

**優穩壓® 膜衣錠 20 毫克****Olsaa® F.C. Tablets 20 mg**

編號：E214

成分：Each F.C. Tablet contains：Olsesartan medoxomil 20 mg

• 使用於懷孕時 •

**當發覺懷孕時，應立即停止使用Olsesartan medoxomil。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。(參見警語及注意事項4)。****本藥須由醫師處方使用****1. 適應症：**

高血壓

**2. 劑量與用法：**

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(參見警語及注意事項4，特定族群使用7，及臨床藥理學10)，不須調整初始治療劑量。在血容量可能不足的病患(例如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(參見警語及注意事項4)。

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，可併加上利尿劑。也可與其他抗高血壓藥物一起使用。

**3. 禁忌症：**

不建議合併Olsesartan medoxomil與aliskiren於糖尿病病患(參見藥物交互作用6)。

合併使用本品及含aliskiren成分藥品於糖尿病或腎功能不全患者(GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)。

**4. 警語及注意事項：**

**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ACEIs、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ACEIs、ARBs或含aliskiren成分藥品來雙重阻斷RAAS，若確有必要使用雙重阻斷治療，應密切監測患者之腎+A12功能、電解質及血壓。ACEIs及ARBs不應合併使用於糖尿病腎病變患者。

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品。

**4.1 胎兒毒性****懷孕分級D**

在懷孕第2和第3期時，使用腎素-血管加壓素系統的藥物使胎兒腎功能降低及增加胎兒和新生兒患病率與死亡，因而發生的羊水過多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。一旦病患確定懷孕，需立即讓病患停用Olsesartan medoxomil。

**4.2 嬰幼兒患病率**

年齡小於1歲以下的嬰幼兒不應使用Olsesartan medoxomil治療高血壓。使用直接作用於腎素-血管加壓素-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Olsesartan 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-血管加壓素-醛固酮系統的結果，可以預期Olsesartan 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病患)，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Olsesartan medoxomil治療也會出現類似的結果。(參見劑量與用法，特定族群使用7及臨床藥理學10)。

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Olsesartan 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。

**4.5 Sprue-like Enteropathy (慢性腹瀉型腸病)**

有報告顯示在使用olsesartan數月至數年的病患身上，曾發生嚴重的慢性腹瀉伴隨體重明顯減輕，且通常可在病患的腸組織切片上發現絨毛萎縮的現象。如果病患在接受olsesartan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，應考慮停用Olsesartan medoxomil。

**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上所觀察到的比率。

Olsesartan 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。Olsesartan 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Olsesartan 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Olsesartan 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Olsesartan 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，Olsesartan 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Olsesartan 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、磷酸肌酸激酶升高、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Olsesartan medoxomil治療組(0.9%)類似。

在控制或開放標示之試驗中，以Olsesartan 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、嘔心

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Olsesartan 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，Olsesartan 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/或血清膽紅素的升高並不常見。臨床試驗中5位(0.1%) Olsesartan 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Olsesartan 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。

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患自願性通報的，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、瘙癢、尋麻疹

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olsesartan可能會增加糖尿病病患的心血管(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Olsesartan與糖尿病微白蛋白尿症預防試驗(Randomized Olsesartan 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疾病風險因子的病患，給予每天40 mg的olsesartan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olsesartan對於GFR的下降沒有正面影響。針對olsesartan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(olsesartan組15人，對照組3人，危險比(HR) 4.9, 95%信賴區間(CI) 1.4, 17)，但olsesartan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歲以上的病患，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患，接受高劑量olsesartan (40 mg/day) > 6個月的糖尿病病患，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olsesartan的非糖尿病病患與服用其他血管收縮素受體阻斷劑的病患，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olsesartan組與使用其他血管收縮素阻斷劑或接受療程< 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患使用高劑量olsesartan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非糖尿病病患的存活效益仍是值得注意的，與糖尿病病患不良反應其實十分類似。

**6. 藥物交互作用**

臨床試驗數據顯示，相較於使用單一作用於RAAS之藥品，合併使用ACEIs、ARBs或含aliskiren成分藥品來雙重阻斷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。

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

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)的病患，或腎功能不全的病患，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加壓素II接受器拮抗劑包括olsesartan 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olsesartan medoxomil和非類固醇抗發炎藥物的病患需定期監測腎功能。非類固醇抗發炎藥物含第二型cyclooxygenase的選擇性抑制劑，會降低血管加壓素II接受器拮抗劑，包括olsesartan medoxomil，的降血壓效果。

**腎素**

血管加壓素系統藥物的雙重阻斷作用與單一使用腎素-血管加壓素系統藥物相比，合併使用血管加壓素接受器阻斷劑、血管加壓素轉化酶抑制劑或aliskiren，對腎素-血管加壓素系統之雙重阻斷作用伴隨產生低血壓、高血鉀及腎功能改變(包括急性腎衰竭)之危險性會增高。與單一使用腎素-血管加壓素系統藥物相比，多數病患接受兩種腎素-血管加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-血管加壓素抑制劑。使用Olsesartan medoxomil和其他會影響腎素-血管加壓素系統的藥物，需嚴密監測病患的血壓、腎功能及電解質濃度的情形。

不建議合併Olsesartan medoxomil與aliskiren於糖尿病病患(參見禁忌症3)，避免併用Olsesartan medoxomil與aliskiren於腎功能不全的病患(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olsesartan的全身暴露量，並降低olsesartan的最大血漿濃度。若使用olsesartan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olsesartan後至少經過四小時，才投予colesevelam hydrochloride [參見臨床藥理學(10.3)]。

Lithium

當鋰鹽與血管加壓素II接受器拮抗劑，包括Olsesartan medoxomil併用時曾發現血清中鋰濃度增加及鋰鹽毒性的發生。故其與鋰鹽併用時，需監控病患鋰鹽的濃度。

**7. 特殊族群****7.1 懷孕****懷孕分級D**

在懷孕第2和第3期時，使用腎素-血管加壓素系統的藥物使胎兒腎功能降低及增加胎兒和新生兒患病率與死亡，因而發生的羊水過多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。一旦病患確定懷孕，需立即讓病患停用Olsesartan medoxomil。

這些副作用結果通常與在懷孕第二期或第三期服用這類藥物有關。多數流行病學研究顯示，在懷孕第一期使用腎素-血管加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。在懷孕時適當的治療母體高血壓，以得到對母體及胎兒最佳化的結果是很重要的。

對於某些少見無法找到可以適當取代腎素-血管加壓素系統藥物的特定病患，需告知母親對胎兒可能的危險性，並持續進行超音波檢測以評估羊膜內環境。若發生羊水過少，除非要拯救母親生命，否則須立即停止使用Olmesartan medoxomil。視懷孕週數而定，進行適當的胎兒檢測。病患及醫師應了解，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Olmesartan medoxomil下，應密切觀察是否有低血壓、少尿症和高血鉀等現象。

## 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Olmesartan medoxomil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Olmesartan medoxomil治療高血壓。直接作用於腎素-血管加壓素-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-血管加壓素-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-血管加壓素-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。

## 7.5 肝功能不全

中度肝功能損傷病患的AUC<sub>0-∞</sub>及C<sub>max</sub>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患(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 黑人病患

黑人族群(通常是低腎素族群)使用Olmesartan medoxomil的降血壓效果，和使用血管加壓素轉換酶抑制劑、乙型交感神經阻斷劑及其他血管加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：

Olmesartan medoxomil (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亞型的血管加壓素II接受器拮抗劑。

Olmesartan medoxomil的化學名稱

為2,3-dihydroxy-2-butenyl

4-(1-hydroxy-1-methyl-ethyl)-2-propyl

-1-[p-(o-1Htetrazol-5-ylphenyl)benzyl

imidazole-5-carboxylate, cyclic

2,3-carbonate.

其分子式為C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>6</sub>，結構式如右：

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。

本藥為口服膜衣錠，含Olmesartan

medoxomil 20毫克。

10. 臨床藥理學：

## 10.1 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。Olmesartan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olmesartan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。

Olmesartan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的生成過程，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Olmesartan 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，但所增加的血漿腎素活性與循環中血管加壓素II濃度，將不會影響超過Olmesartan對血壓的作用。

## 10.2 藥物藥效學：

Olmesartan 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。Olmesartan 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Olmesartan 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。

## 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<sub>max</sub>)。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會分佈於乳汁中。

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。

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<sub>0-∞</sub>，τ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<sub>max</sub>高出男性10-15%。

## 肝功能不全

中度肝功能損傷病患的AUC<sub>0-∞</sub>及C<sub>max</sub>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(肌酸酐清除率<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<sub>max</sub> (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<sub>max</sub>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基因轉導小鼠，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，也出現胸腺嘧啶脫氫酶活性變異具陽性結果。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。口服投與懷孕大鼠最高達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，陰囊下降及眼瞼分離均受到延遲)及與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。

## 12. 臨床試驗：

在7個研究Olmesartan 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Olmesartan medoxomil，548位服用安慰劑)加入研究，每日服用一次Olmesartan medoxomil可降低舒張壓與收縮壓。此效應與劑量有關，如右圖所示。每天20毫克Olmesartan 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Olmesartan 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Olmesartan 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。Olmesartan 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交感神經阻斷劑也有類似情形。

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

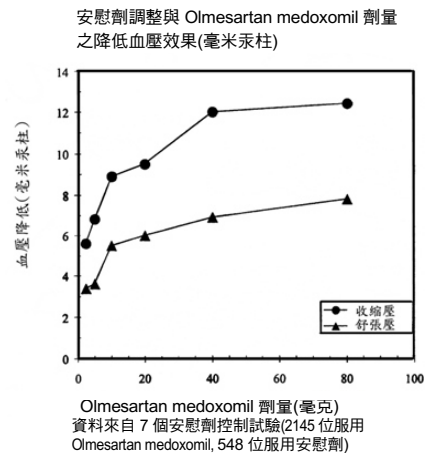
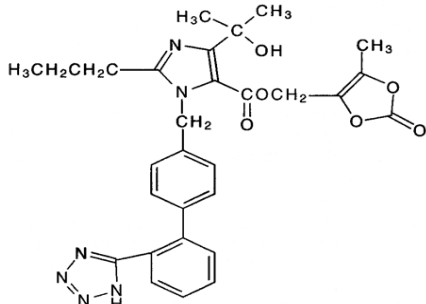
## 13. 包裝/儲存與處理

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。

賦形劑：Lactose、L-HPC、LH-11、Avicel 101、P.V.P. (K-30)、Avicel 102、Magnesium stearate、Opadry II white、HPMC 6 cps、Water purified (不殘留於最終產品)、Alcohol 95% (不殘留於最終產品)



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