

雅施達[®]錠 4公絲 ACERTIL[®] Tablets 4 mg

衛署藥輸字第019238號

【成份】

每錠含 Perindopril salified with tertbutylamine ----- 4mg (相當於 perindopril 3.338 mg)。
其他成份為賦形劑。

【劑型】

淡綠色有切割線之錠劑，一面刻有 。

【適應症】

- 高血壓
- 充血性心臟衰竭

【劑量與使用方法】本藥須由醫師處方使用。

雅施達錠應於飯前服用，因為食物會影響其活性代謝物的生體可用率。一般每天給與一次，每次 4 mg。

高血壓：

- 在接受治療前，病人無出現水與鈉流失或腎臟衰竭的情況下(i.e. 在正常的情况下)：
正常的起始劑量是每天早上一次，每次 4 mg。可隨著血壓控制的情形來調整劑量，一般是每 3 至 4 星期調整一次。每日最高劑量是 8 mg。
需要時，可併用非保鉀利尿劑來達到降壓效果。

- 病人曾使用利尿劑治療：

- 開始以本品治療的前 3 天，將利尿劑停掉，俟後必要時可重新使用。
- 以 2mg 作為起始劑量，然後按照血壓的反應調整劑量。治療前及治療後 15 天內，應密切監測病人血漿中肌胺酸酐(creatinine)與鉀的濃度。

- 在老年人(參考「注意事項」)，以較低的劑量起始治療，劑量為每天早上一次，每次 2 mg，如有需要，一個月後可依情況需要增至 4 mg。但是對於已有腎臟功能不足的老年病患，本品劑量調整應依病人腎臟功能不全程度而定。(參閱下列圖表)

運用 cockroft 公式，以血中 creatinine 濃度(依年齡、體重及性別調整)所計算出來的 creatinine 清除率數據，可正確地顯示老年病患的腎臟功能指數。

* $Cl_{cr} = (140 - \text{年齡}) \times \text{體重} / 0.814 \times \text{血漿中 creatinine 濃度}$

年齡(age)以年數計算

體重(weight)以 kg 計算

血漿 creatinine 以 micromol / l 計算

以上公式只適用於計算老年男性病患的 creatinine 清除率；女性病患需將計算出來的 creatinine 清除率乘以 0.85。

- 在腎血管性高血壓

建議起始劑量為每天 2 mg，然後按照病人的血壓反應調整劑量。為了預防功能性腎臟衰竭的發生，應密切監測病人的血鉀及 creatinine 濃度。(參考「注意事項」)

- 在腎臟衰竭病人

本品劑量調整依病人腎臟功能不全程度而定：

- creatinine 清除率相等或大於 60 ml/min，不需調整劑量。
- creatinine 清除率低於 60 ml/min，其建議劑量如下列圖表：

Creatinine Clearance (ml/min)	建議劑量
30 < Clcr < 60	一天 2 mg
15 < Clcr < 30	每隔一天 2 mg

以上病人應定期每二個月檢查血鉀及 creatinine 濃度。

建議這類病人如需併用藥物治療，應使用亨利氏環型利尿劑。

- 在需洗腎的高血壓病人 (Clcr < 15 ml/min)：

本品是可被透析的(參考「警語：血液透析」)，血液透析清除率是 70 ml/min，洗腎當天給與 2 mg。

充血性心臟衰竭：

建議使用最低劑量，特別是：

- 正常或初劑量低血壓的病人；
- 腎衰竭的病人；
- 低血鈉症，無論是否由藥物(利尿劑)所引起。

ACEI 必要時可與利尿劑及強心配醣體(digitalis glycoside)併用。

建議起始劑量為每天早上 2 mg，並替病人測量血壓值，需要時可調整至適當的有效治療劑量，每天一次，每次 2 至 4 mg。

病人每天所使用的維持劑量不會造成收縮壓(起立性)低於 90 mmHg。

有些高危險性的心臟衰竭病人(例如：嚴重性的心臟衰竭、使用高劑量利尿劑的病人)可能會產生伴隨性低血壓的症狀。上述病患，起始劑量應減為一半(i.e. 每天 1 mg)。

每次進行劑量調整時，血鉀及 creatinine 濃度均應監測。為了安全起見，每隔 3 至 6 個月，按照心臟衰竭的嚴重性而定，再做監測。

【禁忌】

本品禁用於：

- － 對 perindopril 過敏者；
- － 因使用 ACEI 而引起血管性水腫 (Quincke's oedema) 病史者；
- － 懷孕的第二及第三期；
- － 授乳婦女。

本品不建議使用於：

- － 與保鉀利尿劑、鉀鹽類、鋰及 estramustine 併用 (參考「藥物交互作用」)；
- － 兩側腎動脈狹窄或單側腎動脈狹窄的病人；
- － 高血鉀症；
- － 懷孕的第一期；
- － 授乳婦女。

【警語與注意事項】

【警語】

因本品成份含有乳糖(lactose)，因此禁用於遺傳性半乳糖血症 (galactosemia)，一種葡萄糖(glucose)及半乳糖(galactose)吸收不良或乳糖酶(lactase)缺乏的疾病。

在抑制免疫之病人會引起嗜中性白血球減少症 / 顆粒狀白血球缺乏症的危險性：

罕有報告指出使用高劑量的 ACEI 及使用於腎衰竭伴隨多功能障礙的病人 (膠原性疾病，如散佈性紅斑狼瘡或硬皮症)，接受免疫抑制治療與/或可能引發白血球減少症的病人，會引起顆粒狀白血球缺乏症 (agranulocytosis) 與/或骨髓抑制症。

為預防上例症狀的發生，最好嚴謹遵照使用建議劑量。

如果這類病人要使用 ACEI，應小心評估治療所引起的危險性/效益作用。

血管性水腫 (QUINCKE'S OEDEMA)：

罕見使用 ACEI 會引起臉部、四肢、嘴唇、舌頭、聲門與/或喉部的血管性水腫。一旦產生這些症狀，應立即停藥並小心監測病人直至水腫現象消失。

在臉部與唇部所產生的水腫症狀，可給與抗組織胺藥物治療。一般而言，這些症狀不需要藥物治療便會緩解。血管性水腫伴隨喉部水腫可能會致命。在舌頭、聲門與/或喉部所產生的水腫症狀可能會導致呼吸道損傷，應儘快給與病人 1/1000 adrenaline 注射液 (皮下注射 0.3 ml 至 0.5 ml) 及其他適當的治療。這類病人以後均不能再使用 ACEI。(參考「禁忌」)

曾患有 Quincke's oedema 病史者 (與 ACEI 類藥物治療無關聯性) 使用 ACEI 會增加 ACEI 引發 Quincke's oedema 的危險性。

因使用透析膜洗腎而產生類過敏性反應之高血壓病人：

曾有報告使用 ACEI 及洗腎時使用高滲透性過濾膜或經以 dextran sulphate 的吸附作用分離出來的低密度脂蛋白膜，會引發長期性之致命類過敏性反應。這類病人應避免使用 ACEI。

為了避免這些事件的發生，必須使用 ACEI 及低密度脂蛋白之病人，應暫時停藥 24 小時。

【注意事項】

咳嗽：

曾有病人因使用 ACEI 而產生乾咳症狀，但停藥後症狀便會緩解。

咳嗽現象可能是由藥物所引起的，但病人若必須使用 ACEI，可繼續讓病人接受藥物治療。

孩童：

尚未對兒童進行療效與安全性的試驗評估。

低血壓與/或腎衰竭的危險性(若發生心臟衰竭，水與鈉缺乏.....等)：

嚴重性水與鈉流失 (嚴格限制鈉的攝取或長期使用利尿劑藥物治療)、初劑量低血壓、腎動脈狹窄、充血性心臟衰竭或肝硬化伴隨水腫及腹水都會顯著的刺激腎素-血管加壓素-留鹽激素系統 (renin - angiotensin -aldosterone system)。ACEI 可能誘發該系統之阻斷作用，尤其是在初次投與及治療的前二星期，血壓可能會急速降低，也可能因血液中 creatinine 濃度增加而造成急性腎衰竭的發生 (較少發生，且發生的時間差異性很大)。在這種情況下，投與劑量應以逐漸式進行。(參考「劑量與使用方法」)

老年人：

治療前應先檢查腎臟功能及血鉀濃度 (參考「劑量與使用方法」)。為了預防血壓突然下降，老年人的起始劑量應依據血壓的反應及當產生水與鈉流失症狀時再做調整。

腎衰竭：

腎衰竭的病人 (creatinine 清除率低於 60 ml/min) 應降低劑量。(參考「劑量與使用方法」)

對於腎臟功能不良及患有腎絲球病變之病人，需要正常的醫療追蹤，包括：定期性的血鉀及肌酸酐監測。

動脈硬化的病人：

因使用本品後會造成低血壓，因此對於患有缺血性心臟病或腦血管缺血的病人須密切監視並使用低劑量治療。

腎血管性高血壓：

腎血管性高血壓的治療是接受血管再生手術。

然而，本品對於在等待接受手術治療或不適宜接受手術治療的腎血管性高血壓病人可能會有療效。曾有病人發生功能性腎衰竭症狀，在停藥後恢復正常，因此，這類病人應使用低劑量治療並密切監測其腎臟功能及血鉀濃度。

其他高危險群病人：

患有嚴重心臟衰竭(第 IV 期)或胰島素依賴型糖尿病 (可能產生高鉀血症) 之病人須使用低起始劑量並密切監測病人的反應。冠狀動脈循環不足之高血壓病人不宜停止 β -阻斷劑治療，應併用 ACEI。

貧血：

接受腎臟移植或血液透析病人的血紅素值會降低，若病人起始血紅素值屬偏高，則降低幅度會更大。此作用可能是與 ACEI 的作用機轉有關，與投與劑量並無關連。

血紅素降低作用會在 1 至 6 個月內產生，然後處於穩定狀態。此現象在停藥後便會消失，若定期監測病人之血液指數，則此類病人可繼續使用本藥。

手術：

因ACEI會造成低血壓，因此須進行麻醉或手術之病人，應在手術前2天停止使用本品。

進行去敏感反應時，所產生之類過敏反應：

罕有報告顯示使用ACEI的病人因遭毒蟲(蜜蜂、黃蜂)咬傷而需進行去敏感治療時，會導致長期性致命類過敏性反應。

須進行去敏感治療之病人宜小心使用ACEI，並避免在接受毒蟲免疫性疾病治療後使用。

暫停使用ACEI治療至少24小時，以避免同時須使用ACEI及接受去敏感治療之病人產生上例症狀。

【藥物交互作用與其他交互作用】

不建議併用

● **保鉀利尿劑 (amiloride, potassium canrenoate, spironolactone, triamterene, 單獨使用或併用) 使用鉀鹽治療心臟衰竭的病人除外(併用低劑量ACEI及低劑量類thiazide利尿劑治療)，鉀或鉀鹽。**

會產生高鉀血症(可能致命)，特別是患有腎衰竭之病人(會加強血鉀濃度升高的作用)。

除了低鉀血症外，勿併用ACEI與鉀補充劑或保鉀利尿劑。

● **Lithium 鋰鹽**

與鋰鹽併用會使血鋰濃度升高，可能達到中毒濃度(鋰自腎臟排出的量會減少)。若病人必須使用ACEI，應密切監測血鋰濃度並調整劑量。

● **Estramustine**

會增加血管神經性水腫(angioedema)的不良副作用。

併用時需注意的組合

● **每天使用大於3克的NSAIDs及acetylsalicylic acid (aspirin)**

NSAIDs會干擾前列腺素(prostaglandin)的血管擴張作用及減少腎絲球體的過濾率，因此可能會發生急性腎衰竭的危險性(特別是老年人或有脫水現象的病人)，而且降壓效果會被減弱。

替病人進行水份的補充，並於開始治療時監測其腎臟功能。

● **降血糖藥物(胰島素，sulphonylureas) (Catopril，enalapril 資料中有記載)**

使用胰島素或sulphonylureas藥物治療之糖尿病病人，併用ACEI會加強降血糖的作用。

因ACEI會使葡萄糖耐受性增加繼而減少胰島素的需求量，因此罕見會產生因血糖過低而引起不適的症狀。提醒病人要自行進行血糖的測定。

● **Baclofen**

會增加降壓效果。小心監測病人血壓值，需要時調整劑量。

● **類Thiazide利尿劑 (Thiazide like diuretics)**

治療初期病人若已有水與鈉流失的情形，在併用ACEI時可能會產生突發性的低血壓與/或急性腎衰竭。

對於高血壓的病人，當原先使用的利尿劑會引起水與鈉流失的情形時(特別是正使用利尿劑、限制鹽類的攝取及進行透析的病人)，應做以下措施：

➢ 在開始ACEI治療前先停止使用利尿劑，必要時可再重新使用不具保鉀作用之利尿劑；

➢ 或從最低的起始劑量開始使用ACEI，然後慢慢增加劑量。

對於使用利尿劑的鬱血性心臟衰竭病人，以最低的劑量開始使用ACEI，必要時降低無保鉀作用利尿劑之劑量。

對所有病人，在以ACEI治療的前數週，應檢查其腎臟功能(血中creatinine濃度)。

● **保鉀利尿劑：單獨使用或併用(amiloride, potassium canrenoate, spironolactone, triamterene) 於治療第三或四級的心臟衰竭症狀(NYHA)時，心射出率低於35%，且病人於治療前曾併用ACEI + loop利尿劑。**

併用保鉀利尿劑會引起致命性的高鉀血症。

開始治療前，一定要確定病人沒有發生高鉀血症及腎衰竭症狀，並密切定期監測血鉀及creatinine濃度(在第一個月的治療中，每星期都檢查，然後每個月再檢查一次)。

可考慮併用的組合

● **Amifostine** 會增加降壓效果。

● **三環類抗憂鬱劑 (Tricyclic antidepressants)及神經緩解劑 (neuroleptics)**

會增加降壓效果及姿勢性低血壓(相加作用)。

● **口服類固醇(corticosteroids)及tetracosactide(除hydrocortisone用於代替治療Addison's疾病之外)**

類固醇會引起水及鈉滯留，因此降壓效果會減弱。

● **Alpha阻斷劑用於治療泌尿疾病: alfuzosin、prazosin、terazosin、tamsulosin**

會增加降壓效果，因此會增加姿勢性低血壓的危險性。

【懷孕與授乳】

懷孕

在動物試驗報告中，並無顯示本品具致畸胎性，但對一些動物類會產生胎兒毒性。

臨床試驗：

— 目前尚未對流行病學進行臨床試驗研究；

— 在懷孕第一期的個別案例中，發現使用ACEI會導致畸胎形成；

— 在懷孕的第二及第三期，甚至生產時服用ACEI會導致：

● 羊水過少而引起新生兒腎臟功能降低，

● 新生兒腎衰竭而引起低血壓及高鉀血症，甚至無尿症(可逆性或其他)

— 曾有報告指出，懷孕時使用ACEI會導致顱頂畸形。

一般而言，畸胎形成的發生率是偏低的。若治療期中發現懷孕，並不需要施予流產。但為了避免發生顱頂畸形的形成，應做超音波檢查。

另外，使用ACEI治療時若發現懷孕，則懷孕期中須調整治療。

懷孕的第二及第三期禁用本品。

授乳

目前尚無資料顯示本品會分泌至乳汁中。為謹慎起見治療期禁用於授乳之婦女。

【對駕車及操作機器的影響】

因本品會引起眩暈，應提醒病人在駕駛及操作機器時宜小心。

【副作用】

臨床上最常見之副作用：

- 頭痛、虛弱、眩暈、情緒不穩定與/或睡眠障礙、痙攣。
- 低血壓，姿勢性或其他(參考「注意事項」)。
- 皮疹。
- 胃痛、厭食、噁心、腹部疼痛、消化不良。
- 曾有報告指出使用 ACEI 會造成持續性乾咳，一旦停藥後，症狀便會消失。若發生乾咳症狀，可能是由藥物所引起的。
- 罕見會產生血管性水腫(Quincke's oedema)症狀。(參考「警語」)

對檢驗數據的作用：

- 少數病人有血中尿素(urea)及肌酸酐濃度上升的情形發生。一旦停藥後，這種現象便會消失。這種情形較常見於腎動脈狹窄、使用利尿劑治療動脈高血壓及腎衰竭的病人。
- 腎絲球疾病的病人使用 ACEI 會有蛋白尿的情形發生。
- 高血鉀症，一般都是短暫性的。
- 曾有報告接受腎臟移植及洗腎病人使用 ACEI 會引起貧血。(參考「注意事項」)

【過量】

最常見的過量症狀為低血壓。

萬一發生低血壓症狀時，須讓病人採取臥姿，必要時給與靜脈注射生理食鹽水或恢復血液容積的治療法。本品之活性代謝物 Perindoprilate 可經由透析移除。(參考「藥動特性」)

【藥理學特性】

藥效學特性

類別：Angiotensin converting Enzyme Inhibitor 血管張力素轉化酶抑制劑 (CO9AA05：心血管系統)

本品是一種能抑制血管張力素轉化酶，會使血管張力素 I (angiotensin I) 轉化成血管張力素 II (angiotensin II) 的作用減少。血管張力素 II (angiotensin II) 會促進腎上腺皮質分泌醛固酮 (aldosterone)，因此抑制其作用會造成：

- 醛固酮 (aldosterone) 分泌減少；
- 醛固酮的負迴饋作用降低會增加血漿中腎素 (renin) 的活性；
- 長期使用下，平滑肌及腎血流的作用會降低總週邊阻力，而且不會造成水及鈉流失或反射性交感興奮心跳加速。如同其他 ACEI，本品也會降低 bradykinin (強力血管舒張劑) 的分解，使其變為不具活性的胜肽 (peptide)。本品對於低或正常腎素高血壓之病人具有抗高血壓作用。Perindopril 係經由其活性代謝物 perindoprilate 來達到治療作用，其他的代謝物均不具活性。

降血壓作用特性

動脈高血壓：

本品對輕度、中度或嚴重性的高血壓均有治療效果。

本品能同時降低臥姿及立姿的收縮壓(systolic)及舒張壓(diastolic)。

給藥後的 4 至 6 小時可見最大降壓作用，而且藥效可持續 24 小時。

其餘的血管張力素轉化酶(ACE)的抑制作用(約 80%)在給藥 24 小時後仍然很高。

大部份病人在治療一個月後血壓值便會恢復正常，而且耐受性良好。

停藥後也不會引起反彈性高血壓。

本品具血管擴張作用，能修復大動脈的彈性，並降低左心室肥大的形成。

需要時和 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。

心臟衰竭：

從三項以慢性心臟衰竭病人所進行的臨床試驗中發現，本品和其他同類藥物比較下，能逐步地使血壓降低，且較不會引起血壓急劇降低的情形。

在心臟衰竭病人的血液動力學特性

本品會干擾前列腺素(prostaglandin)的血管擴張作用來減少心肌前負荷(preload)作用，並降低總週邊阻力來減少心肌後負荷(afterload)。

一項以心臟衰竭病人所進行的臨床試驗顯示本品具：

- 降低左心室及右心室容量壓(filling pressure)；
- 降低總週邊阻力；
- 增加心輸出量並促進心臟功能；
- 增加血管平滑肌血流；
- 促進運動體能耐受性。

藥動學特性

Perindopril 的口服吸收迅速，使用後約 65% 至 70% 會被吸收。

Perindopril 經口服後被分解為 perindoprilate，為一種專一的血管收縮素轉化酶(ACE)抑制劑。飯後服用本品會稍微影響 perindoprilate 形成的數量。

服用後約 3 至 4 小時可達到最高血中濃度。蛋白質結合率低於 30%，與投與劑量有直接關連。

每日一次，連續投與 4 天，血漿濃度可達穩定狀態。血中半衰期約 24 小時。

腎衰竭的病人或老年人(血漿肌酸酐 < 60 ml/min) 之 perindoprilate 血漿濃度會明顯地比其他病人高很多。

心臟衰竭病人的清除率會較緩慢。

本品在洗腎病人的清除率為 70 ml/min。

Perindopril 的動力學作用在肝硬化病人會受到干擾，因原型藥經由肝臟代謝的量會降低 50%，但是 perindoprilate 的分解量則不受影響，因此不需要調整劑量。

ACEI 會通過胎盤。



Les Laboratoires Servier 22, rue Garnier 92200 Neuilly- sur - Seine France

Manufacturer: Les Laboratoires Servier Industrie 905 route de Saran 45520 Gidy - France

進口商：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