

酷立酸 膠囊 250 毫克**酷立酸 膠囊 50 毫克**

Cholbam 250mg

Cholbam 50mg

衛部罕藥輸字第 000054 號
衛部罕藥輸字第 000055 號
本藥須由醫師處方使用

完整處方訊息

1 適應症

治療由於單一酵素缺乏所造成之先天性膽酸(cholic acid)合成障礙。輔助治療過氧化體代謝異常(包括Zellweger spectrum disorders)病人呈現之肝病表現、脂肪瀉或脂溶性維生素吸收降低所引起的併發症。

說明：CHOLBAM對於由於單一酵素缺乏或過氧化體代謝異常(包括Zellweger spectrum disorders)引起的膽酸合成障礙之肝外表現的安全性和有效性尚未建立。

2 用法用量**2.1 單一酵素缺乏(single enzyme defects, SEDs)或過氧化體代謝異常(peroxisomal disorders, PDs)(包括Zellweger spectrum disorders)引起的膽酸合成障礙**

對於兒科及成人病人，建議劑量為10-15毫克/公斤，每日一次或分成二次給藥。每日總量不應超過1000毫克。

表1和表2分別列出10毫克/公斤/日和15毫克/公斤/日的劑量應給予的膠囊顆數，50mg和250mg的膠囊可以單獨或組合使用。

表 1:達到建議劑量10毫克/公斤/日，所需之CHOLBAM膠囊的數量

體重(公斤)	10 毫克/公斤/日	
	50 mg 膠囊的數量	250 mg 膠囊的數量
4 至 6	1	0
7 至 10	2	0
11 至 15	3	0
16 至 20	4	0
21 至 25	0	1
26 至 30	1	1
31 至 35	2	1
36 至 40	3	1
41 至 45	4	1
46 至 50	0	2
51 至 55	1	2
56 至 60	2	2
61 至 65	3	2
66 至 70	4	2
71 至 75	0	3
76 至 80	1	3

表 2:達到建議劑量15毫克/公斤/日，所需之CHOLBAM膠囊的數量

體重(kg)	15 毫克/公斤/日	
	50 mg 膠囊的數量	250 mg 膠囊的數量
4 至 5	1	0
6 至 9	2	0
10 至 13	3	0
14 至 16	4	0

17 至 19	0	1
20 至 23	1	1
24 至 26	2	1
27 至 29	3	1
30 至 33	4	1
34 至 36	0	2
39 至 39	1	2
40 至 43	2	2
44 至 46	3	2
47 至 49	4	2
50 至 53	0	3
54 至 56	1	3
57 至 59	2	3
60 至 63	3	3
64 至 66	4	3
67 至 69	0	4

新診斷出來或有家族性高三酸甘油酯血症家族史的病人，可能從腸道內吸收CHOLBAM的能力較差，考量由於吸收不良的損失，需要增加10%的劑量。因此對於伴隨家族性高三酸甘油酯血症病人的CHOLBAM建議用量為11至17毫克/公斤，每日一次口服，或分兩個劑量給藥。每日總劑量不應超過1000毫克。給藥劑量是否足夠可以藉由監控病人的臨床反應來決定，包括脂肪瀉和轉氨酶，膽紅素和凝血酶原時間/國際標準化比率(PT/ INR)等實驗室數據。

2.2 治療監測

CHOLBAM治療的啟動及監測，應由經驗豐富的肝臟病學專家或兒科胃腸病學專家執行。

第1-3個月每個月監測血清aspartate aminotransferase (AST)，血清alanine aminotransferase (ALT)，血清gamma glutamyltransferase (GGT)，鹼性磷酸酶，膽紅素和INR，接下來的9個月每3個月監測一次，隨後的三年每6個月監測一次，之後每年監測一次。在快速成長的期間，伴隨其他疾病、懷孕期間需更加頻繁監測。投資能有效維持肝臟功能的最低CHOLBAM劑量[見警語和注意事項 (5.1)]。

開始治療3個月內，如果肝功能沒有改善或發展成完全膽道阻塞，停止CHOLBAM治療。

在任何時間，如果有臨床或實驗室指標顯示肝功能惡化或持續性膽汁淤積時[見警語和注意事項 (5.1)]，停止CHOLBAM治療。血清GGT和血清ALT同時升高可能表示CHOLBAM過量[見過量 (9)]。繼續監測肝功能的實驗室參數，並在當參數恢復到基期時，考慮以較低劑量重新啟動治療。

以質譜來檢測血清或尿中的膽汁酸 (bile acid) 值被用於診斷單一酵素缺乏 (SEDs) 或過氧化體代謝障礙 (PDs) 包括Zellweger spectrum disorders引起的膽酸合成障礙。然而，以膽汁酸 (bile acid) 測量應用在監測病人的臨床過程以及作為劑量調整的決定，尚未得到證實。

2.3 用藥指導

- CHOLBAM應跟食物一起服用。

- 在使用膽汁酸(bile acid)結合樹脂或鋁基制酸劑至少1小時之前，或是在使用上述藥物4至6小時之後(盡量間隔越久越好)，再服用CHOLBAM。

- 不要壓碎或咀嚼膠囊。
- 對於不能吞嚥膠囊的病人，打開膠囊並將其內容物混入嬰兒配方奶或擠出的母乳（對於年幼的孩子），或軟質的食物：如馬鈴薯泥或蘋果泥（對於年齡較大的兒童以及成人），以便掩蓋任何不愉快的味道：
 1. 拿著膠囊在所製備好的液體/食品上方，輕輕擰開，使膠囊內容物落入液體/食品中。
 2. 整個膠囊的內容物混入一或二湯匙（約15毫升到30毫升）的嬰兒配方奶、擠出的母乳、或軟質的食物：如馬鈴薯泥或蘋果泥。
 3. 攪拌30秒。
 4. 膠囊內容物將在牛奶或食品中維持為微小顆粒，且不會溶解。
 5. 上述混合物製備後應立即服用。

3 劑型和規格

CHOLBAM有二個膠囊規格

- 50毫克膠囊：2號大小瑞典橙色膠囊，上蓋印有“50mg”和膠囊體印有“ASK001”。該膠囊含有一種白色至灰白色粉末。
- 250毫克膠囊：0號大小白色膠囊，上蓋印有“250mg”和膠囊體印有“ASK002”。該膠囊含有一種白色至灰白色粉末。

4 配伍禁忌

無

5 警語和注意事項**5.1 肝損傷的加重**

臨床試驗證據顯示約86% (44/51) SEDs所造成的膽酸合成障礙的病人，和約50% (14/28) PDs，包括Zellweger spectrum disorders的病人，在CHOLBAM治療前已出現肝損傷的證據。其中5位在基期時已有肝損傷的病人 (3位SED和2位PD) 在治療期間出現血清轉氨酶(transaminases)惡化，膽紅素(bilirubin)值升高，或治療後肝切片膽汁淤積惡化。另外5位 (2位SED和3位PD) 在基期時沒有膽汁淤積的病人，在治療時經歷肝病的惡化。CHOLBAM上市後監視，於肝硬化病人觀察到嚴重的肝毒性病例。不能排除CHOLBAM在這些病人中造成肝損傷的惡化。

6位SEDs的病人進行肝移植手術，包含4位確診為AKR1D1缺乏，1位為3β-HSD缺乏，以及1位為CYP7A1缺乏。

血清GGT和ALT同時升高可能顯示CHOLBAM用藥過量 [見用法用量 (2.2) 和過量 (9)]。

治療期間應持續監測肝功能，病人如果有肝功能惡化應停止CHOLBAM治療。在任何時間，如果有臨床或實驗室指標顯示肝功能惡化或持續性膽汁淤積，應停止CHOLBAM治療。[見用法用量 (2.2)]

6 不良反應

下列臨床上顯著的不良反應見仿單上其他段落的描述：

- 肝損傷的加重(見警語和注意事項 (5.1))

6.1 臨床試驗經驗

因為臨床試驗是在不同的條件下進行的，一個藥物在臨床試驗中觀察到的不良反應發生率，不能與另一個藥物在臨床試驗的不良反應發生率直接做比較，且也可能不反映在真實觀察中的發生率。

CHOLBAM 臨床安全方面的經驗包括：

- 試驗1：一個非隨機，開放性，無對照組的試驗，有50位單一酵素缺乏 (SEDs)造成膽酸合成障礙的病人和29位過氧化體代謝障礙(PDs)，包括Zellweger spectrum disorders的病人。有超過18年的臨床試驗安全數據。
- 試驗2：試驗1的延伸性試驗，有31位 (21位SED和10位PD) 原參與試驗1的病人，加上12位新收納的病人 (10位SED和2位PD)。有3年又11個月的臨床試驗安全數據。

在這兩個試驗中不良事件並沒有系統性收集。大多數病人接受CHOLBAM 10-15毫克/公斤/日的口服劑量。

死亡

在試驗1中，50位單一酵素缺乏(SEDs)造成的膽酸合成障礙的病人中，5位於1歲以內過世，包括3位病人最初診斷為AKR1D1缺乏，1位為3β-HSD 缺乏，以及1位為CYP7A1缺乏，這些病人的死因皆為原本肝臟疾病的惡化。

在試驗1中，29位過氧化體代謝障礙(PDs)，包括Zellweger spectrum disorders的病人，有12位病人在年齡介於7個月和2.5歲之間死亡。在大多數的這些病人 (8/12)，死因為原本肝臟疾病的惡化或其原發性疾病的惡化。

在試驗1中，另有2位病人 (1位SED和1位PD) 過世，這2位病人為已經退出試驗用藥一年以上，死因很可能是其原本肝臟疾病的惡化。對於死於疾病惡化的病人，實驗室檢測結果顯示異常血清轉氨酶，膽紅素，或肝切片膽汁淤積因此很可能是原本膽汁淤積的惡化。

在試驗2中，其中31位單一酵素缺乏(SEDs)造成的膽酸合成障礙的病人中，有2位病人 (1位新收納病人和1位原參與試驗1的病人) 過世。這2例死亡的原因跟他們主要的治療或他們原本肝臟疾病的惡化無關。

在試驗2中的12位PD病人，4位病人在年齡介於4到8歲之間過世，其中1位是新收納的病人，3位為原參與試驗1的病人。這些病人中，3位病人的死因是由於原本肝臟疾病的惡化或其原發性疾病的惡化。

肝損傷的惡化

在試驗1中的7位病人 (4位SED和3位PD) 和在試驗2中的3位病人 (1位SED和2位PD) 經歷了不斷惡化的血清轉氨酶，膽紅素升高，或治療期間肝切片膽汁淤積的惡化。[見警語和注意事項 (5.1)]

常見的不良反應

在試驗中有12件的不良反應報導於9位病人中，腹瀉是最常見的反應，約佔2%的病人人數。所有其他不良反應約代表的病人人數為1%。其細目依試驗分述如下：

表 3: 試驗1 和2中常見的不良反應

不良反應	試驗 1	試驗 2*	整體 n(%)
Diarrhea 腹瀉	1	2*	3 (2)
Reflux Esophagitis 逆流性食道炎	1	0	1 (1)
Malaise 全身乏力	1	0	1 (1)
Jaundice 黃疸	1	0	1 (1)
Skin lesion 皮膚病變	1	0	1 (1)
Nausea 噁心	0	1*	1 (1)
Abdominal Pain 腹痛	0	1*	1 (1)
Intestinal Polyp 腸息肉	0	1*	1 (1)
Urinary Tract Infection 尿道感染	0	1*	1 (1)
Peripheral Neuropathy 周邊神經病變	0	1	1 (1)

*不良反應發生在新收納病人在試驗2中，只有一個不良反應 (周邊神經病變) 導致病人停藥，另外5位單一酵素缺乏 (SED) 病人 (3位從試驗1，2位從試驗2) 和1位PD病人 (試驗1) 由於其原發疾病惡化停藥，並從這項研究中退出。因發展為有症狀的膽結石症而需要膽囊切除的，曾經報導在一位3β-HSD缺乏的病人。

6.2 上市後經驗

CHOLBAM在上市使用後，已經確認了以下不良反應。由於這些反應來自不確定數目人群中的自發性報告，因此，無法可靠地估計其相對頻率或建立與CHOLBAM暴露的因果關係。

- 胃腸道疾病：不適，腹脹，嘔吐，便秘
- 全身性不適和使用部位狀況：發熱/發燒
- 皮膚和皮下組織疾病：皮疹

7 藥物交互作用**7.1 其它藥物對 CHOLBAM 的影響**

與CHOLBAM的藥物相互作用，主要關係到會阻斷膽汁酸 (bile acids) 腸肝循環的藥劑。

膽汁酸轉運蛋白抑制劑

避免同時使用膽鹽外傳送幫浦 (BSEP) 轉運蛋白的抑制劑如cyclosporine。伴隨服用會抑制小管膜膽汁酸轉運蛋白(BSEP)的藥物，可能會加劇結合態膽鹽累積在肝臟，而導致臨床症狀。如果是必須同時使用此類藥物，建議監測血清轉氨酶和膽紅素。

膽汁酸結合樹脂

膽汁酸結合樹脂，例如：cholestyramine, colestipol,或colesevelam會吸附和降低膽汁酸 (bile acid) 的吸收，並且可能降低CHOLBAM的療效。至少在使用膽汁酸結合樹脂1小時之前，或在使用膽汁酸結合樹脂4~6小時之後（或盡可能在同樣大的間隔時間）服用CHOLBAM [見用法用量 (2.3)]。

鋁鹽制酸劑

鋁鹽制酸劑：鋁鹽制酸劑在體外試驗中已顯示出會吸附膽酸，且會降低CHOLBAM的生體可用率。至少在使用鋁鹽制酸劑1小時之前，或在使用鋁鹽制酸劑4~6小時之後（或盡可能在同樣大的間隔時間），服用CHOLBAM [見用法用量 (2.3)]。

8 用於特殊族群**8.1 懷孕****風險概要**

沒有CHOLBAM用在孕婦的研究或用於動物生殖的研究被執行過。

有限的已發表個案報告中，婦女因為3β-HSD缺乏，服用膽酸 (Cholic Acid) 時懷孕產下健康嬰兒。

但由這些報告尚不足以得知在懷孕期間使用CHOLBAM的藥物相關風險是否存在。對這些用藥的族群，發生重大出生缺陷和流產的風險背景是未知的。然而，對美一般族群的背景風險，出生時重大缺陷是2-4%，臨床確認懷孕後的流產率為15-20%。

8.2 哺乳

風險概要

內源性膽酸 (cholic acid) 是存在人乳中。用以評估人乳中CHOLBAM的存在下，HOLBAM對母乳餵養嬰兒的影響，或CHOLBAM對乳產量的影響，這些臨床哺乳研究不曾被進行過。在已發表的文獻資料中，沒有動物哺乳數據，沒有病例報告數據。對於CHOLBAM使用，應該從母乳餵養對嬰兒發育和健康的好處、母親對CHOLBAM的臨床需求、CHOLBAM對母乳餵養嬰兒任何潛在的不良影響，或者從母親原本的病情加以考慮。

8.3 兒童使用

CHOLBAM的安全性和有效性已經建立在年齡3週以上的兒科病人，治療由於單一酵素缺乏（SEDs）所造成的膽酸合成障礙，以及用於輔助治療過氧化體代謝障礙（PDs），包括Zellweger spectrum disorders 病人呈現肝臟疾病，脂肪瀉或脂溶性維生素吸收降低引起的併發症等病癥[見臨床研究（13）]。

8.4 老年人使用

CHOLBAM的臨床研究沒有包括年齡在65歲以上的任何病人。不知道是否老年病人的反應不同於較年輕病人。

8.5 肝損傷

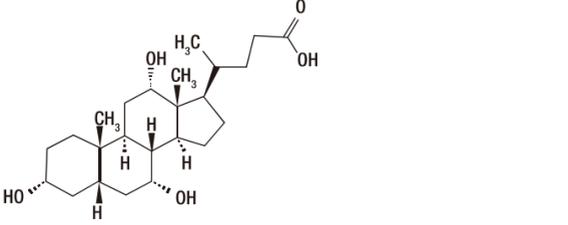
如果肝功能沒有在開始治療的3個月內改善，應停止CHOLBAM治療。在任何時間，如果有臨床或實驗室指標顯示肝功能惡化或膽汁淤積 [見警語和注意事項（5.1），過量（9）和非臨床毒理學（12.2）]，停止CHOLBAM治療。應繼續監測肝功能，並在當參數恢復到基期時，考慮以較低劑量重新給藥。

9 過量

血清GGT和ALT同時升高可能表示CHOLBAM過量。如果懷疑過量，請中止CHOLBAM的使用與症狀治療。應繼續監測肝功能相關的實驗室參數，當參數恢復到基期時可考慮以較低劑量重新啟動治療[見用法用量（2.2）和警語和注意事項（5.1）]。

10 說明

膽酸 (cholic acid) 是在肝臟從膽固醇合成產生的一種膽汁酸 (bile acid)。化學式為C₂₄H₄₆O₆，分子量為408.57以及化學結構是：



膽酸 (cholic acid) 是一種白色至灰白色粉末。它在20℃下是幾乎不溶於水，且不溶於0.1M的HCl，在20℃下微溶於 0.1M NaOH中。它可溶於冰醋酸，乙醇和丙酮。在20℃下水中飽和溶液的pH為4.4。

CHOLBAM膠囊含有50毫克或250毫克膽酸（cholic acid）的活性成分，分別在2 號大小瑞典橙色或0 號大小白色不透明膠膠囊。CHOLBAM非活性成分包括矽化微晶纖維素，硬脂酸鎂和硬明膠膠囊。2 號膠囊外殼含有明膠、氧化鐵紅和二氧化鈦，0 號膠囊外殼含有明膠和二氧化鈦。CHOLBAM是口服給藥。

11 臨床藥理學

11.1 作用機轉

膽酸 (cholic acid) 由膽固醇在肝臟中合成，屬於主要膽汁酸 (primary bile acid) 之一，膽汁酸合成障礙，是由於生物合成路徑單一酵素缺乏（SEDs）以及過氧化體代謝障礙（PDs）所致，包括Zellweger spectrum disorders，主要膽汁酸的缺乏導致膽汁酸中間物質不受管腔的累積及膽汁淤積。膽汁酸藉由形成混合微泡(micelles)以促進脂肪的消化和吸收，並促進脂溶性維生素在腸道的吸收。

內生性膽汁酸 (bile acid) 包括膽酸 (cholic acid)，可以增加膽汁流量並提供膽汁酸合成的生理回饋抑制作用。膽酸 (cholic acid) 的作用機轉尚未完全建立；然而，已知的是膽酸及其共軛物是farnesoid X受體（FXR）（一種核受體）的內生性配位基，FXR可調節酶及轉運體，參與膽汁酸的合成，並在正常生理狀況下，於腸肝循環維持膽汁酸的恆定。

11.2 藥物動力學

口服膽酸（Cholic Acid）與內源性膽酸（Cholic Acid）有相同的代謝途徑。

膽酸（Cholic Acid）是沿著胃腸道的長度透過被動擴散而被吸收。一旦被吸收，膽酸（Cholic Acid）進入體內的膽酸池（Bile Acid pool），主要以結合態形式進入腸肝循環。

在肝臟中，膽酸（Cholic Acid）藉由膽汁酸-輔酶合成酶（bile acid-CoA synthetase）和膽汁酸-輔酶A（bile acid-CoA）：即amino acid Nacetyltransferase與甘氨酸（glycine）或牛磺酸（taurine）結合。結合態膽酸（Conjugated Cholic Acid）會被BSEP主動分泌進入到腸道，然後隨著膽汁的其它部份，釋放進入小腸。

結合態膽酸（Conjugated Cholic Acid）主要藉由apical-sodium-dependent-bile acid transporter多在迴腸被重新吸收，然後藉由sodium-taurocholate cotransporting polypeptide和有機陰離子轉運蛋白(OAT)，傳遞回肝臟，並進入另一個腸肝循環。在迴腸未被吸收的結合態膽酸（conjugated-Cholic Acid）會進入結腸，由細菌在結腸去共結合（deconjugation）及7-脫羧基化（7-dehydroxylation）形成膽酸（Cholic Acid）和去氧膽酸（deoxycholic acid），在結腸可被再吸收，或排泄在糞便中。膽酸（Cholic Acid）的耗損可藉由從膽固醇開始合成膽酸（Cholic Acid）來補償，以維持健康者膽汁酸池（Bile acid Pool）的貯量。

12 非臨床毒理學

12.1 致癌性，致突變性，生育力損傷

尚未以膽酸 (cholic acid) 執行致癌性，基因毒性及非臨床生育力之實驗。

12.2 動物毒理學和/或藥理學

在過氧化體代謝障礙的PEX2 基因剔除小鼠模式中，合併餵食膽酸 (cholic acid) 和熊去氧膽酸（ursodeoxycholic acid），造成膽汁中C₂₄膽汁酸 (bile acid) 濃度的正常化，達到相當於未治療的對照組動物。雖然僅輕微改善成長，但糞便脂肪含量接近完全正常化，脂肪瀉獲得緩解，也改善動物存活率。餵食膽汁酸 (bile acid) 可減少膽管中膽汁淤積沉積物的數量以及減輕膽管炎，但在肝臟過氧化體缺陷的動物，膽汁酸則加劇脂肪肝程度及線粒體和細胞損傷。

13 臨床研究

13.1 由於單一酵素缺乏（SEDs）所造成的膽酸合成障礙

以每日10~15mg/ kg CHOLBAM於單一酵素缺乏（SEDs）所造成之膽酸合成障礙病人的療效評估於：

- 試驗1：一個非隨機，開放性，無對照組的試驗，收納50位單一酵素缺乏 SEDs造成的膽酸合成障礙的病人，期間超過18年。
- 試驗2: 試驗1的延伸性試驗，21位原參與試驗 1的病人，加上12位新收納的病人，共有33位。有21個月治療的療效數據。
- 一個經發表的15位病人系列病例報告。

在試驗1和2的收案標準是基於藉由快原子轟擊離子化-質譜（Fast Atom Bombardment-ionization -Mass Spectrometry-，FAB-MS）分析，所顯示的尿液膽汁酸異常。僅一部分的病人有接受治療前及治療後的肝切片。試驗1期間，對治療依從性，合併用藥和治療反應的資料記載不夠完整。部分病人接受額外的介入治療，包括按照病人的臨床症狀和病癥補充脂溶性維生素。

試驗1和2

平均來說，病人是4歲開始以膽酸（Cholic Acid）治療（範圍從3週到36歲）。大多數病人接受治療平均長達310週（6年）。在治療結束時，病人年齡從19至36歲不等。這些試驗進行了很多年，並不是所有病人都有數據。在試驗1中有39位病人和在試驗2中的5位新收納病人接受至少一次劑量的CHOLBAM，並具有可用的足夠數據以評估基期肝功能和CHOLBAM治療效果。對反應者的分析因此被執行，以決定CHOLBAM治療的反應。

藉由以下實驗室標準對CHOLBAM治療的反應做評估：

- ALT或AST值降低到小於50 U / L，或比基期值減少80%；
- 總膽紅素值降低至小於或等於1 mg/dL; 和
- 肝切片沒有膽汁淤積的證據;

和以下的臨床標準：

- 體重增長了10%，或穩定在高於第50百分位數;和
- 治療下存活超過3年或到試驗2結束時仍然活著

病人對CHOLBAM有反應被定義為符合下列至少一項：

- 符合至少兩個實驗室標準，且最後追蹤時病人仍存活;或
- 符合至少一個實驗室標準，體重增加且最後追蹤時病人仍存活。

整體上，44位病人中有28人（64％）為有反應者。按缺陷類型分列如下：

單一酵素缺乏	反應者/治療人數 (%)
3β-HSD	22/37 (59%)
AKR1D1	3/4 (75%)
CTX	2/2 (100%)
AMACR	1/1 (100%)
CYP7A1	N/A*
Smith-Lemli-Opitz	N/A*

*N / A表示在該缺陷族群中沒有呈現可評估的病人。

在單一酵素缺乏(SED)的反應者中，45％的反應者同時具備上述兩個臨床標準加上1至3個實驗室標準，55％達到了體重標準。

在試驗1中只有6位病人有治療前及治療後的肝切片。治療前肝切片呈現不同程度的發炎、橋接纖維化和巨細胞形成。治療後肝切片整體上呈現發炎減少或消失，或巨細胞的減少或消失。纖維化仍然維持，但沒有進一步惡化。

因為很少有自然病史的存活數據可以比較，很難評估單一酵素缺乏(SED)病人的長期存活期。整體而言，62位中的41位(67%)SED的病人，從進入試驗起存活大於3年。41位中的13位(32%)在治療期間存活了10至24年。在試驗1中有4位病人進行肝移植手術，其中包括2位病人確診為AKR1D1缺乏，1位為3β-HSD缺乏，以及1位CYP7A1缺乏，在試驗2中有2位病人接受肝移植手術，2位都是AKR1D1缺乏的病人。CHOLBAM對單一酵素缺乏(SED)肝臟以外病癥的效果尚未建立，例如:神經症狀。

案例系列

一個已發表的病例系列報告中描述有15位病人是單一酵素缺乏(SED); 透過質譜法和基因序列測試，13位被診斷為3β-HSD缺乏以及2位為AKR1D1缺乏。所有病人都採用膽酸 (cholic acid) 治療，中位治療期間為12.4年（範圍5.6至15年）。中位起始治療年齡為3.9歲（範圍0.3至13.1歲）。在膽酸 (cholic acid) 治療開始時的平均劑量為13毫克/公斤，在最後追蹤時的平均劑量為6毫克/公斤。8位病人在確診為膽酸合成缺陷前，最初先使用口服熊去氧膽酸 (ursodeoxycholic acid) 治療，診斷後將他們轉換到膽酸 (cholic acid) 治療。最初的症狀和病癥包括：黃疸、肝脾腫大、脂肪瀉、或脂溶性維生素（K，D或E）缺乏的相關症狀。

最初接受熊去氧膽酸 (ursodeoxycholic acid) 治療的8位病人中，有6位為3β-HSD缺乏，表現出輕微的臨床症狀改善。接下來用膽酸 (cholic acid) 治療，所有病人先前存在的黃疸和脂肪瀉都緩解，所有病人肝脾腫大的問題也解決，僅有一位病人例外。所有病人體重和身高改善，性成熟正常進展。經過至少5年的膽酸 (cholic acid) 治療，14例進行肝切片，顯示所有病人的膽汁淤積緩解。1位3β-HSD缺乏病人，在膽酸 (cholic acid) 治療時膽汁中的膽汁酸 (bile acid) 分析，顯示出膽汁中富含膽酸 (cholic acid) 。

13.2 過氧化體代謝障礙 (PDs)，包括Zellweger spectrum disorders

以每日10~15mg/ kg CHOLBAM於過氧化體代謝障礙 (PDs)，包括Zellweger spectrum disorders 病人的療效評估，與14.1中描述的相同試驗之病人做評估。

- 試驗1中有29位過氧化體代謝障礙 (PDs)病人治療超過18年的時間。
- 試驗2中有2位新收納病人，及10位從試驗1轉來的病人（全部12位）接受治療。試驗2中有治療21個月的療效數據。
- 額外的療效數據是從已發表的3位病人案例報告中取得。

在試驗1和2的收案標準是基於藉由快原子轟擊離子化-質譜（FAB-MS）分析所顯示的尿液膽汁酸異常，和神經系統檢查。大多數病人同時服用DHA（二十二碳六烯酸）和維生素A，D，E和K。試驗1期間，對治療依從性，合併用藥和治療反應的資料記載不夠完整。

試驗1和2

在開始CHOLBAM治療時，大多數病人（80%，25/31）均小於2歲以下（範圍3週至10歲）。大多數病人接受治療，平均長達254週（4.8年）。

在試驗1中有23位病人，在試驗2中有一位新收納的病人有足夠的數據可用來評估基期肝功能和CHOLBAM治療的反應。在對於接受至少一個劑量CHOLBAM，且具有可用的足夠數據評估基期肝臟損傷的病人，進行反應者的分析。

藉由以下實驗室標準評估對Cholbam治療的反應：

- ALT或AST值降低到小於50 U / L，或比基期值減少80%；
- 總膽紅素值降低至小於或等於1 mg/dL; 和
- 肝切片沒有膽汁淤積的證據;

和以下的臨床標準：

- 體重增加了10%，或穩定在高於第50百分位;和
- 治療存活超過3年或試驗2結束時還存活著。

病人對CHOLBAM有反應被定義為符合下列至少一項：

- 至少符合兩個實驗室標準且最後追蹤時病人仍存活;或
- 至少符合一個實驗室的標準，體重增加且最後追蹤時病人仍存活。

整體上，24位病人中有11人（46％）為有反應者。按缺陷類型分列如下：

過氧化體代謝障礙	反應者/治療人數 (%)
Neonatal Adrenoleukodystrophy	3/6 (50%)
Generalized Peroxisomal Disorder	1/1 (100%)
Refsum Disease	3/4 (75%)
Zellweger Syndrome	3/8 (38%)
Peroxisomal Disorder, Type Unknown	1/5 (20%)

在過氧化體代謝障礙 (PDs) 有反應的病人中，38％的反應者同時具備上述兩個臨床

標準加1至3個實驗室標準，63％達到了體重標準。在試驗中沒有PD病人接受肝臟移植手術。

從現有的數據，沒有證據可以證明存活率比歷史對照改善。整體而言，31位中的13位(42%)病人從進入試驗後存活大於3年。這13位病人中的8位(62%)在治療期間存活了10至17年。

9位病人有治療前後的肝切片。一位病人在組織學上呈現出改善，而大多數的病人則維持不變。兩位病人在組織學上呈現出惡化，這與其他肝臟相關的實驗室參數(膽紅素，血清轉氨酶值)惡化是一致的。

CHOLBAM對過氧化體代謝障礙 (PDs)，包括Zellweger spectrum disorders肝臟以外病癥的效果尚未建立，例如:神經症狀。

有一位病人在治療前肝切片沒有膽汁淤積，在CHOLBAM治療期間產生了膽汁淤積，後來死亡。

病例報告

從文獻中的病例報告，有6個月大的Zellweger syndrome病人以膽酸 (cholic acid) 和熊去氧膽酸（chenodeoxycholic acids）合併治療後，體驗到血清轉氨酶和膽紅素的正常化，在肝臟組織學上的改善，血清和尿液中非典型膽汁酸 (bile acid) 中間體降低，且脂肪瀉以及成長皆改善。另有兩位Zellweger syndrome病人以口服膽汁酸（bile acid）治療後表現出降低血清轉氨酶。

14 包裝規格/儲存與處理

50毫克膠囊

CHOLBAM膠囊是由兩件式明膠膠囊所組成，一個具有瑞典橙色膠囊上蓋印有“50mg”和一個具有瑞典橙色膠囊體印有“ASK001”。膠囊內含有白色或灰白色粉末，瓶內有90粒膠囊
賦形劑：矽化微晶纖維素(Silicified microcrystalline cellulose)，硬脂酸鎂(Magnesium stearate), 膠囊成分：氧化鐵紅(Red iron oxide)，二氧化鈦(Titanium dioxide), 明膠(Gelatin)

250毫克膠囊

CHOLBAM膠囊是由兩件式明膠膠囊所組成，一個具有白色膠囊上蓋印有“250mg”和一個具有白色膠囊體印有“ASK002”。膠囊內含有白色或灰白色粉末，瓶內有90粒膠囊
賦形劑：矽化微晶纖維素(Silicified microcrystalline cellulose)，硬脂酸鎂(Magnesium stearate), 膠囊成分：二氧化鈦(Titanium dioxide), 明膠(Gelatin)

儲存和處理

儲存在30℃以下，原包裝儲存，以防止光線照射

15 病人諮詢訊息

肝功能損害加重[見警語和注意事項(5.1)]

- 告知病人，他們需要在治療期間定期進行實驗室檢測，以評估肝功能。
- 告知病人，CHOLBAM可能會加重肝功能的損傷，若有任何與肝損傷相關的症狀（例如皮膚變黃或眼白變黃，尿液變成深色或茶褐色，胃的右邊疼痛，比平常更容易出現出血或瘀傷，或變得嗜睡），應立即告知他們的醫師。

用藥[見用法用量(2.3)]。

- 告知病人：
 - CHOLBAM應跟食物一起服用。
 - 使用膽汁酸(bile acid)結合樹脂或鋁基制酸劑至少1小時之前，或是使用上述藥物4至6小時之後（盡量間隔越久越好），再服用CHOLBAM。
 - 不要壓碎或咀嚼膠囊。
 - 對於不能吞嚥膠囊的嬰幼兒，可以將膠囊打開並將其內容物混入嬰兒配方奶或擠出的母乳（對於年幼的孩子），或混入軟質的食物:如馬鈴薯泥或蘋果泥（對於年齡較大的兒童以及成人），以便掩蓋任何不愉快的味道

- 拿著膠囊在所製備好的液體/食品上方，輕輕擰開，使膠囊內容物落入液體/食品中。
- 整個膠囊的內容物混入一或兩湯匙（約15毫升到30毫升）的嬰兒配方奶、擠出的母乳、或軟質的食物:如馬鈴薯泥或蘋果泥。
- 攪拌30秒。
- 膠囊內容物將在牛奶或食品中維持為微小顆粒，且不會溶解。
- 上述混合物製備後應立即服用。

修訂：2020年10月US PI
版本：2021-01_TW01

製造廠：Patheon France SA
廠址：40 Boulevard de Champaret, 38300 Bourgoin Jallieu, France
包裝廠：Patheon Pharmaceuticals Inc.
廠址：2110 E. Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45237, USA
貼標廠廠名：友華生技醫藥股份有限公司桃園製藥廠
廠址：桃園市桃園區大誠路11號
藥商：吉布藥品股份有限公司
地址：台中市北屯區錢遠路二段216之5號6樓、216號地下一層