



苯酮安錠10毫克

"Excelsior" BH4 Tablets 10 mg

衛部罕藥製字第 000017 號

須由醫師處方使用

版本日期 2023-10-05

1 性狀

1.1 有效成分及含量

每一10 mg 錠劑含：10 mg sapropterin dihydrochloride*

每一50 mg 錠劑含：50 mg sapropterin dihydrochloride*

*化學名稱：(6R)-5,6,7,8-tetrahydro-L-biopterin dihydrochloride

1.2 賦形劑

ascorbic acid、microcrystalline cellulose、silicified microcrystalline cellulose、croscarmellose sodium、sodium stearyl fumarate、talc

1.3 劑型

錠劑。

1.4 藥品外觀

白色至微黃色，圓型，其中一面有刻痕之扁狀錠劑。

2 適應症

1. BH4 缺乏導致之高苯丙胺酸血症 (Hyperphenylalaninemia due to tetrahydrobiopterin deficiency)。

2. 對本藥物有反應的高苯丙胺酸血症 (Hyperphenylalaninemia) 且併有苯酮尿症 (Phenylketonuria) 者；對本品有反應的定義為投與本品20 mg/kg 後，血中Phe 濃度在24 小時以內下降可達30% 以上者。

3 用法及用量

3.1 用法用量

1. 針對「BH4 缺乏導致之高苯丙胺酸血症」：用法用量為0.5 - 5 mg/kg/day，視臨床反應進行調整，每日分1 - 2 次投藥。

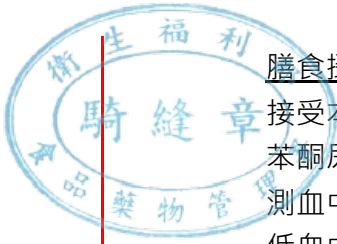
2. 針對「對本藥物有反應的高苯丙胺酸血症且併有苯酮尿症」：起始劑量為10 mg/kg/day，可1 天1 次或1 天2 次服用，劑量範圍為5 - 20 mg/kg/day。

4 禁忌

對活性成份或賦形劑過敏。

5 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項



膳食攝入

接受本品治療的患者，在某些疾病類型下（如對本品有反應的高苯丙胺酸血症且併有苯酮尿症者）必須繼續限制飲食中苯丙胺酸的攝入，同時定期接受臨床評估（比如檢測血中苯丙胺酸濃度和酪氨酸濃度、營養攝入和精神運動發育）。

低血中苯丙胺酸和酪氨酸濃度

苯丙胺酸-酪氨酸-二羥基-L-苯丙胺酸（DOPA）代謝途徑紊亂持續或反復發生可能會導致身體缺乏蛋白質和神經傳遞物的合成。已知嬰兒期長期暴露於低血中苯丙胺酸和酪氨酸濃度下，可能會導致神經發育受損。

服用本品期間，為了確保充分控制血中苯丙胺酸和酪氨酸濃度及營養平衡，應積極管理膳食苯丙胺酸和總蛋白質攝入量。

抽搐(Convulsion)

對正在接受左旋多巴(levodopa)治療的患者投與本品時應謹慎。已經觀察到在BH4缺乏症患者中同時使用左旋多巴和sapropterin會出現抽搐、抽搐急性發作、興奮性上升和易怒的情況。

治療中止

治療一旦停止可能馬上會出現回彈，也就是血中苯丙胺酸濃度增加且超過治療前的濃度。

上胃腸道黏膜發炎

曾有使用sapropterin dihydrochloride後發生上胃腸道黏膜發炎之不良反應通報案例。嚴重不良反應症狀包含食道炎、胃炎；若不治療，可能會造成嚴重後遺症包含食道狹窄、食道潰瘍、胃潰瘍和出血。上述併發症狀皆曾被通報，應監測病人是否有上胃腸道黏膜發炎的徵象和症狀。

5.3 操作機械能力

無研究指出sapropterin治療會影響開車及操作機械。

6 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

懷孕婦女使用本品的資料有限。動物試驗顯示對於懷孕、胚胎/胎兒發育、分娩或產後新生兒發育無直接或間接的傷害。

孕前和孕期必須嚴格控制母體苯丙胺酸濃度。如果孕前和孕期未能嚴格控制母體苯丙胺酸濃度，可能會對母親和胎兒帶來有害影響。對於此類患者，孕前和孕期在醫生的指導下嚴格控制膳食苯丙胺酸攝入是首選治療方式。

僅在膳食嚴格管理下未能充分降低血中苯丙胺酸濃度時才考慮使用本品。
為孕婦開本品時須謹慎。

6.2 哺乳

目前尚不清楚sapropterin或其代謝物是否會進入母乳。哺乳期間不應服用本品。

6.4 小兒

大多數的病人為兒童，劑量隨成長依mg/kg給予。

6.5 老年人

Sapropterin dihydrochloride沒有使用在老年人的經驗。

6.6 肝功能不全

目前沒有用於肝功能不全之研究。

6.7 腎功能不全

目前沒有用於腎功能不全之研究。腎功能不全患者的biopterin (一種 tetrahydrobiopterin 及sapropterin 的代謝物) 血中濃度會有升高的情形。腎功能不全患者接受sapropterin dihydrochloride 治療時應小心監測。

7 交互作用

正在使用levodopa 治療的患者併用sapropterin 時，應小心有增加過度刺激易怒的風險。影響葉酸代謝藥物 (例如：methotrexate) 與其衍生物會藉由抑制dihydropteridine reductase (DHPR) 酵素而減少tetrahydrobiopterin 的血中濃度，因此這類藥品與sapropterin 併用時應小心。

Sapropterin 與影響一氧化氮血管擴張的藥物 (例如：PDE-5 抑制劑，如sildenafil、vardenafil 或tadalafil) 併用時，由於sapropterin 與PDE-5 抑制劑皆會引起血管擴張，併用時恐因加成效應導致血壓降低，因此併用時請小心。

8 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

依據文獻記載，sapropterin 的安全性概要與不良反應如下：

安全性概要

579 位4 歲以上患者接受sapropterin dihydrochloride (5 – 20 mg/kg/day) 治療之臨床試驗中約35% 有不良反應，最普遍之不良反應報告是頭疼與流鼻涕。

另一個臨床試驗收納27 位小於4 歲患者接受sapropterin dihydrochloride (10 或20 mg/kg/day) 治療，約30% 發生不良反應，最普遍之不良反應是“胺基酸值下降”(hypophenylalaninaemia)、嘔吐及鼻炎。

不良反應

在sapropterin dihydrochloride 樞紐試驗中，觀察到下列不良反應：

常用發生頻率定義：

非常常見：≥1/10，常見：≥1/100 to < 1/10，不常見：≥1/1,000 to < 1/100，罕見：≥1/10,000 to < 1/1,000，非常罕見：< 1/10,000，頻率未知(無法從有限資料預估)。發生頻率群組內，不良反應依嚴重程度遞減次序排列。

免疫系統障礙	未知：過敏反應(包括嚴重過敏反應)及出現疹子
代謝及營養方面障礙	常見：低苯丙胺酸血症
神經系統障礙	非常常見：頭疼
呼吸系統，胸廓和(胸)縱膈障礙	非常常見：流鼻涕 常見：咽喉疼、鼻塞、咳嗽
腸胃道障礙	常見：腹瀉、嘔吐、腹痛

兒童患者：兒童發生不良反應頻率、種類、嚴重程度與成人相似。台大醫院過去使用BH4 Tablets 治療苯酮尿症患者經驗：追蹤10 位BH4 缺乏患者 (PTPS, 6-



pyruvoyltetrahydropterin synthase)，與21 位苯丙胺酸羧化酶 (PAH, phenylalanine hydroxylase) 缺乏患者；其中2 位因嚴重不良事件而住院，但所有嚴重不良事件都與苯酮尿症或BH4 Tablets 治療無關聯性。其中一位BH4 缺乏患者，因急性腸胃炎併發呼吸困難、氣喘症狀急性惡化而住院。另一位患者，因肺炎而住院。臺北榮民總醫院過去使用BH4 Tablets 治療苯酮尿症患者經驗：追蹤22 位BH4 缺乏患者 (PTPS)，其中3 位因嚴重不良事件而住院，但所有嚴重不良事件都與苯酮尿症或BH4 Tablets 治療無關聯性。其中一位BH4 缺乏患者，疑似Cushing syndrome 及肥胖而住院二天；第二位因病毒感染引起急性扁桃腺炎、急性咽喉炎與腸胃炎，而住院三次；第三位因急性腸胃炎而住院二次。

疑似不良反應通報

藥品疑似不良反應通報是重要的，它可持續監測藥品之效益/ 風險的平衡；醫藥專業人員被要求透過全國通報系統，通報疑似不良反應。

9 過量

(依文獻記載)

服用超過最大建議劑量20 mg/kg/day 的sapropterin，曾有導致頭痛和頭暈的報告。如服藥過量引起不適，應針對症狀治療。在極高的單次給藥劑量(100 mg/kg，此為最大建議劑量的5 倍) 研究中，觀察到QT 間期縮短 (-8.32 毫秒)；在治療已患有短QT 間期的患者 (例如具有家族性短QT 綜合症的患者) 時，應該考慮此點。

10 藥理特性

10.1 作用機轉

藥理治療分類：其他消化道及代謝藥品

苯酮尿症(phenylketonuria, PKU) 是體染色體隱性遺傳的胺基酸代謝異常疾病。主因苯丙胺酸羧化酶(phenylalanine hydroxylase, PAH)所催化的胺基酸代謝途徑受到阻礙，使肝臟無法利用苯丙胺酸(Phe)合成酪胺酸(Tyr)，導致血中苯丙胺酸濃度增加。除了PAH 本身的功能會影響苯丙胺酸的正常代謝外，由於tetrahydrobiopterin 是催化此反應必要的輔酶，因此，牽涉到tetrahydrobiopterin 合成及還原路徑上的任一酵素喪失功能(如PTPS 缺乏)，亦會阻礙此代謝途徑。

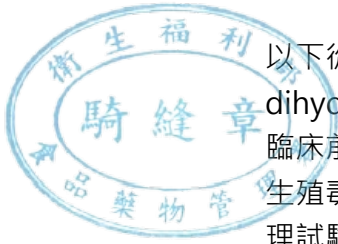
依據缺乏的酵素不同，PKU 可分為PAH 缺乏型(亦稱為classic PKU)與BH4 缺乏型。依據自然生合成的tetrahydrobiopterin，以人工合成方式製造，稱之sapropterin。對BH4 缺乏型患者投與sapropterin 可補足缺乏的BH4，從而維持PAH 的活性。對於某些PAH 缺乏型患者，藉由提高sapropterin 的濃度可加強殘存的PAH 的活性，以降低或維持血中苯丙胺酸的濃度。此類患者即「對BH4 有反應之HPA 且併有PKU」。

10.2 藥效藥理特性

目前尚無資訊。

10.3 臨床前安全性資料

Schircks Laboratories 只在大鼠執行sapropterin dihydrochloride 對於懷孕及胎兒發育的臨床前試驗，沒有產生任何副作用。NOAEL (no observed adverse effects level) 的劑量建立在1000 mg/kg。



以下從文獻整理的動物實驗用Schircks Laboratories 生產99.5%的sapropterin dihydrochloride 來執行實驗。

臨床前文獻的回顧中，針對傳統藥理安全性、重覆劑量毒性、急性毒性、基因毒性及生殖毒性，顯示對人類沒有特別的傷害。在安全性藥理試驗中，狗口服單劑量實驗中（10、30 mg 或100 mg/kg 或300 mg/kg），出現嘔吐的現象。

急毒性試驗中，小鼠口服劑量1318 mg/kg，沒有觀察到任何致病或死亡，小鼠92 天亞慢毒性實驗中，以腹腔注射給藥，給予10 mg/kg及50 mg/kg sapropterin dihydrochloride 也沒有觀察到任何致病或死亡。

沒有執行致癌性及基因毒性的實驗。

11 藥物動力學特性

Tetrahydrobiopterin 是體內內生性物質，其分佈、吸收及排泄都依身體的功能性需求而定，健康人體中有一套機制可確保tetrahydrobiopterin 被適當的利用並且將不需要的分解排除。臨床前研究發現sapropterin dihydrochloride 能夠與內生性tetrahydrobiopterin 被吸收進入同樣的組織，且自然過程也不受干擾。

給予10 mg/kg 的sapropterin dihydrochloride 之 C_{max} 的範圍在258.7~295.0 nmol/L， $AUC_{0\sim\infty}$ 的範圍則在2959~3159 nmol·h/L；給予20 mg/kg 也有相似之 $AUC_{0\sim\infty}$ 3603 nmol·h/L。

吸收/分佈

大部分服用的sapropterin dihydrochloride 都在腸胃道被吸收。無論劑量，大部分的文獻都記載血漿半衰期為3.5 小時(範圍3.3~5.1)， T_{max} 通常都約4 小時。

因為sapropterin 的半衰期只有將近3.5 小時，而phenylalanine 約20~30 小時，病人必須在一天中分數次服用。

於小鼠的非臨床實驗顯示sapropterin 會經由血液主要運送至肝及腎臟。在懷孕的小鼠中，sapropterin 會穿透胎盤並均勻地分佈到胎兒，發育中肝臟內tetrahydrobiopterin 的增加與phenylalanine hydroxylase 及GTP cyclohydrolase I (tetrahydrobiopterin 生合成之速率決定步驟酵素) 的活性有關。

代謝/排除

Sapropterin (tetrahydrobiopterin) 在血中被轉換成dihydrobiopterin 及biopterin。

Dihydrobiopterin 又會被反轉成tetrahydrobiopterin。

Tetrahydrobiopterin 會進一步代謝成pterin, isoxanthopterin, 6-hydroxylumazine, sepialumazine, 2'-deoxy-sepialumazine, sepiapterin 及2'-deoxysepiapterin，再由尿液及糞便排除。口服sapropterin dihydrochloride 只有少部分以pterins 及lumazines 的形式由尿液及糞便排除。服藥後4 個小時內，大部分sapropterin dihydrochloride 代謝物以pterins 和 lumazines 的形式從尿液排出，其餘在24~48 小時由糞便排出。Biopterin 為 tetrahydrobiopterin 完全氧化的形態，不會累積在任何組織而且4 個小時內很快地由尿液排除，而後則由糞便排出。

12 臨床試驗資料

國人使用經驗

台大醫院追蹤BH4 缺乏患者(PTPS)：從台大醫院回溯性研究，追蹤14 位BH4 缺乏之苯酮尿症



患者，起始治療劑量為1.4 - 6.0 mg/kg/day，之後維持劑量為0.38 - 4.71 mg/kg/day，在無飲食控制下，最終血中苯丙胺酸濃度均低於120 µmol/L。治療期間介於3年至20年。

台大醫院追蹤苯丙胺酸羥化酶(PAH) 缺乏患者：從台大醫院回溯性研究，追蹤25 位PAH 缺乏患者，其中13 位屬對BH4 有反應者，此13 位患者中有12 位接受BH4 Tablets 治療合併飲食控制(low phenylalanine diet)，起始治療劑量為3 - 10 mg/kg/day，之後維持劑量為1.63 - 10.47 mg/kg/day，最終血中苯丙胺酸濃度都維持在該年齡下所建議濃度，BH4 治療期間長達9 年。

臺北榮民總醫院追蹤BH4 缺乏患者(PTPS)：本回溯性研究從1988 - 2001 年追蹤10 位延遲治療，及12 位早期治療患者。延遲治療患者，開始接受治療的年齡介於8 個月至20 歲，起始劑量為2 mg/kg/day，維持劑量為1.78 ± 0.85 mg/kg/day。早期治療患者均在出生後35 天內接受治療，起始劑量為3 - 4 mg/kg/day，維持劑量為2 mg/kg/day。最後觀察所有使用BH4 Tablets 治療患者，在無飲食控制下，血中苯丙胺酸濃度都低於120 µmol/L。共有21 位患者接受治療超過10 年。

13 包裝及儲存

13.1 包裝

2-1000 錠以下ALU-PVDC、ALU-ALU 鋁箔盒裝。

13.2 效期

請見外盒標示。

13.3 儲存條件

請冷藏存放於2-8°C：錠劑以Aluminum - PVDC 鋁箔包裝，每片10 錠，每盒10 片。

13.4 儲存注意事項

Sapropterin dihydrochloride 有吸溼性，且會與氧氣反應。開封後請盡快使用。

15 其他

丟棄注意事項：處理上沒有特別需要注意的地方。

製造廠

五洲製藥股份有限公司

桃園市新屋區赤欄里17之1號

藥商

科進製藥科技股份有限公司

台北市南港區園區街3號14樓之7