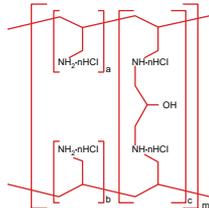


磷能解錠® 400公絲
磷能解錠® 800公絲
RENAGEL® Tablets 400mg
RENAGEL® Tablets 800mg

Sevelamer Hydrochloride製劑 WF400V05

【說明】

Renagel錠劑之主成份sevelamer hydrochloride為一種聚分子磷酸吸附之口服製劑。sevelamer hydrochloride是poly(allylamine hydrochloride)以epichlorohydrin作交叉結合之聚合物，其中40%之胺為質子化。其化學式為poly(allylamine-co-N,N'-diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropane) hydrochloride。Sevelamer hydrochloride具親水性，但不溶於水，其結構式如下：



a,b=一級胺群之數目, a+b=9
c=交叉群之數目 c=1
n=胺質子化之比例 n=0.4
m=聚合網物之數目

結構內所呈現的一級胺群直接由poly(allylamine hydrochloride)所衍生成的。交叉群包括源自poly(allylamine hydrochloride)的2個二級胺與一個epichlorohydrin分子。

	Renagel Tablets 400mg	Renagel Tablets 800mg
主成分	Sevelamer Hydrochloride 400mg	Sevelamer Hydrochloride 800mg
賦形劑	Tablet contains: Silicon dioxide colloidal, Stearic acid Film-coating: HPMC low molecular weight, HPMC high molecular weight, Diacetylated monoglycerides Printing ink: Iron oxide black (E172), HPMC, Propylene glycol	Tablet contains: Silica, colloidal anhydrous, Stearic acid Film-coating: HPMC low molecular weight, HPMC high molecular weight, Diacetylated monoglycerides Printing ink: Iron oxide black (E172), HPMC, Propylene glycol

【適應症】

適用於控制接受透析治療的成年慢性腎病患者的高磷血症。說明：但對於未接受透析的慢性腎臟疾病患者，使用Renagel的有效性與安全性則未知。在接受透析患者中，服用Renagel相較於服用鈣化合物者，可減少高血鈣的發生率。

【用法·用量】(本藥須由醫師處方使用)

未服用磷結合劑的患者：Renagel的推薦起始劑量為800至1,600mg，可根據血磷濃度與餐食同服Renagel 800mg錠劑1至2錠或Renagel 400mg錠劑2至4錠。表一：對於沒有服用磷結合劑的患者，Renagel的建議起始劑量。

血磷濃度	Renagel 800mg	Renagel 400mg
>5.5及<7.5mg/dL	每次一錠 每日3次與三餐併服	每次二錠 每日3次與三餐併服
≥7.5及9.0mg/dL	每次二錠 每日3次與三餐併服	每次三錠 每日3次與三餐併服
≥9.0mg/dL	每次二錠 每日3次與三餐併服	每次四錠 每日3次與三餐併服

自使用醋酸鈣轉換來的患者：

於一項84名作血液透析的慢性腎病患者的研究中發現等量(mg對mg)的Renagel及醋酸鈣，其血磷降低的程度類似。表二為目前使用醋酸鈣的患者，服用Renagel的建議起始劑量。

表二：自醋酸鈣轉換使用Renagel的建議起始劑量

醋酸鈣667mg (每餐之錠劑數)	Renagel 800mg (每餐之錠劑數)	Renagel 400mg (每餐之錠劑數)
一錠	一錠	二錠
二錠	二錠	三錠
三錠	三錠	五錠

所有患者使用Renagel之劑量調整：

劑量應依據每一患者之血磷濃度，以達到血磷值降至5.5mg/dL或更低值為目標來做調整。劑量可以每餐一錠，為期二週為一週，作劑量增加或減少的調整。在一項第三期臨床試驗，設定降低血磷值至5.0mg/dL或更低，每餐需要大約三錠Renagel 800mg。研究中，平均每天最高劑量為Renagel 13克。

表三：劑量調整基準

血磷濃度	Renagel 劑量
>5.5mg/dL	每餐增加一錠，每兩週調整一次
3.5~5.5mg/dL	維持目前的劑量
<3.5mg/dL	每餐減少一錠

如超過瓶身所標示之未效期，請勿服用。

【臨床藥理學】

作用機轉

Renagel含sevelamer hydrochloride，是一種不會被人體吸收的交叉結合之聚合物，不含金屬及鈣。其化學結構有多個胺基藉由一個碳原子與聚合物骨架連結，這些胺基在腸道中會呈質子化，並以離子鍵及氫鍵與磷分子結合。sevelamer HCl可藉由結合消化道中的磷質，以降低其吸收，達到降低血中磷濃度的效果。

商 品 名	磷能解錠®(Renagel® Tablets)	
	400公絲	800公絲
衛署藥輸字號	第023786號	第023787號
類 別	本藥須由醫師處方使用	
貯 存 方 法	25°C貯存，可暫存於15~30°C，避免潮濕	

藥 商：台灣中外製藥股份有限公司 TEL: (02)2658-8800
研發製造：Genzyme Corporation U.S.A.

藥效動力學

比起單獨使用含鈣之磷結合劑，sevelamer hydrochloride會降低高血鈣的發生率。在血液透析病患所進行的研究證實，本藥品在為期一年的追蹤期間，對血磷及血鈣的效果皆可維持。

在體外試驗及體內試驗之動物模式中顯示，sevelamer HCl會與膽酸結合；而以離子交換樹脂與膽酸結合，已經是發展成熟的降低血中膽固醇方式。在sevelamer HCl的臨床試驗中，總膽固醇以及LDL-膽固醇平均值皆下降了15~31%。這些效果在開始服藥兩個星期後即可觀察得到，而且在長期治療過程中可以維持。三酸甘油脂、HDL-膽固醇以及白蛋白則不受影響。

慢性腎病之患者(CKD)會滯留磷並造成高血磷。高血磷會沉澱血鈣而導致異位性鈣化。當血磷及血鈣濃度積值[Ca X P]超過55mg²/dL²時，則造成異位性鈣化的可能性增加。高血磷亦是在腎功能不足時引發發性副甲狀腺機能亢進之原因之一。副甲狀腺激素(PTH)濃度升高是慢性腎衰竭患者之特徵。PTH值升高會導致纖維性骨炎(osteitis fibrosa)(是一種骨病變)。降低血磷即可以降低血中的PTH值。

治療高血磷包括減少磷之攝取，以磷結合劑來抑制小腸中磷的吸收，及以透析法將磷帶離。接受透析治療的慢性腎病患者，與食物併服Renagel會降低血清磷的濃度。由於Renagel不含鋁及其他金屬，故不會造成鋁中毒。使用Renagel同時也降低了低密度脂蛋白(LDL)及血清總膽固醇的濃度。

藥物動力學：於一項質量平衡研究中，16位健康男性及女性志願者服用¹⁴C-sevelamer hydrochloride顯示sevelamer hydrochloride無全身性的吸收。但並未在腎病患者進行吸收的研究。

臨床試驗：血液透析之慢性腎病患者使用Renagel以降低血磷濃度的研究分別呈現於以下六項臨床試驗中：一項為期兩週的安慰劑為對照組的雙盲試驗(Renagel N=24)；兩項為期八週的非對照開放性試驗(Renagel N=220)及三項以活性藥物為對照組的開放性試驗；為期8至52週(Renagel N=256)。其中兩項活性對照組試驗的敘述如下：有一比較Renagel與Icalcium acetate或calcium carbonate的52週平行試驗。此外，曾於腹膜透析患者執行為期12週之平行試驗，比較Renagel與醋酸鈣。

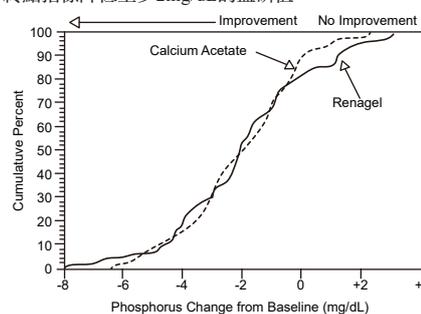
Renagel與醋酸鈣之交叉試驗：84名接受血液透析治療之高血磷(血磷>6.0mg/dL)慢性腎病患者，經過為期2週磷結合劑的洗滌期後，隨機分派至2組，一組為：先服Renagel八週再服醋酸鈣(calcium acetate)八週；或是另一組：先服醋酸鈣(calcium acetate)八週，再服Renagel八週。各療程之間皆經過2週洗滌期。Renagel與醋酸鈣兩者皆為每天與三餐併服，於八週療程中的三個時間點，依序隨餐增加一顆Renagel或醋酸鈣(亦即每日增加三顆)以控制血磷值。Renagel與醋酸鈣兩者皆能明顯地降低血清磷之平均值約2mg/dL(表四)

表四：起始點與終點的平均血中磷值(mg/dL)

	Renagel (N=81)	醋酸鈣 (N=83)
藥物清洗完之基準點	8.4	8.0
終點與基準點之差異 (95%之信賴區間)	-2.0* (-2.5, -1.5)	-2.1* (-2.6, -1.7)

*P<0.0001，治療組內比較

圖一表示，二組治療組間降低血清磷的患者比例相當。例如，每一組中約一半的患者於終點指標降低至少2mg/dL的血磷值。



圖一，Y軸表示患者達所改變之血磷值(X軸)的累積百分比。曲線往左移表示有較佳的反應。

治療結束時，每日平均使用4.9g的sevelamer hydrochloride(0.0至12.6g)，及5.0g的醋酸鈣(0.0至17.8g)於醋酸鈣療程中，有22%之患者發生至少一次或一次以上的高血鈣(血鈣>11.0mg/dL)，而相對於Renagel則有5%之患者(P<0.05)。因此，相對於醋酸鈣，Renagel較不會引起高血鈣。

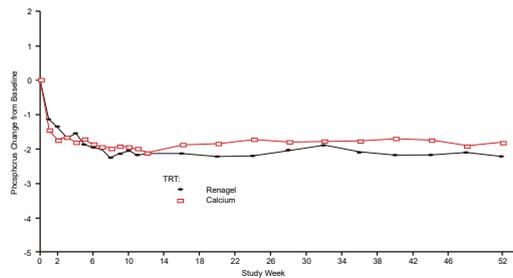
Renagel治療組明顯地降低LDL膽固醇及總膽固醇的平均值分別為-24%及-15%。然而醋酸鈣治療組二值均無改變。二組治療組之三酸甘油脂、高密度脂蛋白(HDL)膽固醇及白蛋白均無變化。在另一個為期八週，於172名血液透析之末期腎病患者的開發式無對照控制研究中，發現血磷及LDL膽固醇亦有類似的下降程度。

Renagel與醋酸鈣或碳酸鈣之平行試驗：200名接受血液透析之高血磷(血磷>5.5mg/dL)慢性腎病患者，經過2週磷結合劑的洗滌期後，隨機分派至2組。一組為服用Renagel 800mg(N=99)；一組為服用鈣化合物(calcium acetate, N=54, calcium carbonate, N=47)，醋酸鈣和碳酸鈣皆產生相當的降血磷效果。在第52週，Renagel和鈣化合物均可有效的降低平均血中磷值(表五)。

表五：起始點與終點的平均血中磷值(mg/dL)及鈣磷積值

	Renagel (N=94)	鈣化合物 (N=98)
血中磷值 基準點	7.5	7.3
終點與基準點之差異	-2.1	-1.8
鈣磷乘積值 基準點	70.5	68.4
終點與基準點之差異	-19.4	-14.2

61%接受Renagel的病人及73%接受鈣化合物治療的病人完成52週的試驗，其中腸胃道的副作用是接受Renagel治療的病人退出試驗的主因。圖二所示，完成52週試驗者的血磷平均值變化。



最後平均每日用藥量為sevelamer hydrochloride 6.5g (0.8至13克)，約為8錠的Renagel 800mg (1至16錠)，4.6g的醋酸鈣(0.7至9.5g)及3.9g的碳酸鈣(1.3至9.1g)。治療期間，34%接受鈣化合物者至少發生一次的高血鈣症(白蛋白校正的血鈣濃度 ≥ 11.0 mg/dL)，接受Renagel的患者只有7%發生率($P<0.05$)。因此，鈣鹽化合物比Renagel較易發生高血鈣症。與鈣化合物(+0.2%及-2%)做比較，Renagel治療組明顯地降低低密度脂蛋白膽固醇及總膽固醇的平均值(-32%及-20%)($P<0.05$)。然而三酸甘油脂、高密度蛋白(HDL)膽固醇及白蛋白均無變化。

sevelamer hydrochloride或calcium acetate於腹膜透析之平行經驗

143名具高血磷(血磷值 >5.5 mg/dL)之腹膜透析患者，經過二週之磷結合劑清洗期後，隨機分配服用Renagel 800mg錠劑(N=97)或Calcium Acetate(N=46)。以Renagel治療12週，對降低血磷的效果沒有比Calcium Acetate差。二者皆能達到統計學上有意義($P<0.001$)的降磷效果：Renagel組自基礎值7.48mg/dL降低1.61mg/dL，Calcium Acetate組自7.29mg/dL降低1.81mg/dL。療程結束時，每日平均使用5.9g的Renagel(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 ≥ 11.0 mg/dL)，而Renagel組只有2%($P=0.001$)。於Renagel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】

Renagel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】

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，或較大的胃腸道手術之患者，使用Renagel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Renagel時應小心。血清化學：Renagel不含鈣或鹼補劑；所以應監測血中鈣、重碳酸及氫的濃度。

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，接受Renagel治療被認為與25-hydroxyvitamin D值降低有關。Renagel的臨床試驗中，大部份(約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】

醫師應告知患者與三餐併服Renagel及所開立處方的食物。若同時使用其他藥品時，應與Renagel隔開服用。因Renagel的成分於水中會膨脹，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】

Renagel曾與ciprofloxacin, digoxin, warfarin, enalapril, metoprolol及iron進行人體藥物交互作用的研究。

ciprofloxacin：15名健康受試者服用7顆Renagel膠囊(約2.8g)的單一劑量，約降ciprofloxacin 50%之生體可用率。

Digoxin：19名健康受試者服用6顆Renagel膠囊，每天三次與三餐併服，持續2天，Renagel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Renagel膠囊，每天三次與三餐併服，持續2天，Renagel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Renagel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Renagel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Renagel膠囊的單一劑量，並無改變ferrous sulfate錠(約200mg 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時，該藥應於服用Renagel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Renagel給服用這類藥品的患者，應特別小心。

【非臨床毒理學】

致癌性、基因突變性、生殖力損害：以小鼠和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, 3g/kg/day，當雄性大鼠(3g/kg/day)接受以身體表面積計算，相當於人類最大劑量13g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, 9g/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13g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。

評估生殖能力受損的試驗中，交配前14天及懷孕期間給予雌性大白鼠劑量0.5, 1.5, 4.5g/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身體表面積計算，相當於人類最大劑量的13g的三倍時，sevelamer hydrochloride均不損害老鼠的生殖能力。

【特殊群組之使用】

懷孕

懷孕：懷孕分類C：懷孕的大鼠在器官形成期，給予0.5, 4.5及1.5g/kg/day的劑量(以身體表面積計算小於人類的最大劑量13g)，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前，給予口服灌食100, 500, 1000mg/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13g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Renagel對維生素及其他營養素吸收的影響。

分娩

於動物試驗中並未發現與Renagel相關的作用會影響分娩。Renagel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Renagel。

孩童使用：孩童使用Renagel的安全性及有效性尚未確立。

【藥物濫用與依賴性】

Renagel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】

臨床試驗經驗

以安慰劑為控制組，為期二週的研究，Renagel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8週的交叉試驗，Renagel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、血粒、腹瀉、消化不良、嘔吐、及咳嗽增加。52週的平行試驗中，Renagel組(N=99)的不良反應報告與碳酸鈣及醋酸鈣對照組(N=101)類似。

表六：為期52週，接受Renagel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	Renagel (N=99)	鈣化合物 (N=101)
	病患 (%)	病患 (%)
胃腸道不適		
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		
鼻咽癌	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、結締組織或骨不適		
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		
植入性產生併發症	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Renagel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Renagel有關，但與劑量無關的不良反應，包括噁心(7%)、便秘(2%)、腹瀉(4%)、脹氣(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%)、腹部膨脹(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 (Renagel)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Renagel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】

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

【包裝】

Renagel Tablets 400mg: 4-1,000粒瓶裝
Renagel Tablets 800mg: 2-1,000粒瓶裝

【文獻索取處】

台灣中外製藥股份有限公司
台北市內湖區洲子街73號3樓 TEL: (02)2658-8800

【藥商】

台灣中外製藥股份有限公司
地址：台北市內湖區洲子街73號3樓

【製造廠】

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

中華民國發明專利第193970號
中華民國發明專利第206278號