戒酒妥333毫克腸溶錠

ALGLUTOL 333 mg Delayed-Release Tablets



衛部藥輸字第028115號

滴應症

戒酒妥腸溶錠適用於酒精成癮之輔助治療·協助已達 戒酒狀態之酒精依賴病人於治療初期維持戒酒·應與

適應症注意事項

- 適用於有戒酒意願的病人,不適用於治療酒癮戒斷 症狀。
- 臨床試驗中,對於在初始治療時尚未接受解毒治療 (detoxification)且未達成戒酒狀態的酒精依賴病 人·Acamprosate calcium的效益未能顯示優於安
- 對於多重物質濫用者,或合併嚴重精神疾患的酒精 依賴病人,Acamprosate calcium的戒酒效益尚未
- 若於戒酒妥腸溶錠治療期間酒癮復發,應依據個別 病人之戒酒意志及風險效益,評估持續投與之必要

劑量及給藥方式 本藥須由醫師處方使用

戒酒妥腸溶錠之建議劑量為666毫克(兩錠333毫克藥 錠)每日口服三次,每日總劑量為1998毫克。較低劑 量可能對某些病人有效[請參閱臨床試驗(14)]。 雖然戒酒妥陽溶錠可隨餐或不隨餐服用,但是在臨床 試驗中,受試者均配合用餐時間服用Acamprosate calcium,故建議每日三餐規律進食的病人可配合用

餐時間服用戒酒妥腸溶錠。 應於酒精戒斷期後、病人已達成戒酒時,盡快開始戒 酒妥腸溶錠治療。戒酒妥腸溶錠治療應屬於全面性社 會心理治療計畫的一部分。

治療期間應定期評估繼續服用戒酒妥腸溶錠的必要 一般建議療程為24週至一年,尚未確立一年以 上長期使用的療效與安全性。

完整賦形劑清單,請參閱藥品說明(11)。

2.1 腎功能不全病人之劑量

中度腎功能不全病人(肌酸酐清除速率為每分鐘30 至50毫升)的建議起始劑量為每日三次,每次服用 一錠333毫克藥錠。禁止將戒酒妥腸溶錠使用於重度腎功能不全病人(肌酸酐清除速率為每分鐘<30毫 升)[請參閱禁忌症(4.2)、警語及注意事項(5.1)、特殊族群的用藥方法(8.6)與臨床藥理學(12.3)]。

2.2 肝功能不全病人之劑量 輕度至中度肝功能不全病人 (Child-Pugh氏分類 法之A和B級) 無須調整劑量。重度肝功能不全病人 (Child-Pugh氏分類法之C級)則不建議使用戒酒妥腸 溶錠 [請參閱特殊族群的用藥方法(8.7)]。

劑型與劑量強度

戒酒妥333毫克陽溶錠為白色至米白色的圓形雙凸狀陽溶錠·單面壓印有「435」字樣。

禁忌症

4.1 Acamprosate calcium過敏反應

禁止將戒酒妥腸溶錠使用於先前曾對Acamprosate calcium或其任何成分出現過敏反應的病人

4.2 重度腎功能不全 禁止將戒酒妥腸溶錠使用於重度腎功能不全病人 (肌酸酐清除速率為每分鐘≤30毫升) [請參閱劑量 及給藥方式(2.1)、警語及注意事項(5.1)、特殊族群 的用藥方法(8.6)與臨床藥理學(12.3)]。

4.3 高血鈣症

由於鈣分子是Acamprosate calcium的化學結構組成之部分,因此高血鈣症病人應避免長期過量使用 戒酒妥腸溶錠。

[參閱用藥過量章節(10)之高血鈣風險]。

5 警語及注意事項

5.1 腎功能不全

中度腎功能不全病人(肌酸酐清除速率為每分鐘30 至50毫升)必須減少劑量 [請參閱劑量及給藥方式 (2.1)]。禁止戒酒妥陽溶錠使用於重度腎功能不全病 人(肌酸酐清除速率為每分鐘≤30毫升) [請參閱劑 量及給藥方式(2.1)、禁忌症(4.2)、特殊族群的用藥 方法(8.6)與臨床藥理學(12.3)]。

5.2 自殺傾向與憂鬱症 (依據文獻資料)

整體而言·在Acamprosate calcium的臨床對照試驗中不常見自殺相關不良事件(自殺意念、自殺企圖、自殺死亡)·但是·相較於接受安慰劑治療的 ·接受Acamprosate calcium治療的病人較常 發生此類事件(6個月內的研究數據為0.5%相對於 1.4%,持續一年的研究數據為0.8%相對於2.4%) 。在所有的對照試驗中·Acamprosate calcium 組的2272位病人有3人(0.13%)自殺死亡·安慰劑 組的1962位病人有2人(0.10%)自殺死亡。在接受 Acamprosate calcium治療與安慰劑治療的病人 · 發生「憂鬱症」之不良事件比例相似,儘管 其中有許多事件是在酒廳復發的情況下發生,且 已知酒精依賴與憂鬱症及自殺傾向之相互關係 但是,仍無法在酗酒康復的臨床進程與出現自殺 傾向之間確認一貫的關係模式,因此,應監測酒精依賴病人之憂鬱症狀或自殺念頭的發展,包括 接受Acamprosate calcium治療的病人。接受 Acamprosate calcium治療之病人的家屬和照護 ·應注意觀察病人是否出現憂鬱症狀或自殺傾 ·若出現此類症狀,應告知醫療人員。

5.3 酒精戒斷症候群

服用Acamprosate calcium,無法消除或減少戒斷

不良反應

6.1 臨床試驗經驗 (依據文獻資料)

由於臨床試驗的執行條件差異很大,因此在一種藥物之臨床試驗中觀察到的不良反應率,無法直接與 在另一種藥物之臨床試驗中觀察到的不良反應率比 較,亦無法反映臨床實務觀察到的不良反應率。 藥品標籤中說明之與Acamprosate calcium有關的 臨床顯著嚴重不良反應,包括自殺傾向和憂鬱症以 及急性腎衰竭 [請參閱警語及注意事項(5.2)與不良反

下文所述之不良事件數據為7000位以上病人使用 Acamprosate calcium至多一年的安全經驗,包括 超過2000位曾參與安慰劑對照試驗的病人。

導致治療終止的不良事件

在為期6個月內的安慰劑對照試驗中,接受 Acamprosate calcium治療的病人有8%因為不 良事件而終止治療・接受安慰劑治療的病人則有 6%中斷治療。在為期6個月以上的試驗中,接受 Acamprosate calcium治療與安慰劑治療之病人因 不良事件而終止治療的比率皆為7%,Acamprosate calcium組最常見導致終止治療之不良事件為 腹瀉(接受Acamprosate calcium治療者為2% ·接受安慰劑治療者為0.7%)。相較於安慰劑 組·Acamprosate calcium組較常見之其他導致終 止治療之不良事件(<1%)包括:噁心、憂鬱症及焦

對照試驗中的常見不良事件

某些對照試驗會自發性地收集常見不良事件,其他 研究則是使用檢查清單之方式·無論採用何種方法·不良事件的整體概況均相似。表1為自發性通 報不良事件之臨床對照試驗中,任何Acamprosate calcium治療組發生之比率為3%以上,且發生率高於安慰劑組的不良事件。不良事件的報告頻率係代表至少經歷一次治療引發之該類不良事件的人數比 例,未考慮事件與藥物的因果關係。

表1. 在自發性通報不良事件的臨床對照試驗中,任何Acamprosate calcium治療組發生之比率至少為 3%以上,且發生率高於安慰劑組的反應。

	人體系統/慣用術語	發生反應的病人人數(%)					
		Acamprosate calcium劑量 為每日1332 毫克	Acamprosate calcium劑量 為每日1998 毫克*	Acamprosate calcium合併 分析數據'	安慰劑組		
	治療組 病人人 數	397	1539	2019	1706		
	發生不 良事件 的病人 數(%)	248 (62%)	910 (59%)	1231 (61%)	955 (56%)		

全身性 不良事 件	121 (30%)	513 (33%)	685 (34%)	517 (30%)
意外受 傷 [‡]	17 (4%)	44 (3%)	70 (3%)	52 (3%)
無力	29 (7%)	79 (5%)	114 (6%)	93 (5%)
疼痛	6 (2%)	56 (4%)	65 (3%)	55 (3%)
消化系 統不良 事件	85 (21%)	440 (29%)	574 (28%)	344 (20%)
厭食症	20 (5%)	35 (2%)	57 (3%)	44 (3%)
腹瀉	39 (10%)	257 (17%)	329 (16%)	166 (10%)
腹脹	4 (1%)	55 (4%)	63 (3%)	28 (2%)
噁心	11 (3%)	69 (4%)	87 (4%)	58 (3%)
神經系 統不良 事件	150 (38%)	417 (27%)	598 (30%)	500 (29%)
焦慮§	32 (8%)	80 (5%)	118 (6%)	98 (6%)
憂鬱症	33 (8%)	63 (4%)	102 (5%)	87 (5%)
頭暈	15 (4%)	49 (3%)	67 (3%)	44 (3%)
口乾	13 (3%)	23 (1%)	36 (2%)	28 (2%)
失眠	34 (9%)	94 (6%)	137 (7%)	121 (7%)
感覺異 常	11 (3%)	29 (2%)	40 (2%)	34 (2%)
皮膚及 附屬器 官不良 事件	26 (7%)	150 (10%)	187 (9%)	169 (10%)
搔癢	12 (3%)	68 (4%)	82 (4%)	58 (3%)
出汗	11 (3%)	27 (2%)	40 (2%)	39 (2%)

- 包含258位採用不同單位含量及療程,且 Acamprosate calcium劑量為每日2000毫克的 病人·Acamprosate calcium的建議劑量為每日 1998毫克。
- 包含前兩欄的所有病人以及83位採用不同單位含 量及療程,且Acamprosate calcium劑量為每日 3000毫克的病人,Acamprosate calcium的建議
- 劑量為每日1998毫克。 包含標示為「骨折」之事件。 包含標示為「神經緊張」之事件。

另外在一項日本執行之第三期臨床試驗中,在為期 24週的服藥期間 · Acamprosate calcium組(1998 毫克/天)共163名受試者觀察到藥物不良反應的發 生率為17.2% (28/163例)·常見的不良反應為腹瀉 12.9% (21/163例) 及嘔吐1.2% (2/163例)。

併田治療

在臨床試驗中,接受Acamprosate calcium治療 並合併服用抗焦慮藥、催眠藥和鎮靜劑(包含苯 氮平類[BZD])或非鴉片類止痛劑的病人,以及接 受安慰劑並伴隨服用上述藥物之病人具有相似的 安全性。相較於服用上述其他藥物的病人、接受 Acamprosate calcium治療並合併服用抗憂鬱劑的 病人較常報告出現體重變化(增加或減少)。

Acamprosate calcium上市前之評估期間觀察到的

下文列出在20項臨床試驗中,接受Acamprosate calcium治療病人報告的治療引發不良事件(在 4461位接受Acamprosate calcium治療的病人中 有3526位每日接受1998毫克的建議劑量且最長達一年)。此清單不包含已列於上述內文之事件、與藥 品之關聯性微乎其微的事件、事件術語過於籠統而 無法提供訊息的事件,以及僅報告一次且不太可能 會對生命造成急性威脅的事件。

日到主部 作根據人體系統進一步進行分類,並依據下列定義,按頻率遞減的順序為:頻繁的不良事件,係指發生率至少為1/100的事件(僅針對列載於本清 單·但是未列載於對照試驗之不良事件摘要中的事件)、不頻繁的不良事件,係指發生率介於1/100至1/1000的事件、罕見事件,係指發生率低於1/1000 的事件。

全身性 - 頻繁:頭痛、腹痛、背痛、感染、感冒症 狀、胸痛、發寒、自殺企圖·不頻繁:發燒、蓄意 用藥過量、不適、過敏反應、膿瘍、頸部疼痛、疝 氣、蓄意受傷*、罕見:*腹水、臉部水腫、光敏感反 應、腹部脹大、猝死。

心血管系統 - 頻繁:心悸、暈厥, 不頻繁:低血 壓、心搏過速、出血、心絞痛、偏頭痛、靜脈曲 張、心肌梗塞、靜脈炎、姿態性低血壓*,罕見:心* 衰竭、腸繋膜動脈閉塞、心肌病、深層血栓性靜脈 炎、休克。

消化系統 - 頻繁:嘔吐、消化不良、便秘、食慾增 加,不頻繁:肝功能檢測異常、胃腸炎、胃炎、吞 嚥困難、打嗝、腸胃道出血、胰臟癌、直腸出血、 肝硬化、食道炎、嘔血、噁心及嘔吐、肝炎, 罕 見:黑糞症、胃潰瘍、膽囊炎、結腸炎、十二指腸 潰瘍、口腔潰瘍、肝癌。

內分泌系統 - 罕見:甲狀腺腫大、甲狀腺功能低下

血液和淋巴系統 - 不頻繁;貧血、瘀斑、嗜酸性白血球增多症、淋巴細胞增多症、血小板減少症 · 罕見:白血症、淋巴結腫大、單核細胞增多症。 代謝和營養障礙 - 頻繁:外周性水腫、體重增加 不頻繁:體重降低、高血糖、血清麩草酸轉胺基酵

素(SGOT)升高、血清麩丙酮酸轉胺基酵素(SGPT)升高、痛風、口渴、高尿酸血症、糖尿病、維生素缺乏症、高膽紅素血症,罕見:鹼性磷酸酶升高、肌 酸酐升高、低鈉血症、乳酸脫氫酶升高。 **肌肉骨骼系統 -** 頻繁 : 肌痛、關節痛,不頻繁 : 小腿痙攣,罕見 : 類風濕性關節炎、肌肉病變。

神經系統 - 頻繁:嗜睡、性慾下降、健忘症、思想異常、震顫、血管舒張、高血壓,不頻繁:驚厥、 共市、辰駅、川島はJR、 同川座、 77%系・ 150/750 意識錯亂、性慾提升、眩暈、戒斷綜合症、冷漠、 自殺意念、神經痛、敵意、激動、神經官能症、夢 境異常、幻覺、感覺減退,罕見:酒精渴望、精 神病、運動過度、抽搐、自我感喪失、唾液分泌增 加、妄想、斜頸、腦部病變、狂躁反應。

呼吸系統 - 頻繁: 鼻炎、咳嗽增加、呼吸困難、咽炎、支氣管炎; 不頻繁: 氣喘、流鼻血、肺炎; 罕見: 喉部痙攣、肺柱塞。

た。 皮膚及所屬器官 - 頻繁:皮疹・不頻繁:痤瘡、濕 疹、禿頭、斑丘疹、皮膚乾燥、蕁麻疹、剝落性皮 膚炎、水泡性皮疹・罕見:乾癬。

廣交、水泡性皮疹・辛兒:乾癬。 特殊感官:頻繁:視覺異常、味覺異常,不頻繁: 耳鳴、弱視、耳聾・罕見:眼炎、複視、畏光。 泌尿生殖系統-頻繁:性無能、不頻繁:子宮出血、頻尿、尿路感染、性功能異常、尿失禁、陰道 炎、罕見:腎結石、射精異常、血尿、月經過多、 夜尿症、多尿症、尿急。

6.2 上市後經驗 (依據文獻資料)

在Acamprosate calcium上市後的使用期間發生下文所述之不良反應。由於這些反應是由規模未知的族群自發性通報,因此無法確實估計每一項反應的 頻率,或建立其與藥物暴露之間的因果關係。

有報告指出,至少有3位以上接受Acamprosate calcium治療之病人通報急性腎衰竭之嚴重不良事

藥物交互作用 (依據文獻資料)

Acamprosate不會影響酒精的藥物動力 學。Acamprosate的藥物動力學不會受酒精、丹祈 屏diazepam或雙硫崙disulfiram影響,且亦未在 Naltrexone與Acamprosate之間觀察到具臨床重要性的交互作用[請參閱臨床藥理學(12.3)]。

特殊族群的用藥方法

8.1 孕婦 (依據文獻資料)

懷孕用藥分級為C級。目前尚未針對孕婦進行適當與 控制良好的研究。僅在服用戒酒妥腸溶錠的潛在益 處大於對胎兒的潛在風險時,才能在懷孕期間使用 戒酒妥腸溶錠。具生育力之女性於戒酒妥腸溶錠治 子時,會出現致畸胎作用。大鼠口服Acamprosate calcium每日每公斤300毫克以上時[以每平方公 2毫克數計算・大約相當於人體每日建議最大 (MRHD)口服劑量]·會增加劑量相關的畸胎數目· 畸形症狀包括腎水腫、虹膜畸形、視網膜發育不良 及食道後方鎖骨下動脈變異。口服劑量為每日每公斤50毫克時(以每平方公尺之毫克數計算·大約為五分之一的MRHD口服劑量)·並未觀察到異常 現象。當勃根地黃褐兔(Burgundy Tawny rabbits) 之口服劑量為每日每公斤400毫克以上時 (以每平 方公尺之毫克數計算·大約為3倍的MRHD口服劑 量),可發現腎水腫發生率增加。紐西蘭白兔(New Zealand white rabbits)之口服劑量最高達每日每公斤1000毫克時(以每平方公尺之毫克數計算·大約 為8倍的MRHD口服劑量)·未觀察到影響發育的情 形。動物實驗的結果應與已知的乙醇對發育的不良

影響有關,此類影響包括胎兒酒精症候群(顱顏畸 形、子宮內和出生後發育遲緩、精神運動與智力發 展遲緩)以及在人體發生之較輕微形式的神經與行 为陪礙

非致畸胎作用:在一項針對懷孕母鼠進行之研究 中·自孕期第15天起·至產後第28天哺乳期結束期間·以口服方式投予Acamprosate calcium給母 鼠,當劑量為每日每公斤960毫克以上時(以每平方 公尺之毫克數計算·大約為2倍的MRHD口服劑量) 會增加死胎發生率。當劑量為每日每公斤320毫克 時(以每平方公尺之毫克數計算,大約為二分之一 的MRHD口服劑量),未觀察到異常影響。

Acamprosate calcium在分娩與生產期間可能造成的影響仍不清楚。

8.3 哺乳女性 (依據文獻資料)

在動物研究中,口服Acamprosate calcium之哺乳 大鼠的乳汁會分泌出Acamprosate · 其乳汁與血液中含有的Acamprosate濃度比例為1.3:1。目前未知人體母乳是否會分泌出Acamprosate。不建議於戒 酒妥腸溶錠治療期間哺乳。

8.4 兒童

兒童病人使用戒酒妥腸溶錠的安全性及療效尚未確

8.5 老年病人 (依據文獻資料) 在參與雙盲、安慰劑對照之Acamprosate calcium 臨床試驗的4234位病人中,有四十一位病人的年齡 達65歳以上,無75歳以上的病人。由於65歳以上年 齡層的病人人數太少,因此無法評估老年病人使用 Acamprosate calcium之安全性或有效性與年輕病 人是否有任何差異。

此藥品已知會經由腎臟大量排泄,且腎功能受損病 人對此藥品產生毒性反應的風險可能較高。由於老 年病人的腎功能可能較差,在選擇劑量時應謹慎並 考慮減量,由於Acamprosate在老年人的藥物暴露 量較高,建議於治療期間定期監測腎功能及血鈣[請 參閱臨床藥理學(12.3)、不良反應(6.1)和劑量及給藥 方式(2.1)]。

8.6 腎功能不全病人

禁止將戒酒妥陽溶錠使用於重度腎功能不全病人 (肌酸酐清除速率為每分鐘≤30毫升),中度腎功 不全病人 (肌酸酐清除速率每分鐘3Ó至50毫升) 的 建議起始劑量應減半為每日三次、每次服用一錠333 毫克藥錠。由於Acamprosate在腎功能不全病人的藥物暴露量較高,建議於治療期間定期監測腎功能 及血鈣[請參閱劑量及給藥方式(2.1)、經验症(4.2)、 警語及注意事項 (5.1)與臨床藥理學(12.3)]。

8.7 肝功能不全病人

輕度至中度肝功能不全病人 (Child-Pugh氏分類法 之A和B級) 無須調整劑量。對重度肝功能不全病人 (Child-Pugh氏分類法之C級)·戒酒妥腸溶錠的藥物 動力學參數、療效與安全性尚未確立。 *[請參閱劑量* 及給藥方式(2.2)]。

10 用藥過量 (依據文獻資料)

在所有Acamprosate calcium急性用藥過量之案例 中 (Acamprosate calcium之總劑量高達56克) 唯一與Acamprosate calcium具有合理關聯性的症 狀為腹瀉。急性用藥過量之案例報告未提及高血鈣 症·高血鈣症之風險僅應與慢性用藥過量有關。用 藥過量之治療應為症狀性與支持性治療。

藥品說明

戒酒妥腸溶錠為口服。Acamprosate calcium為合成 化合物·其化學結構與內源性胺基酸 - homotaurine類似·而homotaurine亦為胺基酸神經傳導物 質 - γ-aminohotaume小点枚奉敗仲經博導物質 - γ-aminobutyric acid及胺基酸神經調節物質 - taurine之結構類似物。Acamprosate calcium之化學名為calcium bis [3-(acetylamino) propane-1-sulfonate] · 化學式為 $C_{10}H_{20}CaN_{2}O_{8}S_{2}$ · 分子量為 400.5。其結構式如下:

$$\begin{array}{c|c} & O & \\ &$$

Acamprosate calcium是白色至接近白色、無味或 幾乎無味的粉末,易溶於水,幾乎不溶於酒精和二 氯甲烷。

每一錠戒酒妥腸溶錠含有333毫克Acamprosate calcium,相當於300毫克Acamprosate。戒 酒妥腸溶錠內含的非活性成分,包括:膠狀_ 氧化矽(colloidal silicon dioxide)、交聯聚維酮(crospovidone)、甲基丙烯酸共聚物分散體 (methacrylic acid copolymer dispersion)、矽酸 鎂(magnesium silicate)、硬脂酸鎂(magnesium stearate)、微晶纖維素(microcrystalline cellulose)

、聚乙烯吡咯烷酮(polyvinyl pyrrolidone)、丙二醇(propylene glycol)、羧甲基澱粉鈉(sodium starch glycolate)及滑石(talc)。亞硫酸鹽(Sulfites)是用於使藥物合成、因此藥品中可能存有微量殘餘的亞硫

12 臨床藥理學

12.1 作用機制

目前對於Acamprosate維持戒酒的作用機制尚未 完全了解。科學上的假設認為,慢性酒精暴露會改 變神經元興奮與抑制之間的正常平衡。體外和體內 的研究證據顯示Acamprosate可與glutamate和 GABA神經傳導物質系統發生交互作用,因而得到 Acamprosate可恢復此平衡的假設推論。

12.2 藥效學 (依據文獻資料) 藥效學研究顯示Acamprosate calcium可降低酒精依 賴之動物的酒精攝取量,此作用似乎僅會在酒精及酒精依賴之機制中發生,且具劑量相關性。

除了對酒精依賴具有影響外·Acamprosate calcium 13 非臨床毒理學對於動物之中樞神經系統(CNS)的活性輕微·幾可忽 略,其並未顯示具有抗驚厥劑、抗憂鬱劑或抗焦慮 劑的活性。

在動物研究中·施予Acamprosate calcium與耐受度或依賴性的發展無關。於臨床試驗中·服用具治療性劑量 之Acamprosate calcium的病人未出現任何戒斷症狀, 而上市後數據亦未呈現出濫用或依賴Acamprosate calcium的證據。

已知Acamprosate calcium不會造成酒精厭惡,也不會因攝入乙醇而造成類二硫龍(Disulfiram-like)反應。

12.3 藥物動力學 (依據文獻資料)

口服acamprosate calcium藥錠後的絕對生體可用 率大約為11%。Acamprosate血漿濃度可在連續 服藥5天內達到穩定狀態。以每日服用2 x 333毫克 acamprosate calcium藥錠三次.於穩定狀態下的血 漿濃度高峰值的平均值為每毫升350奈克,且發生在 服藥後3至8小時Acamprosate calcium腸溶錠與食 物同時併用,食物會降低acamprosate的生體可用率,Cmax與AUC分別降低約42%和23%。食物對於吸 收 之影響不具臨床顯著性, 日無須調整劑量。

經靜脈給藥後, acamprosate分佈體積估計為72至 109公升(每公斤約為1公升)。Acamprosate與血 漿蛋白質之結合可忽略不計

Acamprosate不會經歷代謝作用。

在口服2 x 333毫克acamprosate calcium藥錠後, 終端排除半衰期 (terminal half-life)大約介於20至 33小時。口服後acamprosate calcium主要是以 acamprosate之形式經由腎臟排出體外。

藥錠的藥物動力學。

性別: acamprosate calcium藥錠於男性和女性的藥 物動力學並無顯著差異。

年齡:依據一項於日本執行的成年男性與高齡者藥物 動力學試驗結果,比較10名健康的老年男性 (67~80 歲) 及10名健康成年男性 (22~29歲) 於餐食後單次口 服投予666毫克之Acamprosate calcium (等同於建 議之一日三次給藥中·每次給藥的建議劑量)的藥物動力學參數·健康老人血漿中之Acamprosate濃度較高,其Cmax和AUC分別增加了約2倍及2.3倍。 **兒童病人**:尚未評估兒童使用acamprosate calcium

腎功能不全病人:中度或重度腎功能不全病人,在單 次服用2 x 333毫克acamprosate calcium藥錠後的 血漿濃度高峰值,各約為健康受試者的2倍和4倍。 同樣地,排除半衰期亦各約為健康受試者的1.8倍和 2.6倍·顯示肌酸酐清除速率與acamprosate之總擬 似血漿清除率、腎臟清除率和血漿半衰期間,存有線

性關係。中度腎功能不全病人(肌酸酐清除速率為每 表二日本試驗藥品使用期間的完全戒酒率 分鐘30至50毫升)之建議劑量為每日三次,每次服 用1 x 333毫克acamprosate calcium藥錠[請參閱特 殊族群的用藥方法 (8.6)]。

禁止將acamprosate calcium藥錠使用於重度腎功能 不全病人(肌酸酐清除速率為每分鐘≤30毫升)[請參 閱劑量及給藥方式(2.1)、禁忌症(4.2)、警語及注意事 項 (5.1)與特殊族群的用藥方法(8.6)]。

肝功能不全病人:Acamprosate不會經由肝臟代謝,輕度至中度肝功能不全(Child-Pugh氏分類法 之A和B級)亦不會改變acamprosate calcium的藥物動力學,因此,此類病人無須調整劑量。

酒精依賴病人:一項針對每日服用2 x 333毫克 acamprosate calcium藥錠三次之跨試驗比較發現, 酒精依賴病人和健康受試者的藥物動力學相似。

Acamprosate對細胞色素CYP1A2及3A4 系統不具誘導潛力,且體外抑制研究亦顯 示,acamprosate不會抑制藉由細胞色素CYP1A2 、2C9、2C19、2D6、2E1或3A4的體內代謝。 同時攝取alcohol、disulfiram或diazepam, 並不會影響acamprosate calcium藥錠的藥物動力學。同樣地,同時攝取acamprosate calcium藥錠後·ethanol、diazepam和 nordiazepam、imipramine和desipramine、naltrexone和6-beta naltrexol的藥物動力學亦不會 受影響。但是,同時攝取acamprosate calcium藥錠 與naltrexone,會導致acamprosate的Cmax增加33% · AUC增加25%。此類病人無須調整劑量。

13.1 致癌性、致突變性、生育力受損 (依據文獻資 料)

利用Sprague-Dawley (SD)大鼠及CD-1小鼠執行 的2年期研究中·分別透過膳食攝取每日每公斤劑 量最高達400毫克及3600毫克 [以AUC計算,達人 體每日建議最大(MRHD)口服劑量之3倍及25倍]的 Acamprosate calcium均未顯示會增加腫瘤發生率。 目前針對Acamprosate calcium進行的所有基因毒性研究結果皆為陰性。在一項體外細菌回復突變試驗(Ames分析)或一項利用中國倉鼠肺細胞V79進 行的 體外哺乳動物細胞基因突變測試中,均未顯示 Acamprosate calcium具有基因毒性。在一項以人類 淋巴細胞進行之體外染色體畸變分析中·未觀察到染 色體斷裂性·亦未在另一項體內小鼠微核檢測中偵測 出染色體受損的情形。

Acamprosate calcium對於在交配前服藥70天的 雄性大鼠,以及於交配前14天開始,並持續於交配 期、懷孕期和哺乳期服藥之雌性大鼠的生殖力均無 影響,兩者劑量最高達每日每公斤1000毫克(以 每平方公尺之毫克數計算·大約為4倍的MRHD口 服劑量)。在小鼠研究中、母鼠於交配前60天口服 Acamprosate calcium,並於懷孕期間持續服藥,在 劑量最高達每日每公斤2400毫克時(以每平方公尺 之毫克數計算,大約為5倍的MRHD口服劑量),對 於母鼠的生育力,未產生影響。

臨床研究 (依據文獻資料)

在三項支持Acamprosate calcium維持戒酒之功 效的臨床試驗中,總計有998位病人隨機分配至 Acamprosate calcium組或安慰劑組,且合併社會 心理治療。各項試驗皆為雙盲、安慰劑對照試驗, 受試者為近期已經歷戒酒解毒治療(detoxification) ·並於隨機分配日之前5天至1個月內已達成完全 戒酒狀態的酒精依賴病人·試驗期間介於90天至 360天。由於在治療期間評估認定持續完全戒酒的 受試者比例(total abstinence rate)較高,因此證 實Acamprosate calcium (建議劑量1998毫克/天) 維持戒酒的療效優於安慰劑。其中一項為期90天之 臨床試驗顯示,較低劑量之Acamprosate calcium (1332毫克/天)維持戒酒的療效亦優於安慰劑;然 而在另一項為期一年之臨床試驗中・較低劑量之 Acamprosate calcium (1332毫克/天) 維持戒酒之療 效未顯著優於安慰劑。

在一項第三期、安慰劑對照、雙盲、日本臨床試驗 中,總計納入327例具有戒酒意願的酒精依賴病人, 每天三次餐後口服666毫克Acamprosate calcium (每日1998毫克Acamprosate calcium) 或安慰劑· 治療並追蹤24週·併用社會心理治療。試驗結果顯 示·Acamprosate calcium組在給藥期間的完全戒 酒率為42.7% (77/163例)·高於使用安慰劑病人的 完全戒酒率36.0% (59/164例)·顯示Acamprosate calcium在治療期間維持戒酒的療效優於安慰劑。

給藥組別	完全戒酒率	完全戒酒率之 差異 (95%信賴區間)	X²檢定		
Acamprosate calcium組 (1998毫 克/克)	42.7% (77/163例)	11.3% (0.6~21.9)	P=0.0388		
安慰劑組	36.0% (59/164例)				

第四項臨床試驗是評估Acamprosate calcium對於酒 精依賴病人之功效,受試者包含合併多種物質濫用史 之病人・以及未經歷戒酒解毒治療且於試驗基期時尚 未完全戒酒的病人。此項試驗未證實Acamprosate calcium的療效優於安慰劑。

16 供應形式/儲存與處理

333毫克戒酒妥腸溶錠為白色至米白色的圓形雙凸 狀,單面壓印有「435」字樣。 180錠高密度聚乙烯(HDPE)不透明瓶裝 儲存與處理 請儲存於25°C的溫度下。

17 病人諮詢資訊

17.1 病人適用資訊

建議醫師與經開立戒酒妥腸溶錠之病人討論下列問

腎功能不全

中度腎功能不全病人應服用較低劑量。禁止將戒酒妥 陽溶錠使用於重度腎功能不全病人(肌酸酐清除速率 為每分鐘≤30毫升) [請參閱劑量及給藥方式(2.1) 禁忌症(4.2)、警語及注意事項 (5.1)與特殊族群的用 藥方法(8.6)]。

接受戒酒妥腸溶錠治療之病人的家屬和照護者,應 注意觀察病人是否出現憂鬱症狀或自殺傾向,若出 現此類症狀・應通知醫療人員[請參閱警語及注意事 項(5.2)]。

酒精戒斷症候群

服用戒酒妥陽溶錠無法消除或減少戒斷症狀[請參閱 警語及注意事項(5.3)]。

- 若病人在治療期間懷孕或意圖懷孕,請指示病人告 知醫師,請告知具生育能力之女性於戒酒妥腸溶錠 治療期間及服用最後一劑之後一周內,應避免懷
- 不建議在戒酒妥腸溶錠治療期間哺乳。

- 請指示病人在酒癮復發時,應告知醫師,並可依據 指示繼續接受戒酒妥腸溶錠治療,醫師將為您評估 持續使用戒酒妥陽溶錠之利益風險及後續治療計
- 請告知病人,經研究顯示,戒酒妥陽溶錠僅有在合 併社會心理治療計畫中使用,才有助於維持戒酒。

Lotus

製造廠: Glenmark Pharmaceuticals Limited 製造廠廠址: Plot No. S-7, Colvale Industrial Estate, Colvale, Bardez, Goa-403513, India 藥商: 美時化學製藥股份有限公司 地址: 台北市信義區松仁路277號17樓

ARTDB020929P www.alvogen.com