

Sevelamer hydrochloride與Calcium acetate於腹膜透析之平行試驗：143名具高血磷(血磷 $>5.5\text{ mg/dL}$)之腹膜透析患者，經過二周之磷結合劑清洗後隨機分配服用 sevelamer hydrochloride 800mg錠劑(N=97)或calcium acetate(N=46)。

以sevelamer hydrochloride治療12週對降血磷的效果沒有比calcium acetate差。兩組皆能達到統計學上有意義($P<0.001$)的降磷效果：sevelamer hydrochloride組自基礎值 7.84 mg/dL 降低 1.61 mg/dL ，Calcium acetate組自 7.29 mg/dL 降低 1.81 mg/dL 。

治療結束時，每日平均使用5.9g的sevelamer hydrochloride (0.8g到14.3g之間)及4.3g的calcium acetate (1.7g到9.0g之間) 在鈣劑治療期間，18%的病患發生高血鈣(白蛋白校正過後的血鈣濃度值 $\geq 11.0\text{ mg/dL}$)。而sevelamer hydrochloride組只有2% ($p=0.001$)。於sevelamer hydrochloride組觀察到統計學上有意義的總膽固醇、LDL、及non-HDL膽固醇數值相較於基礎值降低，而在鈣劑組並沒有觀察到變化。

【禁忌症】

Sevelamer hydrochloride禁忌使用於低血磷或大腸阻塞的患者。以及對sevelamer hydrochloride或該藥中任一成分過敏的患者。

【警語與注意事項】(依文獻記載)

胃腸異常之患者：對於有吞嚥困難，吞嚥異常，嚴重胃腸蠕動異常，或較大的腸胃道手術等之患者，使用sevelamer hydrochloride的安全性與有效性尚未確立。因此，患有這些胃腸疾病的患者使用sevelamer hydrochloride時應小心。

血清化學：sevelamer hydrochloride不含鈣或鹼補充劑；所以應監測血中鈣、重碳酸及氯的濃度。

脂溶性維生素：以人類使用推薦劑量之6-10倍的sevelamer hydrochloride給予老鼠及狗的前臨床試驗中發現，維生素D、E、K及葉酸的濃度降低。在臨床試驗中，沒有證據顯示會使血中維生素含量降低，除了一個為期一年的臨床實驗中，接受sevelamer hydrochloride治療被認為與 $25\text{-hydroxyvitamin D}$ 值降低有關(正常值為 10 至 55 ng/mL)，從 $39 \pm 22\text{ ng/mL}$ 降至 $34 \pm 22\text{ ng/mL}$ ($p < 0.01$)。Sevelamer hydrochloride的臨床試驗中，大部份(75%)的患者有補充維生素，這對透析患者是很典型的。

【患者須知】(依文獻記載)

醫師應告知患者與三餐併服sevelamer hydrochloride及所開立處方之食物。若同時使用其他藥品時，應與sevelamer hydrochloride隔開服用。因sevelamer hydrochloride的成份於水中會膨脹，其錠劑應全部、完整的吞服，服用前不應磨碎、咀嚼成碎片或剝開藥品。

【藥物交互作用】(依文獻記載)

Sevelamer hydrochloride曾與ciprofloxacin, digoxin, warfarin, enalapril, metoprolol, 及iron於人體中作藥物交互作用的研究。

Ciprofloxacin：15名健康受試者服用7顆sevelamer hydrochloride膠囊(約 2.7 g)的單一劑量約降低Ciprofloxacin 50%之生體可用率。

Digoxin：19名健康受試者服用6顆sevelamer hydrochloride膠囊，每天三次與三餐併服，持續2天，sevelamer hydrochloride沒有改變digoxin單一劑量的藥物動力學。

Warfarin：14名健康受試者服用6顆sevelamer hydrochloride，每天三次與三餐併服，持續2天，sevelamer hydrochloride沒有改變warfarin單一劑量的藥物動力學。

Enalapril：28名健康受試者服用6顆sevelamer hydrochloride膠囊的單一劑量，並無改變enalapril單一劑量的藥物動力學。

Metoprolol：31名健康受試者服用6顆sevelamer hydrochloride膠囊的單一劑量，並無改變metoprolol單一劑量的藥物動力學。

Iron：23名健康受試者服用7顆sevelamer hydrochloride膠囊的單一劑量，並無改變ferrous sulfate錠(約 200 mg Iron)單一口服劑量的吸收。

其他併用藥物：服用其他口服藥品，若其生體可用率降低，會使安全性及有效性造成臨床上明顯的影響，該藥品應於服用sevelamer hydrochloride一小時前或三小時後服用，或者是醫師考慮監測該藥血中濃度。於臨床試驗中已排除服用抗心律不整及抗癲癇藥物之患者。如需開立sevelamer hydrochloride給服用這類藥品的患者時應特別小心。

【非臨床毒理學】(依文獻記載)

致毒性、基因突變性、生殖力傷害：以小鼠及大鼠進行標準的生命週期致癌試驗。每日給予大白鼠sevelamer hydrochloride 0.3, 1, 1.3g/kg/day，當雄性大白鼠(3 g/kg/day)接受以身體表面積計算相當於人類最大劑量 13 g 的兩倍時，會增加膀胱移行細胞乳頭瘤(transitional cell papilloma)的發生率。每日給予小白鼠sevelamer hydrochloride 0.8, 3, 9 g/kg/day，當小白鼠接受以身體表面積計算相當於人類最大劑量 13 g 的三倍時，並未觀察到致癌發生率。於一體外哺乳動物細胞遺傳學代謝活化試驗中，sevelamer hydrochloride會對結構染色體畸變的增加數目達統計上的意義，sevelamer hydrochloride於Ames細菌突變試驗上無致突變性。

評估生殖能力損害的指標中，交配前14天及懷孕期間給予雌性大白鼠劑量 $0.5, 1.5, 4.5\text{ g/kg/day}$ 。交配前28天，雄性大白鼠亦給予相同劑量。當雄性或雌性的老鼠都給予以身體表面積計算相當於人類最大劑量 13 g 的三倍時，sevelamer hydrochloride均不損害老鼠的生殖功能。

【特殊群組之使用】(依文獻記載)

懷孕：懷孕分類C

懷孕的大鼠在器官形成期，給予 $0.5, 1.5, \text{ 及} 4.5\text{ g/kg/day}$ 的劑量(以身體表面積計算小於人類的最大劑量 13 g)，在中、高劑量組發生胎兒骨化(ossification)減少或不規則，可能是由於脂溶性維生素D的吸收減少所致。懷孕的兔子在器官形成期，給予口服 $100, 500, 1000\text{ mg/kg/day}$ 的劑量，在達到以身體表面積計算相當於人類最大劑量 13 g 的兩倍時，會增加早期骨質耗損，故懷孕期間維生素及其他營養素的需求要增加。但尚未研究懷孕婦女使用sevelamer hydrochloride對維生素及其他營養素吸收的影響。

分娩

於動物實驗中並未發現與sevelamer hydrochloride相關的作用會影響分娩。sevelamer hydrochloride對人類的分娩過程是否有影響尚屬未知。

老年人使用：沒有證據認為需要特別注意老年人服用sevelamer hydrochloride。

孩童使用：孩童使用sevelamer hydrochloride的安全性及有效性尚未確立。

【藥物濫用與依賴性】(依文獻記載)

sevelamer hydrochloride之使用與成癮性並無合理的機制，因此藥物濫用的可能性相當低。

【不良反應】(依文獻記載)

臨床試驗經驗

以安慰劑為控制組，為期二週的研究，sevelamer hydrochloride組(N=24)不良反應的報告與安慰劑者(N=12)類似。於一項為期各6週的交叉試驗，sevelamer hydrochloride組(N=82)的不良反應報告與醋酸鈣組(N=82)類似，其中包括頭痛、感染、疼痛、高血壓、低血壓、血栓、腹瀉、消化不良、嘔吐、及咳嗽增加。52週的平行試驗中，sevelamer hydrochloride組(N=99)的不良反應報告與磷酸鈣及醋酸鈣對照組(N=101)類似。

表六 為期52週，接受sevelamer hydrochloride與鈣化合物的平行試驗期間發生 $\geq 10\%$ 的不良反應事件

不良事件	Sevelamer hydrochloride (N=99)	鈣化合物 (N=101)
	病患 (%)	病患 (%)
腸胃道不適		
嘔吐	22.2	21.8
噁心	20.2	19.8
腹瀉	19.2	22.8
消化不良	16.2	6.9
便秘	8.1	11.9
感染		
鼻咽炎	14.1	7.9
支氣管炎	11.1	12.9
上呼吸道發炎	5.1	10.9
骨骼肌、結締組織或股不適		
四肢疼痛	13.1	14.9
關節痛	12.1	17.8
背痛	4.0	17.8
皮膚不適		
搔癢	13.1	9.9
呼吸、胸腔及縱隔膜不適		
呼吸困難	10.1	16.8
咳嗽	7.1	12.9
血管疾病		
高血壓	10.1	5.9
神經系統不適		
頭痛	9.1	15.8
一般及投與部位之不適		
植入物產生併發症	6.1	10.9
發燒	5.1	10.9

一項平行設計試驗中，胃腸不良反應為服用sevelamer hydrochloride組退出試驗之主要原因。於一項長期、開放性延長試驗，可能與sevelamer hydrochloride有關，但與劑量無關的不良反應，包括噁心(7%)、便秘(2%)、腹瀉(4%)、腹脹(4%)，及消化不良(5%)。

使用sevelamer hydrochloride於腹膜透析患者執行平行試驗中所觀察到的不良反應與血液透析患者所觀察到的不良反應類似。可能與sevelamer hydrochloride有關之不良反應包括消化不良(12.4%)、腹瀉(5.2%)、噁心(5.2%)、便秘(4.1%)、搔癢(4.1%)、腹部腫脹(3.1%)、嘔吐(3.1%)、疲倦(3.1%)、厭食(3.1%)及關節炎(3.1%)。

上市後之使用經驗

以下為sevelamer hydrochloride核准上市後的使用期間被確認的不良反應。由於該不良反應是由不確定的人口數主動呈報，因此通常難以計算他們的發生率或確立該病因與用藥的關聯性。

於上市後經驗中：下列不良反應曾經發生於服用sevelamer hydrochloride的病患，雖然其直接關係尚未確立：搔癢、紅疹及腹部疼痛。

【過量】(依文獻記載)

目前尚無患者服用sevelamer hydrochloride過量的報告。對於血液透析患者，曾給予每日平均劑量至 13 g 。正常健康志願者服用sevelamer hydrochloride劑量達每日 14 g ，持續8天能無不良反應。由於sevelamer hydrochloride不被吸收，因此全身性中毒的危險性低。

【包裝】

2-1000錠HDPE塑膠瓶裝

【儲存】

請存放在 25°C 以下，請置於小孩伸手不及之處。

避免高溫與溼氣

請勿超過有效期限後使用。

PIC/S GMP範圍

製造商：美時化學製藥股份有限公司

南投縣南投市新興里成功一路3號

2013121

