

威爾鋅膠囊25,50毫克

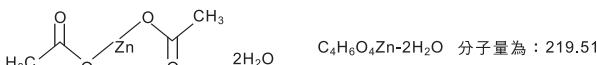
Wilizin capsules 25mg,50mg

25mg G-8621
衛署罕藥製字第000008號

50mg G-8622
衛署罕藥製字第000009號

描述

帶二分子水的醋酸鋅是一種鋅的鹽類，用於抑制威爾森病人對銅的吸收。其結構式如下：



醋酸鋅為白色結晶或顆粒狀，可溶於水或沸騰的酒精中，微溶於酒精中。

成份

威爾鋅膠囊 (Zinc Acetate Dihydrate 84mg ,168mg) 分別含有25或50毫克的鋅。

賦形劑

Corn Starch、Microcrystalline Cellulose 102、Aerosil 200、Magnesium Stearate、Cap #3 Pale Orange/ Pale Orange (25mg)、Cap #1 Orange/ Orange (50mg)

臨床藥理

說明

威爾森病（肝豆狀核變性）是肝臟自膽汁中排除銅的一種自體隱性代謝性缺陷，導致過多的銅在肝臟中堆積，隨後也會堆積到其他器官，包括腦部、腎臟、眼睛、骨骼及肌肉中。當肝細胞儲存過多的銅，而超過其容量時，過多的銅便會經由血液而被肝臟以外的部位吸收，例如腦部，因而導致運動神經疾病（運動失調、震顫、說話困難）及精神狀態改變（容易受刺激、憂鬱、工作表現下降）。過多的銅在肝細胞中的再分佈現象會使得肝細胞受損、發炎、壞死與最後發生硬化。病患可能會出現明顯的肝臟、神經與精神方面的臨床症狀。

威爾森病曾經以限制飲食中攝取銅來治療，與使用螯合劑來與游離的銅結合以降低銅的毒性並加速銅離子的排除。出現症狀病患的初期治療就是使用螯合劑來降低銅的毒性。一旦病患臨床症狀穩定之後，便可進行維持療法。臨床的檢測可用來決定病患的情況是否保持穩定（參見注意事項：監測病患）。

醋酸鋅中的活性成份為鋅。鋅會阻止腸道從飲食中吸收銅及從唾液、胃液及膽汁等內因性分泌出的銅的再吸收進入體內。鋅會引發腸細胞產生金屬硫固，一種可與銅結合的蛋白，因此能阻止銅進入血液中。被結合的銅會跟著小腸細胞的落屑進入糞便中而排出。

藥物動力學

由於鋅作用的位置是在銅被吸收的小腸細胞部位，因此對血中鋅濃度的藥物動力學評估便無法提供鋅在小腸部位之生體可用率的有用的資訊。所以，測量鋅在服用醋酸鋅後在肝臟及血漿中的含量會產生不一致的結果。不過食物與飲料都顯示會影響健康受試者對鋅的吸收，因而降低鋅在血漿中的濃度。因此，口服鋅製劑時，除了白開水外，至少必須與食物及飲料等間隔一個小時服用。

藥物效力學

在藥物效力學的研究中，使用的方法包括對威爾森病病患的淨銅平衡法與放射性銅吸收法。這些研究顯示以50毫克每日三次的醋酸鋅的劑量給藥方式，能有效地引起平均銅的負平衡（每日減少0.44毫克），與適量的平均放射性銅⁶⁴之吸收（服用劑量的0.82%）。若以25毫克每日三次的醋酸鋅時也一樣有效，不過與50毫克每日三次的方式相比時，較少病患接受這樣的藥物治療方式。

臨床試驗

在美國的單一中心的試驗中，60位威爾森病病患（31位男性、29位女性）在接受初步的螯合劑療法進行適當的銅解毒後，接受不同劑量的醋酸鋅之藥物治療方式之下的銅平衡研究。病患住院以便仔細控制食物與飲料的攝取，並採集食物、尿液及糞便進行銅含量的分析。銅平衡是在10日的期間，分析銅攝取與銅排出的差異來決定。若是病患的銅差異少於每日增加0.25毫克時，便認定是在適當的銅平衡情形下。不同劑量的給藥方式與各別病患給藥正確性的結果，如下表所示。

劑量方式*	平均銅平衡 (毫克/每日)	未適當控制的病人數 / 全部參與研究的病人數
50 X 3	70	-0.36 6/70
50 X 2	5	-0.16 0/5
25 X 4	5	-0.21 0/5
25 X 3	11	-0.18 1/11
37.5 X 2	4	-0.02 1/4
75 X 2	8	0.16 2/8
25 X 2	4	0.15 1/4
25 X 1	10	-0.37 2/10
25 X 6	12	0.05 4/12
50 X 1	1	0.1 0/1
50 X 5	11	-0.3 1/11
0	6	0.52 -

*N=銅平衡法研究的數目。一些病患曾在不同的劑量或在相同的劑量但不同的給藥間隔下，進行超過一次以上的平衡法研究。

所有投予不同劑量醋酸鋅的治療組均比未治療好，除了50毫克每日三次之外的不同給藥方式的經驗較少。在許多個案中，每日一次給藥並未顯示出滿意的控制效果，可能是病患的遺傳性較差。基於目前有限的資料發現，25毫克每日三次的方式也被認為是適當的劑量給藥方式，且不比50毫克每日三次的方式差。在本研究中並未發現與藥品劑量有關的毒性反應發生。

一開始便以螯合劑治療的已出現症狀之病患

臨床參數值例如包括言語評估之神經精神狀態衡鑑，與肝功能試驗均在病患進行適當的醋酸鋅之劑量給藥方式後進行追蹤。共133位病患在長達14年的後續追蹤後發現，並無任何病患發生包括言語的神經精神功能，及包括膽紅素、胺基轉移酶、鹼性磷酸酯酶、乳酸脫氫酶等生化學的肝功能試驗的惡化。而肝功能試驗在長達9年的治療期間均維持在正常範圍或稍高於正常值上限一些。

症狀出現前之病史

在30位症狀出現前的病患進行長達的10年的研究中，這種對威爾森病的症狀出現前的診斷是以每公克淨重之肝臟組織中含有超過200微克以上的銅的肝臟中銅含量而定。非藍胞漿素結合銅的濃度，放射性銅⁶⁴平衡的研究與臨床參數值均予以評估，這些病患均未出現威爾森病的症狀。由於在對威爾森病的不正常基因的複製與定序中，確認有許多的突變會影響疾病惡化的速度。但對這項研究的發現並未進行相符的病史控制來進行對照比較，也未有其他的研究所重複本項研究發現的試驗。

在荷蘭進行的一項以硫酸鋅的研究中，對27位病患進行如震顫、發音不良、肌緊張不足、運動失調及凱塞弗萊休二氏環（角膜外緣之綠色環）等臨床參數值的追蹤長達29年後，並未發現有任何臨床症狀的惡化。在一些病患還出現凱塞弗萊休二氏環的消失，與臨床徵兆與症狀有改善的情形。

適應症與用法

用於已接受過螯合劑治療的威爾森病患的維持療法（另見注意事項：監測病患）。

禁忌

本品禁用於會對本品中的任何成份過敏的病患。

注意事項

一般建議

本品不建議一開始用於出現症狀的病患，因為由鋅引發腸細胞金屬硫固蛋白的增加與阻止銅吸收的效果較慢之故。出現症狀的病患應該在初始就使用螯合劑來治療。在初始治療期間，可能因為為銅堆積引起的神經方面的退化而變得不穩定。一旦初始治療結束且病患的臨床狀況較穩定後，便可考慮以本品來進行維持療法，不過當臨床需要時，病患也可能繼續初始的治療。

病患須知

病患應至少在餐前1小時或餐後2到3小時的空腹下服用本品。膠囊應整粒吞服，不可打開或咬碎。對於極少數通常發生在早上服藥時出現胃部無法忍受本品的病患，則建議在早餐與午餐之間服藥。病患必須接受臨床監測以判定本品治療的適當性。由於對醋酸鋅治療之嚴格配合對銅分佈與代謝的良好控制是非常重要的，醫師必須對每位病患再次強調遵屬性的必要性。

監測病患

監測病患主要是針對評估疾病的現有病徵與症狀，及24小時尿液中的銅含量。包括言語之神經精神方面的評估，與包括膽紅素及胺基轉移酶等肝功能試驗也應進行適當的監測。當病患未服用螯合劑治療時，銅從尿中排出是體內含銅狀態的一項正確指標。醫師應清楚由尿中排出銅會隨著以青黴胺或trientine等螯合劑治療而增加。適當的鋅療法會降低尿中銅排出量最後至每24小時小於等於125微克。若尿中銅排出量有明顯上升的趨勢表示銅的控制逼近失控。非藍胞漿素結合的血漿銅（亦稱游離銅）可從全血漿銅減去藍胞漿素結合銅而獲得。每毫克的非藍胞漿素含有3微克的銅。在美國的研究中，非藍胞漿素結合的血漿銅濃度保持在20微克/100毫升以下。應使用不含銅的容器中蒐集尿及血漿進行銅測定，並以能精確測量銅濃度最低至0.01微克/毫升的儀器進行分析。

如果有其他的監測儀器時，應進行口服放射性銅⁶⁴後1-2小時測量血漿中的放射性含量。在適當控制下的病患，其含量應少於口服用量的1.2%。由於無法區隔產生毒性的游離銅與安全的結合銅，故肝臟中銅的濃度不應作為治療的依據。

對所有接受醋酸鋅治療的病患，監測24小時的尿中銅的濃度是一個觀察服藥遵屬性的有用方法。

藥物交互作用

在威爾森病患的藥物效力學研究無法證明醋酸鋅（50毫克每日三次）與維生素C（每日1克）及三乙撐四胺（trientine，每日1克）之間的藥物交互作用。因此，當病患服用維生素C或核淮的螯合劑時，特別去注意醋酸鋅的影響就不那麼必要。不過，目前也無任何資料證明醋酸鋅併用其他藥物在治療威爾森病的病患時是安全的。

授乳婦女

鋅會被分泌至乳汁中，所以對餵母乳的嬰兒經由鋅引起的銅缺乏可能會發生。因此，當婦女在接受鋅治療時，不建議對嬰兒進行授乳。

孩童

由二個臨床試驗中少數的病患的觀察結果中發現，年齡在10歲或以上的小兒科病患在鋅之劑量維持在每日75至150毫克並分成數次服用時，得到適當的療效。10歲以下的病童則尚未進行過研究。

致癌、突變、不孕

醋酸鋅並未在動物試驗中進行長期的可能致癌研究，也未在動物身上進行可造成突變與不孕方面的研究。

不過，在鋅的其他鹽類（氧化鋅、硬脂酸鋅、硫酸鋅）的研究並未發現在Ames分析、在人類胚胎胎細胞染色體變異分析等試驗室研究，及在大鼠顯性致死性分析與大鼠骨髓細胞染色體變異分析等生體研究中，都未發現有造成突變的可能。

當口服它鉻的鹽類（氧化鋅、氯化鋅、檸檬酸鋅、順丁烯二酸鋅（Zinc maleate）、碳酸鋅、硫酸鋅）與純鋅粉末高達326毫克/公斤/每日（18倍於體表面積計算之人體建議劑量）時，也未發現對雄鼠與雌鼠在受精或生育能力有任何影響。

懷孕等級：致畸胎性。A級

在懷孕婦女的研究中，如果在懷孕的任何期間服用醋酸鋅或硫酸鋅，並未顯示會增加胎兒不正常的風險。如果這類藥物被用於懷孕期間，造成胎兒不正常的可能性會很小。由於研究無法排除鋅造成傷害的可能性，所以應在明確需要的情形下才在懷孕中使用本品。雖然本品僅在必要時才於懷孕中使用，但如果抗銅治療停止時，也可能造成銅中毒的發生。曾以硫酸鋅在懷孕大鼠以劑量高達42.5毫克/公斤/每日（2倍於體表面積計算之人體建議劑量）、在小鼠以劑量高達30毫克/公斤/每日（1倍於體表面積計算之人體建議劑量）、在兔子以劑量高達40毫克/公斤/每日（2倍於體表面積計算之人體建議劑量）及在天竺鼠以劑量高達88毫克/公斤/每日（5倍於體表面積計算之人體建議劑量）的口服致畸胎研究中都未發現硫酸鋅會造成不孕或傷害胎兒的證據。

不良反應

本品的臨床經驗相當有限。以下的不良反應是曾以鋅製劑在治療威爾森病患中所報告出來的：一例因服用過量的硫酸鋅而死亡（見過量）與一位病患當一開始服用硫酸鋅時，因出現嚴重肝病變與溶血危象而死亡；其他不良反應有胃刺激，血清中鹼性磷酸酯酶、澱粉酶、脂肪酶升高持續數週至數月，表示可能呈現胰臟炎。當鋅製劑的治療在開始的1至2年內，升高的情況通常會回復到正常值內偏高的濃度。

藥物濫用與依賴性

本品並無濫用的危險，也與其他已知有濫用危險的藥物並有藥理學上或結構上關聯。

過量

在人體有關口服鋅的無機鹽類過量的報告相當少見。一旦過量發生時，應儘快地以灌洗方法將胃中尚未被吸收的鋅鹽清除。應測量血漿中的銅濃度，若血漿中銅的濃度明顯過高時（超過1000微克/100毫升）時，重金屬螯合劑應考慮進行。此外，任何的中毒病徵與症狀都應根據醫學原理來處置。

曾有一例因硫酸鋅過量而致死的報告。這名成年女性死者是因突然吞服將近28克的硫酸鋅，在吞服後第五天因腎衰竭而死亡。過量也導致出血性胰臟炎與高血糖性昏迷，這是因為所吞服的硫酸鋅劑量高達500毫克/公斤，這個量與造成動物死亡的劑量相同。

劑量與用法

成人的建議劑量為50毫克，每日三次（見臨床試驗）

由於25毫克每天三次對10歲或以上的兒童，或懷孕婦女也有效，因此若病患能遵從醫囑的話，也建議使用25毫克每日三次來治療，如果監測後發現在這個劑量下而無效時，可增加至50毫克每日三次（見注意事項：監測病患）。

病患應至少在餐前1小時或餐後2到3小時的空腹下服用本品。其他資訊，參見注意事項。

保存方法

本品需儲存在室溫（15-30 °C）下，並緊密避光的容器內。

受委託製造廠：

健亞生物科技股份有限公司

新竹縣湖口鄉新竹工業區工業一路一號

委託藥商：吉帝藥品股份有限公司

地址：台中市406綏遠路二段216之5號6樓

電話：04-2247-3388

傳真：04-2247-3365