

康復來[®] 5 毫克 / 5 毫克 (衛部藥輸字第 026653 號)

Coveram[®] 5 mg/5 mg

【成份】


每錠含

Perindopril arginine..... 5.000 mg (相當於 perindopril 3.395 mg)

Amlodipine besilate 6.935 mg (相當於 amlodipine 5.000 mg)

賦形劑含乳糖，所有賦形劑請參考【藥品性質】。

【劑型】

康復來[®] 5 毫克 / 5 毫克：白色桿狀錠劑，一面刻有 5/5，另一面刻有 。

【適應症】

治療 Perindopril 每日 5 mg 無法理想控制血壓之高血壓。

【用法·用量】

本藥須由醫師處方使用。

口服使用，每天一錠，最好是早飯前服用。

此固定劑量之複方不適合用於起始治療。

如果需要改變用法用量，可以修正康復來[®]錠的劑量，或是考慮以自由併用做個別調整。

特殊族群

腎功能不全患者及老年人 (請參考【特別警語及注意事項】與【藥動學性質】)：

Perindoprilat 於老年人及腎功能不全的患者排除作用較低。因此例行追蹤應包括定期檢測肌氨酸酐與鉀離子。

康復來[®]錠可用於肌氨酸酐廓清率 $\text{Clcr} \geq 60 \text{ ml/min}$ 的病人，但不適用於肌氨酸酐廓清率 $\text{Clcr} < 60 \text{ ml/min}$ 的病人，對於這些病人建議以單方個別調整劑量。

Amlodipine 血中濃度的變化與腎功能不全的程度沒有相關。Amlodipine 無法透析去除。

Amlodipine 於老年人應由 2.5 mg 開始使用，因本品並無 Amlodipine 2.5 mg 之單位含量，建議老年人治療應依各別單方調整劑量，若調升後治療劑量為單方 Perindopril arginine 5 mg 加上單方 Amlodipine 5 mg 者，則可與本品轉換使用。

肝功能不全患者 (請參考【特別警語及注意事項】與【藥動學性質】)：

對於輕度至中度肝功能不全患者的建議劑量尚未確立，因此應謹慎選擇劑量並從較低劑量開始治療 (請參考【特別警語及注意事項】與【藥動學性質】)。對於肝功能不全的患者，為了找到最適起始劑量與維持劑量，病人應個別以 amlodipine 與 perindopril 單方調整劑量。

Amlodipine 的藥物動力學尚未對於重度肝功能不全病人進行研究。因此對於重度肝功能不全的病人，應以 amlodipine 的低劑量開始治療，並且慢慢調整劑量。

兒童族群：

康復來[®]錠不應用於兒童與青少年，因為併用 perindopril 及 amlodipine 對兒童及青少年的療效與耐受性資料尚未確立。

【禁忌】

Perindopril 有關之禁忌：

- 對 perindopril 或其他血管收縮素轉化酶 (ACE) 抑制劑過敏者；

- 因使用 ACE 抑制劑而引起血管性水腫病史者；
- 遺傳性或原發性血管性水腫；
- 懷孕的第二及第三期（請參考【特別警語及注意事項】及【懷孕與授乳】）

Amlodipine 有關之禁忌：

- 對 amlodipine 或其他 dihydropyridine 過敏者；

康復來[®]錠有關之禁忌：

如上列所有與每一單方有關的禁忌也與康復來[®]錠有關。

- 對任一賦形劑過敏者。

【特別警語及注意事項】

所有與每一單方有關的警語也與康復來[®]錠有關。

與Perindopril有關

特別警語

過敏/血管性水腫

使用 ACE 抑制劑治療的病人，包括 perindopril，很罕見地曾於臉部、四肢、嘴唇、黏膜、舌頭、聲門與/或喉部發生血管性水腫（請參考【不良反應】）。其可能在治療期間的任何時間發生。一旦產生這些症狀，應立即停藥並開始適當的監測直到發生的症狀完全消除為止。在這些病例中，當腫脹侷限於臉部與嘴唇時，雖然可給予抗組織胺藥物以緩解症狀，但通常這些症狀不需要藥物治療便會消除。

血管性水腫伴隨喉部水腫可能會致命。在舌頭、聲門或喉部所產生的水腫症狀可能會導致呼吸道阻塞，應儘快給與患者緊急治療。包括給予 adrenaline 及/或維持呼吸道暢通。此類患者應密切監測直到發生的症狀完全消除。

與使用 ACE 抑制劑療法無關而有血管性水腫病史的患者，在接受 ACE 抑制劑治療時發生血管性水腫的危險性可能會增加（請參考【禁忌】）。

使用 ACE 抑制劑治療的病人，很罕見地曾發生腸的血管性水腫。這些病人會發生腹痛（有或無伴隨噁心或嘔吐）；其中有些病例並未先發生臉部的血管性水腫，而且 C-1 酯酶素 (C-1 esterase) 濃度正常。此類血管性水腫的診斷步驟包括腹部斷層掃描、超音波、或手術時，停用 ACE 抑制劑後症狀會解除。使用 ACE 抑制劑病人發生腹痛，於診斷時應考慮腸的血管性水腫（請參考【不良反應】）。使用 ACE 抑制劑且表現腹痛的患者，應將腸的血管性水腫列入鑑別診斷中。

低密度脂蛋白分離術 (LDL apheresis) 期間的類過敏反應

罕見地，於使用 dextran sulphate 進行低密度脂蛋白分離術期間，接受 ACE 抑制劑治療的患者，曾經發生危及生命的類過敏反應。在每次分離術前暫時停用 ACE 抑制劑可以避免這些反應發生。

減敏治療 (desensitization) 期間的類過敏反應

於減敏治療期間（如膜翅類蟲毒）使用 ACE 抑制劑的患者，曾經發生類過敏反應。於這些患者中，暫時停用 ACE 抑制劑可避免這些反應，但是於再開始用藥時會再次出現。

嗜中性白血球減少症 / 顆粒狀白血球缺乏症 / 血小板減少症 / 貧血

服用 ACE 抑制劑的患者曾報告有嗜中性白血球減少症 / 顆粒狀白血球缺乏症、血小板減少症及貧血。於腎功能正常且無惡化因子的患者，發生嗜中性白血球減少症是很罕見的。於患有膠原血管性疾病、接受免疫抑制療法、使用 allopurinol 或 procainamide 治療、或任何以上惡化因子合併的患者，特別是併存腎功能不全者，使用本藥時應極為謹慎。這些患者中有些會發展為嚴重的感染，少數病例對密集的抗生素療法無反應。若使用本藥於此類患者，建議定期監測白血球細胞計數，並應指示患者報告任何感染的症狀（如喉嚨痛、發燒）。

懷孕

於懷孕期間不應開始使用 ACE 抑制劑。計畫懷孕的病人除非有必要持續 ACE 抑制劑的治療，否則應轉為其他已有安全性資料證實懷孕期可以使用的療法。確定懷孕時，應立即停用 ACE 抑制劑，需要時應轉為其他療法（請參考【禁忌】及【懷孕與授乳】）。

使用注意事項

低血壓

ACE抑制劑可能使血壓突然降低。症狀性低血壓於無併發症的高血壓患者較罕見，而比較容易發生於已經有血容積流失的患者，例如使用利尿劑療法、限鹽飲食、洗腎、腹瀉或嘔吐、或是重度腎素-依賴性高血壓的患者（請參考【藥物交互作用與其他交互作用】及【不良反應】）。於症狀性低血壓之高危險性的患者，使用康復來[®]錠治療期間應密切監測血壓、腎功能及血鉀濃度。

類似的考量也適用於心臟局部缺血或有腦血管疾病的患者，這些患者血壓過度降低時可能導致心肌梗塞或腦血管疾病。

發生低血壓時，患者應採仰臥姿勢，而且必要時應接受生理食鹽水 9 mg/ml (0.9%) 靜脈注射。暫時性的低血壓反應並非不能繼續治療，待血液容積與血壓恢復後，可再由低劑量或用單方重新開始治療。

主動脈及僧帽瓣狹窄 / 心肌肥厚

如同使用其他 ACE 抑制劑，於僧帽瓣狹窄及左心室輸出阻塞如主動脈狹窄或肥厚性心肌病變的患者，應謹慎使用 perindopril。

腎功能不全

對於腎功能不全的患者(creatinine 廓清率 < 60 ml/min)，建議以單方個別做劑量調整（請參考【用法·用量】）。

這些腎功能不全的患者應定期監測鉀離子與 creatinine（請參考【不良反應】）。

於某些有兩側腎動脈阻塞或單一腎臟且同一側腎動脈阻塞，且曾經以 ACE 抑制劑治療的患者，曾發現血中尿素及血漿中 creatinine 增加，通常在停藥時可回復。此現象特別容易發生於腎功能不全的患者。若併存有腎血管性高血壓，則嚴重低血壓及腎功能不全的危險性增加。某些並無明顯併存腎血管疾病的高血壓患者，特別是 perindopril 與利尿劑併用時，會逐漸產生血中尿素及血漿中 creatinine 增加的現象，通常是輕度而短暫的。這種情況比較容易發生於併存腎功能不全的患者。

肝衰竭

罕見地，ACE 抑制劑曾與一症候群相關，其開始於膽汁鬱滯性黃疸並逐漸進展為猛暴性肝壞死及（有時）死亡。此症候群的機制仍然未知。接受 ACE 抑制劑治療的患者，若出現黃疸或肝指數顯著上升，應停用 ACE 抑制劑，並接受適當的醫療追蹤（請參考【不良反應】）。

種族

相較於非黑人，ACE 抑制劑在黑人中導致較高比率的血管性水腫。如同其他的 ACE 抑制劑，perindopril 對黑人降血壓的效果較差，可能是因為黑人高血壓族群中，低腎素狀況的盛行率較高。

咳嗽

使用 ACE 抑制劑曾報告有咳嗽現象。其特徵為持續性的乾咳，並且在停藥後消失。ACE 抑制劑引起的咳嗽應視為咳嗽鑑別診斷的一部份。

手術 / 麻醉

對於因進行重大手術或使用麻醉藥而發生低血壓的患者，康復來[®]錠可能會阻斷次發於補償性腎素釋放的血管收縮素 II 的形成，因此在手術前一天應停藥。若發生低血壓而且懷疑是因為此機制造成，可以用血容積擴張療法矯正。

高血鉀症

某些以 ACE 抑制劑包括 perindopril 治療的患者曾經觀察到血鉀升高。有發展為高血鉀症危險性的患者包括腎功能不全者、腎功能惡化者、年齡 (>70 歲)、糖尿病患者、間發性事件尤其

是脫水、急性心臟代償機能減退、代謝性酸血症、以及併用保鉀利尿劑（如 spironolactone、eplerenone、triamterene、或 amiloride）、鉀離子補充劑、或含鉀的代鹽者；或者是正在使用其他與增加血鉀相關的藥物者（如 heparin）。尤其是腎功能不全的患者使用鉀離子補充劑、保鉀利尿劑、或含鉀的代鹽可能導致血鉀顯著上升。高血鉀症可能導致嚴重，有時是致命的心律不整。如果必須併用 perindopril 與前述藥物，應謹慎使用並經常監測血鉀濃度（請參考【藥物交互作用與其他交互作用】）。

糖尿病患者

對於以口服抗糖尿病製劑或胰島素治療的糖尿病患者，在以 ACE 抑制劑治療的第一個月期間，應密切監測血糖濃度。（請參考【藥物交互作用與其他交互作用】）

與Amlodipine有關

使用注意事項

心絞痛增加

極少數患者，特別是罹患嚴重障礙性冠狀動脈疾病者，曾在鈣離子通道阻斷劑療法開始時或者劑量增加之時導致心絞痛頻率、持續期間及嚴重性增加。

左心室出口通道阻塞/流出障礙

Amlodipine 使用於有固定性左心室流出障礙（大動脈狹窄）的患者時應特別注意。

心衰竭患者

對於心衰竭的患者應謹慎用藥。

在一項使用長期、安慰劑對照、治療非因缺血性原因導致嚴重心衰竭患者（NYHA III 或 NYHA IV）的臨床試驗中，amlodipine 治療組報告肺水腫的發生率高於安慰劑組，使用 amlodipine 的患者其心衰竭惡化的發生率與安慰劑相較並無顯著差異（請參考【藥效學性質】）。鈣離子通道阻斷劑包括 amlodipine 應謹慎用於鬱血性心衰竭的患者。

使用於肝功能不全患者

對於肝功能不全的患者，amlodipine 的半衰期會延長且 AUC 值較高；建議劑量尚未確立。因此在開始以 amlodipine 治療或調整劑量時應謹慎地從低劑量開始使用。對於重度肝功能不全的患者，可能需要緩慢地調整劑量並且密切監測。

使用於老年人

Amlodipine 於老年人應由 2.5 mg 開始使用。（請參考【用法用量】及【藥動學性質】）。

使用於腎功能不全者

Amlodipine 於腎功能不全患者可以用一般劑量治療。Amlodipine 血中濃度的變化與腎功能不全的程度沒有相關。Amlodipine 無法透析去除。

與康復來[®]錠有關

所有與每一單方有關的警語也與康復來[®]錠有關。

使用之注意事項

賦形劑：

因本藥成份含有乳糖(lactose)，具有半乳糖不耐症 (galactose intolerance)、葡萄糖(glucose)及半乳糖(galactose)吸收不良或 Lapp 乳糖酶缺乏(Lapp lactase deficiency) 等罕見遺傳性疾病的患者，不應服用本藥。

交互作用：

不建議康復來[®]錠與鋰鹽、保鉀利尿劑、或鉀離子補充劑、或dantrolene併用（請參考【藥物交互作用與其他交互作用】）。

【藥物交互作用與其他交互作用】

與perindopril有關

不建議併用者：

+ 保鉀利尿劑、鉀離子補充劑或含鉀的代鹽

雖然血鉀濃度通常會維持在正常值之內，某些患者使用 perindopril 可能發生高血鉀症。保鉀利尿劑如 spironolactone、triamterene、或 amiloride、鉀離子補充劑或含鉀的代鹽可能使血鉀顯著上升，因此不建議併用 perindopril 與前述藥品（請參考【特別警語及注意事項】）。若證明是低血鉀症而必須併用前述藥物，則應謹慎使用並經常監測血鉀濃度。

+ 鋰鹽

鋰鹽與 ACE 抑制劑併用時曾經發生可回復性血鋰濃度上升及毒性（嚴重的神經毒性）。不建議 perindopril 與鋰鹽併用，但是若併用是必需的，應謹慎監測血鋰濃度（請參考【特別警語及注意事項】）。

+ Estramustine：

可能增加藥物不良反應，像是血管神經性水腫（血管性水腫）等。

併用時須特別小心者：

+ 非類固醇抗發炎藥 (NSAIDs) 包括 aspirin $\geq 3g$ /天

併用 ACE 抑制劑與 NSAIDs (如消炎劑量的乙醯水楊酸、COX-2 抑制劑、及非選擇性 NSAIDs) 可能會減少降壓效果。尤其是已有腎功能不全的病人併用 ACE 抑制劑與 NSAIDs，可能導致腎功能惡化的風險增加包括可能發生急性腎衰竭，以及血鉀濃度升高。併用時應謹慎，尤其是對於老年人。病人應補充水分，並且在開始併用療法後定期監測腎功能。

+ 抗糖尿病製劑 (胰島素、降血糖 sulphonamides)：

以胰島素或降血糖 sulphonamides 治療的糖尿病病人，使用 ACE 抑制劑可能增加降血糖效果。低血糖症的發生很罕見（可能是改善葡萄糖耐受性，而導致胰島素需求減少）。

併用時須特別考慮者：

+ 利尿劑

正使用利尿劑的患者，特別是有血容積及/或鹽分流失者，在開始以 ACE 抑制劑治療後可能會經歷血壓過低。開始以低而漸進劑量的 perindopril 治療前，停用利尿劑、增加血容積或鹽分攝取可減少低血壓發生的可能性。

+ 擬交感神經作用劑 (Sympathomimetics)

擬交感神經作用劑可能會減少 ACE 抑制劑的降壓效果。

+ 金：

注射金 (sodium aurothiomalate) 且併用 ACE 抑制劑 (包括 perindopril) 的患者曾發生罕見的亞硝酸鹽反應 (nitritoid reactions) (症狀包括臉部潮紅、噁心、嘔吐、和低血壓)。

與amlodipine有關：

不建議併用者：

+ Dantrolene (輸注液)：動物試驗中，併用 verapamil 與 dantrolene I.V.後觀察到與高血鉀有關的致命性心室震顫與心血管虛脫。由於高血鉀的風險，對於易受惡性高溫症影響的患者或治療惡性高溫症患者，應避免併用鈣離子通道阻斷劑如 amlodipine。

併用時須特別小心者：

+ CYP3A4 誘導劑：關於 CYP3A4 誘導劑對於 amlodipine 的影響尚無可得的資料。併用 CYP3A4 誘導劑 (rifampicin、Hypericum perforatum 可能使 amlodipine 血中濃度減少。Amlodipine 併用 CYP3A4 誘導劑時應謹慎。

+ CYP3A4 抑制劑：併用 amlodipine 與 CYP3A4 強或中度抑制劑 (蛋白酶抑制劑、azole 類抗黴菌劑、macrolides 類如 erythromycin 或 clarithromycin、verapamil 或 diltiazem)可能使 amlodipine 血中濃度顯著增加。這些藥物動力學變化於臨床上的症狀在老年患者較明顯。因

此需要臨床監測與劑量調整。

併用時須特別考慮者：

Amlodipine 的降壓作用加於其他降壓劑的降壓作用之上。

其他併用藥物：

於臨床交互作用試驗中，amlodipine 不影響 atorvastatin、digoxin、warfarin 或 cyclosporin 的藥物動力學。

不建議 Amlodipine 與葡萄柚或葡萄柚汁一起服用，因為某些病人的生體可用率可能增加而導致降壓作用增加。

與康復來[®]錠有關

併用時須特別小心者：

+ Baclofen：加強降血壓效果。應監測血壓及腎臟功能，必要時依降血壓效果調整劑量。

併用時須特別考慮者：

- 降血壓藥物（像是 β -阻斷劑）與血管擴張劑：
併用這些藥物可能增加 perindopril 與 amlodipine 的降壓效果。與硝化甘油及其他硝酸鹽類或其他血管擴張劑併用可能進一步降低血壓，因此考慮時必須謹慎。
- 皮質類固醇、tetracosactide：減弱降血壓效果（因皮質類固醇使鹽類與水分滯留）。
- α -阻斷劑（prazosin、alfuzosin、doxazosin、tamsulosin、terazosin）：增加降壓效果且增加姿勢性低血壓的危險性。
- amifostine：可能增加 amlodipine 的降壓效果。
- 三環抗憂鬱藥/抗精神分裂藥物/麻醉劑：增加降壓效果且增加姿勢性低血壓的危險性。

【懷孕與授乳】

由於本複方之個別有效成分對於懷孕與授乳的影響，於懷孕第一期不建議使用本藥。懷孕第二期及第三期禁用本藥。

授乳期間不建議使用本藥。因此應考慮治療對母親的重要性而決定停止哺乳或停止治療。

懷孕

與perindopril有關：

於懷孕第一期不應使用 ACE 抑制劑（請參考【特別警語及注意事項】）。於懷孕第二期及第三期禁用 ACE 抑制劑（請參考【禁忌】及【特別警語及注意事項】）。

關於懷孕第一期使用 ACE 抑制劑之後致畸胎性的風險，於流行病學上的證據尚未有結論；然而無法排除該風險有些微上升。因此計畫懷孕的病人除非有必要持續 ACE 抑制劑的治療，否則應轉為其他已有安全性資料證實懷孕期可以使用的療法。確定懷孕時，應立即停用 ACE 抑制劑，需要時應轉為其他療法。

懷孕第二期及第三期使用 ACE 抑制劑已知會發生人體胚胎毒性（腎臟功能降低、羊水過少、顱頂骨化遲緩）以及新生兒毒性（腎衰竭、低血壓、高血鉀症）（請參考【臨床試驗前的安全資料】）。

從懷孕第二期開始若發現已經使用 ACE 抑制劑，建議超音波檢查胎兒腎功能及頭顱。

母親懷孕時曾使用 ACE 抑制劑所產的嬰兒，應密切監測低血壓的發生（請參考【特別警語及注意事項】與【禁忌】）。

與amlodipine有關：

Amlodipine 於懷孕婦女之安全性尚未確立。

動物試驗中，於高劑量下觀察到繁殖毒性（請參考【臨床前安全性資料】）。當沒有更安全的

替代療法或疾病本身對孕婦與胎兒帶來更大風險時，才建議使用於懷孕婦女。

授乳

與perindopril有關：

目前尚無授乳期間使用 perindopril 的資料，因此於授乳期間不建議使用 perindopril，尤其是哺育新生兒或早產兒時，其他已有安全性資料證實授乳期間可以使用的療法較佳。

與amlodipine有關：

Amlodipine 是否會分泌到母乳中仍然未知。應考慮以 amlodipine 治療對於胎兒或母親的益處，再決定停止餵母乳或停止治療。

生育力

某些以鈣離子通道阻斷劑治療的病人曾報告過精子頭部有可逆性生物化學性變化。關於 amlodipine 對於生育力可能的影響在臨床上的資料仍然不夠。於某一大鼠試驗中，發現對於雄性生育力具有不良反應。

【對於駕車及操作機器的影響】

尚未進行康復來[®]錠對於駕車能力或操作機器影響的研究。患者駕車或操作機器時應注意可能偶發暈眩或疲倦。

【不良反應】

於分別使用 perindopril 或 amlodipine 治療時曾觀察到以下不良反應，依據 MedDRA 人體系統分類並以下列頻率排序列出：易見 (≥1/10)；常見 (≥1/100, <1/10)；少見 (≥1/1,000, <1/100)；罕見 (≥1/10,000, <1/1,000)；極罕見 (<1/10,000)；未知 (無法從可得的資料中估計)。

MedDRA 器官系統分類	不良反應	頻率	
		amlodipine	perindopril
血液及淋巴系統的異常	白血球減少症/嗜中性白血球減少症(參考【特別警語及注意事項】)	極罕見	極罕見
	顆粒性白血球缺乏症/全部血球減少症(參考【特別警語及注意事項】)		極罕見
	血小板減少症(參考【特別警語及注意事項】)	極罕見	極罕見
	先天缺乏 G-6PDH 的患者發生溶血性貧血(參考【特別警語及注意事項】)		極罕見
	血紅素及血容比降低		極罕見
免疫系統的異常	過敏反應：蕁麻疹	極罕見	少見
代謝及營養方面的異常	高血糖	極罕見	
	低血糖 (參考【特別警語及注意事項】及【藥品交互作用與其他交互作用】)		未知
精神方面異常	失眠	少見	
	情緒改變	少見	少見
	睡眠障礙		少見
神經系統的異常	嗜睡	常見	
	頭昏眼花	常見	常見
	頭痛	常見	常見

	味覺障礙	少見	常見
	震顫	少見	
	感覺遲鈍 感覺異常	少見 少見	常見
	暈厥	少見	
	張力過高	極罕見	
	週邊神經病變	極罕見	
	眩暈		常見
	混亂		極罕見
眼的異常	視覺障礙	少見	常見
耳及迷路的異常	耳鳴	少見	常見
心臟的異常	心悸	常見	
	心絞痛	少見	極罕見
	心肌梗塞，於高危險性患者中可能續發於過度低血壓（參考【特別警語及注意事項】）	極罕見	極罕見
	心律不整（包括心跳過慢、心室性頻脈及心房纖維顫動）	極罕見	極罕見
血管的異常	面潮紅	常見	
	低血壓（以及與低血壓相關的作用）	少見	常見
	中風，於高危險性患者中可能續發於過度低血壓（參考【特別警語及注意事項】）		極罕見
	血管炎	極罕見	未知
呼吸道、胸部及縱隔的異常	呼吸困難	少見	常見
	鼻炎	少見	極罕見
	咳嗽	極罕見	常見
	支氣管痙攣		少見
	嗜伊紅性肺炎		極罕見
胃腸消化系統的異常	齒齦肥大	極罕見	
	腹痛、噁心	常見	常見
	嘔吐	少見	常見
	消化不良	少見	常見
	排便習慣改變	少見	
	口乾	少見	少見
	腹瀉、便秘	少見	常見
	胰臟炎	極罕見	極罕見
胃炎	極罕見		
肝膽系統的異常	肝炎、膽汁鬱滯性黃疸 細胞溶解性或膽汁鬱滯性肝炎	極罕見	極罕見
	肝臟酵素增加（與膽汁鬱滯性一致）	極罕見	
皮膚及皮下組織的異常	Quincke's 水腫 臉部、四肢、嘴唇、黏膜、舌頭、聲門及/或喉部的血管性水腫（參考【特別警語及注意事項】）	極罕見 極罕見	少見

	多形性紅斑	極罕見	極罕見
	禿髮	少見	
	紫斑	少見	
	皮膚脫色	少見	
	多汗	少見	少見
	搔癢	少見	常見
	皮疹	少見	常見
	蕁麻疹	極罕見	少見
	Stevens-Johnson 症候群	極罕見	
肌肉骨骼、結締組織與骨的異常	關節痛、肌肉痛	少見	
	肌肉痙攣	少見	常見
	背痛	少見	
腎及泌尿系統的異常	排尿問題、夜尿、排尿頻率增加	少見	
	腎功能不全		少見
	急性腎衰竭		極罕見
生殖系統和乳房的異常	陽痿	少見	少見
	男性女乳症	少見	
全身性障礙及投藥部位的狀況	水腫	常見	
	疲倦	常見	
	胸痛	少見	
	無力衰弱	少見	常見
	疼痛	少見	
調查研究	體重增加、體重減少	少見	
	血漿膽紅素與肝指數上升		罕見
	血中尿素及血漿 creatinine 濃度增加、高血鉀症 (參考【特別警語及注意事項】)		未知

與amlodipine相關的訊息

使用鈣離子阻斷劑曾報告過有特殊的錐體外症候群 (pyramidal syndrome)。

【藥物過量】

於人體目前尚無發生使用康復來[®]錠過量的資料。

關於 amlodipine，人體蓄意使用過高劑量的經驗有限。

症狀：目前的資料說明藥物過量可能造成周邊血管過度擴張及可能的反射性心跳加快，後續可能會有顯著且持續的全身性低血壓。

治療：因 amlodipine 過量而引起的臨床顯著性低血壓需要主動的心血管支持療法包括經常監測心臟與呼吸功能、抬高四肢、並注意循環液體積與尿液排出量。

如果沒有禁忌症，血管收縮劑可能有助於恢復血管張力及血壓。靜脈注射 calcium gluconate 可能有助於反轉鈣離子通道阻斷劑的效果。

因為 amlodipine 與蛋白質高度結合，洗腎不太具有效益。

關於 perindopril，人體藥物過量的資料有限。與 ACE 抑制劑過量相關的症狀可能包括低血壓、循環性休克、電解質障礙、腎衰竭、換氣過度、心跳快速、心悸、心跳緩慢、頭昏眼花、焦慮、及咳嗽。

藥物過量時建議處理方式為靜脈注射生理食鹽水。若發生低血壓時，應將患者置於休克復甦姿勢。可以的話考慮以血管收縮素 II 注射及/或靜脈注射 catecholamines。本藥可以藉著血液透析排除（請參考【特別警語及注意事項】）。心律調節器療法適用於對治療有抗性的心跳緩慢者。應持續監測生命跡象、血漿電解質、以及 creatinine 濃度。

【藥理學性質】

藥效學特性

類別：血管張力素轉化酶抑制劑及鈣離子通道阻斷劑

ATC code：C09BB04

Perindopril：

本藥是一種血管收縮素轉化酶 ACE 的抑制劑。這種轉化酵素，或轉化酶，是一種外源性胜肽酶 (exopeptidase)，可以將血管收縮素 I (angiotensin I) 轉化為使血管收縮的血管收縮素 II (angiotensin II)，同時使血管擴張劑 bradykinin 還原為不活化性的七胜肽 (heptapeptide)。抑制 ACE 可使血漿中血管收縮素 II 減少，而導致血中腎素活性增加（藉由抑制腎素釋放的負回饋機制）及 aldosterone 分泌減少。由於 ACE 會使 bradykinin 不活化，因此抑制 ACE 也導致循環的與局部的 kallikrein-kinin 系統活性增加（並且因此也活化 prostaglandin 系統）。這可能是 ACE 抑制劑降血壓作用的機制，同時也是部分造成其不良反應（如咳嗽）的因素。

Perindopril 經由其活性代謝物 perindoprilat 而作用。其它代謝物於體外試驗中顯示對 ACE 無抑制作用。

高血壓

本藥作用於所有程度的高血壓：輕度、中度、重度；觀察到本藥能同時降低臥姿及立姿的收縮壓及舒張壓。

本藥可降低周邊血管阻力，而使血壓降低。結果使周邊血流增加，對心跳無影響。

通常腎血流會增加，而腎小球過濾速率(GFR)通常不變。

給藥後的 4 至 6 小時可見最大降壓作用，而且藥效可持續至少 24 小時：最低降壓作用 (trough effects) 約為最高降壓作用 (peak effect) 之 87~100%。

降低血壓作用會很快地發生。於有反應的患者中，一個月內可達到血壓正常化，並且可持續。停藥後也不會引起反彈性高血壓。

本藥可降低左心室肥大的形成。

於男性，本藥已經證實具有血管擴張性質。它可修復大動脈彈性並降低小動脈的 media:lumen 比值。

Amlodipine:

Amlodipine 是 dihydropyridine 類的一種鈣離子流入抑制劑（慢速鈣離子通道阻斷劑或鈣離子拮抗劑），並且會抑制鈣離子穿過細胞膜進入心臟及平滑肌內。

Amlodipine 的降壓作用機制是直接作用於血管的平滑肌而得到舒緩的作用。amlodipine 舒緩心絞痛的確實作用機轉目前尚未完全確立，但 amlodipine 可以經由下列兩種作用方式而減少心肌缺血的負擔：

- amlodipine 能擴張末梢細動脈，藉此而降低對抗心肌工作的總末梢阻力 (afterload)。由於心跳能保持穩定，這種減少心臟卸載作用可以降低心肌能量耗損和氧氣需求。
- amlodipine 的作用機制極可能也包含在正常與缺血區域中主要冠狀動脈及冠狀小動脈的擴張作用。此擴張作用對於冠狀動脈痙攣 (Prinzmetal's 或不同的心絞痛) 的患者可以增加心肌的氧運送量。

高血壓患者服用一天一次的 amlodipine 後，臨床上顯示在服藥後的 24 小時區間中，患者的臥姿與立姿血壓都可以顯著降低。由於 amlodipine 的開始作用是緩慢產生的，因此它不會造成血壓快速的降低。Amlodipine 並未發現與任何不良的代謝影響或血脂質改變有相關，因此適合用於氣喘、糖尿病及痛風的患者。

藥動學特性

康復來[®]錠中 perindopril 與 amlodipine 之吸收速率與程度，與其各別錠劑的吸收速率與程度並無顯著不同。

Perindopril :

本藥於口服後吸收迅速，於 1 小時內可達到其最高濃度。Perindopril 血漿半衰期為 1 小時。

Perindopril 是前驅藥 (pro-drug)。所服用 perindopril 劑量的 27% 會轉變為活性代謝物 perindoprilat。除了具活性的 perindoprilat 之外，perindopril 會產生 5 種代謝物，都是非活性的。Perindoprilat 於 3~4 小時內達到最高血中濃度。

由於攝食會減少 perindopril 轉變為 perindoprilat 之作用而影響到生體可用率，因此應每天一次於早飯前口服 perindopril arginine。

已經證實在 perindopril 劑量與其血中濃度間有線性相關。

未結合態 perindoprilat 的分佈體積將近 0.2 L/kg。Perindoprilat 與血漿中蛋白質的結合率是 20%，主要是與血管張力素轉化酶結合，但與濃度相關。Perindoprilat 是由尿液排除，其未結合態部分之終端半衰期 (terminal half-life) 將近 17 小時，因此 4 天內達到穩定狀態。

Perindoprilat 於老年人及心或腎衰竭患者之排除作用較低 (請參考【用法·用量】)。因此標準療法需要定期檢測肌氨酸酐與鉀離子。

Perindoprilat 血液透析廓清率為 70 ml/min。

於肝硬化患者中 perindopril 動力學會改變：肝廓清率會降低一半。然而，perindoprilat 形成量並未減少，因此毋需調整劑量 (請參考【用法·用量】及【特別警語及注意事項】)。

Amlodipine :

吸收

口服治療劑量的 amlodipine 後，它可以良好地吸收並且在服藥後 6~12 小時達血中最高濃度。這可以反應出藥物初始先為肝臟吸收而後進入再分佈期，而肝功能不足的患者此區間會較短 (2~8 小時)。其絕對生體可用率估計約為 64~90%，amlodipine 的生體可用率不會受食物影響。分佈體積估計約為 20 L/kg。體外研究顯示循環系統中的 amlodipine 約有 97.5% 是結合在血漿蛋白上。

生物轉化/排除

末端相血漿排除半衰期約為 35~50 小時，並且在每日一次的劑量下是一致的；連續投與藥物 7~8 天後可以達到穩定狀態的血漿濃度。amlodipine 在肝臟大量地被代謝成沒有活性的代謝物，然後以 10% 原型化合物以及 60% 代謝物型式由尿液排泄掉。

特殊族群

老年人 (≥65 歲)

amlodipine 在老年高血壓患者 (平均年齡 69 歲) 的血漿排除率與年輕自願受試者 (平均年齡 36 歲) 相比時會降低，這導致了曲線下面積 (AUC) 增加了大約 60%。

【臨床前安全性資料】

Perindopril :

於慢性口服毒性試驗中 (大鼠與猴子)，於腎臟有可恢復的損傷。

於體外或體內試驗未觀察到致突變性。

生殖毒性試驗 (大鼠、小鼠、兔與猴子) 顯示無胚胎毒性或致畸胎性。然而 ACE 抑制劑這一

類藥品曾顯示於後期胚胎發展會引起不良反應，導致鼠與兔的胎兒死亡及先天性作用：曾觀察到腎損傷及生產前後死亡率增加。

於大鼠與小鼠長期試驗中，未觀察到致癌性。

Amlodipine :

繁殖毒性

於大鼠及小鼠的繁殖試驗中，以 mg/kg 計算，於人體最高劑量將近 50 倍的劑量下，顯示分娩日期延遲、分娩時間延長、出生幼鼠的存活率降低。

生育力的影響

以 amlodipine (雄鼠於交配前 64 天，雌鼠 14 天) 劑量高達 10 mg/kg/day (以 mg/m² 為基礎，為人體建議劑量 10mg 的 8 倍*) 下，對大鼠生育力無影響。在另一個大鼠試驗中，雄鼠服用與人體劑量相當的 amlodipine 長達 30 天，發現血中濾泡刺激素 (FSH) 下降、睪固酮與精蟲密度減少、成熟精子與史托利細胞 (Sertoli cell) 減少。

致癌性與致突變性

將 amlodipine 以每日劑量約 0.5、1.25、2.5 mg/kg/day 的濃度加於食物中餵食大鼠與小鼠，顯示沒有致癌性。最高劑量 (以 mg/m² 為基礎，於小鼠為近似臨床 10 mg 劑量；於大鼠約為兩倍*臨床劑量) 與小鼠的最大容忍劑量相近，但並非大鼠的最大容忍劑量。

致突變性研究顯示對於基因或染色體沒有藥物相關作用。

* 基於病人體重為 50 公斤來計算。

【藥品性質】

1. 賦形劑：

Lactose monohydrate

Cellulose, microcrystalline (E460)

Silica, colloidal anhydrous (E551)

Magnesium stearate (E470B)

2. 不相容性：無

3. 有效期間：3 年

4. 儲存條件：保持容器緊閉，25°C。

【包裝】

2 ~1,000 錠塑膠管裝。



Manufacturer (製造廠):

SERVIER (IRELAND) INDUSTRIES LTD.

Gorey Road, Arklow, Co. Wicklow, Ireland

藥商：新加坡商施維雅股份有限公司台灣分公司

地址：台北市松江路 168 號 3 樓