

9用藥過量

在針對健康受試者所進行的研究中，單次口服投予最高達 480 毫克的劑量，以及連續 5 天投予最高達 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。

Tolvaptan 對大鼠及狗的口服 LD₅₀ 為>2000 毫克/公斤。在單次口服投予 2000 毫克/公斤的劑量(最高可能劑量)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。

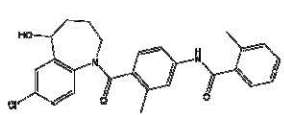
如果發生用藥過量的情形，首要的步驟是評估中毒的嚴重程度。應取得患者的完整病歷及用藥過量的詳細情形，並進行體檢。也應考慮到涉及多種藥物的可能性。

處置的方式應包含症狀治療與支持性照護，如監視呼吸、ECG 及血壓，並視需要補充水分/電解質。患者應該會出現明顯且持續時間更長的水分排泄反應，如果喝水無法抵消這種反應，則應改為靜脈輸注低張溶液，並嚴密監測電解質及體液平衡。

ECG 監測應立即開始進行，並持續進行到 ECG 參數落在正常範圍內為止。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(>99%)。嚴密的醫療監督與監測措施應持續進行到患者恢復正常為止。

10 性狀

Tolvaptan 的化學名為(±)-4'-[(7-chloro-2,3,4,5-tetrahydro-5-hydroxy-1*H*-1-benzazepin-1-yl)carbonyl]-*o*-tolu-*m*-toluidide。其實驗式為 C₂₆H₂₂ClN₂O₃。分子量为 448.94。其化學結構為：



口服用的 SAMSCA 錠劑含有 15 毫克或 30 毫克的 tolvaptan。其非活性成分包括玉米澱粉、羥丙基纖維素、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胺酸血管升壓素(AVP)的 1.8 倍。Tolvaptan 對 V₂-接受體的親和力要比其對 V₁-接受體的親和力高出 29 倍。口服給藥時，15 至 60 毫克的劑量的 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。

Tolvaptan 投予後，原本 AVP 的血中濃度可能會升高(平均 2-9 pg/mL)。

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。

在一個平行設計、雙盲(tolvaptan 治療組與安慰劑組)、安慰劑及對照藥物控制的多重劑量臨床研究中，進行探討 tolvaptan 對 QTc 間期之影響。172 位健康受試者經隨機分配至下列各組每日投予一次 tolvaptan 30 毫克、tolvaptan 300 毫克、安慰劑、或 moxifloxacin 400 毫克。第 1 天和第 5 天的檢測結果顯示，在 30 毫克及 300 毫克的劑量下，tolvaptan 對 QTc 間期都不會產生任何明顯的影響。在 300 毫克的劑量下，tolvaptan 的尖峰血中濃度要比投予 30 毫克之劑量後的尖峰濃度高出 4 倍左右。在第 1 天時，moxifloxacin 於投藥 2 小時後使 QT 間期延長了 12 毫秒，在第 5 天時於投藥 1 小時後使 QT 間期延長了 17 毫秒，這表示這項研究的設計與進行相當周全，如果 tolvaptan 對 QT 間期有任何影響，一定可以發現。

11.3 藥物動力學

曾針對健康受試者評估 tolvaptan 在單一劑量投予最高達 480 毫克及多次劑量投予最高達每日一次 300 毫克的藥物動力學表現。曲線下面積(AUC)會與劑量成比例的增加。不過，在投予≥60 毫克的劑量之後，Cmax 的增加幅度要低於與劑量成比例的程度。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。Tolvaptan 的絕對生體可用率目前仍不確知。至少有 40%的劑量會以 tolvaptan 或代謝物的形式被吸收進入體內。Tolvaptan 會在投藥後 2 至 4 小時之間達到尖峰濃度。食物並不會影響 tolvaptan 的生體可用率。體外試驗的資料顯示，tolvaptan 為 P-gp 的作用受質與抑制劑。Tolvaptan 會與血漿蛋白高度結合(99%)，且表面分佈體積約為 3 公升/公斤。Tolvaptan 係完全透過非腎臟途徑排出體外，且主要(即便不是完全)是經過 CYP 3A 的作用進行代謝。口服投藥之後，其廓清率約為 4 毫升/分鐘/公斤，終端半衰期約為 12 小時。在每日一次的療程下，tolvaptan 的蓄積係數為 1.3，且谷值濃度不超過尖峰濃度的 16%，這表示其主要半衰期要略短於 12 小時。Tolvaptan 的尖峰曝藥量與平均曝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。

在低血鈉症(任何導因)的患者中，tolvaptan 的廓清率會下降至 2 毫升/分鐘/公斤左右。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/分鐘的患者及腎功能正常的患者中，tolvaptan 的曝藥量與療效反應都大致相當。

一個臨床試驗中，在肌酸酐廓清率(CrCl)10-124 毫升/分鐘的患者投與單劑量 tolvaptan 60 毫克，其血漿 tolvaptan 的 AUC 與 Cmax 都少於嚴重腎功能不全對照組的 2 倍。不管腎功能如何，血鈉的峰值增加為 5-6 mEq/L，然而在嚴重腎功能不全患者，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(8.7)]。

12 非臨床毒性學

12.1 致癌性、致突變性、生育力損害

連續長達兩年，對公大鼠及母大鼠口服投予劑量高達 1000 毫克/公斤/天(以體表面積為比較基礎，相當於 tolvaptan 的人類最高建議劑量[MRHD]的 162 倍)，對公小鼠投予高達 60 毫克/公斤/天的劑量(MRHD 的 5 倍)，以及對母小鼠投予高達 100 毫克/公斤/天的劑量(MRHD 的 8 倍)，結果都不會增加腫瘤的發生率。

在體外(在細菌反轉突變分析與在中國倉鼠肺纖維細胞染色體變異試驗)和體內(大鼠的微核分析)試驗系統中，tolvaptan 的遺傳毒性檢測結果皆呈陰性反應。

在一項針對公大鼠及母大鼠口服投予 tolvaptan 100、300 或 1000 毫克/公斤/天的生育力研究中，最高劑量組的黃體生成量與著床率都明顯低於對照組。

12.2 生殖與發育毒性

對懷孕的大鼠在器官形成期間口服投予 tolvaptan 10、100 及 1000 毫克/公斤/天，在 100 及 1000 毫克/公斤/天的劑量下有母體體重增加幅度減小及食量降低的現象，並且在 1000 毫克/公斤/天(以體表面積為比較基礎，相當於 MRHD 的 162 倍)的劑量下並有胎兒體重減輕及胎兒骨化作用延遲的現象。對懷孕的兔子在器官形成期間口服投予 tolvaptan 100、300 及 1000 毫克/公斤/天，結果在所有的劑量下都有母體體重增加幅度減小及食量降低的現象，而在中劑量及高劑量下會引發流產。在 1000 毫克/公斤/天(MRHD 的 324 倍)的劑量下，胚胎-胎兒死亡、胎兒小眼畸形、眼瞼外翻、顎裂、短肢症及骨骼畸形的發生率有升高的現象。目前尚無任何針對孕婦使用 SAMSCA 適當且控制良好的研究。只有在對胎兒潛在效益超越風險的情況下，才可於懷孕期間使用 SAMSCA。

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)的患者使用 tolvaptan 或安慰劑治療 30 天，並在停藥後，接受額外的 7 天的追蹤。有症狀的患者、在療程中可能須接受生理食鹽水治療的患者、有頭部外傷或處於手術後狀態的急性與暫時性低血鈉症患者、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患者，都被排除於研究之外。患者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%的患者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。在開始投予試驗藥物 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，所有的患者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 之患者中的基礎期至第 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 的患者而言，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)中也都可以觀察到這種效果。

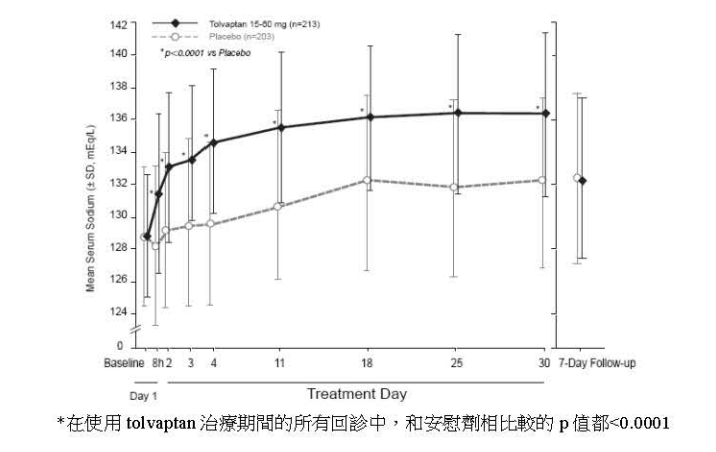
	Tolvaptan 15 毫克/日-60 毫克/日	安慰劑	估計效果 (95% CI)
血鈉濃度<135 mEq/L 的受試者(ITT 族群)			
基礎期至第 4 天的平均每日血鈉[Na+] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	4.0 (2.8) 213	0.4 (2.4) 203	3.7 (3.3-4.2) <i>p</i> < 0.0001
基礎期至第 30 天的平均每日血鈉[Na+] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	6.2 (4.0) 213	1.8 (3.7) 203	4.6 (3.9-5.2) <i>p</i> < 0.0001
需限制水分攝取的病患比例*	14% 30/215	25% 51/206	<i>p</i> < 0.01
血鈉濃度<130 mEq/L 的受試者子群			
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患比例*	19% 21/110	36% 38/106	<i>p</i> < 0.01
血鈉濃度<125 mEq/L 的受試者子群			
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患比例*	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)患者中，使用 tolvaptan 治療之患者的血鈉濃度可及早於投予第一劑的 8 小時後即上升至明顯高於使用安慰劑治療之患者的程度，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)的患者比例也明顯低於(p<0.0017)安慰劑治療組 (51/206，25%)。

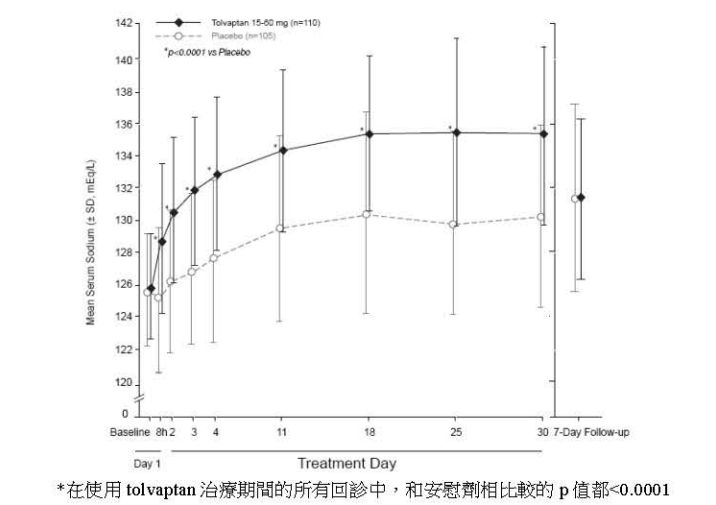
圖 1 所示為血鈉濃度<135 mEq/L 之患者每次回診時的血鈉濃度相較於基礎值的變化。在停用 tolvaptan 後的 7 天內，使用 tolvaptan 治療之患者的血鈉濃度會下降至和使用安慰劑治療之患者類似的程度。

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 的患者



*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

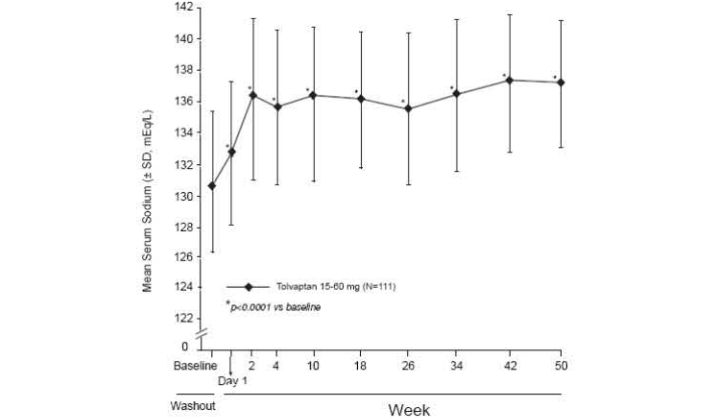
圖 2：兩個 SALT 研究的彙整分析：每次回診時之平均血鈉濃度(±SD，mEq/L)的分析－基礎血鈉濃度<130 mEq/L 的患者



*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 位患者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 或安慰劑治療的患者依劑量調整療程(15 至 60 毫克每日一次)投予 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 研究之患者的評估結果。

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患者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 病患諮詢須知

15.1 併用藥物

應提醒患者，如果他們正在使用或計劃使用任何處方藥或非處方藥，一定要告知醫師，因為可能會發生交互作用。

強力與中度的 CYP 3A 抑制劑及 P-gp 抑制劑

應提醒患者，如果他們正在使用強力(如 ketoconazole、itraconazole、clarithromycin、telithromycin、nelfinavir、saquinavir、indinavir、ritonavir)或中度的 CYP 3A 抑制劑(如 aprepitant、erythromycin、diltiazem、verapamil、fluconazol)或 P-gp 抑制劑 (如 cyclosporine)，一定要告知醫師 [參見用法用量(2.3)、禁忌(4.4)、警語和注意事項(5.)及藥物交互作用(7.1)]。

15.2 授乳

應告誡患者，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(8.3)]。

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: 桃園縣中壢市吉林路 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