

Olmesartan medoxomil 與 Hydrochlorothiazide

以 1.6:1 的 olmesartan medoxomil 與 hydrochlorothiazide 比例以最高 1625 mg/kg/day 口服劑量(以 mg/m² 為基準換算, 相當於 MRHD 的 122 倍)投予懷孕小鼠、或以最高 1625 mg/kg/day 口服劑量(以 mg/m² 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 mg/m² 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 mg/kg/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 mg/kg/day, 以 mg/m² 為基準換算, 約為 MRHD (即 40 mg olmesartan medoxomil/25 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 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(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 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 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 mg/kg/day 的 hydrochlorothiazide (約為 MRHD 600 及 400 倍), 未觀察到致畸胎性。

8.2 哺乳

風險摘要

有關 Sevikar HCT[®]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[®]治療期間不建議哺乳。

數據

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

8.4 兒科病人

Sevikar HCT[®]對於兒科病人的安全性與療效尚未確立。

8.4 老年病人

Sevikar HCT[®]: 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[®]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[®]無此劑量。

8.5 肝功能不全病人

目前並無試驗研究 Sevikar HCT[®]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[®]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_{0-∞}增加與最高血漿濃度(C_{max})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。

8.6 腎功能不全病人

尚未有研究 Sevikar HCT[®]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）

Olmесartan 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。

8.7 黑人病人

Sevikar HCT[®]對照試驗的總受試人數中，有 29% (184/627) 為黑人病人。Sevikar HCT[®]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。

10 藥物過量

目前尚無關於人體使用 Sevikar HCT[®]過量的資訊。

Olmесartan 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/m² 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 LD₅₀ 都大於 10 g/kg，皆大於人體最大建議劑量的 1000 倍以上。

11 特性說明

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。

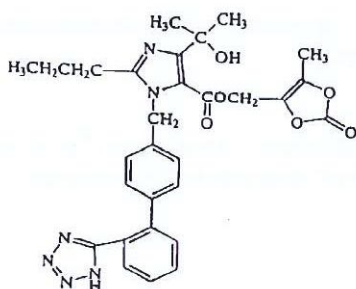
Olmesartan medoxomil 是一種前驅藥物，在腸胃道吸收過程中會水解成 olmesartan。

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*-1*H*-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl] imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate。分子式為 C₂₉H₃₀N₆O₆。

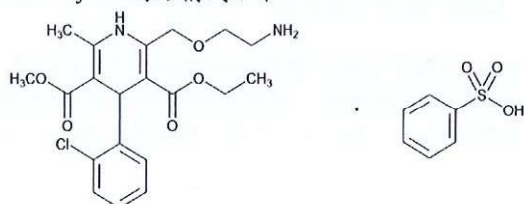
Sevikar HCT[®] 中 amlodipine besylate 成分的化學式為 3-ethyl-5-methyl (±)-2-[(2 aminoethoxy) methyl]-4-(2-chlorophenyl)-1,4-dihydro-6-methyl-3,5-pyridinedicarboxylate, monobenzenesulphonate。分子式為 C₂₀H₂₅ClN₂O₅ · C₆H₆O₃S。

Sevikar HCT[®] 中 hydrochlorothiazide 成分的化學式為 6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-1,2,4-benzothiazidiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxide。分子式為 C₇H₈ClN₃O₄S₂。

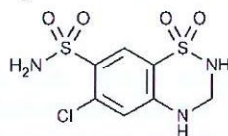
Olmesartan medoxomil 的結構式如下：



Amlodipine besylate 的結構式如下：



Hydrochlorothiazide 的結構式如下：



Sevikar HCT[®] 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。

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 polvinyl 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)。

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

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 AT₁ 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 AT₂ 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 AT₁ 受體的親和力是對 AT₂ 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 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。

12.2 藥效學

Sevikar HCT[®]經證實能有效降低血壓。Sevikar HCT[®]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。

12.3 藥物動力學

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_{max})。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 $AUC_{0-\infty}$ 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 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%[參見藥物交互作用(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[參見藥物交互作用(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%[參見藥物交互作用(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% [參見藥物交互作用(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。

13 非臨床毒理學

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® 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。

13.1 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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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 mg/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/m² 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)。

14 臨床試驗

14.1 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 [請見特定族群使用 (8.7)]。

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

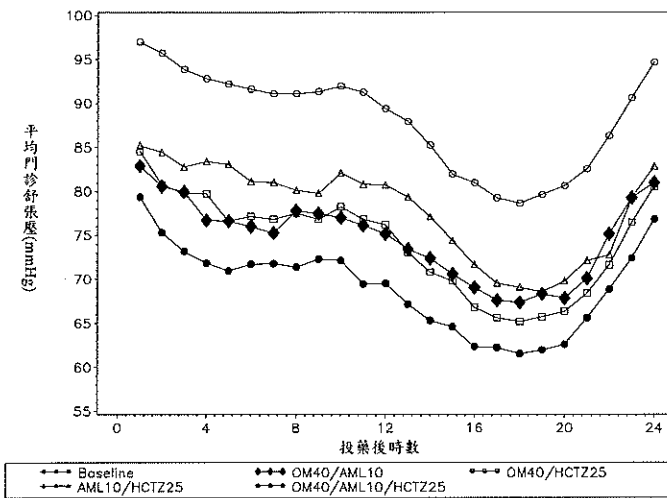
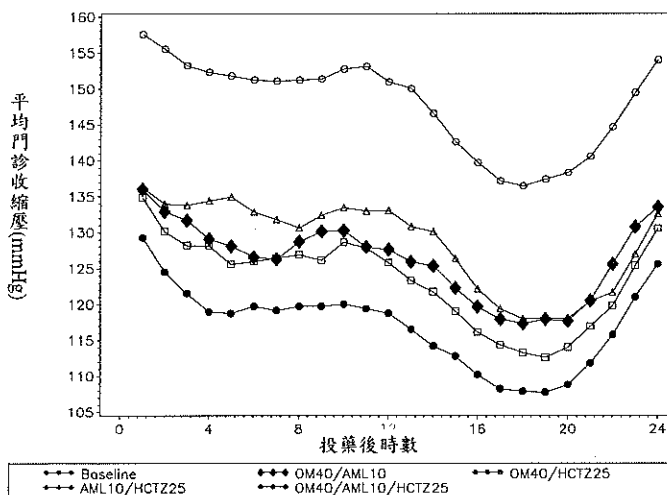


圖 2： 試驗終點時，治療與時數的平均門診收縮壓曲線圖



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[®]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[®]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。

14. 包裝/存放與處理方式

Sevikar HCT[®]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[®]錠劑有顏色/大小的區別，一邊有刻上個別產品辨識碼。Sevikar HCT[®]口服錠劑有下列劑量與包裝組合。

錠劑劑量 (等同 OM/AML/HCTZ)	包裝	錠劑刻痕	錠劑顏色
20/5/12.5 mg	7 顆或 14 顆鋁箔 片裝	C51	橘白色
40/5/12.5 mg	7 顆或 14 顆鋁箔 片裝	C53	淡黃色
40/5/25 mg	7 顆或 14 顆鋁箔 片裝	C54	淡黃色
40/10/12.5 mg	7 顆或 14 顆鋁箔 片裝	C55	灰紅色
40/10/25 mg	7 顆或 14 顆鋁箔 片裝	C57	灰紅色

存放溫度 25°C (77°F)。

17 病人諮詢資訊

懷孕：需告知育齡婦女在懷孕期間服用 Sevikar HCT® 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 HCT® 治療期間不可哺乳[參見特定族群使用(8.2)]

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®。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® 並立刻就醫[參見警語及注意事項(5.9)]。

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

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：台北市松江路 223 號 13 樓

電話：(02)8772-2250

®第一三共株式会社授權使用註冊商標