

心達舒錠 2.5 毫克 / 10 毫克

Tritace Tablets 2.5mg / 10mg

衛署藥輸字第 023518 號
衛署藥輸字第 023603 號

本藥須由醫師處方使用

組成

主成分：Ramipril

每錠 Tritace 2.5mg 含 2.5mg 的 ramipril

每錠 Tritace 10mg 含 10mg 的 ramipril

賦形劑：Methylhydroxypropylcellulose, pregelatinized Maize Starch, microcrystalline Cellulose, Sodium stearyl fumarate, yellow ferric oxide (僅 Tritace 2.5mg 有)

性質

Ramiprilat 為 ramipril 之活性代謝物，它是強力且長效的血管收縮素轉化酶抑制劑(ACEI)。

特別是高血壓病人，服用 Tritace 會產生血管擴張而使血壓降低。服用單劑量 1-2 小時內會產生降壓作用，而於 3-6 小時達最高療效，通常該作用可持續 24 小時。

Tritace 對鬱血性心衰的治療亦有效。此外，對於急性心肌梗塞後而有鬱血性心衰臨牀癱狀的病人，Tritace 已證實可以降低死亡發生率(包括猝死，惡化成嚴重或難以治療的心衰，及因衰竭住院的發生率)。服用 Tritace 可以有效地減低下列疾病的發生：心肌梗塞，中風，或因血管疾病而使心血管危險增加之病人的死亡。

適應症

- 高血壓
- 心肌梗塞後的心衰
- 降低因心血管疾病導致之心肌梗塞，中風及死亡的危險

用法用量

除非醫師另有指示，否則嚴格遵照建議劑量。

用量

依病人對該藥的容忍度及欲達到的作用調整劑量。Tritace 通常是長期服用；醫師個別決定每位病人的治療期。

高血壓的治療

每日推薦起始劑量 2.5mg，視對藥物反應而定，可以增加劑量，每次增量應授予雙倍劑量，間隔 2-3 週。維持劑量通常為每日 2.5-5mg，每日最高劑量為 10mg。

鬱血性心衰的治療

每日推薦起始劑量為 1.25mg，視用藥反應而定，可以增加劑量。每一次增量應為雙倍劑量，間隔 1-2 週。每日最高劑量為 10mg。每日需要量若等於或多於 2.5mg，可以一次服用或分二次服用。

心肌梗塞後的治療

每日推薦起始劑量為 5mg，分 2 次服用，每次 2.5mg，早上及晚上各一顆。若無法忍受此劑量，前 2 日應以每日 2 次，每次 1.25mg 服用。視用藥反應，可以增加劑量，每一次增量應授予雙倍劑量，間隔 1-3 天。若治療使病情獲得改善，則每日劑量可單次服用。每日最高劑量為 10mg。對於心肌梗塞後立即引起的嚴重心衰(NYHA IV)的治療仍缺乏足夠的經驗。若給予治療，應以每日 1.25mg 開始，增加劑量時須特別留意。

心肌梗塞，中風或心血管死亡之預防

每日推薦起始劑量為 2.5mg，視病人的耐受性而定，可以逐漸增加劑量。劑量應於一週後增為雙倍量。三週後，應再倍增到一般的維持量 10mg。

用法

Tritace 的錠劑應以足量的液體(約半杯)，整顆吞服，勿咬碎，可於飯前，飯間或飯後服用。

特殊族群

— 老年病人，應考慮降低每日起始劑量至 1.25mg。

— 腎功能失常者，如肌氨酸酐廓清率(GFR)為 50-20ml/min，1.73m²體表面積，起始劑量一般為 1.25mg，每日最高劑量為 5mg。當肌氨酸酐廓清率無法計算時，以下列公式(Cockcroft's equation)根據血清肌氨酸酐算出：

$$\text{肌氨酸酐廓清率(ml/min)} = \frac{\text{體重(kg)} \times (140 - \text{年齡})}{72 \times \text{血清肌氨酸酐 mg/dl}}$$

男性：肌氨酸酐廓清率(ml/min) =

女性：上述值×0.85

— 對於體液，鹽份缺乏而未完全補充之病人，嚴重高血壓，及低血壓反應病人會有特別的危險性(如血液性的冠狀動脈或供腦部血管狹窄的病人)，應考慮減少起始劑量至 1.25mg。

— 對已使用利尿劑病人開始使用 Tritace 前，依據利尿劑的療效時間，應考慮停用利尿劑至少 2-3 天或更久，或至少要降低利尿劑的劑量。醫師將依個別病人來決定是否停藥或減量，以及須停藥多久時間。這些病人之起始劑量一般為 1.25mg 之 Tritace。

— 對於肝功能失常者，對治療的反應可能增加或減少。因此，治療初期應密切監測，每日最高劑量為 2.5mg。

禁忌症

Tritace 不可使用於下列病人：

- 對 ramipril 及其他血管收縮素轉化酶抑制劑，或任一賦型劑過敏。
- 具有血管神經性水腫病史者。
- 併用 sacubitril/valsartan。在 sacubitril/valsartan 從體內排除前，不要開始使用 Tritace。若要由 Tritace 轉換為 sacubitril/valsartan，在 Tritace 從體內排除前則不要開始使用 sacubitril/valsartan。
- 單一腎臟中雙側或單側，腎動脈血流減少窄化(與血液流動有關的窄化)。
- 有與血流動力學相關的左心室血液流入或流出障礙者(例如，主動脈瓣或二尖瓣狹窄者)。
- 低血壓或循環不穩定的病人(可能會造成血壓降低及腎衰竭)。
- 妊娠及授乳。
- 合併使用本品及含 aliskiren 藥物的糖尿病病人或是腎功能不全之病人(GFR <60 ml/min/1.73m²)。
- 使用血管收縮素受體拮抗劑(angiotensin-II receptor antagonists, AIIAs)之糖尿病腎病變病人。

以血管收縮素轉化酶抑制劑治療並接受高效能透析膜(high-flux membrane)(例如，聚丙稀腈膜(polyacrylonitril membrane))透析療程的病人，若曾出現過敏(hypersensitivity)及類過敏反應(anaphylactoid)，則有可能會惡化至循環性休克(亦可參閱透析膜製造商之說明書)。

這類透析膜應避免與 Tritace 併用(例如，緊急情況下的透析或血液過濾(hemofiltration))，此時可改用其他種類的透析膜或改用非血管收縮素轉化抑制劑的藥物治療。

類似的反應亦曾見於葡萄聚糖硫酸鹽(dextran sulfate)造成低密度脂蛋白分離(low-density lipoprotein apheresis)；因此，這個方法不可用於接受血管收縮素轉化抑制劑治療的病人。

警語與注意事項

在血管收縮素轉化抑制劑的治療期間若出現血管水腫，則應該立刻停藥。

血管水腫有可能出現在臉、四肢、唇、舌頭、聲門或喉頭。

若血管水腫危及生命，應該緊急給予 adrenalin 治療(皮下或緩慢的靜脈注射)，並觀察其心電圖及動脈血壓。病人必須住院觀察至少 12-24 小時，直到症狀完全消退後才能出院。

已有使用 ACE 抑制劑治療的病人發生腸道血管性水腫的案例。這些病人出現腹痛之症狀(伴隨或未伴隨噁心或嘔吐)。

Tritace 在治療兒童、嚴重的腎衰竭病人(每 1.73 m²體表面積之肌氨酸酐廓清率低於 20 ml/min)及透析病人方面，尚無足夠的經驗。

曾有病人使用 ACE 抑制劑(包含 ramipril)發生血管性水腫的案例(見警語及注意事項)。併用其他可能引起血管性水腫的藥物有可能會增加血管性水腫的風險，例如 mTOR(mammalian target of rapamycin)抑制劑(如 temsirolimus, everolimus, sirolimus)、vildagliptin 或 neprilysin(NEP)抑制劑(如 racecadotril)。禁止合併使用 ramipril 和 sacubitril/valsartan，因會增加血管性水腫的風險(見禁忌症、藥物交互作用)。

接受 Tritace 治療應定期進行藥物監測。

對腎素-血管收縮素-醛固酮系統(renin-angiotensin-aldosterone, RAAS)造成的雙重阻斷作用

Tritace 和血管收縮素受體拮抗劑(angiotensin-II receptor

antagonist, AIIRA) 或 aliskiren 併用會造成腎素-血管收縮素-醛固酮系統的雙重阻斷作用，不建議將兩者併用，因其與單一療法相比，會增加低血壓、高血鉀及腎功能改變的風險。

糖尿病病人或腎功能不全（肌酐清除率 <60 ml/min）的病人禁止併用 Tritace 和 aliskiren。

糖尿病腎病變病人禁止併用 Tritace 和 AIIIRAs。

有證據顯示，合併使用 ACEIs、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品會增加低血壓、高血鉀血症以及腎功能下降(包括急性腎衰竭)之風險，故不建議合併使用 ACEIs、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品來雙重阻斷 RAAS，若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測病人之腎功能、電解質及血壓。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病變病人。

腎素血管收縮素系統被高度激化的病人 (*hyper-stimulated rennin angiotensin system*)

病人的腎素血管收縮素系統若處於高度激化狀態，治療時應特別小心。這些病人以血管收縮素轉化 抑制劑治療時，有可能造成動脈血壓突然急速下降及腎功能惡化，特別是在血管收縮素轉化酶抑制劑初次使用或初次併用利尿劑時，或初次提高劑量時。剛開始服藥或初次提高劑量時，應嚴密監測動脈血壓，直到血壓不會再突然下降為止。

腎素血管收縮素系統有可能被顯著活化的例子如下：

- 患有嚴重高血壓，特別是惡性高血壓的病人。治療初期應進行嚴密的藥物監測。
- 心衰竭病人，特別是病況嚴重或有接受其他降血壓藥物治療者。若病況嚴重，治療初期應進行嚴密的藥物監測。
- 有與血流動力學相關的左心室血液流入或流出障礙者（例如，主動脈瓣或二尖瓣狹窄者）。
- 患有與血液動力學相關的腎動脈狹窄者。治療初期應進行嚴密的藥物監測。必要時，治療藥物中的利尿劑可能必須停藥（參閱“腎功能監測”）。
- 之前曾接受利尿劑治療的病人。若利尿劑不能停藥或降低劑量，則治療初期應進行嚴密的藥物監測。
- 病人有體液或鹽分耗竭的現象，或可能出現該情況者（可能肇因於液體或鹽分攝取不足，或是因下列情況所造成的結果，例如腹瀉、嘔吐、或流汗過度但鹽分與液體的補充不足）。若有脫水、血容積過低、或鹽分耗竭的情況，通常會建議在治療開始前先行矯治（心衰竭的病人在矯治時，應仔細衡量體液負荷過重所可能帶來的其他風險）。當這些情形具有臨床相關性時，只有在採取了適當的步驟以預防血壓過度下降及腎功能惡化後，才能開始或繼續給予 Tritace 之治療。

肝臟病變的病人

肝功能不全的病人對 Tritace 的治療反應有可能增加或降低。然而，嚴重肝硬化及/或腹水的病人，其腎素血管收縮素系統有可能被顯著活化，因此，這群病人在接受治療時應特別小心。

動脈血壓可能急速下降的高危險群病人

病人若屬於動脈血壓有可能過度下降的高危險群病人（例如，患有與血液動力學相關的冠狀動脈或腦血管狹窄之病人），則在治療初期應進行嚴密的藥物監測。

老年人

有些老年人對血管收縮素轉化酶抑制劑的反應會較為強烈。因此在開始治療前，建議先進行腎功能評估。

腎功能監測

建議進行腎功能評估，特別是在血管收縮素轉化酶抑制劑開始治療的第一週進行之。

以下的病人應進行嚴密的監測：

- 心衰竭病人。
- 有腎臟血管疾病者，包括與血液動力學相關的單側腎動脈狹窄。若病人為單側腎動脈狹窄，則即使其血清的肌酐清除率只有輕微上升，也有可能是單側腎功能喪失之前兆。
- 腎衰竭病人。

- 進行腎臟移植者。

電解質監測

血鉀、血鈉濃度建議進行常規監測。腎功能受損的病人，應增加血鉀濃度的監測頻率。

血液監測

應監測白血球數目以了解是否出現白血球減少症。病人若有腎功能受損、膠原血管疾病（例如，全身性紅斑狼瘡或硬皮病）或治療的藥物可能對血液有所影響（參閱“不良反應”）者，建議在治療初期增加監測的頻率。

與其他藥物的交互作用及其他形式的交互作用

食物

Ramipril 的吸收不會明顯地受食物所影響。

藥物交互作用

併用禁忌

禁止合併使用 ACE 抑制劑和 sacubitril / valsartan，因會增加血管性水腫的風險。

體外循環治療會使血液與負電表面接觸，例如使用高效能透析膜（例如，聚丙稀膜）進行透析或血液過濾，以及葡萄糖硫酸鹽（dextran sulfate）會造成低密度脂蛋白分離，這些皆為引發嚴重的類過敏反應之風險。

糖尿病病人或中度至重度腎功能不全（肌酐清除率 <60 ml/min）的病人禁止併用 Tritace 和 aliskiren，其他病人也不建議併用。

臨床試驗數據顯示，相較於使用單一作用於 RAAS 之藥品，合併使用 ACEIs、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品來雙重阻斷 RAAS，不良反應【例如：低血壓、高血鉀症及腎功能下降（包括急性腎衰竭）】之發生率高。

血管收縮素受體拮抗劑（angiotensin-II receptor antagonists, AIIIRAs）：糖尿病腎病變病人禁止併用 Tritace 與 AIIIRAs，其他病人也不建議併用。

不建議併用

含鉀鹽、留鉀利尿劑或其它可能增高血鉀濃度（Kalaemia）的藥物：鉀離子血清濃度上升，有時嚴重程度是可被預期的。

併用留鉀利尿劑（例如，spironolactone）、含鉀鹽、或其它可能增高血鉀濃度（Kalaemia）的藥物，需密切監測鉀離子血清濃度。

併用時應小心

降血壓藥物（例如，利尿劑）及其他有潛在降壓效果的藥物（例如，硝酸鹽、三環抗憂鬱劑、麻醉劑）都有可能加強降血壓的效果（參閱“警語與注意事項”及“用法用量”）。併用利尿劑治療者，建議定期監測血清鉀離子濃度。

造成血壓上升的擬交感神經興奮劑（*Vasopressor sympathomimetics*）：這些藥物可能會使 Tritace 的降壓效果減弱。因此在併用時，建議嚴密監測其動脈血壓。

Allopurinol、*免疫抑制劑*、*皮質類固醇*、*procainamide*、*細胞抑制劑*（*cytostatics*）及其他可能影響血液的物質，都有可能增加血液反應的風險（參閱“警語與注意事項”）。

鋰鹽：血管收縮素轉化酶抑制劑可能會降低鋰鹽的排除。當鋰鹽的排除降低時，會導致其濃度上升，因而增加鋰的毒性。因此必須對鋰的濃度進行監測。

抗糖尿病藥物（例如，胰島素及 sulfonylurea 衍生物）：血管收縮素轉化酶抑制劑可能會降低對胰島素的抗性。在某些個案中，對胰島素的抗性降低可能會導致併用抗糖尿病藥物的病人產生低血糖反應。因此，藥物併用的初期應對血糖進行嚴密的監測。*Vildagliptin*：有報告發現，病人併用 ACE 抑制劑及 vildagliptin 會增加血管性水腫的發生率。

Mammalian target of rapamycin inhibitors (mTOR) 抑制劑（如 *temsirolimus*）：有報告發現，病人併用 ACE 抑制劑及 mTOR 抑制劑會增加血管性水腫的發生率。

Neprilysin (NEP) 抑制劑：曾有報告指出病人併用 ACE 抑制劑及

NEP 抑制劑而發生血管性水腫的潛在風險增加。

併用時應加以考慮

非類固醇抗發炎藥物 (例如, indomethacin) 及乙醯水楊酸, 可能會減弱 Tritace 的降壓效果。此外, 血管收縮素轉化酶抑制劑與非類固醇抗發炎藥物併服可能會增加腎功能惡化及鉀血症的風險。

肝素: 可能會增加鉀血症的風險。

酒精: 會增加血管的擴張。Tritace 可能會強化酒精的作用。

鹽: 飲食中的食鹽攝取量增加, 可能會降低降血壓的效果。

減敏療法: 在血管收縮素轉化酶抑制劑的治療下, 對昆蟲毒液出現過敏反應及類過敏反應的可能性及嚴重度會增加。其他的過敏原也可能產生相似的情況。

妊娠及授乳

- Tritace 不可在懷孕期間服用, 治療開始前應釐清懷孕已排除之。若接受血管收縮素轉化酶抑制劑的治療有其必要, 則在治療期間應避免懷孕。

- 若病人計畫懷孕, 應停止使用血管收縮素轉化酶抑制劑, 改用其他療法。

- 若治療期間懷孕, 應儘快將 Tritace 取代為非血管收縮素轉化酶

素抑制劑的藥物。如果未更換藥物, 有可能對胎兒造成傷害。

- 若於授乳期間若必須接受 Tritace 治療, 應避免哺乳以免嬰兒經由母乳攝入少量的 ramipril。

駕駛車輛或機械操作

有些不良反應 (如血壓下降的癥狀: 頭輕感, 暈眩) 可能會影響注意力集中及反應力, 因此當這些能力 (例如, 開車或操作機械) 對您特別重要時, 服用本藥可能會造成危險。

不良反應

Tritace 是一種降血壓藥, 大多數的不良反應為血壓下降所帶來的次要反應, 主要是肇因於交感神經的反向調節或器官的低灌注血量。

許多其他的不良反應 (例如, 對電解質平衡的影響、在黏膜上出現的某些類過敏反應或發炎反應) 則為血管收縮素轉化酶抑制劑或這類藥物的其他藥理反應所引起。

不良反應依器官系統及發生率分類如下:

非常常見(≥10%); 常見(≥1%, <10%); 不常見(≥0.1%, <1%); 罕見(≥0.01%, <0.1%); 非常罕見(<0.01%); 未知。

不良反應		發生率
心臟異常	心肌局部缺血, 包括心絞痛或心肌梗塞、心搏過速、心律不整、心悸、周邊水腫	不常見
血液及淋巴系統異常	嗜伊紅血球增多	不常見
	白血球細胞數降低(包括嗜中性白血球減少、顆粒性白血球缺乏)、紅血球細胞數降低、血紅素含量降低、血小板降低	罕見
	骨髓功能失常、全血球減少症、溶血性貧血	未知
神經系統異常	頭痛、頭暈(頭重腳輕感)	常見
	暈眩、感覺異常、失去味覺、味覺異常	不常見
	震顫、電解質不平衡	罕見
	腦缺血, 包括缺血性中風或短暫性腦缺血、精神運動能力受損(反應受損)、燒灼感、嗅覺異常	未知
眼睛異常	視覺異常, 包括視覺模糊	不常見
	結膜炎	罕見
耳朵及迷路異常	聽力受損、耳鳴	罕見
呼吸道、胸部和縱膈異常	乾咳、支氣管炎, 鼻竇炎, 呼吸困難	常見
	支氣管痙攣, 包括氣喘加重、鼻塞	不常見
胃腸異常	胃腸發炎、消化不良、腹部不適、消化不良、腹瀉、噁心、嘔吐	常見
	致命性胰臟炎、胰臟 增加、小腸血管水腫、上腹部疼痛, 包括胃炎、便秘、口乾	不常見
	舌炎	罕見
	口腔炎	未知
腎臟及泌尿系統異常	腎功能受損, 包括急性腎衰竭、尿量增加、惡化已存在的蛋白尿情況、血中尿素氮增加、血中肌酸酐增加	不常見
皮膚及皮下組織異常	特定斑丘疹之紅疹	常見
	致命性血管水腫(可能會危及生命, 極少嚴重情況會造成致命性阻塞)、瘙癢、多汗	不常見
	剝落性皮膚炎、蕁麻疹、甲床剝離症	罕見
	光敏感反應	非常罕見
	毒性表皮壞死溶解症、Stevens- Johnson 症候群、多形性紅斑、天皰瘡、乾癬惡化、牛皮癬皮膚炎、類天皰瘡、苔癬樣疹、黏膜疹、禿髮	未知
肌肉骨骼和結締組織異常	肌肉痙攣、肌痛	常見
	關節痛	不常見
內分泌異常	抗利尿激素不適當分泌症候群(SIADH)	未知
代謝和營養異常	血鉀上升	常見
	厭食、食慾下降	不常見
	血鈉下降	未知
血管異常	低血壓、姿勢性血壓降低、昏厥	常見
	潮紅	不常見
	血管狹窄、血流灌注不足、血管炎	罕見
	雷諾氏症候群(Raynaud's)	未知
	胸痛、疲勞	常見
全身性及投藥部位異常	發熱	不常見
	無力	罕見
	過敏或類過敏反應(使用 ACEI 會增加對昆蟲毒液嚴重過敏及類過敏反應)、抗核抗體增加	未知
免疫系統異常	肝臟酵素和/或結合型膽紅素增加	不常見
	膽汁鬱積性黃膽、肝細胞受損	罕見

	急性肝衰竭、膽汁鬱積、細胞毒性肝炎(很少發生致命性結果)	未知
生殖系統和乳房異常	暫時性勃起不能、性慾降低	不常見
	乳腺增生	未知
精神異常	心情鬱悶、焦慮、緊張、煩躁不安、睡眠異常，包括嗜睡	不常見
	譫妄	罕見
	注意力障礙	未知

過量

當藥物過量或劑量不恰當時，有可能發生過度的周邊血管擴張（嚴重的低血壓、休克）、心跳徐緩、電解質不平衡及腎衰竭。建議的治療方法必須視藥物服用的方式及時間以及症狀的種類與嚴重程度而定。

採取的步驟為排除尚未吸收的 ramipril（例如，洗胃、服用吸附劑、硫酸鈉；儘可能於前 30 分鐘內排除之）。

在加護病房中應監測生命徵象及周邊器官的功能，必要時應給予安全守護。在低血壓的情況下，除了輸注液體及鹽分外，應考慮給予兒茶酚胺及血管收縮素 II。

目前尚無以強迫利尿、改變尿液 pH 值、血液過濾、或以透析來加速 ramipril 或 ramiprilat 排除之經驗。若考慮給予透析或血液過濾時，請參閱“禁忌症”章節。

藥理學特性

藥物藥效學性質

藥物治療族群：血管收縮素轉化酶抑制劑；ATC code C09AA05

作用機轉：ramiprilat 為 ramipril 的活性代謝物，它會抑制一種稱之為 dipeptidylcarboxypeptidase I（即血管收縮素轉化酶；kininase II）的酶。在血漿及組織中，這個酶會將血管收縮素 I（angiotension I）轉化成有血管收縮活性的血管收縮素 II（angiotensin II），它同時會使活性的血管舒張物質 bradykinin 分解。

血管收縮素 II 的血漿及組織濃度降低及 bradykinin 的分解受到抑制時，會導致血管舒張。

藉由使血管收縮素 II 降低的機轉，ramiprilat 會降低醛固酮（aldosterone）的分泌。

Ramipril 在 kalikrein-kinin-prostaglandin 系統中也具有活性；其作用會對血液動力學有所影響。

在動物實驗中觀察到，bradykinin 的活性增加可能對心臟及內皮細胞具有保護作用。這類作用對某些副作用（例如，乾咳）的相關程度則尚未清楚。

以 ramipril 治療有顯性腎病的非糖尿病病人，可以減緩腎衰竭惡化的機率並降低發展成需要進行透析及腎臟移植的末期腎衰竭之機率。

相對於安慰劑及 atenolol，ramipril 可大幅降低有微白蛋白尿（microalbuminuria）的糖尿病病人在 24 小時內的尿中白蛋白排除速率。

藥物藥效學反應。服用 ramipril 會使周邊動脈的阻力顯著下降。一般說來，腎臟血流與腎絲球過濾速率並無太大的變化。

高血壓病人服用 ramipril 會導致躺臥時及站立時的動脈血壓降低，但卻不會代償性的增加心跳。對大多數的病人而言，口服單一劑量的藥物在 1-2 小時之後才會產生明顯的降血壓效果，最大的作用通常在口服 3-6 小時之後達到且可持續 24 小時。

通常在治療 3-4 週後就會達到明顯的最大降血壓效果。

在長期治療下，降血壓的效果將可持續 2 年。

Ramipril 突然停藥不會造成動脈血壓快速且大量上升的回彈反應。

藥物動力學性質

Ramipril 主要由肝臟代謝；它會經由肝臟酯酶水解成為活性代謝物 ramiprilat。此外，部分未經代謝的 ramipril 及 ramiprilat 會被尿苷酸化（glucuronized）轉為 ramipril diketopiperazine（酯類）及 ramiprilat diketopiperazine（酸類）。Ramipril 經過上述的代謝作用後，其生體可利用的含量約只剩下口服劑量的 20%。

Ramipril 2.5 及 5 mg 口服後的生體可用率約為相同劑量之靜脈注射的 45%。

口服有放射線標記的 ramipril 10 mg 後，總放射活性約有 60%排除於尿中，40%排除於糞便中。

Ramipril 靜脈注射後，約有 50-60%的劑量可在尿中被偵測到（即 ramipril 及其代謝物）；另外 50%則經由非腎臟的路徑排除。

Ramiprilat 靜脈注射後，約有 70%會排除於尿中（即 ramipril 及其代謝物）；另外 30%則經由非腎臟的路徑排除。

對於進行膽道引流的病人，在口服 ramipril 5 mg 的最初 24 小時內，ramipril

及其代謝物（即 ramipril 及其代謝物）大約會等量排除於尿液及膽汁中。

代謝量約占 80-90%（即 ramiprilat 或 ramiprilat 之代謝物）；酯化的 ramipril 約占總量的 10-20%，未經代謝的 ramipril 則約占 2%。

哺乳的動物研究顯示，ramipril 會進入乳汁。

Ramipril 在口服後會被快速吸收且不受食物所影響。從 ramipril 及其代謝物在尿中的排除量看來，ramipril 至少會被吸收 56%。

Ramipril 的最高血中濃度會在口服後 1 小時內達到；ramipril 的排除半衰期約為 1 小時。

Ramiprilat 的最高血中濃度約在 ramipril 口服後 2-4 小時內達到。Ramiprilat 的血漿濃度是以多相的方式遞減；初相（the initial phase）的半衰期約為 3 小時，接下來的中相（an intermediate phase）半衰期約為 15 小時，末相（a terminal phase）的 ramiprilat 濃度極低，半衰期約為 4-5 天。末相與血管收縮素轉化酶的鍵結有顯著的關係性。

每天給予一次 ramipril 2.5 mg，ramiprilat 會在第 4 天達到穩定狀態之血漿濃度。每日給予單一劑量，在重覆多次給藥後，ramiprilat 的有效半衰期為 13-17 小時，其時間長短與劑量有關。

Ramipril 在靜脈注射後的全身分布體積約為 90 L，ramiprilat 的全身分布體積則約為 500 L。

Ramipril 及 ramiprilat 的蛋白質鍵結率分別約為 73%及 56%。

年齡介於 65-76 歲的健康老年病人之 ramipril 及 ramiprilat 動力學與健康的年輕受試者類似。

腎功能不全的病人，ramiprilat 的腎臟排除率會下降，ramiprilat 的腎臟擴清率與肌酐酸酐之擴清率成正比相關。相對於腎功能正常的病人，腎功能不全的病人其 ramiprilat 排除速率較慢，因此，ramiprilat 的血漿濃度會上升。

當肝功能不全的病人接受高劑量（10 mg）的 ramipril 時，ramipril 代謝成 ramiprilat 的作用會延緩，因而導致 ramipril 的血漿濃度上升並延遲了 ramiprilat 的排除。

鬱血性心臟衰竭的病人每日口服一次 ramipril 5 mg，服用 2 週後，ramipril 及 ramiprilat 並無蓄積的現象，此結果與健康受試者及高血壓病人的結果一致。

臨床前安全性資料

口服 ramipril 的 50%致死劑量（LD₅₀ (mg/kg)）在小鼠及大鼠身上超過 10,000 mg/kg，在狗身上則超過 1000 mg/kg。

針對特殊耐受性所作的研究而給予長期用藥（老鼠給藥 18 個月；狗給藥 12 個月；猴子給藥 6 個月）之結果顯示，以 ramipril 日劑量 2mg/kg 給予老鼠、2.5 mg/kg 給予狗、8 mg/kg 給予猴子皆有良好的耐受性。

相同的研究若以較高的日劑量投與（給予老鼠的劑量為 3.2、40、500 mg/kg；給予狗的劑量為 25 及 250 mg/kg；給予猴子的劑量為 16 及 500 mg/kg），其結果顯示在化學-臨床上的參數及血液學的參數會產生某些變化，身體器官也會有某些形態學上的改變，這些似乎與血管收縮素轉化酶抑制劑的特殊藥物藥效學作用有關。

在老鼠、兔子及猴子的生殖研究中並未發現 ramipril 有任何致畸性。

不論雄鼠或雌鼠，其生育能力皆不受影響。

雌鼠在懷孕及哺乳期間若每公斤體重給予 50 mg/kg 或更高的 ramipril 單一口服日劑量，會導致幼鼠的腎盂形成不可逆的擴張。

有報告指出，懷孕中期及後期的婦女若接受血管收縮素轉化酶抑制劑的治療可能會使胎兒及新生兒受到傷害，相關症狀包括羊水過少（推測為胎兒的腎功能受損）、顛面畸形、肺部發育不全、胎兒肢體彎縮、低血壓、無尿、可逆及不可逆的腎衰竭或死亡。

曾有早產、胎兒於子宮內發育遲緩及 Botallo 氏管持續開放之報告，但不能確定這些現象是使用血管收縮素轉化酶抑制劑所造成的結果。

在特殊的研究中並未發現 ramipril 有任何免疫毒性的反應。

以傳統的測試系統對 ramipril 進行廣泛的突變性試驗，結果並未發現其有致突變性或基因毒性。

對小鼠及大鼠所進行的致癌性研究顯示，ramipril 不會導致腫瘤的生成。

大鼠的腎小管伴隨有嗜酸性細胞及腎小管伴隨嗜酸性細胞增生皆被視為功能性的改變及形態上的變化，並非腫瘤反應或腫瘤的前兆反應。

儲存

請勿儲存超過 30°C，置於孩童伸手不及處。

效期

超過外包裝標示之有效日期，請勿服用。

包裝

2-1000 錠

製造廠

Sanofi S.p.A., Strada Statale 17 Km 22, 67019 Scoppito, Italy

藥商

賽諾菲股份有限公司

台北市信義區松仁路 3 號 7 樓

Ref. CCDS v18_09 November 2017