

仲舒康®錠

SAMSMA® (Tolvaptan) tablets

15毫克 衛署藥輸字第 025296 號

30毫克 衛署藥輸字第 025295 號

本藥須由醫師處方使用

完整處方資訊

警語：應在醫院中開始或重新開始用藥並監視血清鈉濃度

SAMSMA 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。

低血鈉症矯正速度過快(如>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。對容易發生的患者，包括嚴重營養不良、酒精中毒或晚期肝病的患者，應以較緩慢的速度進行矯正。

1 適應症

SAMSMA 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：

1. SAMSMA 適用之病患為抗利尿激素分泌不當症候群(SIADH)引起之臨床上明顯之低血鈉症(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)。

2. SAMSMA 適用之病患為心臟衰竭引起之臨床上明顯之低血鈉症(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)。

2 用法用量

2.1 一般成人劑量

患者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。

SAMSMA 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 SAMSMA 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液容積的變化。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 SAMSMA 治療的患者，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 SAMSMA 之後，應建議患者恢復限制水分攝取，並應監視血鈉濃度及血液容積狀態的變化。

2.3 與 CYP 3A 抑制劑、CYP 3A 誘導劑及 P-gp 抑制劑併用

CYP 3A 抑制劑

Tolvaptan 係透過 CYP 3A 進行代謝，因此，與強力的 CYP 3A 抑制劑併用會使其曝藥量明顯升高(5倍)[參見禁忌(4.4)]。目前尚未評估過中度 CYP 3A 抑制劑對 tolvaptan 之曝藥量的影響。應避免將 SAMSMA 與中度的 CYP 3A 抑制劑併用[參見警語和注意事項(5.5)、藥物交互作用(7.1)]。

CYP 3A 誘導劑

將 SAMSMA 與強力的 CYP 3A 誘導劑(如 rifampin)併用會使 tolvaptan 的血中濃度降低 85%。因此，SAMSMA 在建議劑量下可能無法達到預期的臨床效果。應監視患者的治療反應，並據以調整劑量[參見警語和注意事項(5.5)、藥物交互作用(7.1)]。

P-gp 抑制劑

Tolvaptan 為 P-gp 的作用受質。將 SAMSMA 和 P-gp 的抑制劑(如 cyclosporine)併用時，可能會必須降低 SAMSMA 的劑量[參見警語和注意事項(5.5)、藥物交互作用(7.1)]。

3 劑型與劑量規格

SAMSMA (tolvaptan)為 15 毫克和 30 毫克的錠劑[參見包裝規格/貯存(14)]。

4 禁忌

SAMSMA 禁用於下列狀況：

4.1 緊急需要快速升高血鈉濃度 (Urgent need to raise serum sodium acutely)

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 SAMSMA 的研究。

4.2 患者無法產生口渴的感覺或無法對口渴產生適當的反應

無法自動調節體液平衡的患者，發生血鈉矯正速度過快、高血鈉症及血容積減少的風險會大幅升高。

4.3 低血容積性低血鈉症 (Hypovolemic hyponatremia)

發生低血容積症惡化及其併發症如低血壓與腎衰竭的風險會超越可能的治療效益。

4.4 與強力的 CYP 3A 抑制劑併用

Ketoconazole 200 毫克與 tolvaptan 併用會使 tolvaptan 的曝藥量升高 5 倍。一般認為，劑量越大，tolvaptan 之曝藥量的升幅也會越大。由於目前尚無足夠的經驗，因此無法確定應如何調整劑量才能安全地合併投與 tolvaptan 與強力的 CYP 3A 抑制劑，如 clarithromycin、ketoconazole、itraconazole、ritonavir、indinavir、nefnavir、saquinavir、nefazodone、以及 telithromycin。

4.5 無尿症患者

對無法製造尿液的患者，應該不期待會有具任何的臨床效益。

5 警語和注意事項

5.1 血清鈉矯正速度過快會引起嚴重的神經後遺症(參見加粗警語)

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。對容易發生的患者，包括嚴重營養不良、酒精中毒或晚期肝病的患者，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，並無任何患者在 24 小時後的升高幅度超過 12 mEq/L。使用 SAMSMA 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 SAMSMA 治療的患者應接受監視，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患者，發生血鈉矯正速度過快的風險可能會較高。對接受 SAMSMA 治療並出現血鈉升高過快的患者，應停止或中斷 SAMSMA 的治療，並考慮投予低張溶液。如果在使用 SAMSMA 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。

5.2 肝損傷

SAMSMA 可能造成嚴重的和可能致死的肝損傷。在一個安慰劑對照、長期投與 SAMSMA 治療體染色體多囊性腎臟病(Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease; ADPKD)患者的安全性延伸試驗，可觀察到 tolvaptan 造成嚴重肝損傷的案例。相對於安慰劑，投與 tolvaptan 後，ALT 值升至正常值上限 3 倍以上的發生率增加(tolvaptan 為 42/958 或 4.4%，安慰劑為 5/484 或 1%)。雖然 ALT 值上升發生在 3 個月前，但嚴重肝損傷的案例通常是在 tolvaptan 開始治療三個月後觀察到的。

患者有疲倦、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 SAMSMA 治療。

使用 SAMSMA 治療不超過 30 天。避免使用於有肝疾病(underlying liver disease)患者，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 SAMSMA 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。患者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患者，或是限制水分攝取的患者。在多重劑量的安慰劑對照試驗中，共有 607 位低血鈉的患者使用 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患者中則為 1.5%。接受 SAMSMA 治療的患者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 SAMSMA 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 SAMSMA 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 SAMSMA 治療的患者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

其它會影響 Tolvaptan 之曝藥量的藥物

CYP 3A 抑制劑

Tolvaptan 是 CYP 3A 的作用受質。CYP 3A 抑制劑會使 tolvaptan 的濃度明顯升高[參見用法用量(2.3)、藥物交互作用(7.1)]。切勿將 SAMSMA 與強力的 CYP 3A 抑制劑併用[參見禁忌(4.4)]，也應避免和中度的 CYP 3A 抑制劑併用。

CYP 3A 誘導劑

應避免將 CYP 3A 誘導劑(如 rifampin、rifabutin、rifapentine、barbiturates、phenytoin、carbamazepine、聖約翰草)與 SAMSMA 併用，因為這樣會降低 tolvaptan 的血中濃度，從而降低 SAMSMA 的療效。如果要與 CYP 3A 誘導劑併用，SAMSMA 的劑量可能必須增加[參見用法用量(2.3)、藥物交互作用(7.1)]。

P-gp 抑制劑

將 SAMSMA 與 P-gp 抑制劑(如 cyclosporine)併用時，SAMSMA 的劑量可能必須降低[參見用法用量(2.3)、藥物交互作用(7.1)]。

5.6 高血鉀症或是會升高血鉀濃度的藥物

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

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。

在投予多重劑量的安慰劑對照試驗中，共有 607 位低血鈉症患者(血鈉濃度<135 mEq/L)使用 SAMSMA 治療。這些患者的平均年齡為 62 歲；有 70% 的患者為男性，並有 82% 為高加索人。有 189 位使用 tolvaptan 治療之患者的血鈉濃度<130 mEq/L，有 52 位患者的血鈉濃度<125 mEq/L。有 17% 之患者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。在這些患者中，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 名以上的患者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 位的患者有低血鈉症；在這些低血鈉症患者中，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)投予 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、便祕、頻尿或多尿、以及高血糖。在這些試驗中，接受 tolvaptan 治療之患者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患者中則為 12% (26/220)；在接受 tolvaptan 治療的患者中，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患者(血鈉濃度<135 mEq/L)且接受 tolvaptan 治療之患者的發生率較接受安慰劑治療之患者高出至少 2% 的不良反應。在這些研究中，共有 223 位患者接受 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 治療之患者為 6%，在接受安慰劑治療的患者亦為 6%。

表 1. 在雙盲、安慰劑對照性低血鈉症試驗中接受 Tolvaptan 治療之患者所發生的不良反應(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-60 毫克/日 (N=223) n (%)	安慰劑 (N=220) n (%)
胃腸道疾患		
口乾	28 (13)	9 (4)
便祕	16 (7)	4 (2)
全身性疾患與投藥部位狀況		
口渴 ^a	35 (16)	11 (5)
無力	19 (9)	9 (4)
發燒	9 (4)	2 (1)
代謝與營養疾患		
高血糖 ^b	14 (6)	2 (1)
厭食 ^c	8 (4)	2 (1)
腎臟與泌尿系統疾患		
頻尿或多尿 ^d	25 (11)	7 (3)

下列名詞係包含在表 1 中的 ADR 名詞之下：

^a劇渴；^b糖尿病；^c食慾降低；^d尿量增加、急尿、夜尿

在一個針對心臟衰竭患者所進行之雙盲、安慰劑對照試驗，平均治療期間為 9 個月)的低血鈉症患者(N=475，血鈉濃度<135 mEq/L)中，接受 tolvaptan 治療的患者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%)

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，以及溫度過低。

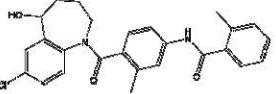
如果發生用藥過量的情形，首要的步驟是評估中毒的嚴重程度。應取得患者的完整病歷及用藥過量的詳細情形，並進行體檢。也應考慮到涉及多種藥物的可能性。

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-1H-1-benzazepin-1-yl) carbonyl]-o-tolu-m-toluidide。其實驗式為 C₂₆H₂₅ClN₂O₃。分子量為 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、羟丙基纖維素、含水乳糖、低取代羟丙基纖維素、硬脂酸鋅、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 V_{1a}-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，這會導致尿液濃度升高(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，C_{max} 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定。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(即使不是完全)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 的尖峰濃度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相關性。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 C_{max} 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、頸裂、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 3 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和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。

表 2. 使用 Tolvaptan 15 毫克/日至 60 毫克/日治療的效果

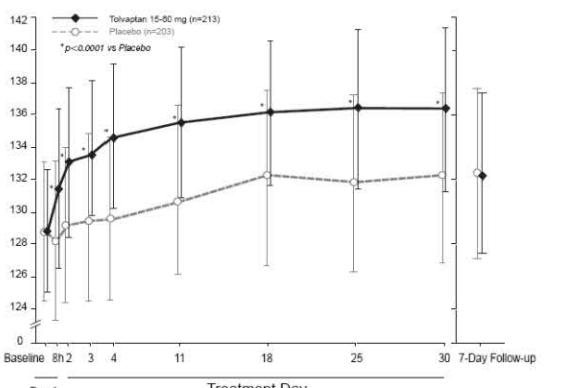
	Tolvaptan 15 毫克/日- 60 毫克/日	安慰劑	估計效果 (95% CI)
血鈉濃度<135 mEq/L 的受試者(ITT 族群)			
基礎期至第 4 天的平均每日血鈉[Na ⁺] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	4.0 (2.8) 213	0.4 (2.4) 203	3.7 (3.3-4.2) <i>p</i> < 0.0001
基礎期至第 30 天的平均每日血鈉[Na ⁺] AUC 變化(mEq/L) 平均值(SD) N	6.2 (4.0) 213	1.8 (3.7) 203	4.6 (3.9-5.2) <i>p</i> < 0.0001
需限制水分攝取的病患比例*	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

