

## 複倍立平 錠

### Peripil Plus Tablets

衛部藥製字第 058573 號

**【成分】**每錠中含有

Perindopril tert-butylamine.....4.000 mg (相當於 Perindopril.....3.338 mg)
Indapamide.....1.250 mg

**【劑型】**

錠劑。

**【適應症】**本態性動脈高血壓。

說明：當 Perindopril 單方無法有效控制血壓時可用本品治療。

**【用法、用量】**

本藥須由醫師處方使用。

**劑量**

每天一錠，最好是早上飯前服藥。可能時，建議病人個別調整主成分劑量。

**特殊族群**

*老年人(請參考**【警語及使用之注意事項】**)*

應考慮血壓反應與腎功能後再開始治療。

*腎功能不全(見**【警語及使用之注意事項】**)*

嚴重性腎功能不全(肌氨酸酐廓清率低於 30 mL/min)之病人禁用本藥，中度腎功能不全的病人(肌氨酸酐清率 30~60 ml/min)，建議以臨床上自由搭配適當劑量開始治療。

肌氨酸酐廓清率≥60 ml/min 的病人，不需要調整劑量。

標準療法需要定期檢測肌氨酸酐與鉀離子。

*肝功能不全(請參考**【禁忌】**、**【警語及使用之注意事項】**及**【藥動性質】**)*

嚴重肝功能不全的病人禁用本藥。中度肝功能不全的病人不需要調整劑量。

*兒童族群*

本藥對於兒童族群之療效與耐受性尚未確立，目前無資料。兒童與青少年不應服用本品。

**服用方法**

口服使用。

**【禁忌】**依文獻記載

**Perindopril 有關之禁忌**

-對 perindopril 或其它血管收縮素轉換酵素(ACE)抑制劑過敏之病人。

-以 ACE 抑制劑治療曾發生血管神經性水腫(Quincke's 水腫)之病人。(請參考**【警語及使用之注意事項】**)

-遺傳性或自發性血管神經性水腫。

-懷孕(請參考**【生育力、懷孕與授乳】**)。

-授乳。

-與含 Aliskiren 藥品併用於糖尿病或腎功能不全(GFR<60ml/min/1.73m<sup>2</sup>)之病人(請參考**【警語及使用之注意事項】**與**【藥物交互作用與其他交互作用】**)

-併用 sacubitril/valsartan(請參考**【警語及使用之注意事項】**與**【藥物交互作用與其他交互作用】**)

-體外治療導致血液與帶負電表面接觸(請參考**【藥物交互作用與其他交互作用】**)

-顯著兩側腎動脈狹窄或單一腎臟且同一側腎動脈狹窄(請參考**【警語及使用之注意事項】**)

**Indapamide 有關之禁忌**

-對 Indapamide 或其他任何 Sulphonamides 過敏之病人。

-嚴重腎衰竭(肌氨酸酐廓清率低於 30 mL/min)。

-肝因性腦病變。

-嚴重肝功能不全。

-低血鉀症。

-一般而言，本藥不建議與產生 torsades de points 之非抗心律不整藥併用。(見**【藥物交互作用與其他交互作用】**)

-授乳(請參考**【生育力、懷孕與授乳】**)

本品有關之禁忌

對任一項賦形劑過敏(列於**【藥品性質】**)

因資料缺乏，下列病人不應使用本品治療：

-洗腎病人。

-未經治療無法代償的心衰竭(decompensated cardiac insufficiency)病人。

**【警語及使用之注意事項】**依文獻記載

特別警語

***Perindopril 與 Indapamide 共同之警語：***

**鉀鹽：**

通常不建議鉀鹽與 perindopril 及 indapamide 複方併用(請參考**【藥物交互作用與其他交互作用】**)。

**Perindopril 有關之警語**

**嗜中性白血球減少症/顆粒性白血球缺乏症/血小板減少症/貧血**

服用 ACE 抑制劑的病人曾報告有嗜中性白血球減少症/顆粒性白血球缺乏症、血小板減少症及貧血。於腎功能正常且無惡化因子的病人，罕見發生嗜中性白血球減少症。於患有膠原血管疾病、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病人，特別是併存腎功能不全者，使用本藥時應極為謹慎。這些病人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。若使用本藥於此類病人，建議定期監測白血球細胞計數，並應指示病人報告任何感染的症狀(例如喉嚨痛、發燒)(請參考**【警語及使用之注意事項】**及**【不良反應】**)。

**腎血管性高血壓**

雙側腎動脈狹窄或單腎臟且同一側腎動脈狹窄的病人以 ACE 抑制劑治療時，低血壓與腎功能不全的風險增加(請參考**【禁忌】**)。使用利尿劑治療可能是導致前述情形的因素之一。即使是單一腎動脈狹窄的病人，血漿肌氨酸酐(creatinine)輕微的改變也可能發生腎功能損失。

**過敏性反應/血管神經性水腫**

包括 perindopril，以 ACE 抑制劑治療之病人少數曾於臉部、四肢、嘴唇、舌頭、聲門及咽喉產生血管神經性水腫(請參考**【不良反應】**)，其可能在治療期間的任何時間發生。如有這些副作用，應立即停用 perindopril，並監測病人直到水腫消失為止。

若僅有臉部和嘴唇出現水腫，通常不治療也會消失，也可服用抗組織胺緩解症狀。

血管神經性水腫併發喉嚨水腫時可能致命，舌頭、聲門及咽喉受到影響可能導致氣管阻塞，此時應立刻由皮下注射腎上腺素 1/1000 (0.3ml 至 0.5ml)，並給與其它適當的治療。

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。

若病人曾有與 ACE 抑制劑治療無關之血管神經性水腫，使用 ACE 抑制劑會增加血管神經性水腫之危險性(請參考**【禁忌】**)。

以 ACE 抑制劑(包括 perindopril)治療之病人罕見地曾報告有小腸的血管神經性水腫。這些病人臨床表現為腹痛(有或無噁心、嘔吐)；某些病例並未先表現出臉部的血管神經性水腫症狀，且 C-1 酯酶素(C-1 esterase)濃度正常。此類血管神經性水腫之診斷可經由腹部斷層掃描、超音波、或手術時之發現，停用 ACE 抑制劑後症狀可解除。使用 ACE 抑制劑的病人於臨床表現出腹痛時，應於診斷時考慮是否為小腸的血管神經性水腫。

**與 mTOR 抑制劑(如 sirolimus, everolimus, temsirolimus)併用**

病人併用 mTOR 抑制劑(如 sirolimus, everolimus, temsirolimus)療法時，可能會增加血管性水腫的風險（例如呼吸道或舌頭水腫，可能有或無呼吸功能損害）(請參考**【藥物交互作用與其他交互作用】**)

禁止併用 perindopril 與 sacubitril/valsartan，因血管性水腫風險會增加（請參考**【藥物交互作用與其他交互作用】**）。Sacubitril/valsartan 需於最後一次服用 perindopril 至少 36 小時後才能開始使用。停用 sacubitril/valsartan 治療時，perindopril 需於最後一次服用 sacubitril/valsartan 至少 36 小時後才能開始治療（請參考**【禁忌】**及**【藥物交互作用與其他交互作用】**）。併用其他 NEP 抑制劑（例如 racecadotril）與 ACE 抑制劑也可能增加血管性水腫的風險（請參考**【藥物交互作用與其他交互作用】**）。因此對於正在使用 perindopril 治療的病人，開始以 NEP 抑制劑（例如 racecadotril）治療之前，需有謹慎的風險-利益評估。

**減敏治療時之類過敏反應**

病人正接受膜翅類(蜜蜂、黃蜂)毒素減敏治療時又給與 ACE 抑制劑，少數案例曾產生危及生命的類過敏反應(anaphylactoid reactions)，過敏性病人進行減敏治療時給與 ACE 抑制劑應小心，正接受蟲毒免疫療法的病人應避免使用本藥。

然而對於同時需用 ACE 抑制劑與減敏療法之病人，暫時停用 ACE 抑制劑至少 24 小時可以避免這些反應發生。

**低密度脂蛋白淨化法(LDL apheresis)期間之類過敏反應**

以 dextran sulfate 進行低密度脂蛋白淨化法(LDL apheresis)的病人，同時又給與 ACE 抑制劑治療時，少數案例曾產生危及生命的類過敏反應，因此以高通透性膜或吸附在 dextran sulfate 之低密度脂蛋白 apheresis-淨化法透析的病人絕不能用血管收縮素轉換酵素抑制劑治療。在每次進行低密度脂蛋白淨化法之前暫時停用 ACE 抑制劑至少 24 小時可以避免這些反應發生。

**洗腎病人**

以高通透性膜(例如 AN69®)洗腎並且併用 ACE 抑制劑的病人，曾報告有類過敏反應，對於此類病人應考慮使用不同型式的透析膜或使用不同類別的降壓劑。

**原發性高醛固酮症(Primary aldosteronism)**

原發性高醛固酮症病人對於抑制腎素-血管收縮素系統的降壓劑沒有反應。因此不建議使用本藥。

**保鉀型的藥品、鉀離子補充或含鉀的代鹽**

通常不建議 perindopril 與保鉀型的藥品、鉀離子補充劑或含鉀的代鹽併用(請參考**【藥物交互作用與其他交互作用】**)。

**腎素-血管收縮素-醛固酮系統(RAAS System)的雙重阻斷**

證據顯示相對於單一藥物治療，併用 ACE 抑制劑、血管收縮素 II 接受器抑制(ARB)或 Aliskiren 會增加低血壓、高血鉀症及腎功能惡化(包括急性腎衰竭)的風險。因此不建議併用 ACE 抑制劑、ARB 或 Aliskiren 而造成 RAAS 系統的雙重阻斷(請參考**【藥物交互作用與其他交互作用】**及**【藥效性質】**)。

如果必要使用雙重阻斷療法，應於專科醫師督下使用，並密切監測病人的腎功能、電解質與血壓。

ACE 抑制劑與 ARB 不應併用於糖尿病腎病變的病人。

**懷孕及授乳**

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絕對必要持續 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**【生育力、懷孕與授乳】**)。

於授乳時禁用本品。

**Indapamide 有關之警語**

**肝因性腦病變**

當肝功能受損時，thiazide 類利尿劑及與 thiazide 類似的利尿劑可能造成肝因性腦病變，此時應立即停用利尿劑。

**光過敏性(photosensitivity)**

使用 thiazide 及其同類藥物曾報告有光過敏反應的案例(請參考**【不良反應】**)。若於治療期間發生光過敏反應，建議停藥。若必須再次服用利尿劑，建議保護暴露於陽光或人為 UVA 的部位。

**Sultopride**

通常不建議 indapamide 與 sultopride 併用(請參考**【藥物交互作用與其他交互作用】**)。

使用之注意事項

本品有關之注意事項

**腎功能不全**

嚴重性腎功能不全(肌氨酸酐廓清率低於 30 ml/min)之病人禁用本藥治療。

高血壓病人雖然腎臟無明顯受損，但生理篩檢卻顯示有腎功能不全時應停藥，再由低劑量或用單方重新開始治療。

這些病人應在用藥兩週後定期檢查血液鉀離子及肌氨酸酐，然後在治療穩定期間每兩個月再檢查，嚴重性心衰竭或有腎動脈狹窄之腎功能不全病人曾有併發腎衰竭之報告。

兩側腎動脈阻塞或單一腎臟的病人，不建議使用本藥。

**低血壓及鹽類與水分缺乏**

鈉離子缺乏之病人會有突然血壓降低之危險性(尤其是腎動脈狹窄之病人)。

因此，临床上併發腹瀉或嘔吐而有鹽類及水分缺乏症狀時應做全身性檢查，這些病人應定期監測血漿中電解質的濃度。

明顯低血壓時可能需要由靜脈輸注等滲壓的生理食鹽水。

短暫性低血壓並非不能繼續治療，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。

**鉀離子濃度**

糖尿病或腎衰竭之病人使用 perindopril 與 indapamide 複方製劑治療時無法避免低血鉀症，如同任何含利尿劑之降血壓藥，應定期監測血漿中鉀離子的濃度。

**賦形劑之影響**

本品禁用於有先天性半乳糖不耐、乳糖酶缺乏症、或葡萄糖及半乳糖吸收不良症候群。

**Perindopril 有關之注意事項**

**咳嗽**

服用 ACE 抑制劑曾有乾咳的報告，其特性是為持續性的乾咳，並且在停藥後消失。若有此症狀，應考慮可能與藥物使用有關，如無法避免使用 ACE 抑制劑時可考慮繼續用藥。

**兒童族群**

兒童與青少年服用 perindopril 單方或複方製劑之療效與耐受性尚未確立。

**動脈低血壓與/或腎功能不全之危險性(如心功能不全、鹽類及水分缺乏等)**

曾被觀察到有明顯刺激腎素-血管緊縮素-腎上腺皮質醛固酮系統的反應，尤其是當使用於以下情形：鹽類及水分明顯缺乏(嚴格限制含鈉飲食或長期以利尿劑治療)、病人於起始治療時血壓較低、腎動脈狹窄、鬱血性心衰竭或伴有水腫與腹水之肝硬化。

因此以 ACE 抑制劑阻斷此系統可能造成血壓突然降低，尤其是第一次用藥及最初兩週，或肌氨酸酐血漿濃度上升顯示有腎功能不全時。雖是少見，但偶而此情況很快發生，且發作時間不一定。

這些情況下，應由低劑量開始治療，在逐漸提高劑量。

**老年人**

治療前應檢查腎臟功能與鉀離子濃度，初劑量依據血壓反應來調整，尤其是鹽類及水分缺乏時，以避免突然產生低血壓。

**動脈粥狀硬化**

因為有低血壓之危險性，缺血性心臟病或腦循環不全之病人應特別小心，由低劑量開始治療。

**腎血管性高血壓**

腎血管動脈性高血壓的治療是重建血管，但是在等待手術前或無法手術時，ACE 抑制劑對於腎血管性高血壓的病人可能有益。

如果要開本品的處方給已知或懷疑有腎動脈狹窄的病人，開始治療時應在醫院由低劑量開始治療，並監測腎功能與鉀離子濃度，因有些病人曾產生腎功能不全，停藥時腎功能可以恢復。

**心衰竭/嚴重心功能不全**

嚴重性心功能不全(第 IV 級)病人應在醫療監測下由較低劑量開始治療，冠狀動脈心臟病之高血壓病人不能停用 β-拮抗劑，即使用 ACE 抑制劑應加上 β-拮抗劑。

**糖尿病病人**

胰島素依賴型糖尿病(自發性鉀離子濃度上升)病人，應在醫療監測下由較低劑量開始治療。

以口服降血糖製劑或胰島素治療的糖尿病病人，開始以 ACE 抑制劑治療的第一個月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】）。

**種族差異**

如同其他 ACE 抑制劑，perindopril 對於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。

**手術**

麻醉時 ACE 抑制劑可能造成低血壓，尤其是使用具有降血壓作用之麻醉劑。因此建議手術前一天可能時即停用如 perindopril 之長效型 ACE 抑制劑治療。

**主動脈狹窄/心肌肥大**

左心室阻塞之病人應小心使用 ACE 抑制劑。

**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狂暴性肝壞死及(有時)死亡。此症候群的機制仍然未知。接受 ACE 抑制劑治療的病人，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】)。

**高血鉀症**

於某些以 ACE 抑制劑包括本藥治療的病人曾經觀察到血鉀升高。有發展為高血鉀症危險性的因素包括腎功能不全、腎功能惡化、年齡(>70 歲)、糖尿病、併發事件尤其是脫水、急性心臟代償機能障礙、代謝性酸中毒、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；或者是正在使用其他與增加血鉀相關的藥物者(如 heparin、co-trimoxazole，已知為 trimethoprim/sulfamethoxazole、其他 ACE 抑制劑、ARB 乙醴水楊酸每日≥3 公克、COX-2 抑制劑、與非選擇性 NSAID、免疫抑制劑如 ciclosporin 或 tacrolimus、trimethoprim)。尤其腎功能受損的病人使用鉀離子補充劑、保鉀利尿劑、或含鉀的代鹽可能會導致血鉀濃度顯著上升。高血鉀症會造成嚴重、有時是致命的心律不整。若需併用前述製劑，應謹慎使用並定期監測血鉀濃度。（請參考【藥物交互作用與其他交互作用】）

**Indapamide 有關之注意事項**

**鹽類及水分之平衡**

**鈉離子濃度**

治療前應檢測血液鈉離子濃度，然後定期檢測。鈉離子濃度下降初期可能無症狀，因此必需定期檢測，老年人與肝硬化病人更需要經常檢測(請參考【不良反應】及【藥物過量】)。以利尿劑治療可能造成低血鈉症，有時發生嚴重後果。低血鈉伴隨低血容量可能是脫水或姿勢性低血壓的原因。同時發生氯離子流失可能導致次發性補償代謝性鹼中毒；此作用之發生率與程度是輕微的。

**鉀離子濃度**

Thiazide 類利尿劑及 thiazide 類似的利尿劑會引起鉀離子流失，造成低血鉀症的危險，不論是否服用多項藥物，危險性族群如老年人與營養不良者、水腫與腹水之肝硬化病人、冠狀疾病與心衰竭病人應避免鉀離子濃度降低(<3.4 mmol/l)，這些病人低血鉀症會增加強心配醣體藥物的心臟毒性與心律不整的危險性。

不論是遺傳性或自發性，QT 間隔較長的病人也有危險性，如同心搏緩慢，低血鉀症是引發嚴重性心律不整的因素，尤其是 torsades de pointes，可能有生命危險。

這些情況更需要經常檢測血液鉀離子濃度，治療後第一週應首次檢測血漿中鉀離子濃度，如果鉀離子濃度下降則必須校正。

**鈣離子濃度**

Thiazide 類利尿劑及與 thiazide 類似的利尿劑可能減少鈣離子由尿液排除，因而造成血漿中鈣離子濃度輕微短暫上升，鈣離子濃度明顯上升可能與未診斷出的副甲狀腺功能亢進有關，檢查副甲狀腺功能前應停止用藥。

**血糖**

糖尿病病人必須檢測血糖，尤其是當鉀離子濃度較低時。

**尿酸**

尿酸高的病人更容易造成痛風。

**腎臟功能與利尿劑**

當腎臟功能正常或輕微損傷時(肌氨酸酐濃度不超過 25 mg/l，即成年人為 220 μmol/l)，thiazide 類利尿劑及與 thiazide 類似的利尿劑才有完全效用。

老年人需考慮年齡、體重及性別來計算血漿肌氨酸酐濃度值，依據 Cockroft 公式：

Clcr=(140-年齡)×體重：0.814×血漿肌氨酸酐濃度值

其中年齡以歲數，體重以 kg，血漿肌氨酸酐濃度值以 micromol/l 表示。

此公式適用於男性老年人，女性是此結果乘上 0.85。

治療初期因利尿劑造成水分與鈉離子喪失，低容積會減少腎小球過濾速率，可能增加血液中尿素與肌氨酸酐的濃度，當腎臟功能正常時不受影響，但已有腎功能不全時會加重病情。

**運動員**

運動員必須注意此藥物之主成分可能使禁藥檢查(doping test)呈現陽性反應。

**急性近視與續發性閉角型青光眼**

Sulfonamide 或其衍生物等藥物可能導致特殊反應造成短暫的近視與急性閉角型青光眼。未治療之急性閉角型青光眼可能造成永久視力缺損。首要的治療是儘快停藥。如果仍然無法控制眼壓，必須考慮即時醫療或手術。發生急性閉角型青光眼的危險因子可能包含對於 sulfonamide 或 penicillin 過敏的病史。

【藥物交互作用及其他交互作用】依文獻記載

本品有關之交互作用

**不建議與下列藥物併用**

+鋰

鋰鹽與 ACE 抑制劑併用時曾經報告有可回復性血鋰濃度上升及毒性。不建議本藥與鋰鹽併用。但是若併用是必需的，應謹慎監測血鋰濃度(請參考【警語及使用之注意事項】)。

**與下列藥物併用時須特別小心**

+Baclofen

加強降血壓效果。

應監測血壓，必要時依降血壓效果調整劑量。

+非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)（包括每日阿斯匹靈≥3 公克）

某些病人併用 ACE 抑制劑與 NSAIDs(如消炎劑量的乙醴水楊酸、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危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。

**與下列藥物併用時需小心**

+類似 imipramine 之抗抑鬱藥(三環抗抑鬱藥)，抗精神病藥物(neuroleptics)：

加強降血壓效果且增加姿勢性低血壓的危險性(相加作用)。

**Perindopril 有關之交互作用**

臨床試驗資料顯示，相較於只使用一種 RAAS 系統的藥品，RAAS 系統的雙重阻斷(併用 ACE 抑制劑、ARB 或 Aliskiren)可能較常出現低血壓、高血鉀症及腎功能惡化(包括急性腎衰竭)等不良反應(請參考【禁忌】、【警語及使用之注意事項】與【藥效性質】)

**可能誘發高血鉀症的藥品**

某些藥品或某一類藥品可能增加高血鉀症的發生：aliskiren、鉀鹽、保鉀利尿劑、ACE 抑制劑、血管收縮素 II 接受器拮抗劑、非類固醇抗發炎藥(NSAIDs)、heparins、免疫抑制劑如 ciclosporin 或 tacrolimus、trimethoprim。併用這些藥會增加高血鉀症的風險。

不可併用者（請參考【禁忌】）

+Aliskiren：對於糖尿病或腎功能不全的病人，高血鉀症的風險、腎功能惡化、心血管罹病及死亡率可能增加。

+體外治療：

體外治療導致血液與帶負電的表面接觸，例如洗腎或血液透析(hemofiltration)使用某些高迴流透析膜(例如 polyacrylonitril 透析膜)、低密度脂蛋白淨化法使用 dextran sulphate，可能增加嚴重類過敏反應的風險（請參考【禁忌】）。如果這樣的療法是必要的，應考慮使用不同型式的透析膜或使用不同類別的降壓劑。

**+Sacubitril/valsartan**

禁止併用 Perindopril 與 sacubitril/valsartan，因為對於 neprilysin(NEP)與 ACE 共同抑制作用可能增加

血管性水腫的風險。Sacubitril/valsartan 需於最後一次服用 perindopril 至少 36 小時後才能開始使用。

Perindopril 需於最後一次服用 sacubitril/valsartan 至少 36 小時後才能開始使用。（請參考【禁忌】及【警語及使用之注意事項】）

**不建議與下列藥物併用**

**+Aliskiren：**

對於糖尿病或腎功能不全以外的病人，高血鉀症的風險、腎功能惡化、心血管罹病及死亡率可能增加（請參考【警語及使用之注意事項】）。

**+併用 ACE 抑制劑與血管收縮素 II 接受器阻斷劑:**

於文獻中曾經報告過，確診為動脈粥狀硬化、心衰竭、或糖尿病人併有末端器官損傷者，併用 ACE 抑制劑與血管收縮素接受器阻斷劑比只使用一種 RAAS 系統的藥品可能較常出現低血壓、暈厥、高血鉀症及腎功能惡化(包括急性腎衰竭)。雙重阻斷療法(併用 ACE 抑制劑與血管收縮素接受器阻斷劑)應限用於個別病例，並密切監測其腎功能、鉀離子濃度與血壓。

**+Estramustine：**

可能有不良反應增加的風險，如血管神經性水腫。

**+Co-trimoxazole(trimethoprim/sulfamethoxazole)：**

併用 co-trimoxazole(trimethoprim/sulfamethoxazole)的病人，可能增加高血鉀症的風險。（請參考【警語及使用之注意事項】）

**+保鉀型利尿劑(例如 triamterene、amiloride 等)，鉀(鹽)**

尤其是併存腎功能不全的病人(附加的高血鉀作用)，有高血鉀症的風險（可能致命）。

不建議本藥與前述藥物併用（請參考【警語及使用之注意事項】）。若必須併用前述藥物，則應謹慎使用並經常監測血鉀濃度。關於心衰竭病人使用 spironolactone，請參考以下(與下列藥物併用時須特別小心)段落。

**與下列藥物併用時須特別小心**

**+抗糖尿病製劑(胰島素、口服降血糖製劑)**

流行病學研究顯示，併用 ACE 抑制劑與抗糖尿病藥物(胰島素、口服降血糖製劑)可能增加降血糖效果而有低血糖的風險。此現象較常出現於併用治療的起初幾週以及腎功能不全的病人。

**+非保鉀型利尿劑**

正使用利尿劑的病人，特別是有血容積及/或鹽分流失者，在開始併用 ACE 抑制劑治療後可能會出現血壓過低的現象。在以本藥開始治療前，先停用利尿劑、增加血容積或鹽分攝取，或先以低劑量之 perindopril 開始治療再逐漸增加劑量，可以減少低血壓發生的可能性。

對於動脈性高血壓病人，如果利尿劑治療可能已經造成鹽分/血容積流失，則應於開始用 ACE 抑制劑治療前先停用利尿劑，之後再使用非保鉀型利尿劑；或是以低而漸進的劑量開始以 ACE 抑制劑治療。

對於以利尿劑治療的鬱血性心衰竭病人，可能的話應先降低該併用的非保鉀型利尿劑劑量後，以低劑量 ACE 抑制劑開始治療。

對於所有的病人，開始以 ACE 抑制劑治療的起初幾週應監測腎功能(creatinine 濃度)。

**+保鉀型利尿劑(eplerenone、spironolactone)：**

每天使用 12.5mg~50mg 之 eplerenone 或 spironolactone 併用低劑量 ACE 抑制劑的病人：

對於紐約心臟學會(NYHA)分級 II-IV 級心衰竭、射出分率<40%、且以 ACE 抑制劑和環利尿劑治療的病人，若未注意此併用藥物之處方建議，可能有高血鉀症(可能致命)風險。

開始併用藥物治療前，應先確定無高血鉀症及腎功能不全。

建議開始治療後第一個月內密切監測，一週檢測一次血鉀濃度與血中 creatinine 濃度，其後則每個月測一次。

**+Racecadotril**

已知使用 ACE 抑制劑(如 perindopril)可能發生血管性水腫，與 racecadotril(急性腹瀉用藥)併用時可能會增加該風險。

**+mTOR 抑制劑(如 sirolimus、everolimus、temsirolimus)**

病人併用 mTOR 抑制劑療法時，可能會增加血管性水腫的風險(請參考【警語及使用之注意事項】)。

**與下列藥物併用時需小心**

**+抗高血壓製劑及血管擴張劑**

與這些藥物併用可能會增加 perindopril 降低血壓的效果。與 nitroglycerin 及其他 nitrates 或其他血管擴張劑併用可能會進一步降低血壓。

**+Allopurinol**，細胞抑制劑或免疫抑制劑，皮質類固醇(全身性投與)或 procainamide：

與 ACE 抑制劑併用時會導致白血球減少症之危險性升高(請參考【警語及使用之注意事項】)。

**+麻醉劑：**

ACE 抑制劑會加強某些麻醉劑的降血壓效果(請參考【警語及使用之注意事項】)。

**+Gliptines(linagliptine、saxagliptine、sitagliptine、vildagliptine)：**

由於二肽基肽酶-IV(DPP-IV)因 gliptine 而降低活性，對於併用 ACE 抑制劑的病人可能增加血管性水腫的風險。

**+擬交感神經作用劑(Sympathomimetics)**

擬交感神經作用劑可能會降低 ACE 抑制劑抗高血壓的效果。

**+金：**對於正使用可注射的金(Sodium aurothiomalate)治療的病人，併用 ACE 抑制劑包括 perindopril，曾報告有罕見的亞硝酸鹽反應(症狀包括臉潮紅、噁心、嘔吐、和低血壓)。

**Indapamide 有關之交互作用**

**不建議與下列藥物併用**

**+Sultopride：**增加心室性心律不整的危險性，尤其是 torsades de pointes(低血鉀可能促使此不良反應發生)(請參考【警語及使用之注意事項】)。

**+使 QT 間隔延長或引起 torsades de pointes 之非抗心律不整藥(astemizole、bepriidil、erythromycin 靜脈注射劑、halofantrine、pentamidine、sultopride、terfenadine、vincamine)**

Torsades de pointes(與心搏緩慢及 QT 隔間延長一樣，低鉀離子濃度亦是造成 torsades de pointes 之危險因素)。

如果鉀離子濃度低時應使用不會造成 torsades de pointes 副作用之藥物。

**與下列藥物併用時必須特別小心**

**+引起 torsades de pointes 之藥物：**由於有低血鉀症的危險性，indapamide 與可能引起 torsades de points 的藥物像是 IA 級抗心律不整藥物(quinidine、hydroquinidine、disopyramide)；第III級抗心律不整藥物(amiodarone、dofetilide、bretylium、sotalol)；某些抗精神病藥物(chlorpromazine、cyamemazine、levomepromazine、thioridazine、trifluoperazine)、benzamide (amisulpride、sulpride、sultopride、tiapride)、butyrophenones (droperidol、haloperidol)、其他抗精神病藥物(pimozide)；其他藥物像是 bepridil、cisapride、diphemanil、erythromycin 靜脈注射劑、halofantrine、mizolastine、moxifloxacin、pentamidine、sparfloxacin、vincamine 靜脈注射劑、methadone、astemizole、terfenadine 等併用時須小心。避免低血鉀症，必要時應矯正；監測 QT 間隔。

**+降血鉀之藥物：**amphotericin B(靜脈注射)、glucocorticoids 以及 mineralocorticoids(全身性投與)、tetracosactide，刺激性瀉劑可能增加低血鉀症之危險性(相加作用)。

監測鉀離子濃度，必要時應與校正，如以毛地黃治療必須特別小心，不可使用刺激性瀉劑。

**+毛地黃製劑：**

鉀離子濃度低時會增強毛地黃的毒性，故應監測鉀離子濃度及 ECG，必要時重新考慮治療方法。

**+Allopurinol**

併用 Indapamide 可能會增加對 Allopurinol 發生過敏的風險。

**與下列藥物併用時必須小心**

**+保鉀型利尿劑(amiloride、spironolactone、triamterene)：**

雖然合理的併用對於某些病人是有用的，但然可能發生低血鉀或高血鉀症(尤其是腎衰竭或糖尿病病人)。應監測鉀離子濃度及心電圖，必要時應審視治療方法。

**+Metformin**

因腎臟功能不全使 Metformin 產生乳酸性酸中毒，此可能與利尿劑，尤其是環狀利尿劑有關。

男性當肌氨酸酐濃度超過 1.5 μg/dL (135 micromol/l)，女性超過 1.2 μg/dL (110 micromol /l)時不要使用

metformin。

+碘顯影劑：

若利尿劑引起脫水，則會增加急性腎功能不全之危險性，尤其是使用高劑量之碘顯影劑時，投與碘化物前應補充水分。

+鈣(鹽)

因鈣由尿液排除減少，因而有鈣離子濃度升高的危險性。

+Ciclosporin、Tacrolimus

即使 ciclosporin 之血中濃度不變，鹽類與水分並不缺乏，也有肌酐酸酐濃度升高的危險性。

+Corticosteroids、tetracosactide(全身性投與)：

減少降血壓效果(因 corticosteroid 造成鹽與水分滯留)。

【生育力、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，於懷孕第一期不應使用本藥。懷孕第二期及第三期禁用本藥。

授乳期間禁用本藥。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【警語及使用之注意事項】)。於懷孕第二期及第三期禁用 ACE 抑制劑(請參考【禁忌】及【警語及使用之注意事項】)。

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絕對有必要持續 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。

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兒毒性(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，若發生使用 ACE 抑制劑的情況，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【警語及使用之注意事項】)。

與 indapamide 相關：

目前尚無關於懷孕婦女使用 Indapamide 的資料或資料有限(少於 300 筆懷孕結果)。懷孕第三期長期使用 thiazide 類利尿劑可能使母體血漿容積與子宮胎盤血流減少，而導致胎兒與胎盤缺血及生長遲緩。

關於生殖毒性，動物試驗結果並未有直接或間接傷害(請參考【臨床前安全性資料】)

作為預防措施，懷孕期間最好避免使用 Indapamide。

授乳

授乳期間禁用本品。

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。

與 Indapamide 有關

關於 Indapamide/代謝物分泌到乳汁的資料仍不足夠。可能發生對於 sulfonamides 衍生藥物之過敏反應、低血鉀症及核黃疸(nuclear icterus)。無法排除對於新生兒/嬰兒的風險。

Indapamide 很類似 thiazide 類利尿劑，該類利尿劑與授乳時減少或抑制乳汁分泌相關。

於授乳期間不應使用 Indapamide。

生育力

與 Perindopril 及 Indapamide 有關

生殖毒性試驗顯示對於雌性與雄性大鼠的生育力沒有影響(請參考【臨床試驗前的安全性資料】)。

【對開車及機器操作的影响】依據文獻記載

與 perindopril，indapamide 及本品有關

兩種主成分及本品都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】依據文獻記載

a. 安全性摘要

投與 perindopril 時會抑制腎素-血管緊縮素-腎上腺皮質醛固酮系統，並且減少 indapamide 所造成的鉀離子流失。

有 4%服用本品之病人曾發生低鉀血症(鉀濃度<3.4 mmol/l)。

觀察到最常見的不良反應如下：

-使用 Perindopril：頭暈、頭痛、感覺異常、味覺障礙、視覺損害、眩暈、耳鳴、低血壓、咳嗽、呼吸困難、腹痛、便秘、消化不良、腹瀉、噁心、嘔吐、搔癢、皮疹、肌肉痙攣與無力衰弱。

-使用 Indapamide：過敏(主要是皮膚的反應)，發生於易過敏或氣喘與斑丘疹的病人。

b. 不良反應列表

於使用本藥治療時曾觀察到以下不良反應並以下列頻率序列出：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(依現有資料無法評估)。

MedDRA 器官系統分類	不良反應	頻率	
		Perindopril	Indapamide
感染及寄生蟲感染	鼻炎	極罕見	—
血液及淋巴系統的異常	嗜伊紅血球增多	少見*	—
	顆粒性白血球缺乏症(參考【警語及使用之注意事項】)	極罕見	極罕見
	惡性貧血	—	極罕見
	全血球減少症	極罕見	—
	白血球減少症	極罕見	極罕見
	嗜中性白血球減少症(參考【警語及使用之注意事項】)	極罕見	—
	溶血性貧血	極罕見	極罕見
	血小板減少症(參考【警語及使用之注意事項】)	極罕見	極罕見
免疫系統的異常	過敏(主要是皮膚的反應，發生於易過敏或氣喘的病人)	—	常見
代謝及營養方面的異常	低血糖(參考【警語及使用之注意事項】及【藥品交互作用與其他交互作用】)	少見*	—
	高血鉀，停藥時可恢復(參考【警語及使用之注意事項】)	少見*	—
	低血鈉(參考【警語及使用之注意事項】)	少見*	未知
	高血鈣	—	極罕見
	鉀離子流失與低血鉀，於特定高危險群特別嚴重(參考【警語及使用之注意事項】)	—	未知
精神方面異常	情緒改變	少見	—
	睡眠障礙	少見	—
	困惑	極罕見	—
神經系統的異常	頭暈	常見	—
	頭痛	常見	罕見
	感覺異常	常見	罕見
	味覺異常	常見	—

	嗜睡	少見*	—
	暈厥	少見*	未知
	中風，於高危險性病人中可能續發於過度低血壓(參考【警語及使用之注意事項】)	極罕見	—
	若肝功能不全則可能產生肝因性腦病變(參考【禁忌】及【警語及使用之注意事項】)	—	未知
眼的異常	視力受損	常見	未知
	近視(參考【警語及使用之注意事項】)	—	未知
	視力模糊	—	未知
耳及迷路的異常	眩暈	常見	罕見
	耳鳴	常見	—
心臟的異常	心悸	少見*	—
	心悸過速	少見*	—
	心絞痛(參考【警語及使用之注意事項】)	極罕見	—
	心律不整(包含心跳過慢、心室性脈、心房纖維顫動)	極罕見	極罕見
	心肌梗塞，於高危險群病人中可能續發於過度低血壓(參考【警語及使用之注意事項】)	極罕見	—
	Torsade de pointes(可能致命)(參考【禁忌】及【警語及使用之注意事項】)	—	未知
血管的異常	低血壓(以及與低血壓相關的作用)(參考【警語及使用之注意事項】)	常見	極罕見
	血管炎	少見*	—
呼吸道、胸部及縱隔的異常	咳嗽(參考【警語及使用之注意事項】)	常見	—
	呼吸困難	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	腹痛	常見	—
	便秘	常見	罕見
	腹瀉	常見	—
	消化不良	常見	—
	噁心	常見	罕見
	嘔吐	常見	少見
	口乾	少見	罕見
	胰臟炎	極罕見	極罕見
	肝膽系統的異常	肝炎(參考【警語及使用之注意事項】)	極罕見
肝功能不正常		—	極罕見
皮膚及皮下組織的異常	搔癢	常見	—
	皮疹	常見	—
	斑丘疹	—	常見
	蕁麻疹(參考【警語及使用之注意事項】)	少見	極罕見
	血管性水腫(參考【警語及使用之注意事項】)	少見	極罕見
	紫斑	—	少見
	多汗	少見	—
	光過敏反應	少見*	未知
	類天疱瘡	少見*	—
	牛皮癬惡化	罕見*	—
	多型性紅斑	極罕見	—
	毒性表皮壞死症	—	極罕見
	Stevens Johnson 症候群	—	極罕見
	肌肉骨骼與結締組織的異常	肌肉痙攣	常見
急性散佈性紅斑性狼瘡可能惡化		—	未知
關節痛		少見*	—
肌肉痛		少見*	—
腎及泌尿系統的異常	腎功能不全	少見	—
	急性腎衰竭	極罕見	極罕見
生殖系統與乳房的異常	勃起障礙	少見	—
全身性障礙及投藥部位的狀況	無力衰弱	常見	—
	胸痛	少見*	—
	不適	少見*	—
	週邊水腫	少見*	—
	發燒	少見*	—
	疲倦	—	罕見
	調查研究	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	未知
血紅素減少、血球容積比減少(參考【警語及使用之注意事項】)		極罕見	—
血糖增加		—	未知
血中尿酸增加		—	未知
心電圖 QT 間隔延長(參考【警語及使用之注意事項】及【藥品交互作用與其他交互作用】)		—	未知
損傷、中毒、和因醫療處置造成的併發症	跌倒	少見*	—

\*自發性通報的不良反應於臨床試驗中估算的發生頻率

使用其他 ACE 抑制劑曾通報過抗利尿素分泌不常症候群(SIADH)的案例。

SIADH 是很罕見的，但為與 ACE 抑制劑療法包含 Perindopril 相關可能發生的併發症。

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。健康照護者應通報疑似不良反應。

【請通知：健喬信元醫藥生技股份有限公司(02-8797-7100)及全國藥物不良反應通報系統(adr.fda.gov.tw)】

【藥物過量】依據文獻記載

症狀

藥物過量時最可能的副作用是低血壓、臨床上可能有噁心、嘔吐、痙攣、暈眩、嗜睡、精神困惑，少尿可能變成無尿(因低容積)，可能產生鹽類與水分異常(低鈉、低鉀)。

處理

最初的處理方法是在醫院洗胃及口服活性炭使藥物快速排除，然後使體液與電解質恢復平衡，直到病人恢復正常為止。

若發生明顯低血壓時讓病人仰臥，頭部放低，必要時可由靜脈輸注等滲壓之生理食鹽水，或以其它方法擴充體液容積。

Perindoprilate 是 Perindopril 之有效成分，可被透析洗出。

