

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) 賦形劑請見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

推薦劑量為每日口服衣錠 (10mg)，飯前15分鐘服用；如有需要可依患者之個別情況增加至20mg (2錠)。因最大的降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患者，與Zanidip併服下列藥品之效果會更好，如 β -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。

—老年人之使用

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患者仍當特別謹慎。

—孩童之使用

因未對18歲以下之患者進行臨床試驗，故目前並不推薦孩童使用。

—肝、腎功能不良患者之使用

對輕至中度肝、腎功能不良之患者剛開始使用需特別謹慎，雖此類患者可耐受一般推薦劑量，但如增加劑量至20mg仍當注意。對肝功能不良之患者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 不被推薦用於在有嚴重之肝功能不良患者或嚴重腎功能不良患者使用 (GFR < 30 ml/min)。

4.3. 禁忌

- 對主成份Lercanidipine過敏者、對Dihydropyridine或其製劑內其它賦形劑過敏者勿使用。
- 孕婦和授乳婦 (見4.6.)。● 可能受孕之婦女(除非已有使用有效之避孕)。
- 併有left ventricular outflow tract obstruction的患者。● 未治療的充血性心臟衰竭之患者。
- 不穩定心絞痛之患者。嚴重的肝、腎功能不良之患者。● 一個月內曾發生有心肌梗塞之患者。
- 應該避免同時使用：
 - 與強效的CYP 3A4之抑制劑併用 (見4.5.)。
 - 與Cyclosporin併用 (見4.5.)。
 - 與葡萄柚汁併用 (見4.5.)。

4.4. 注意事項

Zanidip對患有實性病候群(sick sinus syndrome)的患者(未裝有心臟節律器)需特別注意。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)之患者仍當注意。某些短效的dihydropyridine會使患有缺血性心臟疾病之患者之心血管問題增加。雖然Zanidip屬長效，但對此類病人仍當注意。

某些Dihydropyridine甚少會引發心痛或心絞痛。極少數的心絞痛患者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、腎功能不良患者之使用：對輕至中度肝、腎功能不良之患者剛開始使用需特別謹慎，雖此類患者可耐受一般推薦劑量，但如增加劑量至20 mg仍當注意。對肝功能不良之患者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 不被推薦用於在有嚴重之肝功能不良患者或嚴重腎功能不良患者使用(GFR < 30 ml/min) (見4.2.)。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.)。CYP 3A4之誘導劑(inducers)如抗驚厥劑(e.g. phenytoin, carbamazepine)和rifampicin，可能會降低Lercanidipine的血中濃度，而可能減少Lercanidipine的效果。每錠含30 mg之乳糖，因此應避免使用於Lapp乳糖機能不足症患者、半乳糖血症患者、乳糖吸收不良症患者和半乳糖吸收不良症患者。

4.5. 藥物交互作用

Lercanidipine 已知是由CYP 3A4所代謝，因此合併使用CYP 3A4的抑制劑或誘導劑，可能會與Lercanidipine的代謝和排除產生交互作用。應該避免ZANIDIP 與CYP 3A4抑制劑(ketoconazole, itraconazole, ritonavir, erythromycin, troleanidomycin)合併使用(見4.3.)。研究Lercanidipine與強效CYP 3A4抑制劑的交互作用顯示，Ketoconazole會明顯增加Lercanidipine的血中濃度(the enantiomer of S-Lercanidipine 的血中濃度-時間曲線面積[AUC]和Cmax 分別增加15倍和8倍。應該避免合併使用Lercanidipine 和Cyclosporin (見4.3.)。

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27%。

應該避免Lercanidipine 和葡萄柚汁一起服用(見4.3.)。

和其它的Dihydropyridines相似，Lercanidipine對於葡萄柚汁抑制代謝的作用是敏感的，因葡萄柚汁會使Lercanidipine全身性的生體可用率 and 降低血壓的效果增加。

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(tmax 由1.75小時延遲至3小時)，而Midazolam 的血中濃度並不受影響。合併使用Zanidip 和經由CYP 3A4代謝分解之藥品，如terfenadine, astemizole, cyclosporin, class III antiarrhythmic drugs(amiodarone, quinidine)時，需特別注意。

Zanidip 與CYP 3A4之誘導劑如抗驚厥劑(e.g. phenytoin, carbamazepine)和rifampicin併用時，因降壓效果可能會被降低，故應增加監測血壓之頻率。當Zanidip 與Metoprolol併用，因 β -blocker主要藉肝臟排除，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 β -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 β -blocker併用是安全的，但是可能須要調整劑量。

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。每日併服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 之生體可用率與降壓作用可能會增加。

對長期服用強心配糖體(β -methylglucosin)之患者，併服20mg Lercanidipine，無證據顯示會有藥物動力學上的交互作用；在健康的受試者研究顯示：先給予Digoxin後，餐前併服20mg Lercanidipine，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治療之患者，需密切監測臨床上的Digoxin毒性的警訊。

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(β -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連性。當早上給予Lercanidipine，下午服用Simvastatin，兩者並不會產生交互作用。

以健康的受試者研究，顯示合併使用Lercanidipine 和Warfarin，並不會改變Warfarin 的藥物動力學。Zanidip 與利尿劑及ACE inhibitor 合併使用是安全的。

酒精應被避免，因其可能會增加降壓藥品之血管擴張作用。

4.6. 懷孕與授乳

無證據顯示對鼠與兔有致畸胎效果，且對鼠的生殖力亦無影響。

然而，並沒有Lercanidipine 對懷孕與授乳之臨床試驗，曾有其他Dihydropyridine 對動物有致畸胎作用，故Zanidip 不應用於懷孕或授乳期，或可能懷孕之患者(除非已實行有效避孕)。因Lercanidipine 具高親脂性，故其可能會分佈於乳汁中，因此授乳婦不可服用。

4.7. 開車與操作機器

臨床試驗顯示其不會影響患者開車或操作機器的能力，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

約有1.8%接受藥物治療的患者經驗到不良藥物反應。

下表顯示不良藥物反應的發生率，由WHO-ART身體系統分類，有可能發生的不良藥物反應，依照發生頻率排列(少見、罕見)。依照下表顯示，在控制組臨床試驗中最常發生的不良藥物反應為：頭痛，眩暈，周邊水腫，心悸過速，心悸，潮紅，每個症狀的發生率為少於1%之患者。

系統分類	罕有(>1/10,000<1/1000)	發疹
皮膚及肢體 疾病	罕有(>1/10,000<1/1000)	發疹
肌肉骨骼 系統 疾病	罕有(>1/10,000<1/1000)	肌肉痛
中樞及周邊神經系統 疾病	少見(>1/1000<1/100)	頭痛；眩暈
精神 疾病	罕有(>1/10,000<1/1000)	嗜睡
胃腸系統 疾病	罕有(>1/10,000<1/1000)	噁心；消化不良；腹瀉； 腹痛；嘔吐
心血管系統 疾病	少見(>1/1000<1/100)	周邊水腫
心肌、心內膜心外膜及心臟瓣膜 疾病	罕有(>1/10,000<1/1000)	心絞痛
心悸及心律 疾病	少見(>1/1000<1/100)	心悸過速；心悸
心外血管 疾病	少見(>1/1000<1/100)	潮紅
泌尿系統 疾病	罕有(>1/10,000<1/1000)	多尿
全身性 疾病 (一般疾病)	罕有(>1/10,000<1/1000)	衰弱；疲倦

依照上市後經驗之藥物不良反應自動通報，以下之副作用罕有被報導：牙齦增生、血清中肝的transaminase濃度可逆性的增加、低血壓、排尿頻率和胸痛。

某些Dihydropyridine甚少會引發心口痛或心絞痛。極少數的心絞痛患者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。Lercanidipine不會影響血糖或血清中的脂質濃度。

4.9. 藥物過量

依照上市後經驗，有兩例藥物過量曾被報導(分別服用150 mg和280 mg Lercanidipine)。第一例的患者產生昏睡現象並以洗胃治療。第二例的患者產生心因性休克伴隨嚴重心肌缺血現象和輕微腎衰竭，並以高劑量的catecholamines, furosemide, digitalis和注射代用血漿治療。兩例患者都恢復而沒有後遺症。如其他Dihydropyridine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。假如發生嚴重的低血壓、心跳過緩 and 無意識現象，心血管的支持療法將有助益，對心跳過緩則可以Atropine靜脈注射。

因為Lercanidipine的長效藥理作用，因此對於可能使用Lercanidipine過量的病人，監視病患心血管狀況至少需要24小時以上。有關於透析之影響，目前沒有相關資料可供參考。然而，因為Lercanidipine的高親脂性，因此Lercanidipine血中濃度的程度，並不能作為衡量危險時期的指標，而血液透析也可能無效。

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。ATC分類碼：C08CA13。

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。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的高血壓病患，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，Lercanidipine的抗高血壓作用最主要是由於其(S)-enantiomer。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±3.7 mmHg)患者進行研究，顯示以每日一次20 mg劑量可使25名患者中，40%的病人血壓回復正常。而每日二次，每次10 mg可使25名患者中，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± 5.6 mmHg降至140.2± 8.7mmHg。

5.2. 藥動學特性

Zanidip 10-20 mg口服後完全吸收之最高血中濃度分別為3.30 ng/ml ±2.09 (s.d.)和7.66/5.90 (s.d.)，而其發生於口服後1.5-3小時。Lercanidipine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的1.2倍，而排除半衰期，基本上(S), (R)enantiomer是相同的，體內試驗顯示二者不會相互轉換。因Zanidip之首次效應極高，高血壓病患餐後口服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Lercanidipine之口服生體可用率將增加四倍。因此，Zanidip應該飯前給藥。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%。嚴重肝、腎功能不良之患者的血中蛋白質濃度減少，因此藥物的游離率可能會增加。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：在給於相當於20 mg Lercanidipine的最高血中濃度的160和40倍之情況下，Lercanidipine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：Lercanidipine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。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。口服Zanidip後，Lercanidipine的血中濃度與劑量成正比(非線性關係)。投與10、20或40 mg，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，其顯示出經首波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。

對老年人和輕至中度之肝、腎功能不良的患者之藥物動力學研究結果是類似的；對嚴重的腎功能患者或需透析之患者顯示藥物具較高濃度(約70%)。對中到重度肝功能不良之患者，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

對動物之安全性藥理研究顯示在降壓的劑量下，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。Lercanidipine無基因毒性且無證據顯示具致癌之危險。以Lercanidipine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Lercanidipine，對老鼠會引發發情期前、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Lercanidipine HCL，會引發難產。Lercanidipine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 (E171) /Macrogol 6000/Ferric oxide (E172)。

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

藥地：台北市復興南路一段368號7樓

電話：(02) 2755-4881

41972017 C