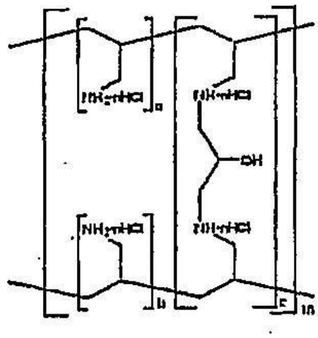
衛部藥製字第 GMP G-12157 058140　　本藥須由醫師處方使用

清磷勝®膜衣錠 800 毫克

Phosout® F.C. Tablets 800 mg

【說明】
本品之主要成份 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 做交叉結合之聚合物，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=聚合網狀之數目

結構內所呈現的一級胺群即直接由 poly(allylamine hydrochloride)所衍生成的。

交叉群包括 2 個二級胺源自 poly(allylamine hydrochloride)與 epichlorohydrin 分子反應衍生成的。

錠劑：每一錠膜衣錠含無水之 sevelamer hydrochloride 800mg。
賦形劑有 mannitol，colloid silicon dioxide，stearic acid，kollicoat I，killicoat protect，polyethylene glycol 6000，Ethanol，Water purified。

【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 sevelamer hydrochloride 的有效性與安全性則未知。在接受透析患者中，服用 sevelamer hydrochloride 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：sevelamer hydrochloride 的推薦起始劑量為 800mg 至 1600mg，可根據血磷濃度與餐食同服 sevelamer hydrochloride 800mg 錠劑 1 至 2 錠。
表一 對於沒有服用磷結合劑的患者，sevelamer hydrochloride 的建議起始劑量

血磷濃度	sevelamer hydrochloride 800mg
>5.5 及<7.5mg/dL	每次一錠 每日三次與三餐併服
≧7.5 及<9.0mg/dL	每次二錠 每日三次與三餐併服
≧9.0mg/dL	每次二錠 每日三次與三餐併服

自使用醋酸鈣轉換來的患者：(依文獻記載)
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 sevelamer hydrochloride 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 sevelamer hydrochloride 的建議起始劑量。
表二 自醋酸鈣轉換使用 sevelamer hydrochloride 推薦起始劑量

醋酸鈣 667mg (每餐之錠劑數)	sevelamer hydrochloride 800mg (每餐之錠劑數)
一錠	一錠
二錠	二錠
三錠	三錠

所有患者使用 sevelamer hydrochloride 800mg 之劑量調整：(依文獻記載)
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，為期二週為一間隔，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 sevelamer hydrochloride 800mg。研究中，平均每天最高劑量為 sevelamer hydrochloride 13 克。
表三 劑量調整基準

血磷濃度	sevelamer hydrochloride 劑量
>5.5 mg/dL	每餐增加一錠，每兩週調整一次

3.5-5.5 mg/dL	維持目前的劑量
<3.5mg/dL	每餐減少一錠

如已超過瓶身所標示之末效期，請勿服用。

【臨床藥理學】(依文獻記載)

作用機轉

清磷勝膜衣錠含 sevelamer hydrochloride，是一種不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 hydrochloride 可藉由結合消化道中的磷質，以降低其吸收，到達降低血中磷濃度的效果。

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 hydrochloride 會與膽酸；而以離子交換樹脂與膽酸結合，已經是發展成熟的血中膽固醇方式。在 sevelamer hydrochloride 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%。這個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。三酸甘油酯、HDL-膽固醇以及白蛋白則不受影響。

慢性腎病之患者(CDK)會滯留磷並造成高血磷。高血磷會沈澱血鈣而導致異位性鈣化。當血磷及血鈣濃度積值(Ca × P)超過 55mg2/dL2 時，則造成異位性鈣化的可能性會增加。高血磷亦是在腎功能不足時引發次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 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 sevelamer hydrochloride 會降低血清磷的濃度。由於 sevelamer hydrochloride 不含鋁及其他金屬，故不會造成鋁中毒。使用 sevelamer hydrochloride 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 ^{14}C-sevelamer hydrochloride 顯示 sevelamer hydrochloride 無全身性的吸收。但並未在腎病患者進行該吸收的研究。

臨床試驗：血液透析之慢性腎病患者使用 sevelamer hydrochloride 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(sevelamer hydrochloride N=24)；二項為期八週的非對照開放性試驗(sevelamer hydrochloride 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(sevelamer hydrochloride N=256)。其中兩項活性對照試驗敘述如下：有一比較 sevelamer hydrochloride 和 calcium acetate 的八週交叉性試驗，及比較 sevelamer hydrochloride 和 calcium 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 Sevelamer hydrochloride 與醋酸鈣。

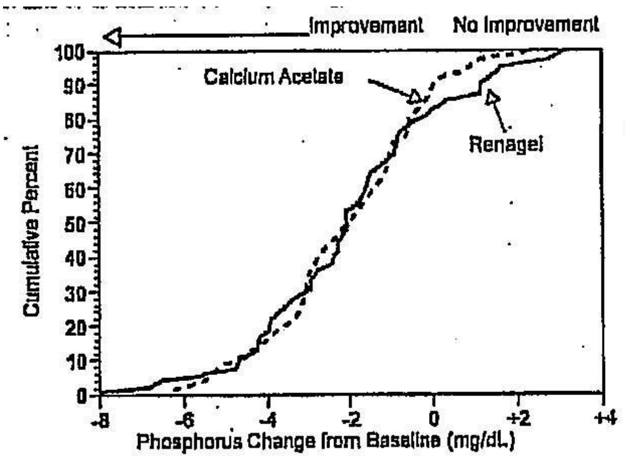
Sevelamer hydrochloride 與醋酸鈣之交叉試驗： 84 名接受血液透析之高血磷(血磷>6.0mg/dL)慢性腎病患者，經過為期 2 週磷結合劑的洗滌期後，隨機分派至 2 組，一組為：先服 sevelamer hydrochloride 8 週再服醋酸鈣(calcium acetate) 8 週，或是另一組：先服醋酸鈣(calcium acetate)8 週，再服 sevelamer hydrochloride 8 週。各療程之間皆經過 2 週洗滌期。Sevelamer hydrochloride 或醋酸鈣皆為每天與三餐併服，於 8 週療程中的三個時間點依序隨餐增加一顆 sevelamer hydrochloride 或醋酸鈣(亦即每日增加三顆錠劑)以控制血磷值。Sevelamer hydrochloride 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)

	Sevelamer hydrochloride (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 17.8)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 sevelamer hydrochloride 則有 5%之患者(P<0.05)。因此，相較於醋酸鈣，sevelamer hydrochloride 較不會引起高血鈣。

Sevelamer hydrochloride 治療組明顯地降低 LDL 膽固醇及總膽固醇的平均值為-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酯，高密度脂蛋白(HDL)膽固醇及白蛋白均無變化。於 172 名血液透析之末期腎病患者的開放式無對照控制研究中，在另一個為期 8 週，發現血磷及 LDL 膽固醇亦有類似的下降程度。

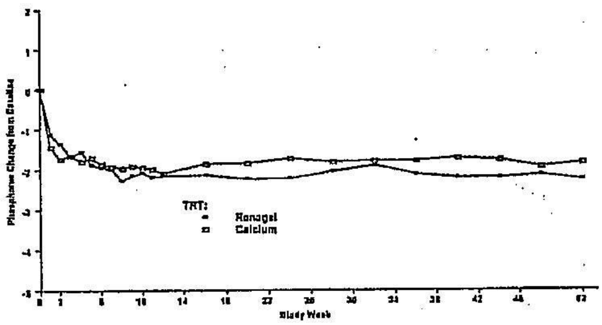
Sevelamer hydrochloride 與醋酸鈣或碳酸鈣之平行試驗：200 名接受血液透析之高血磷(血磷>5.5mg/dL)慢性腎病患者，經過 2 週結合磷劑的洗滌期後，隨機分派至 2 組，一組為服用 sevelamer hydrochloride 800mg (N=99)；另一組為服用鈣化合物(calcium acetate, N=54；calcium carbonate, N=47)，醋酸鈣和碳酸鈣皆產生相當的降血磷效果。第 52 週最後的觀察點 sevelamer hydrochloride 和鈣化合物均可有效的降低平均血中磷值(表五)。

表五 起始點與終點的平均血中磷值(mg/dL)及鈣磷積值

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

61%接受 sevelamer hydrochloride 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 sevelamer hydrochloride 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)，約為八錠的 sevelamer hydrochloride 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高血鈣症(白蛋白校正的血鈣濃度值≧11.0mg/dL)，接受 sevelamer hydrochloride 的患者只有 7%發生率(p<0.05)。因此，鈣鹽化合物比 sevelamer hydrochloride 較易發生高血鈣症。

與鈣化合物(+0.2%及-2%)做比較，sevelamer hydrochloride 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)。然而三酸甘油酯、高密度脂蛋白(HDL)膽固醇及白蛋白均無變化。

Sevelamer hydrochloride 與 Calcium acetate 於腹膜透析之平行試驗：143 名具高血磷(血磷值>5.5mg/dL)之腹膜透析患者，經過二周之磷結合劑清洗期後隨機分配服用 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 7.84mg/dL 降低 1.61mg/dL，Calcium acetate 組自 7.29mg/dL 降低 1.81mg/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≧11.0mg/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-hydroxyvitamin D 值降低有關(正常值為 10 至 55ng/ml)，從 39±22ng/ml 降至 34±22ng/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 2.7g)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 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)

致癌性、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(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, 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 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。

評估生殖能力損害的試驗中，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以身體表面積計算相當於人類最大劑量 13g 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, 及 4.5g/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期，給予口服 100, 500, 1000 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 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 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 8 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)的不良反應報告與碳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≧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

一項平行設計實驗中，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%)、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 克。正常健康志願者服用 sevelamer hydrochloride 劑量達每日 14 克，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℃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。

藥　商：美時化學製藥股份有限公司
地　址：台北市大安區信義路三段149號15樓
製造廠：美時化學製藥股份有限公司-南投廠
地　址：南投縣南投市新興里成功一路30號

20181120