

德國第一三共 雅脈®膜衣錠 Olmetec® film coated tablets

● 胎兒毒性 ●

當發覺懷孕時，應立即停止使用Olmetec®。直接作用於腎素-血管昇壓素系統的藥物，會傷害發育中的胎兒甚至造成死亡。(參見警語及注意事項4)。

本藥須由醫師處方使用

德國第一三共雅脈®膜衣錠	核准字號
20 毫克	衛署藥輸字第024497號
40 毫克	衛署藥輸字第025005號

1. 適應症：

高血壓

2. 劑量與用法：

成人用法用量

應隨個別狀況投與適當劑量。當單獨使用於非血容量充足的成年病人，Olmetec®一般的建議開始劑量為20毫克，每天一次。治療2週後，血壓仍需進一步降低的病人，Olmetec®的劑量可增加為40毫克。超過40毫克的劑量不會有明顯的效果。每天分二次投藥，不會比總劑量投與一次的效果更好。

在血容量可能不足的病人(例如用利尿劑治療的病人，尤其是有腎功能障礙者)，Olmetec®的治療應在嚴密監測，並考慮較低的初始投與劑量(參見警語及注意事項4)。

3. 禁忌症：

合併使用Olmetec®及含aliskiren成份藥品於糖尿病病人或腎功能不全病人(GFR<60 ml/min/1.73 m²) (參見藥物交互作用6)。

4. 警語及注意事項：

4.1 胎兒毒性

懷孕婦女使用Olmetec®會造成胎兒傷害。在懷孕第2和第3期時，使用腎素-血管昇壓素系統(RAS)的藥物使胎兒腎功能降低及增加胎兒和新生兒罹病率與死亡，因而發生的羊水過少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Olmetec® (參見特殊族群使用7)。

4.2 嬰幼兒罹病率

Olmetec®不建議用於年齡小於1歲以下的嬰幼兒。使用直接作用於腎素-血管昇壓素-醛固酮系統的藥物會影響未成熟的腎臟發育。

4.3 體積及鹽分-減少之病人的低血壓

腎素-血管昇壓素系統被活化的病人，例如體積-及/或鹽分減少之病人(例如以高劑量利尿劑治療之病人)，一開始以Olmetec®治療可能會出現全身性低血壓的症狀。應在嚴密醫護監視下並考慮較低劑量開始治療。若發生低血壓，病人應採仰躺姿勢，需要時應給予生理鹽水靜脈輸注(參見劑量與用法2)。暫時性的低血壓並非治療的禁忌，通常當血壓穩定後即可繼續治療。

4.4 腎功能損害

由於抑制腎素-血管昇壓素-醛固酮系統的結果，可以預期Olmetec®治療的病人，腎功能會出現變化。腎功能與腎素-血管昇壓素-醛固酮系統活性有關的病人(例如嚴重鬱血性心臟衰竭的病人)，若以血管昇壓素轉換酶抑制劑或血管昇壓素接受器拮抗劑治療，會出現尿少症及/或進行性氮血症及(罕見)急性腎衰竭及/或死亡。以Olmetec®治療也會出現類似的結果。(參見劑量與用法2、藥物交互作用6、特定族群使用7及臨床藥理學10)。

在血管昇壓素轉換酶抑制劑的研究中，有單側或雙側腎動脈狹窄的病人出現血漿肌酸酐或血中尿素氮(BUN)升高的情形。並未有Olmetec®長期使用於單側或雙側腎動脈狹窄病人的研究，但可預期會有類似之結果。

4.5 Sprue-like Enteropathy (慢性腹瀉型腸病)

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。若無其他可能導致這些症狀的原因，應考慮替代抗高血壓治療。

4.6 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成份藥品會增加低血壓、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成份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。

4.7 高血鉀症

接受Olmetec®的病人應監測血鉀。抑制腎素-血管昇壓素系統的藥物可能引起高血鉀症。高血鉀症發生的危險因子包括腎功能不全、糖尿病和同時併用保鉀利尿劑、鉀補充劑和/或含鉀鹽替代品(參見藥物交互作用6)。

5. 副作用

5.1 臨床試驗經驗

由於臨床試驗是在大不相同的狀況下執行，臨床試驗所觀察到的不良反應發生率，不能和其它藥物的臨床試驗的不良反應發生率直接比較，且或許無法反應出臨床中所觀察到的比率。成年病人高血壓

Olmetec®已在超過3825位成年病人/受試者中評估其安全性，其中包括受控制的臨床試驗的3275位治療高血壓的病人。試驗中包括約900位病人治療至少6個月，超過525位治療至少1年。不良反應通常都是輕微、短暫的，且與Olmetec®的劑量無關。性別、年齡及種族的分析也顯示Olmetec®與安慰劑間無差異。在所有高血壓的臨床試驗中，因不良反應事件發生而退出試驗的比例，以Olmetec®治療為2.4% (即79/3278)，控制組為2.7% (即32/1179)。在安慰劑控制的試驗中，Olmetec®治療的不良反應事件，唯一發生率超過1%，且比安慰劑還高的不良反應事件為暈眩(3% vs 1%)。

有5位接受Olmetec®治療的病人出現臉部水腫情形，其他血管昇壓素II拮抗劑也有血管性水腫的報告。

5.2 上市後經驗

下列不良反應曾在藥品上市後通報：

由於這些反應是由不確定族群大小的病人自願性通報的，通常無法確實預估它們的頻率或建立與曝露的藥物間之因果關係。

全身：全身無力、血管性水腫、過敏反應

胃腸道：嘔吐、慢性腹瀉型腸病(Sprue-like Enteropathy) [參見警語及注意事項(4.5)]

代謝及營養性異常：高血鉀症

肌肉骨骼系統：橫紋肌溶解

泌尿生殖系統：急性腎衰竭、血中肌酸酐濃度增加

皮膚及附屬器官：禿頭、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遲，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治療< 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風險可能偏高的疑慮。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病人的存活效益仍是值得注意的，與糖尿病病人不良反應其實十分類似。

6. 藥物交互作用

6.1 可能增加血鉀濃度的藥物 (Agents Increasing Serum Potassium)

併用olmesartan與其他阻斷腎素-血管昇壓素系統的藥物、保鉀利尿劑(例如pironolactone、triamterene、amiloride)，鉀補充劑，含鉀鹽替代品或其他可能增加鉀濃度的藥物(例如heparin)可能導致血鉀升高。如果認為需要併用治療，建議監測血鉀。

6.2 非類固醇抗發炎藥物包括第二型cyclooxygenase的選擇性抑制劑(COX-2 Inhibitors)

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昇壓素II接受器拮抗劑包括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，會降低血管昇壓素II接受器拮抗劑，包括olmesartan medoxomil的降血壓效果。

6.3 雙重阻斷腎素-血管昇壓素系統

臨床試驗數據顯示，相較於使用單一使用於腎素-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Olmetec®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Olmetec®與aliskiren於糖尿病病人(參見禁忌症3)，避免併用Olmetec®與aliskiren於腎功能不全的病人(腎絲球過濾率<60毫升/分)。

6.4 Lithium

當鋰鹽與血管昇壓素II接受器拮抗劑，包括Olmetec®併用時曾發現血清中鋰鹽濃度增加及鋰鹽毒性的發生。故其與鋰鹽併用時，需監控病人鋰鹽的濃度。

6.5 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(10.3)]。

7. 特殊族群

7.1 懷孕

風險摘要

懷孕婦女服用Olmetec®會對胎兒造成傷害。在懷孕第2和第3期時，使用腎素-血管昇壓素系統的藥物使胎兒腎功能降低及增加胎兒和新生兒罹病率與死亡。多數流行病學研究顯示，在懷孕第一期使用腎素-血管昇壓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。

在動物生殖研究中，在器官形成過程中使用劑量低於母體毒性劑量的Olmetec®進行治療，導致大鼠胚胎胎兒毒性增加。

一旦病人確定懷孕，需立即讓病人停用Olmetec®。懷孕期間應考慮替代抗高血壓治療。

針對指定族群預估的主要出生缺陷和流產的背景風險並不清楚。所有懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良後果的背景風險。在美國普通族群中，臨床認定的懷孕中預估背景風險在主要出生缺陷和流產的分別為2%-4%和15%-20%。

臨床注意事項

與疾病相關的孕婦和/或胚胎/胎兒風險

妊娠高血壓會增加孕婦患子癩前症，妊娠糖尿病，早產和分娩併發症(例如，需要剖腹產和產後出血)的風險。高血壓會增加胎兒受到宮內生長受限和子宮內死亡的風險。應謹慎監測並適當管理患有高血壓的孕婦。

胎兒/新生兒不良反應

羊水過少的孕婦在懷孕第2和第3期使用影響腎素-血管昇壓素系統的藥物可造成以下情況：胎兒腎功能下降導致無尿症和腎臟衰竭、胎兒肺部發育不全、骨骼變形、包括顱骨發育不全、低血壓和死亡。

對於懷孕期間服用Olmetec®的患者，應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。病人及醫師應了解，可能在胎兒已遭受持續不可逆傷害後，才出現羊水過少情形。

若嬰兒在子宮內曾暴露於Olmetec®下，應密切觀察是否有低血壓、少尿症和高血鉀等現象。新生兒在子宮內曾暴露於Olmetec®下，若出現少尿症或低血壓，應立刻維持血壓及腎血流灌注。可能需要換血或血液透析，以治療低血壓及/或取代腎臟喪失之功能。

數據

動物資料

口服投與懷孕大鼠高達1000毫克/公斤/天的劑量(以毫克/平方公尺為基礎，為240倍的olmesartan medoxomil人類最高建議劑量[MRHD])，或口服投與懷孕兔子1毫克/公斤/天(以毫克/平方公尺為基礎，為人類最高建議劑量[MRHD]的一半)無法評估更高劑量對胎兒發育的影響，因為會致死，並無發現致畸胎性。在大鼠，大於等於1.6毫克/公斤/天的劑量，顯著減少幼鼠出生的體重及體重增加的情形，而大於等於8毫克/公斤/天的劑量，將發生發育延遲(耳廓分離，下門牙生長，腹部毛髮出現，陰囊下降及睪丸分離均受到延遲)及因劑量增加引起的腎盂擴大。大鼠毒性測試方面其無明顯反應的最大劑量為0.3毫克/公斤/天，約為人類最高建議劑量40毫克/公斤/天的十分之一。

7.2 哺乳

風險摘要

無相關資訊顯示是否人類乳汁中存在olmesartan、影響哺乳兒或影響乳汁產生，但泌乳大鼠會分泌低濃度olmesartan到乳汁中(參見數據)。因為其對哺乳兒可能產生的副作用，應評估藥物對母親的重要性，以決定要停止哺乳或停止用藥。

數據

觀察到泌乳大鼠單次口服5 mg/kg [¹⁴C] olmesartan medoxomil後，乳汁中存在olmesartan。

7.3 兒童使用

Olmotec®不建議用於年齡小於1歲以下的嬰幼兒(參見警語及注意事項4)。直接作用於腎素-血管昇壓素-醛固酮系統的藥物對腎臟發育扮演重要的角色，曾有幼鼠使用腎素-血管昇壓素-醛固酮系統阻斷劑導致腎功能異常，故使用直接作用於腎素-血管昇壓素-醛固酮系統的藥物會使正常腎臟發育受到影響。

7.4 老年病人使用

以Olmotec®治療高血壓的臨床試驗中，20%的病人年齡在65歲以上，5%年齡在75歲以上。而老年病人與年輕病人，在療效或安全性方面並無整體差異。

其他的臨床經驗顯示，老年病人與年輕病人間的治療反應，並無差異，但不能排除某些老年病人有較高的感受性情形。(參考臨床藥理學10)

7.5 肝功能不全

中度肝功能損傷病人的AUC_{0-∞}及C_{max}比對照組高，AUC約提高60%。對中度或顯著肝功能損傷的病人不需要調整起始劑量。(參考臨床藥理學10)

7.6 腎功能不全

腎功能不全病人的血漿Olmecartan濃度會高於腎功能正常的病人。重複投藥後，嚴重腎功能損傷病人(肌酸酐清除率<20毫升/分鐘)的AUC會提高3倍。對中度或顯著腎功能損傷的病人(肌酸酐清除率<40毫升/分鐘)不需要調整起始劑量。(參考劑量與用法2警語及注意事項4及臨床藥理學10)

7.7 黑人病人

黑人族群(通常是低腎素族群)使用Olmecartan®的降血壓效果，和使用血管昇壓素轉換酶抑制劑、乙型交感神經阻斷劑及其他血管昇壓素接受器拮抗劑藥物相比，是比較低的。

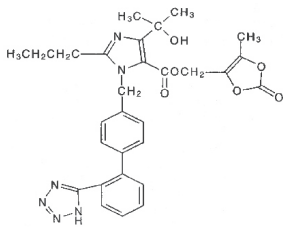
8. 過量：

有關於過量的相關資料有限。最常發生的使用過量症狀是低血壓及心跳過快；若副交感(迷走)神經被刺激，也可能產生心跳過慢。若發生症狀性低血壓之症狀，應給予支持療法。Olmecartan的被透析能力狀態並不清楚。

9. 說明：

Olmecartan® (olmesartan medoxomil)為一前驅藥物，經胃腸道吸收後水解成為Olmecartan。Olmecartan為一選擇性AT₁亞型的血管昇壓素II接受器拮抗劑。

Olmecartan medoxomil的化學名稱為2,3-dihydroxy-2-butenyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[p-(o-1H-tetrazol-5-ylphenyl)benzyl]imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate。其分子式為C₂₉H₃₀N₄O₆，結構式如下：



Olmecartan medoxomil是一種白色至淡黃白色粉末或結晶粉末，分子量為558.59，不溶於水，但微溶於甲醇中。Olmecartan®為口服膜衣錠，含Olmecartan medoxomil。每一顆錠劑所含的賦形劑包括：hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, lactose monohydrate, low-substituted hydroxypropyl cellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, talc, titanium dioxide。

10. 臨床藥理學：

10.1 作用機轉

血管昇壓素II是血管昇壓素I經血管昇壓素轉換酶(ACE, kininase II)轉化而來，為腎素-血管昇壓素系統的主要升壓劑，其作用包括收縮血管、刺激醛固酮的生成與釋放、刺激心跳與腎臟中鈉的再吸收。Olmecartan選擇性地阻斷血管昇壓素II與血管平滑肌AT₁接受器之結合，進而阻斷血管昇壓素II的血管收縮作用。因此olmesartan的作用，與血管昇壓素II的生成無關。

許多組織中也有AT₂接受器，但與心血管之體內平衡是否有關則尚未知。

Olmecartan對AT₁接受器的親和性比AT₂高12,500倍。

藉由血管昇壓素轉換酶抑制劑來阻斷腎素-血管昇壓素系統，以抑制血管昇壓素轉化為血管昇壓素II的生成過程，是目前許多治療高血壓的藥物的作用機轉。血管昇壓素轉換酶抑制劑也會抑制緩激素(bradykinin)的分解，此分解作用也是由血管昇壓素轉換酶所催化進行的。由於Olmecartan medoxomil不會抑制血管昇壓素轉換酶(ACE, kininase II)，因此並不會影響血管昇壓素轉換酶對緩激素的作用，這個差異在臨床上市上是否有其關聯性則尚不清楚。

阻斷血管昇壓素II接受器，將抑制血管昇壓素II對腎素分泌的負向調整回饋，但所增加的血漿腎素活性與循環中血管昇壓素II濃度，將不會影響超過Olmecartan對血壓的作用。

10.2 藥物藥效學：

Olmecartan®在2.5到40毫克的劑量下，會抑制血管昇壓素I輸注的升壓效果，抑制的時間與劑量有關，超過40毫克可在24小時內達到大於90%的抑制效果。

Olmecartan®單一或重複投與於健康受試者及高血壓病人，會增加血漿血管昇壓素I與血管昇壓素II的濃度，同時增加血漿腎素活性(PRA)。重複投與Olmecartan®直到80毫克時，對醛固酮濃度影響極小，對血清鉀則無影響。

10.3 藥物動力學：

吸收

Olmecartan medoxomil經消化道吸收後，會經由酯水解作用而快速且完全地活化成為Olmecartan。Olmecartan®可與食物一起服用或空腹時服用。

Olmecartan的絕對生體可用率約為26%，口服投藥1-2小時後，會達到最高血漿濃度(C_{max})。食物不會影響Olmecartan之生體可用率。

分佈

Olmecartan的分佈體積約為17公升。與血漿蛋白質高度結合(99%)，不會穿透紅血球。在olmesartan血漿濃度高於建議劑量所得範圍時，Olmecartan與血漿蛋白質結合度仍維持穩定。在大鼠的試驗中，Olmecartan幾乎完全無法穿透血腦障壁，但可穿透胎盤分佈於胎兒體中，而少量的Olmecartan會分佈至乳汁中。

代謝與排泄

在Olmecartan medoxomil被吸收，而快速且完全地轉換成為Olmecartan後，幾乎不會再有任何代謝作用發生。Olmecartan的血漿總廓清率為1.3公升/小時，腎臟廓清率為0.6公升/小時。吸收劑量的35%到50%由尿液排出，其餘則經膽汁由糞便排出。

Olmecartan呈兩相排除，其最終排除半衰期約13個小時。單次口服投與劑量最高至320毫克，多次口服投與劑量最高至80毫克時，呈線性藥物動力學。Olmecartan於投藥3-5天內到達穩定狀態，且當每天投藥一次並不會有蓄積於血漿。

特殊族群

老年人病人

Olmecartan在老年人(65歲以上)的藥物動力學研究中，整體來說年輕成年病人與老年病人的最高血漿濃度類似。老年病人若重複投與Olmecartan，呈現中度累積情形；老年病人的AUC_{ss}

高出33%，相對CL_R減少約30%。(參考劑量與用法2及特殊族群7)

兒童病人

Olmecartan在18歲以下病人的藥物動力學尚未建立。

男性及女性病人

Olmecartan在男性與女性間的藥物動力學差異不大，女性的AUC與C_{max}高出男性10-15%。

肝功能不全病人

中度肝功能損傷病人的AUC_{0-∞}及C_{max}比對照組高，AUC約提高60%。

腎功能不全病人

腎功能不全病人的血漿Olmecartan濃度會高於腎功能正常的病人。重複投藥後，嚴重腎功能損傷病人(肌酸酐清除率<20毫升/分鐘)的AUC會提高3倍。Olmecartan在血液透析病人的藥物動力學尚未被研究(參考劑量與用法2警語及注意事項4及特殊族群7)

藥物交互作用研究

膽酸結合藥物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(6)]。

其他研究

在健康受試者併用Olmecartan®與digoxin或warfarin的研究中，並未出現明顯的藥物交互作用。

與制酸劑(氫氧化鋁/氫氧化鎂)一起投與不會顯著改變Olmecartan的生體可用率。

Olmecartan medoxomil不會被細胞色素P450系統代謝，也對P450酵素無反應作用；因此與抑制、誘導、或被這些酵素代謝的藥物之間也無交互作用。

11. 非臨床毒理學

11.1 致癌性、致突變性與生育力損害

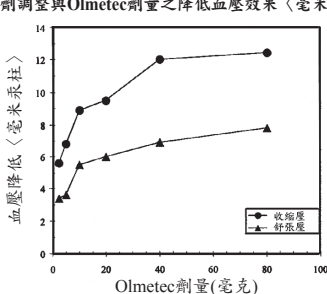
經食物投與大鼠Olmecartan medoxomil長達二年的時間無發現致癌性，最高的測試劑量(2000毫克/公斤/天)(以毫克/平方公尺為基礎)，為人類最高建議劑量40毫克/天的480倍。在二項小鼠致癌性研究中，分別採經胃管經口餵食投藥6個月的p53基因剔除小鼠，與經食物投藥6個月的Hras2基因轉殖小鼠，Olmecartan medoxomil的投與劑量高達1,000毫克/公斤/天(約人類最高建議劑量的120倍)，並未出現致癌現象。

Olmecartan medoxomil與Olmecartan在試管內Syrian hamster embryo細胞株的轉形測定皆為陰性反應，Ames(細菌變異性)測定中也無基因毒性。然而，二者都會在試管內誘導培養細胞(Chinese hamster lung)出現染色體變異且在試管內小鼠淋巴瘤檢測中，也出現胸腺嘧啶脫氧核糖核酸變異具陽性結果。Olmecartan medoxomil口服最高達2,000毫克/公斤的劑量，在活體試驗中，MutaMouse的小腸及腎臟的致突變性以及小鼠骨髓之誘裂性(微核測試法)，都呈現陰性反應(Olmecartan未檢測)。在生育能力的研究中，在大鼠交配前2週(母鼠)或9週(公鼠)，投與Olmecartan medoxomil最高達1,000毫克/公斤/天的劑量(為人類最高建議劑量的240倍)，並不會影響大鼠的生育能力。

12. 臨床試驗：

在7個研究Olmecartan®抗高血壓效果的安慰劑控制試驗中，劑量自2.5到80毫克，實驗進行從6周到12週，每個實驗都顯示高峰與谷底血壓都有顯著的降低。總計2693位高血壓病人(2145位服用Olmecartan®, 548位服用安慰劑)加入研究，每日服用一次Olmecartan®可降低舒張壓與收縮壓。此效應與劑量有關，如下圖所示。每天20毫克Olmecartan®可比安慰劑降低最低靜坐血壓約10/6毫米汞柱，每天40毫克可比安慰劑降低最低靜坐血壓約12/7毫米汞柱。超過40毫克的投與劑量效果增加不多。抗高血壓效果在一週內開始出現，二週後效果極明顯。

安慰劑調整與Olmecartan劑量之降低血壓效果(毫米汞柱)



資料來自7個安慰劑控制試驗(2145位服用Olmecartan®, 548位服用安慰劑)

每天服用一次Olmecartan®, 可維持24小時的降壓效果，收縮壓及舒張壓的谷底高峰比例在60到80%之間。

不論有無併用hydrochlorothiazide，以Olmecartan®治療一年後仍可維持其降壓效果。長期治療並不會出現藥效減弱現象，治療一年後突然停藥也不會出現反彈效應。

Olmecartan®在65歲以上及65歲以下的男性與女性病人，降血壓效果相似。對黑人病人的效果較差(通常腎素濃度較低之族群)，其他血管昇壓素轉換酶抑制劑、血管昇壓素接受器阻斷劑及乙型交感神經阻斷劑也有類似情形。

Olmecartan®併用hydrochlorothiazide對血壓降低作用有加成效果。

13. 包裝/儲存與處理

德國第一三共雅脈膜衣錠20毫克為白色圓形膜衣錠。藥錠一面有C14字樣。

德國第一三共雅脈膜衣錠40毫克為白色橢圓形膜衣錠。藥錠一面有C15字樣。

保存期限

60個月

儲存

儲存於25°C以下

包裝

28粒鋁箔盒裝

14. 病人諮詢資訊

懷孕：需告知育齡婦女在懷孕期間服用Olmecartan®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4及特殊族群7.1)

哺乳：告知哺乳婦女在Olmecartan®治療期間不要授乳。(參見特殊族群7.2)

高血鉀症：告知病人在未諮詢醫療人員的情況下不要使用鉀補充劑或含鉀鹽替代品。(參見藥物交互作用6.1)

原文修訂日期：

2020年02月

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

©第一三共株式會社授權使用註冊商標