，因為有可能將混濁的腹膜透析流出液誤認為感染性腹膜炎，進而造成不必要的住院及經驗性抗生素施用。

#### CYP 3A4 之誘導劑

CYP 3A4 之誘導劑(inducers)如抗驚厥劑(例如：phenytoin, carbamazepine)和 rifampicin，可能會降低 lercanidipine 的血中濃度，而可能減少 lercanidipine 的效果〈見 4.5.〉。

#### 酒精

酒精應被避免，因其可能會增加降血壓藥品之血管擴張作用〈見 4.5.〉。

#### 乳糖

本品含有乳糖，因此患有半乳糖不耐症、總乳糖酶缺乏症或葡萄糖-半乳糖吸收不良等罕見遺傳問題之病人應避免使用本品。

#### 小兒族群

關於 lercanidipine 使用於兒童之安全性與療效尚未被確立。

### **4.5. 藥物交互作用**

#### **禁止合併使用**

##### CYP3A4 之抑制劑

Lercanidipine 已知是由 CYP3A4 所代謝，因此合併使用 CYP3A4 的抑制劑可能會與 lercanidipine 的代謝和排除產生交互作用。Lercanidipine 與強效 CYP3A4 抑制劑的交互作用研究顯示，ketoconazole 會明顯增加 lercanidipine 的血中濃度(其異構體 S-lercanidipine 的血中濃度-時間曲線面積[AUC]和  $C_{max}$  分別增加 15 倍和 8 倍)。應該避免 Zanidip 與 CYP3A4 抑制劑(ketoconazole, itraconazole, ritonavir, erythromycin, troleandomycin)合併使用〈見 4.3.〉。

##### Cyclosporin

合併使用 lercanidipine 和 cyclosporin 會使得兩者的血中濃度都增加。一項以年輕受試者的研究顯示給予 lercanidipine 3 小時後，再給予 cyclosporin，雖然 lercanidipine 的血中濃度並沒有增加，但是 cyclosporin 的血中濃度-時間曲線面積[AUC]增加了 27%。然而，若是合併使用 lercanidipine 和 cyclosporin，則 lercanidipine 的血中濃度會增加三倍，而 cyclosporin 的血中濃度-時間曲線面積[AUC]增加 21%。

應該避免合併使用 cyclosporin 和 lercanidipine 〈見 4.3.〉。

##### 葡萄柚或葡萄柚汁

和其它的 dihydropyridines 相似，lercanidipine 對於葡萄柚汁抑制代謝之作用是敏感的，因葡萄柚或葡萄柚汁會使 lercanidipine 全身性的生體可用率和降低血壓的效果增加。

應該避免 lercanidipine 和葡萄柚或葡萄柚汁一起服用〈見 4.3.〉。

#### **不建議合併使用**

##### CYP3A4 之誘導劑

Lercanidipine 與 CYP3A4 之誘導劑如抗驚厥劑 (例如：phenytoin, phenobarbital, carbamazepine)和 rifampicin 併用時應小心，因降血壓效果可能會被降低，故應增加監測血壓之頻率〈見 4.4.〉。

#### 酒精

酒精應被避免，因其可能會增加降血壓藥品之血管擴張作用〈見 4.4.〉。

#### **應留意之注意事項，包括劑量調整**

##### 經由 CYP 3A4 代謝分解之藥品

合併使用 lercanidipine 和經由 CYP 3A4 代謝分解之藥品，如 terfenadine, astemizole, class III antiarrhythmic drugs (例如：amiodarone, quinidine, sotalol)時，需特別注意。

### Midazolam

在年長受試者的研究顯示：合併使用 20mg lercanidipine 和 midazolam 時，lercanidipine 的吸收會增加約 40%，但是吸收速度會減慢( $t_{max}$  由 1.75 小時延遲至 3 小時)，而 midazolam 的血中濃度並不受影響。

### Metoprolol

當 lercanidipine 與 metoprolol 併用，因  $\beta$ -blocker 主要給肝臟排除，metoprolol 之生體可用率不會改變，但是 lercanidipine 的生體可用率會降低 50%。這種作用可能是因為是由於  $\beta$ -blocker 會引起肝臟血流下降，而此作用亦可能發生與在這一類的其它藥品併用時。Lercanidipine 與  $\beta$ -blocker 併用是安全的，但是可能需要調整劑量。

### Digoxin

對長期服用強心配醣體( $\beta$ -methyl digoxin)之病人，併服 20mg lercanidipine 無證據顯示會有藥物動力學上的交互作用，然而，digoxin 的最高血中濃度平均增加 33%，但對 digoxin 的血中濃度-時間曲線面積[AUC]和腎臟廓清率則沒有顯著影響。對 digoxin 治療之病人，需密切監測臨床上之 digoxin 毒性的警訊。

### **與其他藥品的併用**

#### Fluoxetine

一項與 fluoxetine (CYP2D6 和 CYP3A4 的抑制劑)的交互作用之研究(平均受試者年紀為 65 歲  $\pm$  7 歲)結果顯示 lercanidipine 的藥物動力學和 fluoxetine 並不會產生具有臨床相關性的改變。

#### Cimetidine

每日併用 800mg 之 cimetidine 並不會使 lercanidipine 之血中濃度明顯的改變，但若為高劑量則需特別注意，因為 lercanidipine 之生體可用率與降血壓作用可能會增加。

#### Simvastatin

合併使用 20mg lercanidipine 和 40mg simvastatin，lercanidipine 的血中濃度-時間曲線面積[AUC]並沒有顯著改變，但是 simvastatin 和 simvastatin 活性代謝物( $\beta$ -hydroxyacid) 的血中濃度-時間曲線面積[AUC]則分別增加 56%和 28%。這種情況並不具有臨床的相關聯性。當早上給予 lercanidipine，下午服用 simvastatin，兩者並不會產生交互作用。

#### Warfarin

以健康的受試者研究，顯示合併使用 lercanidipine，並不會改變 warfarin 的藥物動力學。

#### 利尿劑及 ACE 抑制劑

Lercanidipine 與利尿劑及 ACE 抑制劑合併使用是安全的。

#### 其他會影響血壓的藥物

與所有抗高血壓藥物相同的是，當 lercanidipine 與其他會影響血壓的藥物（例如用於治療泌尿症狀的  $\alpha$  阻斷劑、三環抗憂鬱劑、抗精神病藥物）併用時，可能觀察到較強的降血壓效果。相反地，若併用皮質類固醇，則可能觀察到降血壓效果減弱。

## **4.6. 懷孕與授乳**

### 懷孕

目前沒有 lercanidipine 用於懷孕女性的相關資料。無證據顯示對動物有致畸胎作用（見 5.3.）。但過去曾有其他 dihydropyridine 類化合物中觀察到致畸胎作用，故 lercanidipine 不應用於懷孕期間。

間以及未實施避孕的具生育能力女性。

#### 哺乳

目前不清楚 lercanidipine 代謝物是否會分泌至人類乳汁中。因無法排除對新生兒/嬰兒造成的風險，哺餵母乳期間不可使用 lercanidipine。

#### 生育力

目前沒有關於 lercanidipine 的臨床資料。過去在接受通道阻斷劑治療的部分病人身上，曾通報精蟲頭部出現可能影響受精的可逆性生化變化。在反覆實施人工授精卻不成功，且找不到其他理由的案例中，應考慮鈣離子通道阻斷劑為其成因的可能性。

#### 4.7. 開車與操作機器

Lercanidipine 影響病人開車或操作機器的能力輕微，但因其可能產生眩暈、虛弱、疲勞、嗜睡(罕見)，故仍應注意。

#### 4.8. 副作用

##### 安全性概況摘要

Lercanidipine 在 10-20 mg 每天一次劑量下的安全性，曾在雙盲、安慰劑對照臨床試驗（其中有 1200 名病人接受 lercanidipine、603 名病人接受安慰劑）及活性藥物對照和無對照長期臨床試驗中評估，其中共有 3676 名高血壓病人接受 lercanidipine 治療。

臨床試驗和上市後使用經驗中最常通報的不良反應為：周邊水腫、頭痛、潮紅、心搏過速及心悸。

##### 不良反應列表

下表依據 MedDRA 系統器官類別和發生率分類：很常見 ( $\geq 1/10$ )；常見 ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )；不常見 ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ )；罕見 ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ )；很罕見 ( $< 1/10,000$ )，未知(無法就現有的數據去判斷)，列出臨床試驗和全球上市後使用經驗中被通報且存在合理因果關係的不良反應。在每個發生率分類中，觀察到的不良反應已根據嚴重性由高排到低。

藥物不良反應 國際醫學用語詞典 (MedDRA) 系統器官分類	常見	不常見	罕見	未知
免疫系統異常			過敏	
神經系統異常	頭痛	頭暈	嗜睡 昏厥	
心臟異常	心搏過速 心悸		心絞痛	
血管異常	潮紅	低血壓		
胃腸道異常		消化不良 噁心 上腹痛	嘔吐 腹瀉	牙齦增生 <sup>1</sup> 腹膜透析流出 液混濁 <sup>1</sup>
肝膽異常				血清轉氨酶升

				高 <sup>1</sup>
皮膚及皮下組織異常		發疹 搔癢	蕁麻疹	血管性水腫 <sup>1</sup>
肌肉骨骼及結締組織異常		肌肉痛		
腎臟泌尿道異常		多尿	頻尿	
全身性異常和用藥部位狀況	周邊水腫	無力 疲倦	胸痛	

<sup>1</sup> 全球上市後使用經驗中自主通報的不良反應

#### 特定不良反應的說明

在安慰劑對照臨床試驗中，周邊水腫的發生率在 lercanidipine 10-20 mg 組為 0.9%，在安慰劑組為 0.83%。此發生率在包含長期臨床試驗的整體試驗族群中達到 2%。

Lercanidipine 不會影響血糖或血清中的脂質濃度。某些 dihydropyridine 甚少會引發心口痛或心絞痛。極少數的心絞痛病人可能會因服藥而使心絞痛之頻率、期間、嚴重性增加或延長。曾有少數病例觀察到有心肌梗塞的現象。

#### 4.9. 藥物過量

在 lercanidipine 的上市後使用經驗中，曾通報一些用藥過量的案例，範圍是 30-40 mg 至最高 800 mg，而且有嘗試自殺的案例。

#### 症狀

如其他 dihydropyridines 一樣，過量可能會使周圍血管過度擴張而產生低血壓及反彈性心跳過速。不過在極高劑量下，周邊感受性可能喪失，進而造成心搏過緩和降低心臟收縮力作用。伴隨用藥過量案例出現的最常見 ADR 為低血壓、頭暈、頭痛和心悸。

#### 治療

具有臨床意義的低血壓需要主動性心血管支持，包括頻繁監測心臟和呼吸功能、抬高肢體，以及注意循環體液容積和尿量。因為 lercanidipine 的長效藥理作用，因此監視病人心血管狀況至少需要 24 小時以上。由於 lercanidipine 的高蛋白結合特性，因此透析也可能無效。針對預期會發生中度至重度中毒的病人，應在高強度照護環境下加以觀察。

## 5. 藥理特性

### 5.1 藥效學特性

藥理分類：主要作用在心血管之選擇性鈣離子阻斷劑- Dihydropyridine 衍生物。ATC 分類碼：C08CA13。

#### 作用機轉

Lercanidipine 是屬於 dihydropyridine 的鈣離子阻斷劑，其會抑制鈣離子穿過細胞膜進入心肌和平滑肌。抗高血壓之作用是因直接對血管平滑肌之擴張作用而降低周圍血管之阻力。

#### 藥效學影響

雖然其藥動學顯示半衰期不長，但因具有高的細胞膜分配係數(membrane partition coefficient)，因此具有長效的抗高血壓活性。同時因為具有高度血管選擇性，故不會影響心肌收縮力。因為

Zanidip 產生之血管擴張作用是漸進性，因此對於服用 Zanidip 的高血壓病人，因為急性低血壓所導致的反彈性心跳過速現象是極為罕見。

如同其他的不對稱之 1,4-dihydropyridines 類藥物，lercandipine 的抗高血壓作用最主要是由於其 (S)-enantiomer。

### 臨床療效與安全性

Lercanidipine 在 10-20 mg 每天一次劑量下的臨床療效和安全性，曾在雙盲、安慰劑對照臨床試驗（其中有 1200 名病人接受 lercanidipine，603 名病人接受安慰劑）及活性藥物對照和無對照長期臨床試驗中評估，其中共有 3676 名高血壓病人。

多數臨床試驗的對象都是單用 lercanidipine，或併用 ACE-I、利尿劑或  $\beta$  阻斷劑的輕至中度原發性高血壓病人（包括老年和糖尿病病人）。

除了臨床研究證實其適應症外，有更進一步小型隨機但無對照組對嚴重高血壓(舒張壓  $114.5 \pm 3.7$ mmHg) 病人進行研究，顯示以每日一次 20mg 劑量可使 25 名病人中，40% 的病人血壓回復正常。

而每日二次，每次 10mg 可使 25 名病人中，56% 的病人血壓可回復正常。在雙盲、隨機、與安慰劑對照的 isolated systolic hypertension 研究之結果顯示 lercanidipine 能有效使收縮壓從  $172.6 \pm 5.6$  mmHg 降至  $140.2 \pm 8.7$ mmHg。

目前未於小兒族群執行過臨床試驗。

## **5.2. 藥動學特性**

### 吸收

Zanidip 10 -20 mg 口服後完全吸收之最高血中濃度分別為  $3.30 \text{ ng/ml} \pm 2.09$  (s.d.)和  $7.66 \pm 5.90$  (s.d.)，而其發生於口服後的 1.5-3 小時。Lercandipine 的二個鏡像異構物具類似的血中濃度性質；產生最高血中濃度的時間是相同的，(S) enantiomer 的最高血中濃度與濃度-時間曲線下的面積(血中濃度-時間曲線面積[AUC]) (S) enantiomer 是 (R) enantiomer 之 1.2 倍，而排除半衰期，基本上 (S), (R) enantiomer 是相同的，體內試驗顯示二者並不會相互轉換。因 Zanidip 首渡效應極高，高血壓病人餐後口服 Zanidip，Zanidip 的絕對的生體可用率約 10%。健康的受試者在空腹情況下，口服 Zanidip 的絕對的生體可用率將減少原有的 1/3。

高脂飲食後再服用 Zanidip，在 2 小時後其 lercandipine 之口服生體可用率將增加四倍。因此，Zanidip 應該飯前給藥。

### 分佈

自血漿至組織和器官之分佈是快速而廣泛的。Lercanidipine 的血清中之蛋白結合率超過 98%。重度肝、腎功能不全之病人的血液中蛋白質濃度減少，因此藥物的游離率可能會增加。

### 生物轉換

Zanidip 是藉由 CYP3A4 所代謝；在尿液或糞便中並無原形藥 (parent drug) 被發現。明顯地會被轉換成不具活性的代謝物，50% 由尿液而排除。以人類肝細胞 microsome 的體外試驗顯示：在給予相當於 20 mg lercandipine 的最高血中濃度的 160 和 40 倍之情況下，lercandipine 具有相當程度的抑制 CYP3A4 和 CYP2D6。然而在人體之藥物交互作用顯示：Lercandipine 不會影響 midazolam (由 CYP3A4 代謝) 之濃度或 metoprolol (由 CYP2D6 代謝) 之濃度。因此，在 Zanidip 治療劑量下，對於由 CYP3A4 所代謝的藥物和由 CYP2D6 所代謝的藥物所產生的生物轉換抑制作用將不會發

生。

### 排除

基本上藥物之排除是藉由生物轉換。平均最終排除半衰期為 8-10 小時，因其會與脂性的細胞膜結合，所以療效可達 24 小時。重複給藥並不會產生蓄積性。

### 線性/非線性

口服 Zanicidip 後，lercandipine 的血中濃度不與劑量成正比(非線性關係)。投與 10、20 或 40mg，所觀察到最高血中濃度的比例是 1: 3: 8，而濃度-時間曲線下的面積(血中濃度-時間曲線面積[AUC])的比例為 1 :4: 18，其顯示出經首渡效應的代謝會逐漸的飽和。因此生體可用率會因劑量之提高而增加。

### 在特殊族群上的其他資訊

對老年人和輕至中度之肝、腎功能不全的病人之藥物動力學研究結果是類似的；對重度的腎功能不全病人或需透析之病人顯示藥物具較高濃度(約 70%)。對中到重度肝功能不全之病人，因藥物大多在肝代謝，故其全身性生體可用率可能會增加。

## **5.3. 臨床前之安全試驗資料**

根據傳統的安全藥理學、重複用藥毒性、基因毒性、致癌潛力和生殖毒性研究，非臨床資料未顯示此藥對人類有特殊危害。

對動物之安全性藥理研究顯示在降血壓的劑量下，不會影響自主神經系統、中樞神經系統或胃腸道之功能。

長期對鼠與狗之研究顯示出投與高劑量鈣離子阻斷劑，會直接或間接的反射出顯著之藥效活性。Lercandipine 無基因毒性且無證據顯示具致癌之危險。以 lercandipine 治療並不會影響老鼠之生殖能力。無證據顯示對鼠和兔具致畸胎效應；然而，投與高劑量之 lercandipine，對老鼠會引發受精卵著床前、後之損害且會延緩胎兒的發育。分娩過程中，高劑量(12 mg/kg/day)投與 lercandipine HCL，會引發難產。Lercandipine 和/或其代謝物對懷孕動物之分佈與其排泄至乳汁中，尚未被研究。代謝物並未單獨在毒性研究中評估。

## **6. 藥理特性**

### **6.1. 賦形劑**

裸錠：

Lactose monohydrate/Microcrystalline cellulose/Sodium starch glycolate/Povidone K30/Magnesium stearate

膜衣：

Hypromellose/Talc/Titanium dioxide (EI71)/Macrogol 6000/Ferric oxide (EI72)

### **6.2. 不相容性**

無

### **6.3. 儲存期限**

3 年

### **6.4. 特殊儲存需求**

儲存於原包裝容器。

### **6.5. 包材與包裝**

Aluminium/opaque PVC blisters

7, 14, 28, 35, 50, 56, 98, 100 錠盒裝

製造廠：RECORDATI SPA

廠址：Via M. Civitali, 1-20148 Milano, Italy

藥商：友華生技醫藥股份有限公司

地址：台北市大安區復興南路一段 368 號 7 樓

電話：(02) 2755-4881