

# 拿百磷®膠囊 500 毫克

## NEPHOXIL® Capsule 500 mg

衛部藥製字 第 058595 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-03-02

### 1 性狀

#### 1.1 有效成分及含量

Each capsule contains 500 mg ferric citrate (equivalent to 105 mg ferric iron)。

#### 1.2 賦形劑

Gelatin capsule (Gelatin、Titanium Dioxide、Tartrazine、Sodium Lauryl Sulfate、Brilliant Blue FCF、Allura Red AC、Purified Water)。

#### 1.3 劑型

膠囊劑

#### 1.4 藥品外觀

膠囊外觀為暗紅色00號膠囊，其膠囊殼本體印有“NE26”字樣。

### 2 適應症

適用於控制接受透析治療的成年慢性腎病患者之高磷血症。

### 3 用法及用量

#### 3.1 用法用量

Nephoxil 劑量範圍建議為1.5 g/day~ 6.0 g/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1 g (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。

### 4 禁忌

Nephoxil禁忌使用於低血磷或對檸檬酸鐵過敏者。對於患者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。

### 5 警語及注意事項

#### 5.1 警語/注意事項

Nephoxil隨三餐或餐後立即服用，使用時建議完整吞服，避免剝開或磨碎。

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(主成分與本品相同，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。上市後曾接獲使用本藥品而發生腸胃道出血之案例，本藥品應謹慎使用於有活性、嚴重腸胃道不適，如腸胃道出血之病人。

## 6 特殊族群注意事項

### 6.1 懷孕

目前懷孕或哺乳婦女使用Nephoxil之安全及有效性尚未確立。

### 6.2 哺乳

目前懷孕或哺乳婦女使用Nephoxil之安全及有效性尚未確立。

### 6.4 小兒

目前18歲以下病人使用Nephoxil之安全及有效性尚未確立。

### 6.5 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。

## 7 交互作用

表一、Nephoxil藥物交互作用

可與Nephoxil一起使用的口服藥品如下:	
Amlodipine	Metoprolol
Aspirin	Pravastatin
Atorvastatin	Propranolol
Calcitriol	Sitagliptin
Clopidogrel	Warfarin

Digoxin Diltiazem Doxercalciferol Enalapril Fluvastatin Glimepiride Levofloxacin Losartan	
須與Nephoxil分開使用的口服藥品如下:	
	建議服用時間
Doxycycline	於Nephoxil服用前至少一小時
Ciprofloxacin	於Nephoxil服用前或後至少二小時

其他未列於表一之口服藥品:

檸檬酸鐵與大多數的併用口服藥品沒有經驗數據可避免之間的藥物交互作用。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性影響，該藥品應與Nephoxil分開服用，其間隔時間需考量該藥品的吸收特性，例如達到最高血中濃度的時間與是否為立即釋放或緩釋劑型。若該藥品的治療區間狹窄，則需監測其臨床療效或血中濃度。

## 8 副作用/不良反應

### 8.1 臨床重要副作用/不良反應

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 $\geq 5\%$ 之不良事件如下:

不良事件 (%)	Nephoxil 6 g/day N=72	Nephoxil 4 g/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
瘻管功能失常	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

在一項國內202人之52週長期試驗中，常見(發生率>1%)的疑似與藥物相關的不良反應，包括糞便變色(41.1%)、腹瀉(10.4%)、便秘(7.9%)、腹脹(4.0%)、腹痛(4.0%)、高鐵蛋白血症(4.0%)、搔癢(3.0%)、糞便偏軟(2.5%)、上腹部疼痛(1.5%)。

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。

## 9 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。

## 10 藥理特性

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)。

### 10.1 作用機轉

Nephoxil之主成分為檸檬酸鐵，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。

## 10.2 藥效藥理特性

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(主成分與本品相同，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。

## 10.3 臨床前安全性資料

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)。

## 11 藥物動力學特性

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。

## 12 臨床試驗資料

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%。

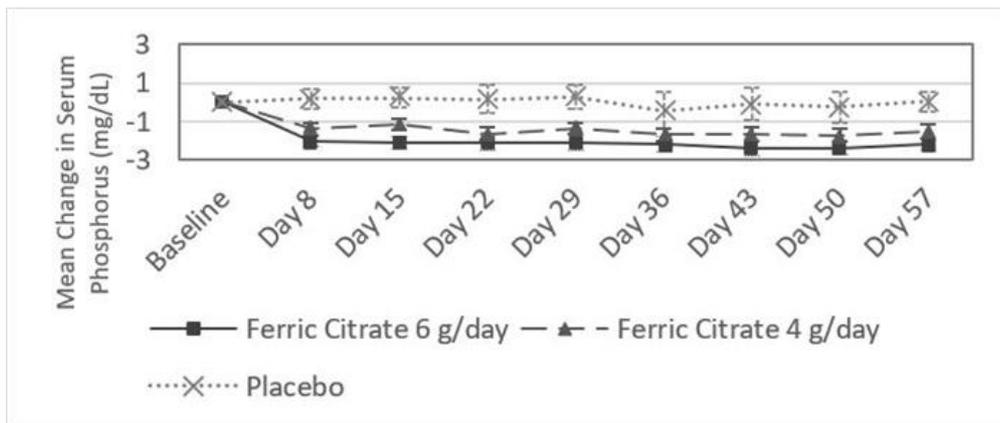
表二、國內試驗各組血磷值的變化

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	-2.51	-1.83	
P值**	<0.001	<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



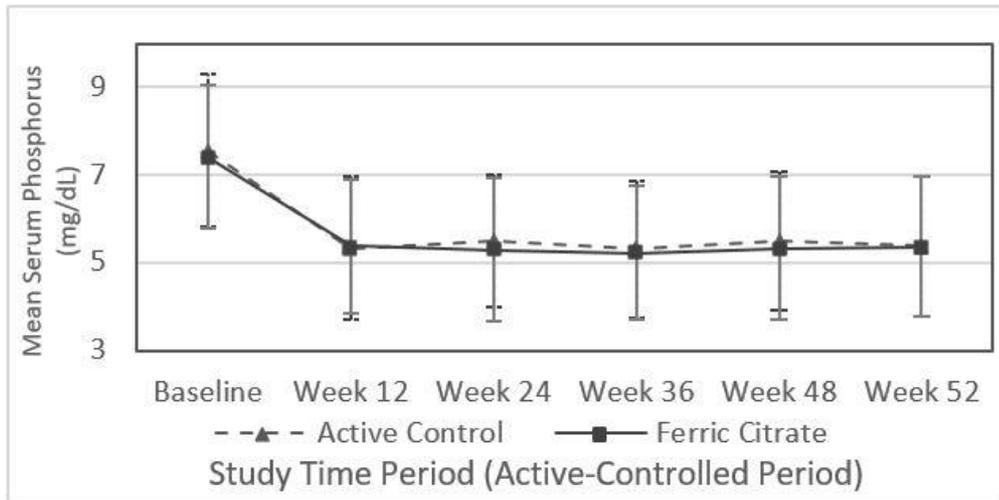
在一項國內長期、開放的觀察性試驗中，共202位接受血液透析的慢性腎病患者使用Nephoxil，進行為期52週的治療。受試者由試驗前使用的口服磷結合劑直接轉換為Nephoxil治療，試驗期間依血清磷濃度調整Nephoxil劑量，血清磷的目標範圍為3.5 mg/dL至5.5 mg/dL之間，本試驗未嚴格限制試驗期間其他口服磷結合劑之併用或其他可能影響血磷控制之治療。在完成試驗的119位受試者中，試驗期間之平均每日劑量介於 1.5 g/day至 6 g/day之間的比例超過90%。197位全分析族群(FAS)的結果顯示，平均血清磷在基準點為5.38 mg/dL，在第52週試驗結束時為5.10 mg/dL，目標血清磷濃度(3.5~5.5 mg/dL)的達成率在基準點為54.8%，在第52週試驗結束時為59.8%。

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，使用的藥品主成分與本品相同，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。

表三、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)

### 13 包裝及儲存

#### 13.1 包裝

16-1000 顆HDPE塑膠瓶裝、PTP鋁箔盒裝。

#### 13.2 效期

如外包裝所示

#### 13.3 儲存條件

儲存於25°C以下，避免潮濕及光照。本品應置於孩童無法觸及之處。

### 製造廠

寶齡富錦生技股份有限公司 平鎮廠 桃園市平鎮區興隆路266號

藥商

寶齡富錦生技股份有限公司

台北市南港區園區街3號16樓