M110463-11/30

裕利股份有限公司　函

聯絡地址：台北市南京東路四段126號10樓之1至之3
聯絡人員：黃 小姐
聯絡電話：02-25700064 分機：23601
聯絡傳真：02-25798587
電子信箱：haorder@zuelligpharma.com

受 文 者：　天主教中華聖母修女會醫療財團法人*

發文日期：　中華民國110年11月22日

發文字號：　110 裕字-第001529號

主　　旨：　本公司銷售台灣第一三共股份有限公司之產品「Sevikar 5/20mg film coated tablets(舒脈康膜衣錠 5/20 毫克)衛署藥輸字第024929號 及 Sevikar 5/40mg film coated tablets(舒脈康膜衣錠5/40毫克)衛部藥輸字第026520號」藥品仿單變更乙事，詳如說明。

說　　明：

一、　本公司銷售台灣第一三共股份有限公司之產品「Sevikar 5/20mg film coated tablets(舒脈康膜衣錠 5/20 毫克)衛署藥輸字第024929號 及 Sevikar 5/40mg film coated tablets(舒脈康膜衣錠5/40毫克)衛部藥輸字第026520號」承蒙貴院採用，特此致謝。

二、　接獲原廠通知，上述產品申請旨揭依美國最新仿單(2020年10月修訂版本)進行仿單安全性資訊更新。該項變更業經衛生福利部核准在案。

三、　茲檢附產品仿單標示變更說明稿及完稿供參。此次變更含公司地址變更至「台北市松江路223號13樓」。

四、　起始變更批號如下表：

產品名稱	健保代碼	包裝規格	起始變更批號
舒脈康膜衣錠 5/20 毫克； Sevikar 5/20mg film coated tablets	BC24929100	28 顆/盒	358912
舒脈康膜衣錠 5/40 毫克； Sevikar 5/40mg film coated tablets	BC26520100	28 顆/盒	359619

五、　該藥品之品質與許可證字號等均無變更，特此通知，敬請轉知 貴院相關單位，造成不便之處懇請見諒。

附件：原廠公文及相關附件

裕利股份有限公司
負責人：許衛明

檔　　號：
保存年限：

台灣第一三共股份有限公司　函

地　　址：台北市松江路 223 號 13 樓
聯　絡　人：吳幸樺
聯絡電話：02-8772-2250 ext. 328
電子郵件：cindy.wu.ui@daiichisankyo.com.tw
傳　　真：02-2518-3938

受文者：裕利股份有限公司
　　吉程股份有限公司

發文日期：中華民國 110 年 11 月 15 日

發文字號：第一三共管字第 11011174 號

附件:
1. 衛生福利部核准公文。
2. 仿單標示變更說明稿及完稿。

主旨：有關台灣第一三共股份有限公司產品「舒脈康膜衣錠 5/20 毫克 (Sevikar 5/20mg film coated tablets)」(衛署藥輸字第 024929 號)及「舒脈康膜衣錠 5/40 毫克 (Sevikar 5/40mg film coated tablets)」(衛部藥輸字第 026520 號)藥品仿單變更乙案，詳如說明段，敬請查照。

說明：

一、 本公司申請旨揭產品依美國最新仿單 (2020 年 10 月修訂版本) 進行仿單安全性資訊更新。該項變更業經衛生福利部核准在案，請詳閱附件一。

二、 茲檢附產品仿單標示變更說明稿及完稿供參，請詳閱附件二-1 及附件二-2，此次變更含公司地址變更至「台北市松江路 223 號 13 樓」。

三、 該藥品之品質與許可證字號等均無變更，造成不便，煩請見諒；並請繼續給予本公司愛護與支持。

四、 起始變更批號如下表:

產品名稱	健保代碼	包裝規格	起始變更批號
舒脈康膜衣錠 5/20 毫克； Sevikar 5/20mg film coated tablets	BC24929100	28 顆/盒	358912
舒脈康膜衣錠 5/40 毫克； Sevikar 5/40mg film coated tablets	BC26520100	28 顆/盒	359619

五、 請通知各醫療院所。

負責人：長尾公則

附件二

檔　　號：
保存年限：

正本

衛生福利部　函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳　　真：(02)2653-2071
聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-8000#7421
電子郵件信箱：

104
台北市松江路223號13樓

受文者：台灣第一三共股份有限公司

發文日期：中華民國110年7月12日
發文字號：衛授食字第1091497337號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請「舒脈康膜衣錠 5/20 毫克(Sevikar 5/20mg film coated tablets)」（衛署藥輸字第024929號）藥品仿單變更一案（案號：1091497337），本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

一、復貴公司109年12月21日第一三共開字第10912251號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：仿單變更。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人高挺凱聯絡，電話：02-8170-6000#522，電子信箱：tkkao785@cde.org.tw。

正本：台灣第一三共股份有限公司
副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

附件給廠商

案号：109149733 7

~~110. 6. 18~~
110. 7. 06

仿單標籤粘貼表

產品名稱	舒脈康膜衣錠~~5/20毫克~~ Sevikar 5/20mg film coated tablets	申請廠商
衛生福利部食品藥物管理署給證號碼	衛署藥輸字第 024929 號	

(1,1) -1- 舒脈康膜衣錠-中文仿單-第11版-20210601.pdf 2021/6/4

(1,2) -2- 舒脈康膜衣錠-中文仿單-第11版-20210601.pdf 202

市售藥品同時放置中、外文仿單，外文仿單內容與本仿單不符，以中文仿單內容為準。外文仿單內容如有修正，以中文仿單內容為準。

藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載

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
台北市松江路223號13樓

電話：(02) 8772-2250

®第一三共株式会社核准使用註冊商標

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

內文修訂日期：2021年6月。

Cozaar®(0.1)：
[參見其他產品資訊(8.2)]。
*舒緩症狀：*治療高血壓人士用舒緩症狀以令有效的替代物，除有，治療沒有替代品。

Cozaar®(0.1)：
[參見其他產品資訊(8.2)]。
*舒緩症狀：*治療高血壓人士用舒緩症狀以令有效的替代物，除有，治療沒有替代品。

mesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil是一種前藥，在吸收後迅速地轉化為olmesartan，olmesartan是一種選擇性血管緊張素II受體(AT1)拮抗劑，Olmesartan的血漿清除率為13 L/h，腎清除率為0.6 L/h，約55%至50%的口服劑量會進入腸道，其餘則經由糞排出。olmesartan的平均絕對生物利用度為26%，其絕對生物利用度不受食物影響。olmesartan在人體內幾乎完全轉化為活性代謝物，其絕對生物利用度為26%。olmesartan的血漿濃度與劑量成正比，在0.8至80 mg的劑量範圍內，其血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)與劑量成正比。olmesartan medoxomil的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)，t半約33%，而CL/F則約降低30%。

amlodipine：62位至17歲的高血壓病人接受1.25 mg至10 mg amlodipine後的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)與年齡、性別、種族及身高成正比。

Sevikar 5/20mg 舒脈康膜衣錠 Sevikar 5/20mg film coated tablets

olmesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil是一種前藥，在吸收後迅速地轉化為olmesartan，olmesartan是一種選擇性血管緊張素II受體(AT1)拮抗劑，Olmesartan的血漿清除率為13 L/h，腎清除率為0.6 L/h，約55%至50%的口服劑量會進入腸道，其餘則經由糞排出。olmesartan的平均絕對生物利用度為26%，其絕對生物利用度不受食物影響。olmesartan在人體內幾乎完全轉化為活性代謝物，其絕對生物利用度為26%。olmesartan的血漿濃度與劑量成正比，在0.8至80 mg的劑量範圍內，其血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)與劑量成正比。olmesartan medoxomil的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)，t半約33%，而CL/F則約降低30%。

amlodipine：62位至17歲的高血壓病人接受1.25 mg至10 mg amlodipine後的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)與年齡、性別、種族及身高成正比。

amlodipine：老年病人對amlodipine的清除半衰期較低，導致AUC增加約40%到60%，因此建議劑量必須調整。

olmesartan medoxomil：目前已有資料顯示olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學，與整個成人族群的藥物動力學相似。老年人和老年人的olmesartan血漿濃度相似。老年人重度腎衰竭患者及少許的olmesartan累積；老年人的AUC，t半約33%，而CL/F則約降低30%。

amlodipine：老年病人對amlodipine的清除半衰期較低，導致AUC增加約40%到60%，因此建議劑量必須調整。

olmesartan medoxomil：目前已有資料顯示olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學，與整個成人族群的藥物動力學相似。老年人和老年人的olmesartan血漿濃度相似。老年人重度腎衰竭患者及少許的olmesartan累積；老年人的AUC，t半約33%，而CL/F則約降低30%。

amlodipine：62位至17歲的高血壓病人接受1.25 mg至10 mg amlodipine後的血漿濃度-時間曲線下面積(AUC)與年齡、性別、種族及身高成正比。

Power

檔　　號：
保存年限：

正本

衛生福利部　函

機關地址：11558 台北市南港區忠孝東路六段488號
傳　　真：(02)2653-2071
聯絡人及電話：黃小姐(02)2787-8000#7421
電子郵件信箱：

104
台北市松江路223號13樓

受文者：台灣第一三共股份有限公司

發文日期：中華民國110年7月12日
發文字號：衛授食字第1091497338號
速別：普通件
密等及解密條件或保密期限：
附件：仿單核定本1份

主旨：貴公司申請「舒脈康膜衣錠 5/40 毫克(Sevikar 5/40mg film coated tablets)」（衛部藥輸字第026520號）藥品仿單變更一案（案號：1091497338），本部同意，隨函檢還仿單核定本1份，請查照。

說明：

一、復貴公司109年12月21日第一三共開字第10912252號藥品變更登記申請書。

二、核准變更項目：仿單變更。

三、有關仿單規定如下：市售藥品得僅放置經審查核定之中文仿單。但如市售藥品同時放置中、外文仿單者，外文仿單內容須與核定本之中文仿單內容相符，廠商得依核定之中文仿單自行修正其外文仿單內容。

四、對上述內容如有疑義，請與承辦人高挺凱聯絡，電話：02-8170-6000#522，電子信箱：tkkao785@cde.org.tw。

正本：台灣第一三共股份有限公司
副本：財團法人醫藥品查驗中心

部長陳時中

附件，給廠商

案号：1091497338

110. 7. 06

~~110. 6. 18~~

仿單標籤粘貼表

產品名稱	舒脈康膜衣錠 5/40 毫克 Sevikar 5/40mg film coated tablets	申請廠商
衛生福利部食品藥物管理署給證號碼	衛部藥輸字第 026520 號	

(1.1) -1- 舒脈康膜衣錠-中文仿單-第11版-20210601.pdf 2021/6/4 上午 10:23:41

(1.2) -2- 舒脈康膜衣錠-中文仿單-第11版-20210601.pdf 2021/6/4 上午 10:2

rPower

衛生福利部食品藥物管理署 核定日期

衛生福利部食品藥物管理署 核定日期

仿單內容如有修正，本表內容仿照核定之中文仿單，公司將，應主動可依核定之中文仿單自行修正外文仿單內容。

藥商地址請依所轄衛生局核定內容刊載

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：(02) 8772-2250
台北市松山區223敦化北路13樓

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

內文修訂日期：2021年6月。

成藥

仿藥人

Vikaryl為本人的藥物力學特性與個別成分的藥物為學相似。

ntodipine：本平為人對amlodipine的法定半數值，學AUC增加約40%到60%，因此建議劑量必須較低。

mesartan medoxomil：目前已有其臨床使olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學，整體而言，年齡人和老年人的olmesartan其人血漿濃度相似。年人東亞參與後出現少許的olmesartan累積；老年人的AUC$_{\infty,T}$升高33%，而CL$_{s/F}$則降低30%。

藥病人

ntodipine：624名至17歲的高血壓人接受1.25 mg至mg的amlodipine。根據體重調整後的清除率及分佈體與成人的數值相似。

藥人服用為30到50小時，10%的原型化合物和60%的代謝物排泄於尿液中。

mesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil在吸收過程中會快速完全轉化為olmesartan，而olmesartan幾乎會產生一步代謝。Olmesartan的血漿清除率為13 L/h，腎清除率為0.6 L/h，約35%至50%的吸收劑量會出入腎，其餘則經由糞汁排泄至糞便中。

mesartan以平均絕對生物利用率26%的方式存在，並非排除半衰期為13小時，至次口服至320 mg的olmesartan多次服至80 mg的olmesartan後，藥物動力學呈線性。每天一次劑量3至5天內，olmesartan從可達穩定態濃度，且一次的劑量不會產生藥物累積。

成藥

仿藥人

Vikaryl對老年人的藥物力學特性與個別成分的藥物為學相似。

ntodipine：老年為人對amlodipine的清除率較低，學AUC增加約40%到60%，因此建議劑量必須較低。

mesartan medoxomil：目前已有其臨床使olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學，整體而言，年齡人和老年人的olmesartan其人血漿濃度相似。年人東亞參與後出現少許的olmesartan累積；老年人的AUC$_{\infty,T}$升高33%，而CL$_{s/F}$則降低30%。

藥病人

ntodipine：624名至17歲的高血壓人接受1.25 mg至mg的amlodipine。根據體重調整後的清除率及分佈體與成人的數值相似。

藥人服用為30到50小時，10%的原型化合物和60%的代謝物排泄於尿液中。

mesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil在吸收過程中會快速完全轉化為olmesartan，而olmesartan幾乎會產生一步代謝。Olmesartan的血漿清除率為13 L/h，腎清除率為0.6 L/h，約35%至50%的吸收劑量會出入腎，其餘則經由糞汁排泄至糞便中。

mesartan以平均絕對生物利用率26%的方式存在，並非排除半衰期為13小時，至次口服至320 mg的olmesartan多次服至80 mg的olmesartan後，藥物動力學呈線性。每天一次劑量3至5天內，olmesartan從可達穩定態濃度，且一次的劑量不會產生藥物累積。

成藥

仿藥人

Vikaryl對老年人的藥物力學特性與個別成分的藥物為學相似。

ntodipine：老年為人對amlodipine的清除率較低，學AUC增加約40%到60%，因此建議劑量必須較低。

mesartan medoxomil：目前已有其臨床使olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學，整體而言，年齡人和老年人的olmesartan其人血漿濃度相似。年人東亞參與後出現少許的olmesartan累積；老年人的AUC$_{\infty,T}$升高33%，而CL$_{s/F}$則降低30%。

藥病人

ntodipine：624名至17歲的高血壓人接受1.25 mg至mg的amlodipine。根據體重調整後的清除率及分佈體與成人的數值相似。

藥人服用為30到50小時，10%的原型化合物和60%的代謝物排泄於尿液中。

mesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil在吸收過程中會快速完全轉化為olmesartan，而olmesartan幾乎會產生一步代謝。Olmesartan的血漿清除率為13 L/h，腎清除率為0.6 L/h，約35%至50%的吸收劑量會出入腎，其餘則經由糞汁排泄至糞便中。

mesartan以平均絕對生物利用率26%的方式存在，並非排除半衰期為13小時，至次口服至320 mg的olmesartan多次服至80 mg的olmesartan後，藥物動力學呈線性。每天一次劑量3至5天內，olmesartan從可達穩定態濃度，且一次的劑量不會產生藥物累積。

成藥

仿藥人

Vikaryl對老年人的藥物力學特性與個別成分的藥物為學相似。

ntodipine：老年為人對amlodipine的清除率較低，學AUC增加約40%到60%，因此建議劑量必須較低。

mesartan medoxomil：目前已有其臨床使olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學，整體而言，年齡人和老年人的olmesartan其人血漿濃度相似。年人東亞參與後出現少許的olmesartan累積；老年人的AUC$_{\infty,T}$升高33%，而CL$_{s/F}$則降低30%。

藥病人

ntodipine：624名至17歲的高血壓人接受1.25 mg至mg的amlodipine。根據體重調整後的清除率及分佈體與成人的數值相似。

藥人服用為30到50小時，10%的原型化合物和60%的代謝物排泄於尿液中。

mesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil在吸收過程中會快速完全轉化為olmesartan，而olmesartan幾乎會產生一步代謝。Olmesartan的血漿清除率為13 L/h，腎清除率為0.6 L/h，約35%至50%的吸收劑量會出入腎，其餘則經由糞汁排泄至糞便中。

mesartan以平均絕對生物利用率26%的方式存在，並非排除半衰期為13小時，至次口服至320 mg的olmesartan多次服至80 mg的olmesartan後，藥物動力學呈線性。每天一次劑量3至5天內，olmesartan從可達穩定態濃度，且一次的劑量不會產生藥物累積。

成藥

仿藥人

Vikaryl對老年人的藥物力學特性與個別成分的藥物為學相似。

ntodipine：老年為人對amlodipine的清除率較低，學AUC增加約40%到60%，因此建議劑量必須較低。

mesartan medoxomil：目前已有其臨床使olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學，整體而言，年齡人和老年人的olmesartan其人血漿濃度相似。年人東亞參與後出現少許的olmesartan累積；老年人的AUC$_{\infty,T}$升高33%，而CL$_{s/F}$則降低30%。

藥病人

ntodipine：624名至17歲的高血壓人接受1.25 mg至mg的amlodipine。根據體重調整後的清除率及分佈體與成人的數值相似。

藥人服用為30到50小時，10%的原型化合物和60%的代謝物排泄於尿液中。

mesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil在吸收過程中會快速完全轉化為olmesartan，而olmesartan幾乎會產生一步代謝。Olmesartan的血漿清除率為13 L/h，腎清除率為0.6 L/h，約35%至50%的吸收劑量會出入腎，其餘則經由糞汁排泄至糞便中。

mesartan以平均絕對生物利用率26%的方式存在，並非排除半衰期為13小時，至次口服至320 mg的olmesartan多次服至80 mg的olmesartan後，藥物動力學呈線性。每天一次劑量3至5天內，olmesartan從可達穩定態濃度，且一次的劑量不會產生藥物累積。

成藥

仿藥人

Vikaryl對老年人的藥物力學特性與個別成分的藥物為學相似。

ntodipine：老年為人對amlodipine的清除率較低，學AUC增加約40%到60%，因此建議劑量必須較低。

mesartan medoxomil：目前已有其臨床使olmesartan medoxomil在老年人(65歲以上)的藥物動力學，整體而言，年齡人和老年人的olmesartan其人血漿濃度相似。年人東亞參與後出現少許的olmesartan累積；老年人的AUC$_{\infty,T}$升高33%，而CL$_{s/F}$則降低30%。

藥病人

ntodipine：624名至17歲的高血壓人接受1.25 mg至mg的amlodipine。根據體重調整後的清除率及分佈體與成人的數值相似。

藥人服用為30到50小時，10%的原型化合物和60%的代謝物排泄於尿液中。

mesartan medoxomil：Olmesartan medoxomil在吸收過程中會快速完全轉化為olmesartan，而olmesartan幾乎會產生一步代謝。Olmesartan的血漿清除率為13 L/h，腎清除率為0.6 L/h，約35%至50%的吸收劑量會出入腎，其餘則經由糞汁排泄至糞便中。

mesartan以平均絕對生物利用率26%的方式存在，並非排除半衰期為13小時，至次口服至320 mg的olmesartan多次服至80 mg的olmesartan後，藥物動力學呈線性。每天一次劑量3至5天內，olmesartan從可達穩定態濃度，且一次的劑量不會產生藥物累積。

附件二-1

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，可能導致發育中胎兒甚至造成死亡。*(參見警語及注意事項 (5.1 - 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。
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。
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：一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。

5.3 增加心絞痛或心肌梗塞的發生

Amlodipine：一病人(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：一接受 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，可能出現腎功能惡化。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(如重度腎血性心臟衰竭病人)，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，可能造成少尿及進行性氮血症，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[參見藥物交互作用(7.2)及臨床藥理學 (11)]。

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，可提高其中一種成兩種成份的劑量。

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 成份藥品於糖尿病病人或腎功能不全病人(GFR<60ml/min/1.73 m^2)(參見藥物交互作用 7.2)。

5 警語及注意事項

5.1 胎兒毒性

孕藥分級 D
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個病率與死亡。藥物造成的羊水過少期與胎兒肺部發育不良及胎兒四肢挛縮有關。帶來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 體液不足或鹽份不足病人發生低血壓

Olmesartan medoxomil：一腎素－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

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。

5.5 肝功能不全病人

Amlodipine—：肝功能不全病人會降低 amlodipine 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率最期($t_{1/2}$)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：一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。

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很大，試驗得出的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 人以上使用 1 年。一項安慰劑對照因子試驗曾研究 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，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，發生率使顯著降低。

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	24.3%	13.3%	11.2%

*123%=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，其血紅蛋白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 開放標示視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評估超過 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	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

試驗發現年齡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=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
噁心	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，且病人規模大小不確定，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：一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(大多伴隨膽汁腎積或肝炎)。某些病例嚴重到需要住院。
上市後報告也發現紅體斑狼瘡與 amlodipine 可能有關聯。

Olmesartan medoxomil：一上市後經驗中曾報告發生以下不良反應：
全　　身　症：衰弱、血管性水腫、過敏反應、木僵水腫
胃　　腸：噁心、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
血 液生 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

從一項針對試驗及一項進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=1447)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或病風險因子的病

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)。

進行病學研究包括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，特別是從前進流行病學研究觀察到有關高劑量olmesartan對於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 20mg[*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合第二型 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)或合 aliskiren 成份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毒性的增加。當併用 Sevikar® 與鋰鹽時，需監控病人鋰鹽的濃度。

8 特定族群使用

8.1 懷孕婦女

懷孕分類 D

[illegible]

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還病率與死亡[*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，和使用其他抗高血壓藥物產生的差別。

發現懷孕時，立刻停用Sevikar。懷孕期間應考慮使用其他替代藥物。

[illegible]

臨床考量

高血壓/腎臟衰竭或腎臟/胎兒灌注

懷孕時腎素高血壓會增加子痫前症，紅血球減少，早產，以及生產併發症(如頭皮採刺器與產後出血)等腎臟功能、高血壓會增加子宮內生長限制與子宮內死亡等胎兒風險。為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

懷孕女性於服用第2和第3期使用作用於腎素-血管收縮素系統藥物時或早未接受，會引發下列狀況：胎兒腎臟功能下降甚至無尿與腎衰竭、胎兒顱部發育不全、骨骼畸形、包括頭骨發育不良、低血壓及死亡。

[illegible]

持續進行胎兒生長監測以評估羊水狀況。視懷孕週數而定，進行適當的胎兒檢測。然而病人是臀部懷了孩子，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病史的新生兒於腎素-血管收縮或低血壓，須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送達低血壓並支持腎臟功能[參見特定族群使用(8.4)]。

動物

胎盤毒性

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(耳廓分隔、長出下門牙、出現體毛、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 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攝食最高劑量 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 天到受孕交配期和妊娠期接受相當於 10 mg amlodipine/kg/day 劑量的 amlodipine maleate，發現母鼠存活數顯著減少(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。[illegible]

8.2 哺乳婦女哺乳

[illegible]

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治療期間應不建議哺乳。

數據

口服投予單劑 5 mg/kg [^{14}C] olmesartan medoxomil 後，於哺乳大鼠的乳汁內觀察到 olmesartan。

8.3 兒科病人

[illegible]

Sevikar® 對兒科病人的安全性和效果尚未確立。

Amlodipine：[illegible]

Olmesartan medoxomil：[illegible]

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：一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，應選擇決定老年病人的劑量，緊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：一臨床試驗中，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 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：一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(t½)為 56 小時[*參見藥理及注意事項(5.5)*]。

Olmesartan medoxomil：一相較於相應對照組，觀察到中度肝功能不全病人 olmesartan 的 $AUC_{0-\infty}$ 和最大血漿濃度(Cmax)上升，AUC 約增加 60%。

8.7 6 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：一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：一腎功能不全病人的血清 olmesartan 濃度比腎功能正常者高。重度給藥後，重度腎功能不全病人(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。

8.8 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)，但黑人病人血壓下降幅度與非黑人病人相似。

9 10. 藥物過量

目前並無關於人體使用 Sevikar® 過量的資訊。

Amlodipine：一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。大量服用相當於 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，並頻繁監測血壓。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。如果延續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。葡萄酸注射葡萄糖酸鈣可逆轉阻斷鈣離子進入的效應。由於 amlodipine 的蛋白質結合率高，因此血液透析幫助不大。

Olmesartan medoxomil：一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。

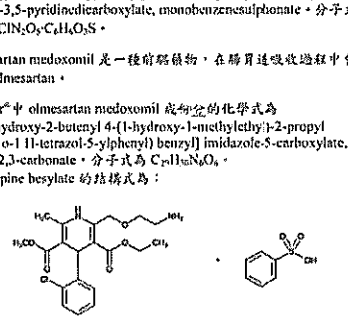
10.1 特性說明

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 的口服複方藥物。

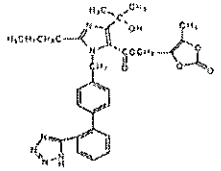
Sevikar® 中 amlodipine besylate 成份的化學式為 3-ethyl-5-methyl (±)-2- [(2-aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorophenyl) -1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate。分子式為 $C_{20}H_{25}ClN_2O_5 \cdot C_6H_6O_3S$。

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-yl)phenyl) benzyl] imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate。分子式為 $C_{29}H_{30}N_6O_6$。
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 (白至淺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、紅劑外膜包括 polyvinyl alcohol、macrogol 3350、titanium dioxide、talc。

12.1 臨床藥理學

12.1.1 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 成份抑制鈣離子穿越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 可結合於 dihydropyridine 和非 hydropyridine 的結合位置。心肌和血管平滑肌細胞的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使減弱心臟收縮能力，但在動物活體接受藥效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)，與鈣通道受體的動力交互作用特性，在於與受體結合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、刺激腎上腺合成和釋放、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 結合於血管平滑肌中的 AT_1 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 AT_2 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 AT_1 受體的親和力是對 AT_2 受體的 12,500 倍以上。

以 ACE 抑制劑阻斷腎素－血管收縮素系統，即抑制血血管收縮素 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 對腎素分泌的負的回饋抑制，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。

12.1.2 藥效學

Amlodipine : —高血壓病人接受藥效劑量治療後，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上顯著的血壓變化(±1/-2 mmHg)。

對於腎功能正常的高血壓病人，amlodipine 的藥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藥效劑量範圍內的 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 不會改變活體動物成人雞的胸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。

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，重覆服用最高 80 mg 的 olmesartan medoxomil，對腎臟功能的影響極小，對血清鉀則無影響。

12.1.3 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。兩種成份的生體可用率都達低於 100%，但兩種成份均不受食物影響。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 療效劑量後，經由吸收，血漿濃度峰值會出現延遲後 6 至 12 小時。絕對生體可用率估計在 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%。口服投予後約 1 到 2 小時達到 olmesartan 最大血漿濃度(C_{max})。食物不影響 olmesartan medoxomil 的生體可用率。

分佈率
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%可與血漿蛋白質結合。每天一次連續治療 7 至 8 天後，可達到 amlodipine 的穩定態血漿濃度。

Olmesartan medoxomil : —Olmesartan 的分佈容積約為 17 L。Olmesartan 可與血漿蛋白質高度結合 (99%) 且不穿透紅血球。在 olmesartan 血漿濃度達高於建議劑量達到的範圍時，蛋白質結合仍保持恆定。

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。

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份的藥物動力學相似。

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，年輕人和老年人的 olmesartan最大血漿濃度相似。老年人重覆給藥後出現少許的 olmesartan累積：老年病人的 $AUC_{0-\tau}$ 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。

腎功能不全病人
Amlodipine : —腎功能不全病人的藥物動力學，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 血清濃度，高於腎功能正常者。重覆給藥後，重度腎功能不全病人(肌酸酐清除率<20 mL/min)的 AUC 約升高 3 倍。目前尚無試驗研究血液透析病人的 olmesartan medoxomil 藥物動力學。

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

Olmesartan medoxomil : —相較於相穩對照組，中度肝功能不全病人的 $AUC_{0-\tau}$和 C_{max} 上升，AUC 的增加 60%。

心臟衰竭
Amlodipine : —心臟衰竭病人的 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%。在與紅黴素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 Cmax（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，Cmax 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證據。~~

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證據。

~~*Digoxin*：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證據。~~

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。

12.3 非臨床毒理學

12.3.1 致癌性、致突變性、生育力損傷

Amlodipine：一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，未發現有藥物致癌作用。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 50 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：一經由飲食將 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 在試管內致利亞倉鼠胚胎細胞轉化檢驗中都呈陽性結果，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排養細胞(中國倉鼠卵巢)出現染色體變異，且小鼠體內微已證明雖然沒有致突變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 (雄鼠)或 9 週(雌鼠)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。

13.4 臨床試驗

13.4.1 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。

相較於個別單方成份，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 兩種成份劑量升高而增加。

坐姿收縮／舒張壓降幅(mmHg)：複方療法相較於單方成份(雙盲治療期)

		Olmesartan Medoxomil			
	(mmHg)	安慰劑	10 mg	20 mg	40 mg
Amlodipine	安慰劑 平均變化	-5/-3	-12/-8	-14/-9	-16/-10
	安慰劑 對照安慰劑組調整平均變化	–	-8/-5	-10/-6	-13/-7
	5 mg 平均變化	-15/-9	-24/-14	-24/-14	-25/-16
	5 mg 對照安慰劑組調整平均變化	-12/-7	-20/-11	-20/-11	-22/-13
	10 mg 平均變化	-20/-13	-25/-16	-29/-17	-30/-19
	10 mg 對照安慰劑組調整平均變化	-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乙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，之後視需要進加至 25 mg，以達到血壓目標值。

13.4.2 Amlodipine

目前已有 15 個雙盲、安慰劑對照、隨機試驗顯示 Amlodipine 的降血壓療效，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。

13.4.3 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。

14.6 包裝、儲存與處理

Sevikar® 錠劑含有 amlodipine besylate (劑量相當於 5mg 或 10mg 的 amlodipine)及 olmesartan medoxomil 20mg 或 40mg。
Sevikar® 錠劑為口服用，含量和包裝規格如下：

錠劑含量 (amlodipine 含量／olmesartan medoxomil) mg	包裝規格	藥品編號	錠劑顏色
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	粉紅色

儲存於 25°C (77°F)以下。

17.5 病人諮詢資訊

懷孕：告知育齡婦女在懷孕期間服用 Sevikar® 的後果。將孕前懷孕的婦女轉換治療的選擇，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：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))~~。

腎臟克制：告知病人使用腎臟克制或合有腎的藥物時，應先諮詢醫療人員。

內文修訂日期:20182021 年 46 月
Copyright© Daiichi Sankyo, Inc. 2016-20 版權所有。

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
~~台北市松江路 223 號 13 樓台北市大同區重慶北路二段 208 號 7 樓之 1~~
電　話：(02) 8772-2250
®第一三共株式会社授權使用註冊商標

舒脈康膜衣錠

Sevikar® film coated tablets

本藥品的重要安全性資料

重要的已知風險	風險最小化
不明原因	嚴重肝臟損傷(肝炎)
心臟衰竭	急性腎臟功能障礙(腎衰竭)
高血壓	急性腎臟功能障礙(腎衰竭)

第二章 概要

藥品說明書

藥品說明書內容

藥品說明書的修訂日期

Sevikar (amlodipine/olmesartan medoxomil/rosuvastatin)

警語：藥物毒性

妊娠期間服用，經由胎盤用Sevikar，會對胎兒造成傷害，甚至導致胎兒死亡。懷孕期間開始服用Sevikar，應盡可能早期停止服用。

1 適應症與用途

高血壓(原發性)

2 劑量與用法

Amlodipine/olmesartan medoxomil/rosuvastatin

高血壓的劑量與用法

Sevikar的建議劑量為每日一次，每天一次，以吞服方式，不要咀嚼或壓碎，服用前先搖晃一下，以確保藥物均勻分散。

盡可能每天大約同一時間服用藥物，以確保血液中藥物濃度穩定。

腎臟損傷

Sevikar不適用於腎臟損傷患者。

肝臟損傷

Sevikar不適用於肝臟損傷患者。

3 劑型與含量

Sevikar錠劑的含量為每顆膜衣錠，含有以下成分：

	5/20	5/40	10/40
amlodipine 氨氯地平 (mg)	5	5	10
olmesartan medoxomil (mg)	20	40	40

4 禁忌症

各種成分Sevikar之amlodipine氨氯地平、olmesartan medoxomil奧美沙坦酯、rosuvastatin瑞舒伐他汀(Rosuvastatin)等成分過敏者。

5 警語與注意事項

5.1 安全警語

妊娠期間服用Sevikar可能會對胎兒造成傷害，甚至導致胎兒死亡。懷孕期間開始服用Sevikar，應盡可能早期停止服用。

5.2 關於其他藥物可能與此藥產生交互作用

Olmesartan medoxomil：對于與血管緊張素轉換酶抑制劑(ACE inhibitors)、血管緊張素受體拮抗劑(ARBs)、直接腎素抑制劑(DRIs)合用的病人，應定期監測腎功能、電解質(如鉀)及血壓。

Amlodipine：一項研究顯示，與單獨使用amlodipine相比，合用amlodipine與simvastatin(辛伐他汀)時，simvastatin的暴露量增加了約77%，建議病人服用simvastatin劑量不超過20 mg/day。

5.3 關於其他警語與注意事項

Olmesartan medoxomil：對于與血管緊張素轉換酶抑制劑(ACE inhibitors)、血管緊張素受體拮抗劑(ARBs)、直接腎素抑制劑(DRIs)合用的病人，應定期監測腎功能、電解質(如鉀)及血壓。

Amlodipine：一項研究顯示，與單獨使用amlodipine相比，合用amlodipine與simvastatin(辛伐他汀)時，simvastatin的暴露量增加了約77%，建議病人服用simvastatin劑量不超過20 mg/day。

5.4 對生殖能力的影響

Amlodipine：一項研究顯示，與單獨使用amlodipine相比，合用amlodipine與simvastatin(辛伐他汀)時，simvastatin的暴露量增加了約77%，建議病人服用simvastatin劑量不超過20 mg/day。

5.5 致畸胎性

Olmesartan medoxomil：對于與血管緊張素轉換酶抑制劑(ACE inhibitors)、血管緊張素受體拮抗劑(ARBs)、直接腎素抑制劑(DRIs)合用的病人，應定期監測腎功能、電解質(如鉀)及血壓。

5.6 Lactose(乳糖)

Olmesartan medoxomil：Sevikar含有Olmesartan medoxomil，olmesartan medoxomil為一種前藥，在吸收後水解為olmesartan，olmesartan medoxomil的分子量為558.6，其中含有一個乳糖分子。

5.7 致畸胎性研究

Olmesartan medoxomil：Sevikar含有Olmesartan medoxomil，olmesartan medoxomil為一種前藥，在吸收後水解為olmesartan，olmesartan medoxomil的分子量為558.6，其中含有一個乳糖分子。

5.8 致畸胎性研究—血管緊張素轉換酶抑制劑

(Renin-angiotensin inhibitors) system, RAAS)

血管緊張素Ⅱ，一種強效血管收縮劑，是腎素-血管緊張素系統(RAAS)的主要成分，RAAS在調節血壓、體液平衡和鹽分平衡方面扮演關鍵角色。血管緊張素Ⅱ通過與其受體(AT1)結合，刺激血管平滑肌細胞收縮，導致血壓升高。此外，血管緊張素Ⅱ還會刺激腎上腺皮質分泌醛固酮，醛固酮會增加鈉和水的重吸收，進一步增加血壓。RAAS的過度活躍與高血壓、心臟衰竭、腎臟疾病等多種心血管疾病有關。

6 藥物交互作用

6.1 藥物動力學

藥物動力學

Olmesartan medoxomil：Sevikar含有Olmesartan medoxomil，olmesartan medoxomil為一種前藥，在吸收後水解為olmesartan，olmesartan medoxomil的分子量為558.6，其中含有一個乳糖分子。

Sevikar

本品含有酯類成分，在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。酯類成分在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。酯類成分在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。酯類成分在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。

吸收

本品經amlodipine之口服給藥後，藥物會被吸收，吸收率約為60%。

生物利用度

生物利用度

Olmesartan medoxomil：Sevikar含有Olmesartan medoxomil，olmesartan medoxomil為一種前藥，在吸收後水解為olmesartan，olmesartan medoxomil的分子量為558.6，其中含有一個乳糖分子。

Sevikar

本品含有酯類成分，在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。酯類成分在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。酯類成分在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。

分佈

本品經amlodipine之口服給藥後，藥物會被吸收，吸收率約為60%。

生物利用度

生物利用度

Olmesartan medoxomil：Sevikar含有Olmesartan medoxomil，olmesartan medoxomil為一種前藥，在吸收後水解為olmesartan，olmesartan medoxomil的分子量為558.6，其中含有一個乳糖分子。

Sevikar

本品含有酯類成分，在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。酯類成分在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。酯類成分在胃腸道內水解為活性代謝物olmesartan，其中酯類成分佔總劑量的約35%，而活性代謝物olmesartan佔總劑量的約65%。

**Amlodipine

[illegible]

Olmesartan medoxomil：[illegible]

Olmesartan medoxomil：[illegible]

**Amlodipine