【12.5mg】 衛署藥製字第032711號 G-1852
【25mg】 衛署藥製字第032706號 G-1849

刻寶甫利 錠 12.5、25 毫克(卡特普)

Captopri Tablets 12.5、25mg (Captopril)

刻寶甫利是新一類抗高血壓製劑中的首選藥物，即（血管壓力素 I-轉化酵素）（Angiotensin I-converting enzyme，簡稱 ACE）之特殊競爭性阻斷劑，血管壓力素 I-轉化酵素，則是使（血管壓力素 I）轉化為（血管壓力素 II）之酵素。刻寶甫利亦有治療心臟衰竭之療效。

【成　　分】

刻寶甫利錠 12.5 毫克: Each tablet contains:
Captopril.....12.5mg
1-[2s]-3 mercapto-2-methyl-propionyl]-L-proline

刻寶甫利錠 25 毫克： Each tablet contains:
Captopril..... .....25mg
1-[2s]-3 mercapto-2-methyl-propionyl]-L-proline

【賦 形 劑】

刻寶甫利錠 12.5 毫克: Avicel、Lactose、Corn Starch、Stearic Acid
刻寶甫利錠 25 毫克： Avicel、Lactose、Corn Starch、Stearic Acid

【藥理作用】

1. 臨床藥理：作用機轉-刻寶甫利的作用機轉目前仍未完全清楚。其治療高血壓及心臟衰竭的效益主要來自抑制（腎素-血管壓力素-皮質醛酮系統）（rennin-angiotensin-al-dosterone system）。然而，血液中腎素值的高低和藥效反應之間並無一致的關聯性，腎素是由腎臟製造的一種酵素，分泌到血液後，它可以作用在一種血漿球蛋白受質，使之變為（血管壓力素 I），這是一種含十個氨基酸而無多大活性的胜類（decapeptide）。（血管壓力素 I）再經由（血管壓力素轉化酵素）之作用變成（血管壓力素 I I）尚具有刺激腎上腺皮質分泌皮質醛酮（aldosterone）的作用，故會導致鈉和水分的滯留於體內。刻寶甫利可阻斷（血管壓力素-轉化酵素）（一種稱為 peptidyl dipeptide carboxy hydrolase 的水解酵素，以下簡稱 ACE）之作用，因此可防止其使（血管壓力素 I）轉化成（血管壓力素 I I）此種阻斷作用，可經由給予健康人體或動物外源性的（血管壓力素 I）所導致的血壓上升效果可被 captopril 減弱或消除而得到證明。在動物實驗中，captopril 並不會改變包括（血管壓力

素 I I）及 norepinephrine 在內的其他物質之（生壓效應），顯示 captopril 的作用機轉之特異性。

ACE 亦即和（Bradykininase）這種酵素為完全同樣的物質，故刻寶甫利也會阻斷 bradykinin 這種血管升壓性胜肽的轉化。因此 bradykinin 或前列腺素 E2 的濃度增加也在刻寶甫利具有療效的因素中，扮演一個重要角色。

阻斷 ACE 使得血中（血管壓力素 I I）降低以及（血漿腎素活性）（簡稱 PRA）增加，腎素活性的增加的原因是由於血管壓力素 I I 減少時，失去了對刺激腎臟分泌腎素的負迴饋血管壓力素 I I 的降低還會導致皮質醛酮的分泌也減少。因之使得血清之鉀濃度輕度上升，並減少體內的鈉和水份。

刻寶甫利之抗高血壓效果比它所顯示阻斷血液中 ACE 的時間還持久。目前為止尚不清楚刻寶甫利阻斷血管內皮細胞內的 ACE 的時間是否比阻斷血液中 ACE 還久。

2. 藥品動力學：刻寶甫利口服後吸收迅速，服用治療劑量約一小時後可達最高血清濃度。胃腸道內若有食物存在會使吸收率減少約 30 至 40%；所以刻寶甫利宜於餐前一小時服用。以放射性碳 -14 同位素標記之刻寶甫利口服後，其平均最低之吸收率為 75%。在 24 小時內，吸收的劑量中有超過 9%會自尿中排出；其中 40 至 50%以藥物原形排出，其餘大部分以 captopril 之雙硫結合體或 captopril-半胱氨酸之雙硫結合物形式排出。

刻寶甫利在血液中只有約 25 至 30%和血漿蛋白結合。以放射線活性法測量其血中擬以排除半衰期（apparent elimination half-life）略少於 3 小時。目前尚不太可能精確計測 captopril 原形藥物的半衰期，但估計大約小於 2 小時。然而，腎功能障礙者可能產生 captopril，滯留體內的現象（請參閱劑量及給藥方法）。

3. 藥效動力學：服用刻寶甫利後，高血壓病人之周邊血管阻力會降低，心臟排出量（cardiac output）則不變或升高。腎血流量會增加，腎小球過濾速率則通常維持不變。口服單一劑量的刻寶甫利，通常在 60 至 90 分鐘後可達最大的降壓效果。降壓效果的長短和劑量有關。血壓的下降程度是持續漸進的。故可能需要數星期的時間以獲得最佳療效。刻寶甫利和（thiazide）類利尿劑的降壓效果是相加的。相反地刻寶甫利和 β-阻斷劑合併使用的效果比相加效果還低。

刻寶甫利對站立或躺臥的血壓下降效果相當。立位性低血壓或心悸等副作用並不常見，通常僅發生於體液喪失之病人。突然地停藥並不會有血壓急遽上升的現象。刻寶甫利

用於心臟衰竭病人則有明顯降低周邊(全身血管)阻力(即心臟後負荷)，及降低肺微血管楔壓（pulmonary capillary wedge pressure，即心臟的前負荷），並增加心臟排出量，延長運動耐受時間（ETT）的效果。這些血液動力學及臨床效果是在第一次服用刻寶甫利後即出現，並且持續整個治療期間。多項以安慰劑控制的對照實驗顯示，ETT 的延長效益並不會使病人產生耐藥性，在某收服用刻寶甫利長達 18 個月的開放性實驗中亦顯示 ETT 的效益一直維持不變某些服用刻寶甫利後不能很快獲得血液動力學改善的病人仍然可以得到良好的臨床改善。

以大老鼠和貓作實驗顯示刻寶甫利不會穿過腦屏障（blood-brain barrier）。

【適 應 症】嚴重高血壓、腎血管性高血壓以及傳統療法無理想效果或發生不良副作用之高血壓症。

【劑量及給藥方法】本藥需由醫師處方使用。

刻寶甫利應於飯前一小時服用。劑量宜因人而定。

高血壓一開始治療時應先考慮最近使用的降血壓製劑，血壓昇高的幅度鹽份限制及其他臨床上的狀況。可能的話，於使用刻寶甫利治療之前一週，應先停止使用原來降血壓製劑。刻寶甫利的起始劑量為每天二或三次，每次 25 毫克。如果一或二週後尚未達到理想的降壓效果，則可以增加劑量至每次 50 毫克，每天二或三次。對於高血壓的治療，刻寶甫利的劑量通常不可超過每天三次，每次 50 毫克。因此，如果以這種劑量治療，一或二週後仍無法達到理想的控制血壓效果（病人尚未開始使用利尿劑），則必須併用適量的 thiazide 類利尿劑（例如每天 25 毫克的 hydrochlorothiazide），而以利尿劑的劑量可以在一至二週的期間內酌予增加，直至達到其最大的降血壓效果。

如果欲更加降低血壓，可增加刻寶甫利的劑量至每天二或三次，每次 100 毫克，必要的話，亦可增加至每次 150 毫克，每天二或三次，(繼續使用利尿劑)。刻寶甫利的一般治療劑量為每次 25 至 150 毫克，每天二或三次，而其每日的最大劑量不可超過 450 毫克，對於罹患較嚴重的高血壓（例如加速性或惡性高血壓）者，當暫時停止目前降血壓劑的療法並不切實際，或者必須迅速將血壓調至正常時，必須繼續使用利尿劑，但是停用目前使用的其他降血壓藥物。此時，在密切的臨床監視下，立即以每日二或三次，每次 25 毫克的刻寶甫利開始治療。當病人之臨床狀況需要時，並可每隔 24 小時可增加刻寶甫利的每日劑量直至達到理想的降血壓效果，或最大極量為止。此外亦可併用較強力的利尿劑，例如 furosemide。

β-阻斷劑亦可與刻寶甫利一起使用，但其併用效果尚不及加成作用。

腎功能不良病人之劑量調整--由於刻寶甫利主要經腎排除，腎功能不

良時其排除速率降低。在服用相同劑量的刻寶甫利下，和腎功能正常者比較起來，這些病人要費較長的時間才達到穩定的血中刻寶甫利值，並且此值較高。所以腎功能不良者服用較低劑量或採取較低給藥頻率即可獲得療效。

因之，對於明顯腎障礙者，應降低其初始之每日劑量，然後緩慢（一至二星期之間隔）以小幅度增加方式調整劑量，當獲得所須療效後，再緩慢的減少，以調整到最低有效劑量。當必須合併利尿劑療法時，對於嚴重腎障礙者而言應選用蹄係利尿劑（loop diuretic，如furosemide）而非 thiazide 類利尿劑。

【警語及注意事項】

一、雙重阻斷腎素－血管昇壓素－醛固酮系統：（renin-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，應密切監測患者之腎功能、電解質及血壓。ACEIs 及 ARBs 不應合併使用於糖尿病腎病變患者。

二、嗜中性白血球減少或粒性白血球缺乏症：曾有報告指出某些病人服用刻寶甫利後產生嗜中性白血球減少（< 1000 / mm^3）並伴有骨髓發育不全的現象。約有半數之嗜中性白血球減少的病人產生全身或口腔感染或其他粒性白血球缺乏症的特徵。

嗜中性白血球減少症的危險性和病人的臨床狀態有關：

在臨床試驗中，對於腎功能正常（血清肌酸酐值小於 1.6mg/dL 並且沒有膠原性疾患）的高血壓患者，在超過 8,600 名服用刻寶甫利的病人之中，只有一名產生嗜中性白血球減少症。對於輕度腎衰竭（血清肌酸酐值至少為 1.6mg/dL），但是不併有膠原血管性病患的高血壓患者，其在臨床試驗中產生嗜中性白血球減少症之比率約為五百分之一，約為無併發症高血壓病人之 15 倍。這些病人的刻寶甫利劑量則相對地較高，尤其當考慮到他們的腎功能障礙時。某些國家曾有腎衰竭病人同時服用 allopurinol 及刻寶甫利而導致粒性白血球減少症之經驗，但在美國則尚無此等報告。對於伴有膠原血管性疾患（例如紅斑性狼瘡，皮硬化）及腎功能障礙者，其臨床試驗顯示有 3.7%的病患會因服用刻寶甫利而產生嗜中性白血球減少症。

雖然，較早的臨床試驗顯示超過 750 名心臟衰竭者並未因服用刻寶甫利而引起嗜中性白血球減少症，但隨後的臨床試驗卻有這種經驗。這些病例都是具有高於 1.6mg / dL 的血清肌酸酐值，並且有超過 75%的病人亦同時服用 procainamide。以上經驗顯示，

對心臟衰竭的病人而言，嗜中性白血球減少症約危險因子仍然是存在的。

曾有報告指出，在開始服用刻寶甫利的 3 個月內可產生嗜中性白血球減少症。骨髓檢查顯示嗜中性白血球減少之患者通常亦有骨髓發育不全的現象，通常併有紅色的發育不全現象及單核巨細胞減少（例如：骨髓發育不全及全部血球減少）；貧血及血小板減少症亦偶可見。

一般而言，刻寶甫利停藥後約 2 週內，嗜中性白血球即恢復正常數目，並且嚴重感染的發生只限於臨床上有併發症的病患。嗜中性白血球減少者約有 13%的死亡病例，但幾乎所有的死亡都是併有嚴重疾病，如具有膠原血管性疾患、腎衰竭、心臟衰竭或使用免疫抑制療法，上述因子之合併狀況。

評估高血壓或心臟衰竭病患時，應包括腎功能之評估。

腎功能障礙患者在服用刻寶甫利前，須評估其白血球及白血球區別的計數，其後約 3 個月中亦應約每二週作同樣偵測，以後亦應定期評估。

對於伴有膠原血管性疾患，或同時使用其他會影響白血球或免疫系統的藥品，尤其又併有腎功能障礙者，應先權衡服用刻寶甫利的利弊後才可謹慎地用藥。

所有服用刻寶甫利的病人如有任何感染的現象(例如喉痛、發燒)時，宜請教於醫師。如果推測為惑染，則應立刻作白血球計數。

由於停止服用刻寶甫利及其他藥物通常可使白血球數目很快恢復正常，故一旦確定發生嗜中性白血球減少現象（嗜中性白血球計數（$< 1000/mm^3$）時，醫師宜停止刻寶甫利用藥，並謹慎偵測病人的治療。

三、 蛋白尿：

服用刻寶甫利的病人之中，約有 0.7%的患者之每日尿中蛋白質量高於 1 克。其中 90%的病例，是以前即有腎臟疾患，或者服用較高劑量之刻寶甫利（超過 150 毫克/天），或者兼具這二種情況。約有四分之一蛋白尿患者發生腎病性症候群（nephrotic syndrome）。在大多數的病例，無論是否繼續服用刻寶甫利，在六個月內蛋白尿的現象會減輕或消失。蛋白尿患者的一些測量腎功能的參數，例如 BUN 及肌酸酐值則甚少有變化。

由於大多數蛋白尿病例在刻寶甫利治療的前 8 個月內發生，先前即患有腎臟疾患或須服用每日劑量大於 150 毫克之刻寶甫利，在開始治療前須先測量尿蛋白量（用 dipstick 方法測試早晨第一次尿液），以後則定期測量。

四、 低血壓：高血壓患者服用刻寶甫利後極少發生過度低血壓現象。不過，對於嚴重鈉或體液喪失者（例如重症鬱血性心衰竭病人用

強力的利尿劑治療時），服用刻寶甫利可能導致低血壓的後遺症（請參閱注意事項及（藥品交互作用））。

心臟衰竭而血壓正常或較低時，約有一半的患者在服用刻寶甫利後平均血壓會暫時下降約 20%以上。這種短暫性低血壓可能在最初幾次劑量中的任何一次後出現，而且通常適應良好，不產生任何症狀，或者只發生短暫輕微頭昏，不過有極少數的病例會有心律不整或心臟傳導障礙現象。心衰竭的病人中有 3.6%因為發生低血壓而停藥。由於這些病人較容易因服用刻寶甫利而導致低血壓，因此必須在嚴密的醫護監督之下才開始治療。6.25 至 12.5 毫克，每日三次之初始劑量可將降壓效果減少一些。在治療開始之前二週，或者刻寶甫利及／或利尿劑的劑量要增加的任何時候，病人應接受嚴謹的監視。

就低血壓本身而言，並非停止服用刻寶甫利的原因。有時候心臟衰竭者接受刻寶甫利治療而導致全身性血壓下降是常見而且需要的。在療程開始時血壓下降的幅度最大；這種效果可穩定維持一或二週，隨後的二個月內通常會回復到治療前的值，而且不會降低治療效果。

五、 禁忌：

1. 合併使用本品及含 aliskiren 成分藥品於糖尿病患或腎功能不全患者 (GFR < 60 ml/min/1.73 m^2)。
2. 對本藥過敏者禁用。

六、 注意：

1. 服用本藥患者，有些會發生蛋白尿，部分並有腎病變症候發生，尤其是有腎臟病或前歷之患者更易有此傾向。這種情形大多在服藥後八個月內發生，但不論是否繼續服藥，大部分在六個月內會自然消失。慎重起見，患者應在服藥最初八個月內每月測一次尿蛋白排泄量，如有逐漸增加之現象或每天尿蛋白超過一公克，則本藥之使用應慎重衡量其利弊。
2. 嚴重腎機能障害或全身性紅斑狼瘡（SLE）等膠原病患者服用本藥有少數發生嗜中性白血球減少現象，但血小板和紅血球並不會減少。因此上述患者或同時接受可能引起白血球降低之藥物治療之患者，服用本藥時應小心。最初三個月應兩星期測一次白血球量，以後並定期檢查。如有喉嚨痛、發燒等感染現象時應立即報告醫師，停藥後白血球數目通常會恢復正常。
3. 嚴重鬱血性心臟衰竭患者若血壓原為正常或偏低，服用本藥後可能發生血壓遽降之現象，開始時應住院治療較為安全。
4. 腎素依賴性高血壓（如腎血管性高血壓）及體液喪失之高血壓患者服用本藥數小時內偶而會發生血壓過低現象，此乃因這些患者主要靠血管加壓素 II 維持血壓，而本藥則會降低體內之血管加壓素量。應於服藥一小時內時時測定其血壓，若發生血

壓過低現象，應讓患者平躺或注射生理食鹽水，通常在血壓恢復後，仍可繼續以本藥治療。

5. 腎臟病患者（尤其是腎動脈阻塞）服用本藥使血壓降低後，有些會發生血清 BUN 及肌酸酐（CREATININE）上升現象，此時宜減少劑量或停用利尿劑。
6. 主動脈瓣狹窄引起心臟衰竭患者，若以本藥治療，可能因降低血壓使冠狀動脈血流量減少，宜小心使用。
7. 本藥可能造成尿中丙酮之偽陽性反應。
8. 服用本藥患者接受大手術或使用有降低血壓作用之麻醉劑時，因本藥會抑制血管加壓素 II 之產生，通常只需補充體液即可提高血壓。
9. 孕婦：以大劑量之本藥餵食懷孕期之田鼠、兔子，未發生畸形現象，對人類則尚無適當且控制良好之研究。孕婦之使用應衡量利弊，慎重投與。
10. 授乳婦女：本藥口服後會分泌於乳汁中（濃度約為母體血液濃度之 1 %），授乳婦女應小心使用。
11. 兒童：本藥對兒童之安全性和有效性仍未確立，應衡量利弊，慎重投與，其劑量宜相對於成人以體重計算。

七、 副作用：

1. 腎臟：蛋白尿、暫時性血清 BUN 和肌酸酐（CREATININE）升高、血鉀升高。
2. 血液：白血球降低。
3. 皮膚：搔癢性皮疹，有時伴有發燒或嗜酸性白血球增加現象。皮疹通常為斑丘疹性，少數為蕁麻疹性，大多在服藥之最初四星期內發生，通常為輕度且自然痊癒。少數病人會發生潮紅、天泡瘡樣病變、光過敏及顏面、口腔粘膜和四肢之血管性浮腫，這些現象在停藥可消失。
4. 心臟血管：鬱血性心臟衰竭、腎素依賴性高血壓或嚴重體液喪失之患者可能發生低血壓。體液喪失之患者亦可能發生心悸。
5. 腸胃：味覺減少或喪失，通常在二至三個月內可自然恢復。味覺喪失可能影響食慾使體重減輕。少數患者可能發生口腔潰瘍、腸胃刺激或腹痛的現象。
6. 其他：少數患者發生手感覺異常、血清病、咳嗽、支氣管痙攣和淋巴腺腫大現象。

八、 藥品相互作用：

1. 長期服用利尿劑、嚴格食鹽限制或透析的患者，服用本藥之最初三小時內可能發生血壓遽降之現象，應於服藥前一星期停用利尿劑或增加食鹽攝取可減少血壓過低的可能性，或於服用第一劑後觀察至少三小時。若發生血壓過低現象，其處理見注意 4.。

2. 引起腎素釋放之降血壓藥品會加強本藥之作用。
3. 交感神經系統維持血壓的作用對服用本藥或併用利尿劑之患者，尤其重要，因此使用影響交感神經活力之藥品（如 GANGLIONIC BLOCKING AGENTS 或 ADRENERGIC NEURON BLOCKING AGENTS）應加小心。
4. 本藥會減少 ALDOSTERONE 的產量，可能引起血鉀升高(尤其是腎衰竭患者)，若需同時服用鉀補充劑、滯鉀利尿劑(SPIRONOLACTONE, TRIAMTERENE)應加小心。服用 SPIRONOLACTONE 已達數月之患者，因其作用仍持續，應時常測定其血鉀濃度。

九、 過量：最嚴重之後果為引起低血壓，應選擇靜脈點滴生理食鹽水補充體液，可使血壓恢復正常。血液透析可自體循環中除去本藥。

十、 一般注意事項：腎功能障礙-高血壓：併有腎臟疾患（尤其是嚴重腎動脈狹窄）者在服用刻寶甫利使血壓降低後，有些病人會發生 BUN 及血清肌酸酐上升的現象，此時宜減少刻寶甫利之劑量或停用利尿劑。再者，有些此類病人不太可能調整至正常血壓而又維持足夠的腎血流量。

心臟衰竭：約有 20%的病人在長期服用刻寶甫利後，產生 BUN 及血清肌酸酐值穩定地比正常值升高 20%的現象。有小於 5%的患者（通常是已併有嚴重腎臟疾病者）會因血清肌酸酐值持續地增加而必須停藥。隨後的病況改善則視其潛在的腎疾患而定。請參閱臨床藥理，劑量及用法，不良反應【實驗室檢驗值之改變】。

心臟瓣膜狹窄：在學理上而言，主動脈狹窄的病人以血管擴張劑治療時有比較高的冠狀血流降低的危險，因為他們不能產生較大的後負荷降低。

手術 / 麻醉：服用刻寶甫利之病人接受大手術或使用有降低血壓作用之麻醉藥時，由於代償性腎素分泌，刻寶甫利會抑制血管壓力素 II 之產生。如果因此而造成低血壓，則只要補充體液即可矯正。

十一、 病人須知：如果發生任何感染症狀（如喉痛、發燒），病人宜儘快請教醫師，因為這可能是粒性白血球減少的徵候，或者是與粒性白血球減少及腎病有關的進行性水腫的徵候。

所有病患都應當心過度出汗及脫水可導致因體液降低而引起的過度血壓下降。其他如嘔吐或腹瀉等使體液耗竭的因素亦可導致血壓下降。此時宜請教於醫師。

除非經醫師指示，病人不可自行缺服藥或者停藥。心臟衰竭者服用刻寶甫利時，切忌急遽增加體能活動。

病人還應該知道正確服用刻寶甫利（captopril）的時間是餐前一小時（請參閱劑量及給藥方法）。

十二、 藥品交互作用：

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 aliskiren 成分藥品來雙重阻斷 RAAS，不良反應【例如：低血壓、高鉀血症及腎功能下降（包括急性腎衰竭）】之發生率較高。

高血壓--病人亦用利尿劑治療時：已用利尿劑治療者（尤其是最近才開始利尿劑治療者），和極度限制鹽份攝取或正在作透析的病人，在初次服用刻寶甫利的第一個小時內偶而會有急遽的血壓下降。

刻寶甫利引起這種低血壓的可能性可經由以下方法減至最低；在開始刻寶甫利（captopril）療法前約一星期停止利尿劑的使用或增加鹽份攝取，亦可以低劑量（6.25 至 12.5 毫克）的刻寶甫利開始治療。或者，在給予刻寶甫利初劑量後的至少一小時內給予醫護監督。如果發生低血壓現象，病人應採臥躺姿勢，必要時可靜脈注射給予生理食鹽水、這種短暫性低血壓並非繼續服藥之禁忌，事實上只要補充體液使血壓回升後，即可繼續服用。

十三、 血壓擴張劑：目前並無資料顯示以刻寶甫利（captopril）治療心臟衰竭時，同時使用其他血管擴張劑的效果如何；因之，若可能的話，在開始刻寶甫利療法前應停止使用硝酸甘油酯或其他硝酸鹽類製劑（治療心絞痛之藥物），或者其他具有擴張血管活性的物質、如果在刻寶甫利治療其間仍欲保留上述藥物，則應謹慎給藥或者採用較低劑量。

十四、 引起腎素分泌的物質：刻寶甫利的效果會被可引起腎素分泌的抗高血壓藥物所增強。例如，利尿劑（如 thiazides 類利尿劑）會活化（腎素-血管壓力素-皮質醛酮系統）。

十五、 影響交感神經活性的物質：對於單獨接受刻寶甫利或合併利尿劑者而言，交感神經系統對於血壓調解方面扮演了很重要的角色，所以，凡是使用會影響交感神經活性的物質（例如神經節阻斷劑或 adrenergic 神經元阻斷劑）時都必須格外謹慎。β -adrenergic 阻斷劑可增加一些降壓效果，但是它和刻寶甫利所造成的共同降壓程度比二者個別的降壓效果相加起來還少。

十六、 增加血清鉀的物質：由於刻寶甫利會減少皮質醛酮的產量，故可能血鉀會升高，所以在認為需要同時服用滯鉀利尿劑（如 spironolactone, triamterene 或 amiloride）或鉀鹽補充劑前，宜先確定其為低血鉀症後才可小心使用，因為這些藥物可能導致明顯的血鉀上升。含有鉀的鹽份補充品亦宜謹慎給予。

十七、 阻斷內源性前列腺素製造的物質：曾有報告指出，Indomethacin 可能降低刻寶甫利之降壓效果，尤其是在低腎素性高血壓的病例。其他非類固醇性抗發炎藥物（例如阿斯匹靈）亦可能有這種作用。

十八、 藥品 / 實驗檢驗的交互作用一刻寶甫利可能造成尿中酮 (acetone) 之偽陽性反應。

十九、 致癌性，突變性及對生育力的影響：以每天每公斤 50 至 1350 毫克餵食小白鼠及大鼠歷時二年顯示刻寶甫利不影響生育能力。

二十、 動物毒性：以大鼠（歷時 2 年），狗（47 星期；一年），小白鼠（2 年），及猴子（1 年）作慢性口服毒性試驗，與藥品有關的較重要的毒性包括影響血液生成，腎毒性，胃糜爛 / 潰瘍，及視網膜血管變化。血紅素及 / 或血球容積的降低，只有在給予小白鼠，大鼠及猴子最高人體建議劑量（MRHD）之 50 至 l50 倍高劑量時才會發生。貧血，白血球減少症，血小板減少症及骨髓抑制現象也只有在給予狗 8 到 30 倍的 MRHD 時才發生、大鼠及小白鼠之紅血素及血球容積是在一年後才明顯產生，並且在繼續服藥的實驗結束前即恢復正常。對狗而言，所有的劑量程度（8 至 30 倍的 MRHD）下都產生明顯的貧血，然而中等至明顯程度白血球減少症只在 15 至 30 倍 MRHD 時發生，血小板減少症則在 30 倍 MRHD 時出現。停藥後即可促使貧血現象消失、發生骨髓抑制的程度則變異較大，但只和在一年的實驗中死亡的狗有關聯。然而，在另一項 47 星期的試驗並給予 30 倍 MRHD 劑量下，只要停藥即可使骨髓抑制現象恢復至正常。刻寶甫利引起腎臟的（近血管毛毬器）（jurtaglomerular apparatus）過度增生的現象發生於：大鼠及小白鼠給予 7 至 200 倍 MRHD 之量，猴子給予 20 至 60 倍 MRHD，及狗給予 30 倍之 MRHD。

當雄的大鼠給予 20 至 200 倍 MRHD 及狗和猴子給予 30 至 60 倍 MRHD 時，胃糜爛 / 潰瘍之頻率增高。當兔子給予口服劑量約 30 倍 MRHD 時，只 5 到 7 天內就產生胃及小腸潰瘍。

在兩年的大鼠實驗中，所有的劑量（7 至 200 倍 MRHD）下均曾發現不可恢復性及進行性的視網膜血管口徑變化（病竈成囊狀並且收縮），這種情形和劑量有關聯。這現象首次是在給藥後第 88 週觀察到的，隨後發生率持續增加，甚至到停藥以後仍繼續。

二十一、 懷孕：C 類-兔子試驗中，給予 2 至 70 倍（以毫克/公斤為衡量基準）之最高人體建議劑量時刻寶甫利會殺死胎兒。這種明顯地殺死兔胎兒的作用，大多來自於刻寶甫利特別容易引起兔子的血壓顯著下降。

將 400 倍的人體建議劑量之刻寶甫利持續的投與懷孕及哺乳的大鼠，結果導致其幼兒的存活率降低，大劑量的刻寶甫利給予大鼠（hamsters, rats）及兔子後，並無催畸胎現象（畸型）產生。刻寶甫利會通過人體胎盤。

目前為止，尚無足夠及良好控制的懷孕婦用刻寶甫利之研究。故只有在權衡孕婦的利弊關係後才可小心使用之。

二十二、哺乳婦女：刻寶甫利口服後會分泌於乳汁中（其濃度小於母親血中濃度之 1%）。這種低值的刻寶甫利對於服食母乳的嬰兒之影響尚未測定出來，故哺乳婦女服用刻寶甫利時宜謹慎，通常應停止授乳。

二十三、兒童之使用：目前，雖然已有一些刻寶甫利使用於 2 個月至 15 歲，患有繼發性高血壓且併有不同程度腎障礙的兒童的經驗，但資料仍屬有限、所以刻寶甫利對小孩之安全性及有效性仍未確定。如欲使用，其劑量宜相對於成人以體重計算。並且只在其他療法無法控制血壓時方可使用刻寶甫利。

二十四、不良反應:以下之不良反應發生率乃根據以前刻寶甫利治療 7000 位病人之結果。腎臟-約有百分之一的病人發生蛋白尿現象（請參閱前文警語部份）。以下各項發生率約為千分之一至二，並且不能確定是否和服用刻寶甫利有關：腎功能障礙、腎衰竭、多尿、寡尿、以及頻尿。

二十五、血液學：曾有嗜中性白血球減少症 / 粒性白血球減少症之報告（請參閱前文警語部份）。亦有貧血，血小板減少，全血球減少之報告。

二十六、皮膚：100 名病人中約有 4 至 7 名（依腎功能及劑量而定）產生搔癢性皮疹，有時伴有發燒，關節痛及嗜伊紅性紅血球增生，這些現象通常於服藥的最初四星期內出現，皮疹通常為斑丘疹性，少數則為蕁麻疹性。通常症狀輕微，而且在劑量降低，或短期服藥並併用抗組織胺藥物，以及 / 或者停藥後即告消失。有時即使繼續服用刻寶甫利，上述症狀亦會自然減輕、有百分之二的病人發生不帶有皮疹之搔癢症。產生皮疹者中有百分之七到十的人有嗜伊紅性紅血球增生及 / 或陽性 ANA 力價。亦有少數病人會發生天庖瘡樣病變及光過敏，但這些現象都會自然痊癒。有千分之一的病人發現臉部，口腔黏膜，或者四肢之血管性浮腫，停藥之後這些現象會自然消失。曾有一名喉部水腫之報告。有千分之二至五的病人發生潮紅或蒼白。

二十七、心臟血管：約百分之一的病人曾發生心博過速，胸痛及心悸。千分之二至三的病人曾有心絞痛、心肌梗塞、雷諾氏徵候群及鬱血性心衰竭的現象。

二十八、味覺障礙：約有百分之二至四（依腎功能狀態及劑量而定）的病人味覺減弱或喪失味覺障礙是可恢復的，並且即使繼續服藥通常也會自然痊癒(2 至 3 個月內）體重減輕可能與味覺喪失有關。約有 0.5 到 2%的病人發生以下現象（但其發生率並不比照實驗中之安慰劑或其他藥品高）：胃刺激、腹痛、噁心嘔吐、腹瀉、厭食、便祕、鵝口瘡潰瘍、胃潰瘍、暈眩、頭痛、不適、疲倦失眠、口乾、呼吸困難、咳嗽、禿髮感覺異常。

二十九、**實驗檢驗值變化：少數病人之肝臟酵素值上升，但未確定其與刻寶甫利有因果關係有極少數之病例為膽汁鬱結性黃疸，及伴有或不伴有續發性膽汁鬱結之肝細胞損傷，這些現象被認為與服用刻寶甫利有關。可能有暫時性 BUN 及血清肌酸酐值升高，尤其是體液喪失或腎血管性高血壓者較易有這種現象，當長期或嚴重性高血壓急遽降低時，因腎小球過濾速率可能暫時減緩，也會導致血清肌酸酐及 BUN 的短暫上升。血清鉀濃度常會 小幅上升，尤其是腎功能障礙者較易發生此種情況（請參閱前文注意事項）。**

三十、 **服用過量：首要工作為矯正低血壓。最佳療法為靜脈注射生理食鹽水以使血壓恢復正常。血液透析可將刻寶甫利排除。**

【儲　　存】貯存處之溫度勿超過攝氏 30℃（華氏 86℉），瓶蓋須緊鎖，謹防溼氣。

【包　　裝】

刻寶甫利錠 12.5 毫克:　2-1000錠瓶裝、盒裝。

刻寶甫利錠 25 毫克：　2-1000錠瓶裝、盒裝。

瑞士藥廠股份有限公司
SWISS PHARMACEUTICAL CO.,LTD.
新市廠：台南市新市區中山路182號