

<b>諾瑞心寧持續性藥效錠 500 毫克</b> <p>Rancad<sup>®</sup> Extended Release Tablets 500 mg</p>	衛部藥輸字 027827 號
<b>諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克</b> <p>Rancad<sup>®</sup> Extended Release Tablets 1000 mg</p>	衛部藥輸字 027828 號

**1 適應症及使用**
治療穩定心絞痛（stable angina）：已使用第一線心絞痛藥（如β受體阻斷劑及／或鈣離子阻斷劑）未能適當控制或無法耐受第一線心絞痛用藥的穩定心絞痛（stable angina）病人，Ranolazine 可作為併用或替代治療以改善症狀。

**2 用法用量**
**2.1 劑量**
諾瑞心寧持續性藥效錠的起始劑量為 500 毫克，每日兩次，之後依其臨床症狀，必要時可增加至 1000 毫克，每日兩次。諾瑞心寧持續性藥效錠可與食物或不與食物併服。諾瑞心寧持續性藥效錠應整顆吞服；不可壓碎、折斷或嚼碎。諾瑞心寧持續性藥效錠的每日最高建議劑量為 1000 毫克，每日兩次。諾瑞心寧持續性藥效錠若漏服一次劑量，只要在下次預定時間服用處方劑量即可；下次服藥時，請勿服用 2 倍劑量。

**2.2 劑量調整**
諾瑞心寧持續性藥效錠與某些藥物併服時，可能必須調整劑量 [ 見**藥物交互作用（7.1）** ]。若病人有服用 CYP3A 中度抑制劑，例如 diltiazem、verapamil 及 erythromycin，則諾瑞心寧持續性藥效錠的最高劑量不可超過 500 毫克，每日兩次。諾瑞心寧持續性藥效錠禁止與 CYP3A 強效抑制劑併用 [ 見**禁忌（4）**，**藥物交互作用（7.1）** ]。若使用 P-醣蛋白抑制劑（P-gp inhibitors），例如 cyclosporine，可能會使諾瑞心寧持續性藥效錠的曝藥量增加。諾瑞心寧持續性藥效錠的劑量應依臨床反應逐步調整 [ 見**藥物交互作用（7.1）** ]。

**3 劑型與單位含量**
諾瑞心寧持續性藥效錠為一種膜衣包覆、橢圓形、藥物持續釋出的錠劑，其單位含量如下：

- 500 毫克錠劑為橘色，一面印有“L31”字樣，另一面印有“LU”字樣
- 1000 毫克錠劑為黃色，一面印有“L32”字樣，另一面印有“LU”字樣

**4 禁忌**
諾瑞心寧持續性藥效錠禁止使用於下列病人：

- 服用 CYP3A 強效抑制劑者 [ 見**藥物交互作用（7.1）** ]。
- 服用 CYP3A 誘導劑者 [ 見**藥物交互作用（7.1）** ]。
- 肝硬化者 [ 見**特殊族群的使用（8.5）** ]。

**5 警語及注意事項**（依文獻記載）
**5.1 QT 間距延長**
Ranolazine 會阻斷 I<sub>Kr</sub> 鉀離子通道，因而造成 QTc 間距延長，此作用與劑量有關。根據急性冠心症病人的臨床經驗，本品並不會使促心律不整（proarrhythmia）或猝死的風險增加 [ 見**臨床研究（13.2）** ]。然而，使用 Ranolazine 高劑量（> 1000 毫克，每日兩次）或高曝藥量，與其他導致 QT 間距延長之藥物併用、各種不同鉀離子通道變異型（potassium channel variants）而導致 QT 間距延長、使用於有 QT 間距過長症候群之家族病史（或先天性 QT 間距過長症候群）的病人，或使用於已知有後天 QT 間距過長之病人的經驗極為有限。

**5.2 腎衰竭**
部份重度腎功能不全病人（CrCL<30mL/min）服用 Ranolazine 後，發生急性腎衰竭。若發生急性腎衰竭（如，血漿肌酸酐升高且伴隨血液尿素氮升高），請停止服用 Ranolazine 並接受適當治療。[ 見**特殊族群的使用（8.6）** ]
中重度腎功能不全病人（CrCL>60mL/min），在開始使用 Ranolazine 時及服用 Ranolazine 期間，需定期監測血漿肌酸酐及血液尿素氮是否升高。

**6 不良反應**（依文獻記載）
**6.1 臨床研究經驗**

因為臨床研究的執行條件差異性很大，因此一個藥物在臨床研究中的不良反應發生率並不能與另一個藥物的臨床研究不良反應發生率直接作比較，因為這可能無法反應出臨床發生率。

在多項對照性臨床試驗中，總共收納 2,018 名接受 Ranolazine 治療的慢性心絞痛病人。這些接受 Ranolazine 治療的病人中，有 1,026 名是來自於三項雙盲、隨機、安慰劑對照的研究（CARISA、ERICA、MARISA），其療程最長為 12 週。此外，在已完成的研究中，有 1,251 名接受 Ranolazine 治療的病人是來自於開放性的長期研究；接受 Ranolazine 治療超過 1 年的病人有 1,227 名，治療超過 2 年者有 613 名，治療超過 3 年者有 531 名，治療超過 4 年者有 326 名。

在對照性臨床研究中，接受 Ranolazine 建議劑量治療的心絞痛病人，因不良事件而停藥者約占 6%，安慰劑則為 3%。Ranolazine 治療組導致停藥的最常見不良事件且發生率高於安慰劑組者，包括暈眩（1.3% vs 0.1%）、噁心（1% vs 0%）、無力、便秘及頭痛（前三者皆為 0.5% vs 0%）。劑量超過 1000 毫克每日兩次之耐受性不佳。

在心絞痛病人之對照性臨床試驗中，最常見且需要治療的不良反應（> 4% 且 Ranolazine 治療組的發生率高於安慰劑組）為暈眩（6.2%）、頭痛（5.5%）、便秘（4.5%）及噁心（4.4%）。暈眩可能與劑量有關。在開放性、長期治療的研究中，也有類似的不良反應情況發生。

以下為 Ranolazine 治療組發生率高於安慰劑組且發生率介於 0.5%-4% 的其他不良反應：

心臟疾患－心跳過慢、心悸
耳朵及迷路疾患－耳鳴、眩暈
眼睛疾患－視力模糊
胃腸道疾患－腹痛、口乾、嘔吐、消化不良
全身性疾患及給藥部位不良事件－無力、周邊水腫
代謝及營養疾患－厭食
神經系統疾患－昏厥（迷走神經性）
精神疾患－混亂狀態
腎臟及泌尿道疾患－血尿
呼吸、胸腔及縱隔疾患－呼吸困難
皮膚及皮下組織疾患－多汗症
血管疾患－低血壓、姿勢性低血壓

在所有的對照性研究中，其他（發生率<0.5%）在醫學上有潛在重要性且發生率在 Ranolazine 治療組高於對照組之不良反應，包括：血管水腫、腎衰竭、嗜酸性白血球增多症、尿液變色、血中尿素增加、感覺遲鈍、感覺異常、震顫、肺纖維化、血小板減少症、白血球減少症及全血球減少症。

在一項大型臨床試驗中，無法證實急性冠心症病人接受 Ranolazine 治療能帶來好處，但該藥對這些高危險病人也沒有

明顯的促心律不整作用（proarrhythmic effect）[ 見**臨床研究（13.2）** ]。

**實驗室檢驗異常**

不論病人先前的腎功能狀況如何，Ranolazine 會使血清肌酸酐值上升 0.1 mg/dL，可能是 Ranolazine 抑制腎小管分泌肌酸酐造成的。血清肌酸酐值在服藥後很快就會上升，但長期治療期間並無惡化跡象，血清肌酸酐值在 Ranolazine 停藥後為可逆，但血中尿素氮（BUN）不受影響。健康受試者接受 Ranolazine 1000 毫克，每日兩次之治療，對腎絲球過濾率並無影響。

報導指出當重度腎臟功能不全的病人開始服用 Ranolazine，其血漿肌酸酐值顯著且持續升高，伴隨尿素氮（BUN）或鉀離子上升時，可能為急性腎衰竭的指標 [ 見**警語及注意事項（5.2）** ]及見**特殊族群的使用（8.6）** ]。

**6.2 上市後使用經驗**
以下為 Ranolazine 核准上市使用後才被確認的不良反應。因為這些反應為自發性的報告，且無從得知該族群的大小，因此不大可能估計出可信的發生率或建立這些不良反應與曝藥量之間的因果關係：
**神經系統疾患**－協調異常、肌躍症、感覺異常、震顫及其他嚴重神經性不良反應曾少數的出現（有時會同時出現）於併用 Ranolazine 的病人。這些不良反應的發生時常與 Ranolazine 的劑量增加或是高曝藥量有關。許多病人在停藥或是降低服用劑量後，上述不良反應即獲得改善。
**新陳代謝和營養疾病**－接受抗糖尿病藥物治療的糖尿病病人曾出現低血糖的案例。
**精神疾患**－幻覺
**腎臟及泌尿系統疾患**－排尿困難、尿滯留
**皮膚及皮下組織疾患**－血管水腫、皮疹、搔癢

**7 藥物交互作用**（依文獻記載）
**7.1 其他藥物對 Ranolazine 的影響**
**CYP3A 強效抑制劑**
Ranolazine 不可與 CYP3A 強效抑制劑（包括 ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、nefazodone、nelfinavir、ritonavir、indinavir 及 saquinavir）併用 [ 見**禁忌（4）**，**臨床藥理學（11.3）** ]。

**CYP3A 中度抑制劑**
若病人有使用 CYP3A 中度抑制劑，則 Ranolazine 的劑量不得超過 500 毫克，每日兩次，CYP3A 中度抑制劑包括 diltiazem、verapamil、erythromycin、fluconazole 及葡萄柚汁或含葡萄柚的製品 [ 見**用法用量（2.2）**，**臨床藥理學（11.3）** ]。

**P-醣蛋白抑制劑（P-gp inhibitors）**
Ranolazine 與 P-醣蛋白抑制劑（例如 cyclosporine）併用可能會使 Ranolazine 的血中濃度上升。若病人同時接受主要 P-醣蛋白抑制劑治療（例如 cyclosporine），則 Ranolazine 的劑量應依臨床反應進行調整 [ 見**用法用量（2.2）** ]。

**CYP3A 誘導劑**
Ranolazine 不可與 CYP3A 誘導劑（例如 rifampin、rifabutin、rifapentin、phenobarbital、phenytoin、carbamazepine 及聖約翰草（St. John’s wort））併用 [ 見**禁忌（4）**，**臨床藥理學（11.3）** ]。

**7.2 Ranolazine 對其他藥物的影響**
**經由 CYP3A 代謝的藥物**
當病人併用 simvastatin 與 Ranolazine 時，不論 Ranolazine 劑量之多寡，simvastatin 的劑量不得超過 20 毫克，每日一次。其他敏感的 CYP3A 受質（例如 lovastatin）及治療範圍狹窄的 CYP3A 受體（例如 cyclosporine、tacrolimus、sirolimus）可能也需要調整劑量，因為 Ranolazine 會使這些藥物的血藥濃度上升 [ 見**臨床藥理學（11.3）** ]。

**經由 P-醣蛋白（P-gp）運送之藥物**
Ranolazine 與 digoxin 併用會導致 digoxin 的曝藥量增加。因此 digoxin 的劑量必需作調整 [ 見**臨床藥理學（11.3）** ]。

**經由 CYP2D6 代謝的藥物**
當 Ranolazine 與 CYP2D6 受質（例如三環抗憂鬱藥及抗精神藥物）併用時，這些藥物的曝藥量可能會增加，因此可能必需降低劑量。

**經由 OCT2 運送之藥物**
第二型糖尿病病人併用 Ranolazine 1000 毫克（每日兩次）與 metformin 會導致血漿中 metformin 的曝藥量增加。因此當服用 Ranolazine 1000 毫克（每日兩次）必需作調整每日 metformin 低於 1700 毫克。在 metformin 的曝藥量增加狀況下，須監測其血糖濃度及相關風險。當病人併用 Ranolazine 500 毫克（每日兩次）與 metformin，則 metformin 無顯著的曝藥量增加 [ 見**臨床藥理學（11.3）** ]。

**8 特殊族群的使用**（依文獻記載）
**8.1 懷孕**
**風險概要**
沒有任何孕婦使用 Ranolazine 治療後發生與藥物相關的風險數據。根據大鼠和兔子的動物試驗結果顯示，當動物曝藥量為最大建議人體劑量（MRHD）的 4 倍時，無證據顯示對胎兒造成損害（請參閱試驗數據）。在美國的總人口中，重大先天性缺陷和臨床確診流產的預期背景風險機率分別為 2-4% 和 15-20%。

**試驗數據**
**動物試驗**
在胚胎-胎兒發育的毒性研究中，對懷孕大鼠和兔子於器官形成期間口服投與 Ranolazine。在大鼠於造成母體體重減輕的劑量下（根據 AUC 推定，相當於 MRHD 的 4 倍），觀察到胎兒體重下降及骨化作用減少。在接受相當於 MRHD 的暴露量時（以 AUC 為計算基礎），這兩個物種皆未觀察到對胎兒有不良影響。

**8.2 哺乳**
**風險概要**
目前沒有 Ranolazine 分泌於人類乳汁、影響母乳餵養的嬰兒、或影響乳汁分泌的數據。然而，Ranolazine 會出現在投乳大鼠的乳汁內 [ 見**特殊族群的使用（8.1）** ]。除考量以母乳哺育的發育和健康益處外，母親對 Ranolazine 的臨床需求，或任何可能出現在接受 Ranolazine 母乳餵養之嬰兒或母體潛在的不良反應亦應一併考量。成年雌性大鼠從妊娠第 6 天到幼崽出生後第 20 天口服給予 Ranolazine。在母體投與 60 mg/kg/day 的劑量水平下（根據 AUC 推定，相當於 MRHD）未觀察到對幼崽發育、行為或生殖參數的不良反應。在導致母體毒性的劑量下，會出現雄性和雌性幼崽死亡率增加和體重減輕，以及雌性幼崽活動力增加的情況。幼崽可能透過母乳接受了少量的 Ranolazine。

**8.3 兒童的使用**
無兒童病人使用本品的安全性及療效資料。

**8.4 老年人的使用**

在對照性研究中，接受 Ranolazine 治療的慢性心絞痛病人年齡≥65 歲者有 496 人（48%），年齡≥75 歲者有 114 人（11%）。較年長病人與較年輕病人在整體療效上並無差異。年齡≥65 歲的病人與較年輕病人使用 Ranolazine 的安全性並無差異，但年齡≥75 歲的病人使用 Ranolazine 治療，不論是不良事件發生率、嚴重不良事件發生率、或因不良事件而導致停藥的發生率皆高於安慰劑組。一般而言，因年長的病人有較高的比例肝、腎或心臟功能不佳，伴隨有其他疾病，或併用其他藥物治療，通常應以最低劑量開始給藥。

**8.5 肝功能不全病人的使用**
Ranolazine 禁用於肝硬化病人。以肝硬化病人為對象的研究中，輕度肝功能不全的病人（Child-Pugh 類別 A）相較於肝功能正常者，Ranolazine 的最高血中濃度（C<sub>max</sub>）會上升 30%，但中度肝功能不全者（Child-Pugh 類別 B）會上升 80%。然而，輕度及中度肝功能不全病人的 Ranolazine 血中濃度升幅並不能完全說明造成 QT 間距延長 3 倍的原因 [ 見**臨床藥理學（11.2）** ]。

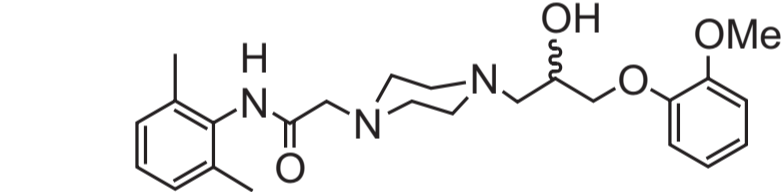
**8.6 腎功能不全病人的使用**
在 Ranolazine 的藥物動力學試驗，因不良反應而中止，該試驗收納四位重度腎功能不全病人（CrCL<30mL/min），其中兩位於導入期服用 Ranolazine 500 毫克五天（一天兩次），提升劑量為 1000 毫克（一位服用一次劑量、另一位服用十一次劑量）後，發展為急性腎衰竭，因此試驗中止。於 500 毫克劑量的導入期中，其中有三位受試者肌酸酐、尿素氮及鉀離子升高。一位受試者需要血液透析，而其他兩位在停藥之後情況改善 [ 見**警語及注意事項（5.2）** ]。針對中重度腎功能不全病人，需要持續定期監控腎功能。若發現腎衰竭，則需要停止服用 Ranolazine。另一試驗顯示，輕度、中度或重度腎功能不全病人的 Ranolazine 最高血中濃度（C<sub>max</sub>）比腎功能正常者增加 40%-50%，這意味著腎衰竭病人也會有類似的曝藥量增加，此與腎臟受損的程度無關。Ranolazine 的藥物動力學未曾在透析病人身上作過評估。

**8.7 心衰竭病人的使用**
心衰竭（紐約心臟學會第 I-IV 類（NYHA Class I to IV））對 Ranolazine 的藥物動力學並無顯著影響。Ranolazine 對心絞痛及心衰竭病人（紐約心臟學會第 I-IV 類）的心跳及血壓影響極微。因此，心衰竭病人無需調整 Ranolazine 的劑量。

**8.8 糖尿病病人的使用**
從心絞痛病人及健康受試者的族群藥動學資料看來，糖尿病對 Ranolazine 的藥動學沒有影響。因此糖尿病病人不需調整劑量。Ranolazine 會使糖尿病病人的糖化血色素值（HbA1c）稍微降低，但其臨床意義尚不清楚。Ranolazine 不可作為糖尿病的治療藥物。

**9 過量**（依文獻記載）
口服過量的 Ranolazine 已發現到會產生低血壓、QT 延長、心搏過緩、肌躍症活化、嚴重震顫、脚步不穩/不協調、頭暈、噁心、嘔吐、語言障礙和幻覺的不良反應。極端過量服用 Ranolazine 已被報導會造成致命的結果。在臨床研究中，高劑量靜脈注射給藥會造成視視、感覺異常、意識混亂和暈厥的後果。當藥物過量時，除了給予一般性支持療法外，還必須做連續性的心電圖監測。因為 Ranolazine 約有 62% 會與血漿蛋白鍵結，因此血液透析可能無法有效清除 Ranolazine。

**10 描述**
諾瑞心寧持續性藥效錠是一種包覆膜衣、無截痕、藥物持續釋出的口服錠劑。Ranolazine 為消旋混合物，化學名為 1-piperazineacetamide, N-(2,6-dimethylphenyl)-4-[2-hydroxy-3-(2-methoxyphenoxy)propyl]-, (±)。分子式為 C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>，分子量為 427.54 g/mole，結構式如下：



Ranolazine 為白色至灰白色的固體。Ranolazine 可溶於二氯甲烷及甲醇；略溶（sparingly soluble）於四氫呋喃（tetrahydrofuran）、乙醇、乙腈（acetonitrile）及丙酮；微溶（slightly soluble）於乙酸乙酯、異丙醇、甲苯及乙醚；極微溶於水。

諾瑞心寧持續性藥效錠 500 毫克內含 Ranolazine 500 毫克及下列非活性成分：Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Sodium alginate, Methacrylic acid co-polymer type C, Sodium hydroxide, Purified water, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Opadry Orange 03H53653
諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克內含 Ranolazine 1000 毫克及下列非活性成分：Microcrystalline cellulose, Lactose monohydrate, Sodium alginate, Methacrylic acid co-polymer type C, Sodium hydroxide, Purified water, Colloidal silicon dioxide, Magnesium stearate, Opadry Yellow 05F82955

**11 臨床藥理學**（依文獻記載）
**11.1 作用機轉**
Ranolazine 抗心絞痛的作用機轉尚未確定。Ranolazine 的抗心肌缺血及抗心絞痛作用並非來自於降低心跳速率或血壓。本品在最大運動量時，也不會影響心率-收縮壓乘積（rate-pressure product）此一為測量心肌能力的方法。Ranolazine 在治療濃度下會抑制心臟的遲發性鈉電流（late sodium current（I<sub>Na</sub>））。然而，這個抑制作用與心絞痛症狀之間的關係尚不清楚。Ranolazine 在心電圖上出現的 QT 間距延長作用為鉀離子通道（I<sub>Kr</sub>）被抑制，心室動作電位延長的結果。

**11.2 藥物藥效學**
**血流動力學的影響**
在對照性臨床研究中，慢性心絞痛病人接受 Ranolazine 治療對其平均心跳變化（< 2 bpm）及收縮壓變化（< 3 mm Hg）的影響很小。類似的結果亦可見於其他的次族群病人，包括紐約心臟學會第 I 或第 II 類鬱血性心衰竭病人、糖尿病病人、反應性呼吸道疾病病人及老年病人。

**心電圖的影響**
接受 Ranolazine 治療的病人常觀察到與劑量和血藥濃度有關的 QT 間距延長 [ 見**警語及注意事項（5.1）** ]、T 波振幅變小，某些個案的 T 波出現缺口（notched T waves）。一般認為這些影響是 Ranolazine 所造成的，而非來自於其代謝物。QTc 的間距變化與 Ranolazine 的血藥濃度呈線性關係，斜率約為 2.6 msec/1000 ng/mL，此線性關係可對應至人類最高建議劑量（1000 毫克，每日兩次）之數倍。Ranolazine 在給予一定劑量後，個體的血中濃度會有所不同，因此對 QTc 間距的影響也有很大的差異。Ranolazine 以 1000 毫克每日兩次的劑量重覆給藥多次，在達到最高血中濃度之後，於 T<sub>max</sub> 之 QTc 值的平均變化約為 6 msec，但有 5% 病人在達到最高血中濃度後，QTc 間距至少延長了 15 msec。若病人有輕度或中度肝硬化，則 Ranolazine 的血藥濃度與 QTc 之間的線性關係斜率會變得更為陡峭 [ 見**禁忌（4）** ]。年齡、體重、性別、種族、心跳、鬱血性心衰竭、糖尿病及腎功能不全對 QTc 與 Ranolazine 血藥濃度之關係斜率皆無影響。根據 3,162 名接受 Ranolazine 治療的急性冠心症病人之 7 天移動式心電圖記錄顯示，Ranolazine 並無促心律不整的作用（proarrhythmic effect）。Ranolazine 治療組的心律不整（心室心跳過速、心跳過慢、上心室心跳過速，及新出現的心房纖維顫動）發生率明顯低於安慰劑組（80% vs 87%），這包括心室心跳過速≥ 3 下（52% vs 61%）在內。然而，

心律不整發生率的差異並不能降低死亡率、降低心律不整住院率，或減少心律不整的症狀。

### 11.3 藥物動力學

Ranolazine 在腸道及肝臟中會廣泛進行代謝，但吸收的變異性很大。舉例來說，當劑量為 1000 毫克每日兩次時，穩定狀態的平均最高血中濃度（C<sub>max</sub>）為 2600 ng/mL，95% 信賴區間為 400 及 6100 ng/mL。健康志願者的 Ranolazine (+) R- 及 (-) S- 鏡像異構物之藥物動力學相似。Ranolazine 的擬似最終半衰期為 7 小時。Ranolazine 每日給藥兩次通常在三天內會達到穩定狀態。當劑量範圍從 500 毫克增加至 1000 毫克每日兩次時，穩定狀態的最高血中濃度（C<sub>max</sub>）及血中濃度時間曲線下面積（AUC<sub>0-∞</sub>）會稍高於劑量的正比倍數，分別為劑量的 2.2 倍及 2.4 倍。以每日兩次的方式給藥，Ranolazine 的最低 / 最高血漿濃度比值為 0.3-0.6。Ranolazine 的藥物動力學不受年齡、性別或食物所影響。

### 吸收與分佈

Ranolazine 經由口服方式給藥後，大約在 2-5 小時會達到最高血中濃度。若投以 <sup>14</sup>C-Ranolazine 口服液，全身循環中可測得 73% 劑量的 Ranolazine 或其代謝物。Ranolazine 的生體可用率為 Ranolazine 口服液的 76%。因為 Ranolazine 為 P-糖蛋白（P-gp）的受質，因此 P-糖蛋白抑制劑（P-gp inhibitors）可能會增加 Ranolazine 的吸收。

食物（高脂早餐）對 Ranolazine 的最高血中濃度（C<sub>max</sub>）及血中濃度時間曲線下面積（AUC）沒有重大影響。因此，Ranolazine 服藥時不需考慮食物的因素。當 Ranolazine 的血中濃度範圍介於 0.25-10 mcg/mL 時，Ranolazine 大約有 62% 會與人類血漿蛋白質鍵結。

### 代謝與排泄

Ranolazine 主要經由 CYP3A 代謝，少部分由 CYP2D6 代謝。口服單一劑量 Ranolazine 口服液後，約有 75% 劑量會從尿液排除，25% 由糞便排除。Ranolazine 會快速且廣泛地在肝臟及小腸中代謝，只有少於 5% 以原型藥物排除於尿液及糞便。Ranolazine 代謝物的藥理活性尚不完全清楚。當給予 500-1500 毫克，每日兩次達到穩定狀態後，血漿中含量最高的 4 種代謝物之血中濃度時間曲線下面積（AUC）分別占 Ranolazine 之 AUC 的 5-33%，其擬似半衰期約為 6-22 小時。

<div><b>藥物交互作用</b></div> <div><b>其他藥物對 Ranolazine 的影響</b></div> <p>體外試驗的數據顯示，Ranolazine 為 CYP3A 的受質，少部分會與 CYP2D6 作用。Ranolazine 也是 P- 糖蛋白（P-gp）的受質</p>
<div><b>CYP3A 強效抑制劑</b></div> <p>Ranolazine1000 毫克若每日兩次與 ketoconazole 200 毫克每日兩次併服，Ranolazine 的血中濃度會上升 220%<span><span>[</span><span><span>見禁忌（4）</span></span><span>]</span></span>。</p>
<div><b>CYP3A 中度抑制劑</b></div> <p>若 Ranolazine1000 毫克每日兩次與 diltiazem 180 - 360 毫克併服，Ranolazine 的血中濃度會上升 50-130%。若 Ranolazine 750 毫克每日給藥兩次與 verapamil 120 毫克每日三次併服，Ranolazine 的血中濃度會上升約 100% <span><span>[</span><span><span>見藥物交互作用（7.1）</span></span><span>]</span></span>。</p>
<div><b>CYP3A 輕度抑制劑</b></div> <p>CYP3A 的輕度抑制劑-simvastatin（20 毫克每日一次）及 cimetidine（400 毫克每日三次）不會增加健康受試者的 Ranolazine 曝藥量。</p>
<div><b>CYP3A 誘導劑</b></div> <p>Rifampin 600 毫克每日一次會使 Ranolazine（1000 毫克每日兩次）的血中濃度降低約 95%<span><span>[</span><span><span>見禁忌（4）</span></span><span>]</span></span>。</p>
<div><b>CYP2D6 抑制劑</b></div> <p>Paroxetine 20 毫克每日一次會使接受 Ranolazine 1000 毫克每日兩次之健康受試者的 Ranolazine 曝藥量增加 20%。但病人接受 CYP2D6 抑制劑治療時，Ranolazine 的劑量不需調整。</p>
<div><b>Digoxin</b></div> <p>Ranolazine 的血漿濃度不會因併用 digoxin 0.125 毫克每日一次而有顯著改變。</p>
<div><b>Ranolazine 對其他藥物的影響</b></div> <p>在體外試驗中，Ranolazine 及其 O-demethylated 代謝物為 CYP3A 的輕度抑制劑及 CYP2D6 和 P- 糖蛋白（P-gp）的中度抑制劑。Ranolazine 在體外試驗中為 OCT2 抑制劑。</p>
<div><b>CYP3A 受質</b></div> <p>健康受試者併用 simvastatin（CYP3A 受質）80 毫克每日一次及 Ranolazine 1000 毫克每日兩次，simvastatin 及其活性代謝物的血漿濃度會上升 100% <span><span>[</span><span><span>見藥物交互作用（7.2）</span></span><span>]</span></span>。健康受試者併用 atorvastatin 80 毫克每日一次與及 Ranolazine 1000 毫克每日兩次，atorvastatin 平均曝藥量增加 40%。然而，有一個案併用 Ranolazine 後，atorvastatin 及其代謝物的曝藥量增加約 400%。</p>
<div><b>Diltiazem</b></div> <p>健康受試者併用 diltiazem 60 毫克每日三次及 Ranolazine 1000 毫克每日兩次，diltiazem 的藥物動力學不受 Ranolazine 所影響。</p>
<div><b>P- 糖蛋白受質</b></div> <p>健康受試者併用 Ranolazine 1000 毫克每日兩次及 digoxin 0.125 毫克每日一次時，Ranolazine 會使 digoxin 的血中濃度上升 50% <span><span>[</span><span><span>見藥物交互作用（7.2）</span></span><span>]</span></span>。</p>
<div><b>CYP2D6 受質</b></div> <p>Metoprolol 單一劑量（100 毫克，CYP2D6 的受質）速效錠與 Ranolazine 750 毫克每日兩次併服，會使 CYP2D6 廣泛代謝者的 metoprolol 血中濃度上升 80%，但不需要調整 metoprolol 的劑量。Dextromethorphan 為 CYP2D6 的受質，若 CYP2D6 廣泛代謝者併服 dextromethorphan，Ranolazine 會部分抑制其主要代謝物 dextrophan 的生成。</p>
<div><b>OCT2 受質</b></div> <p>於第二型糖尿病病人，併服 metformin 及 Ranolazine 500 毫克每日兩次與 Ranolazine 1000 毫克每日兩次，Ranolazine 的血中濃度分別會上升 40% 及 80%。若服用 Ranolazine 1000 毫克(每日兩次)，請注意每日 metformin 不可高於 1700 毫克。</p>

### 12 非臨床毒性（依文獻記載）

#### 12.1 致癌性、突變性、生育力受損

Ranolazine 在下列檢測方法中，其基因毒性檢測結果為陰性：安姆氏細菌突變試驗（Ames bacterial mutation assay）、酵母菌有絲分裂基因轉換試驗（Saccharomyces assay for mitotic gene conversion）、中國倉鼠卵巢細胞的染色體異常檢測（chromosomal aberrations assay）、哺乳動物 CHO/HGPRT 基因突變檢測，及小鼠與大鼠的骨髓微核測試法（bone marrow micronucleus assays）。

沒有證據顯示本品對小鼠或大鼠有致癌性。在致癌性研究中，大鼠的最高口服劑量為 150 mg/kg/day（900 mg/m<sup>2</sup>/day）共服藥 21 個月，小鼠為 50 mg/kg/day（150 mg/m<sup>2</sup>/day）共服藥 24 個月。根據體表面積比較，這些最大耐受劑量分別約為人類每日最大建議劑量 2000 mg 的 0.8 倍及 0.1 倍。根據一份已發表的研究報告指出，APC (min/+) 基因轉殖小鼠（transgenic APC (min/+)）每日給予兩次 Ranolazine 30 mg/kg 的劑量會誘發腫瘤的生成並使之進展為惡性腫瘤[**見參考文獻（14）**]。這項發現的臨床意義尚不清楚。

以 AUC 計算，對雄性和雌性大鼠分別口服投與 MRHD 的 3 倍和 5 倍暴露量時，對生育力沒有影響。

### 13 臨床研究（依文獻記載）

#### 13.1 慢性穩定性心絞痛

CARISA（穩定性心絞痛使用 Ranolazine 治療的綜合性評估）研究共收納了 823 名慢性心絞痛病人，這些病人隨機接受 Ranolazine 750 毫克、1000 毫克或安慰劑治療，每日兩次，為期 12 週，這期間病人仍持續接受日劑量 atenolol 50 毫克、amlodipine 5 毫克或 diltiazem CD 180 毫克之治療。本研究在必要時會使用硝酸鹽舌下錠。

在這項研究中，Ranolazine 的兩種劑量治療組，不論是在最低血中濃度（服藥後 12 小時）或在最高血中濃度（服藥後 4 小時）時，修正後的布魯斯跑步機運動持續時間（modified Bruce treadmill exercise duration）及至心絞痛發作的時間都比安慰劑組要來得長且具有統計上的意義（p < 0.05），且對血壓及心跳的影響很小。Ranolazine 治療組與安慰劑組的運動參數變化見表 1。Ranolazine 1000 毫克的跑步機測試結果並沒有優於 Ranolazine 750 毫克。

表 1 跑步機測試結果（CARISA 研究）		
	相對於安慰劑組的平均差異時間（秒）	
研究	CARISA（791 名患者）	
Ranolazine 每天兩次	750 毫克	1000 毫克
運動持續時間		
於服藥後最低血中濃度時	<b>24*</b>	<b>24*</b>
於服藥後最高血中濃度時	<b>34†</b>	<b>26*</b>
至心絞痛發作的時間		
於服藥後最低血中濃度時	<b>30*</b>	<b>26*</b>
於服藥後最高血中濃度時	<b>38†</b>	<b>38†</b>
至 ST- 區段降低 1 mm 的時間		
於服藥後最低血中濃度時	<b>20</b>	<b>21</b>
於服藥後最高血中濃度時	<b>41†</b>	<b>35†</b>

\*p-value ≤ 0.05，†p-value ≤ 0.005

Ranolazine 對心絞痛之發作頻率及使用硝酸甘油的影響列於表 2

表 2 心絞痛的發作頻率及硝酸甘油的使用（CARISA 研究）				
		安慰劑	Ranolazine 750 毫克*	Ranolazine 1000 毫克*
心絞痛發作頻率（發作次數 / 週）	人數	258	272	261
	平均值	3.3	2.5	2.1
	p- 值 vs 安慰劑組	--	<i>0.006</i>	< <i>0.001</i>
硝酸甘油的使用（劑量 / 週）	人數	252	262	244
	平均值	3.1	2.1	1.8
	p- 值 vs 安慰劑組	--	<i>0.016</i>	< <i>0.001</i>

\* 每日兩次

Ranolazine 在治療 12 週後不會出現耐受性。Ranolazine 突然停藥後，以運動持續時間進行評估，並未發現有心絞痛增加的反彈效應。

對於已接受最大劑量治療之抗心絞痛藥物，仍存在症狀的慢性心絞痛病人，給予 Ranolazine 治療以進行評估。在 ERICA（Ranolazine 對慢性心絞痛的療效）研究中，共有 565 名病人隨機接受起始劑量為 Ranolazine 500 毫克或安慰劑，每日兩次，為期 1 週的治療，接下來的 6 週給予 Ranolazine 1000 毫克或安慰劑，每日兩次，同時併用 amlodipine 10 毫克，每日一次。此外，該研究中有 45% 的受試者會同時接受長效硝酸鹽治療。心絞痛發作時會給予硝酸鹽舌下錠。結果詳見表 3。Ranolazine 治療組相較於安慰劑組能顯著降低心絞痛的發作頻率（p = 0.028）及減少硝酸甘油的使用（p = 0.014）。這些治療效果在不同年齡及是否使用長效硝酸鹽的族群皆一致。

表 3 心絞痛的發作頻率及硝酸甘油的使用（ERICA 研究）				
		安慰劑	Ranolazine*	
心絞痛發作頻率（發作次數 / 週）	人數	281	277	
	平均值	4.3	3.3	
	中位數	2.4	2.2	
硝酸甘油的使用（劑量 / 週）	人數	281	277	
	平均值	3.6	2.7	
	中位數	1.7	1.3	

\*1000 毫克每日兩次

### 性別

本品對於女性心絞痛發作頻率及運動耐受力的影響小於對於男性的影響。在 CARISA 研究中，於 Ranolazine 1000 毫克每日兩次的給藥劑量下，結果女性在運動耐力測試（ETT）的改善程度上約為男性的 33%。ERICA 研究的主要療效終點為心絞痛的發作頻率，其結果顯示，女性的心絞痛發作次數每週平均減少了 0.3 次，男性則為 1.3 次。

### 【諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克】Rancad<sup>®</sup> Extended Release Tablets 1000 毫克的臨床試驗結果：

本品於台灣執行一個穩定性心絞痛的隨機分配、雙盲，以安慰劑為對照組的臨床試驗（計畫編號：TSHRN1201 及子試驗 TSHRN1701），評估台灣穩定性心絞痛病人使用諾瑞心寧持續性藥效錠的有效性及安全性。此試驗納入 46 位具有穩定性心絞痛的成年病人，其中雙盲隨機分配到諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克試驗組的病人在服用建議劑量的一種常規抗心絞痛藥物下，增加服用諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克，每日兩次口服，持續 12 週後，在服藥後最低血中濃度（服藥後 12 小時）下評估於跑步機運動持續時間與基準點時的差異，與安慰劑對照組相比，諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克試驗組之平均運動持續時間增加了 20.8 秒；至心絞痛發作的時間增加了 25.4 秒；至 ST- 區段降低 1 mm 的時間增加了 26.6 秒，且對心跳及血壓的影響很小，顯示諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克試驗組在台灣人族群的療效與之前的臨床試驗（CARISA）結果是一致的。在安全性評估方面，在諾瑞心寧持續性藥效錠試驗組觀察到 1 例與藥物相關的不良事件：便秘；其他不良事件被判定與研究藥物無關；最常見的不良事件（在任何一組發生率 > 5%），在諾瑞心寧持續性藥效錠試驗組，最常見的不良反應是便秘和頭暈（發生率均為 8.7%）。在安慰劑組，最常見的不良反應是上呼吸道感染和頭暈（發生率均為 8.7%）；其中只有便秘在試驗組高於安慰劑組，整個試驗期間無嚴重不良事件或死亡案例發生。在糖化血色素（hemoglobin A1c）發現諾瑞心寧持續性藥效錠可降低糖化血色素（-0.3%，p = 0.0014），

須注意此改變之臨床意義不明，不應將諾瑞心寧持續性藥效錠作為糖尿病之治療。在治療後第 6、12 週時，諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克試驗組的 QT 間期較安慰劑長；QT 間期延長的情形，亦在從基準點至治療後的第 6、12 週的諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克試驗組觀察到；然而，上述變化均不具臨床意義。總言，穩定心絞痛症狀的台灣人族群，在服用建議劑量的常規抗心絞痛藥物下，增加服用諾瑞心寧持續性藥效錠 1000 毫克可提供與之前的臨床試驗（CARISA）具一致的臨床療效與安全的試驗結果。

### 13.2 對急性冠心症沒有好處

根據一項收納 6,560 名急性冠心症病人的大型、安慰劑對照試驗（MERLIN-TIMI 36）之研究結果顯示，本品無法為這些病人帶來好處。然而，本研究再次確認心室心律不整於 Ranolazine 治療組較不常見[見**臨床藥理學（11.2）**]，且 Ranolazine 和安慰劑在任何原因造成死亡的風險上並無差異（Ranolazine 和安慰劑的相對風險比為 0.99，95% 信賴區間上限值為 1.22）。

### 14 參考文獻

M.A. Suckow et al. The anti-ischemia agent Ranolazine promotes the development of intestinal tumors in APC (min/+) mice. Cancer Letters 209(2004):165-9.

### 15 供應 / 儲存及處理

諾瑞心寧持續性藥效錠為膜衣包覆、橢圓形、藥物持續釋出的錠劑，其單位含量如下：

• 500 毫克錠劑為橘色，一面印有“L31”字樣，另一面印有“LU”字樣

• 1000 毫克錠劑為黃色，一面印有“L32”字樣，另一面印有“LU”字樣

### 諾瑞心寧持續性藥效錠的上市包裝：

鋁箔盒裝

諾瑞心寧持續性藥效錠請儲存於 25°C 以下，請置於孩童伸手不及之處。

<div><b>製造廠：</b>Lupin Limited</div> <div><b>廠 址：</b>15B, Phase 1A,Verna Industrial Area, Verna, Goa-403722, India</div> <div><b>廠 商：</b>東生華製藥股份有限公司</div> <div><b>地 址：</b>台北市南港區園區街3之1 3樓3樓之1</div> <div><b>電 話：</b>0800-258-028</div> <div><b>仿單版本：</b>TSHRAN202003</div> <div><b>改版日期：</b>2020 年 03 月</div>
---