

# 戒酒妥333毫克腸溶錠

## ALGLUTOL 333 mg Delayed-Release Tablets

衛部藥輸字第028115號



### 1 適應症

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，應與社會心理治療併用。

#### 1.1 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慰劑。
- 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的戒酒效益尚未確立。
- 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性。

### 2 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)]。雖然戒酒妥腸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性。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)]。

### 3 劑型與劑量強度

戒酒妥333毫克腸溶錠為白色至米白色的圓形雙凸狀腸溶錠，單面壓印有「435」字樣。

### 4 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)、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病人，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中，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癮復發的情況下發生，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症狀。

### 6 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)與不良反應(6.2)]。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、憂鬱症及焦慮等。

#### 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/慣用語	發生反應的病人數(%)			
	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 <sup>1</sup>	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 <sup>1</sup>	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%)
<b>消化系統不良事件</b>	<b>85 (21%)</b>	<b>440 (29%)</b>	<b>574 (28%)</b>	<b>344 (20%)</b>
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%)
<b>神經系統不良事件</b>	<b>150 (38%)</b>	<b>417 (27%)</b>	<b>598 (30%)</b>	<b>500 (29%)</b>
焦慮 <sup>2</sup>	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%)
<b>皮膚及附屬器官不良事件</b>	<b>26 (7%)</b>	<b>150 (10%)</b>	<b>187 (9%)</b>	<b>169 (10%)</b>
瘙癢	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。

<sup>†</sup> 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。

<sup>‡</sup> 包含標示為「骨折」之事件。

<sup>§</sup> 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)。

#### 併用治療

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(包含苯二氮平類[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其他反應

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。上述事件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、心悸過速、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、腸繫膜動脈閉塞、心病、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、甲狀腺功能低下症。

**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、血清草酸轉胺基酵素(SGOT)升高、血清麩氨酸轉胺基酵素(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：小腿痠痛，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、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、肺栓塞。

**皮膚及附屬器官** - 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。

**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、視視、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、射精功能異常、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件。

### 7 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或雙硫脲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)]。

### 8 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療期間及服用最後一劑之後一週內，應避免懷孕。**致畸胎作用**：研究顯示，投予大鼠大約相當於人體劑量(以每平方公尺之毫克數計算)的Acamprosate calcium，以及將大約相當於人體劑量3倍(以每平方公尺之毫克數計算)之劑量投予兔子時，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[以每平方公尺之毫克數計算，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

