

舒脈康膜衣錠

Sevikar[®] film coated tablets

本藥須由醫師處方使用

舒脈康膜衣錠	核准字號
5/20毫克	衛署藥輸字第024929號
5/40毫克	衛部藥輸字第026520號
10/40毫克	衛部藥輸字第026521號

藥品名稱

舒脈康膜衣錠5/20毫克

舒脈康膜衣錠5/40毫克

舒脈康膜衣錠10/40毫克

Sevikar (amlodipine與olmesartan medoxomil)錠劑

警語：胎兒毒性

若發現懷孕，應立即停用Sevikar，服用直接作用於腎素-血管收縮素系統(RAS)的藥物，可能傷害發育中胎兒甚至造成死亡。〔參見警語及注意事項(5.1、8.1)〕。

1 適應症與用途

治療高血壓，此複方藥品不適合用於起始治療。

2 劑量與用法

本品適用於以amlodipine或olmesartan medoxomil單方無法獲得血壓有效控制的病人。Sevikar通常的起始劑量為5/20 mg，每天一次。治療2週後，可根據需要將劑量增加為每天一次10/40 mg一錠之最高劑量，以控制血壓〔參見臨床試驗(13.1)〕。

使用2週後可增加劑量(舒脈康膜衣錠5/40毫克及舒脈康膜衣錠10/40毫克)。Sevikar的最高建議劑量是10/40 mg。

替代治療

Sevikar可以取代其個別的成分。

取代個別成分時，若血壓控制仍不理想，可提高其中一種或兩種成分的劑量。

3 劑型與含量

Sevikar錠劑的劑型為口服用藥，含量組合分為：

	5/20	5/40	10/40
amlodipine 相當於(mg)	5	5	10
olmesartan medoxomil (mg)	20	40	40

4 禁忌症

合併使用Sevikar及含aliskiren成分藥品於糖尿病病人或腎功能不全病人(GFR<60ml/min/1.73 m²) (參見藥物交互作用7.2)。

5 警語及注意事項

5.1 胎兒毒性

對懷孕女性投予Sevikar可能會對胎兒造成傷害。在懷孕第2和第3期時，使用腎素-血管收縮素系統的藥物會使胎兒腎功能降低及增加胎兒和新生兒罹癌率與死亡。藥物造成的羊水過少則與胎兒肺部發育不良及胎兒四肢攣縮有關。潛在的新生兒副作用包括顱骨發育不全、無尿症、低血壓、腎臟衰竭及死亡。

一旦病人確定懷孕，需立即讓病人停用Sevikar。

5.2 體液不足或鹽分不足病人發生低血壓

Olmesartan medoxomil：腎素-血管收縮素系統已活化的病人，例如體液不足及/或鹽分不足型病人(例如接受高劑量利尿劑治療者)，開始接受olmesartan medoxomil治療後，可能發生有症狀的低血壓。這些病人應在密切醫療監督下開始接受Sevikar治療，若發生低血壓，應保持仰臥姿勢，必要時以靜脈輸液給予生理食鹽水。暫時性低血壓反應並非繼續治療的禁忌症，通常於血壓穩定後即可繼續治療。

Amlodipine：可能會發生症狀性低血壓，尤其是重度主動脈狹窄的病人。

由於症狀是逐漸出現，因此極少發生急性低血壓。

5.3 增加心絞痛或心肌梗塞的發生

Amlodipine：病人(尤其是重度阻塞性冠狀動脈疾病病人)開始接受鈣離子通道阻斷劑治療或提高劑量後，心絞痛或急性心肌梗塞發生的頻率、持續時間或嚴重性可能升高。這種效應的機制目前尚未確定。

5.4 腎功能不全

Olmesartan medoxomil：接受olmesartan medoxomil治療的易感受性病人，由於腎素-血管收縮素-醛固酮系統不活化，可能出現腎功能變化。對於腎功能可能受腎素-血管收縮素-醛固酮系統活性影響的病人(如重度鬱血性心臟衰竭病人)，使用血管收縮素轉換酶抑制劑和血管收縮素受體拮抗劑治療，可能造成少尿或進行性氮血症，及(罕見)急性腎衰竭及/或死亡。由於Sevikar含有olmesartan medoxomil成分，因此病人服用Sevikar也可能出現類似反應〔參見藥物交互作用(7.2)及臨床藥理學(11)〕。

在針對單側或雙側腎動脈狹窄病人所進行的ACE抑制劑試驗中，曾有病人發生血清肌酸酐或血尿素氮(BUN)上升的情況。目前並無試驗研究單側或雙側腎動脈狹窄病人長期使用olmesartan medoxomil的影響，但由於Sevikar含有olmesartan medoxomil成分，因此預期會產生類似的影響。

5.5 肝功能不全病人

Amlodipine：肝功能不全病人會降低低血壓的清除率。對於肝功能不全病人，建議是以2.5 mg開始使用amlodipine或增加amlodipine。Sevikar最低劑量為5/20 mg；因此，不建議肝功能不全的人使用Sevikar進行起始治療〔參見特定族群使用(8.6)〕。

由於amlodipine主要經由肝臟代謝，而重度肝功能不全病人的血漿清除半衰期(t_{1/2})為56小時，因此對這類病人使用時應緩慢調整劑量。

5.6 Sprue-like Enteropathy (慢性腹瀉型腸病)

Olmesartan medoxomil：有報告顯示在使用olmesartan數月至數年的病人身上，曾發生嚴重的慢性腹瀉伴隨體重明顯減輕，且通常可在病人的腸組織切片上發現絨毛萎縮的現象。如果病人在接受olmesartan治療期間發生這些症狀，應考量是否存在其他病因。若無其他可能會導致這些症狀的原因，應考慮停用Sevikar。

5.7 電解質不平衡

Olmesartan medoxomil：Sevikar含有olmesartan，olmesartan是一種抑制腎素-血管收縮素系統(RAS)的藥物。抑制RAS的藥物可引起高血鉀症。應定期監測血清電解質。

5.8 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，合併使用血管昇壓素轉化酶抑制劑(ACEIs)、血管昇壓素接受器阻斷劑(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。故不建議合併使用血管昇壓素轉化酶抑制劑(ACEIs)、血管昇壓素接受器阻斷劑(ARBs)或含aliskiren成分藥品來雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統(RAAS)，若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測病人的腎功能、電解質及血壓。

血管昇壓素轉化酶抑制劑(ACEIs)及血管昇壓素接受器阻斷劑(ARBs)不應合併使用於糖尿病腎病變病人。

6 不良反應

6.1 臨床試驗經驗

由於各臨床試驗的背景差異極大，試驗得出的某藥物不良反應發生率，不能直接和試驗中另一種藥物不良反應發生率相比較，而且也不一定反映實際情況。

Sevikar

以下資料顯示有超過1600人曾使用Sevikar，其中1000人以上使用該藥物至少6個月，700人以上接觸1年。一項安慰劑對照試驗曾研究Sevikar (參見臨床試驗14.1)。試驗族群平均年齡54歲，約55%為男性，71%為白種人，25%是黑人。病人接受的劑量範圍由5/20 mg到10/40 mg，每天口服一次。

使用Sevikar治療的不良反應整體發生率，相當於同劑量Sevikar個別成分及安慰劑的不良反應發生率。所回報的不良反應一般均為輕度，很少導致停止治療(Sevikar組2.6%，安慰劑組6.8%)。

水腫

水腫是amlodipine的已知副作用，具劑量相關性，但並非olmesartan medoxomil的副作用。

在8週的隨機、雙盲治療期間，扣除安慰劑組後，以10 mg的amlodipine單方治療的水腫發生率最高。若將20 mg或40 mg的olmesartan medoxomil與10 mg的amlodipine併用，發生率便顯著降低。

雙盲治療期間扣除安慰劑組的水腫發生率

	Olmesartan Medoxomil			
	安慰劑	20 mg	40 mg	
Amlodipine	安慰劑	-*	(-2.4%)	6.2%
	5 mg	0.7%	5.7%	6.2%
	10 mg	24.5%	13.3%	11.2%

*12.3%=實際安慰劑發生率

在所有治療組之間，一般而言女性的水腫發生率高於男性，與先前的amlodipine試驗觀察結果相同。

與接受任一成分的病人相較，以Sevikar治療的病人，其血紅素及血球容積會大幅度降低。

雙盲期發生率較低的不良反應，在Sevikar治療組的發生比率相當於或高於安慰劑組。這類副作用包括低血壓、姿勢性低血壓、皮疹、搔癢、心悸、頻尿和夜尿。

為期44週的amlodipine合併olmesartan medoxomil開放標示複方治療所顯示的不良反應數據，與8週雙盲、安慰劑對照的數據相似。

Amlodipine

美國和其他國家的臨床試驗已針對超過11,000名病人評估olmesartan的安全性。接受amlodipine治療期間回報的不良反應大多為輕度或中度。多項對照臨床試驗直接比較最高劑量達10 mg的amlodipine (N=1730) 與安慰劑(N=1250)，發現amlodipine治療組只有約1.5%的病人因不良反應而停用amlodipine，而安慰劑組則約為1%。最常見的副作用是頭痛和水腫。劑量相關的副作用發生率(%)如下：

副作用	安慰劑 N=520	2.5 mg N=275	5.0 mg N=296	10.0 mg N=268
		水腫	0.6	1.8
頭暈	1.5	1.1	3.4	3.4
潮紅	0.0	0.7	1.4	2.6
心悸	0.6	0.7	1.4	4.5

就數種似乎與藥物和劑量相關的不良反應而言，女性使用amlodipine的治療所產生的不良反應發生率大於男性，如下表所示：

副作用	安慰劑		Amlodipine	
	男性=% (N=914)	女性=% (N=336)	男性=% (N=1218)	女性=% (N=516)
水腫	1.4	3.1	5.6	14.2
潮紅	0.3	0.9	1.5	4.5
心悸	0.9	0.9	1.4	3.3
嗜睡	0.8	0.3	1.3	1.6

Olmesartan medoxomil

目前已針對3825位以上的病人/受試者評估Olmesartan medoxomil的安全性，包括對照試驗中超過3275位接受高血壓治療的病人。其中約900人接受治療至少6個月，超過525人至少1年。使用olmesartan medoxomil治療的耐受性良好，不良事件發生率與安慰劑相似，且通常為輕度、暫時性的，與olmesartan medoxomil的劑量無關。

不良事件的整體發生頻率與劑量無關。根據性別、年齡和種族的分析結果顯示，olmesartan medoxomil治療組和安慰劑組之間並無差異。在所有針對高血壓病人進行的試驗中，因不良反應退出的比率在olmesartan medoxomil治療組為2.4% (79/3278)，對照組則為2.7% (32/1179)。

在安慰劑對照試驗中，olmesartan medoxomil治療組中唯一發生於1%以上的病人，且發生率高於安慰劑組的不良事件是頭暈(3%比1%)。

6.2 上市後經驗

Sevikar個別成分通過核准後，使用時曾發現以下不良反應。由於這些反應均由病人自發性回報，且病人族群大小不確定，因此不一定能夠有效估算發生率，或確立與不良反應與藥物間的因果關係。

Amlodipine：上市後曾有少數人回報發生男性乳房發育，但因果關係無法確定。在上市後經驗中，曾有病人回報使用amlodipine伴隨發生黃疸和肝臟酵素升高(大多伴隨膽汁鬱積或肝炎)，某些病例嚴重到需要住院。

上市後報告也發現雜體外疾病與amlodipine可能有關聯。

Olmesartan medoxomil：上市後經驗中曾報告發生以下不良反應：

全身性：衰弱、血管性水腫、過敏反應、木梳水腫

胃腸：嘔吐、腹瀉、慢性腹瀉型腸病(Sprue-like Enteropathy) [參見警語及注意事項(5.6)]

代謝與營養失衡：高血鉀症

肌肉骨骼：橫紋肌溶解

泌尿生殖系統：急性腎衰竭、血中肌酸酐濃度增加

皮膚與四肢：圓禿、搔癢、蕁麻疹

從一項對照試驗及一項流行病學研究得到的數據顯示，高劑量的olmesartan可能會增加糖尿病病人的心血管(cardiovascular, CV)風險，但整體數據尚未有定論。在隨機、安慰劑對照雙盲設計的ROADMAP試驗(Randomized Olmesartan And Diabetes MicroAlbuminuria Prevention trial, n=4447)中，針對罹患第二型糖尿病、尿中白蛋白正常、至少有額外一項心血管疾病風險因子的病人，給予每天40 mg的olmesartan或安慰劑。試驗結果符合主要療效指標，延遲微白蛋白尿症的發病時間，但olmesartan對於腎絲球過濾率(GFR)的下降沒有正面影響。使用olmesartan組的心血管死亡率(經判定為心臟性猝死、致命性心肌梗塞、致命性中風、血管再造致死)高於安慰劑組(olmesartan組為15人，對照組為3人，危險比(HR)為4.9，95%信賴區間[CI] 1.4, 17)，但olmesartan組發生非致命性心肌梗塞的風險則較安慰劑組低(HR 0.64，95% CI 0.35, 1.18)。

流行病學研究包括65歲以上的病人，整體暴露量為300,000病人年。次族群分析結果發現，接受高劑量olmesartan (40 mg/天)治療6個月以上的糖尿病病人，相較於服用其他血管收縮素受體阻斷劑的病人，其死亡風險似乎較為增加(HR 2.0，95% CI 1.1, 3.8)。然而，使用高劑量olmesartan的非糖尿病病人，相較於服用其他血管收縮素受體阻斷劑的病人，其死亡風險則較為降低(HR 0.46，95% CI 0.24, 0.86)。另外，使用低劑量olmesartan組或接受治療時間小於6個月的組別，結果未觀察到與使用其他血管收縮素阻斷劑之差異。

整體而言，這些數據增加了我們對於糖尿病病人使用高劑量olmesartan時，其心血管風險可能增加的顧慮。不過，對於心血管風險增加的發現仍有一些可信度方面的疑慮，特別是從前述流行病學研究觀察到有無關高劑量olmesartan交互非糖尿病病人的效益。

7 藥物交互作用

7.1 與Amlodipine的藥物交互作用

Simvastatin：Simvastatin與amlodipine併用會增加simvastatin的全身暴露量。使用amlodipine治療的病人，併用simvastatin的劑量上限為每日20 mg [參見臨床藥理學(11.3)]。

免疫抑制劑：當合併用藥時，Amlodipine可能會增加cyclosporine或tacrolimus的全身暴露量。建議經常監測血中cyclosporine和tacrolimus的血中濃度，並適時調整劑量[參見臨床藥理學(11.3)]。

CYP3A抑制劑：Amlodipine與CYP3A抑制劑(中效與強效)併用時，會導致amlodipine的全身暴露量增加，可能需要降低劑量。Amlodipine與CYP3A抑制劑併用時，應監測低血壓及水腫的症狀，以判斷是否需要調整劑量。

CYP3A誘導劑：尚無有關CYP3A誘導劑對amlodipine定量作用的資訊。Amlodipine與CYP3A誘導劑併用時，應密切監測血壓。

7.2 與Olmesartan Medoxomil的藥物交互作用

非類固醇抗發炎藥物包括第二型cyclooxygenase的選擇性抑制劑。

老年、體液缺乏(包括使用利尿劑治療)的病人，或腎功能不全的病人，併用非類固醇抗發炎藥物包括第二型cyclooxygenase的選擇性抑制劑及血管收縮素II拮抗劑包括olmesartan medoxomil可能導致腎功能惡化，包括可能的急性腎衰竭。這些反應通常是可逆的。同時服用olmesartan medoxomil和非類固醇抗發炎藥物的病人需定期監測腎功能。非類固醇抗發炎藥物含第二型cyclooxygenase的選擇性抑制劑，會降低血管收縮素II拮抗劑(包括olmesartan medoxomil)的降血壓效果。

腎素-血管昇壓素系統藥物(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)

臨床試驗數據顯示，相較於使用單一作用於腎素-血管昇壓素系統(RAAS)之藥品，合併使用血管昇壓素接受器阻斷劑(ARBs)、血管昇壓素轉化酶抑制劑(ACEIs)或含aliskiren成分藥品來雙重阻斷腎素-血管昇壓素系統(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。與單一使用腎素-血管昇壓素系統藥物相比，多數病人接受兩種腎素-血管昇壓素系統抑制劑的合併治療，並沒有得到額外的益處。一般而言，應避免合併使用腎素-血管昇壓素系統抑制劑。使用Sevikar和其他會影響腎素-血管昇壓素系統的藥物，需嚴密監測病人的血壓、腎功能及電解質濃度的情形。

不建議合併Sevikar與aliskiren於糖尿病病人(參見4 禁忌症)，避免併用Sevikar與aliskiren於腎功能不全的病人(腎絲球過濾率<60毫升/分)。

Colesevelam Hydrochloride

同時併用膽酸結合藥物colesevelam hydrochloride會減少olmesartan的全身暴露量，並降低olmesartan的最大血漿濃度。若使用olmesartan之後，經過至少四小時，再投予colesevelam hydrochloride，可減輕藥物之間的交互作用，故應考量於使用olmesartan後至少經過四小時，才投予colesevelam hydrochloride [參見臨床藥理學(11.3)]。

Lithium

當鋰鹽與血管昇壓素II受體阻斷劑(angiotensin II receptor antagonists)併用時(包括Sevikar)，曾發現血清中鋰鹽濃度及鋰鹽毒性的增加。當併用Sevikar與鋰鹽時，需監控病人血中鋰鹽的濃度。

8 特定族群使用

8.1 懷孕婦女

風險摘要

對懷孕女性投予Sevikar可能會對胎兒造成傷害。在懷孕第2和第3期時，使用腎素-血管收縮素系統的藥物會使胎兒腎功能降低及增加胎兒和新生兒罹癌率與死亡〔參見臨床考量〕。多數流行病學研究顯示，在懷孕第一期使用腎素-血管收縮素系統藥物治療高血壓所產生的胎兒異常，和使用其他種類的抗高血壓藥物並無分別。

發現懷孕時，立刻停用Sevikar。懷孕期間應考慮使用其他降血壓療法。

臨床考量

疾病相關母體及/或胚胎/胎兒風險

懷孕時發生高血壓會增加子癲前症、妊娠糖尿病、早產，以及生產併發症(如須進行剖腹產後出血)等母體風險。高血壓會增加子宮內生長限制與子宮內死亡等胎兒風險。應小心監測並正確管理有高血壓的懷孕女性。

胎兒/新生兒不良反應

Olmesartan medoxomil

懷孕女性於懷孕第2和第3期使用作用於腎素-血管收縮素系統藥物造成羊水過少，會引發下列狀況：胎兒腎臟功能下降導致無尿與腎衰竭、胎兒肺部發育不全、骨骼變形，包括頭骨發育不良、低血壓及死亡。

持續進行超音波檢測以評估羊膜內環境。視懷孕週數而定，進行適當的胎兒檢測。然而病人及醫師瞭解了，羊水過少情形可能在胎兒已遭受持續不可逆傷害後才出現。

密切觀察有子宮內暴露於olmesartan病史的嬰兒，是否出現低血壓、少尿症與高血鉀症。有子宮內暴露於olmesartan病史的新生兒若發生少尿症或低血壓，須採取相關措施維持適當血壓與腎臟灌注。可能必須進行交換輸血或透析以逆轉低血壓並支持腎臟功能[參見特定族群使用(8.4)]。

數據

動物數據

尚未進行併用olmesartan medoxomil與amlodipine的生殖試驗。但已進行單獨使用olmesartan medoxomil與amlodipine的試驗。

Olmesartan medoxomil：以最高1000 mg/kg/day口服劑量(以mg/m²為基準換算，相當於人體最高建議劑量[MRHD]的240倍)投予懷孕大鼠，或以最高1 mg/kg/day口服劑量投予懷孕兔子(以mg/m²為基準換算，相當於MRHD的一半；無法評估較高劑量對胎兒發育的影響，因為會導致死亡)未觀察到致畸胎作用。在大鼠中，劑量1.6 mg/kg/day時，幼鼠出生體重和體重增加幅度明顯下降，且在劑量8 mg/kg/day時，發育階段延遲(耳廓分層、長出下門牙、出現腹毛、睪丸下降及陰險分開等發育均延遲)，且與劑量相關的腎盂擴張發生率升高。大鼠未出現發育毒性的有效劑量是0.3 mg/kg/day，約為MRHD (即40 mg/day)的十分之一。

Amlodipine：懷孕大鼠和兔子在胚胎/胎兒主要器官生成期經口灌食最高劑量10 mg amlodipine/kg/day的amlodipine maleate (以mg/m²為基準換算，分別約為amlodipine人體最高建議劑量10 mg的10和20倍)，並無證據顯示有致畸胎性或其他胚胎/胎兒毒性。(上述計算假定病人體重為60公斤。然而，大鼠自交配前14天到整個交配期和妊娠期接受相當於10 mg amlodipine/kg/day劑量的amlodipine maleate，發現每窩仔胎數顯著減少(約50%)，且子宮內死亡數顯著增加(約5倍)。劑量10 mg的amlodipine maleate，會延長大鼠的妊娠期和生產時間。

8.2 哺乳

風險摘要

有關Sevikar是否會分泌至人類乳汁、對哺乳嬰兒影響或對乳汁分泌影響的資料有限。amlodipine會分泌至人類乳汁。Olmesartan會分泌至大鼠乳汁[參見數據]。由於藥物對授乳嬰兒具有潛在不良作用，應告知授乳女性接受Sevikar治療期間不建議哺乳。

數據

口服投予單劑5 mg/kg [14C] olmesartan medoxomil後，於泌乳大鼠的乳汁內觀察到olmesartan。

8.4 兒科病人

Sevikar對兒科病人的安全性和效果尚未確立。

8.5 老年病人

Sevikar雙盲臨床試驗的總受試人數中，有20% (384/1940)年滿65歲或以上，3% (62/1940)年滿75歲或以上。在年滿65歲與未滿65歲的受試者間，並未發現安全性或效果上的整體差異。

Amlodipine：在臨床報告事件中未發現老年和年輕病人在藥物反應上有所差異。一般而言，應謹慎決定老年病人的劑量，鑒於此族群病人較常發生肝、腎或心臟功能降低，及發生併發症或合併其他藥物治療，通常從劑量範圍下限開始服用。老年病人對amlodipine的清除率較低，導致AUC增加約40%到60%，因此起始劑量可能必須較低。

Olmesartan medoxomil：臨床試驗中，服用olmesartan medoxomil的高血壓病人總人數中，20%以上的病人年滿65歲或以上，而5%以上年滿75歲或以上。老年和年輕病人間並未發現效果或安全性上的整體差異。在其他臨床報告事件中也未發現老年和年輕病人在藥物反應上有差異，但無法排除部分老年人敏感性較高。

8.6 肝功能不全病人

目前並無試驗研究Sevikar對肝功能不全病人的影響，但已有資料顯示，amlodipine和olmesartan medoxomil在肝功能不全病人中濃度會中度增加。

重度肝功能不全病人的amlodipine建議起始劑量為2.5 mg，Sevikar無此劑量。

Amlodipine：Amlodipine主要經由肝臟代謝，而重度肝功能不全病人的血漿清除半衰期(t_{1/2})為56小時[參見警語及注意事項(5.5)]。

Olmesartan medoxomil：相較於相應對照組，觀察到中度肝功能不全病人olmesartan的AUC_{0-∞}和最大血漿濃度(C_{max})上升，且AUC增加60%。

8.7 腎功能不全病人

目前並無試驗研究Sevikar對腎功能不全病人的影響。

Amlodipine：腎功能不全並不會顯著影響amlodipine的

藥物動力學，因此腎衰竭病人可從一般起始劑量開始服用。

Olmesartan medoxomil：腎功能不全病人的血清olmesartan濃度比腎功能正常者高。重複給藥後，中度腎功能不全病人(肌酐清除率 <20 mL/min)的AUC約升高3倍。對於中度至嚴重腎功能不全病人(肌酐清除率 <40 mL/min)建議不需調整起始劑量。

8.8 黑人病人

在Sevikar雙盲臨床試驗的總受試人數中，有25% (481/1940) 為黑人病人。Sevikar能有效治療黑人(通常是低腎素族群)，且黑人病人血壓下降幅度與非黑人病人相似。

10. 藥物過量

目前並無關於人體服用Sevikar過量的資訊。

Amlodipine：小鼠和大鼠分別服用劑量相當於40 mg amlodipine/kg及100 mg amlodipine/kg的單次口服amlodipine maleate會致死。犬隻服用相當於4 mg amlodipine/kg或以上劑量的單次口服amlodipine maleate (以mg/m²為基準換算，相當於人體最高建議劑量的11倍以上)，會引起顯著的周邊血管擴張和低血壓。藥物過量可預期會引起周邊血管過度擴張伴隨顯著低血壓，並可能有反射性心悸過速。但人類刻意過量服用amlodipine的經驗有限。

如果過量服用藥物，應積極監測心臟和呼吸，並須經常地測量血壓。一旦發生低血壓，應實施心血管支持性治療，包括抬高四肢及適當輸液。如果這類傳統措施仍無法改善低血壓，應考慮投予升壓劑(如phenylephrine)，並注意循環容積和尿輸出量。靜脈注射葡萄糖酸鈣可逆轉阻斷鈣離子進入的效應。由於amlodipine的蛋白質鍵結率高，因此血液透析幫助不大。

Olmesartan medoxomil：目前關於人體藥物過量的資料有限。藥物過量最可能的症狀是低血壓和心悸過速；如果發生副作用神經(迷走神經)刺激，則可能發生心悸過速。一旦發生有症狀的低血壓，應開始支持性治療。目前尚不確定Olmesartan的可透析性。

11. 特性說明

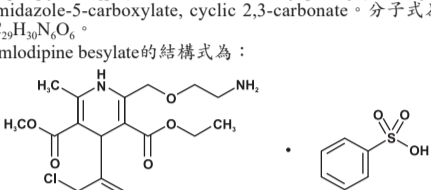
Sevikar是鈣離子通道受體阻斷劑(CCB) olmesartan besylate和血管收縮素II受體阻斷劑(ARB) olmesartan medoxomil的口服複方藥物。

Sevikar中amlodipine besylate成分的化學式為3-ethyl-5-methyl (±)-2- [(2-aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorophenyl) -1,4-dihydro-6- methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate。分子式為C₂₈H₂₅CIN₂O₅ · C₆H₄O₃S。

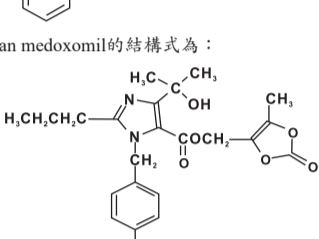
Olmesartan medoxomil是一種前驅藥物，在腸胃道吸收過程中會水解成olmesartan。

Sevikar中olmesartan medoxomil成分的化學式為2,3-dihydroxy-2-butenyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl -1-[p-(o-1 H-tetraol-5-ylphenyl) benzyl] imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate。分子式為C₃₈H₃₀N₂O₆。

amlodipine besylate的結構式為：



olmesartan medoxomil的結構式為：



Sevikar中含有amlodipine besylate (白或灰白色結晶粉末)及olmesartan medoxomil (白至淡黃白色粉末或結晶粉末)。Amlodipine besylate和olmesartan medoxomil的分子量分別是567.1和558.59。Amlodipine besylate輕微溶於水，極微溶於乙醇，而Olmesartan medoxomil則幾乎不溶於水，極微溶於甲醇。

每一顆錠劑所含的賦形劑包括：silicified microcrystalline cellulose、pregelatinized starch、croscarmellose sodium、magnesium stearate。錠劑外膜包括polyvinyl alcohol、macrogl 3350、titanium dioxide、talc。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

Sevikar：Sevikar是兩種降血壓藥物的複方：一種是dihydropyridine鈣拮抗劑(鈣離子拮抗劑或慢速通道阻斷劑)amlodipine besylate，及一種是血管收縮素II受體阻斷劑olmesartan medoxomil。Sevikar的amlodipine成分抑制鈣離子穿過細胞膜進入血管平滑肌和心肌，而Sevikar的olmesartan medoxomil成分則阻斷血管收縮素II的血管收縮作用。

Amlodipine：實驗數據顯示amlodipine可鍵結於dihydropyridine和非dihydropyridine的鍵結位置。心肌和血管平滑肌細胞外鈣離子經由特定離子通道移入這些細胞，會影響心肌和血管平滑肌的收縮過程。Amlodipine會選擇性抑制鈣離子穿過細胞膜，對血管平滑肌細胞的作用大於心肌細胞。體外試驗發現此藥物可能減弱心臟收縮能力，但在動物活體接受治療劑量的試驗中則未發現此效應。Amlodipine不影響血清鈣濃度。在生理pH範圍內，amlodipine為離子化的化合物(pKa=8.6)，與鈣通道的動力交互作用特性，在於與受體鍵結部位逐漸結合或解離，以緩慢發揮藥效。

Amlodipine是周邊動脈血管擴張劑，直接作用於血管平滑肌，會降低周邊血管阻力，從而降低血壓。

Olmesartan medoxomil：血管收縮素II是由血管收縮素I形成，此反應由血管收縮素轉換酶(ACE, kininase II)催化。血管收縮素II是腎素-血管收縮素系統中主要的升壓劑，作用包括血管收縮、刺激醛固酮合成和釋放、刺激心臟、及腎臟對鈉的再吸收。Olmesartan可選擇性阻斷血管收縮素II鍵結於血管平滑肌中的AT₁受體，從而阻斷其血管收縮作用。因此，此藥物的作用不受血管收縮素II的合成路徑所影響。

在許多組織中也可發現AT₂受體，但目前並不確定此受體是否與心血管的體內平衡有關。Olmesartan對AT₂受體的親和力是對AT₁受體的12,500倍以上。

以ACE抑制劑阻斷腎素-血管收縮素系統，即抑制由血管收縮素I合成血管收縮素II，是許多降血壓藥物所採用的機轉。ACE抑制劑也抑制bradykinin分解，這項分解反應亦由ACE催化。由於olmesartan不會抑制ACE (kininase II)，因此不會影響對bradykinin的反應，不過目前尚不確定這項差異是否具有臨床重要性。

阻斷血管收縮素II受體會抑制血管收縮素II對腎素系統的負向回饋抑制，進而導致血漿腎素活性及循環血管收縮素II濃度上升，不過這點並不影響olmesartan控制血壓的效果。

12.2 藥效學

Amlodipine：高血壓病人接受治療劑量治療後，amlodipine的血管擴張效果會導致臥姿和站姿血壓下降，但這點並不會造成長期用藥後心率或血漿兒茶酚胺濃度出現顯著變化。長期每天一次口服用藥，降血壓效果可維持至少24小時。在年輕和老年病人中，血漿藥物濃度高低都會影響藥效。Amlodipine降血壓的幅度和治療前血壓升高程度有關；因此，中度高血壓病人(舒張壓105-114 mmHg)的反應會比輕度高血壓病人(舒張壓90-104 mmHg)高約50%。血壓正常的受試者並未出現臨床顯著的血壓變化(+1/-2 mmHg)。

對於腎功能正常的高血壓病人，amlodipine的治療劑量會降低腎血管阻力，提升腎絲球過濾率 and 有效腎血漿流量，但不會造成過濾分率或蛋白尿變化。

和其他鈣通道阻斷劑一樣，心室功能正常的病人接受amlodipine治療後，休息和運動(或節律調整)時心臟功能的血液動力學測量，一般而言在心指數上會出現顯著上升，對於dp/dt或左心室末期舒張壓或容積則無顯著影響。在血液動力學研究中，活體動物和人體接受治療劑量範圍內的amlodipine，並不會減低心臟收縮能力，即使在人體內併用β型交感神經阻斷劑，也未發現此效應。然而，一般或代償良好的心臟衰竭病人使用可顯著減低心臟收縮能力的藥物，也曾出現類似情形。

Amlodipine不會改變活體動物或人體的實質結構功能或房室結傳導。在高血壓或心肌梗塞病人服用Amlodipine與β型交感神經阻斷劑的臨床試驗中，未發現對心電圖參數產生不良影響。

Olmesartan medoxomil：2.5 mg到40 mg的olmesartan medoxomil會抑制血管收縮素I注入後的升壓效果。抑制作用的持續時間與劑量有關，olmesartan medoxomil劑量 >40 mg，可在24小時發揮 $>90\%$ 的抑制效果。

健康受試者和高血壓病人單次和重複服用olmesartan medoxomil後，血管收縮素I和血管收縮素II的血漿濃度及血漿腎素活性(PRA)上升。重複服用最高80 mg的olmesartan medoxomil，對醛固酮值的影響極小，對血清鉀則無影響。

12.3 藥物動力學

Sevikar中amlodipine和olmesartan medoxomil的藥物動力學，類似amlodipine和olmesartan medoxomil分開投予時的藥物動力學。兩種成分的體可用率都遠低於100%，但兩種成分均不受食物影響。基於Amlodipine (45 ± 11小時)和olmesartan (7 ± 1小時)的有效半衰期，每天服藥一次amlodipine會累積2到3倍，而olmesartan的累積量則可忽略。

Amlodipine：口服投予amlodipine治療劑量後，經由吸收，血漿濃度峰值會出現服藥後6至12小時時間。絕對體可用率估計在64%到90%之間。

Olmesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil在由胃腸道吸收的過程中，會快速水解成olmesartan而完全活化。Olmesartan medoxomil的絕對體可用率約為26%。口服投予後於1到2小時達到olmesartan最大血漿濃度(C_{max})。食物不影響olmesartan medoxomil的體可用率。

分布

Amlodipine：活體外試驗顯示在高血壓病人體內，進入循環的藥物約有93%可與血漿蛋白質鍵結。每天一次連續給藥7至8天後，可達到amlodipine的穩定態血漿濃度。

Olmesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil的分布與amlodipine相似。Olmesartan可與血漿蛋白質高度鍵結(99%)且不穿過紅血球。在olmesartan血漿濃度遠高於建議劑量達到的範圍時，蛋白質鍵結率仍保持恆定。

在大鼠體內，olmesartan極少穿過血腦屏障，會通過胎盤屏障傳至胎兒，在大鼠乳汁中也會出現低濃度olmesartan。

代謝與排泄

Amlodipine：Amlodipine主要(約90%)經由肝臟代謝轉化為無活性代謝物。從血漿中的清除率約為60%，最終排除半衰期約為30到50小時。10%的原型化合物和60%的代謝物排泄於尿液中。

Olmesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil在吸收過程中會快速完全轉化為olmesartan，而olmesartan幾乎不會再進一步代謝。Olmesartan的血漿總清除率為1.3 L/h，腎臟清除率為0.6 L/h。約35%至50%的吸收劑量會進入尿液，其餘則經由膽汁排泄至糞便中。

Olmesartan似乎是以雙相性的方式清除，最終排除半衰期約為13小時。單次口服至320 mg的olmesartan和多次口服至80 mg的olmesartan後，藥物動力學呈線性。每天一次給藥3至5天內，olmesartan便可達穩定態濃度，且每天一次的劑量不會造成血漿中藥物累積。

特定族群

老年病人

Sevikar對老年人的藥物動力學特性與個別成分的藥物動力學相似。

Amlodipine：老年病人對amlodipine的清除率較低，導致AUC增加約40%到60%，因此起始劑量必須較低。

Olmesartan medoxomil：目前已有試驗研究olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學。整體而言，年輕和老年人的olmesartan最大血漿濃度相似。老年人重複給藥後出現少許的olmesartan累積；老年病人的AUC_{0-∞}、τ升高33%，而CL_R則約降低30%。

兒童病人

Amlodipine：62位6至17歲的高血壓病人接受1.25 mg至20 mg的amlodipine。根據體重調整後的清除率及分佈體積與成人的數值相似。

Olmesartan medoxomil：目前並無試驗研究olmesartan medoxomil在未滿18歲病人的藥物動力學。

男性及女性病人

族群藥物動力學分析顯示，女性病人的olmesartan清除率約比男性低15%。性別對amlodipine的清除率沒有影響。

Olmesartan medoxomil：男、女病人的olmesartan medoxomil藥物學只有些微差異。女性的AUC和C_{max}比男性高10%到15%。

肝功能不全病人

Amlodipine：腎功能不全未顯著影響Amlodipine的藥物動力學，因此腎臟衰竭病人可接受一般起始劑量。

Olmesartan medoxomil：腎功能不全病人的olmesartan medoxomil藥物學只有些微差異。女性的AUC和C_{max}比男性高10%到15%。

藥物交互作用試驗

Simvastatin：80 mg simvastatin與10mg amlodipine多次劑量併用時，與單獨使用simvastatin相比較，simvastatin的濃度會升高77%。[參見藥物交互作用(7.1)]。

CYP3A抑制劑：對老年高血壓病人每天同時投予180 mg的diltiazem與5 mg amlodipine，amlodipine全身暴露量會增加60%。在與紅霉素併用的健康志願者中，amlodipine的全身暴露量並未顯著改變。然而，CYP3A的強效抑制劑(例如itraconazole、clarithromycin)可能會使amlodipine的血漿濃度大幅增加[參見藥物交互作用(7.1)]。

Cyclosporine：在一項腎臟移植病人的前瞻性試驗中，於amlodipine存在的情況下，觀察到cyclosporine波谷濃度平均增加40%。[參見藥物交互作用(7.1)]。

Colesevelam：在健康的受試者身上，同時投予40 mg的olmesartan medoxomil及3750 mg的colesevelam hydrochloride會使olmesartan的C_{max} (最大血漿濃度)降低28%，以及AUC降低39%。使用olmesartan medoxomil之後經過四小時，再投予colesevelam hydrochloride，可減緩藥物之間的交互作用，C_{max}及AUC分別降低4%及15% [參見藥物交互作用(7.2)]。

Cimetidine：amlodipine和cimetidine併用不會改變amlodipine的藥物動力學。

葡萄柚汁：20位健康受試者同時服用240 mL葡萄柚汁和10 mg單次口服劑量的amlodipine，並未發現amlodipine的藥物動力學受到顯著影響。

Maalox[®] (制酸劑)：同時投予制酸劑Maalox[®]和單次劑量的amlodipine，對amlodipine的藥物動力學沒有顯著影響。

Sildenafil：原發性高血壓病人使用單次劑量100 mg的sildenafil，對amlodipine的藥物動力學參數沒有影響。Amlodipine和sildenafil以複方併用時，兩種藥物分別發揮降血壓效果。

Atorvastatin：併用多次10 mg的amlodipine和80 mg的atorvastatin，發現atorvastatin的穩定態藥動參數並無顯著變化。

Digoxin：健康受試者同時服用amlodipine和digoxin，血清digoxin濃度或digoxin腎臟清除率並未改變。在同時投予olmesartan medoxomil與digoxin於健康志願者的試驗中，並無顯著藥物交互作用的通報。

乙醇(酒精)：單次和多次投與10 mg的amlodipine對乙醇的藥物動力學沒有顯著影響。

Warfarin：在同時投予amlodipine與warfarin並不會改變凝血酶原反應時間。同時投予olmesartan medoxomil與warfarin於健康志願者的試驗中，並無顯著藥物交互作用的通報。

制酸劑：Olmesartan medoxomil與制酸劑[Al(OH)₃/Mg(OH)₂]併用時，體可用率並無顯著改變。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損傷

Amlodipine：在大鼠與小鼠飲食中加入amlodipine maleate長達2年，濃度經計算相當於每日服用0.5、1.25和2.5 mg/kg/day的amlodipine，未發現有致癌作用。對於小鼠，以mg/m²為基準換算後，最高劑量相當於amlodipine的人體最大建議劑量(MRHD) 10 mg/day。對於大鼠，以mg/m²為基準換算後，最高劑量約為MRHD的2倍半。(上述計算假定病人體重為60公斤。)

針對amlodipine maleate所做的致突變性研究，未發現基因或染色體有藥物相關影響。

大鼠以最高10 mg/kg/day的amlodipine (以mg/m²為基準換算，約為MRHD 10 mg/day的10倍)服用amlodipine maleate (雄鼠服用64天，雌鼠於交配前服用14天)，結果顯示生育力不受影響。

Olmesartan medoxomil：經由飲食將olmesartan投予大鼠長達2年後，未發現致癌性。測試的最高劑量(2000 mg/kg/day)以mg/m²為基準換算後，約為人體最大建議劑量(MRHD) 40 mg/day的480倍。針對小鼠進行兩項致癌性試驗，一項針對已剔除p53基因的小鼠服用本藥物6個月，一項是針對Hras2基因轉殖小鼠透過飲食投與藥物6個月，劑量最高達1000 mg/kg/day (約為MRHD的120倍)，結果未發現olmesartan有致癌作用。Olmesartan medoxomil和olmesartan在試管內敘利亞倉鼠胚胎細胞轉化檢驗中都呈陰性結果，且在Ames (細菌致突變性)檢驗中未顯示基因毒性。然而，兩者都會造成試管內培養細胞(中國倉鼠肺臟)出現染色體變異，且小鼠體內淋巴癌胸腺嘧啶激酶變化的檢驗結果均呈陽性。以最高達2000 mg/kg的劑量口服olmesartan medoxomil後，MutaMouse的腸和腎臟活體內突變檢驗及小鼠骨髓染色體裂解性檢驗(微核試驗)的結果均為陰性(未檢驗olmesartan)。

一項試驗於交配前2 (雌鼠)或9週(雄鼠)開始給藥，以高達1000 mg/kg/day的劑量(MRHD的240倍)投予olmesartan，結果顯示大鼠的生育力不受影響。

14 臨床試驗

14.1 Sevikar

一項為期8週的多中心、隨機、雙盲、安慰劑對照、平行分組之階段性試驗，針對輕度至重度高血壓病人進行，以判定使用Sevikar治療相較於個別單方療法，降血壓效果是否具臨床顯著性。試驗將1940人隨機平均分至以下12個治療組：安慰劑，接受5 mg或10 mg的amlodipine單方治療，接受10 mg、20 mg或40 mg的olmesartan medoxomil單方治療，或接受5/10 mg、5/20 mg、5/40 mg、10/10 mg、10/20 mg和10/40 mg的amlodipine/olmesartan medoxomil複方治療。

相較於個別單方成分，接受Sevikar治療後，舒張和收縮壓的降幅較為顯著。在劑量變更後第2週可達到最大的抗高血壓作用。

下表說明接受Sevikar治療8週後，坐姿收縮和舒張壓的平均降幅。相較於基線，將安慰劑組調整後，血壓降幅隨Sevikar的amlodipine和olmesartan medoxomil兩種成分劑量升高而增加。

坐姿收縮/舒張壓降幅(mmHg)：複方療法相較於單方成分(雙盲治療期)

Amlodipine	Olmesartan Medoxomil				
	(mmHg)	安慰劑	10 mg	20 mg	40 mg
	平均變化	-5/-3	-12/-8	-14/-9	-16/-10
5 mg	對照安慰劑組調整	-	-8/-5	-10/-6	-13/-7
	平均變化	-15/-9	-24/-14	-24/-14	-25/-16
10 mg	對照安慰劑組調整	-12/-7	-20/-11	-20/-11	-22/-13
	平均變化	-20/-13	-25/-16	-29/-17	-30/-19
	對照安慰劑組調整	-16/-10	-22/-13	-25/-14	-26/-16

無論病人過去是否服用降血壓藥物、有無糖尿病、是否已滿65歲或性別為何，服用Sevikar後的降血壓效果均類似。年齡 ≥ 75 歲病人的資料有限。

Sevikar對於黑人病人(通常是低腎素族群)也有治療效果。且黑人病人的血壓降幅與非黑人病人的降幅相似。在黑人病人族群中，這種降壓效果與ACE抑制劑、血管收縮素受體阻斷劑和β型交感神經阻斷劑類似。

每天一次服用Sevikar，降血壓效果可維持24小時，而收縮壓和舒張壓反應的谷峰比在71%到82%之間。

完成8週雙盲、安慰劑對照試驗後，1684人進入44週的開放性延伸試驗，接受5 mg的amlodipine加上40 mg的olmesartan medoxomil複方治療。在開放性延伸試驗中，若病人接受5/40 mg的amlodipine/olmesartan medoxomil治療仍無法充分控制血壓(即未達到 $<140/90$ mmHg血壓目標，若為糖尿病病人，即未達 $<130/80$ mmHg目標值)，則將劑量調升至10/40 mg的amlodipine/olmesartan medoxomil。若血壓控制仍不理想，則再另外投與12.5 mg的hydrochlorothiazide，之後視需要追加至25 mg，以達到血壓目標值。

14.2 Amlodipine

目前已有15個雙盲、安慰劑對照、隨機試驗顯示Amlodipine的降血壓效果，其中800人接受amlodipine治療，538人接受安慰劑。輕度至中度高血壓病人每天一次服藥，在服用藥後24小時，相較於安慰劑組，臥姿和站姿血壓降幅均具有統計顯著性，平均站姿降低約12/6 mmHg，臥姿降低13/7 mmHg。在24小時用藥間隔內可維持降壓效果，高、低值間的差異很小。

14.3 Olmesartan medoxomil

目前已有7個安慰劑對照試驗顯示olmesartan medoxomil的降壓效果，劑量範圍從2.5 mg到80 mg，試驗期間為6到12週，每項試驗都顯示最高和最低血壓均有統計上顯著降幅。共2693位原發性高血壓病人參與試驗(2145人接受olmesartan medoxomil；548人接受安慰劑)。每天一次服用olmesartan medoxomil，降壓效果可維持24小時，而收縮壓和舒張壓反應的谷峰比在60%到80%之間。

16 包裝、儲存與處理

Sevikar錠劑含有amlodipine besylate (劑量相當於5 mg或10 mg的amlodipine)及olmesartan medoxomil 20 mg或40 mg。

Sevikar錠劑為口服用，含量和包裝規格如下：

錠劑含量 (amlodipine 當量 / olmesartan medoxomil) mg	包裝規格	藥錠上刻產品編號	藥錠顏色
5/20 mg	7顆或14顆 / 鋁箔片裝	C73	白色
5/40 mg	7顆或14顆 / 鋁箔片裝	C75	乳黃色
10/40 mg	7顆或14顆 / 鋁箔片裝	C77	棕紅色

請儲存於25°C (77°F)以下。

17 病人諮詢資訊

懷孕：警告知育齡婦女在懷孕期間服用Sevikar的後果。與準備懷孕的婦女討論治療的選擇，告知育齡婦女一旦懷孕，需立即通知醫師。[參見警語及注意事項(5.1)及特定族群使用(8.1)]。

哺乳：應告知授乳女性接受Sevikar治療期間不可哺乳 [參見特定族群使用(8.2)]。

鉀補充劑：應告知病人使用鉀補充劑或含有鉀的鹽替代物前，應先諮詢醫療人員。

內文修訂日期：2021年6月。
Copyright © Daiichi Sankyo, Inc. 2020 版權所有。

台灣第一三共股份有限公司
Daiichi Sankyo

製造廠：DAIICHI SANKYO EUROPE GmbH
(P) Leuchtstraße 1, D-85276 Pfaffenhofen
(O) Zielstattstraße 48, D-81379 Munich, Germany

藥商：台灣第一三共股份有限公司
台北市松江路223號13樓

電話：(02) 8772-2250

®第一三共株式會社授權使用註冊商標