

# 舒脈優膜衣錠 40/5/12.5毫克

## Sevikar HCT 40/5/12.5mg

衛署藥輸字 第 025494 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-02-04

### 胎兒毒性

發現懷孕後，請儘快停用Sevikar HCT®。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。[請參見警語及注意事項、特殊族群注意事項(5.1、6.1)]。

## 1 性狀

### 1.1 有效成分及含量

Sevikar HCT®錠劑其含量組合如下

|                                | 20/5/1<br>2.5 | 40/5/1<br>2.5 | 40/5/<br>25 | 40/10/1<br>2.5 | 40/10/<br>25 |
|--------------------------------|---------------|---------------|-------------|----------------|--------------|
| Olmesartan medoxo<br>mil (mg)  | 20            | 40            | 40          | 40             | 40           |
| Amlodipine equivale<br>nt (mg) | 5             | 5             | 5           | 10             | 10           |
| Hydrochlorothiazide<br>(mg)    | 12.5          | 12.5          | 25          | 12.5           | 25           |

Sevikar HCT®是olmesartan medoxomil(ARB)、amlodipine(CCB)與hydrochlorothiazide(thiazide利尿劑)的固定劑量比率的口服複方藥物。

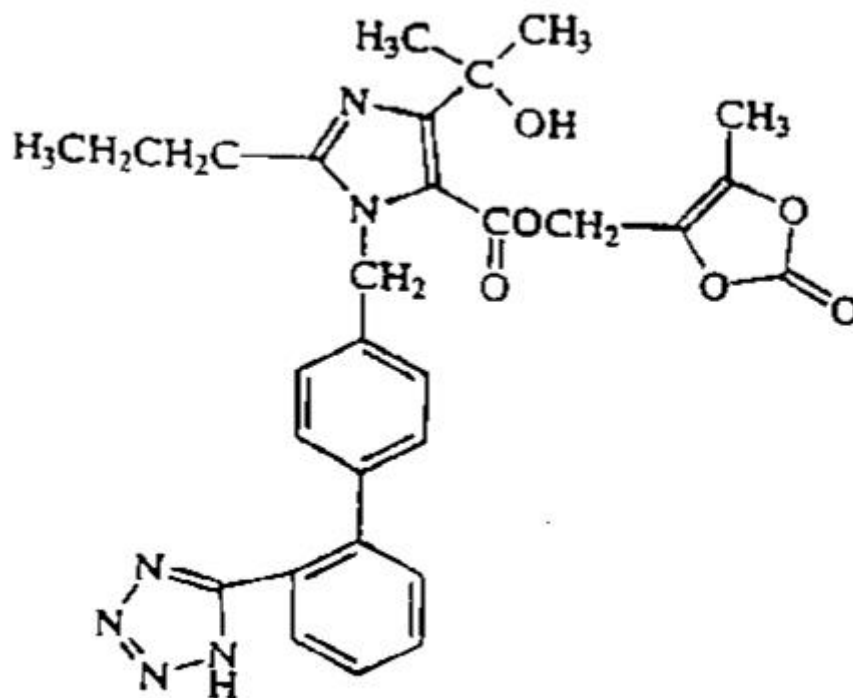
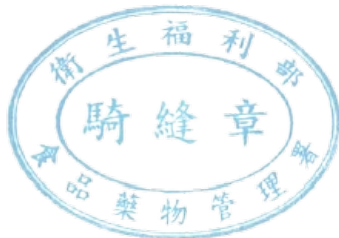
Olmesartan medoxomil是一種前驅藥物，在腸胃道吸收過程中會水解成olmesartan。

Sevikar HCT®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-1H-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl] imidazole-5-carboxylate, cyclic2,3-carbonate。分子式為C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>。

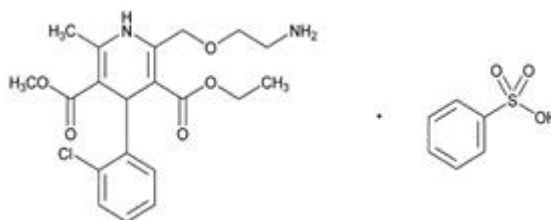
Sevikar HCT®中amlodipine besylate成分的化學式為3-ethyl-5-methyl (±)-2-[(2 aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate。分子式為 C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>5</sub>·C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S。

Sevikar HCT®中hydrochlorothiazide成分的化學式為6-chloro-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiazidiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide。分子式為C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>。

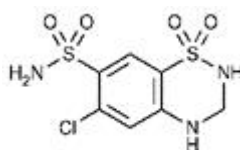
Olmesartan medoxomil的結構式如下：



Amlodipine besylate的結構式如下：



Hydrochlorothiazide的結構式如下：



Sevikar HCT<sup>®</sup>含有olmesartan medoxomil (白至淡黃白色粉末或結晶粉末)；amlodipine besylate (白或灰白色結晶粉末)；與hydrochlorothiazide (白色或近乎呈白色的結晶粉末)。olmesartan medoxomil、amlodipine besylate與hydrochlorothiazide的分子量分別為558.6、567.1與297.7。olmesartan medoxomil幾不溶於水，略溶於甲醇。amlodipine besylate微溶於水，略溶於乙醇。hydrochlorothiazide微溶於水，但易溶於氫氧化鈉溶液。

## 1.2 賦形劑

每一顆錠劑所含的賦形劑包括：silicified microcrystalline cellulose、starch pregelatinized、croscarmellose sodium、magnesium stearate。錠劑外膜包含polyvinyl alcohol、macrogol 3350、titanium dioxide、talc、iron oxide yellow (20/5/12.5mg, 40/5/12.5mg, 40/5/25mg, 40/10/12.5mg及40/10/25mg)、iron oxide red (20/5/12.5mg, 40/10/12.5mg及

40/10/25mg) · iron oxide black (20/5/12.5mg)。

### 1.3 劑型

膜衣錠。

### 1.4 藥品外觀

Sevikar HCT<sup>®</sup>錠劑含有olmesartan medoxomil、劑量等同於5或10 mg amlodipine的amlodipine besylate以及hydrochlorothiazide，劑量如下所述。

Sevikar HCT<sup>®</sup>錠劑有顏色/大小的區別，一邊有刻上個別產品辨識碼。

| 錠劑劑量<br>(等同OM/AML/HCTZ) | 錠劑刻痕 | 錠劑顏色 |
|-------------------------|------|------|
| 20/5/12.5 mg            | C51  | 橘白色  |
| 40/5/12.5 mg            | C53  | 淡黃色  |
| 40/5/25 mg              | C54  | 淡黃色  |
| 40/10/12.5 mg           | C55  | 灰紅色  |
| 40/10/25 mg             | C57  | 灰紅色  |

## 2 適應症

治療高血壓。

本品適用於以Olmesartan、Amlodipine、Hydrochlorothiazide其中兩種成分合併治療，仍無法有效控制血壓的高血壓病患。

## 3 用法及用量

### 3.1 用法用量

劑量1天1次。

可根據需要以2週為間隔增加劑量。

Sevikar HCT<sup>®</sup>的最大建議劑量為40/10/25 mg。

## 4 禁忌

因為含有hydrochlorothiazide的成分，無尿症(anuria)、對本藥品中任何成分過敏或對其他磺胺類藥物過敏的病人不得使用Sevikar HCT<sup>®</sup>。

Sevikar HCT<sup>®</sup>不得與含aliskiren成分藥品合併使用於糖尿病病人或腎功能不全病人(GFR<60ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) (請見交互作用7.2)。

## 5 警語及注意事項

### 5.1 警語/注意事項

#### 5.1.1 胎兒毒性

**Olmesartan medoxomil**：對懷孕女性投予Sevikar HCT<sup>®</sup>可能對胎兒造成傷害。在懷孕第2和第3期時，使用腎素 - 血管昇壓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



病率與死亡。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 HCT®。

**Hydrochlorothiazide**：Thiazide會通過胎盤屏障並出現於臍帶血內。

不良反應包含胎兒或新生兒黃疸與血小板減少症[參見特殊族群注意事項(6.1)]。

#### 5.1.2 體液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，可能發生症狀性低血壓。這些病人應在密切醫療監督下開始接受Sevikar HCT®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，尤其是重度主動脈瓣狹窄的病人。由於症狀是逐漸出現，因此極少發生急性低血壓。

#### 5.1.3 增加心絞痛及心肌梗塞的發生

**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。

#### 5.1.4 腎功能不全

**Sevikar HCT®**：有2.1%受試者使用Sevikar HCT®，發生腎功能不全的情形，相較使用雙重藥物合併療法發生的比率為0.2%至1.3%。

若腎臟受損情形逐漸變得明顯，考慮暫停或停用Sevikar HCT®。

**Olmesartan medoxomil**：有些接受olmesartan medoxomil治療較敏感的病人，由於腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統被抑制，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 HCT®含有olmesartan medoxomil成分，因此病人服用Sevikar HCT®也可能出現類似反應[請見交互作用(7.2)及藥物動力學特性(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 HCT®含有olmesartan medoxomil成分，因此預期會產生類似的影響。

**Hydrochlorothiazide**：Thiazide可能加重腎臟疾病病人產生氮血症。腎臟功能不全的病人可能會出現藥物蓄積作用。

#### 5.1.5 肝功能不全病人

**Amlodipine**：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，因此使用本藥品於治療這類病人時應緩慢調整劑量。

#### 5.1.6 電解質與代謝失衡

Sevikar HCT®含有hydrochlorothiazide，可引起低血鉀症、低血鈉症和低血鎂症。低血鎂症可導致低血鉀症，即使補充鉀也可能難以治療。Sevikar HCT®含有olmesartan，其為影響RAS的藥物。抑制RAS的藥物也可引起高血鉀症。

Hydrochlorothiazide可能會改變葡萄糖耐受量，並提高血清中膽固醇和三酸甘油酯的濃度。

某些接受thiazide治療的病人可能出現高尿酸血症或使症狀明顯的痛風惡化。

Hydrochlorothiazide可減少鈣從尿液排出，並可能導致血清中鈣上升。應監測體內鈣的濃度。

#### 5.1.7 交感神經切除後的病人

交感神經切除後的病人，藥物的抗高血壓作用可能增強。

#### 5.1.8 全身性紅斑性狼瘡

**Hydrochlorothiazide**：曾有報導使用thiazide利尿劑會導致全身性紅斑性狼瘡惡化或引發全身性紅斑性狼瘡的案例。

#### 5.1.9 脈絡膜積水、急性近視及續發性隅角閉鎖型青光眼

磺胺類或其衍生物等藥物，會引起特異體質反應，導致脈絡膜積水伴隨視野缺損、急性短暫近視及急性隅角閉鎖型青光眼，症狀包括急遽的視力下降或眼部疼痛，通常發生在開始用藥後數小時至數週內。急性隅角閉鎖型青光眼若未加以治療，可能導致視力永久喪失，主要治療方式為儘快停止使用Sevikar HCT®，若仍未能有效控制眼壓，可能即需考慮立刻尋求醫療或手術程序。引發急性隅角閉鎖型青光眼的風險因子，包括曾使用磺胺類或青黴素等藥物發生過敏之病史。

#### 5.1.10 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 HCT®。

#### 5.1.11 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aliskiren成分藥品來雙重阻斷腎素-血管昇壓素-醛固酮系統(RAAS)，如確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測病人之腎功能、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。

依衛授食字第1081405767A號公告加刊以下資訊：

#### 5.1.12 光過敏

曾有使用thiazide類利尿劑而發生外露部位皮膚紅疹（光線敏感症）的案例。如果發生光線敏感症，建議停止治療。如果再次投藥是必要的，建議保護陽光或人工輻射曝曬的部位。



依衛授食字第1081405767A號公告加刊以下資訊:

### 5.1.13 非黑色素細胞惡性皮膚腫瘤 ( non-melanocytic skin malignancies, NMSC )

近期藥物流行病學研究發現，hydrochlorothiazide ( HCTZ ) 與非黑色素細胞惡性腫瘤 ( non-melanocytic skin malignancies, NMSC ) 之間存在具累積劑量依存性的關聯性，藥物的光敏感極可能是潛在作用機轉。因此處方本藥品時應告知病人相關風險。若發現可疑皮膚病，建議告知您的處方醫師，必要時請皮膚科醫師檢查。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

#### 風險摘要

對懷孕女性投予Sevikar HCT®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病率與死亡[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 HCT®。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(如須進行剖腹與產後出血)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

懷孕女性因懷孕第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。然而病人及醫師應了解，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，應採取相關措施維持適當血壓與腎臟灌流。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[參見特殊族群注意事項(6.4)]。

#### Hydrochlorothiazide

Thiazides會通過胎盤，且臍帶靜脈內的濃度接近母體血漿濃度。Hydrochlorothiazide與其他利尿劑一樣，會造成胎盤灌流不足。藥物會累積於羊水內，曾通報濃度高於臍帶靜脈血漿濃度高達19倍。懷孕期間使用thiazides會造成胎兒或新生兒黃疸或血小板減少症等風險。由於這些藥物無法預防或改變子癲前症病程，因此這些藥物不可用來治療懷孕女性的高血壓。懷孕期間應避免以HCTZ治療其他適應症(如心臟病)。

#### 數據

## 動物數據

尚未進行併用olmesartan medoxomil、amlodipine與hydrochlorothiazide的生殖試驗。但已進行單獨使用olmesartan medoxomil、amlodipine與hydrochlorothiazide，以及olmesartan medoxomil與hydrochlorothiazide併用之生殖毒性試驗。

## Olmesartan medoxomil

以最高olmesartan medoxomil 1000 mg/kg/day口服劑量(以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 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 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算，相當於MRHD的一半；無法評估更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  $\geq 1.6 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 時，幼鼠出生體重和體重增加幅度明顯下降，且在劑量  $\geq 8 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 時，發育階段延遲(耳廓分隔、長出下門牙、出現腹毛、睪丸下降及眼瞼分開等發育均延遲)，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 $0.3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ，約為MRHD (即 $40 \text{ mg}/\text{day}$ )的十分之一。

## Olmesartan medoxomil與Hydrochlorothiazide

以1.6:1的olmesartan medoxomil與hydrochlorothiazide比例以最高 $1625 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 口服劑量(以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算，相當於MRHD的122倍)投予懷孕小鼠，或以最高 $1625 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 口服劑量(以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算，相當於MRHD的243倍)投予懷孕大鼠，或以最高1 mg/kg/day口服劑量(以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算，相當於MRHD的0.3倍)投予懷孕兔子皆未觀察到致畸胎作用。然而在大鼠給予 $1625 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 劑量時(毒性劑量，有時為母體的致命劑量)，胎兒體重明顯低於對照組。大鼠未出現發育毒性的有效劑量是 $162.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ ，以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算，約為MRHD (即 $40 \text{ mg}$  olmesartan medoxomil/ $25 \text{ mg}$  hydrochlorothiazide/day)的24倍(上述計算假定病人體重為60 kg)。

## Amlodipine

懷孕大鼠和兔子在主要器官形成期口服給予最高劑量 $10 \text{ mg}$  amlodipine/kg/day的amlodipine maleate (以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算，分別約為amlodipine人體最高建議劑量 $10 \text{ mg}$ 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(以病人體重60kg計算)。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 $10 \text{ mg}$  amlodipine/kg/day劑量的amlodipine maleate，發現每窩仔胎數顯著減少(約50%)，且子宮內胎鼠死亡數顯著增加(約5倍)。劑量 $10 \text{ mg}$ 的amlodipine maleate，會延長大鼠的妊娠週期和產程。

## Hydrochlorothiazide

小鼠及大鼠分別於妊娠第6天至第15天經口灌食最高劑量達3000與 $1000 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 的hydrochlorothiazide (約為MRHD 600及400倍)，未觀察到致畸胎性。

## 6.2 哺乳

## 風險摘要

有關Sevikar HCT<sup>®</sup>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與hydrochlorothiazide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 HCT<sup>®</sup>治療期間不建議哺乳。

## 數據

口服投予單劑5 mg/kg [ $^{14}\text{C}$ ] olmesartan medoxomil於泌乳大鼠後，該鼠的乳汁內可觀察到olmesartan。

#### 6.4 小兒

Sevikar HCT<sup>®</sup>對於兒科病人的安全性與療效尚未確立。

#### 6.5 老年人

**Sevikar HCT<sup>®</sup>**：在一項對照的臨床試驗中，有123位年齡大於65歲，及18位年齡大於75歲，接受Sevikar HCT<sup>®</sup>治療的高血壓病人。在這類病人的族群中，藥品在療效與安全性方面並無整體性的差異，但無法排除一些年齡較大的個案會出現較敏感的反應(greater sensitivity)。年齡≥ 75歲病人的amlodipine建議劑量為2.5mg，Sevikar HCT<sup>®</sup>無此劑量。

#### 6.6 肝功能不全

目前並無試驗研究Sevikar HCT<sup>®</sup>對肝功能不全病人的影響，但已有資料顯示，amlodipine和olmesartan medoxomil在嚴重肝功能不全病人中濃度會中度增加，嚴重肝功能不全病人使用amlodipine的建議起始劑量為2.5mg，Sevikar HCT<sup>®</sup>無此劑量[請見警語及注意事項(5)]。

**Olmesartan medoxomil**：服用olmesartan在肝功能中度受損的病人會有AUC<sub>0-∞</sub>增加與最高血漿濃度(C<sub>max</sub>)增加，相較對照組病人，AUC增加大約60%。

**Hydrochlorothiazide**：肝功能受損或漸進型肝臟疾病的病人，體液與電解質輕微的變化與失衡都可能加重肝昏迷。

#### 6.7 腎功能不全

尚未有研究Sevikar HCT<sup>®</sup>對腎功能不全的病人的試驗。請避免用於嚴重腎功能不全的病人。(肌酸酐清除率<30 mL/min)

**Olmesartan medoxomil**：腎功能不全病人的血清olmesartan濃度比腎功能正常者高。重覆給藥後，嚴重腎功能不全病人(肌酸酐清除率<20 mL/min)的AUC約升高3倍。對於中度至顯著腎功能不全病人(肌酸酐清除率<40 mL/min)建議不需調整起始劑量。尚未有研究洗腎病人使用olmesartan的藥物動力學特性。

**Amlodipine**：腎功能不全並不會顯著影響amlodipine的藥物動力學。

**Hydrochlorothiazide**：有嚴重腎臟疾病的病人使用thiazide時，須小心服用。thiazide可能加速腎臟疾病病人產生氮血症。腎臟功能受損的病人可能會出現藥物蓄積作用。

#### 6.8 其他族群

##### 黑人病人

Sevikar HCT<sup>®</sup>對照試驗的總受試人數中，有29% (184/627)為黑人病人。Sevikar HCT<sup>®</sup>能有效治療黑人病人(通常是低腎素族群)的收縮壓與舒張壓，且黑人病人的下降幅度與非黑人病人相似。

### 7 交互作用

#### 7.1 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。

### **雙重阻斷腎素-血管昇壓素系統 (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-血管昇壓素抑制劑的合併治療，並沒有得到額外的益處。通常，應避免合併使用腎素-血管昇壓素抑制劑。使用Sevikar HCT®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 HCT®與aliskiren於糖尿病病人[參見禁忌症(4)]，避免併用Sevikar HCT®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，可降低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 [請見藥物動力學特性(11)]。

### **Lithium**

當鋰鹽與olmesartan 或thiazide 利尿劑併用時曾發現血清中鋰鹽濃度增加及鋰鹽毒性的發生。當併用Sevikar HCT®與鋰鹽時，需監控病人鋰鹽的濃度。

## **7.2 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20mg[參見藥物動力學特性(11)]。

**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[參見藥物動力學特性(11)]。

**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。

## **7.3 與Hydrochlorothiazide的藥物交互作用**

Thiazide利尿劑與下列藥物併用時，可能發生的藥物交互作用：

**降血糖藥物(口服藥物與胰島素)：**可能需要調整降血糖藥物的劑量。

**Cholestyramine與colestipol樹脂：**在陰離子交換樹脂存在下，會影響hydrochlorothiazide的吸收。不論是cholestyramine或colestipol樹脂都會吸附hydrochlorothiazide，分別降低胃腸道的吸收率85%與43%。

**皮質類固醇・促腎上腺皮質類固醇：**加重電解質缺乏的情形，特別是出現低血鉀症狀。

**非類固醇的抗發炎藥物：**有些病人投予非類固醇的抗發炎藥物時，可能會降低環利尿劑、保鉀型利尿劑以及thiazide利尿劑的利尿、鈉尿與降高血壓的效果。因此，hydrochlorothiazide錠劑與非類固醇的抗發炎藥物併用時，應該密切觀察病人，判斷是否達到利尿劑預期的效果。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

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，不能直接和另一種藥物試驗的不良反應發生率相比較，而且也不一定反映實際情況。

#### Sevikar HCT®

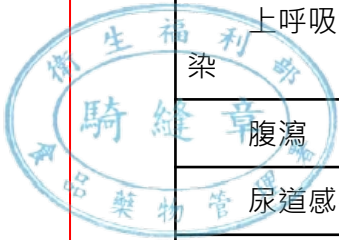
在Sevikar HCT®的對照試驗中，病人隨機分配使用Sevikar HCT®(olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide 40/10/25mg)、olmesartan medoxomil/amlodipine 40/10 mg、olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide 40/25 mg或amlodipine/hydrochlorothiazide 10/25 mg組。受試者接受任何一種雙重合併治療2到4週後使用三種成分合併治療，其中安全性數據來自於574位高血壓病人使用Sevikar HCT®長達8週的使用情形。

不良反應發生率在男性、女性病人、年紀小於65歲與年紀大於或等於65歲的病人、有/無糖尿病的病人以及黑人與非黑人病人間是非常類似的。接受Sevikar HCT®40/10/25 mg治療的病人中，有4.0%因為不良反應而中斷治療，接受olmesartan medoxomil/amlodipine 40/10 mg治療的病人中有1.0%、接受olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide 40/25 mg治療的病人有2.0%，而接受amlodipine/hydrochlorothiazide 10/25 mg治療的病人有2.0%。最常見停用Sevikar HCT®的原因是頭暈(1%)。

有1.4%至3.6%的受試者持續使用雙重成分合併治療會發生常見的副作用為頭暈，相較受試者原本使用雙重成分合併治療後轉為Sevikar HCT®治療發生頭暈的比率為5.8%至8.9%。

至少有2%接受Sevikar HCT®治療的病人身上，常見的不良反應列於下表：

| 不良反應 | OM40/AML10/HCTZ2<br>5<br>(N = 574)<br>n (%) | OM40/AML1<br>0<br>(N = 596)<br>n (%) | OM40/HCTZ2<br>5<br>(N = 580)<br>n (%) | AML10/HCTZ2<br>5<br>(N = 552)<br>n (%) |
|------|---------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------|
| 周邊水腫 | 44 (7.7)                                    | 42 (7.0)                             | 6 (1.0)                               | 46 (8.3)                               |
| 頭痛   | 37 (6.4)                                    | 42 (7.0)                             | 38 (6.6)                              | 33 (6.0)                               |
| 疲倦   | 24 (4.2)                                    | 34 (5.7)                             | 31 (5.3)                              | 36 (6.5)                               |
| 鼻咽炎  | 20 (3.5)                                    | 11 (1.8)                             | 20 (3.4)                              | 16 (2.9)                               |
| 肌肉痙攣 | 18 (3.1)                                    | 12 (2.0)                             | 14 (2.4)                              | 13 (2.4)                               |
| 噁心   | 17 (3.0)                                    | 12 (2.0)                             | 22 (3.8)                              | 12 (2.2)                               |



|            |          |          |          |          |
|------------|----------|----------|----------|----------|
| 上呼吸道感<br>染 | 16 (2.8) | 26 (4.4) | 18 (3.1) | 14 (2.5) |
| 腹瀉         | 15 (2.6) | 14 (2.3) | 12 (2.1) | 9 (1.6)  |
| 尿道感染       | 14 (2.4) | 8 (1.3)  | 6 (1.0)  | 7 (1.3)  |
| 關節腫大       | 12 (2.1) | 17 (2.9) | 2 (0.3)  | 16 (2.9) |

在使用Sevikar HCT®治療的組別，有1%會發生昏厥，相較其他治療組別為0.5%或更少。

### 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，與olmesartan medoxomil的劑量無關。

### 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amlodipine的安全性。

### Hydrochlorothiazide

眼睛：脈絡膜積水 (頻率未知)。

## 8.2 臨床試驗經驗

同8.1 臨床重要副作用/不良反應。

## 8.3 上市後經驗

Sevikar HCT®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，或確立不良反應與藥物間的因果關係。

**Olmesartan medoxomil**：上市後曾有下列不良反應被報告過：

全身系統：衰弱、血管性水腫、過敏反應(anaphylactic reactions)、末梢水腫

胃腸道系統：嘔吐、腹瀉、慢性腹瀉型腸病(Sprue-like Enteropathy) [請見警語及注意事項 (5.1.10)]

代謝與營養失衡：高血鉀症

肌肉骨骼系統：橫紋肌溶解症

泌尿生殖系統：急性腎衰竭、血中肌酸酐濃度增加

皮膚與四肢系統：圓禿、搔癢、蕁麻疹

從一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(CV)風險，但整體數據尚未有定論。在隨機、安慰劑對照的雙盲ROADMAP試驗(隨機分配Olmesartan與糖尿病微白蛋白尿症預防試驗(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、有至少一項CV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，微白蛋白尿症的發病時間延緩，但olmesartan對於GFR的下降沒有正面影響。針對

olmesartan組和安慰劑組進行比較時，發現前者的CV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)偏高(olmesartan組15人，對照組3人，危險比(HR) 4.9，95%信賴區間[CI] 1.4，17)，但olmesartan組的非致命性心肌梗塞風險則偏低(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。相較於服用其他血管收縮素受體阻斷劑的病人，接受高劑量olmesartan (40 mg/天) > 6個月的糖尿病病人，其死亡風險似乎有偏高的情形(HR 2.0，95% CI 1.1，3.8)。相反地，若比較使用高劑量olmesartan的非糖尿病病人與服用其他血管收縮素受體阻斷劑的病人，則似乎有偏低的死亡風險(HR 0.46，95% CI 0.24，0.86)。若比較低劑量olmesartan組與使用其他血管收縮素阻斷劑或接受療程< 6個月的組別，結果顯示兩組無差異。

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，CV風險可能偏高的顧慮。不過，對於CV風險偏高的現象仍有一些可信度方面的疑慮，從大型流行病學研究觀察到對於非糖尿病人者的存活效益仍是值得注意的。

**Amlodipine**：上市後曾有少數人回報發生男性女乳症，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。上市後報告也發現錐體外疾病與amlodipine可能有關聯。

#### **Hydrochlorothiazide：**

非黑色素瘤皮膚癌 (non-melanocytic skin cancer, NMSC)

Hydrochlorothiazide與非黑色素瘤皮膚癌風險增加有關連。一項於美國主動監控系統(Sentinel System)進行的研究，風險增加狀況主要為鱗狀細胞癌(SCC)以及服用大量累積劑量的白人病人。整體族群增加的SCC風險大約為每年每16,000位病人增加1例，白人病人使用累積劑量 $\geq 50,000$  mg增加的風險約為每年每6,700位病人增加1例SCC。

## 9 過量

目前尚無關於人體使用Sevikar HCT<sup>®</sup>過量的資訊。

**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搏過速；如果發生副交感神經(迷走神經)刺激，則可能發生心搏過緩。一旦發生低血壓症狀，應開始支持性治療。目前尚不確定Olmesartan的可透析性。

**Amlodipine**：分別單次口服amlodipine melete(劑量分別相當於amlodipine 40 mg/kg及100 mg/kg)會造成小鼠和大鼠死亡。狗單次口服amlodipine melete，相當於超過amlodipine 4 mg/kg時(以mg/m<sup>2</sup>為基準換算，相當於人體最大建議劑量的11倍以上)，會引起顯著的周邊血管擴張和低血壓。

藥物過量預期會引起周邊血管過度擴張伴隨顯著低血壓，並可能伴隨反射性心搏過速。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。如果這類保守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細胞的效應。由於amlodipine的蛋白質鍵結率高，因此血液透析對於移除過量amlodipine助益不大。

**Hydrochlorothiazide**：在人體最常見的藥物過量徵兆與症狀為電解質缺乏(低血鉀症、低血氯、低血



鈉)以及脫水，皆為過度排尿所引起。如果也有投予毛地黃素，低血鉀可能使心律不整情形更加惡化。血液透析能夠排除多少的hydrochlorothiazide，目前仍不明確。不論小鼠與大鼠，口服hydrochlorothiazide的LD<sub>50</sub>都大於10 g/kg，皆大於人體最大建議劑量的1000倍以上。

## 10 藥理特性

### 10.1 作用機轉

Sevikar HCT®對血壓調節作用主要依其不同活性成分組成可分3種不同的作用機轉。具體而言，amlodipine抑制鈣離子穿越細胞膜進入血管平滑肌和心肌產生之收縮作用；olmesartan medoxomil阻斷血管收縮素II對於心肌、血管平滑肌、腎上腺與腎細胞的血管收縮及鈉滯留作用；而hydrochlorothiazide則藉由促進腎中鈉與氯的排泄，降低血管內的體液。有關個別成分的作用機轉，其詳細說明如下。

**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AT<sub>1</sub>受體，從而阻斷其血管收縮作用。因此，此藥物的作用不影響血管收縮素II的合成路徑。

在許多組織中也可發現AT<sub>2</sub>受體，但目前並不確定此受體是否與體內的心血管系統平衡有關。

Olmesartan對AT<sub>1</sub>受體的親和力是對AT<sub>2</sub>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，是許多降血壓藥物的作用機轉。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對腎素分泌的負向回饋抑制，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。

**Amlodipine**：Amlodipine為dihydropyridine類鈣離子通道阻斷劑，能夠抑制鈣離子穿越細胞膜進入血管平滑肌和心肌。實驗數據顯示amlodipine可鍵結於dihydropyridine和非hydropyridine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越細胞膜，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，但在動物活體治療劑量範圍則未發現此效應。Amlodipine不影響血清中鈣濃度。在生理pH範圍內，amlodipine為離子化的化合物(pKa=8.6)，與鈣通道受體的動力交互作用特性為藉由與受體鍵結部位逐漸結合或解離，以逐步發揮藥效。

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

**Hydrochlorothiazide**：Hydrochlorothiazide是一種thiazide類利尿劑。thiazides會影響腎小管再次吸收電解質的機轉，直接增加約等量的鈉與氯的排除。Hydrochlorothiazide間接的利尿作用會降低血漿體積，進而增加血漿內的腎素活性，增加醛固酮的分泌，增加鉀從尿液中的排出量，降低血清中鉀的濃度。腎素與醛固酮之間透過血管收縮素II來調節，因此，併用血管收縮素II受體拮抗劑能夠避免因使用利尿劑所造成的鉀流失。

目前thiazides降血壓的作用機轉尚未完全清楚。



## 10.2 藥效藥理特性

Sevikar HCT<sup>®</sup>是olmesartan medoxomil(ARB)、amlodipine(CCB)與hydrochlorothiazide(thiazide利尿劑)的固定劑量比率的口服複方藥物。

Sevikar HCT<sup>®</sup>經證實能有效降低血壓。Sevikar HCT<sup>®</sup>的3種活性成分(olmesartan medoxomil、amlodipine與hydrochlorothiazide)透過互補作用，各自針對不同部位作用，阻斷不同的作用或路徑等機制降低血壓。個別成分的藥效學說明如下。

**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，給予olmesartan medoxomil劑量 大於40 mg，可在24小時發揮大於90%的抑制效果。

健康受試者和高血壓病人單次和重覆服用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。重覆服用高達80 mg的olmesartan medoxomil，對醛固酮值的影響極小，對血清鉀則無影響。

**Amlodipine**：高血壓病人接受療效劑量治療後，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。

長期每天一次口服藥物，降血壓效果可維持至少24小時。在年輕和老年病人中，藥效皆與血漿藥物濃度高低有關。Amlodipine降血壓的幅度也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%。血壓正常的受試者臨床上並未出現顯著的血壓變化 ( +1/-2 mmHg )。

對於腎功能正常的高血壓病人，amlodipine的療效劑量會降低腎血管阻力，提升腎絲球濾過率和有效腎血漿流量，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測量值，一般而言在心指數上會出現微幅上升，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療效劑量範圍內的amlodipine，並不會減低心臟收縮能力，即使在人體內併用乙型交感神經阻斷劑，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竇房結功能或房室結傳導。在高血壓或心絞痛病人併用amlodipine與乙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。

**Hydrochlorothiazide**：服用hydrochlorothiazide後，2小時內開始產生利尿作用，大約4小時後達到藥物最大作用濃度，並維持此濃度約6至12小時。

藥物交互作用

酒精、巴比妥類藥物、或麻醉止痛劑：可能加重姿勢性低血壓的情形發生。

非去極化骨骼肌肉鬆弛劑(如：Tubocurarine)：可能增加對於肌肉鬆弛劑的反應。

## 10.3 臨床前安全性資料

根據olmesartan medoxomil、amlodipine與hydrochlorothiazide任何單一成分，或其中任1種二成分合併使用時的安全性數據，建立了此三種成分合併使用應無新毒性或有限毒性產生之理論基礎。為了清楚建立Sevikar HCT<sup>®</sup>的毒理學數據，針對大鼠進行為期3個月重複給藥的毒性試驗。試驗結果證明olmesartan medoxomil、amlodipine與hydrochlorothiazide三種成分

合併使用不但不會加重單一成分原有的毒性，也不會誘發新毒性，且試驗中未觀察到和毒性學相關的協同作用。

#### 致癌性、致突變性、生育力受損測試

並無3種活性成分(olmesartan medoxomil、amlodipine與hydrochlorothiazide)合併使用於致癌性、致突變性及生育力的試驗，然而以上試驗曾分別被執行於個別單一成分。

**Olmesartan medoxomil**：大鼠經由飲食投予olmesartan長達2年後，未發現致癌性。測試的最高劑量 ( 2000 mg/kg/day ) 以 $\text{mg}/\text{m}^2$  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 ( 以 $\text{mg}/\text{m}^2$  為基準換算後，約為人體最大建議劑量 ( MRHD ) 40 mg/day的120倍 )，結果未發現olmesartan有致癌作用。

Olmesartan medoxomil和olmesartan在體外Syrian hamster(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，兩者都會造成體外培養細胞 ( 中國倉鼠肺臟 ) 出現染色體變異，及小鼠淋巴瘤胸腺嘧啶激酶突變的檢驗結果均呈陽性。以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 ( 以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算後，約為人體最大建議劑量 ( MRHD ) 40 mg/day的240倍 ) 投予olmesartan，結果顯示大鼠的生育力不受影響 ( 上述計算假定病人體重為60公斤 )。

**Amlodipine**：在大鼠與小鼠飲食中加入amlodipine maleate長達2年的試驗顯示，濃度經計算相當於每日服用0.5、1.25和2.5 mg/kg/day的amlodipine，未發現有藥物致癌作用。對於小鼠，以 $\text{mg}/\text{m}^2$  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 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算後，最高劑量約為MRHD的2倍 ( 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，未發現藥物對基因或染色體有影響。

大鼠以口服方式給予amlodipine 10 mg/kg/day ( 以 $\text{mg}/\text{m}^2$  為基準換算，約為最大建議劑量 ( MRHD ) 10 mg/day的10倍 ) ( 於交配前，雄鼠服用64天，雌鼠服用14天 )，結果顯示生育力不受影響。

**Hydrochlorothiazide**：由全國毒物計畫(National Toxicology Program ; NTP)所贊助為期2年的餵食研究計劃，將hydrochlorothiazide投予至大鼠與小鼠中，並未發現導致雌小鼠(劑量約高達600 mg/kg/day)，或雌雄大鼠(劑量約高達100 mg/kg/day)有罹患癌症的可能性。大鼠或小鼠所用劑量分別為以 $\text{mg}/\text{m}^2$ 為基準換算，約為人體最大建議劑量 ( MRHD ) 25 mg/day的117及39倍。但在雄小鼠有疑似肝癌的現象。

Hydrochlorothiazide在活體外傷寒沙門氏菌菌株TA 98、TA 100、TA 1535、TA 1537與TA 1538的Ames致突變性試驗，或中國倉鼠卵巢(CHO)的染色體變異試驗中，皆不具基因毒性。在活體內使用小鼠生殖細胞染色體、中國倉鼠骨髓染色體或果蠅伴隨隱性致死性狀基因進行的試驗也顯示無基因毒性。但在倉鼠卵巢細胞成對染色體交換(分裂性)的體外試驗、小鼠淋巴瘤細胞(致突變性)試驗以及小巢狀麴菌未分離試驗(*Aspergillus nidulans* nondisjunction assay)均獲得陽性結果。

在小鼠與大鼠交配以及懷孕期間，飲食分別添加100與4 mg/kg hydrochlorothiazide試驗中發現，hydrochlorothiazide對於任何性別的小鼠與大鼠的生殖能力無不良影響。大鼠或小鼠所用劑量分別為以mg/m<sup>2</sup>為基準換算，約為人體最大建議劑量（MRHD）25 mg/day的19及1.5倍。（上述計算假定病人體重為60公斤）。

#### 11 藥物動力學特性

**Sevikar HCT®**：健康受試者服用過Sevikar HCT®後，olmesartan、amlodipine與hydrochlorothiazide分別在大約1.5至3小時、6至8小時以及1.5至2小時後達到最高血漿濃度。Sevikar HCT®的olmesartan medoxomil、amlodipine與hydrochlorothiazide的吸收速度與程度與個別藥物投予時相同。食物不會影響藥品的生體可用率。

**Olmesartan medoxomil**：Olmesartan medoxomil在由胃腸道吸收的過程中，會快速酯解成olmesartan而完全活化。Olmesartan medoxomil的絕對生體利用率約為26%。口服投予後於1到2小時達到olmesartan最大血漿濃度（C<sub>max</sub>）。食物不影響olmesartan medoxomil的生體可用率。

**Amlodipine**：口服投予amlodipine療效劑量經吸收6至12小時後，達到最大血漿濃度。絕對生體可用率估計在64%到90%之間。

**Hydrochlorothiazide**：血漿濃度觀察至少24小時後，觀察到血漿中的半衰期介於5.6至14.8小時間。

#### 分布

**Olmesartan medoxomil**：Olmesartan的分布容積約為17 L。Olmesartan可與血漿蛋白質高度鍵結（99%）且不穿透紅血球。在olmesartan血漿濃度遠高於建議劑量時，蛋白質鍵結率仍保持恆定。在大鼠體內，olmesartan極少穿越血腦屏障，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。

**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。

**Hydrochlorothiazide**：Hydrochlorothiazide會通過胎盤，但是不會穿透血腦屏障，而且會分泌至乳汁。

#### 代謝與排泄

**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%的吸收劑量會從尿中排出，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320 mg的olmesartan和多次口服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。

**Amlodipine**：Amlodipine主要（約90%）經由肝臟代謝轉化為無活性代謝物。從血漿中的清除為雙相性，最終排除半衰期約為30到50小時。10%的原型化合物和60%的代謝物從尿中排出。



**Hydrochlorothiazide**：Hydrochlorothiazide不被代謝且快速地由腎臟排泄。至少61%的口服劑量會在24小時內以原型排除。

#### 特定族群

##### 老年病人

**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，年輕人和老年人olmesartan的最大血漿濃度相似。老年人重覆給藥後出現少許的olmesartan蓄積；老年病人的  $AUC_{SS,T}$  升高33%，而 $CL_R$ 則約降低30%。

**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。

##### 男性及女性病人

由族群藥物動力學特性分析顯示，性別不會影響olmesartan與amlodipine的清除率。女性病人的hydrochlorothiazide清除率比男性病人大約低20%。

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

##### 腎功能不全病人

**Olmesartan medoxomil**：腎功能不全病人的olmesartan血清濃度，高於腎功能正常者。重覆給藥後，嚴重腎功能不全病人（肌酸酐清除率 $<20\text{ mL/min}$ ）的AUC約升高3倍。目前尚無olmesartan medoxomil用於血液透析病人的藥物動力學研究。

**Amlodipine**：腎功能不全未顯著影響amlodipine的藥物動力學。

##### 肝功能不全病人

**Olmesartan medoxomil**：相較於相應對照組，中度肝功能不全病人的 $AUC_{0-\infty}$ 和 $C_{max}$ 上升，AUC約增加60%。

**Amlodipine**：肝功能不全病人的amlodipine清除率下降，導致AUC增加約40%到60%。

##### 心臟衰竭

**Amlodipine**：心衰竭病人的amlodipine清除率下降，導致AUC增加約40%到60%。

#### 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%[參見交互作用(7.2)]。

**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erythromycin併用的健康志願者中，amlodipine的全身暴露量並未有顯著的改變。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[參見交互作用(7.2)]。

**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%[參見交互作用(7.2)]。

**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% [參見交互作用(7.1)]。



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，生體可利用率並無顯著改變。

## 12 臨床試驗資料

### 12.1 Sevikar HCT®

一項雙盲、活性對照試驗中，研究Sevikar HCT®用於高血壓病人時的降血壓效果。有2492位高血壓病人(平均基期血壓為169/101 mmHg)隨機分配至以下治療組別，olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide 40/10/25 mg (627位病人)、olmesartan medoxomil/amlodipine 40/10 mg (628位病人)、olmesartan medoxomil/ hydrochlorothiazide 40/25 mg (637位病人)或amlodipine/hydrochlorothiazide 10/25 mg (600位病人)進行治療。每位受試者隨機分配到接受3種雙重合併療法其中任一種達2至4週後，才開始繼續接受三種成分的合併療法或二種成分的雙重合併療法。其中男性病人為53%，年紀大於65歲有19%，白人病人有67%，黑人病人有30%，糖尿病病人有15%。

經過8週的治療後，三種成分的合併療法降低舒張壓與收縮壓的幅度，大於任何一種雙重合併療法( $p < 0.0001$ )。劑量改變後2週內達到血壓降低的效果。

雙重合併療法再加上另一藥物組合多降低的坐姿血壓，如下表所示：

| 起始藥物                                      | 增加藥物                       | 血壓降低*        |
|-------------------------------------------|----------------------------|--------------|
| Olmesartan medoxomil 40/ Amlodipine 10 mg | HCZ 25mg                   | 8.4/4.5 mmHg |
| Olmesartan medoxomil 40/ HCZ 25mg         | Amlodipine 10 mg           | 7.6/5.4 mmHg |
| Amlodipine 10 mg/ HCZ 25mg                | Olmesartan medoxomil 40 mg | 8.1/5.4 mmHg |

\*具高度統計顯著意義

接受Sevikar HCT®治療的黑人與非黑人病人之間的坐姿舒張壓(SeDBP)或坐姿收縮壓(SeSBP)，降低



的幅度並無明顯差異[請見特殊族群注意事項(6)]。

接受Sevikar HCT®治療的糖尿病與非糖尿病病人之間的坐姿舒張壓或坐姿收縮壓，降低的幅度並無明顯差異。

總共有440位病人參與試驗中門診血壓監測部份。在24小時期間，olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide 40/10/25 mg組的舒張壓與收縮壓降低幅度大於任何一種雙重合併療法(見圖1與圖2)。

圖1：試驗終點時，治療與時數的平均門診舒張壓曲線圖

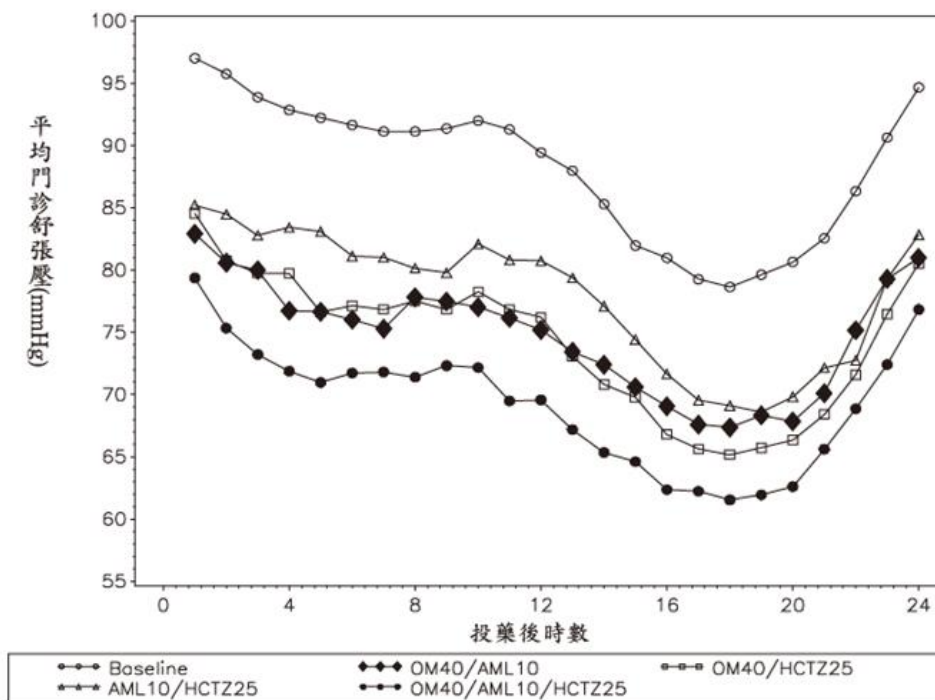
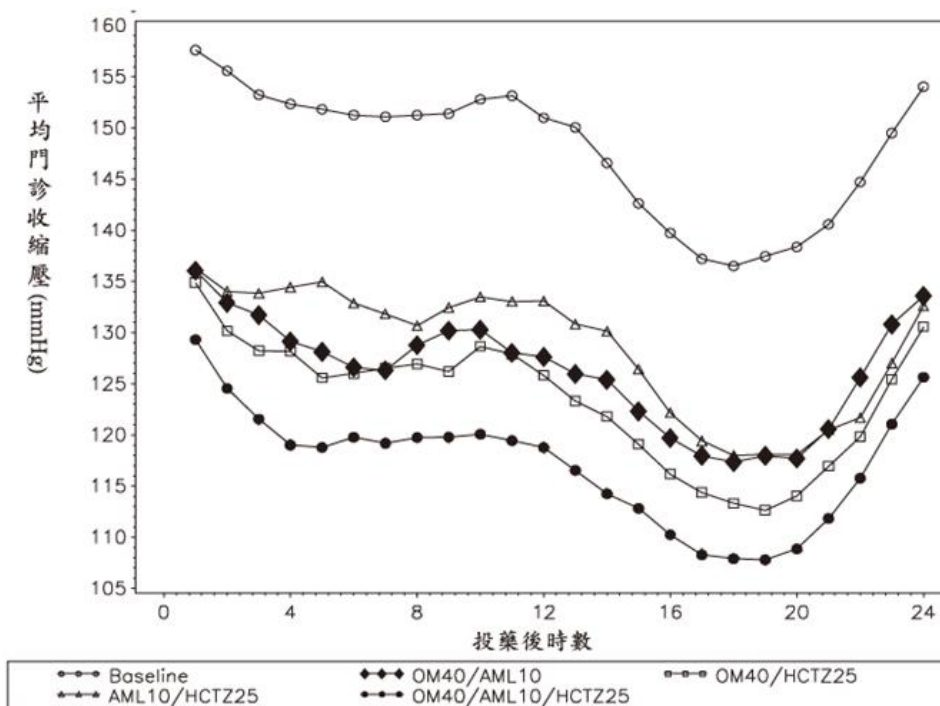
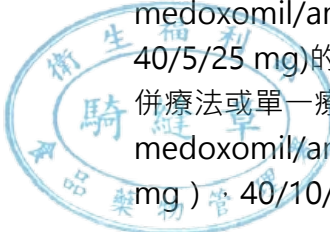


圖2：試驗終點時，治療與時數的平均門診收縮壓曲線圖



目前尚未研究過較低劑量Sevikar HCT®組合(olmesartan



medoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide 20/5/12.5 mg、40/5/12.5 mg、40/10/12.5 mg與40/5/25 mg)的藥品降血壓效果。預期低劑量Sevikar HCT<sup>®</sup>藥品組合的降血壓效果會比任一雙重合併療法或單一療法要好。Sevikar HCT<sup>®</sup>藥品組合的降血壓效果依序為 ( olmesartan medoxomil/amlodipine/hydrochlorothiazide ) 40/10/25 mg大於40/10/12.5 ( 約等於40/5/25 mg )、40/10/12.5 ( 約等於40/5/25 mg ) 大於40/5/12.5 mg，而40/5/12.5 mg大於20/5/12.5 mg。

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

Sevikar HCT<sup>®</sup>錠劑含有olmesartan medoxomil、劑量等同於5或10 mg amlodipine的amlodipine besylate以及hydrochlorothiazide，劑量如下所述。

Sevikar HCT<sup>®</sup>口服錠劑有下列劑量與包裝組合。

| 錠劑劑量<br>(等同OM/AML/HCTZ) | 包裝         |
|-------------------------|------------|
| 20/5/12.5 mg            | 7顆或14顆鋁箔片裝 |
| 40/5/12.5 mg            | 7顆或14顆鋁箔片裝 |
| 40/5/25 mg              | 7顆或14顆鋁箔片裝 |
| 40/10/12.5 mg           | 7顆或14顆鋁箔片裝 |
| 40/10/25 mg             | 7顆或14顆鋁箔片裝 |

#### 13.2 效期

如外包裝所示。

#### 13.3 儲存條件

存放溫度25°C (77°F)。

### 14 病人使用須知

懷孕：需告知育齡婦女在懷孕期間服用Sevikar HCT<sup>®</sup>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)及特殊族群注意事項(6.1)]。

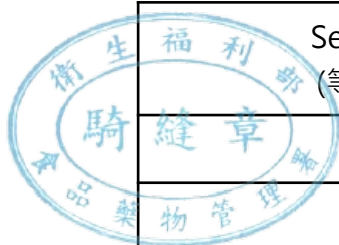
哺乳：應告知授乳女性接受Sevikar HCT<sup>®</sup>治療期間不可哺乳[參見特殊族群注意事項(6.2)]

症狀性低血壓：告知病人，可能會出現頭暈現象，尤其是在治療的第一天，如發生此情況，應通知主治醫師。告知病人，如果發生暈厥，在諮詢醫師前應停用Sevikar HCT<sup>®</sup>。告知病人水分攝取不足、過度出汗、腹瀉或嘔吐可能導致血壓過度下降，也會引起頭暈和可能造成暈厥。

急性近視及續發性隅角閉鎖型青光眼：告知病人若出現急性近視或續發性隅角閉鎖型青光眼症狀時，應停止使用Sevikar HCT<sup>®</sup>並立刻就醫[參見警語及注意事項(5.1.9)]。

### 15 其他

Copyright© Daiichi Sankyo, Inc. 2020. 版權所有。



| Sevikar HCT®錠劑含量<br>(等同OM/AML/HCTZ) | 核准字號          |
|-------------------------------------|---------------|
| 20/5/12.5 mg                        | 衛署藥輸字第025492號 |
| 40/5/12.5 mg                        | 衛署藥輸字第025494號 |
| 40/5/25 mg                          | 衛署藥輸字第025493號 |
| 40/10/12.5 mg                       | 衛署藥輸字第025495號 |
| 40/10/25 mg                         | 衛署藥輸字第025496號 |



# 台灣第一三共股份有限公司

## 製造廠

DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH (P) Luitpoldstraße 1, D-85276 Pfaffenhofen, Germany  
(O) Zielstattstraße 48, D-81379 Munich, Germany

## 藥商

台灣第一三共股份有限公司 地址：台北市中山區松江路223號13樓

®第一三共株式会社授權使用註冊  
商標

電話：(02)8772-2250