

核准日期: 2014 年 05 月 04 日
修改日期: 2019 年 01 月 16 日
修改日期: 2020 年 04 月 08 日



奥美沙坦酯片

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

一旦发现妊娠应尽快停止使用本品。直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物,可致发育中的胎儿损伤和死亡

【药品名称】

通用名称: 奥美沙坦酯片

英文名称: Olmesartan Medoxomil Tablets

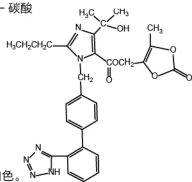
汉语拼音: Aomeishatanzhi Pian

【成份】

本品主要成份为奥美沙坦酯。

化学名称: 2,3-二羧基-2-丁烯基-4-(1-环己基-1-甲乙基)-2-丙基-1-[对-(2-丙基-1H-四唑-5-基)苄基]苯基咪唑-5-羧酸酯, 环 2,3-碳酸

化学结构式:



分子式: $C_{28}H_{38}N_4O_6$

分子量: 558.59

【性状】

本品为薄膜衣片,除去衣后呈白色或类白色。

【适应症】本品适用于高血压的治疗。
高血压的控制是心血管风险综合管理的一部分,综合管理措施可能需要包括: 血脂控制, 糖皮质激素管理, 抗血栓治疗, 戒烟, 体育锻炼和限制钠盐摄入。

收缩压或舒张压的升高均增高心血管风险。在较高的基础血压水平上,每毫米汞柱血压的升高所带来的绝对风险增加会更高。降低血压获得风险降低的相对程度,在有不同心血管绝对风险的人群中是相似的。严重高血压患者,略微降低血压就能带来较大的临床获益。

对成人高血压患者,通常而言,降低血压可降低心血管事件的风险,主要是卒中,以及中心肌梗死的风险。

但是,尚未有本品降低心血管风险的对照临床试验证据。

【规格】

20mg

【用法用量】

剂量应个体化。在血容量正常的患者中,作为单一治疗的药物,通常推荐起始剂量为 20mg,每日一次。对经 2 周治疗后仍需进一步降低血压的患者,剂量可增至 40mg。

剂量大于 40mg 未显示出更大的降压效果。当日剂量相同时,每日 2 次给药与每日 1 次给药疗效没有显示出优越性。

无论进食与否本品都可以服用。本品可以与其他利尿剂合用,也可以与其他抗高血压药物联合使用。

对老年人、中重度到明显的肝肾功能损害(肌酐清除率 <40ml/分钟)的患者服用本品,无需调整剂量(ACE 抑制剂类药物除外)。

对可能的血容量不足的患者,如:接受利尿剂治疗的患者,尤其是那些肾功能损害的患者,必须在周密的医学监护下使用奥美沙坦酯,而且可以考虑使用较低的起始剂量。

【不良反应】

1. 临床试验经验

在多达 3275 例患者的对照临床试验中评价了奥美沙坦酯的安全性,其中约 900 例患者至少接受了 6 个月的治疗,525 例以上患者至少接受了 1 年的治疗。结果显示,奥美沙坦酯有很好的耐受性,不良事件发生率与安慰剂组相似。不良事件通常轻微且短暂,并与剂量、性别、年龄及种族差异无关。

在安慰剂对照临床试验中,接受奥美沙坦酯治疗的患者中唯一的一项发生率大于 1% 且高于安慰剂组治疗组的不良事件是头晕(3% vs 1%)。

发生率低于安慰剂组或与安慰剂组相似,大于 1% 的不良事件有: 背痛、支气管炎、肌酸磷酸酐酶升高、腹泻、头痛、血尿、高血糖症、高甘油三酯血症、流感样症状、咽炎、鼻炎和鼻窦炎。

咳嗽的发生率在安慰剂组(0.7%)和奥美沙坦酯组(0.9%)患者中相似。

发生率与安慰剂组相似,低于 1% 大于 0.5% 的不良事件有: 胸痛、乏力、疼痛、外周性水肿、眩晕、腹痛、消化不良、肠胃炎、恶心、心动过速、高胆固醇血症、高脂血症、高血压、关节疼痛、关节炎、肌肉疼痛、骨痛、皮疹和面部水肿等。上述不良事件是否与服用本品有关尚不明确。

实验室检查结果: 在临床对照试验中,具有重要临床意义的实验室参数的变化与奥美

沙坦酯极少具有相关性。

血红蛋白和白细胞计数: 未见血红蛋白和白细胞计数有下降(分别平均下降了大约 0.3g/dL 和 0.3 体积百分比)。

肝功能检查: 偶见肝酶升高和/或胆红素上升,但会自行恢复正常。

2. 上市后经验

以下为上市后报告的不良反。因这些不良反来自于人数不确定的患者的自发报告,通常并不能确切评估其发生率以及与药物的因果关系。

全身: 乏力、血管性水肿,过敏反应。

胃肠道: 呕吐、口炎性腹泻、肠病。

代谢和营养系统: 高钾血症。

肌肉骨骼系统: 横纹肌溶解症。

泌尿生殖系统: 急性肾衰竭,血肌酐升高。

皮肤与附属器官: 脱发、痤疮、荨麻疹。

一项对照试验和流行病学研究数据显示,高剂量奥美沙坦给药可能会增加糖尿病患者患心血管 CV 的风险,但总体数据尚不确定。一项随机、安慰剂对照、双盲 ROADMAP 研究(奥美沙坦与糖尿病微量白蛋白尿预防随机试验, n=4447),评价奥美沙坦 40mg/d vs. 安慰剂用于 2 型糖尿病患者。正常蛋白尿及以上具有至少 1 项其他 CV 疾病风险因素的患者(伴或不伴高血压)。该研究实现了其主要终点,即延迟微量白蛋白尿发作时间,但奥美沙坦对降低肾小球滤过率(GFR)方面无获益。结果显示,奥美沙坦组 CV 死亡率(特指突发性心源性死亡、致死性心肌梗死、致死性卒中、心血管重建死亡)高于安慰剂组(奥美沙坦组 15 例 vs. 安慰剂组 3 例, HR 4.9, 95% 置信区间 [0.1, 47.1], 但奥美沙坦组非致死性心肌梗死风险较低 HR 0.64, 95% CI 0.35, 1.18)。

流行病学研究纳入 65 岁及 65 岁以上患者,总暴露量 >300,000 患者年。接受高剂量奥美沙坦(40mg/d)长达 >6 个月的亚组糖尿病患者发生死亡的风险高于接受其他血管紧张素受体阻滞剂的糖尿病患者(HR 2.0, 95% CI 1.1, 3.8),相反,高剂量奥美沙坦组非糖尿病患者发生死亡的风险低于接受其他血管紧张素受体阻滞剂的非糖尿病患者(HR 0.46, 95% CI 0.24, 0.86)。低剂量奥美沙坦组患者与其他血管紧张素受体阻滞剂或接受安慰剂 6 个月的患者之间未见差异。

总之,上述数据引起了糖尿病患者使用高剂量奥美沙坦可能导致 CV 风险升高的关注,但值得关注的是 CV 风险升高的结果是否可靠。要注意的是,有关非糖尿病患者生存获益的大型流行病学研究家结果与糖尿病患者不良结果相似。

【禁忌】对本品所含成份过敏者禁用,不可将本品与阿利吉仑联合用于糖尿病患者。

【注意事项】

胎儿毒性

在妊娠中、晚期,使用直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可降低胎儿肾功能,增加胎儿与新生儿的发病率 and 死亡率。由此产生的羊水过少可以与胎儿肺发育不全与骨骼畸形相关。潜在的胎儿不良反包括发育不全、无尿症、低血钙、肾衰竭和死亡。一旦发现妊娠,应尽快停止使用本品(见【孕妇及哺乳期妇女用药】)。

新生儿反

本品不能用于 1 岁以下儿童高血压的治疗。直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可影响未成熟肾脏的发育。

血容量不足或低钠患者的低血压

血容量不足或低钠患者(例如那些使用大剂量利尿剂治疗的患者),在首次服用本品后可能会出现症状性低血压,必须在周密的医学监护下使用该药治疗。如果出现低血压,患者应卧床,必要时静脉滴注生理盐水,一旦血压稳定,可继续服用本品治疗。

肾功能损害

在那些肾功能依赖于肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性的患者中(如严重的充血性心力衰竭患者)使用 ACE 抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂,与利尿和/或进行性氮质血症、急性肾功能衰竭和/或死亡(罕见)具有相关性。在此类患者中使用奥美沙坦治疗预期可能会出现类似的结果。

肾功能不全

与肾功能正常患者相比,肾功能不全患者奥美沙坦血药浓度升高,多次给药后,严重肾功能损害(肌酐清除率 <20ml/分钟)患者的 AUC 大约为正常值的 3 倍。没有对接受血液透析的患者进行奥美沙坦药代动力学研究。中度至显著肾功能不全患者(肌酐清除率 <40ml/分钟)无需调整起始剂量。

肝功能不全

与对照相比,可观察到中度肝功能损害患者的 AUC_{0-∞} 和最大血药浓度(C_{max})都增高, AUC 增加约 60%。中度至显著肝功能不全患者无需调整起始剂量。

肾动脉狭窄

有报道说: ACE 抑制剂可能使单侧或双侧肾动脉狭窄患者的肌酐或尿素氮(BUN)升高,但还没有在此类患者中长期使用奥美沙坦酯的经验,但是可能会出现类似的结果。

口服性腹泻样肠病

在服用奥美沙坦数月甚至数年的患者中,报道有严重的慢性腹泻,并伴随明显的体重减轻。患者的肠活检常显示有绒毛萎缩的症状,如果患有在服用奥美沙坦期间出现这些症状,应排除其他病因。在未发现其他病因的情况下,考虑停止服用本品。

黑人患者

如同其他 ACE 抑制剂, β-阻断剂以及其他血管紧张素受体拮抗剂一样,本品对黑人患者(通常是低肾素人群)的降压作用要小一些。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

在妊娠的中、晚期,使用直接作用于肾素-血管紧张素系统的药物可降低胎儿肾功能,增加胎儿与新生儿的发病率和死亡率。由此产生的羊水过少可以与胎儿肺发育不全与骨骼变

形相关。潜在的新生儿不良反应包括颅骨发育不全、无尿症、低血压、肾衰竭和死亡。一旦发现妊娠, 应尽快停止使用本品。这些不良反应通常发生于妊娠中、晚期使用这些药物有关。针对妊娠早期暴露于抗高血压药物出现的胎儿异常的大多数流行病学研究并未有作用。有一项关于一血管紧张素系统的药物和其他抗高血压药物区分开来。在孕期适当控制母体的血压对于优化母亲和胎儿的结果都很重要。

极少数情况下, 无法找到作用于肾素-血管紧张素系统的适当的替代药物, 应当告知孕妇药物对胎儿的潜在危害, 并进行系列超声检查来评估羊膜腔内胎的情况。当发现羊水过少, 除非为了挽救孕妇的生命, 应停止使用本品。基于孕周进行胎儿监护。然而, 患者和医生应注意, 出现羊水过少时, 胎儿可能已出现持续的、不可逆的损伤。应密切监测曾在子宫内暴露于本品的婴儿的低血压、少尿和高血钾的情况 [见儿童用药]。

目前没有孕妇使用本品的临床经验。

目前尚不清楚奥美沙坦是否可以经母乳喂养, 但哺乳大鼠的乳汁中有少量分泌。因为对哺乳大鼠有潜在的不良影响, 必须考虑药物对母亲的重要性以决定中止哺乳或者停药。

【儿童用药】

曾在子宫内暴露于本品的新生儿: 如出现少尿或低血压, 则进行血压维持和肾血流量灌注治疗。可用换血疗法或透析来逆转低血压和/或作为肾功能障碍的替代疗法。

通过一项在体外-16岁儿童患者中进行的随机双盲临床试验评价了本品的抗高血压作用。在1-16岁儿童患者中评价了本品的药代动力学。本品在儿童患者中通常有良好的耐受性, 其在不良反应发生情况和成人患者相似。

本品在6岁以下儿童患者中未显示其有效性。

本品不能用于1岁以下儿童高血压的治疗。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)在肾脏发育中起关键作用。在非年轻的小鼠中, RAAS抑制剂导致肾脏发育异常。直接作用于肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的药物可以影响肾脏的正常发育。

【老年用药】

临床试验中, 没有观察到本品在老年患者与年轻患者之间药效或者安全性方面的总体差异, 老年患者服用本品不需调整剂量, 但是不能排除某些年龄较大的个别患者敏感性较高的可能。

【药物相互作用】

奥美沙坦酯不通过肝脏细胞色素P450系统代谢, 对P450酶没有影响。因此, 不会出现在这些酶抑制、诱导或者代谢相关的药物相互作用。

在健康受试者中合并应用地高辛或者华法令没有明显的药物相互作用, 合并应用抗酸剂 Al(OH)₃/Mg(OH)₂也没有明显改变奥美沙坦酯的生物利用度。

非甾体抗炎药(NSAIDs), 包括选择性环氧合酶-2抑制剂 COX-2抑制剂):

在老年患者中, 容量不足(包括接受利尿环利尿剂)患者或肾功能受损患者中, 将NSAIDs(包括选择性COX-2抑制剂)与血管紧张素II受体拮抗剂(包括奥美沙坦酯)联合给药, 可能导致肾功能的恶化, 包括可能的急性肾功能衰竭。这些影响通常是可逆的。应对接受奥美沙坦酯和NSAID治疗的患者进行肾功能定期监测。

NSAIDs(包括选择性COX-2抑制剂)可能会降低血管紧张素II受体拮抗剂(包括奥美沙坦酯)的抗高血压作用。

肾素-血管紧张素系统(RAS)的双重抑制:

与单药治疗相比, 应用血管紧张素受体抑制剂、ACE抑制剂或阿利吉仑的组合对RAS进行双重抑制, 会增加低血压、高血压症和肾功能恶化(包括急性肾衰竭)的风险。与使用单药相比, 大部分联合使用两种RAS抑制剂的患者并没有获得额外的疗效。一般情况下, 要避免RAS抑制剂的联合应用。对服用本品和其他影响RAS的药物患者, 应密切监测其血压、肾功能和电解质。

本品不得与阿利吉仑合用于糖尿病患者。避免在肾功能损害患者(肾小球滤过率<60mL/分钟)中合用本品和阿利吉仑。

与盐类考来维仑合用:

与胆酸螯合剂盐类考来维仑同时服用, 会降低奥美沙坦的系统暴露量和血药浓度峰值。奥美沙坦酯提前于考来维仑至少4小时服用, 可降低药物相互作用。考虑在服用盐类考来维仑前至少4小时服用奥美沙坦。

锂

据报道, 锂制剂与血管紧张素II受体拮抗剂(包括本品)合用时, 血清锂浓度和毒性可逆性增加。合用期间监测血清锂浓度。

【药物过量】

人体药物过量的资料有限。药物过量可能的表现是低血压和心动过速。如果累及交感神经系统(迷走神经)兴奋可能会出现心动过缓。如果出现症状性低血压, 应该给予适当治疗及支持治疗。奥美沙坦是否可以通过血液透析清除尚未知。

【药理毒理】

药理作用

在血管紧张素转化酶(ACE, 激酶II)的催化下, 血管紧张素I(Ang I)转化成血管紧张素II(Ang II)。血管紧张素II是肾素-血管紧张素系统的主要升压因子, 其作用包括收缩血管、促进醛固酮的合成和释放、刺激心脏以及促进肾脏对钠的重吸收。

奥美沙坦酯是一种前体药物, 经胃肠道吸收水解为奥美沙坦。奥美沙坦为选择性血管紧张素II 1型受体(AT1)拮抗剂, 通过选择性阻断血管紧张素II与血管平滑肌AT1受体的结合而阻断血管紧张素II的收缩血管作用, 因此它的作用独立于Ang II合成途径之外。奥美沙坦与AT1的亲合力比与AT2的亲合力大12,500多倍。

利用ACE抑制剂阻断肾素-血管紧张素系统(RAS)是许多治疗高血压药物的一个机制, 但ACE抑制剂也同时抑制了缓激肽的降解, 而奥美沙坦酯并不抑制ACE, 因此它不影响缓激肽, 这种区别是否有临床相关性尚不清楚。

对血管紧张素II受体的阻断, 抑制了血管紧张素II对肾素分泌的负反馈调节机制。但是, 由此产生的血管紧张素活性增高和循环血管紧张素II浓度上升并不影响奥美沙坦的降压作用。

毒理学研究

遗传毒性:

奥美沙坦、奥美沙坦酯的体外叙利亚仓鼠胚细胞转染试验、Ames试验均未显示基因毒性。经美国沙坦、奥美沙坦酯均可导致体外培养的中国仓鼠肺细胞的染色体畸变; 在体内进行的鼠小淋巴瘤胸腺核甘激酶突变试验中, 奥美沙坦酯呈阳性反应(奥美沙坦未进行该项试验)。

生殖毒性:

雄性和雌性大鼠分别在交配前2周、9周开始给予奥美沙坦, 在剂量达1000mg/kg/日(约为人体最大推荐剂量MRHD的120倍)时未见生殖毒性。

致畸性:

大鼠经口给予奥美沙坦酯给药2周, 最大剂量为2000mg/kg/日, 按体表面积计算大约为最大推荐人用剂量(MRHD)40mg/日的480倍。未见致畸性。在小鼠进行了两个6个月的高致畸性研究: p53基因敲除小鼠经口给药, Hras2转基因小鼠经口给药。最高给药剂量为1000mg/kg/日(约为MRHD的120倍), 未见致畸性。

【药代动力学】

奥美沙坦酯单次口服给药(最大剂量至320mg)或多次口服给药(最高剂量可至80mg/次), 奥美沙坦均呈线性药代动力学特性。在3-5天之内可以达到稳态血药浓度, 每日一次给药血浆内无蓄积。

【吸收】

奥美沙坦酯口服后经胃肠道吸收, 迅速、完全地水解为奥美沙坦, 但对生物利用度大约是26%。口服给药1-2小时之后即达血清峰值浓度。进食不影响奥美沙坦的生物利用度。

【分布】

奥美沙坦的血浆蛋白结合率高达99%, 不穿透血脑屏障, 稳态分布容积约为17升。大鼠实验中, 奥美沙坦不易透过血脑屏障, 但可通过胎血屏障并分布到胎血中, 也可少量分布于大鼠乳汁之中。

【代谢和排泄】

奥美沙坦酯迅速、完全地转化为奥美沙坦后, 不再进一步代谢。奥美沙坦按双向方式被消除, 最终清除半衰期约为13小时, 总血浆清除率是1.3L/小时, 肾清除率是0.6L/小时。大约有35%~50%吸收的药物从尿液中排出, 其余经胆汁从粪便中排出。

【特殊人群的药代动力学】

儿童: 在考虑体重因素情况下, 在1-16岁的老年高血压患者中奥美沙坦药代动力学的研究表明, 儿童患者的奥美沙坦清除率和成人相似。未对1岁以下的儿童患者的药代动力学进行研究。

老年人: 奥美沙坦的最大血浆浓度在年轻成人和老年人(≥65岁)中相似。在多次用药的老年人中观察到奥美沙坦的程度蓄积; 平均稳态药时曲线下面积(AUC_{0-∞})老年患者中要33%, 相应的清除率CL_R则减少30%。

肾功能不全: 中度肾功能损害患者的AUC_{0-∞}和最大血药浓度C_{max}都增高, AUC增加了约60%。

肾功能不全: 严重肾功能损害(肌酐清除率小于20ml/分钟)的患者多次给药后的药时曲线下面积AUC_{0-∞}大约为肾功能正常人的3倍。没有对接受血液透析的患者进行研究。

【药物相互作用】

胆酸螯合剂盐类考来维仑: 在健康受试者中同时服用奥美沙坦40mg与盐类考来维仑3750mg, 导致奥美沙坦的C_{max}降低28%、AUC降低39%。当奥美沙坦酯提前于考来维仑4小时服用, 产生较小的影响。C_{max}和AUC分别降低4%和15%。

【贮藏】

避光, 密封保存。

【包装】

聚酰胺/铝/聚氯乙烯冲压制成型药用复合硬片和药用铝箔。
7片/板×1板/盒; 7片/板×2板/盒;
12片/板×1板/盒; 12片/板×2板/盒; 12片/板×3板/盒; 12片/板×4板/盒。

【有效期】

18个月

【执行标准】

YBH05132019

【批准文号】

国药准字H20140054

【上市许可持有人】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司

地址: 南京经济技术开发区惠康路9号

邮政编码: 210038

电话号码: 025-85109999

传真号码: 025-85803122

网址: www.njctq.com

【生产企业】

企业名称: 南京正大天晴制药有限公司

生产地址: 南京经济技术开发区恒广路99号

邮政编码: 210038

电话: 025-85109999

传真号码: 025-85803122

网址: www.njctq.com