

7.2 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。

7.3 在兒童使用

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。

年齡小於1歲以下的嬰幼兒不應使用Olmetec®治療高血壓。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 老年病患使用

以Olmetec®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。

7.5 肝功能不全

中度肝功能損傷病患的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患不需要調整起始劑量。(參考劑量與用法2及臨床藥理學10)

7.6 腎功能不全

腎功能不全病患的血漿Olmesartan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患(肌酐清除率<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 黑人病患

黑人族群(通常是低腎素族群)使用Olmetec®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：

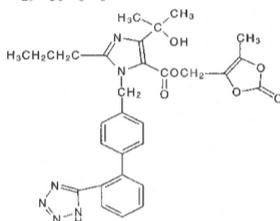
有關於過量的相關資料有限。最常發生的使用過量症狀是低血壓及心跳過快；若副交感(迷走)神經被刺激，也可能產生心跳過慢。若發生症狀性低血壓之症狀，應給予支持療法。Olmesartan的被透析能力狀態並不清楚。

9. 說明：

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

Olmesartan medoxomil的化學名稱為2,3-dihydroxy-2-butanyl 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C₂₉H₃₀N₆O₆，結構式如下：



Olmesartan 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。Olmetec®為口服錠劑，含Olmesartan medoxomil 20毫克。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昇壓劑，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。Olmesartan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。

Olmesartan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I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Olmesartan 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Olmesartan對血壓的作用。

10.2 藥物藥效學：

Olmetec®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。

Olmetec®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Olmetec®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

Olmesartan 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Olmesartan。

Olmesartan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Olmesartan之生體可用率。

分佈

Olmesartan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，Olmesartan與血漿蛋白質結合度仍維持穩定。

在大鼠的試驗中，Olmesartan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Olmesartan會分佈至乳汁中。

代謝與排泄

在Olmesartan medoxomil被吸收，而快速且完全地轉換成為Olmesartan後，幾乎不會再有任何代謝作用發生。Olmesartan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。

Olmesartan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。Olmesartan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。

老年人

Olmesartan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患與老年病患的最高血漿濃度類似。老年病患若重複投與Olmesartan，呈現中度累積情形；老年病患的AUC_{ss}高出33%，相對CLR減少約30%。(參考劑量與用法2及特殊族群7)

兒童

Olmesartan在18歲以下病患的藥物動力學尚未建立。

性別

Olmesartan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

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

腎功能不全

腎功能不全病患的血漿Olmesartan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(肌酐清除率<20毫升/分鐘)的AUC會提高3倍。Olmesartan在血液透析病患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

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)]。

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，也出現胸腺嘧啶脫氧核糖變異具陽性結果。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。

11.2 動物毒性試驗及/或藥理學

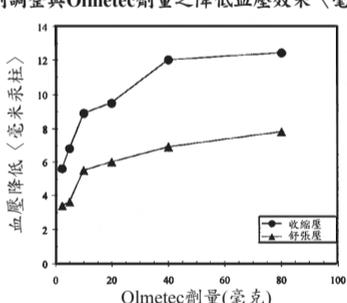
生殖毒性試驗

目前並無懷孕婦女使用Olmesartan 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。

12. 臨床試驗：

在7個研究Olmetec®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Olmetec®，548位服用安慰劑)加入研究，每日服用一次Olmetec®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Olmetec®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Olmetec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Olmetec，548位服用安慰劑)

每天服用一次Olmetec®，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Olmetec®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。

Olmetec®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。

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

13. 包裝/儲存與處理

德國第一三共雅服膜衣錠20毫克為白色圓形膜衣錠。

藥錠一面有C14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

原文修訂日期：

2014年9月

台灣第一三共股份有限公司

Daiichi Sankyo

製造廠：Daiichi Sankyo Europe GmbH

(P) Luitpoldstraße 1, D-85276 Pfaffenhofen, Germany

(O) Zeltstattstraße 48, D-81379 Munich, Germany

藥商：台灣第一三共股份有限公司

地址：台北市八德路二段308號7樓之1

電話：(02)8772-2250

®第一三共株式會社授權使用註冊商標