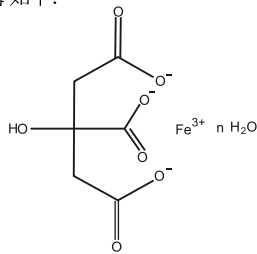


拿百磷® 膠囊 500 毫克 NEPHOXIL® Capsule 500 mg

(Ferric Citrate 500 mg, equivalent to 105 mg Ferric Iron)
本藥須由醫師處方使用 衛部藥製字第058595號

【說明】

Nephoxil 膠囊之有效成份為檸檬酸鐵 (Ferric Citrate)，能在胃腸道結合食物中的磷，進而避免磷吸收和控制高血磷症，為一種口服磷結合劑。檸檬酸鐵為水溶性，化學名為 2-hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylate, iron(3+), nH₂O，分子量在無水狀態下為 244.9 g/mole。其結構如下：



每顆 Nephoxil 膠囊含有 500 毫克的檸檬酸鐵，所宣稱效價相當於 105 毫克的三價鐵，膠囊外觀為暗紅色 00 號膠囊。

【適應症】

適用於控制接受血液透析治療的成年慢性腎病患者之高磷血症。

【劑量及用法】

Nephoxil 膠囊 500 毫克為口服使用，需整粒吞服。

Nephoxil 起始劑量建議為 4g/day，最高劑量為 6g/day，每日三次隨餐或餐後立即服用。治療期間應根據病人血磷濃度適宜增減劑量，每次可增加或減少 1g (2 顆) 的每日劑量直到血磷濃度達到目標值，其後保持定期監測，每次增量請間隔一週以上。

【臨床藥理學】

慢性腎病患者因腎臟排泄功能降低造成磷的滯留，而引發高血磷症。高血磷亦是造成慢性腎病患者發生次發性副甲狀腺機能亢進的原因之一。高血磷症的治療方法包含降低飲食中的磷攝取量、利用磷結合劑來減少小腸對磷的吸收、和經由透析移除血中的磷。Nephoxil 被證實在與食物共同服用時，能控制接受血液透析之慢性腎病病患的血清磷濃度，並能增加和維持血中鐵含量指標如血清鐵蛋白及運鐵蛋白飽和度(TSAT)。

作用機轉

Nephoxil 之主成份為檸檬酸鐵，可在腸道中減少磷的吸收以降低血清磷含量。

Nephoxil 所含的三價鐵會在胃腸道中與食物中的磷進行反應，形成不可溶的磷酸鐵沉澱，隨糞便排除，進而降低血清磷的濃度。Nephoxil 的檸檬酸在吸收後，會被人體代謝成碳酸氫鹽。

藥效學

除了可降低血清磷濃度的效果之外，過去的研究顯示檸檬酸鐵亦能增加血清中鐵參數(血清鐵蛋白、運鐵蛋白飽和度及血鐵值)。在一個 52 週活性藥對照試驗中，允許透析病患接受檸檬酸鐵(主成份與本品相同，但劑型不同)與靜脈鐵劑的併用，檸檬酸鐵組的平均(標準差)血清鐵蛋白由 593(293) ng/mL 增加至 895(482) ng/mL，平均(標準差)運鐵蛋白飽和度由 31% (11) 增加至 39% (17)，平均(標準差)血鐵由 73(29) mcg/dL 增加至 88(42) mcg/dL，而活性對照組相關參數值則持平。

藥動學

檸檬酸鐵目前並無藥動學的相關研究。根據作用機轉，檸檬酸鐵所含之三價鐵大多排泄至糞便，未被吸收。根據臨床數據顯示，部分未與磷結合的鐵，在長期使用下會被吸收入體內，而使血清中鐵參數上升。

臨床試驗

在一項國內三期臨床的 8 週安慰劑對照試驗中，共 183 位具高血磷症(血磷>5.5 mg/dL)並接受血液透析的慢性腎病患者隨機分配至 Nephoxil 6 g/day, 4 g/day 及安慰劑組。在服用藥物一星期後，Nephoxil 6 g/day 及 4 g/day 組之血磷值即明顯下降；在第 57 天的最後觀察，使用 Nephoxil 6 g/day 之血磷值平均降幅為 2.27 mg/dL；使用 4 g/day 之血磷值平均降幅為 1.60 mg/dL。試驗結果顯示，兩個 Nephoxil 組與安慰劑組比較，皆可有效降低血磷值(p<0.001)。

血清鐵蛋白於基準點及終點(第 57 天)之平均數值，在 Nephoxil 6 g/day 組分別為 351.29 ng/ml 和 427.57 ng/ml；在 Nephoxil 4 g/day 組為 354.62 ng/mL 和 436.04 ng/ml；在安慰劑組為 393.54 ng/ml 和 402.43 ng/ml。運鐵蛋白飽和度於基準點及終點(第 57 天)之平均數值，在 Nephoxil 6 g/day 組分別為 26.75% 和 31.90%；在 Nephoxil 4 g/day 組為 27.22% 和 31.74%；在安慰劑組為 30.22% 和 25.62%。

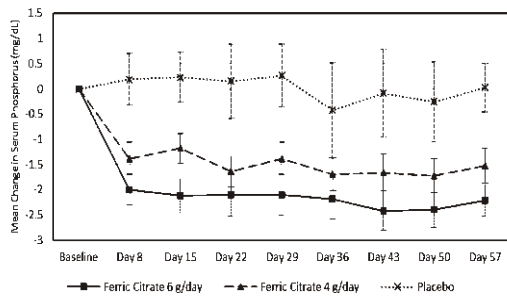
表一、國內試驗各組血磷值的變化

平均血磷值 (mg/dL)	Nephoxil 6 g/day (N=66)*	Nephoxil 4 g/day (N=72)*	安慰劑 (N=28)
廓清期結束之起始點	6.95	6.96	7.37
終點 (第 57 天)	4.69	5.38	7.42
終點與起始點的平均改變量	-2.27*	-1.60*	0.08
與安慰劑組比較 LS 平均差 P 值**	-2.51 <0.001	-1.83 <0.001	

*療效性族群(efficacy population): 定義為所有經過隨機分配的安全性族群(Safety population)，並且具備試驗用藥前的血磷濃度及至少一次試驗用藥 15 天或之後的血磷濃度者。

**使用 ANCOVA 模型

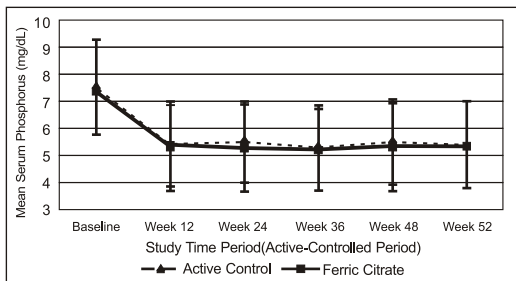
圖一、受試者 8 週血磷之平均值改變量



以下資訊來自一項 56 週長期海外試驗，試驗分成兩階段，分別為 52 週的活性藥對照，及 4 週的安慰劑對照。在該試驗中，使用的藥品主成份與本品相同，但劑型不同。

經過 2 週的廓清期後，平均血磷值達 7.5mg/dL 的透析病患，以 2:1 的方式隨機分派接受檸檬酸鐵 (N=292) 或活性對照藥品組(N=149，醋酸鈣、Sevelamer carbonate 或兩者並用)。大部分的受試者(>96%)為接受血液透析。檸檬酸鐵組之起始劑量為每日 6 克，分配隨餐服用。活性對照藥品組之起始劑量為延用廓清期前的使用劑量。檸檬酸鐵與活性藥品的用量隨著血磷值調整，目標血磷值為 3.5-5.5mg/dL，檸檬酸鐵的每日最大劑量為 12 克。試驗結果顯示，病患血磷值在開始治療後即有下降，降磷效果可維持到第 52 週。

圖二、受試者 52 週血磷之平均值



在完成 52 週的活性藥對照後，檸檬酸鐵組的病人接著進入一個 4 週的安慰劑對照，隨機退出之試驗階段(placebo-controlled, randomized withdrawal phase)，病人以 1:1 隨機分派接受檸檬酸鐵(N=96)或安慰劑(N=96)。在安慰劑對照階段中，相較於檸檬酸鐵組，安慰劑組的病人血磷濃度升高了 2.2 mg/dL。

表二、安慰劑對照階段，檸檬酸鐵對血磷的效果

平均血磷值 (mg/dL)	檸檬酸鐵組	安慰劑組	治療差異 (95% 信賴區間)	P-Value
起始點 (Week 52)	5.12	5.44		
終點與起始點的平均改變量 (Week 56)	-0.24	1.79	-2.18 (-2.59, -1.77)	<0.0001*

*終點與起始點的平均改變量的 LS 平均治療差異及 p-value 為使用 ANCOVA 模型，以治療為固定效應及第 52 週的血磷起始值為共變數。治療間的差異的計算為 LS 平均差 (檸檬酸鐵組)減去 LS 平均差(安慰劑組)

【禁忌症】

Nephoxil 禁忌使用於低血磷或對檸檬酸鐵過敏者。對於患有鐵代謝異常或鐵過多症狀者，如血色素沉著症(hemochromatosis)也不應使用。

【警語及注意事項】

Nephoxil 隨三餐或餐後立即服用，使用時應完整吞服，不應剝開或磨碎。

Nephoxil 應避免與含鋁的產品同時使用。Nephoxil 含檸檬酸，曾有案例使用其他檸檬酸製劑與口服含鋁製劑併用時，促進含鋁製劑的吸收，因此需留意不可同時服用。

Nephoxil 為不含鈣之磷結合劑，對於低血鈣之末期腎病病患應定期監測血中鈣濃度。

請每月追蹤血液、生化，至少包含白蛋白、鈣、磷、鐵、總鐵結合能(TIBC)、血清鐵蛋白、肝指數(GOT/GPT)，以作為劑量調整的參考。

Nephoxil 如同其他口服鐵劑，服用時常出現糞便變黑，此為口服鐵劑出現在糞便中之正常現象。

在過去的臨床試驗中，血清鐵蛋白和運鐵蛋白飽和度可能會在使用 Nephoxil 時逐漸地增加。在一項 56 週海外試驗中，允許透析病患接受檸檬酸鐵(主成份與本品相同，但劑型不同)與靜脈鐵劑的併用，檸檬酸鐵組有 55

位(19%)受試者之血清鐵蛋白超過 1500 ng/mL，活性對照組有 13 位(9%)血清鐵蛋白超過 1500 ng/mL。因此使用本品前應測量血中鐵參數(如血清鐵蛋白和運鐵蛋白飽和度)，後續治療亦應定期監測血中鐵參數。在進行貧血之醫療照護時，可依血中鐵含量適時調整靜脈注射鐵劑或其他口服鐵劑之使用量；在過去的臨床試驗中，使用 Nephoxil 的病人可能需要降低或停止靜脈鐵劑的使用。此外，由於在施打靜脈鐵劑後，血清鐵蛋白和運鐵蛋白飽和度會迅速的升高，請勿在施打靜脈鐵劑的 2~7 日內測量血中鐵含量。亦勿使用 Nephoxil 於已有鐵過多症狀的病人中。

使用 Nephoxil 時，當血清鐵蛋白>800 ng/ml 或運鐵蛋白飽和度>50% 時應評估病患的整體狀況而謹慎使用，如有鐵過量的現象則應停止使用鐵治療。

發炎性腸道疾病(inflammatory bowel disease)患者、活性或有症狀的腸胃道出血病患均被排除於臨床試驗之外。以上患者使用本藥品之安全性尚未確立。

【藥物交互作用】
Nephoxil 曾執行於 3 個體外試驗，研究本品與 42 個藥品是否在溶液中形成沉澱來判斷可能的交互反應。其中兩個試驗執行在模擬胃液中，而另一個則是執行於酸鹼值為 pH 2.0, pH 4.5 或 pH 6.8 的溶液中進行反應。

Nephoxil 與下列藥品會產生沉澱: alendronate sodium (pH 2.0)、benserazide HCl(pH 2.0)、cefdinir (模擬胃液)、ciprofloxacin HCl (pH 2.0 與 pH 4.5)、doxycycline hyclate (pH 2.0、4.5、6.8)、levodopa (pH 2.0 與模擬胃液)、levofloxacin HCl (pH 2.0、4.5 與 6.8)、methotrexate (pH 2.0)、sertraline HCl (pH 2.0 與 4.5)、valproate sodium (pH 4.5)、vancomycin HCl (pH 2.0)。

Nephoxil 與下列藥品在體外不會產生沉澱: adefovir dipivoxil、amlodipine besylate、atenolol、carvedilol、cetirizine 2HCl、clonidine HCl、clopidogrel bisulfate、donepezil HCl、doxazosin mesylate、enalapril myleate、famotidine、fluoxetine HCl、gabapentin、haloperidol、ibandronate sodium、ibuprofen sodium、isosorbide mononitrate、losartan potassium、loxoprofen sodium、memantine HCl、metoprolol tartrate、nicardipine HCl、nicorandil、nizatidine、paroxetine HCl、penicillamine、pravastatin sodium、propranolol HCl、rimantadine HCl、theophylline、tramadol HCl。

Nephoxil 尚無於人體中進行藥物交互作用試驗。

當使用其他口服藥品，若該藥品的生體可用率降低可能會造成顯著的安全或療效的臨床影響，該藥品應於服用 Nephoxil 前或後 2 小時使用，或醫師可考慮監測該藥品的合適臨床指標、臨床上的療效結果、或是該藥品的血中濃度。

【致癌性、致突變性、生殖發育毒性】
檸檬酸鐵曾於小鼠中執行一生命週期的致癌性試驗，每日給予小鼠最高 220 mg/kg/day 的檸檬酸鐵時，未觀察到任何致癌性的證據。檸檬酸鐵的致癌性亦分別在其他含鐵化合物或含檸檬酸化合物的大鼠實驗中進行評估；當最高劑量相當於人類建議最大劑量 12 g/day 的 0.6 倍鐵含量或 2 倍檸檬酸含量的投藥 (或相當於國內使用最大劑量 6g/day 的 1.4 倍鐵含量或 4 倍檸檬酸含量) 時，皆未觀察到致癌性證據。

檸檬酸鐵於細菌逆突變實驗中(Ames test)無產生致基因突變性，於中國倉鼠纖維細胞的染色體變異試驗亦未發現結構染色體斷裂的發生。

檸檬酸鐵尚無生殖發育毒性的研究。在其他含鐵或含檸檬酸化合物的小鼠、大鼠或兔子的研究中，以最高劑量經由飲食口服的方式投入，沒有發現任何生殖或發育毒性。根據檸檬酸鐵國內使用最大劑量的鐵含量來計算，大鼠生殖試驗中所使用的最高劑量相當於國內使用最大劑量 6 g/day 的 16.8 倍(以每公斤-毫克基準計算)，或為 2.72 倍(以表面積計算)；在小鼠試驗中所使用的最高劑量相當於國內使用最大劑量 6 g/day 的 16.8 倍(以每公斤-毫克基準計算)，或為 13.7 倍(以表面積計算)。

【使用於特殊族群】
懷孕及哺乳：懷孕分類 C
目前懷孕或哺乳婦女使用 Nephoxil 之安全及有效性尚未確立。

兒童或青少年
目前 18 歲以下病人使用 Nephoxil 之安全及有效性尚未確立。

老年人
目前臨床試驗中，並未發現老年人與較年輕的病人有明顯的差異。大致上來說，高齡者普遍生理機能衰退，請謹慎投藥。

過量
目前尚未有使用 Nephoxil 過量的案例報告。臨床試驗中，接受透析的慢性腎病患者使用檸檬酸鐵最高劑量為 12 g/day(相當於 2520 毫克的三價鐵)。勿使用 Nephoxil 於已發生鐵過量或具有血色素沉著症(hemochromatosis)的病患。

由檸檬酸鐵所吸收的鐵可能導致患者體內鐵過量，特別是併用靜脈鐵劑時。在一項海外試驗中，曾有一位患者經肝切片証實肝臟中鐵過量，此患者使用檸檬酸鐵亦同時併用靜脈鐵劑。

由於 6 歲以下孩童若意外過量使用含鐵產品可能會導致致死的中毒情形，本品應收納於孩童無法接觸到的地方。如過量使用的意外發生，請立即聯絡醫師或醫療機關。

【不良事件】
就目前臨床試驗而言，Nephoxil 的不良事件主要為輕度到中度的腸胃道不適症狀，其中發生率最高為糞便變色，其次如便秘、腹脹、腹瀉、腹痛等。

於一項國內 183 人之 8 週安慰劑對照研究中，Nephoxil(N=147)與安慰劑(N=36)發生≥5%之不良事件如下：

不良事件 (%)	Nephoxil 6g/day N=72	Nephoxil 4g/day N=75	Placebo N=36
發生不良事件的患者數	62 (86.1%)	71 (94.7%)	24 (66.7%)
腸胃道不適			
糞便變色	37.5	37.3	5.6
便秘	6.9	6.7	0.0
腹脹	5.6	6.7	0.0
腹瀉	4.2	8.0	5.6
腹痛	4.2	5.3	2.8
上腹痛	1.4	4.0	8.3
感染			
上呼吸道發炎	19.4	26.7	5.6
鼻咽炎	1.4	1.3	5.6
骨骼肌、結締組織或骨不適			
肌肉痙攣	12.5	18.7	16.7
呼吸、胸腔及縱膈膜不適			
咳嗽	13.9	14.7	11.1
中毒及醫療行為傷害			
透析中低血壓	12.5	8.0	11.1
康管功能失常	1.4	1.3	5.6
皮膚及皮下組織不適			
搔癢	8.3	8.0	5.6
神經系統不適			
頭暈	5.6	4.0	0.0
頭痛	1.4	5.3	11.1
血管疾病			
低血壓	5.6	2.7	5.6
一般及投予部位不適			
發燒	5.6	2.7	2.8

其中，可能與藥物相關的不良反應表列如下：

不良反應(%)	Nephoxil 6 g/day N=72	Nephoxil 4 g/day N=75	Placebo N=36
發生不良反應的患者數	36 (50.0%)	37 (49.3%)	7 (19.4%)
腸胃道不適			
糞便變色	37.5	37.3	5.6
腹瀉	4.2	6.7	5.6
腹脹	1.4	2.7	0.0
便秘	1.4	2.7	0.0
代謝及營養相關			
低血磷	2.8	0.0	0.0

除上述國內試驗外，整合其他四個檸檬酸鐵試驗(主成分相同，劑型與單位含量不同)的分析顯示，發生超過 5%以上的不良事件包括腹瀉(21%)、噁心(11%)、便秘(8%)、嘔吐(7%)與咳嗽(6%)。

在 52 週活性藥對照試驗中，檸檬酸鐵組共 60 位(21%)受試者因不良事件退出試驗，活性對照藥品組共 21 位(14%)；而該試驗不收納過去曾有對任一個活性對照藥品(醋酸鈣及 sevelamer carbonate)發生不適現象的病人。停止使用檸檬酸鐵治療的最常見原因是腸胃道的不良事件(14%)。

檸檬酸鐵與糞便染色(糞便變黑)相關。這是由於鐵所造成的染色現象，不具臨床意義；染色現象亦不會影響糞便潛血檢驗，因為潛血檢驗為檢測糞便中的血基質鐵(heme iron)，而不是非血基質鐵。

【賦形劑】
內容物：皆為主成分，無賦形劑。
膠囊外殼：Pharmaceutical Gelatin、Titanium Dioxide、New Coccin、Tartrazine、Sodium Lauryl Sulfate、Brilliant Blue FCF。

【包裝】
拿百磷膠囊500毫克：
16-1000 顆PE塑膠瓶裝，內附乾燥劑(SiO₂)。
16-1000 顆PTP鋁箔盒裝。

【運送及保存】
25℃室溫保存，避免潮濕及光照。本品應置於孩童無法觸及之處。

藥 商：寶齡富錦生科技股份有限公司
地 址：台北市南港區園區街3號16樓
製造廠：寶齡富錦生科技股份有限公司 平鎮廠
廠 址：桃園市平鎮區興隆路266號

2016年1月版