

可得寧® 膜衣錠 5/10 毫克 Co-Amndiline® F.C. Tablets 5/10 mg

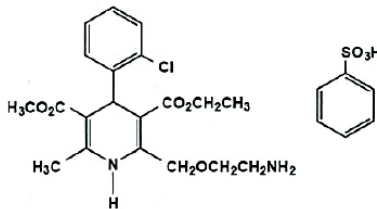
編號：

【成分】 Each tablet contains: Amlodipine (as besylate) ...5 mg Benazepril hydrochloride...10 mg

【成份組成】

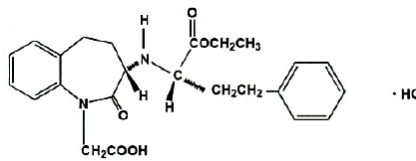
本品為 amlodipine besylate 和 benazepril hydrochloride 之複方口服錠劑，每錠含 amlodipine besylate (相等於 amlodipine 5 mg) 和 benazepril hydrochloride 10 mg。
Amlodipine besylate 是一種白色至微黃色結晶狀粉末，微溶於水且僅少量溶於乙醇；Amlodipine besylate 是 amlodipine 的 besylate 鹽類，是一種鈣離子通道阻斷劑。

Amlodipine besylate 的化學名為 (R,S)-3-ethyl-5-methyl-2-(2-aminoethoxymethyl)-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylatebenzenesulfonate，實驗式為 C₂₈H₃₂ClN₂O₅ · C₆H₄O₃S，分子量為 567.1，結構式如右。



Benazepril hydrochloride 是一種白色至灰白色結晶狀粉末，可溶於水 (> 100 mg/mL)、乙醇和甲醇，其活性代謝物 Benazeprilat，是一種非硫氫紅血管收縮素轉換酵素抑制劑 (ACEI)。

Benazepril hydrochloride 的化學名為 3-[[[1-(ethoxycarbonyl)-3-phenyl-(1S)-propyl]amino]-2,3,4,5-tetrahydro-2-oxo-1H-1-(3S)-benzazepine-1-acetic acid monohydrochloride，它的實驗式為 C₂₄H₂₆N₂O₅ · HCl，分子量為 460.96，結構式如右。



【適應症】

高血壓。
此複方藥物不宜用於高血壓的初始治療(請參閱【使用方法、劑量】，並依醫師處方使用)。

服用時須特別注意 ACEI 易造成顆粒性白血球缺乏症，尤其是腎功能不全或膠原血管性疾病患者 (collagen-vascular disease)；另外對於 benazepril 也沒有足夠的證據顯示沒有此相似的危險 (請參閱【警語】中「嗜中性白血球/顆粒性白血球」)。

【使用方法、劑量】 (本藥須由醫師處方使用)

治療高血壓的有效劑量 amlodipine 為每天 2.5 ~ 10 mg，benazepril 為每天 10 ~ 80 mg。在以 amlodipine 2.5 ~ 5 mg 和 benazepril 10 ~ 20 mg 合併治療的臨床試驗中，對所有病人降血壓的效果會隨 amlodipine 的劑量而增加，在非黑人中，降血壓的效果也會隨 benazepril 的劑量而增加。對所有病人減少由 amlodipine 所引起的副作用。

Benazepril 的危害通常和劑量無關，但 amlodipine 的危害有的和劑量有關 (周邊血管性水腫) 也有的和劑量無關，但與劑量有關的較常見。當 benazepril 加入與 amlodipine 合併使用，水腫的發生率會降低，因此雖然 amlodipine 和 benazepril 合併治療會兼有兩者與劑量無關的副作用，但其水腫發生率比以 amlodipine 單獨治療來得低。

為了減少服用本複方藥物所帶來的危害，建議僅在以下情況時得以治療，且不宜用於高血壓的初始治療 (1) 以單一降血壓藥物治療無效，(2) 以 amlodipine 治療未達預期效果且無水腫現象發生。

治療替換：為了方便，原本使用 amlodipine 及 benazepril 兩錠合併治療的病人，可改用一錠含有與原先使用相同劑量之 Co-Amndiline。

用於代謝不全病人：當病人肌胺酸酐廓清率不低於 30 mL/min/1.73 m² 時 (約相當於血清肌胺酸酐濃度 ≤ 3 mg/dL 或 265 μ mol/L)，不必調整本品的劑量；當病人嚴重腎功能不全時，benazepril 的建議起始劑量為 5 mg，Co-Amndiline 則不建議使用。

對年幼、年老、虛弱及肝功能受損的病人，對單一治療及合併治療，Amlodipine 的建議起始劑量為 2.5 mg。

【臨床藥理】 (參考文獻)

作用機轉

血管平滑肌和心肌的收縮必須經由特殊離子通道將細胞外的鈣離子往這些細胞內傳送，而 amlodipine 是一種鈣離子拮抗劑，可以抑制鈣離子通過細胞膜往血管平滑肌和心肌的流動，但此種抑制具有選擇性，對於血管平滑肌的作用較心機來得大；另外，血清鈣離子濃度不會被 amlodipine 影響。在正常生理 pH 值範圍內，amlodipine 是離子型態化合物 (pKa=8.6)，它和鈣離子通道的結合和解離速率是漸進的，因此所造成的效果也是漸進的。Amlodipine 是一種周邊動脈血管擴張劑，可以直接作用於血管平滑肌，造成周邊血管阻力降低及血壓降低。

在人體和動物中，benazepril 和 benazeprilat 可以抑制血管收縮素轉換酵素 (ACE)，而 ACE 可將血管收縮素 I 轉變為血管收縮素 II，其為血管收縮劑物質；血管收縮素 II 也可刺激腎上腺皮質分泌醛固酮 (aldosterone)。抑制 ACE 會使血漿中血管收縮素 II 濃度降低，導致血管收縮活性降低及醛固酮分泌減少，後者則會導致血中鉀離子濃度微量增加；高血壓病人以 benazepril 和 amlodipine 治療 56 週，血中鉀離子濃度升高至 0.2 mEq/L。將血管收縮素 II 對腎活素分泌的負回饋移除會導致血漿的腎活素增加；在動物實驗中，benazepril 對於血管收縮素 II 的血管加壓神經反應 (vasopressor response) 並沒有抑制作用，另外對於乙醯膽鹼、腎上腺素和副腎上腺素等神經傳導物質的血流動力學亦沒有影響。一般相信 benazepril 降血壓的作用機轉為抑制腎活素-血管收縮素-醛固酮 (renin-angiotensin-aldosterone) 系統，因此即使是低腎活素之高血壓病人，benazepril 依然有降血壓的效果。

藥物動力學

根據國外臨床研究顯示，複方 benazepril 和 amlodipine 在體內的吸收速率和程度與分別單方投與並沒有顯著的差異。各別單方投與，其吸收不會被腸胃道中的食物所影響，複方則無食物影響的研究報告。服藥後，血漿 benazepril 濃度於 0.5 ~ 2 小時到達高峰，酯基裂解 (主要於肝臟) 轉換為活性代謝物 (benazeprilat)，其代謝物 benazeprilat 之血漿濃度於 1.5 ~ 4 小時到達高峰，benazepril 的吸收程度至少 37%。血漿 amlodipine 濃度於 6 ~ 12 小時到達高峰，吸收程度約為 64% ~ 90%。

Amlodipine 和 benazepril 的分佈體積分別為 21 L/kg 和 0.7 L/kg，體內循環中約有 93% 的 amlodipine 和血漿蛋白結合，benazepril 的結合比例較 amlodipine 稍高。體外實驗研究發現，benazeprilat 的蛋白結合程度不會被濃度、年齡和肝功能所影響。

Benazeprilat 對 ACE 抑制活性遠大於 benazepril，且 benazepril 幾乎完全代謝成 benazeprilat，尿液排出中僅少量為原型，約 20% 為 benazepril，8% 為 benazepril glucuronide，4% 為 benazepril glucuronide。Amlodipine 大多經由肝臟代謝，10% 以原型、60% 以其代謝物排於尿中。肝功能不全患者，因 amlodipine 的清除率降低導致血漿濃度曲線下面積約增加 40% ~ 60%，因此劑量必須適量調降 (請參閱【使用方法、劑量】)。腎功能不全患者，amlodipine 的藥物動力學不會被影響。

Benazeprilat 和 amlodipine 的有效排除半衰期分別約 10 ~ 11 小時和 2 天，每天給藥一次持續一星期後，此兩種藥物可達穩定狀態的血中濃度。Benazeprilat 從血漿的清除主要經由腎臟，但在正常人，膽汁排除約佔 benazepril 排泄量的 11% ~ 12%。對於腎功能不全患者 (肌酐清除率低於 30 mL/min)，benazepril 到達高峰的濃度和到達穩定狀態的時間可能會增加 (請參閱【使用方法、劑量】)；對於肝功能不全的患者，benazepril 的藥物動力學不會改變。年齡不會影響 Benazepril 和 benazeprilat 的藥物動力學，而 amlodipine 在老人的清除率會下

降，造成血中最高濃度、排除半衰期和血漿濃度曲線下面積約增加 35% 至 70%，因此對於老人可能需要調整劑量。

藥效動力學

在給予單劑量或多劑量 10 mg 或以上的 benazepril 24 小時後，約可達到 80% 至 90% 的血漿 ACE 活性抑制效果；在給予 10 mg 劑量 4 小時後，對於外生性血管收縮素 I 對加壓神經之作用可抑制 60% 至 90%。不管是測量臥姿或站姿的血壓，給予輕微至中度的高血壓患者 benazepril，均可達到相同的降壓效果，並且不會有代償性心搏過速的現象。對於流失鹽份或體液的病人可能會發生姿勢性低血壓，但此種情形並非常見 (請參閱【警語】之「低血壓」)。

對於高鹽和低鹽飲食的患者，benazepril 的降血壓效果並沒有顯著不同。在健康受試者身上，單劑量 benazepril 會造成腎血流增加，但是並不影響腎絲球過濾率。給予高血壓患者治療劑量的 amlodipine 會產生血管舒張，臥姿和站姿的血壓均可降低，且長期服用不會伴隨心搏或血漿 catecholamine 濃度明顯的改變；血漿濃度與藥效之相關性在年紀輕和年紀大的病人身上均可看到。如同其他的鈣離子阻斷劑，以 amlodipine 治療心室功能正常的病人，以血液動力學測量其休息及運動時的心臟功能，顯示心臟指數有輕微的增加但沒有明顯影響 dP/dt、左心室舒張壓或體液；在血液動力學研究中，給予動物或人類治療劑量範圍的 amlodipine，甚或同時投予 β 阻斷劑，amlodipine 並不會產生負向的肌肉收縮效果。

在動物和人體身上，amlodipine 並不會改變竇房結的功能和房室的傳導；在臨床研究中，給予高血壓或心絞痛病人 amlodipine 和 β 阻斷劑，並沒有發現心电图檢查有不良反應發生。在 6 個以雙盲、安慰劑控制的臨床研究中超過 950 名病人接受複方 amlodipine 和 benazepril 的治療，可在服藥後 1 小時內降低血壓，2 ~ 8 小時內達降壓最高峰；單劑量的降血壓效果可持續 24 小時。在服用 10 ~ 20 mg benazepril 合併 2.5 ~ 10 mg amlodipine 24 小時後，坐姿血壓 (收縮壓/舒張壓) 可降低約 10 ~ 25 / 6 ~ 13 mmHg。

合併療法對於黑人與非黑人都是有效的。對非黑人來說，此兩種成分均具有降血壓的效果，但對於黑人來說，降血壓效果可能主要是來自於 amlodipine。在以非黑人的病人為試驗對象所執行的安慰劑控制的臨床試驗中，比較複方 (amlodipine 和 benazepril) 和別成分在降血壓的效果，結果發現複方製劑在降血壓效果上有相加的作用，少部分的案例有加乘的作用。在長期服用，最大血壓下降值通常發生於給藥後 1 至 2 週，降壓效果可持續至少一年；突然停止服用並不會使血壓快速上升。

【禁忌】 (參考文獻)

禁止使用在對 benazepril、ACEI 或 amlodipine 過敏的病人。
合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病或腎功能不全患者 (GFR < 60 mL/min/1.73 m²)。

【警語】 (參考文獻)

雙重阻斷素-血管昇壓素-醛固酮系統 (rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)：有證據顯示，合併使用 ACEIs、ARBs 或含 aliskiren 成分藥品會增加低血壓、高鉀血症及腎功能下降 (包括急性腎衰竭) 之風險，故不建議合併使用 ACEIs、ARBs 或 aliskiren 成分藥品來雙重阻斷 RAAS，若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測患者之腎功能、電解質及血鉀。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用於糖尿病病變患者。

甘露醇

本品含有甘露醇 (Mannitol) 賦形劑，因此對甘露醇 (Mannitol) 過敏之病患宜請告知醫師或藥師。

類過敏反應

由於 ACEI 會影響 eicosanoid 和 polypeptides (包括內生性的 bradykinin) 的代謝，病人接受 ACEI 治療時，可能會產生輕微到嚴重不同的副作用，這些副作用通常會在前三幾次給藥後發生，但有時在治療好幾個月後也會發生。

血管性水腫：使用 ACEI 偶爾會引起血管性水腫，包括：臉部、四肢、嘴唇、舌頭、聲門和喉頭。在美國的臨床試驗中發現，接受安慰劑對照的個案沒有人有血管性水腫的症狀，而接受 benazepril 的病人約有 0.5% 的個案會發生；和喉頭水腫有關的血管性水腫有致命的危險；若發生喉頭性喘鳴或臉部、舌頭或聲門有血管性水腫，則應停止服用本品並立即給予適當的治療；當血管性水腫發生在舌頭、聲門或喉頭處且疑似造成呼吸道阻塞，應即時給予適當的治療，例如：subcutaneous epinephrine 注射劑 1：1,000 (0.3 ~ 0.5 mL) (請參閱【不良反應】)。

抗敏感治療之類過敏反應：2 位病人因接受 ACEI 造成持續威脅生命的類過敏反應而接受以 hymenoptera venom 之抗過敏反應治療。

透析膜接觸之相關過敏反應：服用 ACEI 之洗腎患者，使用 high-flux membranes 透析可能會有類似過敏反應發生。類似過敏性反應曾發生於以吸收 dextran sulfate 接受低密度脂蛋白血漿分離治療的病人。

增加心絞痛和/或心肌梗塞：當病人特別患有嚴重阻塞性冠狀動脈疾病，在開始服用鈣離子阻斷劑治療或增加劑量時，會增加發生心絞痛和/或心肌梗塞的頻率、期間和/或嚴重度。但發生的機會很低，且發生此作用的機制並不明確。

低血壓

本品會造成全身性低血壓，如同其他的 ACEI，benazepril 對於單純高血壓病人造成全身性低血壓的機會極低；全身性低血壓較易發生在因長期使用利尿劑、控制飲食鹽分、洗腎、腹瀉或嘔吐而導致流失鹽份或體液的病人身上。在使用本品治療前，應先補充流失的體液及鹽分。

由於 amlodipine 的血管舒張作用是漸漸發生，因此在口服 amlodipine 之後，急性低血壓發生的機會極少；然而，當本品和其他周邊血管舒張劑合併使用時應特別小心，尤其在嚴重主動脈瓣狹窄的病人身上。

不管和腎功能不全有沒有關係，對於充血性心衰病人，以 ACEI 治療可能會造成過度低血壓而導致少尿症、氣血症和急性腎功能衰竭或死亡 (極少)，此類病人於接受本品時應在嚴密的醫療監護下，在治療的前 2 週應嚴密追蹤，另外當 benazepril 劑量增加或利尿劑加入治療或劑量增加時，也應密集追蹤。當低血壓發生時，病人應採仰臥姿勢，必要時應給予生理食鹽水靜脈注射；當血壓及體液恢復後，通常可繼續使用本品。

嗜中性白血球缺乏症/顆粒性白血球缺乏症

已有資料顯示另一個 ACEI captopril 會造成顆粒性白血球缺乏症和骨髓抑制，在單純的高血壓患者發生率較低 (< 1/10,000)，在腎功能不全患者發生率較高 (> 1/10,000)，尤其在有膠原血管性疾病患者身上，例如：全身性紅斑性狼瘡或硬皮病等。benazepril 的臨床試驗數據並不足以顯示 benazepril 不會造成和 captopril 相似的顆粒性白血球缺乏症；對於膠原血管性疾病的患者，應隨時監看白血球計數，尤其當疾病與腎功能不全有關時。

胎兒/新生兒發病率和死亡率

全世界的文獻報告中，許多病例顯示懷孕婦女服用 ACEI 會造成胎兒癱瘓或死亡，因此當婦女已知懷孕時，應儘早停止服藥。在懷孕第二期、三期時，使用 ACEI 會導致胎兒及新生兒損傷，包括：低血壓、頭蓋骨發育不全、無尿、可回復或不可回復之腎衰竭及死亡，另外胎兒腎功能降低可能會造成無羊水的情形發生；oligohydramnios 和胎兒四肢緊縮變形、顛面畸形和肺發育不全有關，也曾有報告指出有子宮成長遲緩和永久性動脈瓣的情形發生，但並不確定是否和服用 ACEI 有關。若母親於懷孕第一期服用 ACEI，並不會有以上副作用發生，但仍應告知患者；雖然如此，當病人懷孕時，醫師仍應儘早停止給予 benazepril；在極少數 (每 1,000 名孕婦少於 1 名) 必須接受 ACEI 的病例中，應告知這些孕婦胎兒可能會發生的危害，且應定期接受超音波檢查以評估羊膜內環境。若發現 oligohydramnios 產生，benazepril 應停止服用，除非必須依賴 benazepril 以維持母親的生命，Contraction stress test (CST) 及 a nonstress test (NST) 或 biophysical profiling (BPP) 應視懷孕週數適當執行；病人和醫師應該了解到 oligohydramnios 不一定會出現，除非已造成胎兒持續性不可逆之傷害。嬰兒在子宮內若有暴露到 ACEI 應隨時注意有無低血壓、尿少症及高血鉀症發生

，若有尿少症發生，應注意須提升血壓和腎臟灌注；若要使低血壓或腎功能恢復正常，可能必須換血或做膜濾透析。通過胎盤的 benazepril 理論上可經由上述之方法從胎兒血液循環中去除，但臨床上此類經驗仍非常有限。

至今仍未有在孕婦做有關此複方藥物的臨床研究報告。在動物試驗中，當給予大鼠 benazepril : amlodipine 劑量從 5 : 2.5 到 50 : 25 mg/kg/day，會產生難產的情形且劑量愈高發生率愈高。以 mg/m² 計算，amlodipine 2.5 mg/kg/day 劑量是 50 公斤婦女最大建議劑量的 3.6 倍；benazepril 5 mg/kg/day 劑量是 50 公斤婦女最大建議劑量的將近 2 倍。給予懷孕的大鼠或兔子 benazepril 和 amlodipine 合併治療，並沒有畸形胎的情形出現，大鼠接受的劑量為 50 : 25 mg/kg/day (benazepril : amlodipine) (以 mg/m² 計算，為 50 公斤婦女最大建議劑量的 24 倍)；兔子接受的劑量為 1.5 : 0.75 (benazepril : amlodipine) (以 mg/m² 計算，為 50 公斤婦女最大建議劑量的 0.97 倍)。在單獨使用 benazepril 或 amlodipine 的動物研究中有相似的結果。

肝衰竭

有極少數的肝衰竭個案和 ACEI 有關，其症狀從膽汁鬱滯性黃疸開始惡化到纖維性肝壞死有時甚至會死亡，此症狀的機轉並不清楚；當接受 ACEI 的病人發展成黃疸或肝臟酵素明顯升高，應停止服用 ACEI 並接受適當的醫療追蹤。

至今仍未有在孕婦做有關此複方藥物的臨床研究報告。在動物試驗中，當給予大鼠 benazepril : amlodipine 劑量從 5 : 2.5 到 50 : 25 mg/kg/day，會產生難產的情形且劑量愈高發生率愈高。以 mg/m² 計算，amlodipine 2.5 mg/kg/day 劑量是 50 公斤婦女最大建議劑量的 3.6 倍；benazepril 5 mg/kg/day 劑量是 50 公斤婦女最大建議劑量的將近 2 倍。給予懷孕的大鼠或兔子 benazepril 和 amlodipine 合併治療，並沒有畸形胎的情形出現，大鼠接受的劑量為 50 : 25 mg/kg/day (benazepril : amlodipine) (以 mg/m² 計算，為 50 公斤婦女最大建議劑量的 24 倍)；兔子接受的劑量為 1.5 : 0.75 (benazepril : amlodipine) (以 mg/m² 計算，為 50 公斤婦女最大建議劑量的 0.97 倍)。在單獨使用 benazepril 或 amlodipine 的動物研究中有相似的結果。

肝衰竭

有極少數的肝衰竭個案和 ACEI 有關，其症狀從膽汁鬱滯性黃疸開始惡化到纖維性肝壞死有時甚至會死亡，此症狀的機轉並不清楚；當接受 ACEI 的病人發展成黃疸或肝臟酵素明顯升高，應停止服用 ACEI 並接受適當的醫療追蹤。

【注意事項】(參考文獻)

一般事項

腎功能不全患者：患有嚴重腎臟疾病的病人應小心使用本藥。對於易感性強的病人，可預期腎腎素-血管緊縮素-醛類固醇系統被 benazepril 抑制時，腎臟功能會跟著改變；對於嚴重的充血性心衰病人，其腎功能必須依賴腎活素-血管緊縮素-醛類固醇系統的運作，因此以 ACEI (包括 benazepril) 治療可能會造成尿少症、氮血症及急性腎衰竭或死亡。在少數對於單側或雙側腎動脈狹窄病人的研究中發現，以 benazepril 治療會使血中尿素氮和血清肌酐尿酸濃度升高，但若停止服用 benazepril 或合併利尿劑治療，則可使血中尿素氮和血清肌酐尿酸濃度恢復正常，若此類病人須接受本藥治療，前幾星期應隨時監測腎臟功能。沒有明顯腎血管疾病症狀的高血壓病人，以 benazepril 治療會增加血中尿素氮和血清肌酐尿酸濃度，但通常是輕微且暫時的，尤其當 benazepril 和利尿劑合併治療時。**對於高血壓病人的評估應包括腎功能之評估** (請參閱【使用方法、劑量】)。

高血鉀症：在美國以安慰劑對照的臨床試驗發現，約有 1.5% 的高血壓病人在服用同類複方藥物之後發生高血鉀症，但血清中升高的鉀離子濃度通常是可回復的；會發生高血鉀症的危險因子包括：腎功能不全、糖尿病及合併使用留鉀利尿劑、鉀離子補充劑或含鉀離子的鹽類物質。

充血性心衰：雖然在美國針對 NYHA Class II ~ III 心衰病人的血液動力學和臨床研究均顯示 amlodipine 並不會導致以運動容忍度測量之臨床上的惡化、左心室的排斥和臨床症狀上的改變，但仍沒有研究是針對 NYHA Class IV 心衰病人。總之，對於心衰病人的病人均應小心使用所有鉀離子通道阻斷劑類藥物。

肝衰竭：在因肝硬變導致肝功能不全的病人，體內 benazepril 的濃度不會改變，但因為 amlodipine 由肝臟代謝，且在肝功能不全的病人其血漿排除半衰期長達 56 小時，所以若肝臟嚴重受損的病人服用本品時應特別注意 (請參閱【警語】)。

咳嗽：由於 ACEI 會抑制內生性 bradykinin 的分解，因此易造成持續性的乾咳，但在停止服用後即可回復正常；醫師診斷時應注意須將因 ACEI 引起的咳嗽和一般咳嗽有所區別。**手術/麻醉：**當病人在進行手術或於麻醉期間有使用會造成低血壓的製劑，benazepril 會阻斷血管緊縮素 II 的合成，造成腎活素的代償性釋放，若是由此機制所造成的低血壓可以補充液來恢復。

藥物交互作用

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 aiskiren 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)) 之發生率較高。

利尿劑：病人若以本品和利尿劑合併治療，在治療初期通常會造成極度低血壓，尤其是剛開始使用利尿劑的患者；服用本品的患者可停止利尿劑的使用或在以本品治療前增加鹽的攝取來降低低血壓發生的機率。

鉀離子補充品及留鉀利尿劑：benazepril 可減少 thiazide 利尿劑所造成的鉀離子流失；留鉀利尿劑 (spironolactone、amiloride、triamterene 等) 或鉀離子補充品會增加高血鉀症的危險性；若以此類藥品合併治療，應小心並隨時監測病人的血清鉀離子濃度。

銻製劑：於服用 ACEI 期間合併使用銻製劑的病人，曾有報告指出會增加血中銻的濃度及有神經性的症狀出現；若需和銻製劑合併治療時，應小心使用並建議隨時監測血中銻的濃度。

其他：當 benazepril 和口服抗凝劑、β-腎上腺素阻斷劑、鈣離子阻斷劑、cimetidine、利尿劑、digoxin、hydralazine 和 naproxen 合併使用時，並沒有臨床上的證據顯示有重要的交互作用所引起的副作用發生。

臨床試驗中，amlodipine 可和 thiazide diuretics、β-阻斷劑、ACEI、long-acting nitrates 或舌下三硝酸甘油酯、digoxin、warfarin、非類固醇消炎劑、抗生素和口服降血糖藥物安全使用。人類血漿的體外研究指出 amlodipine 對於測試的藥物 (digoxin、phenytoin、warfarin 和 indomethacin) 並不會有蛋白質結合的效果，其他特殊的研究亦指出在健康自願者，amlodipine 和 digoxin 合併使用不會改變血中 digoxin 的濃度或 digoxin 的腎臟清除率；和 cimetidine 合併使用不會改變 amlodipine 的藥物動力學；和 warfarin 合併使用不會改變 warfarin 促進凝血的時間。

致畸性、致突變性以及對生育力的損害

給予大鼠及小鼠 benazepril 150 mg/kg/day 104 個星期，並沒有發現有致畸性的發生，以體重基礎計算，此劑量超過人體最大建議劑量的 100 倍；以身體表面積基礎計算，此劑量為人體最大建議劑量的 9 ~ 18 倍。以細菌的 Ames test、哺乳類動物細胞體外培養的突變性試驗或細胞核之不正常測試，均沒有致突變性的情形發生。在 50 ~ 500 mg/kg/day 劑量範圍內以體重基礎計算為人體最大建議劑量的 38 ~ 375 倍，以身體表面積基礎計算為人體最大建議劑量的 6 ~ 61 倍，benazepril 對於雄鼠和雌鼠的生育功能並不會造成不良的影響。

以 0.5、1.25 和 2.5 mg/kg/day 劑量每天給予鼠類 amlodipine 持續 2 年，顯示沒有致畸的危險性，對於小鼠 (但不適用於大鼠)，最高劑量接近於最大可忍受劑量。以身體表面積基礎 (mg/m²) 計算，給予小鼠的劑量接近於臨床上最大建議劑量，給予大鼠的相同劑量相當於臨床上最大建議劑量的 2 倍。amlodipine 致突變性的研究顯示，不管在基因層次或染色體層次均沒有和藥物相關的作用出現。給予老鼠 amlodipine 劑量 10 mg/kg/day (以身體表面積基礎 (mg/m²) 計算，相當於 50 公斤人體最大建議劑量 10 mg 的 8 倍)，並不會影響生育情形 (雄鼠於交配 64 天前，雌鼠於交配 14 天前給藥)。

以 benazepril : amlodipine 劑量 15 : 7.5 mg/kg/day 合併治療，於雌鼠和雄鼠交配前和懷孕期間均沒有關於生育力的不良作用出現。

懷孕

懷孕分類 C (第一期) 及 D (第二期及三期)：請參閱【警語】之「胎兒/新生兒發病率和死

亡率」。

授乳婦

以 benazepril 治療之授乳婦，僅極少量的 benazepril 和 amlodipine 會從乳汁中分泌，因此若新生兒僅食用母乳，只會接受到少於母親接受劑量的 0.1%。目前並不清楚是否 amlodipine 會從人體乳汁中分泌，因此建議授乳婦需接受本品治療時，應停止哺乳。

老人

在美國所發表之臨床試驗中，19% 為 65 歲以上的病人，2% 為 75 歲以上的病人，並沒有發現療效和安全性方面和年輕人有所不同。

兒童

用於兒童之安全性及有效性皆尚未確立。

【不良反應】(參考文獻)

國外臨床研究顯示，在超過 1,600 名的高血壓病人中，500 多名接受同成分複方藥物治療至少 6 個月，400 多名接受治療超過 1 年以上。所報告的副作用中，大部分均是輕微且暫時性的，而且這些副作用和年齡、性別、種族及治療時間沒有關係；約有 4% 接受複方藥物及 3% 接受安慰劑的病人因副作用而停止治療；最常見的副作用為咳嗽和水腫*。以下是在美國以安慰劑對照的臨床試驗中，較常發生可能和此同成分複方藥物有關的副作用

在美國以安慰劑對照的臨床試驗副作用發生率 (%)

	Benazepril / Amlodipine N=760	Benazepril N=554	Amlodipine N=475	Placebo N=408
咳嗽	3.3	1.8	0.4	0.2
頭痛	2.2	3.8	2.9	5.6
頭暈	1.3	1.6	2.3	1.5
水腫*	2.1	0.9	5.1	2.2

*包括所有種類的水腫，例如：下垂部水腫、血管性水腫、臉部水腫。

單以 amlodipine 治療的病人，水腫的發生率比合併治療的病人高，且達統計意義，水腫及其他副作用和 amlodipine 的劑量相關，且較易發生在女性身上。加入 benazepril 會使副作用發生率降低，且和種族及劑量無關 (在試驗劑量範圍內)。

以性別分層之副作用發生率 (%)

	Benazepril / Amlodipine		Benazepril		Amlodipine		安慰劑	
	男性 N=329	女性 N=431	男性 N=269	女性 N=285	男性 N=277	女性 N=198	男性 N=217	女性 N=191
水腫	0.6	3.2	0.0	1.8	2.2	9.1	1.4	3.1
潮紅	0.3	0.0	0.0	0.7	0.4	2.0	0.5	0.0
心悸	0.3	0.5	0.4	1.4	0.4	2.0	0.5	0.5
嗜睡	0.3	0.0	0.4	0.4	0.4	0.5	0.0	0.0

以下是同成分複方藥物在美國所做以安慰劑對照的臨床試驗或上市後所發現其他可能和藥品有關的副作用：

血管性水腫：包括嘴唇或臉部 (請參閱【警語】之「血管性水腫」)。

全身性：虛弱感、疲勞。

神經系統：失眠、焦躁、焦慮、顫抖、性慾降低。

皮膚系統：臉熱潮紅、紅疹、皮膚結節、皮膚炎。

腸胃道系統：口乾、噁心、腹痛、便秘、腹瀉、消化不良、食道炎。

代謝系統：低血鉀症。

骨骼肌肉系統：背痛、骨骼肌肉痛、痙攣。

呼吸系統：咽炎。

泌尿生殖系統：陽萎、多尿症。

其他不一定和藥品有關的罕見不良作用包括胸痛、心室性期外收縮、痛風、神經炎、耳鳴和脫髮。

胎兒/新生兒發病率和死亡率：請參閱【警語】之「胎兒/新生兒發病率和死亡率」。

Benazepril 和 amlodipine 單獨使用的安全性已分別在超過 6,000 名和 11,000 名病人參與的臨床試驗中評估，在這些試驗中，單獨使用的副作用和以合併複方治療的副作用相似。在 benazepril 上市後的資料中，有極少數的副作用報告為 Stevens-Johnson 症候群、胰臟炎、溶血性貧血、天疱瘡和血小板減少症。曾有報告指出黃疸和嚴重肝臟酵素升高 (常伴隨膽汁鬱滯) 導致住院和 amlodipine 有關。其他和 ACEI 及鈣離子通道阻斷劑有關的重要副作用包括：嗜伊紅性肺炎 (ACEI) 和女樣男乳症。

實驗室檢驗參數

血清電解質：請參閱【注意事項】。

肌酸酐：以此複方藥物治療的特發性高血壓病人，血清肌酸酐濃度會增高，但是輕微且可回復的，較常發生於腎功能不全或以利尿劑治療的病人及腎動脈狹窄且曾以其他 ACEI 治療的病人 (請參閱【注意事項】之「一般事項」)。

其他 (因果關係不明)：臨床標準實驗室檢測的重要變化極少和同成分複方藥物的投與有關，曾有報告指出使用同成分複方藥物有血清膽紅素濃度和尿酸值升高的情形，另外有零星的個案發生肝臟酵素升高。

【藥物過量】(參考文獻)

只有極少數的服用 amlodipine 過量之個案報告，一病例在服用 250 mg 之後沒有任何症狀；另一病例服用 70 mg amlodipine 和大量的 benzodiazepine，造成無法挽救的休克及死亡。以 amlodipine 和 benazepril 合併治療，至今仍未有過量的報告；在以 benazepril 和其他 ACEI 合併治療的零星過量個案中，並沒有導致死亡的報告。

給予小鼠口服單一劑量之 benazepril / amlodipine，劑量 50 : 25 mg/kg 時死亡率為 20%，劑量 100 : 50 mg/kg 時死亡率為 10%，劑量 500 : 250 mg/kg 時死亡率為 100%；對大鼠的研究，劑量 500 : 250 mg/kg 時死亡率為 25%，劑量 900 : 450 mg/kg 時死亡率為 100%。


處置：過量最常見的反應為血管擴張，連帶會發生低血壓和心搏過速，基本處置為增加體液以維持適當之血液量，另外可能需要 norepinephrine 或高劑量 dopamine 之增強心肌收縮力作用之藥物來刺激心肌。曾有報告指出其他 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑過量以氯化鈣和血糖素加以處置，但並非標準處置；由於周邊血管張力突然回復，其他 dihydropyridine 類鈣離子通道阻斷劑過量的處置有時會導致肺水腫，因此必須隨時監看病人以防此種情形出現。曾有對於任何可加速 amlodipine、benazepril 或其代謝物操作 (例如：改變尿液 pH 值) 的經驗，benazepril 僅少量可被透析清除；不曾有報告指出利用血液透析或血液灌流清除 amlodipine，但因 amlodipine 的蛋白質結合率很高，因此用血液透析或血液灌流似乎不能發揮其效果。血管緊縮素 II 大概可當作 benazepril 的解毒劑，但是血管緊縮素 II 在一般的研究實驗室並不可得。

【儲存】超過包裝上標示之保存期限後不應使用。

請於 25°C 室溫下保存。請置於兒童伸手不及處。

【包裝】 2 ~ 1000 錠鋁塑膠袋裝、鋁箔盒裝。

賦形劑： Mannitol, oral, Avicel 101, Primojel, Sicopharm yellow 10, PVP K30, Magnesium stearate, Crospovidone, Crospovidone XL, Pharmacoat 603 (HPMC), Polyethylene glycol 6000, Titanium dioxide, Alcohol (95%) (不殘留於最終產品)、Water purified (不殘留於最終產品)

 中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.
總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200
新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 ☎