



迈诺恩®

# 碳酸镧咀嚼片说明书

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：碳酸镧咀嚼片

英文名称：Lanthanum Carbonate Chewable Tablets

汉语拼音：Tansuanlan Jujuepian

## 【成份】

本品的主要成份为碳酸镧水合物

化学名称：碳酸镧

分子式： $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot \text{XH}_2\text{O}$ ，X代表4-5摩尔

相对分子量：529.9（含4摩尔水）

辅料：淀粉水解寡糖，胶态二氧化硅，硬脂酸镁。

## 【性状】

本品为白色或类白色片。

## 【适应症】

高磷血症。

本品为磷结合剂，用于血液透析或持续非卧床腹膜透析（CAPD）的慢性肾功能衰竭患者高磷血症的治疗。

## 【规格】

500mg（以镧计）

## 【用法用量】

本品为口服用药，须经咀嚼后咽下，请勿整片吞服。可以碾碎药片以方便咀嚼。

成人，包括老年人（65岁以上）

本品应与食物同服或餐后立即服用，每次服用的剂量为每日剂量除以用餐次数。患者应遵从推荐的饮食以控制磷和液体摄入量。本品为咀嚼片，应避免摄入过多的液体。使用本品时应监测血磷，每2至3周逐渐调整使用剂量，直至血磷达到可接受的水平，此后需定期监测血磷。

本品的等效剂量为每日0.75g，临床研究中少数患者的最大剂量可达每日3.75g，多数患者每日服用1.5~3.0g可将血磷控制在可接受的水平。

未成年

尚无18岁以下患者服用碳酸镧咀嚼片的安全性和有效性资料。

肝功能损害患者

目前尚缺乏在肝功能损害患者中使用碳酸镧咀嚼片的药代动力学资料，根据本品的作用机制和无需肝脏代谢的特点，在肝功能损害的患者中使用本品无需调整剂量，但需要严密监测肝功能。

## 【不良反应】

最常见的药物不良反应，除了头痛和过敏反应，主要为胃肠道反应，如果进餐时同时服药，这些反应会减轻，连续服药时也会随着时间而逐渐减轻。

以下术语用于表述药物不良反应的发生率：很常见（ $\geq 1/10$ ）；常见（ $\geq 1/100$ 至 $< 1/10$ ）；少见（ $\geq 1/1,000$ 至 $< 1/100$ ）；罕见（ $\geq 1/10,000$ 至 $< 1/1,000$ ）；非常罕见（ $< 1/10,000$ ）；未知（无法根据现有数据进行评估）。

感染和传染	
少见	胃肠炎、喉炎
血液和淋巴系统异常	
少见	嗜酸性粒细胞增多
内分泌异常	
少见	甲状旁腺功能亢进
代谢和营养异常	
常见	低钙血症
少见	高钙血症、高血糖、高磷血症、低磷血症 食欲减退、食欲亢进
神经系统异常	
很常见	头痛
少见	头晕、味觉改变
耳部和迷路异常	

少见	眩晕
胃肠道异常	
很常见	腹痛、腹泻、恶心、呕吐
常见	便秘、消化不良、腹胀
少见	肠梗阻、不完全性肠梗阻、胃肠梗阻、肠易激综合征 食道炎、口角炎、稀便、消化不良、其他非特异性胃 肠道异常、口干、牙齿异常、嗝气
罕见	肠穿孔
皮肤和皮下组织异常	
少见	脱发、出汗增多
肌肉骨骼和结缔组织异常	
少见	关节痛、肌肉痛、骨质疏松
全身不适和给药部位异常	
少见	虚弱、胸痛、乏力、倦怠、外周性水肿、疼痛、口渴
实验室检查	
少见	血铅升高、 $\gamma$ -谷氨酰转氨酶升高、肝氨基转移酶升高、 碱性磷酸酶升高、体重下降

据国外文献资料，在两项长期开放性临床试验中，共有1215例患者使用碳酸镧，944例使用对照药。使用碳酸镧咀嚼片组有14%由于不良事件停药。胃肠道不良反应，如恶心、腹泻、呕吐是导致停药的最常见原因。

上市后经验：

在碳酸镧咀嚼片批准上市后的使用，报道了过敏反应（包括皮疹、荨麻疹和瘙痒），显示与碳酸镧治疗有密切的时间关系。在临床试验中，碳酸镧咀嚼片和安慰剂/阳性对照药物组中均可见过敏反应，其发生率为很常见（ $\geq 1/10$ ）。

也发现了便秘、消化不良、低磷血症和牙损伤等不良反应。

虽然还报告了一些其他的单个不良反应，但均是该患者人群中可以预期的不良反应。

研究中观察到了QT间期的一过性改变，但未见心脏不良事件增加。

## 【禁忌】

对碳酸镧或本品中任何赋形剂过敏者。

低磷血症。

肠道阻塞、肠梗阻和粪便嵌塞。

## 【注意事项】

动物试验显示服用碳酸镧咀嚼片后镧能沉积于组织。在使用本品患者的105份骨活检结果中，其中一些患者使用超过4.5年，发现镧浓度随时间的延长而升高。有病例报道发现，长期使用药物，镧沉积于胃肠道黏膜，这一发现是否具有临床意义尚不明确。

目前服用碳酸镧咀嚼片超过2年的临床试验有限，但是在服用碳酸镧咀嚼片长达6年的受试者中未发现风险/受益比的变化。

有报道使用镧出现相关的严重的胃肠道阻塞、肠梗阻、粪便嵌塞、不完全肠梗阻和胃肠穿孔，其中某些不良反应需要手术或住院。在上市后报告中，胃肠道阻塞的危险因素包括胃肠道解剖学改变（例如胃肠道手术史、结肠癌）、蠕动减弱（例如便秘、糖尿病）与合并用药（例如钙离子通道阻滞剂），也有些患者无胃肠道病史。

患者易于出现胃肠道阻塞、肠梗阻、不完全性肠梗阻和胃肠穿孔时，例如胃肠结构发生改变（如憩室疾病、腹膜炎、胃肠手术病史、胃肠道癌和胃肠道溃疡）或者是肠蠕动障碍（如便秘、糖尿病性胃轻瘫）以及与加重上述反应的药物联用，应慎用本品。

在碳酸镧的治疗过程中，医生和患者应对胃肠道疾病的体征和症状保持警惕，特别是便秘和腹痛/腹胀，这些症状可能提示肠道阻塞、肠梗阻或不完全肠梗阻。

对于出现严重便秘或其他严重胃肠道症状和体征的患者，应重新评估碳酸镧的治疗。

急性消化道溃疡、溃疡性结肠炎、克隆病或肠道阻塞患者未入选碳酸镧咀嚼片的临床研究。

吞咽前请充分咀嚼或碾碎药片，请勿吞完整药片。已有碳酸镧药片未咀嚼或咀嚼不完全与严重胃肠道并发症相关的报道。

在肾功能不良的患者中，可将药片完全碾碎后服用。

肾功能不全患者可能发生低钙血症，由于本品中不含钙，使用本品时需定期监测血钙水平并适当补充。

尚无严重肝损害患者服用碳酸镧咀嚼片的药代动力学资料。镧不通过肝酶代谢，但可能通过胆汁分泌。在胆汁分泌显著减少的情况下，镧的清除速度可能降低，结果使其血清浓度升高和组织沉积增加。由于肝脏是吸收收入的镧的首要清除器官，建议定期监测肝功能。

尚无儿童和青少年服用碳酸镧咀嚼片的安全性和有效性资料，不推荐在儿童和青少年中使用本品。

使用本品后，如果出现低磷血症，应停用本品。

使用碳酸镧的患者行腹部X线检查时，可出现典型的不透光的显影剂影像。

对见的葡萄糖一半乳糖吸收不良患者不应使用本品。

对驾驶车辆或操作机械能力的影响

碳酸锶咀嚼片可致头晕或眩晕,可能影响驾驶和操作机械的能力。

#### 【孕妇及哺乳期妇女用药】

妊娠期妇女服用碳酸锶咀嚼片的经验不足。

一项在大鼠中的研究表明,大剂量的碳酸锶可出现生殖学的胚胎毒性(产卵延迟及性成熟延迟)。在大剂量使用时,可减轻幼崽的体重。但其对人体的潜在影响尚不清楚。妊娠期不建议使用碳酸锶咀嚼片。

目前尚不清楚锶是否通过人体乳汁分泌。在动物实验中并没有研究锶在乳汁中的分泌情况。在授乳的女性中使用碳酸锶咀嚼片,应充分权衡授乳对于婴儿的益处和碳酸锶咀嚼片对于授乳女性治疗的益处,以决定是否使用碳酸锶咀嚼片进行治疗或继续授乳。

#### 【儿童用药】

尚无小于18岁患者服用碳酸锶咀嚼片的安全性和有效性资料,不推荐在儿童和青少年中使用碳酸锶咀嚼片。

#### 【老年患者用药】

见“用法用量”项。

#### 【药物相互作用】

碳酸锶可提高胃的pH值,因此,在服用碳酸锶咀嚼片后2小时内,不推荐服用已知可与抗酸剂相互作用的药物(如:氟喹、羟氯喹和酮康唑)。

在健康志愿者中,同时给予枸橼酸盐不影响锶的吸收和药代动力学特性。

在碳酸锶咀嚼片的临床研究中,服用碳酸锶咀嚼片不影响脂溶性维生素A、D、E和K的血清浓度。

在志愿者中进行的研究表明,碳酸锶与地高辛、华法林或美托洛尔一起服用,对这些药物的药代动力学特性不会产生临床意义上的改变。

在模拟胃液环境中,碳酸锶不与华法林、地高辛、咪塞米、苯妥英、美托洛尔或依那普利形成不溶性复合物,提示碳酸锶对上述药物的吸收影响甚微。

然而,理论上碳酸锶咀嚼片可能与一些药品之间存在相互作用,如:四环素、强力霉素。如必须同时使用,建议在服用碳酸锶咀嚼片2小时内不要服用上述药物。

在健康志愿者的单剂研究中,同期服用碳酸锶会使口服环丙沙星的生物利用度下降50%左右。建议在服用碳酸锶之前2小时及服药后4小时内不要服用沙星类药物。

磷结合剂(包括碳酸锶)会降低左甲状腺素的吸收。因此,在服用碳酸锶2小时内不应进行甲状腺激素替代治疗,并建议对同时服用这两种药物的患者严密监测促甲状腺激素水平。

碳酸锶化合物不是细胞色素P450的作用底物,在体外不会显著地抑制主要人体细胞色素P450同工酶的活性,如CYP1A2、CYP2D6、CYP3A4、CYP2C9或CYP2C19。

#### 【药物过量】

无药物过量严重报告。I期临床研究中,有健康志愿者每日口服的最高服用剂量为4718mg,持续3天,观察到的不良事件为轻度到中度,包括恶心和头痛。

#### 【临床试验】

据境外文献资料:碳酸锶进行了两项II期和两项III期临床研究,共有1130名维持血液透析或持续性非卧床腹膜透析(CAPD)治疗的慢性肾衰竭患者,其中三项研究为安慰剂对照(一项为固定剂量,两项为剂量递增设计),另一项使用了碳酸锶作为阳性对照药。在这些研究中,有1016名患者服用了碳酸锶,267名患者服用了钙剂,176名患者服用了安慰剂。

在两项安慰剂对照的随机研究中,入组的透析患者首先进行洗膜剂,以清除之前使用的磷结合剂的影响,随后患者服用碳酸锶并调整剂量以控制血清磷在目标范围(一项研究血清磷浓度控制在1.3-1.8mmol/L,服药剂量至2250mg;另一项研究血清磷浓度<1.8mmol/L,服药剂量至3000mg),最后,患者将被随机分到碳酸锶组或者安慰剂组进行维持治疗。维持治疗4周后,两项研究的安慰剂组的血清磷浓度均高于碳酸锶组0.5-0.6mmol/L,碳酸锶组中,保持有效的患者占61%,而安慰剂组只有23%。

设定阳性对照药的研究表明,5周的量滴定定期结束后,碳酸锶组有51%的患者血清磷低至1.8mmol/L的目标水平,碳酸钙组有57%。治疗25周后,碳酸锶组的控制率为29%,碳酸钙组为30%。平均血清磷浓度在两个组中降低的程度相似。更长期的研究表明,连续服用碳酸锶2年以上可有效控制血清磷水平。

对照研究表明,服用碳酸锶高钙血症的发生率为0.4%,服用钙剂的发生率为20.2%。血清甲状旁腺素(PTH)水平可随患者血清钙、磷和维生素D的变化而波动。碳酸锶对血清甲状旁腺素(PTH)水平没有直接的影响。

长期服药测定骨沉积,对照组患者骨钙浓度随时间而升高,治疗24个月后,骨钙浓度中位数高于基础值53μg/kg的3倍。碳酸锶组在治疗的前12个月,骨钙浓度中位数从基础值升高到1328μg/kg(122-5513μg/kg)。治疗18-24个月的骨钙浓度中位数和范围与12个月接近。治疗54个月的骨钙中位数为4246μg/kg(1673-9792μg/kg)。

在一个试验,患者随机分配接受碳酸锶或碳酸钙治疗,另外一个试验中患者随机分配接受碳酸锶或其他治疗,对给药前和给药1或2年后的骨组织进行配对活检,显示组间在矿化缺陷的形成上没有差异。

#### 【药理毒理】

药理作用:

碳酸锶作为磷结合剂的活性取决于锂离子与磷酸盐的高亲和性,锂离子在胃内酸

性环境中从碳酸盐中释放出来,与食物中的磷结合,形成不溶性磷酸锶,因而降低了胃肠道对磷的吸收。

毒理研究:

生殖毒性

大鼠自妊娠第6天至分娩后20天给予碳酸锶,结果显示对母体动物无明显影响,幼仔体重降低,发育延迟(眼张开和阴道开放时间)。妊娠兔给予碳酸锶,可见母体毒性,包括摄食量减少、体重增加减缓、着床前后丢失率增加,幼仔体重下降。

致毒性

小鼠给予高剂量碳酸锶(1500mg/kg/d)可见胃腺癌发生率增高。大鼠给予碳酸锶未见肿瘤发生率增加。

#### 【药代动力学】

在胃内和小肠上段,锶与食物中的磷相结合,碳酸锶咀嚼片治疗效果与血浆中锶的检测无关。

周围环境中锶。在III期临床研究中,检测未使用碳酸锶治疗的慢性肾功能衰竭患者的基础锶水平,结果显示其血清水平从-0.05到0.90ng/ml,骨活检标本中锶的水平从-0.006到1.0μg/g。

吸收

碳酸锶的水溶性很低(pH7.5时,<0.01mg/ml),口服后吸收很少。人体口服后的绝对生物利用度估计为<0.002%。

健康受试者单次口服0.25g至1.0g锶之后,血浆曲线下面积(AUC)和峰浓度(C<sub>max</sub>)随剂量的增加而增加,但并不成正比,符合难溶药物的吸收特点。健康受试者体内的表观血浆清除半衰期为36小时。

对肾功能衰竭透析患者,每次给予锶1.0g,每日三次,连续10天,平均血浆峰浓度(±s.d)为1.06(±1.04)ng/ml,平均血浆曲线下面积AUC<sub>0-24</sub>为31.1(±40.5)ng·h/ml,1707例肾功能衰竭透析患者服用碳酸锶2年,定期监测血浆锶浓度并未发现升高。

分布

患者或动物重复口服碳酸锶后,锶不会在血浆中蓄积。口服后被吸收的小部分锶与血浆蛋白广泛地结合(>99.7%),在动物试验中,被吸收的锶广泛地分布于全身各组织,主要是骨骼、肝脏和胃肠道,还包括肠系膜淋巴结。在长期给药动物试验中,一些组织如胃肠道、骨骼和肝脏中的锶浓度可随时间升高,并可高于其血浆浓度几个数量级。在有些组织,如肝脏中的锶可代表稳态水平,然而,其在胃肠道中的浓度却随治疗时间而增加。治疗停止后各个组织的锶浓度增加有所不同。长期给药后,相当大部分的锶依然停留在组织中超过6个月的时间[中位百分比为骨≤100%(大鼠),≤87%(犬);肝脏≤6%(大鼠),≤87%(犬)]。在长期口服高剂量碳酸锶的动物试验中,未出现有关锶在组织中蓄积的不良反应。

代谢

锶在体内不被代谢。

未进行针对合并肝肾功能受损的慢性肾功能衰竭患者的研究。入选III期临床试验中,在合并肾功能异常的患者中,在接受长达2年的碳酸锶治疗后,未发现其血浆中锶浓度增高或肝功能恶化。

排泄

健康受试者中,锶主要经粪便排泄,仅有大约口服剂量的0.00031%是从尿液排泄(肾清除率大约为1ml/min,低于总血清清除率的2%)。

药物接受静脉给药后,主要通过胆汁及直接穿过肠壁经粪便排泄(剂量的74%)。肾脏排泄是次要途径。

【贮藏】25℃以下密封保存。

【包装】固体药用高密度聚乙烯瓶包装;20片/瓶、30片/瓶、45片/瓶。

【有效期】24个月

【执行标准】国家药品监督管理局药品注册标准YBH10422022

【批准文号】国药准字H20223690

【上市许可持有人】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司

注册地址:南京经济技术开发区惠恩路9号

邮政编码:210038

电话号码:025-85109999

传真号码:025-85803122

网址:www.njctta.com

【生产企业】

企业名称:南京正大天晴制药有限公司

生产地址:南京经济技术开发区惠恩路9号

邮政编码:210038

电话号码:025-85109999

传真号码:025-85803122

网址:www.njctta.com

