

磷減樂口服懸液用粉劑

Renvela powder for oral suspension

衛署藥輸字 第 025733 號

須由醫師處方使用

版本日期 2025-05-14

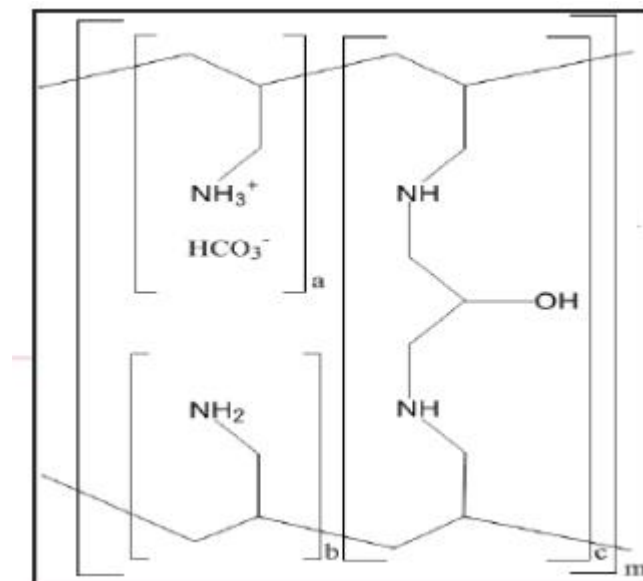
1 性狀

1.1 有效成分及含量

Renvela的有效成分是sevelamer carbonate，一種結合磷酸鹽的聚合胺，用於口服給藥。它被開發來做為sevelamer hydrochloride (Renagel®)的另一個用藥選擇。Sevelamer carbonate是一種陰離子交換樹脂，其聚合物結構和sevelamer hydrochloride相同，碳酸鹽在其中取代氯化物作為反離子(counterion)。雖然這兩種鹽類的反離子不同，但具藥物活性部分的聚合物本體是相同的。

Renvela (sevelamer carbonate) 在化學上被稱為poly (allylamine-co-N,N'-diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropane) carbonate 鹽。Sevelamer carbonate具有吸濕性，但不溶於水中，其結構呈現在圖一中。

圖一：Sevelamer Carbonate 的化學結構



a, b = 一級胺群之數目 $a + b = 9$

c = 交互聯結群組之數目 $c = 1$

m = 用來顯示延展的聚合物網狀組織之無限大的數字

Renvela® 錠劑：每顆Renvela膜衣錠含有800毫克的無水 sevelamer carbonate。

Renvela® 粉劑：每包Renvela粉劑含0.8或2.4g的無水sevelamer carbonate。

1.2 賦形劑

Renvela® 錠劑：賦形劑為hypromellose、diacetylated monoglycerides、微晶纖維素、氯化鈉和硬脂酸鋅；錠劑的壓印痕含有氧化鐵黑色油墨。

Renvela[®]粉劑：賦形劑為人工香橙佐料、propylene glycol alginate、氯化鈉、蔗糖素及氧化鐵 (黃色)。

1.3 劑型

磷減樂錠Renvela[®] Film-coated Tablet：錠劑

磷減樂口服懸液用粉劑Renvela[®] Powder for oral suspension：粉劑

1.4 藥品外觀

錠劑：800mg 白色至灰白色橢圓形、膜衣、一側刻有「RV 800」的錠劑。

粉劑：0.8公克與 2.4公克淡黃色粉末包裝於不透明、鋁箔熱融封小包。

2 適應症

適用於控制接受透析治療的成年及6歲以上孩童慢性腎病病人的高磷血症

說明：但對於未接受透析的慢性腎臟疾病病人，使用Renvela的有效性與安全性則未知。

3 用法及用量

3.1 用法用量

劑量及用法

因為本品在胃中與鹽酸的迅速反應，Renvela粉劑/錠劑的給藥劑量預期與鹽酸鹽相似。

一般給藥資訊

本品應每天三次與餐食併服。

沒有服用磷結合劑的成年病人：Renvela 的推薦起始劑量為0.8公克到1.6公克，可根據血磷濃度與餐食併服。表1提供 Renvela 的推薦起始劑量給沒有服用磷結合劑的病人。

表1：沒有服用磷結合劑的成年透析病人之起始劑量

血磷濃度	Renvela [®] 800 mg 錠	Renvela [®] 粉劑
> 5.5 及 < 7.5 mg/dL	每次 1 錠，每天三次與三餐併服	0.8 公克每天三次與三餐併服
≥7.5 mg/dL	每次 2 錠，每天三次與三餐併服	1.6 公克每天三次與三餐併服

所有使用本品的成年病人的劑量調整：需要時以二週的間隔，每天三次每次0.8公克隨餐服用方式調整到將血磷濃度控制在目標範圍內。

根據臨床研究結果，sevelamer carbonate每天平均劑量約為7.2公克。試驗中高血磷症透析成年病人每日sevelamer carbonate 最大劑量為14公克。

沒有服用磷結合劑的6歲以上孩童病人：Renvela 的推薦起始劑量為0.8公克到1.6公克，一日三次與餐食併服，並依據病人體表面積調整劑量。

表2：6歲以上孩童推薦起始劑量及依據體表面積的調整劑量

體表面積 BSA (m ²)	起始劑量/每餐	調整劑量增/每劑量
----------------------------	---------	-----------

≥0.75 to < 1.2	0.8 公克	以0.4 公克調整
≥1.2	1.6 公克	以 0.8 公克調整

使用本品的6歲以上孩童病人的劑量調整：需要時以二週的間隔，依照病人體表面積調整劑量(如表2)以達目標。

從使用 *sevelamer Hydrochloride* 錠轉換來的病人：對於從 *sevelamer Hydrochloride* 錠轉換成 *sevelamer carbonate* 錠或粉劑的病人，*sevelamer carbonate* 的處方劑量應以每公克對換一公克為基準。為了達到要求的磷酸鹽濃度，進一步調整劑量可能是必需的。對於正在進行透析的 CKD 病人，在研究中使用的 *sevelamer carbonate* 之每日最高劑量為 14 公克。

Sevelamer carbonate 錠劑與粉劑之間的轉換：使用相同的公克劑量。為了達到要求的血磷濃度，可能必需進一步調整劑量。

從使用醋酸鈣轉換來的病人：在一個對 84 位正在進行血液透析的 CKD 病人所做的研究中，觀察到對等劑量 (大約是 mg 對 mg) 的 *sevelamer hydrochloride* 及醋酸鈣對血磷濃度有類似的降低程度。表3 根據病人目前所使用的醋酸鈣劑量，提供 *Renvela* 的推薦起始劑量。

表3：從醋酸鈣轉換到 *Renvela* 的透析病人之起始劑量

醋酸鈣 667 mg (每餐之錠劑數)	<i>Renvela</i> ® 800 mg (每餐之錠劑數)	<i>Renvela</i> Powder
1錠	1 錠	0.8 g
2錠	2 錠	1.6 g
3錠	3 錠	2.4 g

Renvela 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。

3.2 調製方式

Sevelamer Carbonate 粉劑的調配指示

把整包粉劑 (0.8公克或 2.4公克)倒入杯子中，以表4指示的水量充份混合。

表4：Sevelamer Carbonate粉劑調配指導：

Renvela粉劑 每包含量	配置之最少水量 (Ounces, ml 或茶匙/湯匙)		
	Ounces	毫升ml	茶匙/湯匙 (tsp/Tbsp)
0.8 公克 (g)	1	30	6茶匙 / 2 湯匙
2.4 公克 (g)	2	60	4 湯匙

可以一次多包與適量的水混合服用。教導病人用力攪拌(本品不會溶解)，在30分鐘內全部喝完，喝前要再攪拌均勻。

少量食物或飲料可作為水的替代物，與整包粉劑預拌作為膳食的一部分立即（在30分鐘內）食用。不可加熱*Renvela Powder*（例如微波爐）或加入加熱的食物或液體。

4 禁忌

Renvela禁止使用於低血磷或腸阻塞的病人，以及對sevelamer carbonate、sevelamer hydrochloride或該藥中任一賦形劑過敏的病人。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

5.1.1 胃腸不良反應

曾有使用sevelamer錠劑病患發生吞嚥困難、錠劑卡在食道的報導，有的因而需要住院及介入性治療。有吞服困難病史的病人可以考慮使用懸液劑。也有使用sevelamer而發生腸道阻塞與穿孔的報導。

吞嚥困難、吞嚥疾病、嚴重的胃腸蠕動障礙包括嚴重便秘、或較大的胃腸道手術之病人，並未參與Renvela的臨床研究。

5.1.2 監測血清中的化學物質

Renvela不含鈣，所以應監測血中鈣濃度，另應監測血中重碳酸及氯的濃度。

5.1.3 監測降低的維生素 D、E、K (凝血因子) 及葉酸的濃度

以人類使用推薦劑量之6-10倍的sevelamer hydrochloride (所含有效成份與sevelamer carbonate相同)給予大白鼠及狗所做的臨床前研究中發現，維生素 D、E、K (凝結因子) 及葉酸的濃度會降低。

在短期的臨床試驗中，並沒有發現任何血中維生素濃度降低的證據。然而，在一個為期一年的臨床試驗中，使用 sevelamer hydrochloride 治療者的 25-hydroxyvitamin D (正常範圍為10到55ng/mL) 從 39 ± 22 ng/mL降低到 34 ± 22 ng/mL ($p < 0.01$)。在sevelamer hydrochloride的臨床試驗中，大多數 (大約75%) 病人都有補充維生素，這對透析病人是很典型的。

已有sevelamer crystals與腸胃道不同部位之嚴重發炎性疾病相關之案例報告 (併發症包括出血，穿孔，潰瘍，壞死，結腸炎和結腸/盲腸腫塊)。在Renvela停藥後，發炎性疾病可能會解決。對於發生嚴重胃腸道症狀的病人應重新評估使用Renvela治療。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

6.1.1 懷孕

懷孕用藥級數C：目前針對孕婦尚無足夠並良好對照組的研究。只有在對胎兒的潛在利益大於可能的風險時才建議在懷孕中使用sevelamer製劑。Sevelamer hydrochloride對孕婦吸收維生素和其他營養素的影響尚未被研究過。在懷孕期間，維生素和其他營養素的需求會增加。對懷孕的大白鼠，在器官形成期給與特定劑量的 sevelamer hydrochloride，胎兒骨骼的骨化出現了減少或不規則的結果，可能是因為脂溶性維生素D的吸收減少，這現象發生在約等於臨床試驗以體表面積為準的最高劑量13g的給藥劑量下。對懷孕的兔子，在器官形成期經由胃管灌食法給與特定劑量的口服sevelamer

hydrochloride，結果在相當於臨床試驗以體表面積為準最高劑量的二倍的給藥劑量下增加早期胚胎吸收的現象。[參閱臨床前安全性資料 (10.3.2)]

6.1.2 陣痛及分娩

在動物研究中，並沒有見過 sevelamer hydrochloride 治療對陣痛及分娩的相關影響。Sevelamer carbonate 對人類的陣痛及分娩之影響是未知的。[參閱臨床前安全性資料 (10.3.1)]

6.4 小兒

試驗研究 Renvela 對 6 歲及 6 歲以上高磷血症病人降血磷的安全性和有效性。在這項試驗中說明了 Renvela 對於年齡低於 13 歲未接受透析的低血磷孩童效果不佳。基於其作用機制，預期 Renvela 可有效降低高磷血症孩童病人之血磷值。大多數被報告的 sevelamer hydrochloride 不良反應與胃腸道有關或可能相關。在此試驗中並未發現新的風險或安全訊號。

Renvela 尚未針對 6 歲以下的孩童病人進行研究。

6.5 老年人

在 Renvela 的臨床研究中，年齡在 65 歲及其以上的受試者之人數尚不足以確定他們是否與較年輕的受試者有不同的反應。其他已報告的臨床經驗中，尚未確認老年人和較年輕的病人之間在反應上的差異。一般來說，對老年病人的劑量選擇應十分小心，通常從劑量範圍中較低的那一邊開始給藥。

7 交互作用

藥物交互作用

Sevelamer carbonate 曾進行過與 warfarin 及 digoxin 的藥物相互作用研究，sevelamer hydrochloride (所含有效成份與 sevelamer carbonate 相同) 則曾與 ciprofloxacin、digoxin、warfarin、enalapril、metoprolol 及鐵於人體中進行過藥物相互作用的研究。

根據上市後的經驗，移植病人同時併用 sevelamer hydrochloride 與 cyclosporin, mycophenolate mofetil 及 tacrolimus 時，這些藥物的濃度會降低，但無任何臨床影響 (如：移植排斥)。不能排除與上述藥物交互作用的可能性，需密切監測 cyclosporin, mycophenolate mofetil 及 tacrolimus 與 sevelamer 併用時之血中濃度直到停藥。

7.1 Ciprofloxacin

在一項 15 位健康受試者的研究中，同時投與 2.8g 單一劑量的 sevelamer hydrochloride，使 ciprofloxacin 的生體可用率降低了大約 50%。

7.2 Digoxin

19 位健康受試者服用 2.4g 的 sevelamer hydrochloride，每天三次與餐併服，持續兩天，sevelamer 並沒有改變 digoxin 單一劑量的藥物動力學。

18 位健康受試者服用 9.6g 的 sevelamer carbonate 每天一次與餐併服，sevelamer 並沒有改變 digoxin 單一劑量的藥物動力學。

7.3 Warfarin

14 位健康受試者服用 2.4g 的 sevelamer hydrochloride，每天三次與餐併服，持續兩天，sevelamer 並沒有改變 warfarin 單一劑量的藥物動力學。

14位健康受試者服用9.6g的sevelamer carbonate，每天一次與餐併服，並沒有改變warfarin單一劑量的藥物動力學。

7.4 Enalapril

對28位健康受試者，2.4g單一劑量的sevelamer hydrochloride 並沒有改變enalapril單一劑量的藥物動力學。

7.5 Metoprolol

對31位健康受試者，2.4g單一劑量的sevelamer hydrochloride 並沒有改變Metoprolol單一劑量的藥物動力學。

7.6 鐵

對23位健康受試者，2.8g單一劑量的sevelamer hydrochloride 並沒有改變200mg單一口服劑量的無水硫酸亞鐵錠劑的吸收。

7.7 其他併用藥物療法

在Renvela和大多數併用藥物之間，並沒有避免藥物相互作用的相關經驗資料。在上市後的經驗中，對於同時使用 sevelamer hydrochloride及levothyroxine的病人，有極少數的甲狀腺刺激激素(TSH)濃度上升案例曾被通報過。同時使用二種藥品的病患要監測其TSH濃度及甲狀腺低下的徵候。

在上市後的經驗中，對於同時使用 sevelamer carbonate及proton pump inhibitors的病人，有極少數的磷酸鹽含量增加案例曾被通報過。

在投與一種口服用藥時，該藥生體可用的率降低對其安全性或有效性可能會有臨床上明顯的影響，目前並沒有任何調整劑量的資訊適用於所有的藥品，但建議該藥可在投與 Renvela之前至少一小時或之後三小時服用，並監測該藥的血中濃度。為了控制心律不整而服用抗心律不整的藥物以及為了控制(癲癇)發作而服用抗(癲癇)發作的藥物之病人均被排除在臨床試驗之外。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

見8.2 臨床試驗經驗及8.3 上市後經驗。

8.2 臨床試驗經驗

因為不同的臨床試驗是在迥然不同的條件下進行的，所以在一種藥品的臨床試驗中所觀察到的不良反應發生率，並不能直接與另一種藥品的臨床試驗中之不良反應發生率做比較，也可能無法反映實際使用時所觀察到的不良反應發生率。

Renvela的安全性資料是有限的，然而，由於它所含的有效成份與鹽酸鹽相同，這兩種鹽類的不良反應數據應該是相類似的。在一個對血液透析病人所做的交叉研究中，使用 sevelamer carbonate錠劑與sevelamer hydrochloride各治療八週，且換藥之間沒有廓清期，結果使用 sevelamer carbonate 錠劑者與使用 sevelamer hydrochloride者所通報的不良反應是相類似的。

在另一個針對血液透析病人所做的交叉研究中，使用sevelamer carbonate粉劑與sevelamer hydrochloride各治療四週，且換藥之間沒有廓清期，結果使用 sevelamer carbonate粉劑者與使用sevelamer hydrochloride者所通報的不良反應是相類似的。

在一項使用sevelamer hydrochloride、為期52週的平行設計試驗中，sevelamer hydrochloride組 (n=99) 所通報的不良反應與有效對照組 (n=101) 所通報的相類似。在使用 sevelamer hydrochloride治療的所有不良反應中，發生於5% 以上病人者包括：嘔吐(22%)、噁心(20%)、腹瀉(19%)、消化不良(16%)、腹痛(9%)、脹氣(8%) 和便秘(8%)。總共有27位使用sevelamer hydrochloride治療的病人和10位使用有效對照品治療的病人因不良反應而退出試驗。

根據8 - 52週的各個試驗結果，停止使用sevelamer hydrochloride治療的最常見原因是胃腸道的不良反應 (3-16%)。

在一項對143位腹膜透析病人使用sevelamer hydrochloride 治療的12週試驗中，大多數不良反應與在血液透析病人身上所觀察到的不良反應相類似。嚴重不良反應最常發生的是腹膜炎 (sevelamer hydrochloride 組有8件發生在8位病人[8%]，而有效對照組有兩件發生在兩位病人[4%])。Sevelamer hydrochloride 組有13位病人(14%)、有效對照組有9位病人 (20%)停藥，主要是因為胃腸道的不良反應。對腹膜透析的病人應該嚴密監測以保證有確實使用適當的無菌技術，且要及時確認和處理任何與腹膜炎相關的徵兆和症狀。

8.3 上市後經驗

因為這些反應是由不確定樣本大小的族群自動通報，所以不是每次都能估計它們的發生頻率或確認它們與使用藥物有因果關係。

在sevelamer hydrochloride (所含有有效成份與sevelamer carbonate相同) 被核准使用後的期間內，已被確認的不良反應如下：過敏、搔癢、皮疹、腹痛以及少見的腸閉塞(Ileus)、腸阻塞(Intestinal obstruction)和腸穿孔的案例。已有sevelamer crystals與腸胃道的嚴重發炎性疾病相關之案例報告(併發症包括出血，穿孔，潰瘍，壞死，結腸炎和腸道腫塊)。對於出現便秘或原有便秘惡化的病人，應給與適當的醫藥處理以避免嚴重的併發症。

9 過量

Sevelamer hydrochloride (所含有有效成份與sevelamer carbonate相同) 曾被給與正常健康志願者，劑量高達每天 14公克，持續八天仍無不良反應。對於正在進行透析的慢性腎病病人，最高研究劑量為14公克的sevelamer carbonate以及13公克的sevelamer hydrochloride。目前並無病人服用 sevelamer carbonate或sevelamer hydrochloride過量的報告。由於sevelamer不會被吸收，因此全身性中毒的危險性低。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

臨床藥理學

慢性腎病病人會保留磷在體內並發展成高磷血症。當血清中鈣和磷濃度的乘積 ($\text{Ca} \times \text{P}$) 超過 $55 \text{ mg}^2 / \text{dL}^2$ 時，發生異位性鈣化的危險性將會增加。

在腎功能不足時，高磷血症是引起次發性副甲狀腺機能亢進的原因之一。

高磷酸鹽血症的治療包括減少飲食中的磷酸鹽攝取量、使用磷結合劑來抑制小腸對磷酸鹽的吸收，以及使用透析法來除去磷酸鹽。對於正在進行透析的慢性腎病病人，sevelamer carbonate與餐食併服已被證實可控制其血磷濃度。

作用機轉

Renvela含有sevelamer carbonate，一個不被吸收的、交互相聯的磷結合用聚合物，不含金屬和鈣。它所含的多種胺均以一個碳與聚合物骨幹相聯結。這些胺以質子化的形態存在於小腸中，並且經由離子和氫鍵結的方式與磷分子交互作用。

藉著在腸胃道中結合磷並減少其吸收，sevelamer carbonate 可降低血磷濃度。

10.2 藥效藥理特性

藥效學

除了對血酸濃度的影響以外，在實驗動物模型中，sevelamer hydrochloride已被顯示在試管內及在活體內均可結合膽酸。經由離子交換樹脂來結合膽酸是一種已為大家接受的降低血中膽固醇的方法。由於sevelamer會結合膽酸，它可能會干擾正常的脂肪吸收，也因此可能會減少脂溶性維生素例如A、D和K的吸收。

在sevelamer hydrochloride的臨床試驗中，平均總膽固醇和 LDL膽固醇兩者均降低了15 - 31%，這個結果是在兩週以後觀察到的。三酸甘油酯、HDL膽固醇和白蛋白則沒有改變。

10.3 臨床前安全性資料

10.3.1 致癌性、突變性、生育力的損傷

在小白鼠和大白鼠身上曾進行過標準生命週期的致癌性生物試驗檢定。每日經由飲食給與大白鼠每公斤體重0.3、1或3g的sevelamer hydrochloride，在高劑量組（人類的相當劑量為最大臨床試驗劑量13g的兩倍）中的雄性大白鼠，其膀胱變形性細胞乳頭狀瘤（transitional cell papilloma）的發生率增加。小白鼠經由飲食給與sevelamer hydrochloride，每日劑量高達9g/kg（人類的相當劑量為最大臨床試驗劑量的三倍），並沒有觀察到小白鼠的腫瘤發生率增加。

在一項使用新陳代謝活化作用的哺乳動物細胞遺傳學的體外試驗中，sevelamer hydrochloride使結構染色體畸變的數量呈現了統計學上明顯的增加。Sevelamer hydrochloride在 Ames 細菌突變檢定中則並無誘導突變性。

在一項經由飲食給藥的研究中，雌性大白鼠從交配前14天到懷孕的期間均給藥，而雄性大白鼠則在交配前給藥28天，Sevelamer hydrochloride並沒有損傷雄性或雌性大白鼠的生育力。這項研究的最高劑量是每天4.5 g/kg（人類的相當劑量為最大臨床試驗劑量13 g的三倍）。

10.3.2 發育毒性

對懷孕的大白鼠，在器官形成期每日經由飲食給與0.5、1.5 或4.5g/kg的sevelamer hydrochloride，中劑量和高劑量組（相當人類劑量為等於最高臨床試驗劑量13g的3-4倍）發生了胎兒骨骼的骨化減少或不規則的現象，可能是由於脂溶性維生素 D 的吸收減少。對懷孕的兔子，在器官形成期經由口服胃管灌食法每日給與100、500或1000mg/kg的sevelamer hydrochloride，高劑量組（相當人體劑量為最高臨床試驗劑量的兩倍）發生了增加早期胚胎吸收的現象。

11 藥物動力學特性

在一項使用¹⁴C-sevelamer hydrochloride的質量平衡研究中，16位健康男性和女性志願者均顯示sevelamer hydrochloride並不會被全身性吸收。對於腎臟疾病病人，尚未進行過吸收的研究。

12 臨床試驗資料

對於正在進行透析的慢性腎病病人，sevelamer控制血磷的能力主要是由鹽酸鹽結合磷酸鹽的效力來決定。有六個臨床試驗使用sevelamer hydrochloride，三個臨床試驗使用sevelamer carbonate。Sevelamer hydrochloride的試驗包括一個雙盲、安慰劑對照、為期兩週的試驗(sevelamer N = 24); 兩個開放性、無對照組、為期八週的試驗(sevelamer N = 220)以及三個有效對照的開放性試驗，治療期間為8到52週(sevelamer N = 256)。Sevelamer carbonate的試驗是一項針對血液透析病人所做的包含兩個8週治療期的雙盲、有效對照的交叉試驗(N = 79)。一項開放性有效對照組交叉型研究使用sevelamer carbonate粉劑治療二個4週療程(N=31)，另一項是隨機平行開放式研究每天使用一次sevelamer carbonate粉劑(N=144)或sevelamer HCl錠劑(N=73)每天三次，使用24週。有效對照組研究中的六個在此說明(三個sevelamer carbonate和三個sevelamer hydrochloride的試驗)：

12.1 與Sevelamer Hydrochloride (Renagel) 800mg錠劑的交叉試驗

Sevelamer Carbonate (Renvela®) 800 mg 錠劑與 Sevelamer Hydrochloride (Renagel®) 800mg錠劑的交叉試驗

正在進行血液透析的第五期慢性腎病病人，經過為期五週的sevelamer hydrochloride導入期，有79位病人依隨機順序分別服用sevelamer carbonate 800mg錠劑和sevelamer hydrochloride 800 mg錠劑各八週，換藥之間並無廓清期。在交叉期間的藥物劑量是根據導入期中sevelamer hydrochloride的劑量依每公克對一公克的基準來訂定。這兩個交叉期間的每一段期間結束時的血磷濃度都是相似的。兩種治療法的每日平均實際劑量是6g。在此試驗中，完成交叉部分的39位病人進入了為期兩週的廓清期，在這段期間病人被指示不服用任何磷結合劑，這樣可確認sevelamer在這項試驗中的效果。

12.2 和sevelamer HCl (Renagel) 錠劑的交叉試驗研究

Sevelamer Carbonate (Renvela) Powder和sevelamer HCl (Reagel) 錠劑的交叉試驗研究

正在進行血液透析的第五期慢性腎病病人，經過為期四週的sevelamer hydrochloride導入期，有31位病人依隨機順序分別服用sevelamer carbonate powder和sevelamer hydrochloride錠劑各四週，換藥之間並無廓清期。

在交叉期間的藥物劑量是根據導入期中sevelamer hydrochloride的劑量依每公克對一公克的基準來訂定。這兩個交叉期間的每一段期間結束時的血磷濃度都是相似的。兩種治療法的每日平均實際劑量，在sevelamer carbonate powder以每天6g分餐服用，在sevelamer hydrochloride錠是每天6.4g分餐服用。

12.3 Sevelamer Carbonate (Renvela®) 粉劑及錠劑於孩童病人之臨床試驗

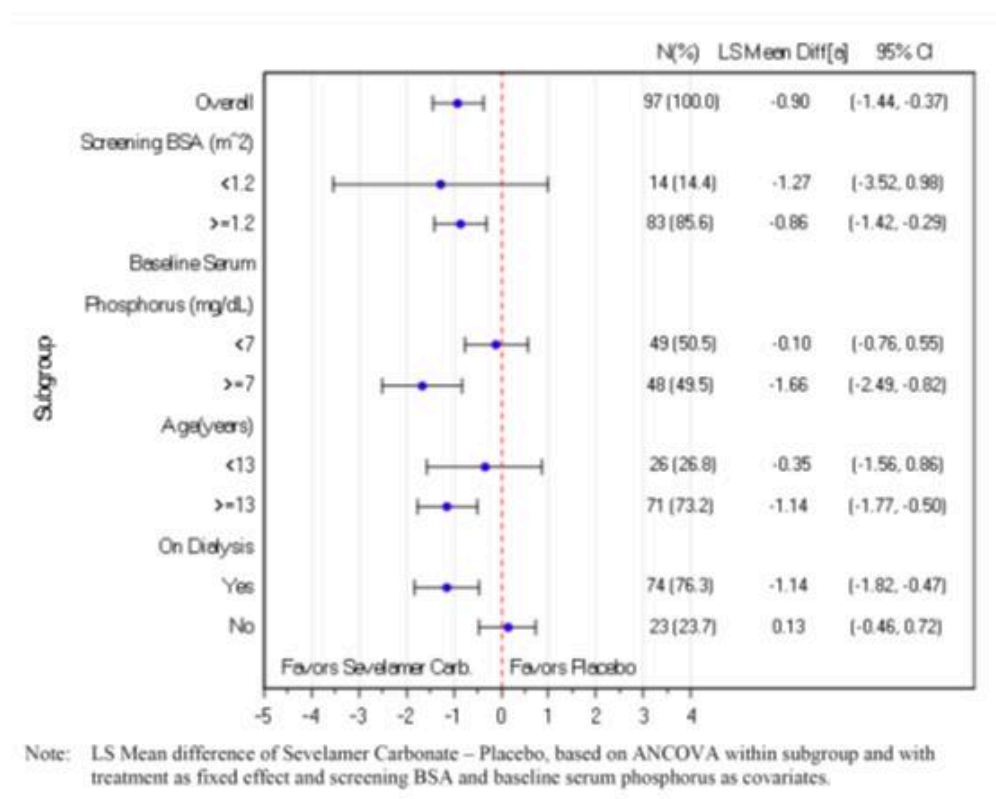
對101名6至18歲患有慢性腎病的病人進行使用sevelamer carbonate的臨床試驗研究。經過磷結合劑廓清期後，病人被隨機分配到sevelamer carbonate組 (n=50) 或安慰劑組 (n=51)，進行2週，雙盲，固定劑量期 (FDP)，之後進行為期26週sevelamer carbonate劑量調整期(DTP)開放性研究。大多數病人為13至18歲 (73%)，BSA $\geq$ 1.2m² (84%)。78%為透析治療的高磷血症病人。

與安慰劑相比，sevelamer carbonate於第2週 (primary endpoint) 顯著降低血磷，LS平均差異為-0.90 (SE 0.27) mg / dL (p = 0.001)。

在6個月開放性研究以接受sevelamer carbonate 劑量調整(DTP)治療的病人中觀察到類似的治療反應。約30%的受試者達到其目標血磷。在劑量調整間，每日處方劑量的中位數為7.0g。

以體表面積分組，主要療效結果一致。相反的，在血磷基準值低於7mg / dL的受試者中未觀察到治療效果，其中許多是6至小於13歲的受試者或未進行透析的受試者 (圖2)。

圖二: 血磷 (mg / dL) 從基準點到第2週的變化



12.4 Sevelamer Hydrochloride在血液透析病人與有效對照組比較的交叉試驗

84位正在進行血液透析且有高血磷症的慢性腎病病人(血磷 > 6.0 mg/dL)經過為期兩週的磷結合劑廓清期後，依交叉設計隨機分組服用sevelamer hydrochloride及有效對照品各八週，各療程之間皆由兩週的磷結合劑廓清期來分隔。病人由每天三次隨餐服用開始治療，在每八週的治療期間中，有三個時間點可增加sevelamer hydrochloride的

劑量以控制血磷，有效對照品的劑量也可改變以得到血磷的控制。兩種治療均能顯著降低平均血磷值大約2mg/dL。(表5)

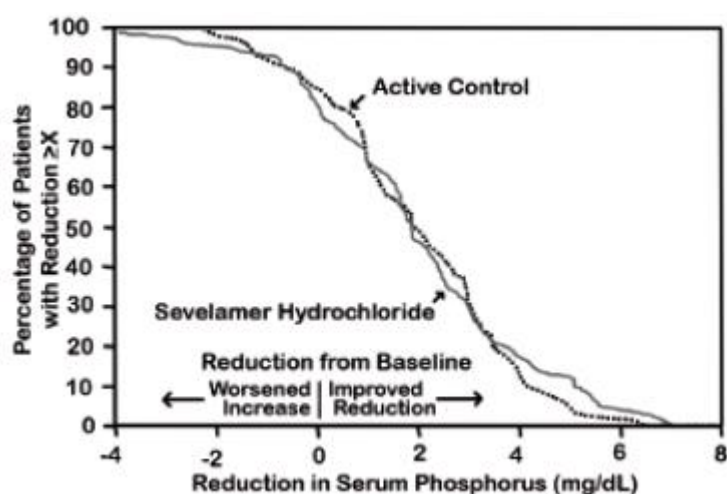
表5

基準點及終點之平均血磷值 (mg/dL)		
	Sevelamer Hydrochloride (N = 81)	有效對照品 (N = 83)
廓清期結束時之基準點	8.4	8.0
終點	6.4	5.9
在終點時與基準點比較的變化 (95% 信賴區間)	- 2.0* (- 2.5, -1.5)	- 2.1* (- 2.6, -1.7)

*p<0.0001, 在治療組內比較

反應分佈如圖三所示。sevelamer hydrochloride與有效對照組類似。每一組有一半的病人降低約2mg/dl的血磷值。約50%的受試者血磷下降介於 1和 3 mg/dl中間。

圖三：Y 軸表示病人對照基準線達所降低之血磷值至少與X軸等值的病人比例。



治療結束時，sevelamer hydrochloride的每日平均劑量為4.9g (在0.0到12.6g的範圍內)

12.5 Sevelamer Hydrochloride與有效對照品治療血液透析病人之試驗

200位正在進行血液透析且有高磷血症的慢性腎病病人(血磷> 5.5mg/dL)經過為期兩週的磷鹽結合劑廓清期後，隨機分組服用 sevelamer hydrochloride 800mg (N=99) 錠劑或一種有效對照品(N=101)。在第52週時，使用「最後觀察值前推法 (last-observation-carried-forward, LOCF)」，sevelamer hydrochloride及有效對照品兩者均能顯著降低平均血磷值。(表6)

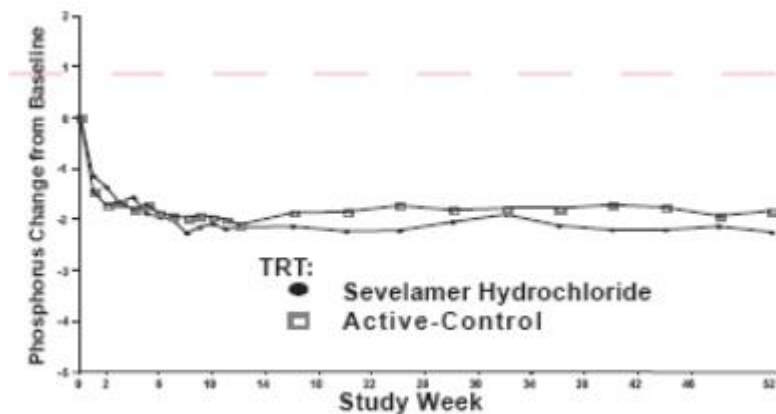
表 6：基準點與終點的平均血磷值 (mg/dL) 及鈣磷乘積

	Sevelamer HCl (N = 94)	有效對照品 (N = 98)
--	------------------------	----------------

血磷值:		
基準點	7.5	7.3
終點與基準點的差異	- 2.1	- 1.8
鈣磷乘積:		
基準點	70.5	68.4
終點與基準點的差異	- 19.4	- 14.2

61%使用sevelamer hydrochloride的病人及73%對照組的病人完成了完整的52週治療。圖四 是完成試驗者的血磷值與基準點的差異圖，說明了能夠繼續接受治療的病人可以有持續的效果。

圖四：完成 52 週治療的病人之平均血磷值與基準點的差異



治療結束時，sevelamer hydrochloride的每日平均劑量為6.5g (在0.8到13g的範圍內)

12.6 Sevelamer Hydrochloride與有效對照品治療腹膜透析病人之試驗

143位正在進行腹膜透析的高磷血症病人(血磷>5.5mg/dL) 經過為期兩週的磷結合劑廓清期後，隨機分組服用 sevelamer hydrochloride (N = 97)或有效對照品(N = 46)，進行為期12週的開放性研究。治療結束時，sevelamer hydrochloride的每日平均劑量為5.9g (在0.8到14.3g的範圍內)。Sevelamer組的13位病人(14%)與有效對照組的9位病人 (20%)停藥，主要是因為胃腸道的不良反應。Sevelamer hydrochloride的治療使血磷值顯著降低 (從基礎值7.5mg/dL 降低1.6mg/dL， $p<0.001$)，與有效對照品相似。

12.7 每天使用一次與每天使用三次的比較

正在進行血液透析經過廓清期後血磷值大於5.5mg/dl的第五期慢性腎病病人，隨機以2:1的比例接受每天一次sevelamer carbonate powder (N=144)或每天三次服用sevelamer hydrochloride錠 (N=73)進行為期24週的試驗。二組的起始劑量都是每天4.8g。實驗終了時的每日總劑量在sevelamer carbonate powder組為6.2g (每天一次)，在sevelamer hydrochloride錠組為6.7g (分三次服用)。每天一次使用者比每天三次的使用者有較高的比例提前退出療程 (35%比15%)。中斷治療的原因在每日投與一次的組別大多是因為不良反應而退出以及撤回同意書。每天服用三次比每天一次的療程對降低血磷與鈣磷乘積有較佳的控制效果。sevelamer carbonate powder每天一次平均降低 2.0mg/dl 的血磷而sevelamer hydrochloride錠分三次服用平均降低 2.9mg/dl的血磷值。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

錠劑: Renvela[®] 800mg 錠劑為白色至灰白色橢圓形、膜衣、一側刻有「RV 800」的錠劑。

粉劑: Renvela[®] 口服懸液用粉劑為淡黃色粉末包裝於不透明、鋁箔熱融封小包。0.8g /小包，2.4 g/小包，60 或 90 小包/盒。

13.2 效期

保存期限：標示於外盒。

13.3 儲存條件

貯存：貯存在25°C (77°F)、運輸途中容許到15-30°C (59-86°F)。

[參閱 USP 控制室溫] 謹防濕氣。

15 其他

本仿單為以下藥品許可證之共用仿單:

- 磷減樂錠 Renvela[®] Film-coated Tablet (衛署藥輸字第025229號)
- 磷減樂口服懸液用粉劑 Renvela[®] Powder for oral suspension (衛署藥輸字第025733號)

Renvela是Genzyme Corporation的一個註冊商標

Ref. US PI + CCDS v7_28 September 2017 + CCDS v5 (pediatric indication) + CCDS v6 + CCDS v8_25 July 2019

製造廠

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.	Vía Complutense, 140, Alcalá de Henares, Madrid, 28805, Spain
---------------------------------------	---

台灣大昌華嘉股份有限公司	桃園市楊梅區梅獅路二段629號
--------------	-----------------

台灣大昌華嘉股份有限公司高上倉	桃園市楊梅區高上路1段150號
-----------------	-----------------

藥商

賽諾菲股份有限公司	台北市信義區松仁路3號7樓
-----------	---------------