

酷方[®] 100 毫克

Kuvan 100 mg soluble tablets

1. 藥品名稱

酷方[®] 100 mg 水溶性錠劑

2. 定性定量組成

每顆水溶性錠劑含有sapropterin dihydrochloride 100 mg（相當於sapropterin 77 mg）。

所有的賦形劑皆列於章節6.1中。

3. 劑型

水溶性錠劑。

灰白色至淡黃色的水溶性錠劑，其中一面刻有“177”的字樣。

4. 臨床特性

4.1 適應症

酷方[®]可用於治療對本藥物有反應的高苯丙胺酸血症（HPA）且併有苯酮尿症（PKU）的成人患者及4歲（含）以上的兒童病患（參閱章節4.2）。

酷方[®]也可用於治療對本藥物有反應的高苯丙胺酸血症（HPA）且併有四氫基喋呤（BH4）缺乏症的成人患者及4歲（含）以上的兒童病患（參閱章節4.2）。

4.2 用法用量

只有在有高苯丙胺酸血症（HPA）及四氫基喋呤（BH4）缺乏症之治療經驗的醫師監督下，才能使用酷方[®]。酷方[®]必須伴隨食物且每天在固定的時間服用，一天一次，服用時間以早晨為佳。

使用酷方[®]時，應積極控制飲食中的苯丙胺酸（phenylalanine）含量及蛋白質的總攝取量，以確保苯丙胺酸的血中濃度能獲得適當地控制並維持營養均衡。

不論高苯丙胺酸血症（HPA）是由苯酮尿症（PKU）或四氫基喋呤（BH4）缺乏症所引起，它都是一種慢性症狀，一旦證實該症狀對酷方[®]有所反應，可能就必須長期服藥。然而，長期使用酷方[®]的數據目前仍極為有限。

劑量

酷方[®]每顆錠劑為 100 mg。每日服用劑量乃依照體重來計算，並取至最接近 100 的倍數。舉例來說，若所計算出來的劑量介於 401-450 mg，則取至 400mg，意即給予 4 顆錠劑。若所計算出來的劑量介於 451-499 mg，則取至 500mg，即相當於 5 顆錠劑。

苯酮尿症

酷方[®]用於治療成人及兒童苯酮尿症患者的起始劑量為10 mg/每公斤體重，每日一次。醫師通常會在5-20 mg/kg/day之間對其劑量進行調整，以使苯丙胺酸達到並維持適當的血中濃度。

四氫基喋呤 (BH4) 缺乏症

酷方[®]用於治療成人及兒童四氫基喋呤缺乏症患者的起始劑量為2-5 mg/每公斤體重，每日一次。劑量有可能增加至20 mg/kg/day。為使其療效能發揮最大的效果，每日的總劑量可能必須在一天之中分2-3次給藥。

反應的測定

若苯丙胺酸的血中濃度長期處於濃度過高的狀態下，兒童患者在臨床上會出現不可逆的神經缺損，成人患者則會出現認知障礙及精神疾患，為了避免此種情況發生，應儘早開始給予酷方[®]治療，這是非常重要的。

治療的反應必須視酷方[®]開始給藥後，苯丙胺酸的血中濃度是否降低而定。苯丙胺酸的血中濃度應該在治療前及給予酷方[®]建議的起始劑量1週後進行檢測。若苯丙胺酸的血中濃度降低的情況不如預期，則可每週逐漸增加酷方[®]的劑量，直到增加至最高劑量20 mg/kg/day為止，同時應每週對苯丙胺酸的血中濃度持續進行監測一個月。在這段期間，飲食中的苯丙胺酸攝取量應維持在一定的範圍之內。

令人滿意的反應是指苯丙胺酸血中濃度的降低幅度達到 $\geq 30\%$ ，或苯丙胺酸的血中濃度達到醫師對個別病患所設定的治療目標範圍內。若在測試的一個月內無法達到此反應標準，該病患會被視為無反應，則不應接受酷方[®]治療。

一旦確定對酷方[®]有反應後，可依據治療的反應在 5-20 mg/kg/day 範圍內調整其劑量。

每次進行劑量調整後，建議在 1 週或 2 週後測量苯丙胺酸及酪胺酸的血中濃度，之後仍應進行頻繁的監測。接受酷方[®]治療的患者在飲食上應持續限制苯丙胺酸，並定期進行臨床評估（例如，監測苯丙胺酸及酪胺酸的血中濃度、營養的攝取，及心理-運動狀態的發展）。

使用方法

該錠劑應伴隨食物服用以增加吸收，一日一次，最好在固定時間服用，以早晨為佳。

病患應被告知不可吞食瓶內的乾燥劑。

欲服用的錠劑顆數應置入一杯水中，並加以攪拌直到溶解為止。溶解錠劑可能需要數分鐘。為了加速錠劑的溶解，可先將錠劑壓碎。溶液中可能會有肉眼可見的小顆粒，但藥物的療效不受影響。溶液應在15-20分鐘內喝完。

若劑量低於 100 mg，可先將一顆錠劑溶入水中，然後再取相對於處方劑量的溶液體積服用之。為了確保服用正確的溶液體積，應使用有適當刻度的精確測量裝置。

成人

欲服用的錠劑顆數應溶解於一杯含有 120-240 ml 的水中，並加以攪拌直到溶解為止。

兒童患者

欲服用的錠劑顆數應溶解於一杯含有 120 的水中，並加以攪拌直到溶解為止。

劑量的調整

接受酷方[®]治療可能得以將苯丙胺酸的血中濃度降至預期的治療範圍內。若想要使苯丙胺酸的血中濃度達到並維持在預期的治療範圍內，可能必需調整 sapropterin 的劑量或控制飲食中苯丙胺酸的攝取量。

每次在劑量調整後的 1-2 週，都應依照醫師的指示測量血液中的苯丙胺酸及酪胺酸濃度，之後也應進行頻繁監測，特別是兒童。

病患在接受酷方[®]治療期間，若苯丙胺酸的血中濃度沒有獲得適當的控制，則在考慮調整酷方[®]的劑量前，應先檢視病患對藥物的依從性及飲食。

如欲停用酷方[®]治療，只有在醫師的監督下才能停藥。此時，苯丙胺酸的血中濃度可能會上升，因此可能必須更頻繁地監測。飲食也可能需要調整，以使苯丙胺酸的血中濃度控制在預期的治療範圍內。

特殊族群

酷方[®]未曾特別針對年齡<4歲的兒童做過研究（參閱章節5.1）。

酷方[®]使用於年齡>65歲的患者，其安全性及療效的資料尚未建立。當開立酷方[®]的處方於老年患者時應小心。

酷方[®]使用於腎功能或肝功能不全的患者，其安全性及療效的資料尚未建立。當開立酷方[®]的處方於這類患者時應小心。

4.3 禁忌

對活性成分或任何賦形劑過敏者。

4.4 使用上的警語及注意事項

接受酷方[®]治療的病患應持續限制飲食中的苯丙胺酸並定期進行臨床評估（例如監測苯丙胺酸及酪胺酸的血中濃度、營養的攝取，及心理-運動狀態的發展）。

若苯丙胺酸-酪胺酸-L-二羥基苯丙胺酸（DOPA）的代謝路徑出現持續性或覆發性的功能障礙，則可能會導致體內蛋白質及神經傳導物質的合成不足。嬰兒長期處於低苯丙胺酸及低酪胺酸的血中濃度下，會損及神經的發育。因此，在接受酷方[®]治療期間，應積極控制飲食中的苯丙胺酸及蛋白質的總攝取量，以適當控制血液中的苯丙胺酸及酪胺酸濃度並維持營養的均衡。

若您因血液中的苯丙胺酸濃度上升而感到不適，建議您向醫師諮詢。

酷方[®]長期使用的資料仍極為有限。

若病患的體質易發生痙攣，則 sapropterin 在使用上應小心。根據臨床研究的經驗顯示，四氫基喋呤（BH4）缺乏症的患者接受 sapropterin 治療曾出現過痙攣及痙攣惡化的現象。但在臨床試驗中接受 sapropterin 治療的苯酮尿症（PKU）患者，則未觀察到此現象。

若患者同時併用 levodopa 治療時，則使用 sapropterin 應小心，因為 sapropterin 可能會提高其興奮度及焦躁性。

特殊族群

酷方[®] 未曾特別針對4歲以下的兒童患者做過研究（參閱章節5.1）。

酷方[®]使用於年齡>65歲的患者，其安全性及療效的資料尚未建立。當開立酷方[®]的處方於老年患者時應小心。

酷方[®]使用於腎功能或肝功能不全的患者，其安全性及療效的資料尚未建立。

4.5 與其他藥物之交互作用

尚無藥物交互作用的研究。

雖然尚未做過併用二氫葉酸還原酶（dihydrofolate reductase）抑制劑（例如，methotrexate、trimethoprim）的研究，但這類藥物可能會干擾四氫基喋呤（BH4）的代謝。因此，當接受酷方[®]治療時，使用這類藥物應小心。

四氫基喋呤（BH4）是一氧化氮合成酶的輔酶。當酷方[®]與會影響一氧化氮（NO）代謝或作用而導致血管擴張的任何藥物併用時（局部使用也包括在內）應小心，這類藥物包括傳統的一氧化氮提供者（例如，glyceryl trinitrate (GTN)、isosorbide dinitrate (ISDN)、sodium nitroprusside (SNP)、molsidomin）、第五型磷酸二酯酶（PDE-5）抑制劑及minoxidil。

正在接受levodopa治療的患者，若要給予酷方[®]應小心，因為酷方[®]可能會增加其興奮度及焦躁性。

4.6 懷孕與授乳

尚無孕婦使用酷方[®]的臨床資料。動物試驗的研究並未顯示酷方[®]會直接或間接對懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或出生後的發育造成不良的影響。

懷孕前及懷孕期間都應嚴格控制母體血液中的苯丙胺酸濃度。若母體的苯丙胺酸血中濃度在懷孕前及懷孕期間沒有嚴格控制，可能會對母體及胎兒造成傷害。這類病患在懷孕前及懷孕期間的治療首要選項為透過醫師的監督以限制飲食中的苯丙胺酸攝取量。

只有當飲食經過嚴格控制後，血液中的苯丙胺酸濃度仍無法下降時，才應考慮使用酷方[®]。懷孕婦女使用酷方[®]時應小心。

Sapropterin或其代謝物是否會分泌於人體乳汁中尚不得而知。授乳期間不應接受酷方[®]的治療。

4.7 對開車及機械操作的影響

尚無酷方[®]對開車及機械操作影響的研究。

4.8 不良反應

臨床試驗中接受 sapropterin dihydrochloride (5-20 mg/kg/day)治療的 579 名患者，約有 35%患者曾出現不良反應。最常見的報告為頭痛及鼻漏。

根據一些重要的臨床試驗結果，酷方[®]已被確立的不良反應如下。

發生頻率的定義為：非常常見 ($\geq 1/10$) 及常見 ($\geq 1/100 - < 1/10$)。每個發生頻率的組別中，不良反應的嚴重度為由上往下遞減。

系統器官分類	非常常見	常見
神經系統失調	頭痛	
呼吸、胸廓及縱隔不適	流鼻水	咽喉疼痛 鼻塞 咳嗽
胃腸道不適		腹瀉 嘔吐 腹痛
代謝及營養失調		低苯丙胺酸血症

額外資訊

停藥後可能會使情況回到從前 (rebound)，也就是說，苯丙胺酸的血中濃度會高於治療前的情況。

4.9 過量

服用 sapropterin dihydrochloride 超過最高建議劑量 20 mg/kg/day 時，曾有頭痛及暈眩的報告。如發生藥物過量，應直接針對症狀加以治療。

5. 藥理性質

5.1 藥物藥效學特性

藥理治療組別：各種消化道及代謝產物，ATC 代碼：A16AX07。

代謝作用

高苯丙胺酸血症 (HPA) 的診斷為苯丙胺酸的血中濃度異常升高，這通常與控制苯丙胺酸羧化酶 (苯酮尿症 (PKU) 個案) 或參與 6R-四氫基喋呤 (6R-BH4) 之生物合成或再生 (四氫基喋呤 (BH4) 缺乏症個案) 的體染色體基因發生隱性突變有關。四氫基喋呤 (BH4) 缺乏症是一組疾病，它是參與四氫基喋呤 (BH4) 生物合成或再循環的 5 種酵素基因的其中之一發生突變或缺乏所致。上述兩種病症都會使得苯丙胺酸無法有效轉變成酪胺酸，因而導致苯丙胺酸的血中濃度上升。

Sapropterin 是一種與天然的 6R-四氫基喋呤 (6R-BH4) 相同的合成物，它是一種作用於苯丙胺酸、酪胺酸及色胺酸之羧化酶的輔酶。

以酷方[®]治療對四氫基喋呤 (BH4) 有反應的苯酮尿症 (PKU) 患者之理論基礎為提高有缺損的苯丙胺酸羧化酶之活性，進而增加或恢復苯丙胺酸的氧化代謝反應，從而降低或維持血液中的苯丙胺酸濃度，進一步預防或減少苯丙胺酸的堆積，並提高對食物中苯丙胺酸的耐受性。四氫基喋呤 (BH4) 缺乏症的病患接受酷方[®]治療的理論基礎為補充四氫基喋呤之不足，進而恢復苯丙胺酸羧化酶的活性。

臨床療效

酷方[®]的第 III 期臨床發展計劃中，包括了兩個以苯酮尿症 (PKU) 患者為對象所進行的隨機、安慰劑對照之研究。這些研究的結果證實，酷方[®]能有效降低苯丙胺酸的血中濃度並提高對食物中苯丙胺酸的耐受性。

88 名在篩選期苯丙胺酸血中濃度過高且苯酮尿症未能獲得有效控制的患者，於接受 sapropterin dihydrochloride 10 mg/kg/day 治療後，其苯丙胺酸的血中濃度相對於安慰劑組有明顯的下降。酷方[®]治療組及安慰劑組在基準點的苯丙胺酸血中濃度相當，兩組的苯丙胺酸血中濃度平均值±標準差 (mean ± SD) 分別為 $842.7 \pm 299.6 \mu\text{mol/l}$ 及 $888.3 \pm 323.1 \mu\text{mol/l}$ 。經過 6 週的試驗後，酷方[®]治療組 (47 人) 的苯丙胺酸血中濃度之平均值±標準差相較於基準點降低了 $235.9 \pm 257.0 \mu\text{mol/l}$ ，安慰劑組 (41 人) 則增加了 $2.9 \pm 239.5 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$)。基準點的苯丙胺酸血中濃度 $\geq 600 \mu\text{mol/l}$ 的患者在接受 sapropterin 和安慰劑治療 6 週後，sapropterin 組及安慰劑組的苯丙胺酸血中濃度降至 $600 \mu\text{mol/l}$ 以下的患者比例分別為 41.9% (13/31) 及 13.2% (5/38) ($p = 0.012$)。

在另一項為期 10 週、安慰劑對照的研究中，共收納了 45 名苯酮尿症 (PKU) 患者，他們皆穩定限制飲食中的苯丙胺酸攝取量以控制苯丙胺酸的血中濃度 (納入試驗時的血中苯丙胺酸濃度 $\leq 480 \mu\text{mol/l}$)，這些患者以 3:1 的比例被分配至 sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/day (33 人) 治療組或安慰劑 (12 人) 組。經過 sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/day 3 週的治療後，苯丙胺酸的血中濃度有明顯的下降；該組的苯丙胺酸血中濃度相對於基準點的下降平均值±標準差為 $148.5 \pm 134.2 \mu\text{mol/l}$ ($p < 0.001$)。於治療 3 週後，sapropterin 組及安慰劑組仍持續對食物中的苯丙胺酸加以限制，飲食中的苯丙胺酸攝取量乃透過給予標準的苯丙胺酸補充劑來增減，以使苯丙胺酸的血中濃度維持在 $< 360 \mu\text{mol/l}$ 的目標。Sapropterin 治療組和安慰劑組對於食物中的苯丙胺酸耐受性有很顯著的不同。Sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/day 治療組的患者對食物中苯丙胺酸耐受性的平均值±標準差為 $17.513 \pm 13.268 \text{ mg/kg/day}$ ，安慰劑組則為 $3.259 \pm 5.291 \text{ mg/kg/day}$ ($p = 0.006$)。Sapropterin 治療組的患者在接受

sapropterin dihydrochloride 20 mg/kg/day 治療期間，對食物中苯丙胺酸耐受性的平均值±標準差為 38.406 ± 21.606 mg/kg/day，相對於治療前則只有 15.660 ± 7.159 mg/kg/day。

兒童

酷方®未曾特別針對 4 歲以下的兒童做過研究，雖然在已發表的文獻中，有超過 600 名年齡介於 0-4 歲的苯酮尿症 (PKU) 兒童患者曾接受過尚未登記的四氫基喋呤 (BH4) 之治療，其中至少有 35 名患者接受治療 ≥ 2 個月，每日最高劑量為 20 mg/每公斤體重。

對於年齡小於 4 歲的四氫基喋呤缺乏症 (BH4 deficiency) 患者，曾以相同活性成分 (sapropterin) 的另一種配方藥物或尚未登記的四氫基喋呤 (BH4) 藥物做過少數的研究。

5.2 藥物動力學特性

吸收

Sapropterin 是將錠劑溶解後經由口服吸收，在禁食狀態下，最高血中濃度 (C_{max}) 會在給藥後 3-4 小時後達到。Sapropterin 的吸收速率和程度會受食物所影響。在攝取高脂肪、高熱量的食物後服用 sapropterin，其吸收程度會高於禁食狀態，於服藥後 4-5 小時達到的最高血中濃度會比禁食狀態平均高出 40-85%。

口服給藥後的人體絕對生體可用率或生體可用率則尚不清楚。

分布

在非臨床性的研究中，藉由評估生物喋呤 (biopterin) 的總濃度及其下降的程度可推論 sapropterin 主要分布於腎臟、腎上腺及肝臟。以放射性的 sapropterin 靜脈注射給藥，可在老鼠胎兒身上發現放射活性。若以靜脈途徑給藥，所有的生物喋呤 (biopterin) 皆會分泌於老鼠的乳汁中。但若 sapropterin dihydrochloride 10mg/kg 以口服方式給藥，則不論在老鼠的胎兒或乳汁中，所有的生物喋呤 (biopterin) 濃度都未見上升。

生物轉化

Sapropterin dihydrochloride 主要在肝臟中代謝成二氫喋呤 (dihydrobiopterin) 及生物喋呤 (biopterin)。因為 sapropterin dihydrochloride 是一種與天然的 6R-四氫基喋呤 (6R-BH4) 相同的合成物，因此它被合理預期會參與相同的代謝反應，包括 6R-四氫基喋呤 (6R-BH4) 的再生。

排除

Sapropterin dihydrochloride 以靜脈注射於老鼠後，主要排泄於尿液。若是以口服給藥，則主要經由糞便排除，少量則排泄於尿中。

5.3 臨床前安全性資料

根據非臨床的傳統藥理學安全性研究 (中樞神經系統，呼吸、心血管及泌尿生殖系統) 資料顯示，本藥物對人體沒有特殊的危險性及生殖方面的毒性。

若長期給予老鼠口服sapropterin dihydrochloride的人體最高建議劑量或稍高於最高建議劑量，其腎臟微觀形態（嗜鹼性集尿管）出現變化的機率會增加。

Sapropterin在細菌細胞內有輕微的誘發突變性，在中國倉鼠的肺細胞及卵巢細胞內也被發現會增加染色體的變異性。然而，在人體淋巴細胞的體外試驗及小鼠的微核體內試驗中，則未發現sapropterin有遺傳毒性。

以不超過250 mg/kg/day（人體治療劑量範圍的12.5-50倍）的最高口服劑量投予小鼠所進行的致癌性研究中，並未發現sapropterin有致癌活性。

不論是藥理學安全性研究或重覆給藥的毒性試驗，都曾有過嘔吐的報告。嘔吐可能與sapropterin水溶液的酸鹼值有關。

以體表面積做為計算基礎，老鼠及兔子接受人體最高建議劑量的3-10倍，並未發現其有明顯的致畸性。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑

甘露醇（E421）

無水磷酸氫鈣

A型交聯聚維酮（Croscopidone）

抗壞血酸（E300）

反丁烯二酸硬脂酸鈉

核黃素（E101）

6.2 不相容性

無

6.3 儲架期

2年

6.4 儲存的特殊條件

儲存於25°C以下

瓶蓋應旋緊以避免潮溼。

6.5 容器特性與容量

防止兒童開啟設計的高密度聚乙烯（HDPE）瓶。瓶口以鋁箔密封。酷方[®]每瓶藥瓶中
含有1小顆塑膠乾燥劑（矽膠）。

每瓶含有30、120或240顆錠劑。

每盒一瓶裝。

並非所有包裝都會上市。

6.6 丟棄及其他處理方式的注意事項

丟棄

無特殊要求。

處理

應告知患者不可吞服瓶內的乾燥劑。