

佳腎康[®]錠	15 毫克 衛部藥輸字第 027341 號
	30 毫克 衛部藥輸字第 027342 號
Jinarc[®] Tablets	45 毫克 衛部藥輸字第 027343 號
	60 毫克 衛部藥輸字第 027344 號
	90 毫克 衛部藥輸字第 027345 號
	本藥須由醫師處方使用

警語：特異性肝毒性(idiosyncratic hepatic toxicity)的風險
Jinarc (tolvaptan)與血中丙胺酸及天門冬胺酸轉胺酶(ALT 及 AST)特異性升高以及偶伴隨總膽紅素(BT)升高有關(請參閱第 4.4 節)。
在開始治療之前，先進行肝臟轉胺酶及膽紅素的抽血檢查，且接下來 18 個月是持續每個月檢查一次，之後為每 3 個月定期檢查一次。若在開始治療之前，患者的 ALT、AST 或 BT 濃度異常符合永久停藥標準，則禁用 tolvaptan。如果出現臨床上一明顯的肝毒性時，應中斷或停止 Jinarc 治療(請參閱第 4.4 節)。

1. 藥品名稱

佳腎康錠 15 毫克 (Jinarc Tablets 15 mg)
佳腎康錠 30 毫克 (Jinarc Tablets 30 mg)
佳腎康錠 45 毫克 (Jinarc Tablets 45 mg)
佳腎康錠 60 毫克 (Jinarc Tablets 60 mg)
佳腎康錠 90 毫克 (Jinarc Tablets 90 mg)

2. 成分

佳腎康錠 15、30、45、60、90 毫克:每一顆錠劑分別含有主成分 tolvaptan 15、30、45、60、90 毫克。

完整賦形劑清單，請參閱第 6.1 節。

3. 劑型

錠劑

15 mg 錠：藍色，三角形(長軸 6.58 mm、短軸 6.20 mm)，略呈弧形，單面刻有「OTSUKA」及「15」字樣。

30 mg 錠：藍色，圓形(直徑：8 mm)，略呈弧形，單面刻有「OTSUKA」及「30」字樣。

45 mg 錠：藍色，正方形(邊長 6.8 mm、長軸 8.2 mm)，略呈弧形，單面刻有「OTSUKA」及「45」字樣。

60 mg 錠：藍色，略呈長方形(長軸 9.9 mm、短軸 5.6 mm)，略呈弧形，單面刻有「OTSUKA」及「60」字樣。

90 mg 錠：藍色，五邊形(長軸 9.7 mm、短軸 9.5 mm)，略呈弧形，單面刻有「OTSUKA」及「90」字樣。

4. 臨床詳細說明

4.1 適應症：

適用於自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD)且 eGFR 大於 25mL/min/1.73m²之慢性腎臟病人患者，已出現病情迅速惡化跡象(請參閱第 5.1 節)，用以延緩自體顯性多囊性腎臟病之囊泡的生長及腎功能的惡化。

4.2 劑量與給藥方法

Tolvaptan 治療必須在專精於 ADPKD 控制之醫師監督，且徹底瞭解 tolvaptan 治療風險(含肝毒性及監測要求)的情況下開始，並應進行監測(請參閱第 4.4 節)。

劑量
Jinarc 每日投與兩次，以 45 mg + 15 mg、60 mg + 30 mg 或 90 mg + 30 mg 之兩種劑量給藥(split dose regimen)。早晨的一劑應在早餐的 30 分鐘前服用，每天的第二劑可在進食或非進食時服用，此等分割劑量給藥的每日總劑量為 60、90 或 120 mg。

劑量調整

起始劑量為每日 60 mg tolvaptan，以 45 mg + 15 mg 之兩種劑量給藥(睡醒時、早餐前服用 45 mg，8 小時後服用 15 mg)，若可耐受，則可將劑量調高至每日 90 mg 的 tolvaptan，以兩種劑量給藥(60 mg + 30 mg)，並隨後調高至目標劑量，每日 120 mg 的 tolvaptan，以兩種劑量給藥(90 mg + 30 mg); 惟每一次劑量調整階段，應至少間隔一週。劑量調整應謹慎，以確保過快調升劑量時，高劑量不會造成耐受性不佳，並可依據患者的耐受性調降至較低的劑量。持續以最高可耐受劑量治療患者，調整劑量之目的為盡可能完全且恆定地阻斷血管增壓素對腎臟 V2 受體的活性，同時維持液體平衡(請參閱第 4.4 節)。建議測量尿液滲透壓(urine osmolality)，以監測是否能充分抑制血管增壓素，且應考慮定期監測血漿滲透壓(plasma osmolality)或血清鈉(以計算血漿 osmolarity)及/或體重，以監測在患者水分攝取不足時，由於 tolvaptan 之排水作用引發的脫水風險。

目前尚未充分研究 **Jinarc 對第 5 期慢性腎臟病(CKD)的安全性及療效，因此在腎功能不全進展至第 5 期慢性腎臟病(CKD)時，應停止進行 tolvaptan 治療。**

早晨的一劑 Jinarc 應在早餐的 30 分鐘前服用，每天的第二劑可在進食或非進食時服用。

飲水能力或水的可近性受限時，必須中斷治療(請參閱第 4.4 節)，且嚴禁搭配葡萄柚汁服用 tolvaptan (請參閱第 4.5 節)，必須指導患者充分飲水或其他含水液體(請參閱第 4.4 節)。

服用強效 CYP3A 抑制劑之患者的劑量調整

服用強效 CYP3A 抑制劑治療的患者(請參閱第 4.5 節)，必須依據下表降低 tolvaptan 的劑量：

tolvaptan 的每日分割劑量	降低後的劑量（每日一次）
90+30 mg	30 mg (若 30 mg 的耐受性不佳，則進一步降至 15 mg)
60+30 mg	30 mg (若 30 mg 的耐受性不佳，則進一步降至 15 mg)
45+15 mg	15 mg

服用中效 CYP3A 抑制劑之患者的劑量調整

服用中效 CYP3A 抑制劑治療的患者，必須依據下表降低 tolvaptan 的劑量：

tolvaptan 的每日分割劑量	降低後的分割劑量
90+30 mg	45+15 mg
60+30 mg	30+15 mg
45+15 mg	15+15 mg

若患者無法耐受降低後的 tolvaptan 劑量，必須考慮再進一步降低劑量。

老年患者

年齡增長不會影響 tolvaptan 的血漿濃度，但是，尚未確立 tolvaptan 對 50 歲以上之 ADPKD 患者的安全性及療效。

腎功能不全

Tolvaptan 禁用於無尿症患者(請參閱第 4.3 節)。在用於治療腎功能不全患者時，不需要劑量調整。目前尚未針對肌酐清除率小於 10mL/min 或接受透析的患者進行研究。腎功能嚴重下降(即 eGFR < 20)之患者的肝臟損傷風險可能會增加。

肝功能不全

在低鈉血症研究中，發現中度或重度的肝功能不全會降低 tolvaptan 的清除率並增加其分佈體積(請參閱第 5.2 節)。ADPKD 患者尚未研究這種變化的影響。在用於治療重度肝功能不全患者時，應謹慎評估 Jinarc 的治療效益及風險，且必須謹慎控制患者的情況，以及定期監測肝臟酵素(請參閱第 4.4 節)。在開始治療之前，出現符合永久停用 tolvaptan 規定之肝臟酵素升高及/或肝臟損傷徵候或症狀的患者，則禁用 Jinarc (請參閱第 4.3 及第 4.4 節)。

兒科患者

目前尚未確立 Tolvaptan 對兒童及青少年的安全性及療效，且無相關資料，因此不建議使用 tolvaptan 治療兒科年齡層的患者。

給藥方法

經口服用。

錠劑無須咀嚼，直接搭配一杯水吞服即可。

4.3 禁忌症

- 對有效成分或第 6.1 節所列之任一種賦形劑過敏
- 在開始治療之前，出現符合永久停用 tolvaptan 規定的肝臟酵素升高及/或肝臟損傷徵候或症狀(請參閱第 4.4 節)
- 無尿
- 體液缺乏(volume depletion)
- 高血鈉症
- 無法感知或反應口渴
- 懷孕(請參閱第 4.6 節)
- 哺乳(請參閱第 4.6 節)

4.4 特殊警語及使用注意事項

特異性肝毒性(idiosyncratic hepatic toxicity)
研究顯示 tolvaptan 會引起血中丙胺酸及天門冬胺酸轉胺酶(ALT 及 AST)特異性升高(idiosyncratic elevation)，在少數情況下，總膽紅素(BT)亦會同時升高。在一項針對 ADPKD 患者進行的雙盲、安慰劑對照臨床試驗中顯示，ALT 升高(>3 倍正常上限值[ULN])，服用 tolvaptan 的患者中有 4.4% (42/958)，服用安慰劑的患者為 1.0% (5/484)，而 AST 升高(>3 倍 ULN)，服用 tolvaptan 的患者有 3.1% (30/958)，服用安慰劑的患者則為 0.8% (4/484)。上述接受 tolvaptan 治療的患者中，有兩位(2/957，0.2%)出現肝臟酵素增加(>3 倍 ULN)伴隨 BT 升高(>2 倍 ULN)；在一項開放性延伸試驗中，則有一位患者也出現此現象。肝細胞損傷(定義為 ALT 升高>3 倍 ULN)發生於開始治療後 3 至 14 個月內，此類升高係屬於可逆性，ALT 在 1 至 4 個月內恢復至<3 倍 ULN。儘管此類升高可在立即停用 tolvaptan 後改善，但是亦代表可能會發生明顯的肝臟損傷。研究顯示，其他藥品的相似變化可能會引起不可逆，且可能會危及生命的肝臟損傷。

處方醫師必須遵守以下的安全措施規定。

在開始進行 Jinarc 治療之前，必須先執行肝臟轉胺酶及膽紅素的血液檢查，以減輕明顯及/或不可逆性之肝臟損傷的風險，且接下來 18 個月是每一個月檢查一次，之後為每 3 個月定期檢查一次。同時建議監測可能代表肝臟損傷的症狀(例如:疲倦、食慾不振、噁心、右上腹不適、嘔吐、發燒、皮疹、搔癢、暗色尿液或黃疸)。

若在開始治療之前，患者的 ALT、AST 或 BT 濃度異常符合永久停藥標準(請參閱下

方之永久停藥標準)時，則禁用 tolvaptan (請參閱第 4.3 節)。若基期濃度異常，但低於永久停藥限值，則只有在潛在治療效益超過潛在風險時，才開始進行治療，且必須增加後續之肝功能檢查的次數。建議徵求肝臟科醫師的意見。

在治療最初的 18 個月，僅可為醫師判定肝功能可耐受持續治療之患者給予 Jinarc。

在治療期間，出現與肝臟損傷吻合的症狀或徵候，或測得 ALT 或 AST 異常增加時，必須中斷 Jinarc 治療，並儘快取得 ALT、AST、BT 及鹼性磷酸酶(AP)等項目的複檢結果(以 48-72 小時內為佳)。發生上述情況時，必須增加後續肝功能檢查的次數，直至穩定或解決異常的症狀/徵候/檢驗結果為止，然後再重新開始進行 Jinarc 治療。

若 ALT 及 AST 濃度仍低於 3 倍的正常值上限(ULN)時，Jinarc 的治療可以相同或較低劑量謹慎地持續進行並頻繁的監測；在持續治療期間，某些患者的轉胺酶濃度趨於穩定。

目前的臨床實務經驗的建議是，在確認轉胺酶維持異常濃度或持續增加時，應中斷 Jinarc 治療，且應在濃度明顯增加及/或肝臟損傷之臨床症狀持續存在時，永久停藥。

永久停藥之建議準則如下：

- ALT 或 AST > 8 倍 ULN
- ALT 或 AST > 5 倍 ULN 2 週以上
- ALT 或 AST > 3 倍 ULN 以及(BT >2 倍 ULN 或國際標準化比值[INR] >1.5)
- ALT 或 AST > 3 倍 ULN，且具有上述肝臟損傷之持續性症狀。

水的可近性

Tolvaptan 可能會引起水分流失的相關不良反應，例如口渴、多尿症、夜尿症及頻尿症(請參閱第 4.8 節)，因此，患者必須可飲水(或其他含水液體)且能飲用足量的前述液體(請參閱第 4.2 節)。必須指導患者在剛出現口渴跡象時飲水或其他含水液體，以免極度口渴或脫水。此外，患者必須在睡前飲用 1-2 杯液體(無論是否感到口渴)，並在夜間每一次出現夜尿症之後補充液體。

脫水

由於 tolvaptan 治療可能會造成嚴重脫水，嚴重脫水會增加腎功能異常的風險，因此應監測服用 tolvaptan 之患者的體液狀態。若脫水情況明顯，則採取適當的處置，可能包括必須中斷 tolvaptan 治療或降低劑量，以及增加攝取液體。若患者罹患會減少正常液體攝取量的疾病，或會增加水分流失風險(例如:發生嘔吐或腹瀉)時，應特別謹慎。

尿液流徑(urinary outflow)阻塞

必須確保尿排出量。尿液流徑部分阻塞之患者(例如:前列腺肥大或排尿障礙)會增加發生急性尿滯留的風險。

液體及電解質平衡

必須監測所有患者的液體及電解質狀態。服用 tolvaptan 會誘發大量排水，進而可能會造成脫水及增加血清鈉(請參閱第 4.8 節)，高血鈉症患者應禁用本藥品(請參閱第 4.3 節)。因此，在開始進行 tolvaptan 治療前及治療後，必須評估血清肌酐、電解質及電解質失衡症狀(例如:頭暈、昏厥、心悸、意識不清、無力、步態不穩、反射增強、癲癇發作、昏迷)，以監測是否發生脫水。

在長期治療期間，至少每 3 個月必須監測一次電解質。

血清鈉異常

在開始進行 tolvaptan 治療前，必須先矯正鈉異常(低血鈉症或高血鈉症)。

急性過敏(Anaphylaxis)

上市後經驗顯示，投予 tolvaptan 後通報急性過敏(含過敏性休克及全身性皮疹)的情況極為罕見，此種反應通常是發生在首次服用 tolvaptan 之後。若發生過敏性反應(anaphylactic reaction)或其他嚴重過敏反應(serious allergic reactions)，必須立即停用 tolvaptan，並開始進行適當的治療，由於過敏係禁忌症(請參閱第 4.3 節)，因此發生過敏性反應或其他嚴重過敏反應後絕不可重新開始治療。

乳糖

Jinarc 含乳糖(做為賦形劑)，患有半乳糖不耐症(galactose intolerance)、Lapp 乳糖酵素缺乏症(Lapp lactase deficiency) 或葡萄糖-半乳糖吸收不良(glucose-galactose malabsorption)之患者，不應服用本藥品。

糖尿病

血糖濃度偏高(例如超過 300 mg/dL)之糖尿病患者可能會出現假性低血鈉症，必須在進行 tolvaptan 治療前及治療期間排除此種症狀。Tolvaptan 可能引起高血糖症(請參閱第 4.8 節)；因此，接受 tolvaptan 治療之糖尿病患者應被謹慎監控，尤其是未妥善控制病情之第 2 型糖尿病患者。

尿酸增加

已知 Tolvaptan 會降低腎臟的尿酸清除率。在一個針對 ADPKD 患者進行的雙盲、安慰劑對照臨床試驗中，tolvaptan 組患者的潛在臨床顯著之尿酸增加(大於 10 mg/dL)的發生率(6.2%)，高於安慰劑組患者(1.7%)，且接受 tolvaptan 治療之患者的痛風不良反應之發生率(28/961，2.9%)，亦高於接受安慰劑治療之患者(7/483，1.4%)。此外，在雙盲安慰劑對照臨床試驗中發現，allopurinol 及其他用於控制痛風之藥品之用量有增加的情形。對血清尿酸的影響來自於可逆性腎臟血液動力學變化，此變化則是因應 tolvaptan 對尿液滲透壓(urine osmolality)之作用，且可能具有臨床明顯的影響。然而，在雙盲安慰劑對照臨床試驗中，高尿酸及/或痛風事件是不嚴重的，亦未導致停止治療。應在開始 Jinarc 治療之前檢測尿酸濃度，同時在治療期間依據症狀來評估是否需監測尿酸濃度。

Tolvaptan 對腎絲球過濾率(GFR)的作用

在 ADPKD 試驗中，觀察到在開始進行 tolvaptan 治療時，會出現可逆性 GFR 降低的

情形。

4.5 與其他藥品之交互作用及其他形式的交互作用

其他藥品對 tolvaptan 之藥物動力學的作用

CYP3A 抑制劑

在與中效 CYP3A 抑制劑(例如 amprenavir、aprepitant、atazanavir、ciprofloxacin、crizotinib、darunavir/ritonavir、diltiazem、erythromycin、fluconazole、fosamprenavir、imatinib、verapamil)或強效 CYP3A 抑制劑(例如 itraconazole、ketoconazole、ritonavir、clarithromycin)之藥品併用時，tolvaptan 的暴露量會增加。在同時給予 tolvaptan 與 ketoconazole，會造成 tolvaptan 的時間-濃度曲線下面積(AUC)增加 440%，且最高血漿濃度(C_{max})會增加 248%。在同時給予 tolvaptan 與葡萄柚汁(一種中至強效 CYP3A 抑制劑)，則會使 tolvaptan 的最高血漿濃度(C_{max})倍增。建議在治療服用中或強效 CYP3A 抑制劑的患者時，調降 tolvaptan 的劑量(請參閱第 4.2 節)，且必須謹慎監控服用中或強效 CYP3A 抑制劑的患者，尤其是抑制劑的服用次數超過每日一次時，更應注意。

CYP3A 誘導劑

在與強效 CYP3A 誘導劑(例如 rifampicin)之藥品併用時，將會減少 tolvaptan 的暴露量及療效。在同時給予 tolvaptan 與 rifampicin，會使 tolvaptan 的 C_{max} 及 AUC 降低大約 85%，因此，應避免併用 tolvaptan 與強效 CYP3A 誘導劑(例如 rifampicin、rifabutin、rifapentin、phenytoin、carbamazepine 及聖約翰草)。

同時給予會使血清鈉濃度升高的藥品

對照臨床試驗尚未探討 tolvaptan 與高張氯化鈉溶液、口服鈉劑劑，以及使血清鈉濃度升高之藥品併用治療的情形。發泡鎮痛劑等鈉含量高之藥品與特定含鈉之消化不良藥物，亦可能會使血清鈉濃度升高。Tolvaptan 與會使血清鈉濃度升高之藥品併用時，可能會增加發生高血鈉症的風險(請參閱第 4.4 節)，因此不建議此併用方式。

利尿劑

尚未深入研究 ADPKD 患者在 tolvaptan 與利尿劑併用治療時的情形。儘管 tolvaptan 與環利尿劑及 thiazide 利尿劑併用，似乎不會出現協同或加成作用，但是每一類藥物皆可能會引起嚴重脫水，構成腎功能障礙的風險因子。若脫水或腎功能障礙情況明顯時，則必須採取適當的處置，可能包括必須中斷 tolvaptan 及/或利尿劑治療或降低其劑量，以及增加攝取液體，亦必須評估和處理腎功能障礙或脫水的其他潛在原因。

Tolvaptan 對其他藥品之藥物動力學的作用

CYP3A 受質

健康受試者使用時，tolvaptan (一種 CYP3A 受質)對某些其他 CYP3A 受質(例如 warfarin 或 amiodarone)的血漿濃度無影響；Tolvaptan 會使 lovastatin 的血漿濃度升高 1.3-1.5 倍，儘管此升高無臨床相關性，但說明 tolvaptan 可能會增加 CYP3A4 受質的暴露量。

運輸蛋白(transporter)受質

體外試驗顯示，tolvaptan 是 P-醣蛋白(P-glycoprotein，P-gp)的受質及競爭性抑制劑，體外試驗亦顯示，tolvaptan 或其氧代丁酸(oxobutyric)代謝物可能會抑制 OATP1B1、OATP1B3、OAT3、BCRP 及 OCT1 運輸蛋白。

在同時給予多劑每日劑量 60 mg 之 tolvaptan 時，digoxin 的穩定狀態濃度會增加(最高血漿濃度[C^{max}]升高 1.3 倍、血漿濃度-時間曲線下面積[AUC_∞]增加 1.2 倍)。因此，接受 digoxin 或其他治療範圍狹窄之 P-gp 受質(例如 dabigatran)治療的患者給予 tolvaptan 時，必須謹慎地監控其情況，並評估是否發生過度作用。

儘管第 3 期 tolvaptan 樞紐試驗經常使用之 statin 類藥物(例如 rosuvastatin 與 pitavastatin)為 OATP1B1 或 OATP1B3 受質，但是在針對 ADPKD 患者執行之第 3 期 tolvaptan 樞紐試驗中，未觀察到不良反應方面的差異。若 OATP1B1 及 OATP1B3 受質(例如: rosuvastatin 及 pitavastatin 等 statin 類藥物)、OAT3 受質(例如: methotrexate、ciprofloxacin)、BCRP 受質(例如: sulfasalazine)或 OCT1 受質(例如: metformin)與 tolvaptan 併用時，必須謹慎監控患者情況，並評估上述藥品是否發生過度作用。

利尿劑或非利尿性抗高血壓藥物

在 ADPKD 試驗中未定期測量站姿血壓，因此無法排除其與 tolvaptan 間之藥效學交互作用，會引起起立性/姿勢性低血壓的風險。

同時給予血管增壓素類似物

除會產生腎排水作用外，tolvaptan 亦可阻斷血管增壓素 V2 受體參與內皮細胞之凝血因子(例如 von Willebrand 因子)釋放反應，因此，同時為接受 desmopressin 等血管增壓素類似物預防或控制出血的患者給予 tolvaptan 時，可能會減弱此等類似物的作用。不建議將 Jinarc 與血管增壓素類似物併用。

吸菸及飲酒

ADPKD 試驗中之吸菸或飲酒史的相關資料過少，無法用於判定吸菸或飲酒與使用 tolvaptan 進行 ADPKD 治療的療效及安全性之間，是否可能會產生交互作用。

4.6 生育力、懷孕及哺乳

懷孕

目前在孕婦服用 tolvaptan 方面尚無充分資料，儘管動物試驗顯示本藥品具有生殖毒性(請參閱第 5.3 節)，但仍未知其對人體的潛在風險。具有生育能力的女性在服用 Jinarc 期間，必須採用適當的避孕措施。懷孕時不得服用 Jinarc (請參閱第 4.3 節)。

哺乳

目前尚不清楚 tolvaptan 是否會分泌進入人類的乳汁中，但是根據大鼠試驗顯示 tolvaptan 會分泌到乳汁中。仍未知其對人體的潛在風險，因此哺乳期間禁用 Jinarc (請參閱第 4.3 節)。

生育力

動物試驗顯示本藥品會影響生育力(請參閱第 5.3 節)，但仍未知其對人體的潛在風險。

4.7 對駕駛和操作機械之能力的影響

Jinarc 對駕駛和操作機械之能力的影響極小，但是，在駕駛交通工具或操作機械時，仍應考慮偶爾發生頭暈、無力或疲倦的可能性。

4.8 副作用

安全性摘要

依據藥效可預測以及最常通報不良反應為口渴、多尿症、夜尿症及頻尿症，發生率分別約為 55%、38%、29%及 23%，此外，研究顯示 tolvaptan 會引起血中丙胺酸及天門冬胺酸轉胺酶(ALT 及 AST)特異性升高，在少數情況下，總膽紅素(BT)亦會同時升高。

不良反應列表

依據臨床試驗期間和/或上市後使用所通報的不良事件，與 tolvaptan 治療有關的不良反應發生率表列如下。

所有藥品不良反應係依器官系統分類並依發生率來排序; 以極常見(≥1/10)、常見(≥1/100至<1/10)、不常見(≥1/1,000至<1/100)、罕見(≥1/10,000 至<1/1,000)、極罕見(<1/10,000)及未知(無法由現有資料估計) 表示。在每一個發生率類別中的不良反應，是依據嚴重度進行序排列。

上市後使用期間所通報的不良反應的發生頻率無法確定，因為這些不良反應是來自自發性的報告。因此，這些不良事件的頻率被認為“未知”。

	極常見	常見	不常見	未知*
免疫系統疾病				過敏性休克、全身出現皮疹
代謝及營養疾病	多渴症 (Polydipsia)	脫水、高血鈉症、食慾減退、高尿酸血症、高血糖症		
精神疾病		失眠		
神經系統疾病	頭痛、頭暈			
心臟疾病		心悸		
呼吸道、胸部及縱膈疾病		呼吸困難		
胃腸道疾病	腹瀉、口乾	腹痛、腹脹、便秘、消化不良、胃食道逆流疾病		
肝膽疾病		肝功能異常		
皮膚及皮下組織疾病		皮疹、搔癢		
肌肉骨骼及結締組織疾病		肌肉痙攣		
腎臟及泌尿系統疾病	夜尿症、頻尿症、多尿症			
全身性疾病及用藥部位症狀	疲倦、口渴	無力		
檢驗		丙胺酸轉胺酶增加、天門冬胺酸轉胺酶增加、體重減輕	膽紅素增加	

*在 tolvaptan 其他核准的適應症之上市後監視(post-marketing surveillance)期間通報之不良反應

特定不良反應描述

在開始進行 Jinarc 治療之前，必須執行肝臟轉胺酶之血液檢查，以減少明顯或不可逆性肝臟損傷的風險，且在接下來的 18 個月每一個月檢查一次，之後為每 3 個月定期檢查一次(請參閱第 4.4 節)。

最常發生的不良反應與水分流失有關，因此患者務必能飲水以及飲用足量的液體，且必須監測服用 tolvaptan 之患者的血容量狀態，以防止脫水(請參閱第 4.4 節)。

疑似不良反應通報

在藥品取得許可後通報疑似不良反應是很重要的，可用於持續監測藥品的效益/風險平衡，而健康照護專業人員必須透過向**全國藥物不良反應通報中心**，通報任何疑似不良反應。

4.9 用藥過量

針對健康受試者執行的試驗顯示，單次口服投與最高達 480 mg (最大建議每日劑量的 4 倍)，以及連續 5 天每天投與最高達 300 mg 的藥品時，其耐受性佳。Tolvaptan 中毒時，無專解毒劑。預期的急性過量的徵兆與症狀為過度加強的藥理作用: 血清鈉濃度升高、多尿症、口渴及脫水/低血容積症。在大鼠或狗口服單次劑量 2,000 mg/kg (最高可投與劑量[maximum feasible dose])後，未觀察到死亡病例。而口服單劑量 2,000 mg/kg 對小鼠具致命性，受影響之小鼠的中毒症狀包括運動能力(locomotor activity)減少、蹣跚步態、顫抖及體溫過低。針對疑似 tolvaptan 過量患者，建議評估其生命徵象、電解質濃度、心電圖及體液狀態，且在排水作用消退之前，必須適量補充水分及/或電解質。由於 tolvaptan 對人類血漿蛋白具有高結合力(>98%)，因此可能無法經由透析將其有效去除。

5. 藥理性質

5.1 藥效學性質

藥物治療分類：利尿劑、血管增壓拮抗劑，ATC 代碼：C03XA01

作用機轉

Tolvaptan 是一種具有特別阻斷腎元遠端部分之 V2 受體與精胺酸血管增壓素(AVP)結合的血管增壓拮抗劑。Tolvaptan 對人類 V2 受體的親和力為天然 AVP 的 1.8 倍。

藥效學作用

已於健康受試者及患有 ADPKD 之第 1 期至第 4 期 CKD 患者中瞭解 tolvaptan 的藥效學作用，其對各期 CKD 患者的水廓清率(free water clearance)及尿量均有明顯影響，在 CKD 較晚期觀察到的影響較小，此結果與正常運作之腎元數目逐漸減少一致。在經過 3 週治療後，可觀察到各期 CKD 患者的平均總腎臟體積(mean total kidney volume)的減少，介於 -4.6% (第 1 期 CKD)至 -1.9% (第 4 期 CKD)之間。

臨床療效和安全性

研發 tolvaptan 錠劑用於治療 ADPKD 的臨床計畫，主要著重於兩個多國第 3 期隨機安慰劑對照的樞紐試驗，包括 TEMPO 3:4 (156-04-251)以及 156-13-210。TEMPO 3:4 (156-04-251)試驗收納 1,445 位 ADPKD 的受試者，比較口服 tolvaptan 分割劑量給藥方案(劑量調整為介於 60 mg/日與 120 mg/日之間)與安慰劑的長期療效與安全性。156-13-210 試驗中共有 1,370 位 ADPKD 患者隨機分配至 tolvaptan 組或安慰劑組，比較口服 tolvaptan 分割劑量給藥方案(劑量調整為介於 90 mg/日與 120 mg/日之間)與安慰劑的長期療效與安全性。總計在全球已完成 15 個的 tolvaptan 相關臨床試驗，為 ADPKD 適應症提供佐證，包括美國的 8 個試驗、荷蘭的 1 個試驗、日本的 3 個試驗、韓國的 1 個試驗，以及兩個多國第 3 期樞紐試驗。

第 3 期樞紐試驗(TEMPO 3:4, 156-04-251)總計納入美洲、日本、歐洲及其他國家之 129 個中心的受試者。本試驗之主要目的，係藉由比較接受 tolvaptan 治療之受試者與接受安慰劑治療之受試者的總腎體積(Total Kidney Volume, TKV)變化(%), 評估 tolvaptan 對 ADPKD 的長期療效。受試者會先進入最多三週的劑量調升期; 起始劑量為 45mg+15mg/日，若可耐受，則於一週後增量至 60mg+30mg/日；若可耐受，則於一週後增量至 90mg+30mg/日。以受試者可耐受之最高劑量進入維持治療期。此試驗中，總計有 1,445 位罹患明顯迅速惡化之早期 ADPKD (符合 Ravine 標準修訂版，總腎體積(TKV) ≥ 750 mL、估計肌酸酐清除率≥ 60 mL/min)的成人患者(年齡為 18-50 歲) 以 2:1 之比例隨機分配至 tolvaptan 治療組或安慰劑組，患者均接受最長達 3 年的治療。Tolvaptan 組(n=961) 及安慰劑組(n=484)的性別比例相當，平均年齡為 39 歲，患者納入標準為基期時出現早期病情惡化跡象。在基期時，患者的平均腎絲球過濾率(eGFR)為 82 mL/min/1.73m² (CKD-EPI)，其中 79%患有高血壓，且平均 TKV 為 1692 mL (經身高調整後為 972 mL/m)。大約有 35%的患者為第 1 期慢性腎臟病(CKD)、48%為第 2 期 CKD，17%為第 3 期 CKD (eGFR<EPI)。儘管上述標準有助於收納由病情迅速惡化之患者組成的試驗族群，但是依據分層標準(年齡、TKV、GFR、白蛋白尿、高血壓)之次組分析顯示，若在較年輕時出現此等風險因子，可預測未來病情會較快速惡化。

主要療效指標結果，為隨機分配至 tolvaptan 組之受試者與安慰劑組受試者之間，極具統計意義的 TKV 變化率(標準化為百分比)差異。3 年期間接受 tolvaptan 治療之受試者的 TKV 增加率，明顯少於接受安慰劑治療的受試者：分別為每年 2.80%與 5.51% (幾何平均值比為 0.974；95% CI 為 0.969 至 0.980；p< 0.0001)。

預先設定的次要療效指標依序進行檢定。主要之次要綜合指標(ADPKD 惡化)係下列多個臨床事件的發生時間：

- 腎功能惡化(定義為治療期間[自調整劑量結束後，至最後一次服藥期間回診為止]血清肌酸酐倒數[reciprocal serum creatinine]的持續[複檢之間至少相隔 2 週]降低 25%)
- 具有臨床意義的腎臟疼痛(定義為經醫師評估後需休養、最後一線鎮痛劑、麻醉劑(narcotic)及止痛藥物(anti-nociceptive)、放射或手術介入)
- 高血壓惡化
- 白蛋白尿惡化

接受 tolvaptan 治療之受試者的 ADPKD 相關事件(上述之次要綜合指標)之相對發生率降低 13.5% (HR 為 0.87；95% CI 為 0.78 至 0.97；p=0.0095)。以上結果主要來自於減少腎功能惡化及具有臨床意義的腎臟疼痛:相對於安慰劑組，tolvaptan 組發生腎功能惡化事件的風險降低 61.4% (HR 為 0.39；95% CI 為 0.26 至 0.57； p<0.0001)，相對於安慰劑組，tolvaptan 組發生具有臨床意義的腎臟疼痛風險降低 35.8% (HR 為 0.64；95% CI 為 0.47 至 0.89；p=0.007)；相反的，tolvaptan 未能減少高血壓惡化或白蛋白尿惡化的風險。

TEMPO 4:4 為一開放性延伸試驗，包括來自13個國家、106個中心、871位完成TEMPO 3：4的受試者。本試驗評估tolvaptan早期治療相對於延遲治療的安全性、TKV和eGFR，早期治療組接受tolvaptan為期5年，延遲治療組則是在接受3年安慰劑後改為2年tolvaptan治療。

在預先設定的統計顯著性閾值(p = 0.3580)，於5年的治療期間在早期治療組和延遲治療組間無法區分主要療效指標TKV變化的差異(-1.7%)。相對於延遲治療組前3年使用安慰劑時，兩組的TKV增長軌跡皆減緩，顯示早期和延遲tolvaptan治療的受試者之受益程度相似。

次要療效指標評估對腎功能正面作用的持續性，顯示可以在開放性治療期間維持於 TEMPO 3：4樞紐試驗結束時觀察到的eGFR 差距(在追蹤期第1次和第2次回診時為3.01-3.34 mL/min/1.73 m²)。依據預先設定的MMRM方式進行分析，結果顯示，此差距可繼續維持(3.15mL/min/1.73m²，95% CI 1.462-4.836，p = 0.0003)，以基期eGFR差補所進行之敏感性分析亦顯示一致的結果(2.64mL/min/1.73m²，95% CI 0.672-4.603，p = 0.0086)。這些數據顯示Jinarc可以延緩腎功能下降的速度，並且這些益處在治療期間持續存在。

目前尚無長期數據顯示長期Jinarc治療是否可以持續延緩腎功能減退及影響ADPKD的臨床結果，包括是否可以延遲末期腎臟病的發病。大多數進入開放性延伸試驗(TEMPO 4：4)的患者進行了 PKD1 和 PKD2 基因的基因分型，但結果尚不清楚。

在額外的2年tolvaptan治療後，顯示總共5年tolvaptan治療，未發現新的安全性信號。

另一個樞紐試驗為第 3 期、國際多中心、隨機雙盲之安慰劑對照試驗 156-13-210，比較 tolvaptan (90-120mg /日)與安慰劑的有效性和安全性。受試者先進入為期兩週的 tolvaptan 劑量調升期(起始劑量為 30mg+15mg/日，在可耐受下每 3-4 天逐漸增量至 45mg+15mg/日、60mg+30mg/日，最高至 90mg+30mg/日)；於 tolvaptan 劑量調升期結束時，可耐受至少 60mg+30mg/日 tolvaptan 劑量的受試者，方可進入為期三週的 tolvaptan run-in period。在 tolvaptan run-in period 結束後，確定可耐受至少 60mg+30mg/日 tolvaptan 劑量的受試者，方可進入隨機雙盲安慰劑治療期。總計有 1,370 位患者(年齡為 18-65 歲，eGFR 介於 25-65 mL/min/1.73m²) 隨機分配到 tolvaptan 治療組(n=683)或安慰劑組(n=687)接受 12 個月的治療。以上受試者來自美國、歐洲及其他國家之 213 個中心。

Tolvaptan 組與安慰劑組之基期疾病特性相當，49.6%為男性，平均年齡為 47.3 歲，依據 eGFR_{CKD-EPI}計算 CKD 分期，多數受試者為第 3b 期 CKD (45.1%)，第 3a 期 CKD 次之 (30.0%)，第 4 期 CKD 占 19.5%，第 2 期 CKD 占 5.2%。有 64.2%受試者之 eGFR_{CKD-EPI} 在 45mL/min/1.73m² 以下。

本試驗的主要療效指標為平均腎絲球過濾率(eGFR)從治療前基線值到治療後評估的變化。以 tolvaptan 治療的患者其 eGFR 的減少為 2.339 mL/min/1.73m²/year，安慰劑組 eGFR 的減少為 3.610 mL/min/1.73m²/year，兩組差異達統計上顯著(p <0.0001，ANCOVA)。在為期一年的治療期間，與安慰劑組相比，tolvaptan 治療組患者的腎功能損失降低了 35%。主要之次要療效指標為比較 tolvaptan 治療與安慰劑之年化 eGFR 斜率(annualized eGFR slope)的差異。Tolvaptan 治療組 eGFR 的減少為 3.160 mL/min/1.73m²/year，安慰劑組 eGFR 的減少為 4.170 mL/min/1.73m²/year，兩組差異達統計上顯著(p <0.0001，linear mixed effect model)。

依據 CKD 分期所做的主要及次要療效指標之次族群分析結果顯示，與安慰劑相比，基期 CKD stages 2、3a、3b 和 4 之受試者有相似的、一致的治療效果。

安全性結果與之前tolvaptan臨床試驗已知的安全性訊息一致。

5.2 藥物動力學性質

吸收

在口服後，tolvaptan 會迅速吸收，大約在服藥後 2 小時會出現最高血漿濃度，tolvaptan 的絕對生體可用率大約為 56%。Tolvaptan 與高脂肪餐一起服用，會使 tolvaptan 的最高血漿濃度升高達 2 倍，但是 AUC 無變化，即使尚未知如此結果的臨床相關性，但是為避免出現早晨一劑的最大暴露量增加的不必要風險，早晨的一劑應在空腹條件下服用(請參閱第 4.2 節)。

分佈

在口服單劑大於或等於 300mg 後，最高血漿濃度會達高原期，可能是因為吸收飽和而造成，Tolvaptan 會與血漿蛋白可逆性結合(98%)。

生物轉化(Biotransformation)

Tolvaptan 幾乎大部分皆是在肝臟中經由 CYP3A 代謝，Tolvaptan 是一種弱 CYP3A4 受質，不會產生任何抑制活性。

*體外*試驗顯示 tolvaptan 對 CYP3A 無抑制活性，在血漿、尿液及糞便中鑑定出的 14 種代謝物中，僅有一種未經由 CYP3A 代謝。僅氣代丁酸代謝物的總血漿放射活性超過 10%，其他所有代謝物的濃度皆低於 tolvaptan。Tolvaptan 代謝物幾乎不會影響 tolvaptan 的藥理作用；相較於 tolvaptan，所有代謝物對人類 V2 受體均不具有或僅具有微弱拮抗劑活性。末端排除半衰期(terminal elimination half-life)大約為 8 小時，且服用第一劑 tolvaptan 後即可測得穩定狀態濃度。

排除

少於 1%的 tolvaptan 以未變化的狀態下，經由尿液排泄。在放射性標示 tolvaptan 實驗中顯示，在尿液中可回收 40%的放射活性，在糞便中則可回收 59%，而原型 tolvaptan 大約佔放射活性的 32%，表示 tolvaptan 是血漿中僅有的微量成分(minor component)(3%)。

線性

在口服單一劑量後，C_{max} 值呈低於劑量比例之增加(30 至 240 mg 間)，之後呈現高原期 (240 至 480mg 間)，AUC 呈線性增加。在多次給予每日 300 mg 後，相較於 30 mg 劑量，tolvaptan 暴露量僅增加 6.4 倍。而以每日 30、60 及 120mg 之分割劑量給藥方案治療的 ADPKD 患者之 tolvaptan 暴露量 (AUC)，是呈線性增加。

特殊族群之藥物動力學

年齡

年齡不會明顯影響 tolvaptan 的清除率。

肝功能不全

目前已針對罹患各種原因引起之肝臟疾病的 87 位患者，研究輕度或中度肝功能不全 (Child-Pugh A 或 B 級)對 tolvaptan 之藥物動力學的影響，在劑量介於 5 至 60 mg 之間時，清除率不會出現具臨床意義之變化，但該研究尚未評估輕度或中度肝功能不全病人服用大於 60mg 劑量後，tolvaptan 的清除率變化。目前重度肝功能不全患者(Child-Pugh C 級)的相關資料極有限。在低鈉血症研究中，發現中度或重度的肝功能不全會降低 tolvaptan 的清除率並增加其分佈體積。ADPKD 患者尚未研究這種變化的影響。在針對肝水腫患者執行的族群藥物動力學分析中，重度(Child-Pugh C 級)與輕度或中度(Child-Pugh A 或 B 級)肝功能不全患者的 tolvaptan AUC，分別較健康受試者高 3.1 與 2.3 倍。

腎功能不全

在針對 ADPKD 患者執行的族群藥物動力學分析中發現，相較於健康受試者，ADPKD 患者的 tolvaptan 濃度升高，因腎功能降至 eGFR 60 mL/min/1.73m² 以下。eGFR_{CKD-EPI} 由 72.2 降至 9.79 (mL/min/1.73 m²)，係與體內清除率(total body clearance)降低 32%有關。

5.3 臨床前安全資料

依據非臨床安全藥理學、重複劑量毒性、基因毒性或致癌性試驗的數據顯示，本藥品對人體無特殊危害。每日接受 1000 mg/kg (依據 AUC，人類每日劑量 120 mg 的 7.5 倍暴露量)之兔子，可觀察到致畸胎性，而每日接受 300 mg/kg (依據 AUC，人類每日劑量 120mg 的 1.25 至 2.65 倍暴露量)之兔子，則未觀察到致畸胎作用。在針對大鼠進行的產前及產後試驗中，每日給予 1000 mg/kg 的高劑量，可觀察到延遲骨化及幼鼠體重減輕的情形。兩個針對大鼠執行之生育力試驗顯示，tolvaptan 會影響親代(減少攝食量、減少體重增加、流產)，但是不會影響雄性大鼠的生殖能力，且對胎兒無影響。在雌性大鼠方面，兩個試驗則皆觀察到發情週期異常。在雌性大鼠的生殖作用，每日 100 mg/kg 為未觀察到不良反應劑量(no observed adverse effect level，NOAEL)，以 mg/m² 為基礎計算，大約相當於每日人類最大建議劑量 120mg 的 8 倍。

6. 藥理學詳細說明

6.1 賦形劑清單

Maize starch, Hydroxypropylcellulose, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose, Indigo carmine aluminum lake

6.2 有效期限

請參見標籤及外盒資訊。

6.3 儲存注意事項

儲存於25℃以下。原包裝儲存，以防止光線照射及受潮。

6.4 包裝和內容物

Jinarc Tablets 15 mg : 7 或 28 錠的 PVC/鋁箔泡殼片

Jinarc Tablets 30 mg : 7 或 28 錠的 PVC/鋁箔泡殼片

Jinarc Tablets 45 mg + Jinarc Tablets 15 mg: 1 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 15 mg 及 7 顆 45 mg 錠劑，共有 14 顆錠劑
2 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 15 mg 及 7 顆 45 mg 錠劑，共有 28 顆錠劑
4 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 15 mg 及 7 顆 45 mg 錠劑，共有 56 顆錠劑

Jinarc Tablets 60 mg + Jinarc Tablets 30 mg: 1 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 30 mg 及 7 顆 60 mg 錠劑，共有 14 顆錠劑
2 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 30 mg 及 7 顆 60 mg 錠劑，共有 28 顆錠劑
4 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 30 mg 及 7 顆 60 mg 錠劑，共有 56 顆錠劑

Jinarc Tablets 90 mg + Jinarc Tablets 30 mg: 1 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 30 mg 及 7 顆 90 mg 錠劑，共有 14 顆錠劑
2 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 30 mg 及 7 顆 90 mg 錠劑，共有 28 顆錠劑
4 個置於藥品資訊卡中的 PVC/鋁箔泡殼片，每片有 7 顆 30 mg 及 7 顆 90 mg 錠劑，共有 56 顆錠劑

非所有包裝尺寸均有銷售。

6.5 棄置和其他處理注意事項

應依據當地規範，棄置任何未使用藥品或廢料。

製造廠: Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Itano Factory
廠址: 13 Minami, Shishioiki, Matsutani, Itano-cho, Itano-gun, Tokushima, 779-0195, Japan
包裝廠: Almac Pharma Services Limited.
廠址: Seagoe Industrial Estate, Portadown, Craigavon, County Armagh, BT63 5UA, United Kingdom
貼標廠: 台灣大塚製藥股份有限公司中壢工廠
廠址: 桃園市中壢區吉林路 15 號
藥商: 台灣大塚製藥股份有限公司
地址: 台北市復興北路 378 號 11 樓

Version: SmPC_24 Oct. 2017