

應立即停用**ACE** 抑制劑，需要時應轉為其他療法。

於懷孕第二期及第三期長期使用**ACE** 抑制劑已知會引起人體胎毒性（腎功能降低、羊水過少、顛頂骨化遲緩）及新生兒毒性（腎衰竭、低血壓、高血鉀症）。（請參考【臨床前安全性資料】）

自懷孕第二期開始，若已發生暴露於本藥的情況，建議超音波檢查胎兒腎功能及頭顱。母親曾使用**ACE** 抑制劑之新生兒應密切監測是否有低血壓之狀況（請參考【禁忌】及【特別警語及注意事項】）。

授乳

目前尚無資料顯示本藥是否會分泌至人體乳汁中。不建議授乳婦女使用本藥，特別是對於新生兒及早產兒，改用其他已有安全性資料證實授乳期間可以使用的療法較佳。

生育力

本藥對於生育力無影響。

【對於駕車及操作機器的影響】依文獻記載

使用本藥不會影響開車或操作機器的能力，但某些病人因血壓降低可能有影響，尤其是治療初期或與其它降血壓藥併用時，因而可能會影響開車及機器操作。

【不良反應】依文獻記載

a. 安全性摘要

本藥的安全性資料與**ACE** 抑制劑的安全性資料一致。

臨床試驗中最常通報及觀察到的不良反應為：頭暈、頭痛、感覺異常、眩暈、視覺障礙、耳鳴、低血壓、咳嗽、呼吸困難、腹痛、便秘、腹瀉、味覺障礙、消化不良、噁心、嘔吐、搔癢、皮疹、肌肉痠擊、以及無力衰弱。

b. 不良反應列表

於臨床試驗及 / 或上市後使用本藥時曾觀察到以下不良反應並以下列頻率排序列出：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（依現有資料無法評估）。

MedDRA 器官系統分類	不良反應	發生頻率	
血液和淋巴系統的異常	嗜伊紅性白血球增多	少見*	
	顆粒性白血球缺乏症或全部血球減少症	極罕見	
	血紅素及血容比降低	極罕見	
	白血球減少症 / 嗜中性白血球減少症	極罕見	
	於先天缺乏 G-6PDH 的患者，曾報告有溶血性贫血的案例（請參考【特別警語及注意事項】）	極罕見	
	血小板減少症	極罕見	
代謝和營養方面的異常	低血糖（請參考【特別警語及注意事項】及【藥物交互作用與其他交互作用】	少見*	
	高血鉀症，停藥時可回復（請參考【特別警語及注意事項】	少見*	
	低血鈉症	少見*	
精神方面的異常	情緒障礙	少見	
	睡眠異常	少見	
神經系統的異常	頭暈	常見	
	頭痛	常見	
	感覺異常	常見	
	眩暈	常見	
	困倦	少見*	
	暈厥	少見*	
	精神混亂	極罕見	
眼睛視力方面的異常	視覺障礙	常見	
	耳聾和內耳方面的異常	常見	
心臟方面的異常	心悸	少見*	
	心跳過速	少見*	
	狹心症（請參考【特別警語及注意事項】）	極罕見	
	心律不整	極罕見	
	心肌梗塞，於高危險性患者可能續發於過度低血壓（請參考【特別警語及注意事項】）	極罕見	
	血管的異常	低血壓（及與低血壓相關的作用）	常見
		血管炎	少見*
中風，於高危險性患者中可能續發於過度低血壓（請參考【特別警語及注意事項】）		極罕見	
呼吸道、胸部和縱膈發生異常	咳嗽	常見	
	呼吸困難	常見	
	支氣管痙攣	少見	
	嗜伊紅性肺炎	極罕見	
	鼻炎	極罕見	

胃腸消化系統的異常	腹痛	常見	
	便秘	常見	
	腹瀉	常見	
	味覺障礙	常見	
	消化不良	常見	
	噁心	常見	
	嘔吐	常見	
	口乾	少見	
	胰臟炎	極罕見	
	細胞溶解性或膽汁鬱滯性肝炎（請參考【特別警語及注意事項】）	極罕見	
皮膚和皮下組織的異常	搔癢	常見	
	皮疹	常見	
	蕁麻疹（請參考【特別警語及注意事項】）	少見	
	臉、四肢、嘴唇、黏膜、舌頭、聲門及 / 或喉部的血管性水腫（請參考【特別警語及注意事項】）	少見	
	光敏感反應	少見*	
	類天疱瘡（Pemphigoid）	少見*	
	多汗症（Hyperhidrosis）	少見	
	牛皮癬惡化	罕見*	
	多型性紅斑	極罕見	
肌肉骨骼和結締組織方面的異常	肌肉痠擊	常見	
	關節痛（Arthralgia）	少見*	
	肌痛（Myalgia）	少見*	
腎及泌尿系統的疾病	腎功能不全	少見	
	急性腎衰竭	極罕見	
生殖系統及乳房的疾病全身性的障礙（如體溫改變）和投藥部位狀況	勃起功能障礙	罕見	
	無力	常見	
	胸痛	少見*	
	不適感（Malaise）	少見*	
	週邊性水腫	少見*	
	發燒（Pyrexia）	少見*	
	研究調查	血中尿素增加	少見*
		血中 creatinine 增加	少見*
血中膽紅素增加		罕見	
肝臟酵素增加		罕見	
損傷、中毒、和因醫療處置造成的併發症	跌倒	少見*	

* 發生頻率係估算自臨床試驗中不良事件之自發性通報

臨床試驗

於**EUROPA** 試驗的隨機分配期間，僅收集嚴重不良反應。少數患者經歷嚴重不良反應：6122 位 peirndopril 組患者中有 16 位（0.3 %），而 6107 位安慰劑組患者中有 12 位（0.2 %）。於 perindopril 治療的患者中，有 6 位患者有低血壓、3 位患者有血管性水腫、1 位患者有突然心跳停止。相較於安慰劑組，perindopril 組有較多患者因咳嗽、低血壓或其他不耐受性而退出試驗，分別為 6.0 %（n=366）與 2.1 %（n=129）。

疑似不良反應之通報

上市後藥品之疑似不良反應通報很重要，可以持續監測藥品的利益 / 風險。健康照護者應經由不良反應通報系統向主管機關通報疑似的不良反應。

【藥物過量】依文獻記載

於人體藥物過量可得的資料有限。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一般生理食鹽水 9mg/ml(0.9%)。若發生低血壓時，應將患者置於仰臥姿勢。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】洗腎患者）。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、血藥電解質、以及 creatinine 濃度。

【藥理學性質】依文獻記載

藥效學特性

藥理治療分類：ACE 抑制劑；ATC code：C09A A04

作用機轉

本藥是一種將血管收縮素 I（angiotensin I）轉化為血管收縮素 II（angiotensin II）的酵素（血管收縮素轉化酶 ACE）之抑制劑。這種轉化酵素，或轉化酶，是一種外型肽酶（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肽狀（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）。這樣的機制可能是 ACE 抑制劑降血壓作用

的原因，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。

臨床療效與安全性

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。結果使周邊血流量增加，對心跳無影響。

通常腎血流量會增加，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。

和 thiazide 類利尿劑併用，會增加協同作用，並降低因單獨使用利尿劑而引起低血鉀症的發生率。

心衰竭

Perindopril 經由降低前負荷與後負荷而減少心臟的工作。

於心衰竭患者的研究已經證實：

- 可減少左右心室充填壓力；

- 可降低總周邊血管阻力；

- 可增加心臟的輸出並改善心臟指數。

於比較性試驗中，相較於安慰劑，輕度至中度心衰竭患者初次服用本藥並不會伴隨顯著之血壓降低。

穩定性冠狀動脈疾病的患者

EUROPA 試驗是多中心、多國、隨機分配、雙盲、安慰劑對照，長達 4 年的臨床試驗。

12218 位 18 歲以上的患者被隨機分配到 perindopril 8 mg 組（n=6110）或安慰劑組（n=6108）。

試驗族群為證實有冠狀動脈疾病而無心衰竭的臨床跡象之患者。總括而言，90% 的患者曾發生心肌梗塞及 / 或血管重建。大部分患者是於傳統療法包括血小板抑制劑、降血脂劑、及 β- 阻斷劑之外，再接受試驗藥物。

主要的療效標準為心血管的死亡率、非致命性心肌梗塞及 / 或心臟停止後成功地復甦。以每天一次 perindopril 8 mg 治療者，於主要療效目標結果為顯著絕對降低 1.9 %（相對危險性降低 20 %，95 %信賴區間〔9.4；28.6〕，p<0.001）。

相較於安慰劑組，於有心肌梗塞及 / 或血管重建病史的患者觀察到主要療效目標結果為顯著絕對降低 2.2 %，相當於相對危險性降低 22.4 %（95 % 信賴區間〔12.0；31.6〕，p<0.001）。

兒童族群

本藥對兒童及 18 歲以下青少年的療效與安全性資料尚未確立。

一個開放、非比較性臨床試驗中，62 位 2 到 15 歲高血壓、腎絲球過濾率（GFR）>30ml/min/1.73m² 的兒童接受本藥治療，平均劑量為 0.07mg/kg。此劑量是依據病人情況與血壓反應個別決定，最大劑量達 0.135mg/kg/day。

有 59 位病人完成本試驗治療期 3 個月，其中 36 位病人完成本試驗延長期間，即追蹤至少 24 個月（平均追蹤期間為 44 個月）。

對於曾經接受其他降壓劑治療的病人，從進入試驗到最後一次評估，收縮壓與舒張壓保持穩定；對於首次接受治療的病人，收縮壓與舒張壓降低。

超過 75% 的兒童在最後一次評估時，測得之收縮壓與舒張壓低於統計的 95 百分位數。

試驗之安全性資料與本藥已知之安全性資料一致。

腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統（RAAS System）雙重阻斷之臨床試驗資料

有兩個大規模、隨機分配、控制的臨床試驗研究 ACE 抑制劑與 ARB 之併用，分別為 ONTARGET 試驗（Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial）與 VA NEPHRON-D 試驗（The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes）。

ONTARGET 試驗對於有心血管或腦血管病史的病人，或第 2 型糖尿病且確診為末端器官損害的病人進行研究。VANEPHRON-D 試驗是對於第 2 型糖尿病與糖尿病腎病變病人的研究。

這些研究顯示併用療法對於腎及 / 或心血管結果和死亡率並無顯著效益，另觀察到相較於單方療法，高血鉀症、急性腎損害、及 / 或低血壓等風險增加。

由於藥效學性質相似，這些結果也適用於其他 ACE 抑制劑與 ARB。

因此 ACE 抑制劑與 ARB 不應併用於糖尿病腎病變病人。

ALTITUDE 試驗（Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints）是研究對於第 2 型糖尿病伴隨慢性腎臟疾病、心血管疾病，或兩者皆具的病人，除 ACE 抑制劑或 ARB 標準療法之外，併用 Aliskiren 的效益。此試驗因不良反應風險增加而提早結束。Aliskiren 相較於安慰劑組，心血管死亡與中風報告的案例數較多，且較常有不良反應與嚴重不良反應（高血鉀症、低血壓與腎功能損傷）的報告。

藥動學特性

吸收

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

Perindopril 是前驅物（prodrug）。所服用 Perindopril 劑量的 27% 到達血管中轉變為活性代謝物 perindoprilat。除了活性的 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。Perindopril 核准劑量與其血中濃度間有線性相關。

分佈

未結合 perindoprilat 的分佈體積將近 0.2 l/kg。Perindopril 與血中蛋白的結合率是 20%，主要是與血管張力素轉換酶結合，但與濃度相關。

排除

Perindoprilat 是由尿液排除，其未結合部分之終半生期（terminal half-life）將近 17 小時，因此 4 天內可達穩定狀態。

特殊族群

Perindoprilat 於老年人及心或腎衰竭患者之排除作用較低。腎功能不全的患者須依據其功能不全的程度（creatinine 廓清率）調整劑量。

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】）。

【臨床前安全性資料】依文獻記載

於慢性口服毒性試驗中（大鼠與猴子），於腎臟有可回覆的損傷。

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。無論是公或母的大鼠，其生育力不受損害。

於大鼠與小鼠長期試驗中，未觀察到致癌性。

【保存條件】

25°C 以下儲存。

【賦形劑】

Microcrystalline Cellulose, Spray Dried Lactose, Pregelatinized Corn Starch, Colloidal Silicon Dioxide, Hydrogenated Oil

【包裝】

2 ~ 1000 錠鋁箔盒裝、塑膠瓶裝。

衛署藥製字第

G-9911 號
049178 號

健喬信元醫藥生技股份有限公司

藥商地址：303新竹縣湖口鄉光復北路21巷4號

製造廠名：健喬信元醫藥生技股份有限公司 健喬廠

製造廠址：303新竹縣湖口鄉工業一路6號