

吉泰藥品股份有限公司 函

地址：台北市敦化南路二段 128 號 15F-6

傳真：(02)2706-7460

承辦人及電話：陳淑婷 (02)2784-5257

受文者：天主教中華聖母修女會醫療財團法人天主教聖馬爾定醫院

發文日期：中華民國 110 年 08 月 11 日

發文字號：吉泰字第 1100811048 號

附件：新核准仿單

主旨：福斯利諾咀嚼錠 750 公絲(Fosrenol Chewable Tablet 750mg)(衛署藥輸字第 024494 號)仿單變更通知。

說明：

- 一、本公司經銷產品福斯利諾之新核准仿單如附件。
- 二、將自批號 KV430 起陸續供應新核准之仿單，特此通知。

正本：天主教中華聖母修女會醫療財團法人天主教聖馬爾定醫院

副本：



福斯利諾咀嚼錠 500 公絲
Fosrenol chewable tablet 500mg
福斯利諾咀嚼錠 750 公絲
Fosrenol chewable tablet 750mg
福斯利諾咀嚼錠 1000 公絲
Fosrenol chewable tablet 1000mg

衛署藥輸字第 024495 號

衛署藥輸字第 024494 號

衛署藥輸字第 024496 號

本藥須由醫師處方使用

主成分

福斯利諾咀嚼錠 500 公絲
每錠含 Lanthanum Carbonate Hydrate 954 公絲...相當於 Lanthanum 500 公絲
福斯利諾咀嚼錠 750 公絲
每錠含 Lanthanum Carbonate Hydrate 1431 公絲...相當於 Lanthanum 750 公絲
福斯利諾咀嚼錠 1000 公絲
每錠含 Lanthanum Carbonate Hydrate 1908 公絲...相當於 Lanthanum 1000 公絲

賦形劑

Dextrates hydrous、Colloidal anhydrous silica、Magnesium stearate

劑型

本藥之劑型為咀嚼錠。

外觀

福斯利諾咀嚼錠 500 公絲：白色圓形斜邊平錠，單面刻有 S405/500 字樣。
福斯利諾咀嚼錠 750 公絲：白色圓形斜邊平錠，單面刻有 S405/750 字樣。
福斯利諾咀嚼錠 1000 公絲：白色圓形斜邊平錠，單面刻有 S405/1000 字樣。

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。福斯利諾亦適用於血中磷酸鹽濃度 $\geq 5.5\text{mg/dl}(1.78\text{mmol/L})$ 、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。

用法用量

福斯利諾為口服使用。

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 65 歲以上老年人

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。福斯利諾是咀嚼錠，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 2-3 週調整福斯利諾的劑量，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 750mg 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。對於鐳的治療有反應的病人，通常在鐳的每日劑量為 1500 - 3000 mg 時，即能達到可接受的血中磷酸鹽濃度。

兒童及青少年

目前尚無 18 歲以下病人接受福斯利諾治療的安全性與有效性研究（請參閱警語）。

肝功能不良病人

對肝臟嚴重損傷的病人應小心使用，因目前尚無可採用的資料（請參閱警語及藥動學特性）。

禁忌症

對水合碳酸鐳或福斯利諾的任一賦形劑過敏者。

低磷酸鹽血症。

腸阻塞。

警語與注意事項

動物實驗結果顯示，福斯利諾的鐳會沉積於組織中。從使用福斯利諾治療長達 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（請參閱藥效學特性）。已有主要在長期使用後胃腸道粘膜沉積鐳的病例報告。此發現的臨床意義尚不清楚。

使用福斯利諾 2 年以上的臨床研究目前是有限的，然而上市後安全性試驗顯示使用福斯利諾對病人進行長達 6 年的治療，在利益及危險性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。

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。

在碳酸鐳治療期間，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，這可能顯示腸阻塞或下腸阻塞(bowel obstruction, ileus or 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碳酸鐳治療。

福斯利諾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。福斯利諾必須完全咬碎，不可整粒吞服。已有未咬碎或完全咬碎福斯利諾的嚴重胃腸道併發症報告。

腎功能不全的病人可能發生低鈣血症。福斯利諾不含鈣，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新陳代謝，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（請參閱藥動學特性及臨床前安全性資料）。因為肝臟是排除被吸收的鐳的主要器官，建議監測肝功能。

兒科病人

福斯利諾對於兒童及青少年的安全性及效力尚未被確立，不建議使用於兒童及青少年（請參閱用法用量）。

如果發生低磷酸鹽血症，應停用福斯利諾。

服用碳酸鐳的病人之腹部 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。與其他藥物的交互作用及其他型式的交互作用

水合碳酸鐳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，例如氯奎因(chloroquine)、氫氧基氯奎因(hydroxychloroquine)及 ketoconazole，應與福斯利諾錯開 2 小時以上服用。

於健康人體中，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福斯利諾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福斯利諾與 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，水合碳酸鐳並不會與 warfarin、digoxin、furosemide、phenytoin、metoprolol 或 enalapril 形成不可溶的複合體，由此可見，碳酸鐳改變這些藥品吸收的可能性極低。

然而，與四環素(tetracycline)、脫氧土黴素(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與，建議它們不要在服用福斯利諾的 2 小時以內使用。

在一個對健康自願者所做的單一劑量研究中，與福斯利諾同時

使用的口服 ciprofloxacin 之生體可用率降低了大約 50%。建議 floxacin 的口服處方在福斯利諾之前至少 2 小時或之後 4 小時服用。

磷酸鹽結合劑（包括福斯利諾）已被顯示會降低 levothyroxine 40%的生體可用率。因此，甲狀腺荷爾蒙替代療法至少於福斯利諾 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。

水合碳酸鋁不是細胞色素 (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。

生育力、懷孕及哺乳

懷孕

有關懷孕婦女使用福斯利諾的資料目前尚不足夠。

有一個對老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（請參閱臨床前安全性資料）。對人體的可能危險性尚屬未知。

福斯利諾不應於懷孕期間使用。

哺乳

鋁是否會分泌於人體乳汁中，目前尚不知曉，也無相關的動物實驗。當母親使用福斯利諾治療時，並不建議哺乳。

生育力

沒有人類使用碳酸鋁的生育力資料。在大鼠的毒性實驗中碳酸鋁沒有影響生育力的副作用。

對開車或機械操作能力的影響

福斯利諾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。

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；這些反應會因福斯利諾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（參閱用法用量）。

下列為不良反應的發生率：非常常見(≥1/10)；常見(≥1/100 至 <1/10)；不常見(≥1/1000 至 <1/100)；罕見(≥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
血液和淋巴系統的病症	
不常見	嗜伊紅血球增多(cosinophilia)
內分泌的病症	
不常見	副甲狀腺機能亢進
代謝及營養障礙	
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
神經系統的病症	
非常常見	頭痛
不常見	頭暈、味覺改變
耳朵和迷路系統的病症	
不常見	暈眩
腸胃道的病症	
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	噯氣(eructation)、消化不良、腸過敏徵候群、腸阻塞、下腸阻塞、小

	腸阻塞、腸躁症、口乾、食道炎、口炎、口腔炎、泄瀉、稀便、牙齒的病症、腸胃道的病症 NOS*
罕見	小腸穿孔
皮膚及皮下組織疾病的病症	
不常見	禿髮、排汗增加
肌肉骨骼與結締組織的病症	
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
臨床檢驗結果異常	
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

*沒有特別說明

上市後經驗：福斯利諾核准後使用期間，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)與福斯利諾的治療時有密切關係。臨床試驗中，皮膚過敏反應在福斯利諾及對照組皆為非常常見(≥1/10)。

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

短暫性的 QT 波改變曾被觀測到，但並未造成心臟的不良反應增加。

過量

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，鋁的最高單日投與劑量為 4718 公絲，為期三天，觀察到的副作用屬輕度至中度，包括噁心及頭痛。

藥理特性

1 藥效學特性

藥物治療區分：治療高血鉀及高磷酸鹽血症。

ACT 代碼：V03A E03

福斯利諾含有水合碳酸鋁，水合碳酸鋁做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鋁離子對飲食中磷酸鹽的高度親和力，形成不溶解性磷酸鋁，因而降低腸胃道對磷酸鹽的吸收。

在兩個第二階段研究以及兩個第三階段研究中，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。三個研究是安慰劑對照的（一個固定劑量及兩個滴定劑量設計）以及一個包含碳酸鈣做為活性比較劑，在這些研究中，1016 位病人接受碳酸鋁、267 位接受碳酸鈣以及 176 位接受安慰劑。

在兩個安慰劑對照一隨機分配的試驗，收納已接受透析的受試者。在經過一段之前降磷藥物廓清其後，所有受試者皆接受福斯利諾治療，並調整福斯利諾的劑量以達血磷值治療目標。在此兩個試驗中，一個試驗的血磷值治療目標為 1.3~1.8mmol/L (福斯利諾劑量可給至 2250mg/day)，另一個試驗的血磷值治療目標為 ≤1.8mmol/L(劑量可給至 3000mg/day)。在達治療目標後，受試者被隨機分配至兩組，接受福斯利諾或安慰劑的維持治療。經過 4

週治療後，兩個試驗皆顯示安慰組的血磷濃度較福斯利諾組高 0.5~0.6mmol/L。可維持治療效果的受試者比例在福斯利諾組為 61%，在安慰劑組為 23%。

活性比較劑研究顯示，在五週的滴定期間結束時，在 lanthanum 組中，有 51% 的血中磷酸鹽濃度被降低到 1.8mmol/L 的目標濃度，與碳酸鈣組的 57% 比較。經過 25 週的治療以後，受控制的比例為 66% (碳酸鋁) 及 64% (碳酸鈣)，血中磷酸鹽的平均降低值分別為 0.89±0.72 以及 0.81±0.50mmol/L。進一步的長期延伸研究已顯示持續使用碳酸鋁至少兩年以後，對磷酸鹽濃度的有效控制仍可維持。經過 25 週的治療以後，受控制的比例為 29% (碳酸鋁) 及 30% (碳酸鈣)。兩組的平均血中磷酸鹽的降低值相似。

在長期延長研究中指出，有些病人為維持磷酸鹽的減少需持續性服用福斯利諾至少兩年，其降磷效果仍可維持。

在比較性的研究中，使用福斯利諾的病人中有 0.4% 被報導有高鈣血症，與鈣基結合劑的 20.2% 比較。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，福斯利諾未曾被顯示對血中 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鋁濃度有隨著時間增加的趨勢，在 24 個月時從 53µg/kg 的起始線上升的中位數為 3 倍。使用碳酸鋁治療的病人，在前 12 個月接受碳酸鋁治療的期間中，骨中鋁濃度增加達到中位數 1328µg/kg (範圍為 122-5513µg/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 4246µg/kg (範圍為 1673-9792µg/kg)。

從一個研究中隨機分配使用福斯利諾或碳酸鈣的病人中所取得的配對骨骼切片 (在起始線以及在第一或第二年時)，以及從第二個研究有為研究中隨機分配使用福斯利諾或替代療法的病人中所取得的配對骨骼切片，都顯示在礦質化不足的發展上各組間並無差異。

兒童族群
歐洲藥品局(EMA)延緩契約遞交一個或多個兒童族群服用福斯利諾治療高磷酸鹽血症的結果。請參見用法用量。

2 藥動學特性

因為鋁與飲食中的磷之結合發生於胃腔及小腸前段，所以福斯利諾的治療有效性並不是由鋁的血中濃度來決定。

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

吸收

水合碳酸鋁的水溶解度很低(在 pH 7.5 時<0.01mg/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小於 0.002%。

健康受試者口服單一劑量的鋁 250-1000 公絲後，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 天的鋁，每天三次，每次 1000 公絲，日。測得平均 (±sd) 最高血中濃度為 1.06(±1.04)ng/mL，平均最終血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{last})為 31.1 (±40.5) ng.h/mL。定期監測 1707 位服用水合碳酸鋁長達 2 年的腎臟透析病人的血中濃度，顯示在接受碳酸鋁治療的期間，鋁的血中濃度並未升高。

分佈

在重複給予水合碳酸鋁之後，鋁並不會聚積在病人或動物的血漿中。口服使用的鋁中，小量被吸收的部份廣泛地與血漿蛋白結合 (大於 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，鋁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，鋁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，組織中鋁的濃度之變化在各組織間有差異。在停止給藥後，相當高比例的鋁

會留在組織中六個月以上，留在 骨骼的中位數百分比≤100% (鼠) 及≤87% (狗)，肝臟中則為≤6% (鼠) 及≤82% (狗)。在使用高口服劑量的碳酸鋁之長期動物研究中，並未發現與鋁的組織沉積相關的不良反應 (參閱臨床前安全性資料) (關於使用含鋁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 鋁濃度的變化資訊，請參閱藥效學特性)。

代謝

鋁不會被代謝。

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，這些病人接受福斯利諾治療長達 2 年之後，並未有血中鋁濃度升高或肝功能惡化等情形發生。

排除

在健康受試者中，鋁主要由糞便排除，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 1mL/min，代表 < 2% 的全體血漿廓清率)。

動物靜脈注射投藥後，鋁主要由糞便排除 (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。

3 臨床前安全性資料

根據安全性藥理學的傳統研究、重複劑量毒性試驗或基因毒性試驗等臨床前資料顯示，福斯利諾對人體無特殊的危險。

在一個安全性藥理學的研究中，水合碳酸鋁會降低老鼠胃的酸度。大鼠懷孕後第六天至分娩後二十天期間，投與高劑量的水合碳酸鋁，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。於兔子懷孕期間投與高劑量的水合碳酸鋁，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。

水合碳酸鋁對小鼠及大鼠均無致癌性。於小鼠實驗中，觀察到高劑量(1500 公絲/公斤/天)組的胃腺瘤增加，這可能與小鼠本身胃部自發性病變惡化有關，並無臨床之重要性。

動物實驗結果顯示，鋁會沉積於組織中，主要沉積部位為胃腸道、腸系膜淋巴結、肝臟及骨骼 (請參閱藥動學特性)。然而，以健康動物為對象的終生研究並未顯示人體使用福斯利諾的危險。特殊的免疫毒性研究尚未進行。

藥學特性

不相容性

無

保存期限

見外盒

儲存之特殊注意事項

儲存於 25°C 以下。

容器的含量與材質

白色圓柱塑膠(HDPE)瓶，含有螺絲螺管，配置了防止小孩開啟的聚丙烯螺旋蓋。

包裝

福斯利諾咀嚼錠 500 公絲： 4-1000 錠塑膠瓶裝
福斯利諾咀嚼錠 750 公絲： 2-1000 錠塑膠瓶裝
福斯利諾咀嚼錠 1000 公絲： 2-1000 錠塑膠瓶裝

製造廠：

Hamol Limited

地址：

Thane Rd., Nottingham, Nottinghamshire, NG90 2DB, United Kingdom

藥商名稱：

台灣武田藥品工業股份有限公司

地址：

台北市信義區松高路 1 號 17 樓

福斯利諾咀嚼錠 500 公絲 衛署藥輸字第 024495 號
Fosrenol chewable tablet 500mg
福斯利諾咀嚼錠 750 公絲 衛署藥輸字第 024494 號
Fosrenol chewable tablet 750mg
福斯利諾咀嚼錠 1000 公絲 衛署藥輸字第 024496 號
Fosrenol chewable tablet 1000mg

本藥須由醫師處方使用

主成分

福斯利諾咀嚼錠 500 公絲
每錠含 Lanthanum Carbonate Hydrate 954 公絲...相當於 Lanthanum 500 公絲
福斯利諾咀嚼錠 750 公絲
每錠含 Lanthanum Carbonate Hydrate 1431 公絲...相當於 Lanthanum 750 公絲
福斯利諾咀嚼錠 1000 公絲
每錠含 Lanthanum Carbonate Hydrate 1908 公絲...相當於 Lanthanum 1000 公絲

賦形劑

Dextrates hydrous、Colloidal anhydrous silica、Magnesium stearate

劑型

本藥之劑型為咀嚼錠。

外觀

福斯利諾咀嚼錠 500 公絲:白色圓形斜邊平錠,單面刻有 S405/500 字樣。
福斯利諾咀嚼錠 750 公絲:白色圓形斜邊平錠,單面刻有 S405/750 字樣。
福斯利諾咀嚼錠 1000 公絲:白色圓形斜邊平錠,單面刻有 S405/1000 字樣。

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。福斯利諾亦適用於血中磷酸鹽濃度 $\geq 5.5\text{mg/dl}(1.78\text{mmol/L})$ 、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。

用法用量

福斯利諾為口服使用。
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 65 歲以上老年人

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。福斯利諾是咀嚼錠,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 2-3 週調整福斯利諾的劑量,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 750mg 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。對於鐳的治療有反應的病人,通常在鐳的每日劑量為 1500-3000 mg 時,即能達到可接受的血中磷酸鹽濃度。

兒童及青少年

目前尚無 18 歲以下病人接受福斯利諾治療的安全性與有效性研究(請參閱「警語」)。

肝功能不良病人

對肝臟嚴重損傷的病人應小心使用,因目前尚無可採用的資料(請參閱警語及藥動學特性)。

禁忌症

對水合碳酸鐳或福斯利諾的任一賦形劑過敏者。
低磷酸鹽血症。
腸阻塞。

警語與注意事項

動物實驗結果顯示,福斯利諾的鐳會沉積於組織中。從使用福斯利諾治療長達 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(請參閱藥效學特性)。已有主要在長期使用後胃腸道粘膜炎沉積鐳的病例報告。此發現的臨床意義尚不清楚。關於鐳在其他組織的沉積,目前尚無臨床資料。

使用福斯利諾 2 年以上的臨床研究目前是有限的,然而上市後,安全性試驗顯示使用福斯利諾對病人進行長達 6 年的治療,在利益及危險性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。

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)之病人、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。

在碳酸鐳治療期間,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,這可能顯示腸阻塞或下腸阻塞(bowel obstruction, ileus or 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碳酸鐳治療。

福斯利諾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。對於這些病人,使用福斯利諾應小心評估其利益及危險性。已知福斯利諾會引起便秘(請參閱不良反應),因此,應小心使用於有腸阻塞傾向的病人(例如:以前曾接受過腹部手術、腹膜炎)。
福斯利諾必須完全咬碎,不可整粒吞服。已有未咬碎或完全咬碎福斯利諾的嚴重腸胃道併發症報告。

腎功能不全的病人可能發生低鈣血症。福斯利諾不含鈣,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新陳代謝,但它很有可能排泄在膽汁中。會引起膽汁流出的顯著減少的疾病,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(請參閱藥動學特性及臨床前安全性資料)。

因為肝臟是排除被吸收的鐳的主要器官,建議監測肝功能。目前尚無關於嚴重肝功能損傷的病人之資料,此類病人對所吸收的鐳之排除效率可能會降低,因此投與福斯利諾治療時,應特別謹慎。

兒科病人

福斯利諾對於兒童及青少年的安全性及效力尚未被確立,不建議使用於兒童及青少年(請參閱用法用量)。

如果發生低磷酸鹽血症,應停用福斯利諾。

服用碳酸鐳的病人之腹部 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。

與其他藥物的交互作用及其他型式的交互作用

水合碳酸鐳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,例如氯奎因(chloroquine)、氫氧基氯奎因(hydroxychloroquine)及 ketoconazole,應與福斯利諾錯開 2 小時以上服用。

於健康人體中,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福斯利諾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福斯利諾與 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,水合碳酸鐳並不會與 warfarin、digoxin、furosemide、phenytoin、metoprolol 或 enalapril 形成不可溶的複合體,由此可見,碳酸鐳改變這些藥品吸收的可能性極低。然而,與四環素(tetracycline)、脫氧土黴素(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與,建議它們不要在服用福斯利諾的 2 小時以內使用。

在一個對健康自願者所做的單一劑量研究中，與福斯利諾同時使用的口服 ciprofloxacin 之生體可用率降低了大約 50%。建議 floxacin 的口服處方在福斯利諾之前至少 2 小時或之後 4 小時服用。

磷酸鹽結合劑（包括福斯利諾）已被顯示會降低 levothyroxine 40% 的生體可用率。因此，甲狀腺荷爾蒙替代療法至少於福斯利諾 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。

水合碳酸鋁不是細胞色素 (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。

生育力、懷孕及哺乳

懷孕

有關懷孕婦女使用福斯利諾的資料目前尚不足夠。

有一個對老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（請參閱臨床前安全性資料），對人體的可能危險性尚屬未知。

福斯利諾不應於懷孕期間使用。

哺乳

鋁是否會分泌於人體乳汁中，目前尚不知曉，也無相關的動物實驗。當母親使用福斯利諾治療時，並不建議哺乳。

生育力

沒有人類使用碳酸鋁的生育力資料。在大鼠的毒性實驗中碳酸鋁沒有影響生育力的副作用。

對開車或機械操作能力的影響

福斯利諾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。

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；這些反應會因福斯利諾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（參閱用法用量）。

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

器官系統 細菌感染及寄生蟲	
感染	
不常見	腸胃炎、喉炎
血液和淋巴系統的病症	
不常見	嗜伊紅血球增多 (cosinophilia)
內分泌的病症	
不常見	副甲狀腺機能亢進
代謝及營養障礙	
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
神經系統的病症	
非常常見	頭痛
不常見	頭暈、味覺改變
耳朵和迷路系統的病症	
不常見	暈眩
腸胃道的病症	
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	噯氣(eructation)、消化不良、腸過敏徵候群、腸阻塞、下腸阻塞、小腸阻塞、腸躁症、口乾、食道炎、口炎、口腔炎、泄瀉、稀便、牙齒的病症、腸胃道的病症 NOS*
罕見	小腸穿孔
皮膚及皮下組織疾病的病症	
不常見	禿髮、排汗增加
肌肉骨骼與結締組織的病症	
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
臨床檢驗結果異常	
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

*沒有特別說明

上市後經驗：福斯利諾核准後使用期間，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)與福斯利諾的治療時有密切關係。臨床試驗中，皮膚過敏反應在福斯利諾及對照組皆為非常常見(≥1/10)。

其他尚有若干獨立的不良反應報告，但對這個族群的病人而言，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。

過量

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，鋁的最高單日投與劑量為 4718 公絲，為期三天，觀察到的副作用屬輕度至中度，包括噁心及頭痛。

藥理特性

1 藥效學特性

藥物治療區分：治療高血鉀及高磷酸鹽血症。

ACT 代碼：V03A E03

福斯利諾含有水合碳酸鋁，水合碳酸鋁做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鋁離子對飲食中磷酸鹽的高度親和力，形成不溶解性磷酸鋁，因而降低腸胃道對磷酸鹽的吸收。

在兩個第二階段研究以及兩個第三階段研究中，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。三個研究是安慰劑對照的（一個固定劑量及兩個滴定劑量設計）以及一個包含碳酸鈣做為活性比較劑，在這些研究中，1016 位病人接受碳酸鋁、267 位接受碳酸鈣以及 176 位接受安慰劑。

在兩個安慰劑對照一隨機分配的試驗，收納已接受透析的受試者。在經過一段之前降磷藥物廓清其後，所有受試者皆接受福斯利諾治

療，並調整福斯利諾的劑量以達血磷值治療目標。在此兩個試驗中，一個試驗的血磷值治療目標為 1.3~1.8mmol/L (福斯利諾劑量可給至 2250mg/day)，另一個試驗的血磷值治療目標為≤1.8mmol/L (劑量可給至 3000mg/day)。在達治療目標後，受試者被隨機分配至兩組，接受福斯利諾或安慰劑的維持治療。經過 4 週治療後，兩個試驗皆顯示安慰組的血磷濃度較福斯利諾組高 0.5~0.6mmol/L。可維持治療效果的受試者比例在福斯利諾組為 61%，在安慰劑組為 23%。

活性比較劑研究顯示，在五週的滴定期間結束時，在 lanthanum 組中，有 51% 的血中磷酸鹽濃度被降低到 1.8mmol/L 的目標濃度，與碳酸鈣組的 57% 比較。經過 25 週的治療以後，受控制的比例為 66% (碳酸鋁) 及 64% (碳酸鈣)，血中磷酸鹽的平均降低值分別為 0.89±0.72 以及 0.81±0.50mmol/L。進一步的長期延伸研究已顯示持續使用碳酸鋁至少兩年以後，對磷酸鹽濃度的有效控制仍可維持。經過 25 週的治療以後，受控制的比例為 29% (碳酸鋁) 及 30% (碳酸鈣)。兩組的平均血中磷酸鹽的降低值相似。

在長期延長研究中指出，有些病人為維持磷酸鹽的減少需持續性服用福斯利諾至少兩年，其降磷效果仍可維持。

在比較性的研究中，使用福斯利諾的病人中有 0.4% 被報導有高鈣血症，與鈣基結合劑的 20.2% 比較。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，福斯利諾未曾被顯示對血中 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鋁濃度有隨著時間增加的趨勢，在 24 個月時從 53μg/kg 的起始線上升的中位數為 3 倍。使用碳酸鋁治療的病人，在前 12 個月接受碳酸鋁治療的期間中，骨中鋁濃度增加達到中位數 1328μg/kg (範圍為 122-5513μg/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 4246μg/kg (範圍為 1673-9792μg/kg)。

從一個研究中隨機分配使用福斯利諾或碳酸鈣的病人中所取得的配對骨骼切片 (在起始線以及在第一或第二年時)，以及從第二個研究有為研究中隨機分配使用福斯利諾或替代療法的病人中所取得的配對骨骼切片，都顯示在礦質化不足的發展上各組間並無差異。

兒童族群

歐洲藥品局(EMA)延緩契約遞交一個或多個兒童族群服用福斯利諾治療高磷酸鹽血症的結果。請參見用法用量。

2 藥動學特性

因為鋁與飲食中的磷之結合發生於胃腔及小腸前段，所以福斯利諾的治療有效性並不是由鋁的血中濃度來決定。

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

吸收

水合碳酸鋁的水溶解度很低 (在 pH 7.5 時 <0.01mg/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小於 0.002%。

健康受試者口服單一劑量的鋁 250-1000 公絲後，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 天的鋁，每天三次，每次 1000 公絲，日。測得平均 (±sd) 最高血中濃度為 1.06(±1.04)ng/mL，平均最終血中濃度-時間曲線下面積(AUC_{last})為 31.1 (±40.5) ng.h/mL。定期監測 1707 位服用水合碳酸鋁長達 2 年的腎臟透析病人的血中濃度，顯示在接受碳酸鋁治療的期間，鋁的血中濃度並未升高。

分佈

在重複給予水合碳酸鋁之後，鋁並不會聚積在病人或動物的血漿中。口服使用的鋁中，小量被吸收的部份廣泛地與血漿蛋白結合 (大於 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，鋁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，鋁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，組織中鋁的濃度之變化在各組織間有差異。在停止給藥後，相當高比例的鋁會留在組織中六個月以上，留在骨骼的中位數百分比≤100% (鼠) 及≤87% (狗)，肝臟中則為≤6% (鼠) 及≤82% (狗)。在使用高口服劑量的碳酸鋁之長期動物研究中，並未發現與鋁的組織沉積相關的不良反應 (參閱臨床前安全性資料) (關於使用含鋁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鋁濃度的變化資訊，請參閱藥效學特性)。

代謝

鋁不會被代謝。

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，這些病人接受福斯利諾治療長達 2 年之後，並未有血中鋁濃度升高或肝功能惡化等情形發生。

排除

在健康受試者中，鋁主要由糞便排除，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 1mL/min，代表 < 2% 的全體血漿廓清率)。

動物靜脈注射投藥後，鋁主要由糞便排除 (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。

3 臨床前安全性資料

根據安全性藥理學的傳統研究、重複劑量毒性試驗或基因毒性試驗等臨床前資料顯示，福斯利諾對人體無特殊的危險。

在一個安全性藥理學的研究中，水合碳酸鋁會降低老鼠胃的酸度。大鼠懷孕後第六天至分娩後二十天期間，投與高劑量的水合碳酸鋁，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。於兔子懷孕期間投與高劑量的水合碳酸鋁，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。水合碳酸鋁對小鼠及大鼠均無致癌性。於小鼠實驗中，觀察到高劑量 (1500 公絲/公斤/天) 組的胃腺瘤增加，這可能與小鼠本身胃部自發性病變惡化有關，並無臨床上之重要性。

動物實驗結果顯示，鋁會沉積於組織中，主要沉積部位為胃腸道、腸系膜淋巴結、肝臟及骨骼 (請參閱藥動學特性)。然而，以健康動物為對象的終生研究並未顯示人體使用福斯利諾的危險。特殊的免疫毒性研究尚未進行。

藥學特性

不相容性

無

保存期限

見外盒

儲存之特殊注意事項

儲存於 25°C 以下。

容器的含量與材質

白色圓柱塑膠(HDPE)瓶，含有螺紫螺管，配置了防止小孩開啟的聚丙烯螺旋蓋。

包裝

福斯利諾咀嚼錠 500 公絲： 4-1000 錠塑膠瓶裝

福斯利諾咀嚼錠 750 公絲： 2-1000 錠塑膠瓶裝

福斯利諾咀嚼錠 1000 公絲： 2-1000 錠塑膠瓶裝

製造廠：

Hamol Limited

地址：

Thane Rd., Nottingham, Nottinghamshire,
NG90 2DB, United Kingdom

藥商名稱： 台灣武田藥品工業股份有限公司
地址： 台北市信義區松高路 1 號 17 樓

版號：~~201608CNP02~~201810CNP01