

優穩壓® 膜衣錠 20 毫克

Olsaa® F.C. Tablets 20 mg

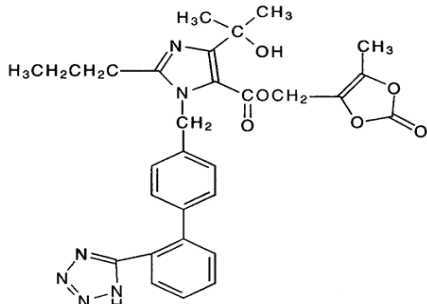
網號：

• 使用於懷孕時。
懷孕的第二期(4~6月)或第三期(7~9月)使用直接作用於腎素-血管加壓素系統的藥物，會傷害發育中的胎兒甚至造成死亡。當發覺懷孕時，應立即停止使用本品(Olsaa F.C. Tablets 20 mg)。參見警語，對胎兒/新生兒的發病率及死亡率。

本藥須由醫師處方使用。

說明：

Olsesartan medoxomil 為一前驅藥物，經胃腸道吸收後水解成為 Olsesartan。
Olsesartan 為一選擇性 AT₁ 亞型的血管加壓素 II 接受器拮抗劑。
Olsesartan medoxomil 的化學名稱為 2,3-dihydroxy-2-butenyl 4-(1-hydroxy-1-methylethyl)-2-propyl-1-[p-(o-1H-tetraol-5-ylphenyl)benzyl]imidazole-5-carboxylate, cyclic 2,3-carbonate。其分子式為 C₂₈H₃₀N₂O₆，結構式如下：



Olsesartan medoxomil 是一種白色至淡黃色粉末或結晶粉末，分子量為 558.59，不溶於水，但微溶於甲醇中。Olsaa F.C. Tablets 20 mg 為口服膜衣錠，含 Olsesartan medoxomil 20 毫克。

臨床藥理學(依文獻記載)：

作用機轉

血管加壓素 II 是血管加壓素 I 經血管加壓素轉換酶(ACE, kininase II)轉化而來，為腎素-血管加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。Olsesartan 選擇性地阻斷血管加壓素 II 與血管平滑肌 AT₁ 接受器之結合，進而阻斷血管加壓素 II 的血管收縮作用。

因此 Olsesartan 的作用，與血管加壓素 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。

Olsesartan 對 AT₁ 接受器的親和性比 AT₂ 高 12,500 倍。

藉由血管加壓素轉換酶抑制劑來阻斷腎素-血管加壓素系統，以抑制血管加壓素 I 轉化為血管加壓素 II 的合成過程，是目前許多治療高血壓的藥物的作用機轉。血管加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加壓素轉換酶所催化進行的。由於 Olsesartan medoxomil 不會抑制血管加壓素轉換酶(ACE, kininase II)，因此並不會影響血管加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。阻斷血管加壓素 II 接受器，將抑制血管加壓素 II 對腎素分泌的負向調整回饋，但所增加的血液腎素活性與循環中血管加壓素 II 濃度，將不會影響超過 Olsesartan 對血壓的作用。

藥物動力學(依文獻記載)：

一般

Olsesartan 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 Olsesartan。Olsesartan 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。Olsesartan 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。Olsesartan 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 Olsesartan 之生體可用率。

代謝與排泄

在 Olsesartan medoxomil 被吸收，而快速且完全地轉換成為 Olsesartan 後，幾乎不會有任何代謝作用發生。Olsesartan 的血漿總清除率為 1.3 公升/小時，腎臟清除率為 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。

分布

Olsesartan 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 Olsesartan 血漿濃度高於建議劑量所得範圍時，Olsesartan 與血漿蛋白質結合度仍維持穩定。在大鼠的試驗中，Olsesartan 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 Olsesartan 會分佈於乳汁中。

特殊族群

《兒童》Olsesartan 在 18 歲以下病患的藥物動力學尚未建立。

《老年人》Olsesartan 在老年人(65 歲以上)的藥物動力學有所研究中，整體來說年輕成年病患與老年病患的最高血漿濃度類似。老年病患若重複投與 Olsesartan，呈現中度累積情形；老年病患的 AUC₀₋₂₄，τ 高出 33%，相對 CL_{CR} 減少約 30%。

《性別》Olsesartan 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%。

《腎功能不全》腎功能不全病患的血漿 Olsesartan 濃度會高於腎功能正常的病患。重複投藥後，嚴重腎功能損傷病患(肌酸酐清除率 < 20 毫升/分鐘)的 AUC 會提高 3 倍。Olsesartan 在血液透析病患的藥物動力學尚未被研究。

《肝功能不全》中度肝功能損傷病患的 AUC₀₋₂₄ 及 C_{max} 比對照組高，AUC 約提高 60%。(藥物交互作用：參見注意事項，藥物交互作用。)

藥物藥效學(依文獻記載)：

Olsesartan medoxomil 在 2.5 到 40 毫克的劑量下，會抑制血管加壓素 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。Olsesartan medoxomil 單一或重複投與於健康受試者及高血壓病患，會增加血漿血管加壓素 I 與血管加壓素 II 的濃度，同時增加血漿腎素活性(PRA)。重複投與 Olsesartan medoxomil 直到 80 毫克時，對醛固酮濃度影響極小，對血清鉀則無影響。

臨床試驗(依文獻記載)：

在 7 個研究 Olsesartan medoxomil 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 位高血壓病患(2145 位服用 Olsesartan medoxomil, 548 位服用安慰劑)加入研究，每日服用一次 Olsesartan medoxomil 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 Olsesartan medoxomil 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，二週後效果極明顯顯現。

每天服用一次 Olsesartan medoxomil，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 Olsesartan medoxomil 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漸減現象，治療一年後突然停藥也不會出現反彈效應。Olsesartan medoxomil 在 65 歲以上及 65 歲以下的男性與女性病患，降血壓效果相似。對黑人病患的效果較差(通常腎素濃度較低之族群)，其他血管加壓素轉換酶抑制劑、血管加壓素接受器阻斷劑及乙型阻斷劑也有類似情形。

Olsesartan medoxomil 併用 hydrochlorothiazide 對血壓降低作用有加成效果。

適應症：

高血壓

用法用量：本藥須由醫師處方使用。

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病患，Olsesartan medoxomil 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患，Olsesartan medoxomil 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。對老年病患、中度至嚴重程度腎功能障礙(肌酸酐清除率 < 40 ml/min)或中度至重度肝功能不全的病患(參見臨床藥理學之特殊族群)，不須調整初始治療劑量。

在血容量可能不足的病患(例如利用利尿劑治療的病患，尤其是有腎功能障礙者)，Olsesartan medoxomil 的治療應在嚴密監測，並考慮較低的初始投與劑量(參見警語之體積-及鹽分-減少之病患的低血壓)。

Olsesartan medoxomil 可與食物一起服用或空腹時服用。

若單獨使用 Olsesartan medoxomil 無法控制血壓，可合併加上利尿劑。也可與其他抗高血壓藥物一起使用。

禁忌症(依文獻記載)：

Olsesartan medoxomil 禁用於對此藥品的任何成分過敏者。

警語(依文獻記載)：

患者患有罕見的遺傳性半乳糖耐受性缺乏症、Lapp 乳糖酶缺乏或葡萄糖-半乳糖吸收不良則不應服用本藥品。

對胎兒/新生兒的發病率及死亡率

直接作用於腎素-血管加壓素系統的藥物，若使用於懷孕婦女，會導致嬰兒或新生兒的罹病及死亡。全球已有數十篇相關的服用血管加壓素轉換酶抑制劑的文獻報告。當發現懷孕時，應立刻停用 Olsesartan medoxomil。

在懷孕的第二期(4~6月)或第三期(7~9月)，使用直接作用於腎素-血管加壓素系統的藥物，會傷害胎兒及新生兒，出現症狀包括低血壓、新生兒顱骨發育不全、無尿症、可逆或不可逆的腎臟衰竭與死亡。也曾有羊水過少的病例，推測與胎兒機能降低有關；羊水過少的狀況下會導致胎兒四肢彎曲、前顱變形與肺部發育不全。也曾發現早熟、子宮內生長遲滯及開放性動脈導管，雖然尚不清楚是否與本藥物有關。

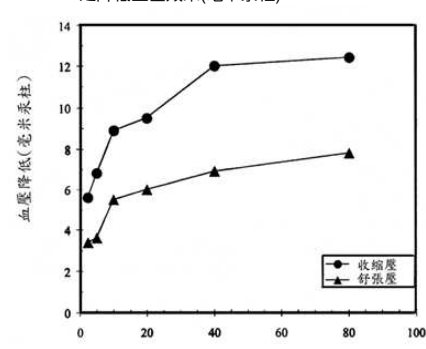
這些副作用與懷孕第一期中服用本藥物無關，應如此告知只有在懷孕第一期(1~3月)接觸血管加壓素 II 接受器拮抗劑的孕婦。但是，當病患懷孕時，醫師應立即停止使用 Olsesartan medoxomil。

極少情形下(約少於千分之一的懷孕婦女)，無法找到作用於腎素-血管加壓素系統的替代藥物。在這種罕見的情形，應告知懷孕婦女胎兒可能遭受的危險，並應持續地進行超音波檢驗，以評估羊膜內環境。

若發生羊水過少，除非要拯救母親的生命，應停止使用 Olsesartan medoxomil。視懷孕週數，可進行子宮收縮加壓試驗(CST)、不加壓試驗(NST)或胎兒生理活動評估(BPP)。但是，病患與醫師都應注意，羊水過少症狀可能在胎兒已遭持續而無法回復的傷害時才會出現。曾在子宮內接觸血管加壓素 II 接受器拮抗劑的嬰兒，應密切觀察是否出現低血壓、尿少症及高血鉀情形。若出現尿少症，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。

目前並無懷孕婦女使用 Olsesartan medoxomil 的臨床經驗。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 Olsesartan 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，將發生發育遲延(耳部分離，下門牙生長，腹部毛髮出現，陰囊下降及眼瞼分離均受到延遲)及與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。

安慰劑調整與 Olsesartan medoxomil 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 Olsesartan medoxomil, 548 位服用安慰劑)

體積及鹽分減少之病患的低血壓

腎素-血管加壓素系統被活化的病患，例如體積-及/或鹽分減少之病患(例如以高劑量利尿劑治療之病患)，一開始以Olmesartan medoxomil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開始治療。若發生低血壓，病患應採仰躺姿勢，需要時應給予生理鹽水靜脈輸注(參見用法用量)。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。

注意事項(依文獻記載)：

一般

腎功能損害：由於抑制腎素-血管加壓素-醛固酮系統的結果，可以預期Olmesartan medoxomil治療的病患，腎功能會出現變化。腎功能與腎素-血管加壓素-醛固酮系統活性有關的病患(例如嚴重鬱血性心衰竭的患者)，若以血管加壓素轉換酶抑制劑或血管加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Olmesartan medoxomil治療也會出現類似的結果。(參見臨床藥理學之特殊族群)。

在血管加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患出現血漿肌酸酐或血中尿素氮(BUN)升高的情形。並未有Olmesartan medoxomil長期使用於單側或雙側腎動脈狹窄病患的研究，但可預期會有類似之結果。

病患須知

懷孕：生育年齡之女性病患應被告知，於懷孕第二與第三期使用作用於腎素-血管加壓素系統藥物的結果，也應告知僅於懷孕第一期使用此類藥物將不會有這些影響。這些病患應在得知懷孕後立即通知醫師。

藥物交互作用

在健康受試者併用Olmesartan medoxomil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 Olmesartan的生體可用率。Olmesartan 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。

致癌性、致突變性與致不孕性

經食物投與大鼠Olmesartan 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個月的小鼠Hras2基因轉殖小鼠，Olmesartan 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。

Olmesartan medoxomil與Olmesartan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，也出現胸腺嘧啶活動激素變異具陽性結果。Olmesartan 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(Olmesartan 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Olmesartan 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。

懷孕

懷孕級數為C級(第一期；1~3月)與D級(第二期及三期；4~6月及7~9月)。參見警語中對胎兒/新生兒的發病率及死亡率。

授乳婦女

尚不清楚Olmesartan是否會經人類乳汁排出，但在大鼠中有少量Olmesartan會經乳汁中排出。因為其對哺乳胎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。

在兒童使用

在兒童病患的安全性與療效尚建立。

老年病患使用

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

其他的臨床經驗顯示，老年病患與年輕病患間的治療反應，並無差異，但不能排除某些老年病患有較高的感受性情形。

副作用

Olmesartan medoxomil已在超過3825位病患/受試者中評估其安全性，其中包括受控制的臨床試驗的3275位治療高血壓的病患。試驗中包括約900位病患治療至少6個月，超過525位治療至少1年。Olmesartan medoxomil的耐受性良好，不良反應的發生率與安慰劑類似。不良反應通常都是輕微、短暫的，且與Olmesartan medoxomil的劑量無關。整體不良反應事件的發生率與劑量無關。性別、年齡及種族的分析也顯示Olmesartan medoxomil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Olmesartan medoxomil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，Olmesartan medoxomil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%)。

下述在安慰劑控制試驗中以Olmesartan medoxomil治療超過1%的不良反應事件，但同樣在安慰劑治療病患的發生率相同或更高者：背痛、支氣管炎、磷酸肌酸激素升高、下痢、頭痛、血尿、血糖過高症、高三酸甘油酯血症、類感冒症狀、咽炎、鼻炎、鼻竇炎。咳嗽的發生率在安慰劑治療組(0.7%)與Olmesartan medoxomil治療組(0.9%)類似。

在控制或開放標示之試驗中，以Olmesartan medoxomil為單一治療藥物，超過3,100位高血壓病患，不論與治療是否有關的其他(潛在重要的)副作用發生率高於0.5%，如下表列。

全身：胸痛、末梢水腫

中樞及末梢神經系統：暈眩

胃腸道：腹痛、消化不良、胃腸炎、噁心

心跳及心律異常：心跳過快

代謝及營養失調：高膽固醇血症、高血脂症、高尿酸血症

肌肉骨骼系統：關節痛、關節炎、肌肉痛

皮膚與附屬器官：紅疹

有5位接受Olmesartan medoxomil治療的病患出現臉部水腫情形，其他血管加壓素 II 拮抗劑也有血管性水腫的報告。

實驗室檢驗指數

在控制的臨床試驗中，Olmesartan medoxomil導致的標準實驗室檢驗指數改變且具臨床重

要性的不多。

血紅素與血容比

血紅素與血容比輕微降低(分別平均降低0.3 g/dl及0.3體積百分比)。

肝功能檢驗

肝臟酵素及血清膽紅素的升高並不常見。臨床試驗中5位(0.1%) Olmesartan medoxomil組的病患，與1位(0.2%)安慰劑組的病患，因肝功能指數異常而退出試驗(轉胺酵素或總膽紅素)。5位退出試驗Olmesartan medoxomil組的病患中，3位是酒精導致轉胺酵素升高，1位有1次膽紅素升高的情形，而在繼續治療後就回復正常。

上市後經驗

下列不良反應曾在藥品上市後通報：

全身：全身無力、血管性水腫

胃腸道：嘔吐

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

皮膚與附屬器官：禿頭、瘙癢、尋麻疹

過量(依文獻記載)：

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。Olmesartan的被透析能力狀態並不清楚。

包裝：

2~1000錠鋁箔盒裝。

貯存：

請存放於30°C以下。

保存期限：

標示於外包裝。



中國化學製藥股份有限公司
CHINA CHEMICAL & PHARMACEUTICAL CO., LTD.

總公司：台北市襄陽路 23 號 TEL：(02)23124200

新豐工廠：新竹縣新豐鄉坑子口 182-1 號 (A)