

腎潔磷咀嚼錠750公絲

Lanclean chewable tablet 750mg

衛部藥輸字 第 028690 號

須由醫師處方使用

版本日期 2024-04-26

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每錠Lanthanum Carbonate Dihydrate 1333.10 mg，相當於Lanthanum 750 mg

1.2 賦形劑

Dextrates hydrated、Colloidal silicon dioxide (HDK N20 Grade)、Magnesium stearate、Hydroxy propyl cellulose (Klucel LF Grade)、Talc

1.3 劑型

咀嚼錠

1.4 藥品外觀

白色圓形斜邊平錠，單面各刻有 NAT或750字樣。

2 適應症

適用於正在進行血液透析或連續性腹膜透析 (CAPD)的慢性腎衰竭病人之高磷酸鹽血症的第二線治療。Lanthanum Carbonate Dihydrate亦適用於血中磷酸鹽濃度 ≥ 5.5 mg/dl (1.78 mmol/L)、沒有接受透析治療而只靠低磷飲食療法不足以控制血中磷酸鹽濃度的慢性腎臟病第五期成年患者，做為第二線治療。

3 用法及用量

3.1 用法用量

Lanthanum Carbonate Dihydrate為口服使用。

錠劑必須咬碎，不可整粒吞服。可將錠劑壓碎以幫助咀嚼。

成人，包括老年人(≥ 65 歲)

將每日劑量平均分配至每日三餐，隨餐或餐後立即服用。病人應遵循建議的飲食療法以便控制磷酸鹽以及液體的攝取。Lanthanum Carbonate Dihydrate是咀嚼錠，因此可避免攝取額外液體的需要。應監測病人血中磷酸鹽濃度，每2至3週調整Lanthanum Carbonate Dihydrate的劑量，直到血中磷酸鹽濃度達到可接受程度為止，其後進行定期監測。

每日750 mg以上的劑量即可控制血中磷酸鹽濃度。臨床試驗中所研究過的最大劑量為3750 mg，用於為數不多的病人。對於鐮的治療有反應的病人，通常在鐮的每日劑量為1500-3000 mg時，即能達到可接受的血中磷酸鹽濃度。

3.3 特殊族群用法用量

肝功能不全

肝臟損傷對Lanthanum Carbonate Dihydrate藥物動力學的影響尚未被評估。基於其作用機轉及無法由肝臟代謝，不需要為肝功能不全調整劑量，但須小心監測病人 (請見第5.1及11節)。

4 禁忌

(依文獻記載)

對其活性物質或對第1.2節的任何賦形劑過敏。

低磷酸鹽血症。

腸阻塞。

5 警語及注意事項

(依文獻記載)

5.1 警語/注意事項

動物實驗結果顯示，Lanthanum Carbonate Dihydrate的鐳會沉積於組織中。從使用Lanthanum Carbonate Dihydrate治療長達4.5年的病人中所得到的105份骨骼組織切片中，可發現鐳的濃度在治療期間有上升的現象(請見第10.2節)。已有主要在長期使用後胃腸道粘膜沉積鐳的病例報告。胃與十二指腸粘膜中的鐳沉積在內視鏡下的表現為不同大小和形狀的白色病變。此外，在有鐳沉積的胃與十二指腸粘膜中發現了各種病理特徵，例如慢性或活動性發炎、腺體萎縮、再生性變化、胃小凹增生、腸化生和腫瘤。

使用Lanthanum Carbonate Dihydrate 2年以上的臨床研究目前是有限的，然而使用Lanthanum Carbonate Dihydrate治療長達6年的受試者，在利益/風險的數據上並未顯示出任何變化。

已有一些與鐳有關的胃腸道阻塞、腸阻塞、下腸阻塞和胃腸道穿孔的案例報告，部份案例需要手術或住院(請見第8.1節)。

對於所有易患胃腸道阻塞、腸阻塞、下腸阻塞和胃腸道穿孔的病人，應謹慎使用，例如：胃腸道有解剖學上的變化（如：憩室病、腹膜炎、曾接受胃腸道手術、胃腸道癌和胃腸道潰瘍）、蠕動減緩的疾病（如：便秘、糖尿病性胃輕癱）以及使用已知可能有以上影響的藥物時。

在Lanthanum Carbonate Dihydrate治療期間，醫生和病人應保持警惕胃腸道疾病的表徵和症狀，尤其是便秘和腹痛腹脹，這可能顯示腸阻塞 (bowel obstruction, ileus) 或下腸阻塞(subileus)。

出現嚴重便秘或其他嚴重胃腸道表徵和症狀的病人應重新評估Lanthanum Carbonate Dihydrate治療。

Lanthanum Carbonate Dihydrate的臨床研究並沒有涵蓋罹患急性胃潰瘍、潰瘍性結腸炎、克隆氏病(Crohn's disease)或腸阻塞的病人。

Lanthanum Carbonate Dihydrate必須完全咬碎，不可整粒吞服，以降低嚴重不良腸胃道併發症的風險(請見第3.1節)。

腎功能不全的病人可能發生低鈣血症。Lanthanum Carbonate Dihydrate不含鈣，所以此類病人應定期監測血鈣濃度，並給予適當的補充。

鐳不會由肝臟酵素進行代謝，但它很有可能排泄在膽汁中。會引起膽汁流出顯著減少的疾病，可能會伴隨著鐳的排除逐漸變慢，因而可能導致較高的血中濃度，以及鐳的組織沉積增加(請見第11及10.3節)。因為肝臟是排除被吸收的鐳的主要器官，建議監測肝功能。

如果發生低磷酸鹽血症，應停用Lanthanum Carbonate Dihydrate。

服用Lanthanum Carbonate Dihydrate的病人之腹部X光可能會有一種顯影劑特有的放射性不透明外觀(radio-opaque appearance)。

罹患罕見的葡萄糖-半乳糖吸收不良之病人，不應服用此藥。

5.3 操作機械能力

Lanthanum Carbonate Dihydrate可能引起頭昏眼花及眩暈而損傷開車以及操作機械的能力。

6 特殊族群注意事項

(依文獻記載)

6.1 懷孕

有關懷孕婦女使用Lanthanum Carbonate Dihydrate的資料目前尚不足夠。

有一個對大鼠所做的研究顯示在高劑量時有生殖的胚胎毒性（遲延的眼睛張開及性成熟）以及幼鼠的重量減輕(請見第10.3節)，對人體的可能危險性尚屬未知。

Lanthanum Carbonate Dihydrate不建議於懷孕期間使用。

6.2 哺乳

目前未知鐳是否會分泌於人體乳汁中，尚未執行鐳分泌於乳汁的動物實驗。應謹慎決定是否繼續/停止哺乳或繼續/停止使用Lanthanum Carbonate Dihydrate治療，並考量哺乳對於兒童的可能利益，以及Lanthanum Carbonate Dihydrate對於哺乳母親的可能利益。

6.3 有生育能力的女性與男性

沒有人類使用Lanthanum Carbonate Dihydrate的生育力資料。在大鼠的毒性實驗中，Lanthanum Carbonate Dihydrate沒有影響生育力的副作用。

6.4 小兒

Lanthanum Carbonate Dihydrate對於18歲以下兒童及青少年的安全性與療效尚未被確立。目前可用的資料描述如下，但無法就用法用量提出建議。

兒童發生不良反應的頻率、類別和嚴重程度尚未被完全確立，尤其是在兒童的治療中，骨骼中的累積和生長遲緩的風險存在不確定性。

目前已執行一項開放標示的研究以評估Lanthanum Carbonate Dihydrate用於10到18歲、患有高磷血症的慢性腎病透析兒童病人的療效和安全性。此研究並未達到原本計畫與碳酸鈣進行不劣性統計比較的樣本數。此研究之全分析群體(Full analysis set, FAS)中有52位病人於試驗的Part 2和Part 3接受Lanthanum Carbonate Dihydrate，Part 2有51位病人納入，其中10位病人中止治療，Part 3有42位病人納入，其中7位病人中止治療；病人的觀察時間為36.8病人-年。

在此研究中，慢性腎病透析兒童受試者沒有發現新的 Lanthanum Carbonate Dihydrate 重大安全性議題。

7 交互作用

(依文獻記載)

水合 Lanthanum Carbonate Dihydrate 可能使腸胃道酸鹼值升高。建議已知與制酸劑有交互作用的藥品 (例如 chloroquine、hydroxychloroquine 及 ketoconazole)，應與 Lanthanum Carbonate Dihydrate 錯開 2 小時以上服用。

於健康受試者中，同時服用檸檬酸鹽並不會影響鐳的吸收與藥動學特性。

於臨床研究發現服用 Lanthanum Carbonate Dihydrate 不會影響脂溶性維生素 A、D、E 與 K 的血中濃度。

由自願者參加的人體研究發現 Lanthanum Carbonate Dihydrate 與 digoxin、warfarin 或 metoprolol 同時服用，並不會對這些藥物的藥動學產生臨床上有意義的改變。

在模擬胃液中，水合 Lanthanum Carbonate Dihydrate 並不會與 warfarin、digoxin、furosemide、phenytoin、metoprolol 或 enalapril 形成不可溶的複合體，由此可見，Lanthanum Carbonate Dihydrate 改變這些藥品吸收的可能性極低。

然而，與 tetracycline、doxycycline 及 floxacins 等藥物的交互作用在理論上是可能的，如果這些化合物要同時投予，建議它們不要在服用 Lanthanum Carbonate Dihydrate 的 2 小時以內使用。

在一項對健康自願者所做的單一劑量研究中，與 Lanthanum Carbonate Dihydrate 同時使用的口服 ciprofloxacin 之生體可用率降低了大約 50%。建議 floxacins 的口服處方至少在 Lanthanum Carbonate Dihydrate 2 小時前或 4 小時後服用。

磷酸鹽結合劑 (包括 Lanthanum Carbonate Dihydrate) 已顯示會降低 levothyroxine 40% 的生體可用率。因此，甲狀腺荷爾蒙替代療法至少於 Lanthanum Carbonate Dihydrate 2 小時前或 2 小時後使用，且對於這兩種藥物均有使用的病人，建議密切監控 TSH 的濃度。

水合 Lanthanum Carbonate Dihydrate 不是細胞色素 (cytochrome) P450 的酵解物；於體外並不會顯著抑制主要的人體細胞色素 P450 異酵素 (isoenzymes) CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4、CYP2C9 或 CYP2C19 的活性。

8 副作用/不良反應

(依文獻記載)

8.1 臨床重要副作用/不良反應

最常發生的藥品不良反應，除了頭痛及皮膚過敏以外是腸胃道的反應；這些反應會因 Lanthanum Carbonate Dihydrate 與食物併服而減到最小程度，且通常會在繼續服用一段時間後減輕 (請見第 3.1 節)。

下列為不良反應的發生率：非常常見 ($\geq 1/10$)；常見 ($\geq 1/100$ 至 $< 1/10$)；不常見 ($\geq 1/1000$ 至 $< 1/100$)；罕見 ($\geq 1/10000$ 至 $< 1/1000$)；非常罕見 ($< 1/10000$)，未知 (無法就現有的數據評估)。

病菌感染及寄生蟲感染	
不常見	腸胃炎、喉炎

血液和淋巴系統的異常	
不常見	嗜伊紅血球增多(cosinophilia)
內分泌的異常	
不常見	副甲狀腺機能亢進
代謝及營養的異常	
常見	低血鈣症
不常見	高血鈣症、高血糖症、高磷酸鹽血症、低磷酸鹽血症、厭食、食慾增加
神經系統的異常	
非常常見	頭痛
不常見	頭暈、味覺改變
耳朵和迷路系統的異常	
不常見	暈眩
腸胃道的異常	
非常常見	腹痛、腹瀉、噁心、嘔吐
常見	便秘、消化不良、脹氣
不常見	腸阻塞、下腸阻塞、小腸阻塞、腸躁症、食道炎、口腔炎、稀便、消化不良、腸胃道的異常(不特別說明)、口乾、牙齒的異常、噯氣(eructation)
罕見	小腸穿孔
皮膚及皮下組織疾病的異常	
不常見	禿髮、排汗增加
肌肉骨骼與結締組織的異常	
不常見	關節痛、肌痛(myalgia)、骨質疏鬆
全身性的病症及給藥部位狀態	
不常見	無力、胸痛、疲勞、身體不舒服、周邊水腫、疼痛、口渴
調查研究	
不常見	血鋁增加、穀胺醯轉移酶(GGT)增加、肝臟胺基轉移酶升高、鹼性磷酸酶升高

	(alkaline phosphatase)、體重降低
未知	存在產品殘留物 ¹

¹ 請見第5.1節警語/注意事項有關胃腸道黏膜鏽沉積的警語。

8.3 上市後經驗

Lanthanum Carbonate Dihydrate核准後使用期間，不良反應病例報告指出皮膚過敏(包含皮膚紅疹、蕁麻疹及搔癢)與Lanthanum Carbonate Dihydrate的治療時有密切關係。臨床試驗中，皮膚過敏反應在Lanthanum Carbonate Dihydrate及對照組皆為非常常見($\geq 1/10$)。

其他尚有若干獨立的不良反應報告，但對此族群的病人而言，這些反應沒有一個被認為是非預期的。

短暫性的QT波改變已曾被觀測到，但並未造成心臟的不良反應增加。

9 過量

(依文獻記載)

目前尚未有過量的案例報告。健康志願受試者所參與的第一階段臨床試驗，鏽的最高單日投與劑量為4718 mg，為期3天，觀察到的副作用屬輕度至中度，包括噁心及頭痛。

10 藥理特性

(依文獻記載)

10.1 作用機轉

Lanthanum Carbonate Dihydrate含有水合Lanthanum Carbonate Dihydrate，水合Lanthanum Carbonate Dihydrate作為磷酸鹽結合劑的活性，是依靠在胃的酸性環境中自碳酸鹽游離出來的鏽離子對飲食中磷酸鹽的高度親和力，形成不溶解性磷酸鏽，因而降低腸胃道對磷酸鹽的吸收。

10.2 藥效藥理特性

藥物治療分類：治療高血鉀及高磷酸鹽血症。

ACT代碼：V03A E03

10.3 臨床前安全性資料

根據安全性藥理學的傳統研究、重覆劑量毒性試驗、生殖或基因毒性試驗等臨床前資料顯示，Lanthanum Carbonate Dihydrate對人體無特殊的危害。

在一個安全性藥理學的研究中，水合Lanthanum Carbonate Dihydrate會降低大鼠胃的酸度。

大鼠懷孕後第六天至分娩後二十天期間，投予高劑量的水合Lanthanum Carbonate Dihydrate，結果顯示，母體未受到影響，但新生鼠的體重則有減輕情形，且某些發展指標（眼睛及陰道張開）有延遲現象。於兔子懷孕期間投予高劑量的水合Lanthanum Carbonate Dihydrate，觀察到母體食物攝取量減少、母體體重增加幅度減少、著床前後的流產增加、以及新生鼠的體重減輕等現象。

水合Lanthanum Carbonate Dihydrate對小鼠及大鼠均無致癌性。於小鼠實驗中，觀察到高劑量(1500 mg/kg/day)組的胃腺瘤增加，這可能與小鼠本身胃部自發性病理惡化有關，並無臨床上之重要性。

動物實驗結果顯示，鐳會沉積於組織中，主要沉積部位為胃腸道、腸系膜淋巴結、肝臟及骨骼（請見第11節）。然而，以健康動物為對象的終生研究並未顯示人體使用Lanthanum Carbonate Dihydrate的危害。特殊的免疫毒性研究尚未進行。

11 藥物動力學特性

(依文獻記載)

因為鐳與飲食中的磷之結合發生於胃腔及小腸前段，所以Lanthanum Carbonate Dihydrate的治療有效性並不是由鐳的血中濃度來決定。

鐳存在於我們的生活環境中。在第三階段臨床試驗中，測量未接受水合Lanthanum Carbonate Dihydrate治療的慢性腎衰竭病人之基礎濃度，顯示血中濃度為< 0.05至0.90 ng/mL，而骨骼切片樣品中則為< 0.006至1.0 µg/g。

吸收

水合Lanthanum Carbonate Dihydrate的水溶解度很低(pH 7.5時<0.01 mg/mL)，口服使用只有極微量的吸收，人體的絕對口服生體可利用率估計< 0.002%。

健康受試者口服單一劑量的鐳250至1000 mg後，血中濃度-時間曲線下面積(plasma AUC)及最高血中濃度(C_{max})會因為劑量的增加而升高，但低於比例關係，此種情況符合低溶離度藥品的吸收特性。健康受試者的血漿排除半衰期為36小時。

給予腎臟透析病人使用10天的鐳，每天3次，每次1000 mg。測得平均 ($\pm$ sd) 最高血中濃度為 1.06 ($\pm$ 1.04) ng/mL，平均最終血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{last})為 31.1 ($\pm$ 40.5) ng.h/mL。定期監測1707位服用水合Lanthanum Carbonate Dihydrate長達2年的腎臟透析病人的血中濃度，顯示在接受Lanthanum Carbonate Dihydrate治療的期間，鐳的血中濃度並未升高。

分佈

在重複給予水合Lanthanum Carbonate Dihydrate之後，鐳並不會聚積在病人或動物的血漿中。口服使用的鐳中，小量被吸收的部份廣泛地與血漿蛋白結合 (>99.7%)，且在動物研究中，小量被吸收的部份廣泛分佈於全身的組織，主要是骨骼、肝臟以及腸胃道，包括腸系膜的淋巴結。在長期動物研究的整個研究期間中，鐳在幾個組織包括腸胃道、骨骼及肝臟中的濃度增加幅度是血中濃度的好幾倍。在某些組織例如肝臟中，鐳的濃度可達到一個明顯穩定的狀態，而在腸胃道中的濃度則會隨著治療期間增加而上升。停止治療以後，組織中鐳的濃度之變化在各組織間有差異。在停止給藥後，相當高比例的鐳會留在組織中六個月以上，留在骨骼的中位數百分比 $\leq$ 100% (大鼠) 及 $\leq$ 87% (狗)，肝臟中則為 $\leq$ 6% (大鼠) 及 $\leq$ 82% (狗)。在使用高口服劑量的Lanthanum Carbonate Dihydrate之長期動物研究中，並未發現與鐳的組織沉積相關的不良反應(請見第10.3節)(關於使用含鐳的磷酸鹽結合劑以及含鈣的磷酸鹽結合劑治療一年以後的腎臟透析病人之骨骼切片中鐳濃度的變化資訊，請見第10.2節)。

兒童(<12歲)接受單一劑量500 mg水合Lanthanum Carbonate Dihydrate，鐳的平均 C_{max} 及 AUC_{last} 約為青少年($\geq$ 12歲)接受單一劑量1000 mg水合Lanthanum Carbonate Dihydrate數值的三分之一(分別為平均 C_{max} 0.214 ng/mL相對於0.646 ng/mL，及平均 AUC_{last} 2.57 ng.h/mL相對於8.31 ng.h/mL)。

生物轉化

鐳不會被代謝。

目前尚無以肝功能損傷的慢性腎衰竭病人為對象的臨床試驗。於第三階段臨床試驗中，有些慢性腎衰竭受試者同時有肝臟異常問題，這些病人接受Lanthanum Carbonate Dihydrate治療長達2年之後，並未有血中鋇濃度升高或肝功能惡化等情形發生。

排除

在健康受試者中，鋇主要由糞便排除，大約只有口服劑量的0.000031%經由尿液排除（腎臟廓清率大約為1 mL/min，代表<2%的全體血漿廓清率）。

動物靜脈注射投藥後，鋇主要由糞便排除（劑量的74%），經由膽汁以及直接經由腸胃壁移轉，少量經腎臟排除。

12 臨床試驗資料

(依文獻記載)

在兩項第二期研究以及兩項第三期研究中，總共有1130位接受血液透析或CAPD維持治療的慢性腎衰竭病人被研究。三項研究是安慰劑對照的（一組固定劑量及兩組滴定劑量設計）及一項包含碳酸鈣做為活性比較劑，在這些研究中，1016位病人接受Lanthanum Carbonate Dihydrate，267位接受碳酸鈣以及176位接受安慰劑。

兩項安慰劑對照、隨機分配的試驗收納已接受透析的受試者，在經過一段之前降磷藥物廓清後，所有受試者皆接受Lanthanum Carbonate Dihydrate治療，並調整Lanthanum Carbonate Dihydrate的劑量以達血磷值治療目標。在此兩項試驗中，一項試驗的血磷值治療目標為介於1.3和1.8 mmol/L之間（劑量可給至2250 mg/day），另一項試驗的血磷值治療目標為≤1.8 mmol/L（劑量可給至3000 mg/day）。在達治療目標後，受試者被隨機分配至兩組，接受Lanthanum Carbonate Dihydrate或安慰劑的維持治療。經過四週治療，兩項試驗皆顯示安慰組的血磷濃度較Lanthanum Carbonate Dihydrate組高0.5至0.6 mmol/L，可維持治療效果的受試者比例在Lanthanum Carbonate Dihydrate組為61%，相對於安慰劑組為23%。

活性比較劑研究顯示，在五週的滴定期間結束時，lanthanum組中有51%的血中磷酸鹽濃度被降低到1.8 mmol/L的目標濃度，相較之下碳酸鈣組為57%。經過25週的治療以後，血中磷酸鹽濃度受到控制的比例在lanthanum組為29%、碳酸鈣組為30%（採取未檢出等同失敗的方法），兩組的平均血中磷酸鹽濃度的降低值相似。

在長期延伸研究中指出，有些病人為維持磷酸鹽的減少而持續性服用Lanthanum Carbonate Dihydrate至少兩年，其降磷效果仍可維持。

在比較性的研究中，使用Lanthanum Carbonate Dihydrate的病人中有0.4%被報導有高鈣血症，相較之下鈣基結合劑為20.2%。血中PTH濃度可能隨著病人的血鈣、磷酸鹽及維生素D狀態而波動，Lanthanum Carbonate Dihydrate未曾顯示對血中PTH濃度有任何直接的影響。

在長期的骨骼研究中，從平均的資料中可觀察到受控制族群的骨中鋇濃度有隨著時間增加的趨勢，在第24個月時從53 µg/kg的起始線上升的中位數為3倍。使用Lanthanum Carbonate Dihydrate治療的病人，在前12個月接受Lanthanum Carbonate Dihydrate治療的期間中，骨中鋇濃度增加達到中位數1328 µg/kg（範圍為122-5513 µg/kg）。在第18及24個月時，濃度的中位數及範圍與第12個月時相似，第54個月時的中位數為4246 µg/kg（範圍為1673-9792 µg/kg）。

從一項研究取得隨機分配使用Lanthanum Carbonate Dihydrate或碳酸鈣的病人的配對骨骼切片（在起始線以及在第一或第二年時），以及從第二項研究取得隨機分配使用Lanthanum Carbonate Dihydrate或替代療法的病人的配對骨骼切片，都顯示各組間在礦質化不足的發展上並無差異。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

15錠HDPE塑膠瓶裝

13.2 效期

如外包裝所示。

13.3 儲存條件

儲存於25°C 以下。

製造廠

NATCO PHARMA LIMITED

Pharma Division Kothur, Rangareddy District, Telangana,
India

藥商

侑安藥品股份有限公司

高雄市小港區孔鳳路455巷12-1號