

舒脈康膜衣錠 5/20毫克

Sevikar® 5/20mg film coated tablets

本藥須由醫師處方使用

Sevikar® (amlodipine與olmesartan medoxomil)錠劑

孕婦使用
若發現懷孕，應立即停用Sevikar®。於懷孕第2和第3期服用直接作用於腎素—血管收縮素系統的藥物，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)〕。

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。

一般考慮事項

Olmesartan medoxomil通常很少產生副作用，且副作用顯然與劑量無關，但amlodipine的副作用(主要是水腫)則與劑量有關。

改變劑量後2週內可達到最大降血壓效果。

Sevikar®可搭配或不搭配食物服用。

Sevikar®可與其他降血壓藥物併用。

使用2週後可增加劑量。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份。

取代個別成份時，若血壓控制仍不理想，可提高其中一種或兩種成份的劑量。

當病人單獨使用Amlodipine(或其他dihydropyridine鈣離子通道阻斷劑)或單獨使用olmesartan medoxomil(或其他血管收縮素受體阻斷劑)後血壓控制不理想的病人，轉為Sevikar治療可提供進一步之降壓效果。

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
amlodipine 相當於 (mg)	5
olmesartan medoxomil (mg)	20

4 禁忌症

無。

5 警語及注意事項

Sevikar®的不良反應通常與其個別成份有關。

5.1 胎兒／新生兒罹病與死亡

Olmesartan medoxomil。孕婦若服用直接作用於腎素—血管收縮素系統的藥物，可能造成胎兒和新生兒罹病與死亡。目前世界文獻中已有數十件服用血管收縮素轉換酶抑制劑病人的回報案例。若發現懷孕，應立即停用Sevikar®。在懷孕第2和第3期時，這類藥物可能傷害胎兒，包括造成低血壓、新生兒顱骨發育不全、無尿症、可逆或不可逆性腎臟衰竭及死亡。此外也曾發生羊水過多案例，據推測是由於胎兒腎功能受損所造成；若因這種因素造成羊水過少，可能導致胎兒四肢攣縮、顱顏畸形和肺部發育不良。此外也曾發生早產、子宮內生長遲緩和開放性動脈導管等案例，但不確定這些狀況是否因服用此藥所造成。若僅於懷孕第1期於子宮內接觸藥物，似乎不會產生上述不良反應。若孕婦僅於懷孕第1期服用血管收縮素II受體拮抗劑，使胚胎和胎兒接觸該藥物，應告知孕婦此訊息。儘管如此，一旦患者受孕，醫師應立即讓患者停用Sevikar®。在極少見(可能每千名孕婦中不到1例)的情況中，可能找不到其他藥物取代作用於腎素—血管收縮素系統的藥物。在這種罕見情況中，應告知孕婦其胎兒可能遭受危害，並進行多次超音波檢查以評估羊膜內環境。若發現羊水過少，除非停藥會危及母體性命，否則應停用Sevikar®。子宮收縮壓力測試(CST)、無加壓測試(NST)或胎兒生理活動評估(BPP)都可進行，視懷孕週數而定。然而，病人和醫師應瞭解，可能在胎兒已遭受不可逆性傷害後，才出現羊水過少情形。若嬰兒曾於子宮內接觸血管收縮素II受體拮抗劑，應密切觀察是否有低血壓、少尿和高血鉀等現象。若發生少尿，應著重於維持血壓穩定和腎臟灌流，可能必須採用換血或透析等方法，以改善低血壓及／或取代其常腎功能。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；由於更高劑量便會導致兔子胎兒死亡，因此無法以更高劑量評估對胎兒發育的影響)，並未發現致畸胎效應。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，劑量8 mg/kg/day時，重要發育事件延遲(耳廓分隔、長出下門牙、出現腹毛、辜丸下降及眼瞼分開等發育均延遲)，且腎盂擴張發生率的劑量相關性升高。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。

5.2 體液不足或鹽份不足病人發生低血壓

Olmesartan medoxomil。開始接受olmesartan medoxomil治療後，可能發生有症狀的低血壓。腎素—血管收縮素系統已活化的病人，例如體液不足及／或鹽份不足型病人(例如接受高劑量利尿劑治療者)，尤其容易發生低血壓。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。

5.3 血管擴張

Amlodipine。由於Sevikar®中的amlodipine會逐漸導致血管擴張，因此口服後極少發生急性低血壓。儘管如此，如同其他周邊血管擴張劑，應謹慎使用Sevikar®，重度主動脈瓣狹窄病人尤其應多加注意。

5.4 重度阻塞性冠狀動脈疾病病人

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。

5.5 鬱血性心臟衰竭病人

Amlodipine。一般而言，心臟衰竭病人應謹慎使用鈣離子通道阻斷劑。一項安慰劑對照試驗針對1,153位使用穩定劑量的ACE抑制劑、digoxin和利尿劑的NYHA第三或第四級心臟衰竭病人，研究Amlodipine(每天5-10 mg)的影響。追蹤時間至少6個月，平均約14個月。結果顯示，該藥物對存活率或心臟罹病率(定義為危及生命的心律不整、急性心肌梗塞或因心臟衰竭病情惡化而住院)並無整體不良影響。有四個為期8至12週的試驗比較Amlodipine和安慰劑，這些試驗的對象為NYHA第二、三級心臟衰竭病人，共計697人。而試驗中根據運動耐力的測量、NYHA分級、症狀或LVEF，未發現心臟衰竭惡化的跡象。

5.6 腎功能不全病人

Sevikar®。目前尚未有研究將Sevikar®用於治療腎功能不全的病人。

Olmesartan medoxomil。接受olmesartan medoxomil治療的易感受性病人，由於腎素—血管收縮素—醛固酮系統受抑制，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®含有olmesartan medoxomil成份，因此病人服用Sevikar®也可能出現類似反應〔參見臨床藥理學(12.3)〕。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成份，因此預期會產生類似的影響。

5.7 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，因此對這類病人使用Sevikar®時應謹慎。

5.8 醫學檢驗

Sevikar®。本複方藥品降低血紅素和血球比容積的效果大於其個別成份；其他檢驗結果變化則通常可歸因於單方成份。

Amlodipine。在上市後經驗中，曾報告發生肝臟酵素升高的情形(6.2)。

Olmesartan medoxomil。在上市後經驗中，曾報告發生血中肌酸酐值升高及高血鉀情形。

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。一項安慰劑對照因子試驗曾研究Sevikar®(參見13.1節)，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®個別成份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，其劑量相關性，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	
	安慰劑	0%*	(-2.4%)	6.2%
Amlodipine	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。

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、安慰劑對照期的數據相似。

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Amlodipine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。多項臨床對照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	3.0	10.8
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，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=512)
水腫	1.4	5.1	5.6	14.6
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，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®個別成份通過核准後，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。

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、末梢水腫
胃腸：嘔吐、腹瀉
肌肉骨骼：橫紋肌溶解
泌尿生殖系統：急性腎衰竭
皮膚與附件：圓禿、搔癢、蕁麻疹

7 藥物交互作用

7.1 與Sevikar®的藥物交互作用

同時施用amlodipine與olmesartan medoxomil，藥物動力學並未改變。

目前並無試驗評估Sevikar®和其他藥物的藥物交互作用，但如下文所述，已有試驗研究Sevikar®的個別成份amlodipine和olmesartan medoxomil，試驗中並未發現顯著的藥物交互作用。

7.2 與Amlodipine的藥物交互作用

體外試驗數據顯示，amlodipine並不會影響digoxin、phenytoin、warfarin和indomethacin與人體血漿蛋白的結合。

其他藥物對Amlodipine的影響

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

葡萄柚汁：20位健康志願者同時服用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100mg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。

Amlodipine對其他藥物的影響

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：健康志願者同時服用amlodipine和digoxin，血清digoxin濃度或digoxin腎臟清除率並未改變。

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

Warfarin：併用amlodipine和warfarin 並不會改變warfarin的凝血酶原反應時間。

在臨床試驗中，amlodipine曾與thiazide利尿劑、乙型交感神經阻斷劑、血管收縮素轉換酶抑制劑、長效型硝酸鹽、硝酸甘油舌下含片、digoxin、warfarin、非類固醇消炎藥、抗生素及口服降血糖劑安全合併使用。

7.3 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。

在健康志願者以digoxin或warfarin同時併用olmesartan medoxomil的試驗中，未出現顯著的藥物交互作用。

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。

Olmesartan medoxomil不經由細胞色素P450系統代謝，對P450酵素也沒有影響，因此，預期此藥物不會與抑制、誘發或由這些酵素代謝的藥物產生交互作用。

8 特定族群使用

8.1 懷孕婦女

Olmesartan medoxomil。懷孕用藥分級C(第1期)和D(第2與第3期)。〔參見警語及注意事項(5.1)〕

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)，並無證據顯示有致時胎性或其他胚胎／胎兒毒性。(上述計算假定病人體重為60 kg。)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。目前並未針對孕婦進行足夠的良好對照試驗。孕婦若要使用amlodipine，對胎兒的潛在利益必須大於潛在風險才可使用。

8.2 哺乳婦女

目前並不確定Sevikar®的amlodipine或olmesartan medoxomil成份是否會進入人類乳汁，但已知泌乳大鼠的乳汁中會出現低濃度olmesartan。由於此藥物可能導致接受哺乳的嬰兒產生不良反應，應考慮藥物對母親的重要性，決定是否停止哺乳或停用藥物。

8.3 兒科病人

Sevikar®對兒科病人的安全性和效果尚未確立。

Amlodipine。Amlodipine對6歲以下病人血壓的影響不明。

Olmesartan medoxomil。Olmesartan medoxomil對兒科病人的安全性和效果尚未確立。

8.4 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。

8.5 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須小心使用Sevikar®。

8.6 肾功能不全病人

目前並無試驗研究Sevikar®對肾功能不全病人的影響。**Amlodipine**。肾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**。肾功能不全病人的血清olmesartan濃度比肾功能正常者高。重覆給藥後，重度肾功能不全病人(肌酸酐清除率<20 mL/min)的AUC約升高3倍。對於中度至顯著肾功能不全病人(肌酸酐清除率<40 mL/min)建議不需調整起始劑量。

8.7 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。

9. 藥物過量

目前並無關於人體使用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。

藥物過量會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。如果這類保守性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。藥物過量最可能的徵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。

10 特性說明

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

Sevikar®中amlodipine besylate成份的化學式為3-ethyl-5-methyl (±)-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-[(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate。分子式為C20H25ClN2O5 · C6H6O3S。

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成份的化學式為2,3-dihydroxy-2-butenyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[p-(o-1 H-tetrazol-5-ylphenyl) benzyl] imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate。分子式為C29H30N6O6。

amlodipine besylate的結構式為：

