

安達通錠 25 毫克

Aldactone Tablets 25mg

衛署藥輸字第022610號
本藥須由醫師處方使用

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

Spironolactone 25 毫克

1.2 賦形劑

Calcium sulphate dihydrate, corn starch, polyvidone, peppermint felcofix, magnesium stearate, hypromellose 5 CPS, hypromellose 15 CPS, polyethylene glycol 400 and yellow opaspray.

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

圓形、淡黃色膜衣錠，薄荷氣味。

2. 適應症

利尿、高血壓、原發性醛類脂醇過多症

3. 用法及用量

3.1 用法用量

原發性高血壓: 一般劑量 – 每天 50 至 100 mg，一次服用或分數次服用，對於嚴重之個案可以二週為間隔逐漸增加劑量至每天 200 mg。

治療必需持續二週，因為適當的反應在二週以前不會發生。劑量應繼續依照病人的反應調整。

安達通可能加強利尿作用或其他高血壓藥物，服藥加入安達通時它們的劑量應該先減少 50% 的量，然後依需要調整之。

4. 禁忌

Spironolactone 禁用於下列病人：

- 急性腎功能不全、腎功能明顯降低、無尿症
- 愛迪生氏症
- 高血鉀症
- 對 spironolactone 過敏的病人
- 與 eplerenone 併用。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

將 spironolactone 和其它保鉀利尿劑、血管收縮素轉換酶 (ACE) 抑制劑、非類固醇消炎止痛藥、血管收縮素 II 拮抗劑、醛固酮 (aldosterone) 阻斷劑、肝素、低分子量肝素、或其他已知會造成高血鉀的藥物或狀況、鉀補充劑、高鉀飲食、或含鉀代鹽合併使用，可能會導致嚴重的高血鉀症。

建議定期檢測血清電解質，因為可能會發生高血鉀症、低血鈉症及血中尿素氮 (BUN) 短暫升高的現象，特別是老年病人及（或）原先就有腎功能或肝功能不良之問題的病人。

曾有某些病人發生嗜睡及暈眩反應的報告。建議在初始治療的療效反應確定之前應小心駕駛或操作機械。

曾有某些患有失代償性肝硬化的病人發生可逆性高血氯代謝性酸中毒（通常都伴有高血鉀症）的報告，甚至在腎功能正常的情況下也會發生。

嚴重心臟衰竭病人的高血鉀症

高血鉀症可能會致命。對接受 spironolactone 治療的嚴重心臟衰竭病人，監測及控制血鉀乃是極為重要的一環。應避免使用其它的保鉀利尿劑。血鉀 >3.5 mEq/L 的病人應避免使用口服鉀補充劑。血鉀與肌酸酐的建議監測時間為於開始使用 spironolactone 或增加劑量的一週之後監測一次，並於最初 3 個月每月監測一次，然後連續 1 年每季監測一次，之後則每 6 個月監測一次。若血鉀 >5 mEq/L 或血清肌酸酐 >4 mg/dL，即應停止或中斷治療。

5.3 操作機械能力

參見 5.1 警語/注意事項。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

目前並無任何針對孕婦所進行的研究。只有在潛在效益超越胎兒可能面臨之風險的情況下，才可於懷孕期間使用 spironolactone。

數據

動物資料

Spironolactone 對小鼠並不具致畸作用。在投予 spironolactone 的兔子中有受孕率降低、胚胎吸收率升高及活產數較少的現象。在投予高劑量的大鼠中並未發現任何

胚胎毒性作用，但曾有公鼠發生低泌乳激素血症及腹側前列腺和精囊重量減輕之現象，以及母鼠發生促黃體激素分泌量及卵巢和子宮重量增加之現象的報告，這些現象都相當有限，且與劑量相關。在另一項針對大鼠所進行的研究中，曾有雄性胎兒外生殖器雌性化的報告。

6.2 哺乳

Spironolactone 的主要（且具活性）代謝產物 canrenone 會出現於人類的乳汁中。由於許多藥物都會分泌進入人類的乳汁，且目前仍不清楚其對餵哺母乳之嬰兒造成不良影響的可能性，因此應考慮此藥物對母親的重要性，然後決定是否要停止餵哺母乳或是停用此藥物。

7. 交互作用

Spironolactone 與已知會造成高血鉀的藥物併用可能會引起嚴重高血鉀症。

Spironolactone 與其它的利尿劑及抗高血壓藥物併用可能會產生加成作用。在治療療程中加入 spironolactone 時，可能必須降低此類藥物的劑量。

Spironolactone 會降低血管對正腎上腺素的反應性。對正在使用 spironolactone 治療的病人進行麻醉時應謹慎從事。

Spironolactone 已證實會延長 digoxin 的半衰期。

非類固醇消炎止痛藥如 aspirin、indomethacin 及 mefenamic acid，由於會抑制腎臟內合成前列腺素，因此可能會減弱排鈉利尿作用，並已證實會減弱 spironolactone 的利尿作用。

Spironolactone 會增強 antipyrine 的代謝作用。

Spironolactone 會干擾血中 digoxin 濃度的分析結果。

在將 spironolactone 與 ammonium chloride 或 cholestyramine 合併投予的病人中曾有發生高血鉀代謝性酸中毒的報告。

將 spironolactone 與 carbenoxolone 併用可能會使兩種藥物的療效都出現降低的現象。

Spironolactone 與雄激素受體結合，可能會增加接受 abiraterone 治療的前列腺癌病人的前列腺特異性抗原 (PSA) 水平。

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

曾有報告指出下列不良事件和使用 **spironolactone** 治療有關：

系統器官分類	不良反應
良性、惡性及未分類的腫瘤 (包括囊腫與息肉)	良性乳房腫瘤 (男性)
血液與淋巴系統疾患	顆粒性白血球減少症、白血球減少症、血小板減少症
代謝與營養疾患	高血鉀症、電解質不平衡
精神疾患	意識混淆、性慾疾病
神經系統疾患	暈眩
胃腸道疾患	噁心、胃腸道疾病
肝膽疾患	肝功能異常
皮膚與皮下組織疾患	搔癢、皮疹、蕁麻疹、毒性表皮壞死溶解 (TEN)、史帝芬 - 強生徵候群 (SJS)、藥物疹合併嗜伊紅性白血球症及全身症狀 (DRESS)、禿髮、多毛症
肌肉骨骼與結締組織疾患	肌肉痙攣
腎臟與泌尿系統疾患	急性腎損傷
生殖系統及乳房疾患	男性女乳症、乳房疼痛 (男性)、月經失調、乳房疼痛 (女性)
全身性疾患與投藥部位症狀	不適

9. 過量

急性過量的表現可能包括噁心、嘔吐、困倦、精神混淆、斑丘疹或紅斑疹、或腹瀉。病人可能會發生電解質失衡及脫水的現象。目前並無特定的解毒劑。應停用 **spironolactone**，並限制鉀的攝取量 (包括飲食來源的鉀)。

10. 藥理特性

10.1 作用機轉

Spironolactone 為醛固酮的專一性藥理拮抗劑，其作用方式主要為競爭性地與遠端彎曲腎小管之醛固酮依賴性鈉鉀交換位置上的接受體結合。**Spironolactone** 會促使鈉和水的排除量增加，而鉀則會保留下來。透過此機制，**spironolactone** 可做為一種利尿劑，亦可做為一種抗高血壓藥物。本品可單獨使用或與其它作用於較近端之腎小管的利尿劑併用。

10.2 藥效藥理特性

Aldosterone 拮抗劑活性：原發性與續發性高醛固酮症病人會出現礦物皮質激素 (醛固酮) 濃度升高的現象。常會併發續發性醛固酮症的水腫性疾病包括充血性心臟衰竭、肝硬化、以及腎病症候群。透過和醛固酮競爭接受體位置的作用，**spironolactone** 可有效地治療這些疾病的水腫與腹水症狀。**Spironolactone** 可對抗有效利尿治療造成體液耗減並伴隨鈉流失之後所引起的續發性醛固酮症。

Spirolactone 可有效降低原發性高醛固酮症病人的收縮壓及舒張壓。儘管良性原發性高血壓病人的醛固酮分泌量可能仍在正常範圍之內，本品亦可有效治療大多數的原發性高血壓。

目前尚無任何證據顯示 **spironolactone** 會升高血清尿酸濃度、加重痛風、或是改變碳水化合物的代謝作用。

嚴重心臟衰竭

隨機醛固酮評估研究 (RALES) 是一項針對 1663 位心臟射出分率 $\leq 35\%$ 、在 6 個月內有紐約心臟協會 (NYHA) 第 IV 級心臟衰竭病史、且在隨機分組時患有第 III-IV 級心臟衰竭之病人所進行的多國、雙盲研究。所有病人都必須使用一種亨利氏環利尿劑，並於可耐受的情況下加上一種 ACE 抑制劑。基準期血清肌酸酐濃度 >2.5 mg/dL 或最近的升高幅度達 25% 或基準期血鉀濃度 >5.0 mEq/L 的病人都排除於研究之外。病人以 1:1 的比例分成兩組，一組每天一次口服 **spironolactone** 25 毫克，另一組服用相對應的安慰劑。對可耐受每天一次 25 毫克之劑量的病人，可視臨床需要將其劑量提高至每天一次 50 毫克。對無法耐受每天一次 25 毫克之劑量的病人，則將其劑量降為間隔一天 25 毫克。RALES 研究的主要終點評估指標為發生全因死亡的時間。RALES 研究在平均追蹤 24 個月之後即提早終止，因為在依計劃所進行的中間分析中發現有明顯的死亡相關效益。和安慰劑相比較，**spironolactone** 可使死亡風險降低 30% ($p < 0.001$ ；95% 信賴區間為 18% - 40%)。與安慰劑相比較，**spironolactone** 可使發生心臟病死亡，主要為猝死及心臟衰竭惡化死亡的風險降低 31% ($p < 0.001$ ；95% 信賴區間為 18% - 42%)。

Spirolactone 亦可使因心臟病（定義為出現惡化現象的心臟衰竭、心絞痛、心室性心律不整或心肌梗塞）而住院治療的風險降低 30% ($p < 0.001$ ；95% 信賴區間為 18% - 41%)。NYHA 分級方面的變化也是以 **spironolactone** 較為有利：在 **spironolactone** 組中，研究結束時有 41% 之病人的 NYHA 分級獲得改善，有 38% 出現惡化的現象，在安慰劑組中則有 38% 獲得改善，並有 48% 出現惡化的現象 ($p < 0.001$)。

10.3 臨床前安全性資料

致癌性、致突變性、生育力損害

針對大鼠所進行的飲食投藥研究顯示，口服投予的 **spironolactone** 具有致腫瘤性，其增生作用主要表現於內分泌器官及肝臟。在一項使用約 50、150 及 500 毫克/公斤/日之劑量所進行的 18 個月研究中，甲狀腺及睪丸出現良性腺瘤的情形有統計學上明顯增加的現象，此外，公鼠中也有具劑量相關性的肝臟增生變化（包括肝細胞肥大性結節與增生性結節）增加的現象。在針對大鼠投予約 10、30、100 及 150 毫克/公斤/日之 **spironolactone** 的 24 個月研究中，增生作用的範圍包括公鼠的肝細胞腺瘤與睪丸間質細胞瘤明顯增加，以及兩種性別的甲狀腺濾泡細胞腺瘤與甲狀腺濾泡細胞癌明顯增加。雌鼠中也有統計學上明顯的良性子宮內膜基質息肉增加的現象。

在大鼠的研究中發現，連續一年每日餵食 **potassium canrenoate**（一種化學結構和 **spironolactone** 類似的化合物，且其主要代謝物 **canrenone** 也是 **spironolactone** 在人體中的主要代謝產物之一）會引發具劑量相關性（30 毫克/公斤/日以上）的骨髓細胞

性白血病。針對大鼠所進行的兩年研究顯示，口服投予 potassium canrenoate 會引發骨髓細胞性白血病以及肝臟、甲狀腺、睪丸及乳房等方面的腫瘤。

在使用細菌或酵母菌所進行的試驗中，spironolactone 與 potassium canrenoate 皆未產生致突變作用。體外哺乳動物試驗顯示，在沒有代謝活化作用的情況下，spironolactone 與 potassium canrenoate 都不具致突變性。在有代謝活化作用的情況下，spironolactone 在某些體外哺乳動物致突變性試驗的報告中係呈陰性反應，在某些體外哺乳動物試驗中則不確定是否具有致突變性（但略呈陽性反應）。在有代謝活化作用的情況下，potassium canrenoate 在某些體外哺乳動物試驗中的致突變性試驗結果係呈陽性反應，在某些試驗中為不確定，另有一些試驗的結果則是呈陰性反應。

一項對母鼠經飲食投予 15 及 50 毫克 spironolactone /公斤/日的三胎次生殖研究顯示，交配及生殖的能力並未受到任何影響，但死產率在 50 毫克/公斤/日的劑量下有小幅升高的現象。對母鼠注射投藥（連續 7 天每天腹腔內注射 100 毫克/公斤）的結果發現，spironolactone 在施藥期間會延長動情而延長發情週期，並在為期兩週的施藥後觀察期間促使持續的動情。一般認為，這些影響和卵巢濾泡生長遲滯及循環雌激素含量降低有關，而這些現象則會減弱交配、生殖及繁殖的能力。在使母鼠與未施藥之公鼠合籠共處的兩週期間，對母鼠以腹腔內注射的方式投予 spironolactone（100 毫克/公斤/日）之後發現，交配後懷孕的鼠隻有減少的現象（排卵受到抑制的結果），懷孕後的著床胚胎數也有減少的現象（著床受到抑制的結果），此外，在 200 毫克/公斤的劑量下，交配的潛伏期也有延長的現象。

11. 藥物動力學特性

Spironolactone 在體內會快速而廣泛的代謝。其主要代謝物為含硫產物，且一般認為，此類代謝產物與 spironolactone 即為本品產生治療作用的主要成分。下列藥物動力學數據乃是對 12 名健康志願者連續 15 天每天投予 100 毫克 spironolactone 之後所獲得的數據。在第 15 天時，受試者係於進食低脂早餐後立即服用 spironolactone，然後接受抽血檢查。

	蓄積係數： AUC (0 - 24 小時， 第 15 天) / AUC (0 - 24 小時，第 1 天)	平均 尖峰血清濃度	達穩定狀態後的 平均半衰期 (SD)
7- α -(thiomethyl) spironolactone	1.25	391 ng/mL 第 3.2 小時	13.8 小時 (6.4) (終端半衰期)
6- β -hydroxy-7- α - (thiomethyl) spironolactone	1.50	125 ng/mL 第 5.1 小時	15.0 小時 (4.0) (終端半衰期)
Canrenone	1.41	181 ng/mL 第 4.3 小時	16.5 小時 (6.3) (終端半衰期)
Spironolactone	1.30	80 ng/mL 第 2.6 小時	近 1.4 小時 (0.5) (β -半衰期)

目前並不確知 spironolactone 之代謝產物在人體內的藥理學活性。不過，在切除腎上腺的大鼠中，canrenone (C)、7- α -(thiomethyl) spiro lactone (TMS) 及 6- β -hydroxy-7- α -(thiomethyl) spiro lactone (HTMS) 等代謝產物相較於 spironolactone 的抗礦物皮質激素活性分別為 1.10、1.28 與 0.32。與 spironolactone 相比較，這些代謝產物與大鼠腎臟切片上之醛固酮接受體的結合親和力分別為 0.19、0.86與 0.06。

在人體內，和 spironolactone 相比較，TMS 與 7- α -thiospiro lactone 使合成礦物皮質激素 (fludrocortisones) 對尿液電解質組成之影響發生逆轉的效力分別為 0.33 與 0.26。不過，由於並未測定這些類固醇產物的血清濃度，因此不能排除其體內活性會因吸收不完全及/或首渡代謝效應而降低的可能性。

Spironolactone 及其代謝產物的血漿蛋白結合率為 90% 以上。這些代謝產物主要都是經由尿液排泄，其次則是經由膽汁排泄。

有一項針對 9 名未使用其它藥物之健康志願者所進行的單次投藥研究曾評估食物對 spironolactone 之吸收的影響。結果顯示，食物會使未代謝之 spironolactone 的生體可用率提高近 100%。目前此項發現的臨床重要性未知。

12. 臨床試驗資料

目前尚無資訊。

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

4-1000 粒；盒裝，瓶裝。

13.2 效期

請詳見外盒包裝。

13.3 儲存條件

請儲存於 30°C 以下。

15. 其他

版本: CDS 20220309-3

製造廠: PIRAMAL HEALTHCARE UK LIMITED

廠 址: Whalton Road, Morpeth, Northumberland, NE61 3YA, England

藥 商: 輝瑞大藥廠股份有限公司

地 址: 台北市信義區松仁路 100 號 42、43 樓