

批准日期：2013年10月22日

修订日期：2015年8月17日

2016年6月28日

2018年6月15日

2018年7月27日

2019年4月15日

碳酸司维拉姆片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用



【药品名称】

通用名称：碳酸司维拉姆片

商品名称：诺维乐®

英文名称：Sevelamer Carbonate Tablets

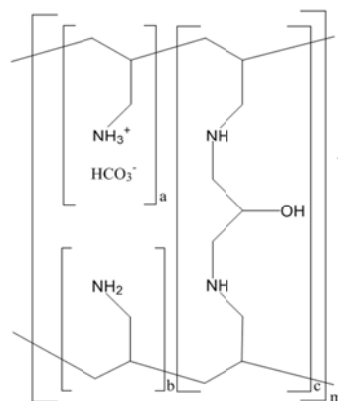
汉语拼音：Tansuan Siweilamu Pian

【成分】

本品主要成份：碳酸司维拉姆

化学名称：聚（丙烯胺-共-N，N'-二烯丙基-1，3-二氨基-2-羟基丙烷）碳酸盐

化学结构式：



a, b = 伯胺基团数 (a + b = 9)

c = 交联基团数 (c = 1)

m = 很大的数目，以表示延伸的聚合物网状结构

分子式：

碳酸司维拉姆是一个高度交联的聚合物，分子式表示如下：

$(C_3H_7N \cdot nH_2CO_3)_{810z} (C_9H_{18}N_2O \cdot nH_2CO_3)_{95z}$ (其中 z 是一个很大的数字)

分子量：

碳酸司维拉姆是一种大小不等的高度交联聚合物，每个微粒都可视为一个分子。因此，分子量等于颗粒本身的重量。由于微粒密度与粒径大小无关，微粒重量与粒径成比例。因此，交联聚合物的分子量分布是粒径分布的函数。

【性状】

本品为白色至类白色椭圆形薄膜衣片。

【适应症】

本品用于控制正在接受透析治疗的慢性肾脏病（CKD）成人患者的高磷血症。

【规格】

0.8 g

【用法用量】

剂量

起始剂量

本品的推荐起始剂量为每次 0.8 g 或 1.6 g，每日三次，随餐服药。具体剂量根据临床需要和患者血清磷水平确定（表 1）。

表 1: 透析患者中的起始剂量

血清磷水平	0.8 g 片剂
>1.78 mmol/l 且 <2.42 mmol/l (> 5.5 且 <7.5 mg/dL)	1片，每日三次，随餐服药
>2.42 mmol/l (≥ 7.5 mg/dL)	2片，每日三次，随餐服药

剂量调整:

必须监测血清磷水平，并根据血清磷水平达标情况决定是否需要调整剂量。剂量调整的间隔为 2-4 周，每次剂量调整的幅度为 0.8g（每餐剂量增加一片），直至达到可接受的血清磷水平。此后则定期进行监测。

用药方法

药片应完整吞服，并且在服用前不应压碎、咀嚼或者打成碎片。

【不良反应】

• 临床试验经验

关于本品的安全性数据较少。但考虑到本品活性成分与盐酸司维拉姆的活性成分相同，两种药物的不良反应特征应该相似。同时，在一项血液透析患者参加的交叉研究中，治疗持续 8 周并且两组之间无清洗期的情况下，碳酸司维拉姆片剂组发生的不良反应与盐酸司维拉姆组相似。

几项临床试验对司维拉姆（碳酸或盐酸盐）的安全性进行了研究，试验包括 969 例血液透析患者，治疗持续时间 4 周至 50 周（724 例患者使用盐酸司维拉姆治疗，245 例患者使用碳酸司维拉姆治疗），97 例腹膜透析患者治疗持续时间为 12 周（均使用盐酸司维拉姆治疗）。

与司维拉姆可能或很可能相关的最频繁发生的（ $\geq 5\%$ 患者）不良反应均为胃肠道疾病（按系统器官分类）。这些不良反应的严重程度大部分为轻度到中度。这些试验中，与司维拉姆可能或很可能相关的不良反应数据按发生频率列出如下。报告的发生率被分为十分常见（ $\geq 1/10$ ）、常见（ $\geq 1/100$, $<1/10$ ）、偶见（ $\geq 1/1000$, $<1/100$ ）、罕见（ $\geq 1/10000$, $<1/1000$ ）、十分罕见（ $<1/10000$ ）和未知（根据现有数据无法评估）。

胃肠道疾病
十分常见： 恶心、呕吐、上腹部疼痛、便秘
常见： 腹泻、消化不良、腹胀、腹痛

上市后经验： 在批准上市后，使用司维拉姆治疗的患者中，报告了如下不良反应：过敏、瘙痒、皮疹、肠动力不足、肠梗阻/不完全肠梗阻和肠道穿孔。

【禁忌】

- 1、对本品任何成分过敏者禁用；
- 2、禁用于低磷血症患者；
- 3、禁用于肠梗阻患者。

【注意事项】

在患有以下疾病的患者中尚未确定本品的安全性和有效性：

- 吞咽困难
- 吞咽障碍
- 重度胃肠功能紊乱，包括未经治疗的或严重的胃轻瘫、胃内容物滞留，或者肠道运动异常或不规律
- 活动性炎症性肠病
- 胃肠道大手术

因此，在上述患者中应慎用本品。

肠梗阻和肠阻塞/不完全肠阻塞

使用盐酸司维拉姆治疗的过程中，在罕见的病例中观察到肠梗阻和肠闭塞/不完全肠闭塞。盐酸司维拉姆与碳酸司维拉姆的活性成份相同。初期的症状可能是便秘。使用本品进行治疗时，

便秘患者应密切监测。在发生重度便秘或其他胃肠道症状的患者中，应重新评估是否采用本品进行治疗。

脂溶性维生素

根据饮食摄入和患者所患疾病的严重性，慢性肾脏病（CKD）患者体内的维生素 A、D、E 和 K 水平可能较低。不能排除本品可能结合摄入食物中含有的脂溶性维生素。在不摄入补充维生素但服用本品的患者中，应定期监测血清维生素 A、D、E 和 K 的水平。推荐在必要时服用维生素补充剂。在进行腹膜透析的患者中，建议监测脂溶性维生素和叶酸，因为在一项临床试验的腹膜透析患者中，未测定维生素 A、D、E 和 K 的水平。

叶酸缺乏

目前的数据尚不充分，不能排除本品长期治疗期间有发生叶酸缺乏的可能性。

低钙血症/高钙血症

慢性肾脏病（CKD）患者可能会发生低钙血症或高钙血症。本品不含任何钙成份。因此，应定期监测血清钙水平，必要时补充钙元素。

代谢性酸中毒

慢性肾脏病患者有可能发生代谢性酸中毒。因此应对血清碳酸氢盐和氯水平进行监测。

腹膜炎

进行透析的患者有发生透析相关的感染风险。腹膜炎是进行腹膜透析患者的一种已知并发症，在一项以盐酸司维拉姆进行的临床试验中，与对照组比较，司维拉姆组中报告的腹膜炎病例数大大增加。进行腹膜透析的患者应进行严密监测，以确保无菌技术的正确应用，对腹膜炎相关的任何体征和症状应进行快速确认和管理。

吞咽困难和窒息

曾有服用碳酸司维拉姆片出现吞咽困难或食道药片滞留的罕见报道，个别患者需要住院或干预治疗。大多数这些患者都伴有吞咽困难或食道异常的症状。对于吞咽困难的患者，服用碳酸司维拉姆时应慎重。

抗心律失常和抗癫痫药品

向同时服用抗心律失常药物和抗癫痫药物的患者开具本品处方时，应特别谨慎（见【药物相互作用】）。

甲状腺机能减退

对于同时服用碳酸司维拉姆和左旋甲状腺素的甲状腺功能减退患者，应密切监测甲状腺刺激激素（TSH）的水平和甲状腺功能减退的征象。（见【药物相互作用】）。

长期慢性治疗

在一项为期一年的临床试验中，没有发现本品蓄积的任何证据。然而，并不能完全排除长期慢性治疗（>1年）过程中发生本品吸收和蓄积的可能性（见【药代动力学】）。

甲状旁腺功能亢进

本品不适用于控制甲状旁腺功能亢进。在继发性甲状旁腺功能亢进的患者中，本品应在多种治疗途径应用的前提下使用，包括钙补充剂，1, 25-二羟基维生素 D3，或者其类似物的一种，以降低全段甲状旁腺激素（iPTH）的水平。

炎症性胃肠疾病

已报告了与司维拉姆结晶相关的胃肠道严重炎性疾病的病例（包括严重并发症，如出血、穿孔、溃疡、坏死和结肠炎）。但是，尚未证实司维拉姆晶体导致此类疾病的因果关系。应在出现重度胃肠道症状的患者中重新评估碳酸司维拉姆。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠：

尚未有司维拉姆用于妊娠妇女的任何数据。动物研究显示，给予大鼠高剂量司维拉姆时可出现一些生殖毒性（见【药理毒理】）。研究还显示，司维拉姆可以降低几种维生素的吸收，包括叶酸（见【药理毒理】），但对人类的潜在风险尚不清楚，故应慎用。如果确实需要，只有在对母亲和胎儿的获益明显大于对胎儿的潜在风险时，才可考虑在妊娠期间使用本品。

哺乳期妇女：

尚不清楚司维拉姆能否在人类乳汁中分泌。根据司维拉姆不吸收的特点推测，本品不太可能在乳汁中分泌。但仍应在充分权衡母乳喂养对婴儿的益处以及本品对母亲的获益和潜在风险，再决定是否继续/停止母乳喂养，或者继续/停止本品治疗。

生育力：

尚未有司维拉姆对生育力影响的任何数据。动物试验表明，根据相对体表面积比较，以人类等效剂量（最大临床试验剂量 13g/天）的 2 倍应用时，司维拉姆未能损害雄性和雌性大鼠的生育能力。

【儿童用药】

尚未确定本品在年龄低于 18 岁的儿童中应用的安全性和有效性，故不推荐本品用于年龄低于 18 岁的儿童。

【老年用药】

本品临床试验未入选足够数量的年龄 ≥ 65 岁的受试者，所以尚未确定他们的反应是否与年轻受试者不同。其它临床经验报道未发现老年和年轻患者在对药物的反应上存在差异。总之，应谨慎选择老年患者的剂量，通常从最低剂量开始。

【药物相互作用】

在人体药物相互作用研究中，对碳酸司维拉姆与华法林和地高辛的药物间相互作用进行了研究。对盐酸司维拉姆（含有与碳酸司维拉姆相同活性成分）与环丙沙星、地高辛、华法林、依那普利、美托洛尔和铁剂的相互作用进行了研究。

• 环丙沙星

在一项有 15 位健康受试者的试验中，同时服用单剂量 2.8g 的盐酸司维拉姆可使环丙沙星的生物利用度降低约 50%。因此，本品不能与环丙沙星同时服用。

• 地高辛

19 位健康受试者接受 2.4g 盐酸司维拉姆，每日三次，随餐服用，共 2 天，司维拉姆未改变单剂量地高辛的药代动力学。

18 名健康受试者接受 9.6 g 碳酸司维拉姆，每日一次，随餐服用，司维拉姆未改变单剂量地高辛的药代动力学。

• 华法林

14 位健康受试者接受 2.4g 的盐酸司维拉姆，每日三次，随餐服用，共 2 天，司维拉姆未改变单剂量华法林的药代动力学。

14 名健康受试者接受 9.6g 碳酸司维拉姆，每日一次，随餐服用，司维拉姆未改变单剂量华法林的药代动力学。

• 依那普利

28 位健康受试者接受 2.4g 单剂量的盐酸司维拉姆，盐酸司维拉姆未改变单剂量依那普利的药代动力学。

• 美托洛尔

31 位健康受试者接受 2.4g 单剂量的盐酸司维拉姆，盐酸司维拉姆未改变单剂量美托洛尔的药代动力学。

• 铁剂

23 位健康受试者接受 2.8g 单剂量的盐酸司维拉姆，盐酸司维拉姆未改变单剂量 200mg 干硫酸亚铁片剂中铁离子的吸收。

• 质子泵抑制剂

上市后经验中，接受质子泵抑制剂联合碳酸司维拉姆给药的患者报告了非常罕见的磷酸盐水平升高事件。

• 其它联合用药治疗

尚未获得关于避免碳酸司维拉姆与大多数联合用药相互作用的经验数据。碳酸司维拉姆上市后，曾有在同时接受盐酸司维拉姆和左旋甲状腺素的患者中促甲状腺激素（TSH）指标升高的报道，但极为罕见。需监测接受这两种药物的患者 TSH 的血清水平和甲状腺功能减退的征象。

当某种口服药的生物利用度降低对其安全性和疗效会产生显著临床影响时，没有适用于所有药物的给药方案信息。然而，应至少在服用碳酸司维拉姆前一小时或服用碳酸司维拉姆后三小时服用该药，并监测该药物的血药浓度。

临床试验中，将服用抗心律失常药物控制心律失常和服用抗癫痫药物控制癫痫障碍的患者从研究中排除。因此，对于同时服用此类药物的患者给予碳酸司维拉姆时，应特别谨慎。

在器官移植患者中，当与本品同时应用时，观察到环孢素、麦考酚酸莫酯和他克莫司的血药浓度降低，但没有观察到相关临床后果（即移植排斥）。但尚不能排除药物相互作用的可能性，故在这些药物同时使用时及本品停药后，应考虑对环孢素、麦考酚酸莫酯和他克莫司的血药浓度进行定期监测。

【药物过量】

尚未报道患者过量服用碳酸司维拉姆或盐酸司维拉姆的情况。

健康志愿者服用盐酸司维拉姆（与碳酸司维拉姆活性成分相同）最大剂量 14g/天，连续 8 天，未见不良反应出现。在接受透析的慢性肾脏疾病（CKD）患者中，碳酸司维拉姆的最大研究剂量为 14g，盐酸司维拉姆为 13g。由于司维拉姆不被吸收，因此全身毒性风险很低。

【临床试验】

司维拉姆控制透析慢性肾脏疾病（CKD）患者的血清磷水平主要由碳酸盐与磷酸结合的作用所确定。有 6 项临床试验采用了盐酸司维拉姆，2 项临床试验采用了碳酸司维拉姆。盐酸司维拉姆试验包括 1 项双盲、安慰剂对照的两周试验（司维拉姆组 N=24）；2 项开放、无对照的 8 周试验（司维拉姆组 N=220）和 3 项阳性药物对照、开放试验，治疗期为 8~52 周试验（司维拉姆组 N=256）。碳酸司维拉姆研究包括一个在接受血液透析患者中进行的有两个 8 周治疗期，使用碳酸司维拉姆片剂（N=79）的双盲、阳性药物对照、交叉试验，以及一个在中国血液透析患者中进行的为期 8 周、双盲、安慰剂对照试验。以下描述了 4 项阳性药物对照试验（1 项碳酸司维拉姆试验和 3 项盐酸司维拉姆试验）和 1 项碳酸司维拉姆的安慰剂对照试验。

• 碳酸司维拉姆 0.8 g 片剂和盐酸司维拉姆 0.8 g 片剂的交叉试验

79 例接受血液透析的慢性肾脏疾病（CKD）5 期患者在先进入为期 5 周的盐酸司维拉姆预处理后，随机接受碳酸司维拉姆 0.8 g 片剂和盐酸司维拉姆 0.8 g 片剂，各 8 周，两种药物治疗之间无药物洗脱期。按克换克原则，根据预处理期间盐酸司维拉姆的剂量来确定交叉期的试验剂量。在两个交叉期结束时，血磷水平相似。在两个治疗组中，实际平均每日剂量

为 6g/天，随餐服用。39 名完成研究交叉期的患者入选为期 2 周的洗脱期，在此期间，患者不得服用任何磷结合剂；本试验证实了司维拉姆的活性。

• 在中国血液透析患者中，碳酸司维拉姆与安慰剂的平行试验

在一个双盲、安慰剂对照试验中，205 名在为期 2 周磷结合剂洗脱期后出现高磷血症（血清磷水平 > 1.78 mmol/L [5.5mg/dL]）的中国血液透析患者随机接受为期 8 周的碳酸司维拉姆（N=135）或安慰剂（N=70）治疗。与安慰剂相比，碳酸司维拉姆可显著降低血清磷水平（碳酸司维拉姆与安慰剂，分别降低了 0.69 mmol/L [2.12 mg/dL] 与 0.06 mmol/L [0.20mg/dL]， $p < 0.0001$ ）。碳酸司维拉姆平均处方日剂量为 4.5 g/天（范围为 2.4 ~9.6 g/天）。

• 在血液透析患者中，盐酸司维拉姆与阳性药物对照的交叉试验

84 位正接受血液透析的慢性肾脏疾病（CKD）患者先接受为期两周的磷结合剂清除后出现高磷血症（血清磷 > 1.94 mmol/L [6.0 mg/dL]）时，随机入组交叉试验接受盐酸司维拉姆和阳性对照药物，各 8 周。通过两周使用磷结合剂的洗脱期将治疗期分开。患者起始治疗为每日三次，随餐服用。每个 8 周治疗过程中，在三个不同的时间点，盐酸司维拉姆的剂量可逐渐增加以控制血清磷，对照的阳性药物剂量也可随之改变以控制血清磷水平。两种治疗均可使血清磷均值显著降低约 0.65 mmol/L (2 mg/dL)（表 2）。

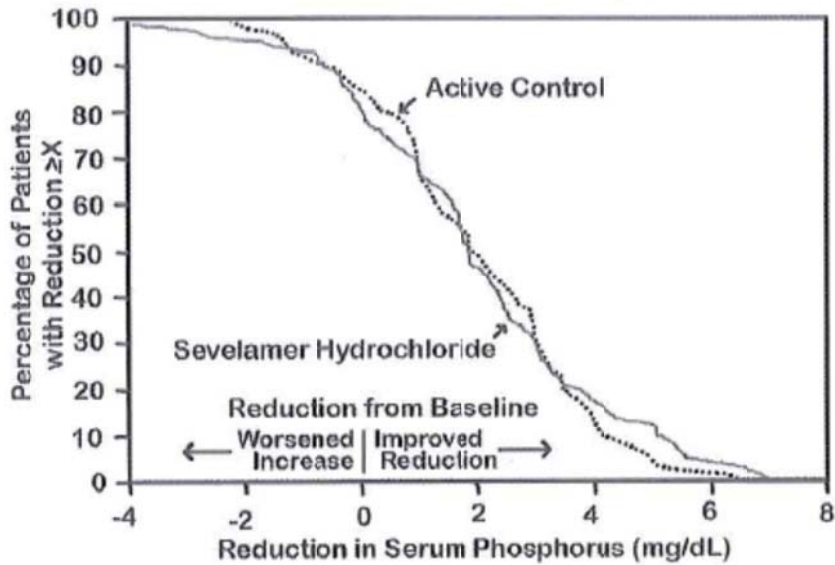
表 2. 基线和终点的血清磷均值（mmol/L [mg/dL]）

	盐酸司维拉姆 (N = 81)	醋酸钙 (N = 83)
洗脱期结束时的基线	2.71 (8.4)	2.58 (8.0)
终点	2.07 (6.4)	1.91 (5.9)
基线与终点的变化 (95% 可信区间)	-0.65 (-2.0)* (-0.81 [-2.5], -0.48 [-1.5])	-0.68 (-2.1)* (-0.84 [-2.6], -0.55 [-1.7])

* $p < 0.0001$ ，与治疗组相比

应答分布可参见图 1。盐酸司维拉姆与阳性对照的分布相似。在两个治疗组中，应答中位值为血清磷水平大约下降 0.65 mmol/L [2 mg/dL]。大约 50% 的受试者的血磷水平下降 0.32 mmol/L [1 mg/dL] 至 0.97 mmol/L [3 mg/dL]。

图 1 与基线相比，血清磷下降不小于 X 轴数值的患者百分比（Y 轴）（mg/dL）*



*将 mg/dL 转化为 mmol/L，可乘以 0.3229

在治疗结束时，盐酸司维拉姆的平均每日剂量为 4.9g（范围为 0.0~12.6 g）。

- 在血液透析患者中，盐酸司维拉姆与以钙离子为基础的磷酸结合剂的比较

200 例正接受血液透析的慢性肾脏疾病（CKD）患者在先接受为期两周的磷结合剂洗脱后出现高磷血症（血清磷 > 1.78 mmol/L [5.5 mg/dL]）时，随机入组接受盐酸司维拉姆 0.8 g 片剂（N=99）或以钙离子为基础的磷结合剂（N=101）。第 52 周采用末次观测值结转的方法，结果显示司维拉姆和钙剂均可显著降低血清磷均值（表 3）。

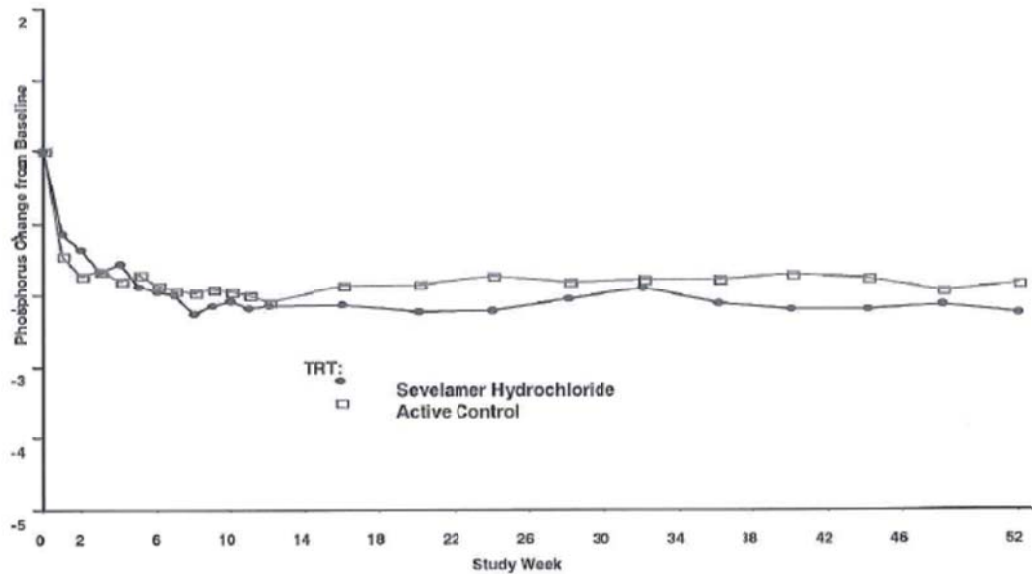
表 3. 基线血清磷（mmol/L[mg/dL]）和钙磷乘积的均值到治疗终点的变化

	盐酸司维拉姆 (N = 94)	对照钙剂 (N = 98)
基线血清磷均值	2.42 (7.5)	2.34 (7.3)
从基线到治疗终点血清磷均值的变化	-0.68 (-2.1)	-0.58 (-1.8)
基线钙磷乘积均值	5.69 (70.5)	5.52 (68.4)
从基线到治疗终点钙磷乘积均值的变化	-1.57 (-19.4)	-1.15 (-14.2)

61% 的盐酸司维拉姆患者和 73% 的对照患者完成了全部 52 周治疗。

图 2 为完成试验者的血清磷相对于基线期变化的曲线，显示可接受持续治疗的患者的应答持久性。

图 2. 与基线相比，完成 52 周治疗的患者血清磷变化均值*



*将 mg/dL 转化为 mmol/L，可乘以 0.3229

在治疗结束时，平均每日盐酸司维拉姆剂量为 6.5 g（范围为 0.8~13g）。

- 在腹膜透析患者中，盐酸司维拉姆与阳性对照的比较

143 位正接受腹膜透析的患者在先接受为期两周的磷结合剂洗脱清除后出现高磷血症（血清磷 > 1.78 mmol/L [5.5 mg/dL]）时，随机入组接受 12 周开放的盐酸司维拉姆（N=97）或醋酸钙（N=46）治疗。治疗结束时的平均每日盐酸司维拉姆剂量为 5.9g（范围为 0.8~14.3g）。司维拉姆组中 13 位患者（14%）和阳性对照组中 9 位患者（20%）退出试验，主要原因是胃肠道不良反应。盐酸司维拉姆组的血清磷变化（从基线的 2.42 mmol/L [7.5mg/dL] 下降了 0.52 mmol/L [1.6 mg/dL]）有统计学显著性（ $p < 0.001$ ），与阳性对照组相似。

【药理毒理】

药理作用

碳酸司维拉姆为一种非吸收磷酸结合交联聚合物，不含钙或其它金属；含多个胺根，各通过一个碳原子连接到聚合物主链上。胺根以质子化形式存在于肠道中，并通过离子键和氢键与磷酸分子相互作用。碳酸司维拉姆通过结合消化道中的磷酸根并降低其吸收，可降低血清中的磷酸根浓度。

除对血清磷酸水平的影响外，盐酸司维拉姆可结合胆汁酸。用离子交换树脂结合胆汁酸是一种已证实的降低血液胆固醇的方法。由于司维拉姆结合胆汁酸，可能会干扰正常脂肪吸收，因而可降低脂溶性维生素如 A、D 和 K 的吸收。

毒理研究

遗传毒性：

在代谢活化条件下，盐酸司维拉姆体外哺乳动物染色体畸变试验结果阳性。盐酸司维拉姆 Ames 试验结果为阴性。

生殖毒性：

雌性大鼠在交配前 14 天至妊娠经口给药，雄性大鼠交配前 28 天经口给药，未见盐酸司维拉姆对雄性或雌性大鼠生育力的明显影响，最大耐受剂量为 4.5g/kg/天（人等效剂量相当于临床试验最大剂量 13g 的 3 倍）。

大鼠胚胎-胎仔发育毒性试验中，盐酸司维拉姆剂量达 1.5 g/kg/天、4.5g/kg/天（人等效剂量分别相当于最大临床试验剂量 13g 或相当于其 3-4 倍），可见胎仔骨化减少或不规则骨化，可能是脂溶性维生素 D 的吸收减少所致。妊娠家兔胚胎-胎仔发育毒性试验中，盐酸司维拉姆剂量达 1000mg/kg/天（人等效剂量相当于最大临床试验剂量的 2 倍），可见胚胎早期吸收增加。

致癌性：

大鼠掺食法给予盐酸司维拉姆达 3g/kg/天（人等效剂量相当于最大临床试验剂量 13g 的 2 倍），雄性大鼠膀胱移行细胞乳头状瘤的发生率增加。小鼠掺食法给予盐酸司维拉姆达 9g/kg/天（人等效剂量相当于最大临床试验剂量的 3 倍），未见肿瘤发生率明显增加。

【药代动力学】

尚未进行碳酸司维拉姆的药代动力学试验。盐酸司维拉姆含有与碳酸司维拉姆相同的活性成分，曾采用 ¹⁴C 盐酸司维拉姆进行药代动力学试验，以 16 例健康男性和女性受试者为研究对象，结果显示，盐酸司维拉姆没有全身吸收。尚未对肾脏疾病患者进行吸收试验研究。

【贮藏】

密封，在 30℃ 以下干燥处保存。

【包装】

高密度聚乙烯瓶配有聚丙烯瓶盖和铝箔封口垫片包装，30 片/瓶，180 片/瓶

【有效期】

36 个月

【执行标准】

进口药品注册标准 JX20150421

【批准文号】

进口药品注册证号 H20181037

进口药品分装批准文号：国药准字 J20130160

【生产企业】

CCDS4-LRL

公司名称: Genzyme Europe B.V.

公司地址: Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, The Netherlands

企业名称: Genzyme Ireland Limited

生产地址: IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Ireland

分装企业:

名称: 赛诺菲(杭州)制药有限公司

Sanofi (Hangzhou) Pharmaceutical Co., Ltd.

地址: 杭州市滨江区江陵路325号

传真: 0571-88076189

邮编: 310051

产品咨询电话: 800(400)-820-8884