

伸舒康®錠	<b>15 毫克 衛署藥輸字第 025296 號</b>
<b>SAMSCA® (Tolvaptan) tablets</b>	<b>30 毫克 衛署藥輸字第 025295 號</b>
	<b>本藥須由醫師處方使用</b>

<b>完整處方資訊</b>	<b>警語</b>
	<b>(A) 應在醫院中開始或重新開始用藥並監視血清鈉濃度</b> SAMSCA 只有在可嚴密監視血清鈉濃度的醫院中才可開始或重新開始使用。 <b>低血鈉症矯正速度過快(如&gt;12 mEq/L/24 小時)會引起滲透壓去髓鞘症候群，繼而導致發音困難、失語、吞嚥困難、嗜睡、情緒改變、痙攣性四肢麻痺、癲癇發作、昏迷及死亡。對容易發生的病人，包括嚴重營養不良、酒精中毒或晚期肝病的病人，應以較緩慢的速度進行矯正。</b>
	<b>(B) 不應使用於自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD)</b> <b>由於肝癌性之風險，tolvaptan 不應使用於超出台灣食品藥物管理署(TFDA)核准的佳腎康錠(JINARC Tablets)之風險管理計畫(RMP)外之自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD)病人[參見禁忌(4)]。</b>

- 1 適應症**  
SAMSCA 適用於治療心臟衰竭及抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之低血鈉症。**說明:**
- SAMSCA 適用之病人為抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之臨床上一明顯之低血鈉症(指血鈉濃度<125 mEq/L，或低血鈉未降至 125 mEq/L 以下，但具有症狀且對限制水分療法無效者)。
  - SAMSCA 適用之病人為心臟衰竭引起之臨床上一明顯之低血鈉症(指血鈉濃度<125 mEq/L 具有低血鈉相關症狀且對限制水分療法無效者)。

使用限制：

緊急需要快速升高血鈉濃度 (Urgent need to raise serum sodium acutely) 的病人不適合使用 SAMSCA 治療，目前尚未進行過在緊急需要快速升高血鈉濃度之情況下使用 SAMSCA 的研究。

- 2 用法用量**  
**2.1 建議劑量**

**病人應在醫院中開始或重新開始進行治療**，以評估治療反應，及由於低血鈉症矯正速度過快可能會引起滲透壓去髓鞘症候群(osmotic demyelination)，繼而導致發音困難、失語、吞嚥困難、嗜睡、情緒改變、痙攣性四肢麻痺、癲癇發作、昏迷及死亡。SAMSCA 一般起始劑量為 15 毫克，每日給藥一次，並且不須考慮進食時間。可將劑量增加至 30 毫克每日一次，經過至少 24 小時之後，視升高至需求血清鈉濃度的需要，可再增加至最高劑量 60 毫克每日一次。為減少肝損傷之風險，投與 SAMSCA 不要超過 30 天[參見警語和注意事項(5.2)]。

在開始治療與劑量調整期間，應經常監測血清電解質與血容量積的變化。血鈉濃度矯正速度必須限制在起初 24 小時內小於 10–12 mEq/L 及起初 48 小時內小於 18 mEq/L，其他有關治療低血鈉的重要訊息，請務必參考現行低血鈉症的治療指引。在最初 24 小時的治療期間，應避免限制水分攝取。應告知接受 SAMSCA 治療的病人，他們可以依口渴的狀況，繼續攝取水分[參見警語和注意事項(5.1)]。

## 2.2 停藥

在停用 SAMSCA 之後，應建議病人恢復限制水分攝取，並應監視血鈉濃度及血液容積狀態的變化。

**3 劑型與劑量規格**  
SAMSCA 有下列劑型與劑量規格：

- 15 毫克錠劑：無刻痕，藍色，三角形，微凸，一面刻有「OTSUKA」及「15」字樣
- 30 毫克錠劑：無刻痕，藍色，圓形，微凸，一面刻有「OTSUKA」及「30」字樣

<b>4 禁忌</b>
SAMSCA 禁用於下列狀況：
<ul style="list-style-type: none"><li>超出 TFDA 核准的佳腎康錠(JINARC Tablets)之風險管理計畫(RMP)外之自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD)病人[參見警語和注意事項(5.2)]。</li> <li>無法感知或反應口渴</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li><b>低血容積性低血鈉症 (Hypovolemic hyponatremia)</b></li> <li>服用強效 CYP3A 抑制劑[參見警語和注意事項(5.5)]</li> <li>無尿</li> <li>對藥品主成分 tolvaptan 或其他非活性成分過敏(例如:過敏性休克、全身性紅疹等)[參見不良反應(6)]。</li></ul>

<b>5 警語和注意事項</b>
<b>5.1 血清鈉矯正速度過快會引起嚴重的神經後遺症</b>
低血鈉症矯正速度過快(如>12 mEq/L/24 小時)會有引起滲透壓去髓鞘症候群的風險。滲透壓去髓鞘症候群會導致發音困難、失語、吞嚥困難、嗜睡、情緒改變、痙攣性四肢麻痺、癲癇發作、昏迷或死亡。對容易發生的病人，包括嚴重營養不良、酒精中毒或晚期肝病的病人，應以較緩慢的速度進行矯正。在從 15 毫克每日一次開始向上調整劑量投與 tolvaptan 的對照性臨床試驗中，血鈉濃度<130 mEq/L 並接受 tolvaptan 治療的受試者有 7%在約 8 小時後的血清鈉升高幅度超過 8 mEq/L，有 2%的受試者在 24 小時後的升高幅度超過 12 mEq/L。在血鈉濃度<130 mEq/L 並接受安慰劑治療的受試者中，有 1%在 8 小時後血清鈉升高幅度超過 8 mEq/L，並無任何病人在 24 小時後的升高幅度超過 12 mEq/L。使用 SAMSCA 治療已有發生滲透壓去髓鞘症候群的報告[參見不良反應(6.2)]。使用 SAMSCA 治療的病人應接受監視，藉以評估其血清鈉濃

度與神經狀態，特別是在開始治療期間與調整劑量之後。患有 SIADH 或基礎線血清鈉濃度極低的病人，發生血鈉矯正速度過快的風險可能會較高。對接受 SAMSCA 治療並出現血清鈉升高過快的病人，應停止或中斷 SAMSCA 的治療，並考慮投與低張溶液。如果在使用 SAMSCA 治療的最初 24 小時期間限制水分攝取可能會增加出現血清鈉矯正速度過快的可能性，因此通常應該避免。同時併服利尿劑也會增加血清鈉矯正速度過快的風險而這樣的病人應該密切監測血清鈉值。為預防或治療嚴重神經症狀而須緊急介入提高血鈉濃度的病人不可使用 SAMSCA 治療。目前尚未證實使用 SAMSCA 提高血鈉濃度可為病人提供症狀方面的效益。

## 5.2 肝損傷

Tolvaptan 可能造成嚴重的和可能致命的肝損傷。在安慰劑對照試驗以及一個長期投與 tolvaptan 治療自體顯性多囊性腎臟病(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; ADPKD)病人的開放性延伸試驗，觀察到 tolvaptan 造成嚴重肝損傷的案例，一般發生在治療的最初 18 個月。在 tolvaptan 使用於 ADPKD 病人的上市後經驗，已有急性損傷導致肝衰竭而需要肝臟移植的報告。Tolvaptan 不應使用於超出 TFDA 核准的佳腎康錠(JINARC Tablets)之風險管理計畫(RMP)外之自體顯性多囊性腎臟病(ADPKD)病人[參見禁忌(4)]。

病人有疲倦、厭食、右上腹部不適、暗色尿或黃疸等症狀，顯示可能有肝損傷，應停止使用 SAMSCA 治療。

使用 SAMSCA 治療不超過 30 天。避免使用於有肝疾病(underlying liver disease)病人，包括肝硬化，因為由肝損傷復原的能力可能受損[參見不良反應(6.1)]。

## 5.3 脫水和血容積減少(Hypovolemia)

使用 SAMSCA 治療會引發明顯的水分排泄反應，通常只要攝取水分便可部份抵消這種反應。病人可能會發生脫水和血容積減少，特別是因使用利尿劑而可能出現體液缺乏的病人，或是限制水分攝取的病人。在多重劑量的安慰劑對照試驗中，共有 607 位低血鈉的病人使用 tolvaptan 治療；脫水的發生率在 tolvaptan 治療組為 3.3%，在接受安慰劑治療的病人中則為 1.5%。接受 SAMSCA 治療的病人如果出現醫學上顯著的血容積減少的徵兆或症狀，應中斷或停止使用 SAMSCA 治療，並提供支持性照護，包括小心控制生命徵象、體液平衡及電解質。在使用 SAMSCA 治療期間，限制水分攝取可能會增加發生脫水及血容積減少的風險。接受 SAMSCA 治療的病人應依口渴的狀況繼續攝取水分。

**5.4 與高張生理食鹽水併用**  
不建議與高張生理食鹽水併用。

## 5.5 藥物交互作用

Tolvaptan 是 CYP3A 的作用受質。中效或強效 CYP3A 抑制劑會使 tolvaptan 的濃度明顯升高[參見藥物交互作用(7.1)]。切勿將 SAMSCA 與強效 CYP3A 抑制劑併用[參見禁忌(4)]，也應避免和中效 CYP3A 抑制劑併用。

## 5.6 高鉀血症或是會升高血鉀濃度的藥物

使用 tolvaptan 治療會使細胞外液電盞減少，從而導致血鉀濃度升高。對血鉀濃度>5 mEq/L 的病人，以及正在使用已知會升高血鉀濃度之藥物的病人，在開始使用 tolvaptan 治療之後，應監視其血鉀濃度。

### 5.7 急性尿滯留伴隨流徑阻塞

尿液流徑部分阻塞之病人(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。Tolvaptan 不可使用於未矯正의 尿液流徑阻塞之病人。

## 6 不良反應

### 6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異極大，在一種藥物之臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率不可直接和另一種藥物之臨床試驗中的發生率進行比較，可能也無法反映實務中所見的發生率。不過，在臨床試驗中所獲得的不良事件資訊還是可以做為辨識與使用藥物有關之不良事件及推估發生率的基礎。

在投與多重劑量的安慰劑對照試驗中，共有 607 位低血鈉症病人(血鈉濃度<135 mEq/L)使用 SAMSCA 治療。這些病人的平均年齡為 62 歲；有 70%的病人為男性，並有 82%為高加索人。有 189 位使用 tolvaptan 治療之病人的血鈉濃度<130 mEq/L，有 52 位病人的血鈉濃度<125 mEq/L。有 17%之病人的低血鈉症為肝硬化所致，有 68%為心臟衰竭所致，並有 16%為 SIADH/其它疾病所致。在這些病人中，有 223 位採用建議的劑量調整方式進行治療(從 15 毫克視升高血鈉濃度的需要調整至 60 毫克)。整體而言，有超過 4,000 名以上的病人曾在開放性或安慰劑對照性臨床試驗中接受口服 tolvaptan 治療。其中約有 650 位的病人有低血鈉症；在這些低血鈉症病人中，有 219 位使用 tolvaptan 治療的時間超過 6 個月(含)以上。

在兩個以漸進調整劑量之方式(15 毫克至 60 毫克每日一次)投與 tolvaptan 的 30 天、雙盲、安慰劑對照的低血鈉症試驗中，最常見的不良反應(發生率較安慰劑組高出 5%[含]以上者)為口渴、口乾、無力、便秘、頻尿或多尿、以及高血糖。在這些試驗中，接受 tolvaptan 治療之病人因發生不良事件而停止治療的比例為 10% (23/223)，而接受安慰劑治療的病人中則為 12% (26/220)；在接受 tolvaptan 治療的病人中，導致停用試驗藥物之不良反應的發生率皆未超過 1%。

表 1 列出了在兩個 30 天、雙盲、安慰劑對照試驗中發生於低血鈉症病人(血鈉濃度<135 mEq/L)且接受 tolvaptan 治療之病人的發生率較接受安慰劑治療之病人高出至少 2%的不良反應。在這些研究中，共有 223 位病人接受 tolvaptan 的治療(起始劑量為 15 毫克，再視升高血鈉濃度的需要調整至 30 毫克與 60 毫克)。在這些試驗中，不良事件以致死亡的比例在接受 tolvaptan 治療之病人為 6%，在接受安慰劑治療的病人亦為 6%。

**表 1. 在雙盲、安慰劑對照性低血鈉症試驗中接受 Tolvaptan 治療之病人所發生的不良反應(發生率較安慰劑組高出 2%以上者)**

系統器官類別 MedDRA 建議名詞	Tolvaptan 15 毫克/日至 60 毫克 /日 (N=223) n (%)	安慰劑 (N=220) n (%)
<b>胃腸道疾患</b>		
口乾	28 (13)	9 (4)
便秘	16 (7)	4 (2)
<b>全身性疾患與投藥部位狀況</b>		

口渴*	35 (16)	11 (5)
無力	19 (9)	9 (4)
發燒	9 (4)	2 (1)
<b>代謝與營養疾患</b>		
高血糖†	14 (6)	2 (1)
厭食‡	8 (4)	2 (1)
<b>腎臟與泌尿系統疾患</b>		
頻尿或多尿§	25 (11)	7 (3)

下列名詞係包含在表 1 中的 ADR 名詞之下：

\* 劇渴；† 糖尿病；‡ 食慾降低；§ 尿量增加、急尿、夜尿

在一個針對心臟衰竭惡化病人所進行之雙盲、安慰劑對照試驗(平均治療期間為 9 個月)的低血鈉症病人次族群(N=475，血鈉濃度<135 mEq/L)中，接受 tolvaptan 治療的病人曾發生下列不良反應，且發生率較接受安慰劑治療者至少高出 2%：死亡(tolvaptan 組 42%、安慰劑組 38%)、噁心(tolvaptan 組 21%、安慰劑組 16%)、口渴(tolvaptan 組 12%、安慰劑組 2%)、口乾(tolvaptan 組 7%、安慰劑組 2%)、以及多尿或頻尿(tolvaptan 組 4%、安慰劑組 1%)。

*肝硬化病人發生胃腸道出血問題*

就低血鈉症試驗中接受 tolvaptan 治療的肝硬化病人而言，63 位接受 tolvaptan 治療的病人中有 6 例 (10%)通報發生胃腸道出血，而 57 位接受安慰劑治療的病人中則有 1 例(2%)通報發生胃腸道出血。

下列不良反應為在雙盲、安慰劑對照試驗(tolvaptan 組 N=607；安慰劑組 N=518)中接受 SAMSCA 治療之低血鈉症病人中的發生率<2%且高於安慰劑組，或是在針對低血鈉症病人所進行之無對照試驗(N=111)中的發生率<2%，並且在本仿單的其它段落中皆未提及的不良反應。

*血液與淋巴系統疾患*：瀰漫性血管內凝血

*心臟疾患*：心內血栓，心室纖維顫動

*檢驗*：凝血酶原時間延長

*胃腸道疾患*：缺血性結腸炎

*代謝與營養疾患*：糖尿病酮酸中毒

*肌肉骨骼與結締組織疾患*：橫紋肌溶解症

*神經系統*：腦血管意外

*腎臟與泌尿系統疾患*：尿道出血

*生殖系統及乳房疾患(女性)*：陰道出血

*呼吸道、胸腔及縱膈疾患*：肺栓塞、呼吸衰竭

*血管疾患*：深部靜脈血栓

## 6.2 上市後經驗

下列的不良反應經確認是 SAMSCA 上市後經驗。因為這些反應是來自族群大小未知的主動通報，因此可能無法確實地評估發生頻率或是建立與藥品的因果關係。

*神經學*：滲透壓去髓鞘症候群

*檢查*：高血鈉症

SAMSCA 移除體內過多的游離水、增加血清滲透壓和血鈉濃度。所有以 tolvaptan 治療的病人，特別是血鈉濃度雖已變成正常值者，都應持續監測以確保血鈉濃度維持在正常值。若觀察到高血鈉症，可以減量或停藥，並合併水分攝取或輸注的方式處理。在低血鈉病人的臨床試驗中，0.7%接受 tolvaptan 治療的病人及 0.6%接受安慰劑治療的病人有高血鈉症的報告；檢查值的分析亦證實高血鈉症的發生率在接受 tolvaptan 治療的病人及接受安慰劑治療的病人分別為 1.7% 和 0.8%。

*免疫系統疾病*：過敏反應包含過敏性休克、全身性紅疹

## 7 藥物交互作用

### 7.1 CYP3A 抑制劑與誘導劑

### 強效 CYP3A 抑制劑

Tolvaptan 與 200 毫克的 ketoconazole 併用會使 tolvaptan 的血藥曲線下面積(AUC)變為 5.4 倍及最高血中濃度(C<sub>max</sub>)變為 3.5 倍[參見警語和注意事項(5.5)及臨床藥理學(11.3)]。更大劑量的強效 CYP3A 抑制劑應該會使 tolvaptan 的暴藥量出現更大幅度的增加。Tolvaptan 禁止與強效 CYP3A 抑制劑併用[參見禁忌(4)]。

### 中效 CYP3A 抑制劑

一般認為，將 SAMSCA 與中效 CYP3A 抑制劑併用時，tolvaptan 的暴藥量應該會明顯升高。應避免將 SAMSCA 與中效 CYP3A 抑制劑併用[參見警語和注意事項(5.5)]。

### 葡萄柚汁

服用 SAMSCA 的病人應避免服用葡萄柚汁[參見臨床藥理學(11.3)]。

### 強效 CYP3A 誘導劑

SAMSCA 與強效 CYP3A 誘導劑併用會降低 SAMSCA 的暴藥量[參見臨床藥理學(11.3)]。應避免併用 SAMSCA 與強效 CYP3A 誘導劑。

## 7.2 血管收縮素接受體阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑和保鉀利尿劑

雖然尚未進行過特定的交互作用研究，但在臨床研究中也曾將 tolvaptan 與β阻斷劑、血管收縮素接受體阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑及保鉀利尿劑合併使用。將 tolvaptan 與血管收縮素接受體阻斷劑、血管收縮素轉化酶抑制劑及保鉀利尿劑合併使用時，高鉀血症相關不良反應的發生率要比這些藥物和安慰劑併用時高出約 1 至 2%。在藥物合併療法的治療期間，應監視血鉀濃度。

### 7.3 V<sub>2</sub>-接受體促效劑

作為 V<sub>2</sub>-接受體拮抗劑，tolvaptan 可能干擾 desmopressin (dDAVP) 的 V<sub>2</sub>-接受體作用劑的活性。避免併用 SAMSCA 與 V<sub>2</sub>-接受體作用劑。

## 8 特殊族群之使用

### 8.1 懷孕

風險摘要

SAMSCA 用於懷孕婦女的可用資料，尚不足以確認是否會有與藥物相關之不良生長結果之風險。當大鼠及兔子的暴藥量，分別相當於鬱血性心衰竭(CHF)病人投與人體最高建議劑量(MRHD) 60 毫克每日一次下之暴藥量的 2.8 倍及 0.8 倍，tolvaptan 並未

造成發育毒性。然而，在顯著造成母體毒性的劑量下，兩物種皆會產生對胚胎-胎兒的生長影響。在大鼠相當於 11 倍 CHF 病人的暴藥量下 (以曲線下面積為依據)，會出現胎兒體重減輕及胎兒骨化作用延遲的現象。在兔子約相當於 CHF 病人 1.6 倍的暴藥量下，發現有流產率有升高、胚胎-胎兒死亡、胎兒小眼畸形、眼臉外翻、顎裂、短肢症及骨骼畸形的現象[參見數據]。

對於適用族群造成重大出生缺陷及流產的估算背景風險仍未知。所有懷孕都有出生缺陷、流產或其他不良結果的背景風險。在美國的一般族群，經臨床確認懷孕之重大出生缺陷的估算背景風險為 2 至 4%，而流產的估算背景風險為 15 至 20%。

<b>數據</b>
<i>動物的數據</i>
在 Sprague-Dawley 大鼠胎兒器官形成期，口服投與 tolvaptan 高達 100 毫克/公斤/天的劑量，並未發現致畸胎性。在投與 1000 毫克/公斤的劑量時，約相當於鬱血性心衰竭(CHF)病人投與人體最高建議劑量(MRHD) 60 毫克之暴藥量的 11 倍，觀察到胎兒骨化作用延遲的現象(24 小時曲線下面積為 10271 ng* <sup>h</sup> /mL)。對胎兒的影響可能間接來自母體毒性(食量降低及體重減輕)。在大鼠的出生前後研究中，投與 tolvaptan 劑量高達 1000 毫克/公斤/天(相當於投與 CHF 病人 MRHD 60 毫克之暴藥量的 11 倍)時，對生理生長、反射功能、學習能力或生殖表現沒有影響。
對兔子投與 tolvaptan 1000 毫克/公斤(約相當於 CHF 病人投與 MRHD 60 毫克之暴藥量的 1.6 倍，觀察到致畸胎性(胎兒小眼畸形、胚胎-胎兒死亡、顎裂、短肢症及骨骼畸形)。此劑量亦會造成母體毒性(體重增加幅度減小及食量降低)。

### 8.2 授乳

風險摘要

未有資料顯示 tolvaptan 或其代謝物會分泌進入人類的乳汁中，亦無資料顯示 tolvaptan 對餵哺母乳的嬰兒或乳汁分泌的影響。Tolvaptan 會分泌進入大鼠的乳汁[參見數據]。當一藥物會分泌進入動物乳汁時，該藥物也可能會分泌進入人類乳汁，但相對程度可能不同[參見數據]。由於可能發生嚴重不良反應，包括電解質異常(例如：高血鈉症)、低血壓和餵哺母乳的嬰兒體液缺乏，建議服用 SAMSCA 的女性不可授乳。數據

對授乳之大鼠投與放射性標示之 tolvaptan，乳腺管的輻射濃度在投與後 8 小時達到最高，之後隨著時間逐漸下降，半衰期為 27.3 小時。投與後 72 小時，在乳汁中的活性程度介於母體血液中的 1.5 倍至 15.8 倍之間。在暴藥量相當於投與 MRHD 60 毫克於 CHF 病人之暴藥量的 11 倍的情況下，於授乳期間及停止授乳後，觀察到周產期死亡增加和胎兒體重減輕的現象。

### 8.3 兒童之使用

SAMSCA 對兒童病人的安全性及有效性目前尚未確立。

### 8.4 老年人之使用

在所有的臨床研究中使用 SAMSCA 治療的低血鈉症病人中，有 42%超過 65 歲(含)，並有 19%超過 75 歲(含)。在安全性及有效性方面，這些受試者與較年輕的受試者之間並無任何整體性的差異，此外，其他見於報告的臨床經驗也未發現老年病人與較年輕的病人之間有任何療效反應方面的差異，但不能排除有些老年人會較為敏感的可能性。年齡增長對 tolvaptan 的血中濃度並無任何影響。

### 8.5 肝功能不全病人之使用

中度及嚴重的肝功能不全不會對 tolvaptan 的暴藥量造成臨床相關的影響。肝功能不全的病人，並不須調整劑量。

因臨床資料有限，使用於重度肝功能不全(Child-Pugh classes C)的病人必須特別小心。Tolvaptan 避免使用於有肝疾病(underlying liver disease)的病人。

### 8.6 腎功能不全病人之使用

Tolvaptan 禁用於無尿症病人[參見禁忌(4)]。

對腎功能不全的病人，並不須調整劑量。

在肌酸酐廓清率(CrCl) <10 毫升/分鐘的病人沒有 tolvaptan 的臨床資料，而且因藥物對血鈉濃度的作用在腎功能很低的病人可能已喪失，故不建議 tolvaptan 用於肌酸酐廓清率(CrCl) <10 毫升/分鐘的病。[參見臨床藥理學(11.3)]。

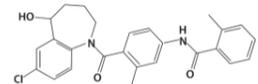
## 9 用藥過量

在針對健康受試者所進行的研究中，單次口服投與最高達 480 毫克的劑量(每日最高建議劑量的 8 倍)，以及連續 5 天投與最高達 300 毫克每日一次的多重劑量之後，受試者都可充分耐受藥物的作用。目前並沒有任何特別針對 tolvaptan 中毒的解毒劑。急性用藥過量的徵兆與症狀可以預期應該就是藥理作用過強的徵兆與症狀：血鈉濃度升高、多尿、口渴、以及脫水/血容積減少。

在單次口服投與 2000 毫克/公斤的劑量(最高可劑量)之後，大鼠及狗皆未出現任何死亡病例。單次口服 2000 毫克/公斤的劑量對小鼠具有致命性，受影響之小鼠所出現的毒性症狀包括活動能力減弱、蹣跚步態、震顫、以及體溫過低。在疑似 SAMSCA 用藥過量的病人，建議評估生命徵象、電解質濃度、ECG 以及體液狀態。持續補充水分及電解質直到利尿作用緩解。

透析治療可能無法有效地移除 tolvaptan，因為它對人類血漿蛋白具有高度的結合親和力(>98%)。

<b>10 性狀</b>
SAMSCA 錠劑含有 tolvaptan 15 毫克或 30 毫克的劑量，為一選擇性的血管增壓素 V <sub>2</sub> 接受體拮抗劑。Tolvaptan 的化學名為(±)-4 <sup>+</sup> -[7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hydroxy-1 <i>H</i> -1-benzazepin-1-yl] carbonyl]- <i>o</i> -tolu-m-toluidide。其實驗式為 C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 。分子量為 448.94。其化學結構為：



其非活性成分包括玉米澱粉、經丙基纖維素、含水乳糖、低取代羥丙基纖維素、硬脂酸鎂、微晶纖維素、以及食用藍色 2 號色素。

## 11 臨床藥理學

### 11.1 作用機制

Tolvaptan 是一種具選擇性的血管升壓素第二型受體拮抗劑(V2-receptor antagonist)，其對 V2-接受體的親和力為天然精氨酸血管升壓素(AVP)的 1.8 倍。Tolvaptan 對 V2-接受體的親和力要比其對 V1a-接受體的親和力高出 29 倍。口服給藥時，15 至 60 毫克之劑量的 tolvaptan 可拮抗血管升壓素的作用，並增加尿液水分排泄量，這會導致游離水廓清率升高(水分排泄反應)，尿液滲透壓降低，終而促使血鈉濃度升高。鈉和鉀的尿液排泄量及血鉀濃度都不會出現明顯的變化。相較於 tolvaptan，tolvaptan 的代謝物對人類 V2-接受體並不具拮抗活性或僅具微弱的拮抗活性。

### 11.2 藥效學

健康受試者口服單一劑量 SAMSCA 60 毫克，在服用後 2 至 4 小時內開始出現水分排泄及血鈉濃度升高的作用。在服用後 4 至 8 小時之間會達到血鈉濃度升高約 6 mEq 及尿液排泄速率提高約 9 毫升/分鐘的尖峰效果；因此，tolvaptan 之藥理活性的出現時間會落後於其血中濃度。血鈉濃度方面的尖峰效果在投藥 24 小時後仍可維持 60%左右，但尿液排泄速率此時已不再呈現升高的現象。Tolvaptan 的劑量超過 60 毫克以上，並不能再增加水分排泄作用或血鈉濃度。在每日一次 15 至 60 毫克的建議劑量範圍內，tolvaptan 的作用似乎會侷限於水分排泄，並從而達到使血鈉濃度升高的效果。

Tolvaptan 投與後，原本 AVP 的血中濃度可能會升高(平均 2 至 9 pg/mL)。

心臟電生理學

在多次劑量投與每日最高 300 毫克的 tolvaptan，並持續 5 天，未觀察到 QT 間期的延長。

### 11.3 藥物動力學

曾針對健康受試者評估 tolvaptan 在單一劑量投與最高達 480 毫克，及多次劑量投與，最高達每日一次 300 毫克的藥物動力學表現。亦曾研究單一劑量投與和多次劑量投與高達 60 毫克，於低血鈉症受試者之情況。

吸收

在健康受試者，tolvaptan 會在投藥後 2 至 4 小時之間達到最高血中濃度。在投與超過 240 毫克的劑量之後，最高血中濃度的增加之幅度，要低於與劑量比例增加之幅度。

Tolvaptan 的絕對生體可用率，會隨著劑量增加而降低。口服 tolvaptan 30 毫克的絕對生體可用率為 56% (介於 42 至 80%)。

將 90 毫克的 tolvaptan 與高脂食物(約 1000 大卡，其中 50% 來自脂質)併用，會使最高血中濃度加倍，但對 tolvaptan 的血藥曲線下面積沒有影響；tolvaptan 可與或不與食物併服。

### 分布

Tolvaptan 會與白蛋白及 α 1-酸醯蛋白結合，且整體蛋白結合率大於 98%；結合程度不受疾病狀態影響。Tolvaptan 的分布體積約為 3 L/kg。Tolvaptan 的藥物動力學特性具有立體特異性，其 S(-)與 R-(+)鏡像異構物的穩定狀態比例約為 3。當多次投與每日單一劑量 300 毫克，於健康受試者或鬱血性心衰竭病人或 ADPKD 病人，tolvaptan 的蓄積係數小於 1.2。Tolvaptan 的尖峰暴藥量與平均暴藥量有明顯的受試者差異，差異係數的百分率介於 30%與 60%之間。

### 代謝與排除

Tolvaptan 幾乎完全由 CYP3A 代謝。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，且所有代謝物均不具藥效學活性。在口服投與放射性標示的 tolvaptan 後，tolvaptan 是血漿中的微量成分，占總血漿放射活性的 3%；氧代丁酸代謝物占總血漿放射活性的 52.5%，其他所有代謝物的濃度皆低於 tolvaptan。氧代丁酸代謝物的血漿半衰期約為 180 小時。在尿液中可回收 40%的放射活性(小於 1% 的 tolvaptan 為未變化的狀態)，在糞便中則可回收 59%(19%的 tolvaptan 為未變化的狀態)。在靜脈輸注下，tolvaptan 的半衰期約為 3 小時。給予健康受試者單一口服劑量，tolvaptan 的估算半衰期從 15 毫克的 3 小時增加至 120 毫克，及更高劑量的約 12 小時，此現象是因為 tolvaptan 在更高劑量下的吸收延長作用；清除率約為 4 毫升/分鐘/公斤，且似乎不會隨著劑量增加而改變。

### 特殊族群

### 低血鈉症

在低血鈉症(任何導因)的病人中，tolvaptan 的廓清率會下降至 2 毫升/分鐘/公斤左右。

### 肝功能不全

中度或重度的肝功能不全或充血性心臟衰竭會降低 tolvaptan 的廓清率並增加其分佈體積，但這些變化都不具臨床關聯性。在肌酸酐廓清率(CrCl)10-79 毫升/分鐘的病人及腎功能正常的病人中，tolvaptan 的暴藥量與療效反應都大致相當。

### 腎功能不全

一個臨床試驗中，在肌酸酐廓清率(CrCl)10 至 124 毫升/分鐘的病人投與單劑量 tolvaptan 60 毫克，其血漿 tolvaptan 的 AUC 與 Cmax 都少於嚴重腎功能不全(肌酸酐廓清率小於 30 毫升/分鐘)對照組的 2 倍。不管腎功能如何，血鈉的峰值增加為 5 至 6 mEq/L，然而在嚴重腎功能不全病人，tolvaptan 對血鈉的開始作用(onset)和停止作用(offset) 時間是較慢的[參見*特殊族群之使用*(8.6)]。

### 藥物交互作用研究

### 其他藥品對 tolvaptan 的作用

### 強效 CYP3A 抑制劑

Ketoconazole: 在服用 30 毫克的 tolvaptan 前一天及當天併用 ketoconazole 200 毫克，tolvaptan 的 Cmax 及 AUC 分別變為 3.5 倍及 5.4 倍(參見*禁忌(4)*，*警語和注意事項*(5.5)*及藥物交互作用*(7.1))。

### 中效 CYP3A4 抑制劑

Fluconazole: 在服用 tolvaptan 的前一天投與 fluconazole 400 毫克及服用當天併用 fluconazole 200 毫克，會使 tolvaptan 的 Cmax 及 AUC 分別增加 80% 及 200%。

葡萄柚汁: 併用葡萄柚汁和 tolvaptan，會使 tolvaptan 的 Cmax 及 AUC 分別增加 90%及 60%[參見*藥物交互作用*(7.1)]。

### CYP3A4 誘導劑

Rifampin: 服用 rifampin 600 毫克，每日一次連續 7 天，接著服用單一劑量 tolvaptan 240 毫克，會使 tolvaptan 的 Cmax 及 AUC 減少約 85%。

### 其他藥物

將 lovastatin、digoxin、furosemide 及 hydrochlorothiazide 與 SAMSCA 併用，對 tolvaptan 的暴藥量不具臨床關聯性的影響。

### Tolvaptan 對其他藥物的影響

### CYP3A 受質

SAMSCA 是一種微弱的 CYP3A 抑制劑。Lovastatin 與 SAMSCA 併用會使 lovastatin 及其活性代謝物 lovastatin-β hydroxyacid 的暴藥量分別增加 1.4 倍與 1.3 倍。這種變化並不具臨床關聯性。

### P-gp 受質

Digoxin: 服用 digoxin 0.25 毫克每日一次，連續 12 天，在第 8 天至第 12 天，併用 tolvaptan 60 毫克每日一次，digoxin 的 Cmax 及 AUC 分別增加 30%和 20%。

### 運輸蛋白(transporter)受質

Tolvaptan 是 P-gp 的受質及 P-gp 和 BCRP 的抑制劑。Tolvaptan 的氧代丁酸代謝物為 OATP1B1 和 OAT3 的抑制劑。併用 tolvaptan 和 rosuvastatin(BCRP 受質)，對 rosuvastatin 的暴藥量沒有臨床顯著影響，rosuvastatin 的 Cmax 及 AUCi 分別增加 54%和 69%。血漿氧代丁酸代謝物濃度上升的健康受試者，服用 rosuvastatin (OATP1B1 受質) 或 furosemide (OAT3 受質)，並未有意義地改變 rosuvastatin 或 furosemide 的藥物動力學。

### 其他藥物

和 tolvaptan 併用似乎並不會使 warfarin、furosemide、hydrochlorothiazide 或 amiodarone (或其活性代謝物 desethylamiodarone)的藥物動力學出現有臨床意義的改變。

### 12 非臨床毒性學

### 12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

致癌性

Tolvaptan 的致癌風險於為期 2 年的小鼠及大鼠之致癌性研究中被評估。對公大鼠及母大鼠口服投與 tolvaptan 劑量高達 1000 毫克/公斤/天(以曲線下面積為比較基礎，相當於 CHF 病人投與 MRHD 60 毫克之暴藥量的 1.24 至 3.26 倍)，並未增加腫瘤的發生率。對公小鼠投與高達 60 毫克/公斤/天的劑量(相當於 CHF 病人投與 MRHD 劑量之暴藥量的 0.3 倍)，以及對母小鼠投與高達 100 毫克/公斤/天的劑量(相當於 CHF 病人投與 MRHD 劑量之暴藥量的 0.4 倍)。

### 致突變性

在中國倉鼠肺纖維細胞染色體變異的體外試驗或大鼠微核分析的體內試驗中，tolvaptan 不具有致染色體斷裂性；且在細菌反轉突變分析的體外試驗中不具致突變性。

### 生育力損害

在一項針對公大鼠及母大鼠口服投與 tolvaptan 100、300 或 1000 毫克/公斤/天的生育力研究中，對母大鼠投與 300 和 1000 毫克/公斤/天(相當於 CHF 病人投與 60 毫克之暴藥量的 6.2 倍及 11 倍)觀察到因動情間期延長而造成的發情週期異常。Tolvaptan 對交配或生育力指數沒有影響。Tolvaptan 對早期或晚期胚胎吸收的發生、死產、植入前後流產、外觀異常或胎兒體重亦無影響。

### 13臨床研究

#### 13.1 低血鈉症

在兩個雙盲、安慰劑對照、多中心研究(SALT-1 與 SALT-2)中，共有 424 位因各種根本的原因(心臟衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌不當症候群[SIADH]及其他疾病)而引發等容積性或高容積性低血鈉症(血鈉濃度< 135 mEq/L)的病人使用 tolvaptan 或安慰劑治療 30 天，並在停藥後，接受額外的 7 天的追蹤。有症狀的病人、在療程中可能須接受生理食鹽水治療的病人、有頭部外傷或處於手術後狀態的急性與暫時性低血鈉症病人、以及因原發性劇渴症、未獲控制之腎上腺功能不全或未獲控制之甲狀腺機能低下而發生低血鈉症的病人，都被排除於研究之外。病人於隨機分組後分別接受安慰劑(N=220)或 tolvaptan (N=223)的起始口服劑量為 15 毫克每日一次之治療。進入研究時的平均血鈉濃度為 129 mEq/L。在最初 24 小時的治療期間應盡可能避免限制水分攝取，以避免血鈉濃度矯正速度過快；結果在最初 24 小時治療期間有 87%的病人未採取限制水分攝取的措

施。在此之後，即可依臨床狀況恢復或開始限制水分攝取(其定義為每日水分攝取量≤1.0 公升/日)。

Tolvaptan 的劑量可於相隔 24 小時後提高至 30 毫克每日一次，然後再提高至 60 毫克每日一次，直到達到 60 毫克的最高劑量或正常的血鈉濃度(血鈉濃度>135 mEq/L)為止。在開始投與試驗藥物 8 小時後檢測血鈉濃度，然後在達到 72 小時的期間每天檢測一次，通常在這段期間內都可完成劑量調整。治療持續進行 30 天，並在第 11、18、25 及第 30 天再檢測血鈉濃度。在研究停止當天，所有的病人都恢復接受先前的低血鈉症治療方式，並在 7 天後重新評估一次。這些研究的主要終點評估指標為血鈉濃度低於 135 mEq/L 之病人中的基礎期至第 4 天及基礎期至第 30 天的平均每日血鈉 AUC 變化。和安慰劑相比較，tolvaptan 在這兩個研究的兩個評估期間都可達到統計學上更大幅度的血鈉濃度增加效果(p<0.0001) (參見表 2)。就血鈉濃度<130 mEq/L 或<125 mEq/L 的病人而言，第 4 天與第 30 天的效果仍然相當顯著(參見表 2)。此外，在所有病因的子群(如充血性心臟衰竭、肝硬化、抗利尿激素分泌不當症候群[SIADH]/其它)中也都可以在這種效果。

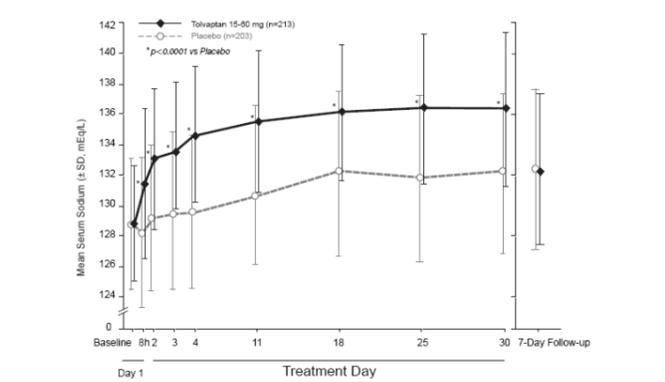
<b>表 2. 使用 Tolvaptan 15 毫克/日至 60 毫克/日治療的效果</b>			
	<b>Tolvaptan 15 毫克/日至 60 毫克/日</b>	<b>安慰劑</b>	<b>估計效果 (95% CI)</b>
<b>血鈉濃度&lt;135 mEq/L 的受試者(ITT 族群)</b>			
基礎期至第 4 天的平均每日血鈉[Na+] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	4.0 (2.8) 213	0.4 (2.4) 203	3.7 (3.3-4.2) <i>p</i> < 0.0001
基礎期至第 30 天的平均每日血鈉[Na+] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	6.2 (4.0) 213	1.8 (3.7) 203	4.6 (3.9-5.2) <i>p</i> < 0.0001
需限制水分攝取的病人比例*	14% 30/215	25% 51/206	<i>p</i> =0.0017
<b>血鈉濃度&lt;130 mEq/L 的受試者子群</b>			
基礎期至第 4 天的平均每日血鈉[Na+] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	4.8 (3.0) 110	0.7 (2.5) 105	4.2 (3.5-5.0) <i>p</i> < 0.0001
基礎期至第 30 天的平均每日血鈉[Na+] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	7.9 (4.1) 110	2.6 (4.2) 105	5.5 (4.4-6.5) <i>p</i> < 0.0001
需限制水分攝取的病人比例*	19% 21/110	36% 38/106	<i>p</i> < 0.01
<b>血鈉濃度&lt;125 mEq/L 的受試者子群</b>			
基礎期至第 4 天的平均每日血鈉[Na+] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	5.7 (3.8) 26	1.0 (1.8) 30	5.3 (3.8-6.9) <i>p</i> < 0.0001
基礎期至第 30 天的平均每日血鈉[Na+] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	10.0 (4.8) 26	4.1 (4.5) 30	5.7 (3.1-8.3) <i>p</i> < 0.0001
需限制水分攝取的病人比例*	35% 9/26	50% 15/30	<i>p</i> = 0.14

\* 限制水分攝取的定義為在治療期間之任何時間點的水分攝取量皆<1 公升/日。

在低血鈉症(定義為<135 mEq/L)病人中，使用 tolvaptan 治療之病人的血鈉濃度可及早於投與第一劑的 8 小時後即上升至明顯高於使用安慰劑治療之病人的程度，而且此變化可維持 30 天。在 tolvaptan 治療組中(30/215，14%)，需限制水分攝取(定義為在治療期間之任何時間點的水分攝取量皆≤1 公升/日)的病人比例也明顯低於(p=0.0017)安慰劑治療組 (51/206，25%)。

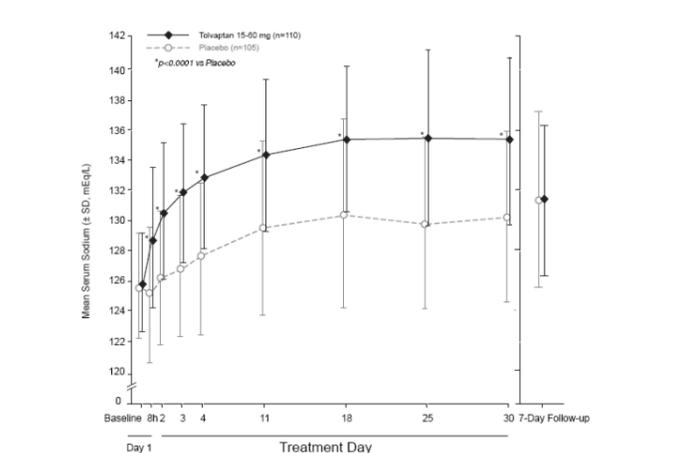
圖 1 所示為血鈉濃度<135 mEq/L 之病人每次回診時的血鈉濃度相較於基礎值的變化。在停用 tolvaptan 後的 7 天內，使用 tolvaptan 治療之病人的血鈉濃度會下降至和使用安慰劑治療之病人類似的程度。

#### 圖 1：兩個 SALT 研究的彙整分析：每次回診時之平均血鈉濃度(±SD，mEq/L)的分析－基礎血鈉濃度<135 mEq/L 的病人



\*在使用 tolvaptan 治療期間的所有回診中，和安慰劑相比較的 p 值都<0.0001

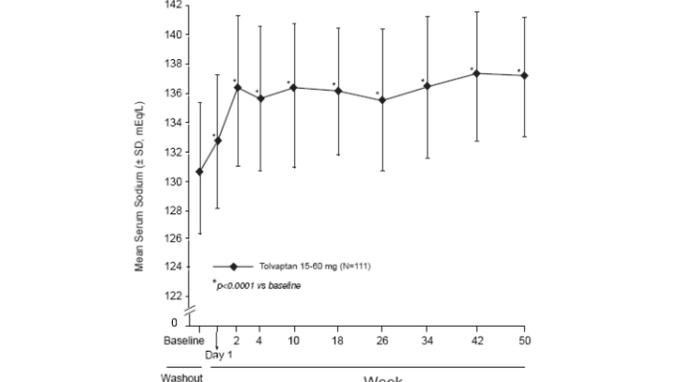
#### 圖 2：兩個 SALT 研究的彙整分析：每次回診時之平均血鈉濃度(±SD，mEq/L)的分析－基礎血鈉濃度<130 mEq/L 的病人



\*在使用 tolvaptan 治療期間的所有回診中，和安慰劑相比較的 p 值都<0.0001

在開放性的 SALTWATER 研究中，111 位病人在恢復接受標準照護至少 7 天之後，其中有 94 位有低血鈉現象[血鈉濃度<135 mEq/L]先前接受 tolvaptan 或安慰劑治療的病人依劑量調整療程(15 至 60 毫克每日一次)投與 tolvaptan。此時的基礎平均血鈉濃度已下降至介於其原始基礎線值與安慰劑治療後檢測值之間的程度。在開始治療之後，平均血鈉濃度會上升至與先前使用 tolvaptan 治療後所見之結果大致相當，並可維持至少 1 年。圖 3 所示為 111 位參與 SALTWATER 研究之病人的評估結果。

#### 圖 3：SALTWATER 研究：每次回診時之平均血鈉濃度(±SD，mEq/L)的分析



\*在使用 tolvaptan 治療期間的所有回診中，和基礎值相比較的 p 值都<0.0001

### 13.2 心臟衰竭

在一個第 3 期、雙盲、安慰劑對照的研究(EVEREST)中，4133 位有心臟衰竭惡化的病人經隨機分組後分別使用 tolvaptan 或安慰劑做為標準照護之外的輔助治療。長期使用 tolvaptan 治療(平均治療期間為 0.75 年)對於所有病因的死亡[HR (95% CI): 0.98 (0.9，1.1)]或是心臟血管相關死亡與因心臟衰竭惡化而住院治療的綜合療效指標[HR (95% CI): 1.0 (0.9，1.1)]都沒有顯示任何有利或不利的影響。

### 14 包裝規格/貯存

### 包裝

**SAMSCA® (tolvaptan)**錠劑有下列劑量與包裝。

**SAMSCA 15** 毫克錠劑為無刻痕、藍色、三角形、微凸、一面刻有「OTSUKA」及「15」字樣的錠劑。2-1000 錠鋁箔片盒裝。

**SAMSCA 30** 毫克錠劑為無刻痕、藍色、圓形、微凸、一面刻有「OTSUKA」及「30」字樣的錠劑。2-1000 錠鋁箔片盒裝。

### 貯存

請儲存於 25°C，容許儲存溫度範圍為 15°C-30°C。

請存放於兒童不及之處。

**有效期限:**標示於包裝外盒

### 15 病人諮詢須知

懷孕

告知懷孕婦女對胎兒的潛在風險。請具有生育能力的女性告知醫師是否有可能的或確切的懷孕[參見*特殊族群之使用*(8.1)]。

授乳

應告誡病人，如果她們正在使用 SAMSCA 治療，切勿為嬰兒授乳[參見*特殊族群之使用* (8.2)]。

發明專利: I323257, Exp. date: 2026/12/24
註冊商標係由日本大塚製藥株式會社授權
台灣大塚製藥股份有限公司使用

製造廠：
Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd. Tokushima Itano Factory
13, Minami, Shishitoki, Matsutani, Itano-cho, Itano-gun, Tokushima, 779-0195, Japan

包裝及分裝廠：

廠名: 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: 台北市中山區復興北路 378 號 11 樓

ET1106