奥美沙坦酯氢氯噻嗪片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【警示语】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，可导致发育中的胎儿损伤和死亡。详见【注意事项】的胎儿毒性。

【药品名称】

通用名称： 奥美沙坦酯氢氯噻嗪片

英文名称： Olmesartan Medoxomil and Hydrochlorothiazide Tablets

汉语拼音: Aomeishatanzhi Qinglüsaiqin Pian

【成份】

本品为复方制剂，其组份为:每片含奥美沙坦酯20mg与氢氯噻嗪12.5mg。

辅料：微晶纤维素，低取代羟丙纤维素，硬脂酸镁和薄膜包衣预混剂。

【性状】

本品为白色至类白色、圆形、双凸薄膜衣片。

【适应症】

本品适用于高血压的治疗。适用于单用奥美沙坦酯或氢氯噻嗪未充分控制血压的患者。

本品为固定剂量复方制剂，不适用于高血压的初始治疗。

本品可单独使用或者与其他抗高血压药物联合使用。

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、糖尿病管理、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。在更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、以及心肌梗死的风险。

但是，尚未有奥美沙坦酯氢氯噻嗪片降低心血管风险的对照临床试验证据。

【规格】每片含奥美沙坦酯 20mg 与氢氯噻嗪 12.5mg

【用法用量】

奥美沙坦酯，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 次给药相比没有显示出优越性。

对老年患者、中度到明显的肾功能损害（肌酐清除率<40mL/分钟）的患者、或者中度到明显的肝功能损害的患者，无需调整起始剂量（见【药代动力学】之特殊人群）。对可能的血容量不足的患者（比如：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开始本品治疗，而且可以考虑使用较低的起始剂量（见【注意事项】之血容量不足或者低钠患者的低血压）。

氢氯噻嗪的有效剂量为 12.5mg 至 50mg，每日一次。

通常在采用奥美沙坦酯或氢氯噻嗪单组分治疗无法获得满意的疗效之后再开始使用复方治疗。

本品口服，每日 1 次，每次 1 片。无论进食与否本品都可以服用。

本品剂量应个体化。基于降压效果，剂量可以 2~4 周的间隔期作调整。在剂量范围 10mg/12.5mg 至 40mg/25mg 之间，本品抗高血压的效果与给药剂量呈相关性。

奥美沙坦酯氢氯噻嗪片降压作用在一周内起效，四周时达最大降压效果。

本品可以与其他抗高血压药物联合使用。

如果患者肌酐清除率>30mL/min，可采用本品常规剂量治疗。有更严重的肾功能损害的患者，髓袢利尿剂将优于噻嗪类利尿剂，因此不推荐使用本品。

肝功能损害者不需要调整剂量（见【药代动力学】之特殊人群）。

【不良反应】

临床试验经验

奥美沙坦酯-氢氯噻嗪

通过1243例高血压患者评价奥美沙坦酯-氢氯噻嗪安全性。奥美沙坦酯氢氯噻嗪片有良好的耐受性，不良事件的发生率和安慰剂相似，由不良事件引起的临床试验退出率也相似。不良反应通常轻微且短暂，并与剂量、性别、年龄及种族差异无关。

在一项安慰剂对照临床试验中，发生率大于2%且高于安慰剂组的不良反应包括：恶心、高尿酸血症、头晕和上呼吸道感染。

发生率大于2%，但相似于或低于安慰剂组的不良反应包括：头痛和尿路感染。

在对照或开放的试验中，无论是否归因于治疗，超过1200例接受奥美沙坦酯-氢氯噻嗪治疗的高血压患者中报道的其它发生率大于1.0%的不良事件包括：胸痛、背痛、外周水肿、眩晕、腹痛、消化不良、胃肠炎、腹泻、血清谷草转氨酶升高、γ-谷氨酰转移酶升高、血清谷丙转氨酶升高、肌酸磷酸激酶升高、关节炎、关节痛、肌痛、咳嗽、皮疹和血尿。

接受奥美沙坦酯-氢氯噻嗪治疗的1243例患者中，报道有2例面部水肿。使用血管紧张素II受体拮抗剂曾有血管性水肿的报道。

奥美沙坦酯

无论是否与药物治疗相关，在对照或开放试验中，超过3100位接受奥美沙坦酯单一治疗的高血压患者中报道的发生率大于0.5%的其它不良事件包括：心动过速和高胆固醇血症。

氢氯噻嗪

氢氯噻嗪的不良反应如下：无力、胰腺炎、黄疸（肝内胆汁淤积性黄疸）、涎腺炎、腹部绞痛、胃激惹、再生障碍性贫血、粒细胞缺乏症、白细胞减少症、溶血性贫血、血小板减少症、紫癜、光敏性、荨麻疹、坏死性血管炎（脉管炎和皮肤血管炎）、发热、呼吸窘迫包括肺炎和肺水肿、过敏反应、肌肉痉挛、躁动、肾衰、肾功能障碍、间质性肾炎、多形性红斑包括Stevens-Johnson综合征、剥脱性皮炎包括中毒性表皮坏死松解症、一过性视物模糊和黄视症。

实验室检查结果

奥美沙坦酯-氢氯噻嗪：

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-氢氯噻嗪的治疗几乎没有相关性。

肌酐、血尿素氮：观察到1.3%患者的血尿素氮和血肌酐升高>50%。奥美沙坦酯-氢氯噻嗪临床试验中没有患者由于肌酐或血尿素氮升高而退出临床试验。尿酸均值：小幅升高。

血红蛋白和血细胞比容：接受奥美沙坦酯-氢氯噻嗪治疗的患者中，血红蛋白和血细胞比容下降超过20%的患者比例分别为0.0%和0.4%（1例），安慰剂治疗组中分别为0.0%和0.0%。没有患者因贫血而停止用药。

氢氯噻嗪：

高血糖症、糖尿、高尿酸血症、电解质失调（包括低钠血症和低钾血症）、胆固醇和甘油三酯升高。

上市后经验

奥美沙坦酯氢氯噻嗪片上市后有以下不良反应被报道：

全身：乏力

胃肠道：呕吐

代谢性和营养性病症：高钾血症

肌肉骨骼系统：横纹肌溶解症

皮肤和附件：脱发、瘙痒

奥美沙坦酯上市后被报道的不良反应：外周水肿，头痛，咳嗽，腹痛，恶心，呕吐，腹泻，口炎性腹泻样肠病，过敏反应，皮疹，瘙痒，血管性水肿，急性肾衰，肝酶升高，血肌酐升高，高钾血症，肌痛和虚弱状态如乏力，疲乏，困倦，不适。

一项对照试验提示，高剂量奥美沙坦给药可能会增加糖尿病患者心血管（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/日 vs.安慰剂用于 2 型糖尿病、正常白蛋白尿以及具有至少 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出现时间，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、致死性脑卒中、血运重建死亡）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[CI]1.4，17），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）。

【禁忌】

对本品所含成份过敏者禁用。

由于含有氢氯噻嗪成分，无尿患者或对其它磺胺类药物过敏者禁用。

不可将本品与阿利吉仑联合用于糖尿病患者。

【注意事项】

1.胎儿毒性

在妊娠中期和晚期，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，

增加胎儿和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。这些不良结果通常与妊娠中期和晚期使用这些药物有关。针对妊娠早期暴露于抗高血压药后出现的胎儿异常的大多数流行病学研究并没有把作用于肾素-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。

对某个特定患者来说，在少数无法找到作用于肾素-血管紧张素系统的适当的替代药物的情况下，应当告知孕妇本品对胎儿的潜在危害，并进行系列超声波检查来评估羊膜内的情况。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。可适当进行胎儿检测，但这要基于孕周来决定是否进行。然而，患者和医生应该注意，有可能胎儿出现了持续性的、不可逆的损伤时，也没有出现羊水过少的情况。应密切监测曾在子宫内暴露于本品的婴儿是否有低血压、少尿和高血钾的情况。

没有孕妇使用本品的临床经验。当口服给予妊娠小鼠1.6：1的奥美沙坦酯和氢氯噻嗪复方制剂，剂量达到1625mg/kg/天（按mg/m^{2}计算，是人体最大推荐剂量的122倍）或妊娠大鼠剂量达到1625mg/kg/天（按mg/m^{2}计算，是人体最大推荐剂量的280倍）时，没有观察到致畸反应。大鼠试验中，剂量在1625mg/kg/天（对于母鼠是有毒的、有时是致命的剂量）时，胎鼠的体重明显低于对照组。大鼠发育无毒性剂量为162.5mg/kg/天，按mg/m^{2}计算，是人体最大推荐剂量（40mg奥美沙坦酯/25mg氢氯噻嗪/天）的28倍。

噻嗪类药物能通过胎盘屏障而出现在脐血中。对胎儿和新生儿有下列风险：黄疸、血小板减少症和可能发生于成年人的其它不良反应。

2.血容量不足或者低钠患者的低血压

肾素-血管紧张素系统被激活的患者，如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），同任何其它血管紧张素受体拮抗剂一样，首次服用本品后可能会发生症状性低血压，必须在周密的医疗监护下使用该药治疗。如果发生低血压，患者应仰卧，必要时静脉滴注生理盐水。一旦血压稳定，可继续用本品治疗。一过性低血压反应并非进一步治疗的禁忌。

3.肝功能损害患者

肝功能受损或进行性肝病患者应谨慎使用噻嗪类药物，因为体液和电解质平衡的轻微变化可引发肝昏迷。

4.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）使用血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂和血管紧张素受体拮抗剂，可能出现少尿和/或进行性氮质血症、急性肾功能衰竭和/或死亡（罕见）。在此类患者中使用奥美沙坦酯治疗预期也可能有类似的结果。

有报道称：ACE 抑制剂可能使单侧或者双侧肾动脉狭窄患者的血肌酐或者血尿素氮（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。

如果进行性肾损害变得明显，要考虑停止利尿剂治疗。

严重的肾病患者应谨慎使用噻嗪类药物。噻嗪类药物会促发肾病患者的氮质血症。在肾功能损害患者中，可能会发生噻嗪类药物的蓄积效应。

5.低血压

症状性低血压：服用本品时患者应注意可能发生头晕，特别是在治疗的头几天，应向处方医师报告。应当告之患者，若出现晕厥，在咨询医师前应停用本品。

所有患者应注意，液体摄入不足、大量出汗、腹泻或呕吐会导致血压过分下降，亦有可能导致头晕和晕厥。

6.电解质失衡

奥美沙坦酯-氢氯噻嗪

本品含有氢氯噻嗪，可引起低钾血症和低钠血症；本品含有奥美沙坦，该种药物可抑制肾素-血管紧张素系统（RAS），引起高钾血症。应定期监测血清电解质。

在多种剂量奥美沙坦酯和氢氯噻嗪的双盲临床试验中，高血压患者低钾血症（血清钾<3.4mEq/L）的发生率为 2.1%；高钾血症（血清钾>5.7mEq/L）的发生率为 0.4%。在此试验中，没有患者因血清钾的变化而终止治疗。

氢氯噻嗪

应以适当的周期定期测定血清电解质，以发现可能发生的电解质失衡。所有接受噻嗪类药物治疗的患者应当观测体液和电解质失衡的临床指征，如低血钠、低血氯性碱中毒和低血钾。当患者发生剧烈呕吐或者使用肠外输液，监测血清和尿中电解质是很重要的。不管什么原因，体液和电解质失衡的警示体征和症状包括口干、口渴、虚弱、呆滞、嗜睡、不安、精神混乱、癫痫发作、肌肉疼痛或抽筋、肌肉疲乏、低血压、尿少、心动过速和胃肠道不适，例如恶心和呕吐。

当存在严重的肝硬化或长期治疗后，特别是伴有活跃的多尿时，可能会发展成低钾血症。

电解质口服不足也会产生低钾血症。低钾血症能引起心律不齐，也可能增大心脏对洋地黄的毒副反应或使这种反应更敏感（如增加心室兴奋性）。

尽管任何氯化物不足的影响通常较轻微，除在特定情况（如肝病或肾病）外不要求特别的治疗，但是可能需要补充氯化物以治疗代谢性碱中毒。

炎热天气下浮肿患者会发生稀释性低钠血症，除了罕见的病例（低钠血症危及生命的），相应的治疗方法是限制饮水量，而不是补盐。在实际低钠时，适当补盐是一个可选的治疗方案。

噻嗪类药物会增加尿镁的排泄，这样会引起低镁血症。

7.对代谢和内分泌的影响

糖尿病患者应适当调整胰岛素或口服降血糖药物的剂量。使用噻嗪类利尿剂会发生高血糖，故在噻嗪类药物治疗期间，潜在的糖尿病可能出现明显临床表现。

噻嗪类药物可减少尿钙排泄。当不存在已知的钙代谢紊乱时，噻嗪类药物可引起间歇性的血钙轻度升高。显著的高钙血症可能是隐性甲状旁腺功能亢进的表现。因此在进行甲状旁腺功能检查前应停用噻嗪类药物。

胆固醇和甘油三酯升高可能与噻嗪类利尿剂治疗有关。

噻嗪类药物可能促发某些患者的高尿酸血症或痛风。

8.口炎性腹泻样肠病

在服用奥美沙坦数月至数年的患者中，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。如果患者在服用奥美沙坦期间出现上述状况，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。

9.急性近视和继发性闭角型青光眼

氢氯噻嗪含有磺酰胺基，能导致特异质反应，引起急性暂时性近视和急性闭角型青光眼。症状包括急性视敏度下降和眼睛疼痛，这些症状通常在第一次用药后数小时至数周内发生。急性闭角型青光眼如果不进行及时治疗可能会导致永久性视力丧失。首先应尽快停止使用氢氯噻嗪，如果眼内压仍无法控制，应当考虑立即给予药物或者手术治疗。导致急性闭角型青光眼的风险因素可能包括有磺酰胺基类药物或青霉素的过敏史。

10.其他

服用噻嗪类药物可能发生超敏反应，尤其对于有过敏或支气管哮喘病史的患者。

曾报道噻嗪类利尿剂会加重或激发系统性红斑狼疮的病例。

交感神经切除术患者可能增大本品的抗高血压效果。

11.运动员慎用

本品含有利尿剂氢氯噻嗪，运动员慎用。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

当孕妇在怀孕中期和后期用药时，直接作用于 RAS 的药物可引起正在发育的胎儿损伤，甚至死亡。一旦发现妊娠，应当尽快停止使用本品。（见【注意事项】之胎儿毒性）

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

噻嗪类药物能通过胎盘屏障而出现在脐血中，也可以经母乳分泌。因为它对哺乳新生儿有潜在的不良影响，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灌注治疗。可使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。

尚未建立儿童用药的安全性和有效性数据。

【老年用药】

奥美沙坦酯氢氯噻嗪片的临床试验中，老年（≥65 岁）受试者的样本量不足以确定他们对药物反应是否和年轻成人患者不同。一些相关的临床试验也没有确定老年患者和年轻成人患者之间的不同。考虑到老年人肝、肾或心脏功能衰退的可能性较大和伴随疾病或其它药物治疗，通常对于老年患者的剂量选择应谨慎，一般以低剂量开始。

奥美沙坦和氢氯噻嗪主要由肾脏排泄，肾功能受损的患者对本品的毒副反应风险加大。

【药物相互作用】

奥美沙坦酯-氢氯噻嗪

增加血清钾的制剂

本品与其他升高血钾水平的药物联合用药可能会导致高钾血症，应注意监测血钾。

奥美沙坦酯

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，不会出现与这些酶抑制、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氢氯噻嗪、地高辛或者华法林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的生物利用度。

锂

据报道，锂制剂与血管紧张素 II 受体拮抗剂（包括奥美沙坦）合用，血清锂浓度和毒性可增加。合用期间应监测血清锂浓度。

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 抑制剂或阿利吉仑对 RAS 的双重抑制，会增加低血压、高钾血症和肾功能改变（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 抑制剂的联合用药。对服用本品和其他影响 RAS 的药物的患者，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。在肾功能损害（肾小球滤过率<60mL/分钟）的患者中，避免合用本品和阿利吉仑。因为与单药治疗相比，这种联合治疗与低血压、高钾血症和肾功能改变（包括急性肾衰竭）的风险增加有相关性。

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）：

NSAIDs 和 ARB 同时使用可能协同发挥作用，进而降低肾小球滤过率。在老年患者、血容量不足（包括接受利尿剂治疗）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。对接受奥美沙坦酯和 NSAID 治疗的患者应定期进行肾功能监测。

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。

与盐酸考来维仑合用：

与胆汁酸螯合剂盐酸考来维仑同时服用，会降低奥美沙坦的系统药物暴露和血药浓度峰值。奥美沙坦酯至少早于考来维仑 4 小时服用，可降低药物相互作用。考虑在服用盐酸考来维仑前至少 4 小时服用奥美沙坦。

氢氯噻嗪

同时服用以下药物可能会与噻嗪类利尿剂产生相互作用：

酒精、巴比妥类或麻醉药——可能促使直立性低血压的发生。

降糖药物（口服制剂和胰岛素）——可能需要调节降糖药的剂量。

其它抗高血压药物——相加作用或协同作用。

考来烯胺和考来替泊树脂——阴离子交换树脂的存在妨碍了氢氯噻嗪的吸收。单剂量给予考来烯胺或考来替泊树脂会与氢氯噻嗪结合，使噻嗪类药物从胃肠道的吸收分别减少85%和43%。

皮质类固醇、ACTH——加剧电解质丢失，特别是导致低血钾。

升压胺类（如去甲肾上腺素）——可能降低对升压胺的反应，但尚不足以妨碍它们的使用。

非去极化型骨骼肌松弛剂（如筒箭毒碱）——可能增强肌松剂的反应。

锂——通常不能与利尿剂同时给药。利尿剂降低锂的肾清除率，高度增加锂中毒的危险性。在使用奥美沙坦酯-氢氯噻嗪复方制剂前应参阅锂制剂的说明书。

非甾体抗炎药——某些患者使用非甾体抗炎药会降低髓袢利尿剂、保钾利尿剂、噻嗪类利尿剂的利尿、促尿钠排泄和抗高血压的作用。因此，奥美沙坦酯-氢氯噻嗪片和非甾体抗炎药同时使用时，患者应密切注意监测利尿剂是否达到预期效果。

【药物过量】

奥美沙坦酯

人体药物过量的资料有限。药物过量最可能的表现是低血压和心动过速。如果副交感神经系统（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。

氢氯噻嗪

人体药物过量最常见的是由电解质丢失（低血钾、低血氯、低血钠）引起的体征和症状，以及过度利尿引起的脱水。药物过量的最常见体征和症状是恶心和嗜睡。如果同时使用洋地黄，则低血钾可能会加重心律失常。通过血液透析消除氢氯噻嗪的程度仍未确知。

【临床药理】

无论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。

在健康受试者中，奥美沙坦酯与氢氯噻嗪联合给药对每种成份的药代动力学都没有临床相关影响。

[吸收]

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

[分布]

奥美沙坦酯

奥美沙坦的血浆蛋白结合率高达 99%，且不穿透红细胞，稳态分布容积约为 17 升。当奥美沙坦血浆浓度远高于推荐剂量所得浓度范围时，蛋白结合率仍恒定。

大鼠实验中，奥美沙坦不易通过血脑屏障，但可通过胎盘屏障并分布到胎鼠中，也可少量分布于大鼠乳汁之中。

氢氯噻嗪

奥美沙坦酯和氢氯噻嗪联合口服给药之后，氢氯噻嗪药物浓度的中位达峰时间是给药后 1.5～2 小时。氢氯噻嗪的血浆蛋白结合率是 68%，表观分布容积是 0.83～1.14L/kg。

氢氯噻嗪可通过胎盘屏障，可分泌至乳汁，但不能通过血脑屏障。

[代谢和排泄]

奥美沙坦酯

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。奥美沙坦按双相方式被消除，最终消除半衰期约为 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。

氢氯噻嗪

氢氯噻嗪不被代谢，但它可很快地被肾脏消除。至少 61%的口服剂量在 24 小时内呈原形消除。24 小时血浆浓度检测中观察到血浆半衰期在 5.6 至 14.8 小时范围内波动。

[特殊人群的药代动力学]

奥美沙坦酯

儿童：在 1～16 岁高血压患者中对奥美沙坦的药代动力学进行了研究。在考虑体重因素情况下，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奥美沙坦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了奥美沙坦的轻度蓄积；在老年人中，肾清除率（CL_R）下降 30%，相应地平均稳态药时曲线下面积（AUC_{ss}）在老年人中要高 33%。

性别：奥美沙坦酯的药代动力学在女性与男性之间有轻微差别。女性的药时曲线下面积（AUC）和血药峰浓度（C_{max}）要比男性高 10～15%。

肝功能不全：中度肝功能损害患者的 $AUC_{0\to\infty}$和最大血药浓度（C_{max}）都增高，药时曲线下面积（AUC）增加了约 60%。

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清浓度有所升高。严重肾功能损害（肌酐清除率<20ml/分钟）的患者多次给药后的药时曲线下面积（AUC）大约为肾功能正常人的 3 倍。未对接受血液透析的患者进行研究。

氢氯噻嗪

肾功能不全：在一项肾功能不全患者的研究中，相比于肾功能正常（CrCl>90mL/min）的患者，轻度/中度肾功能不全（30<CrCl<90mL/min）的患者中氢氯噻嗪的平均消除半衰期是其 2 倍，在严重肾功能不全（≤30mL/min）的患者中氢氯噻嗪的平均消除半衰期是其 3 倍。

【药物相互作用】

胆汁酸螯合剂盐酸考来维仑：

在健康受试者中同时服用奥美沙坦酯 40mg 与盐酸考来维仑 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%。

【药理毒理】

药理作用

奥美沙坦酯为奥美沙坦的前体药物。奥美沙坦为选择性血管紧张素Ⅱ1 型受体（AT_1）拮抗剂，通过选择性阻断血管紧张素Ⅱ与血管平滑肌 AT_1 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血管紧张素Ⅱ合成途径之外。奥美沙坦与 AT_1 的亲和力比与 AT_2 的亲和力大 12500 多倍。在许多组织中都发现有 AT_2 受体，但是并没有发现这个受体与心血管自身稳定有关系。奥美沙坦对血管紧张素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，由此产生的血浆肾素活性增高和循环中血管紧张素Ⅱ浓度上升并不影响奥美沙坦的降压作用。

氢氯噻嗪为噻嗪类利尿剂，噻嗪类可影响肾小管对电解质的重吸收机制，直接导致钠和氯的排出近乎等程度地增加。氢氯噻嗪的利尿作用可间接减少血浆容量，相应地增加血浆肾素活性，增加醛固酮分泌，增加尿钾流失，降低血清钾。肾素血管紧张素-醛固酮系统由血管紧张素Ⅱ调节，因此氢氯噻嗪合并使用血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂可逆转与利尿剂相关的钾流失。噻嗪类药物抗高血压的作用机制尚不完全清楚。

氢氯噻嗪口服后 2 小时内产生利尿作用，约 4 小时作用达到顶峰，并持续 6-12 小时。

毒理研究

遗传毒性：

奥美沙坦酯-氢氯噻嗪（配比为 20:12.5）细菌回复突变（Ames）试验结果为阴性。奥美沙坦酯-氢氯噻嗪（配比为 40:12.5、20:12.5、10:12.5）中国仓鼠肺细胞体外染色体畸变试验结果阳性，单方也可见阳性结果，任何比例的奥美沙坦酯和氢氯噻嗪在染色体致畸方面并无协同作用。小鼠经口给予奥美沙坦酯-氢氯噻嗪（配比为 20:12.5）剂量达 3144mg/kg，骨髓微核试验结果阴性。

生殖毒性：

没有孕妇使用本品的临床经验。妊娠小鼠、妊娠大鼠经口给予奥美沙坦酯与氢氯噻嗪（配比为 20:12.5），剂量达 1625mg/kg/天（按体表面积计，分别相当于人体最大推荐剂量的 122 倍、280 倍）未见致畸反应；1625mg/kg/天剂量（对于母鼠是有毒的、有时是致命的剂量）可见大鼠胚胎重量降低，对大鼠发育毒性的未见反应剂量为 162.5mg/kg/天（按体表面积计，相当于人体最大推荐剂量的 28 倍）。

致癌性：

奥美沙坦酯氢氯噻嗪：因为没有证据表明在临床使用相关条件下，两种单一成份有相关的致癌作用，故未考察奥美沙坦酯-氢氯噻嗪的致癌可能性。

奥美沙坦酯：大鼠掺食法经口给予奥美沙坦酯剂量达 2000mg/kg/天（按体表面积计，相当于人体最大推荐剂量的 480 倍），连续给药两年，未见致癌性。p53 基因敲除小鼠和 Hras2 转基因小鼠分别经口给予奥美沙坦酯剂量均达 1000mg/kg/天（按体表面积计，相当于人体最大推荐剂量的 120 倍），连续给药 6 个月，未见致癌性。

氢氯噻嗪：小鼠和大鼠分别经口掺食法给予氢氯噻嗪剂量达 600mg/kg/天、100mg/kg/天，连续给药 2 年，雌雄大鼠、雌性小鼠未见潜在致癌性，雄性小鼠可见可疑的致肝癌作用。

【贮藏】遮光，密封保存。