

瑞多寧 緩釋膠囊

Numient® (Carbidopa and Levodopa) Extended-Release Capsules

2 定性與定量組成

95毫克 / 23.75毫克緩釋膠囊

每顆膠囊含有95毫克levodopa與23.75毫克carbidopa（無水合物）

145毫克 / 36.25毫克緩釋膠囊

每顆膠囊含有145毫克levodopa與36.25毫克carbidopa（無水合物）

195毫克 / 48.75毫克緩釋膠囊

每顆膠囊含有195毫克levodopa與48.75毫克carbidopa（無水合物）

245毫克 / 61.25毫克緩釋膠囊

每顆膠囊含有245毫克levodopa與61.25毫克carbidopa（無水合物）

（Carbidopa為單水合物，於膠囊內之含量以無水 carbidopa 表示）

賦形劑的完整清單請參閱6.1節。

3 藥物形式

緩釋膠囊

95毫克 / 23.75毫克緩釋膠囊

白色膠囊體，藍色膠囊蓋，尺寸為18 x 6公釐，印有「IPX066」和「95」等藍色字樣。

145毫克 / 36.25毫克緩釋膠囊

淺藍色膠囊體，藍色膠囊蓋，尺寸為19 x 7公釐，印有「IPX066」和「145」等藍色字樣。

195毫克 / 48.75毫克緩釋膠囊

黃色膠囊體，藍色膠囊蓋，尺寸為24 x 8公釐，印有「IPX066」和「195」等藍色字樣。

245毫克 / 61.25毫克緩釋膠囊

藍色膠囊體，藍色膠囊蓋，尺寸為23 x 9公釐，印有「IPX066」和「245」等藍色字樣。

4 臨床詳細資訊

4.1 治療適應症

帕金森氏症、腦炎後之帕金森氏徵候群、症狀性帕金森氏徵候群（一氧化碳或錳中毒）。

4.2 劑量學與給藥方式

劑量學

Numient 建議大約每6小時口服一次。此藥品不建議一天服用超過5次。每種劑量的膠囊可單獨服用，或按需要搭配其他膠囊服用。本藥品尚未有與其他含有 levodopa 的藥品一同服用的研究。治療初期應遵照劑量建議，後續再依臨床反應調整劑量。

未曾接受 levodopa 治療者的起始劑量與劑量調整

首三日的初始劑量為每次一顆含有95毫克 levodopa 與23.75毫克 carbidopa 的膠囊，每日服用三次（TID）；自治療第4日起，劑量可增加為每次一顆含有145毫克 levodopa 與36.25毫克 carbidopa 的膠囊，每日服用三次。

進一步劑量調升應根據臨床反應做出個人化調整。每日劑量務必經由謹慎調整以確定。患者應維持服用可達成症狀控制的最低劑量，以儘可能減少不良反應，例如運動困難和噁心。

針對未曾接受 levodopa 治療的患者，使用 levodopa 每日總劑量高於1,170毫克的經驗有限。

從服用其他 levodopa / 多巴去羥酶 (DDC) 抑制劑 (carbidopa 或 benserazide) 立即釋放型藥品的患者轉換為服用Numient 基於 Numient 的藥物動力學特性，Numient的劑量和服藥頻率無法與其他 levodopa / DDC 抑制劑立即釋放型藥品直接互換（請參閱5.2節）。

患者最初要從立即釋放型 levodopa / DDC 抑制劑藥品轉換為 Numient 時的起始劑量，建議參照表1提供的劑量轉換指導方針。

立即釋放型levodopa / DDC抑制劑藥品的 levodopa每日總劑量（毫克）	Numient初始每日總劑量（levodopa單位為毫克）	Numient初始建議劑量
400至549	855	3顆含有95毫克 / 23.75毫克硬膠囊TID
550至749	1140	4顆含有95毫克 / 23.75毫克硬膠囊TID
750至949	1305	3顆含有145毫克 / 36.25毫克硬膠囊TID
950至1249	1755	3顆含有195毫克 / 48.75毫克硬膠囊TID
≥1250	2340	4顆含有195毫克 / 48.75毫克硬膠囊TID 或
	2205	3顆含有245毫克 / 61.25毫克硬膠囊TID

患者最初要從立即釋放型 levodopa / DDC 抑制劑藥品加上兒茶酚-O-甲基轉移酶（COMT）抑制劑（例如 entacapone）轉換為 Numient 時的起始劑量，建議參照表2提供的劑量轉換指導方針。

levodopa / DDC抑制劑 / entacapone的levodopa 每日總劑量（毫克）	Numient初始每日總劑量（levodopa單位為毫克）	初始建議劑量 Numient
400至549	1140	4顆含有95毫克 / 23.75毫克硬膠囊TID
550至749	1470	2顆含有245毫克 / 61.25毫克硬膠囊TID
750至949	1755	3顆含有195毫克 / 48.75毫克硬膠囊TID
950至1249	2205	3顆含有245毫克 / 61.25毫克硬膠囊TID
≥1250	2940	4顆含有245毫克 / 61.25毫克硬膠囊TID

當患者從 levodopa / DDC 抑制劑藥品轉換為 Numient 時，應調整劑量以保持充分的症狀控制。若未觀察到症狀充分受到控制，服藥頻率可由每日三次改變為每日最多五次。在帕金森氏症晚期患者的研究中，關於 Numient 使用劑量高於2,450毫克 levodopa 與612.5毫克 carbidopa 的數據有限。

Numient 所提供的 levodopa 最終每日總劑量大約是立即釋放型藥品的兩倍、合併服用 levodopa / DDC 抑制劑 / entacapone 的三倍。

從服用其他 levodopa / DDC 抑制劑緩釋型藥品的患者轉換為服用 Numient

關於目前正在接受其他 levodopa / DDC 抑制劑緩釋型藥品治療的患者轉而服用 Numient 的資料有限。針對從 levodopa / DDC 抑制劑緩釋型藥品轉變為接受 Numient 的患者，上述於表1說明的 Numient 初始每日總劑量可能需要降低約30％。

維持治療

由於帕金森氏症會逐漸惡化，建議定期進行臨床評估。每位患者的治療應根據期望的治療反應進行個人化調整。

為治療帕金森氏症增添其他藥品

緩釋型 levodopa / carbidopa 可搭配其他藥品一同使用，以治療帕金森氏症。不過，可能需要調整劑量（請參閱4.5節）。

中斷治療

偶發性出現類似抗精神病藥物惡性症候群（NMS）的綜合症狀與劑量降低或戒斷含有 levodopa / carbidopa 的藥物有關。若須突然減少或停止服用緩釋型 levodopa / carbidopa 膠囊藥品，應仔細觀察患者，特別是當患者正在服用抗精神病藥物（請參閱4.4節）。

如需進行全身麻醉，只要患者可被允許口服藥物，便可繼續服用緩釋型 levodopa / carbidopa 膠囊藥品。若治療暫時中斷，一旦患者能夠恢復口服藥物，應儘快施予平時服用之劑量。

年長者

老年患者服用緩釋型 levodopa / carbidopa 藥品無須進行劑量調整。

腎功能不全

腎功能對 levodopa / carbidopa 的廓清影響有限（請參閱5.2節）。Numient 相關研究尚未針對使用於腎功能不全患者進行探究。建議謹慎投予重度腎功能不全患者（請參閱4.4節）。

肝功能不全

Numient 相關研究尚未針對使用於肝功能不全患者進行探究。建議謹慎投予重度肝功能不全患者（請參閱4.4節）。

兒童患者

Numient 使用於18歲以下兒童的安全性與有效性尚未確立。目前尚無可用數據。

給藥方式

服用 Numient 時應配合飲用一杯水，並可選擇是否搭配食物服藥。高脂高熱量飲食會使 levodopa 的吸收作用延緩兩小時。此外，高蛋白質飲食可能會因降低 levodopa 的吸收作用而削弱臨床反應（請參閱4.5節）。因此，服用 Numient 時不應同時攝取高蛋白質飲食。緩釋膠囊應整顆吞下，不要咀嚼或壓碎，以保持 levodopa / carbidopa 藥品的緩釋釋放效果。或者，針對吞嚥膠囊有困難的患者，可以小心打開膠囊，將完整內容物撒在少量（例如2茶匙）軟性食物上，例如蘋果醬、優格或布丁，以此方式服用本藥品。藥品 / 食物混合物應立即全部吞嚥完畢，不經咀嚼，且不應等待稍後服用。不能排除加熱可能改變藥品特性。因此，藥品不應經過加熱或加入熱食服用。

含有硫酸亞鐵的藥品應與 levodopa / carbidopa 分開服用，並且儘可能拉長服藥的間隔時間（請參閱4.5節）。

4.3 禁忌症

- 對6.1節所列的活性物質或任一賦形劑過敏。
- 窄角型青光眼。
- 嗜嗜細胞瘤。
- 與非選擇性單胺氧化酶（MAO）抑制劑一同服用。這些抑制劑至少須於開始治療前兩週停止服用（請參閱4.5節）。
- 曾經罹患抗精神病藥物惡性症候群（NMS）及 / 或非外傷性橫紋肌溶解症。

4.4 特殊警告及使用注意事項

CNS作用及心智障礙

睏倦和突發性睡著事件

levodopa 與睏倦和突發性睡著事件有關（請參閱4.7節）。日常活動期間突然睡著，且某些時候毫無意識或預警，是非常罕見的情況。務必告知患者此情況，並建議治療期間從事駕駛或操縱機械時要特別小心（請參閱4.7節）。出現睏倦及 / 或突發性睡著事件的患者不得開車或操縱機械。此外，可以考慮降低劑量或終止治療。

抗精神病藥物惡性症候群（NMS）

偶發性出現類似NMS的綜合症狀與劑量降低或是戒除含有 levodopa / carbidopa 的藥品有關。NMS會威脅性命，特徵為發燒或高熱症，可能與橫紋肌溶解症有關。神經學結果，包括肌肉僵硬、不自主運動、意識改變、心智狀態出現變化；其他障礙，例如自主神經失調、心悸過速、呼吸急促、出汗、高血壓或低血壓；檢驗結果，例如肌酸磷酸激酶含量升高、白血球增多症、肌球蛋白尿以及血清肌紅蛋白含量增多等均有報導。因此，突然減少或停止服用 levodopa / carbidopa 時，務必謹慎監測患者，尤其是患者正在服用抗精神病藥物時（請參閱4.2節）。

心智障礙

患者可能出現新的心智狀態及行為變化或是自舊有狀態惡化，這些情況可能具有嚴重性，包括在 levodopa 治療期間或開始服用 levodopa 時或自劑量增加後，表現出類似精神病患的行為及自殺行為。此種異常的想法和行為可能涵蓋一或多種表現方式，包括焦慮症、憂鬱症、想法偏執、妄想、幻想、意識混淆、類似精神病患的行為、定向力障礙、攻擊行為、激動不安與譫妄。

罹患重大精神疾病或具有精神病史的患者務必謹慎接受 levodopa / carbidopa 治療，因有導致精神病加劇的風險。此外，某些用來治療精神病的藥物可能會使帕金森氏症的症狀惡化，並有可能降低 levodopa / carbidopa 的功效。同時服用抗精神病藥物應仔細監測帕金森氏症的運動症狀有無惡化，特別是在使用D2受體拮抗劑時（請參閱4.5節）。

衝動控制障礙

患者應定期接受監測，藉以瞭解是否形成衝動控制障礙。患者及其照護者應瞭解，接受多巴胺促效劑及 / 或其他含有 levodopa 的多巴胺治療之患者可能會出現衝動控制障礙的行為症狀，包括病態賭博、性慾增加、性慾亢進、強迫性支出或購買、暴飲暴食與強迫性進食，以及多巴胺失調症候群。如發生此類症狀，建議檢視治療方案。

運動障礙

含有 levodopa 的藥品會引起可能需要調整治療方案的運動障礙。carbidopa 能讓更多 levodopa 進入腦部並形成更多多巴胺，增加某些中樞神經系統（CNS）不良反應的風險，包括運動障礙。建議監測患者的運動障礙發病情形或進展，以據此調整 levodopa / carbidopa 劑量。

姿勢性低血壓

levodopa / carbidopa 可能造成姿勢性低血壓。同時服用 levodopa / carbidopa 與可能引起姿勢性低血壓的藥品，例如抗高血壓藥物，應謹慎小心。

青光眼

慢性廣角型青光眼患者可以謹慎接受 levodopa / carbidopa 治療，假若其眼壓控制良好且患者在治療期間有接受眼壓的詳細監測。

黑色素瘤

流行病學研究顯示，帕金森氏症患者罹患黑色素瘤的風險高於一般大眾（大約高出2到6倍）。而此風險增加是源自於帕金森氏症或是其他因素，例如用來治療帕金森氏症的藥品，尚且無法確知。

基於上述原因，患者與開藥醫師應頻繁監測黑色素瘤，並在使用 levodopa / carbidopa 時定期進行監測，尤其是在患者帶有可疑、未經診斷的皮膚病灶或是具有黑色素瘤病史的情況。建議由具備適當資格者（例如皮膚科醫師）定期執行皮膚檢查。

檢驗測試

長期接受 levodopa / carbidopa 治療可觀察到血紅素和血容比降低的情形。長期治療建議定期評估肝臟、造血、心血管及腎臟功能。

若是利用試紙測定酮尿症，levodopa / carbidopa 製劑可能會導致酮體測試出現偽陽性結果。煮沸尿液樣本無法改變此反應。檢測糖尿症的葡萄糖氧化酶方法可能產生偽陰性結果。

特殊族群

levodopa / carbidopa 應謹慎使用於罹患缺血性心臟病、嚴重心血管或肺部疾病、支氣管性氣喘、腎臟、肝臟或內分泌疾病，或是具有消化性潰瘍病史（因為可能發生上胃腸道出血）與抽搐病史的患者。使用 levodopa / carbidopa 於具有心肌梗塞病史且仍患有心房性、節點性或心室性心律不整的患者，應小心謹慎。此類患者的心臟功能應於首次調整劑量期間特別謹慎地進行監測。

4.5 與其他藥品的交互作用及其他交互作用形式

單胺氧化酶抑制劑

非選擇性單胺氧化酶抑制劑至少須於開始接受緩釋型 levodopa / carbidopa 膠囊藥品治療前兩週停止服用（請參閱4.3節）。Numient 可同時搭配服用建議劑量下的B型選擇性MAO抑制劑，例如 selegiline 和 rasagiline。levodopa 和B型MAO抑制劑

之間已知存在藥物交互作用，會增強 levodopa 的效果。此種組合可能與嚴重的姿勢性低血壓有關。

當患者須併用選擇性B型MAO抑制劑時，levodopa 的劑量可能必須降低。患者應維持服用可達成症狀控制的最低劑量，以儘可能減少不良反應。

多巴胺D2受體拮抗劑、benzodiazepines 及 isoniazid

多巴胺D2受體拮抗劑（例如 phenothiazines、butyrophenones、risperidone）、benzodiazepines 及 isoniazid 可能降低 levodopa 的治療功效。同時服用這些藥品以及 levodopa / carbidopa 的患者應謹慎接受監測是否有喪失治療反應的情形。

三環抗憂鬱劑

罕見報告指出，同時使用三環抗憂鬱劑與 levodopa / carbidopa 會產生不良反應，包括高血壓及運動障礙。

抗高血壓藥物

已經接受某些抗高血壓藥物治療的患者合併服用 levodopa 和去羥酶抑制劑，會發生有症狀的姿勢性低血壓。在接受此緩釋型 levodopa / carbidopa 藥品治療的劑量調整期間，抗高血壓藥品可能需要進行劑量調整。

抗膽鹼劑

抗膽鹼藥品可與 levodopa 發揮協同作用，以改善震顫。然而，兩者同時使用可能造成不自主運動障礙惡化。抗膽鹼藥品可能因延遲吸收而削弱 levodopa 的效用。levodopa 的劑量可能需要調整。

Phenytoin 與 Papaverine

罕見報告指出，levodopa 對帕金森氏症的效益會被 Phenytoin 與 Papaverine 逆轉。同時服用這些藥品以及 levodopa / carbidopa 的患者應謹慎接受監測是否有喪失治療反應的情形。

COMT抑制劑

此緩釋型 levodopa / carbidopa 膠囊產品及COMT抑制劑（如 entacapone）同時服用的效果尚未經過研究。添加 entacapone 至 levodopa / carbidopa 治療已顯示可使 levodopa 的生體可用率提升30％。同時搭配COMT抑制劑使用時，此緩釋型 levodopa / carbidopa 膠囊藥品的劑量必須降低。

亞鐵鹽

同時服用 levodopa / carbidopa 和亞鐵鹽或是含有亞鐵鹽的綜合維生素應謹慎。亞鐵鹽會與 levodopa 和 carbidopa 形成螯合物。含有硫酸亞鐵的產品應與 levodopa / carbidopa 分開服用，並且儘可能拉長服藥的間隔時間（請參閱4.2節）。

酒精交互作用

體內環境下，Numient 與體積百分比（v/v）高達40％的酒精同時服用並未導致 levodopa 或 carbidopa 出現劑量傾釋現象。

食物交互作用

健康成人在攝取高脂高熱量飲食後，口服 Numient 會使 levodopa 的最高血中濃度降低21％，然而 levodopa 的整體吸收程度（AUCinf）與空腹狀態觀察的結果相似（增加13％）（請參閱5.2節）。配合高脂高熱量飲食服藥會使 levodopa 的吸收作用延遲達2小時（請參閱4.2節）。

將本緩釋膠囊的內容物灑在少量（例如2茶匙）軟性食物上，例如蘋果醬、優格或布丁並服用後，levodopa 的吸收速率和吸收程度與空腹狀態觀察的結果相似。levodopa 會與特定胺基酸競爭運輸作用，因此高蛋白質飲食可能會使 levodopa 的吸收作用減弱。

levodopa 和 carbidopa 對其他藥品代謝作用的影響

levodopa 和 carbidopa 的抑制或誘導作用尚未經過研究。

4.6 生育力、懷孕和哺乳

懷孕

levodopa / carbidopa使用於孕婦的數據從缺或有限。動物研究顯示生殖毒性（請參閱5.3節）。除非 Numient 對母親的益處勝過胎兒可能承受的風險，否則 Numient 不建議使用於懷孕期間及具有生育潛力且未避孕的女性。

哺餵母乳

Carbidopa 可分泌至大鼠乳汁中，但是目前尚未得知 carbidopa 或其代謝產物是否會分泌至人類母乳中。一項針對一位患有帕金森氏症的哺乳母親進行的研究顯示，levodopa 可分泌至人類母乳中。關於 levodopa / carbidopa 或其代謝產物對於新生兒 / 嬰兒的影響，目前缺少足夠資料。Numient 治療期間應停止哺餵母乳。

生育力

關於 levodopa 或 carbidopa 對於人類生育力的影響尚無數據。小鼠研究已針對 levodopa 對於生育力的影響進行評估（請參閱5.3節）。

4.7 對駕駛及使用機械能力的影響

levodopa 可能會對駕駛及使用機械的能力產生重大影響。經報導指出與本緩釋型 levodopa / carbidopa 膠囊藥品有關的某些副作用，例如嗜睡和頭暈，可能會影響某些患者駕駛及操作機械的能力。務必告知接受本緩釋型 levodopa / carbidopa 膠囊藥品治療並出現睏倦及 / 或突發性睡著事件的患者，在此類反覆發作及睏倦情況消滅前，不得從事駕駛或因警覺性減弱而可能致使其自身或他人承受嚴重受傷或死亡風險的活動（例如操作機械）（亦請參閱4.4節）。

4.8 不良反應

安全性摘要

Numient 最常被報導的不良反應為噁心，發生率大約為12％，頭暈、頭痛和運動障礙之發生率約為8％，失眠發生率約為6％。Numient 臨床研究曾經報導嚴重的腸胃道出血（不常見）與過敏性水腫（不常見）事件。服用 levodopa / carbidopa 藥品可能出現類似抗精神病藥物惡性症候群及橫紋肌溶解症的綜合症狀，不過 Numient 臨床研究尚未發現任何病例。

不良反應的表列清單

以下依照系統器官分類（SOC）和頻率（表3）列出不良反應。頻率定義為：非常常見（≥1/10）；常見（≥1/100至<1/10）；不常見（≥1/1,000至<1/100）；罕見（≥1/10,000至<1/1,000）；非常罕見（<1/10,000）、未知（無法由現有數據估計）。每種頻率類別皆依照嚴重程度由高至低列舉不良反應。

Numient臨床開發所觀察到的不良反應				
系統器官分類	非常常見	常見	不常見	未知 ^{a)}
良性、惡性與不明腫瘤（包括囊腫和息肉）			黑色素瘤（請參閱4.4節）	
血液及淋巴系統疾病			貧血	顆粒白血球缺乏症、血小板減少症、白血球減少症
代謝及營養疾病		體重減輕	食慾降低、體重增加	
精神疾病		認知受損、混亂狀態、幻想、憂鬱症（請參閱4.5節）、焦慮症、夢境異常、失眠	精神病發作、衝動控制障礙（請參閱4.4節）、激動不安	企圖自殺（請參閱4.4節）、定向力障礙、多巴胺失調症候群、欣快症、性慾增加
神經系統疾病		肌張力不全症、關閉現象、運動障礙、睏倦、步態紊亂、頭暈、帕金森氏症惡化、感覺異常、頭痛、顫抖	痙攣、突然睡著（請參閱4.4節）、牙關緊閉、不寧腿症候群	抗精神病藥物惡性症候群（請參閱4.3和4.4節）、運動失調
眼睛疾病			視力模糊、複視、散瞳	動眼危象、潛伏的霍納氏症候群受到活化、眼瞼痙攣症
心臟疾病		心律紊亂b）（請參閱4.4節）	心悸	

Numient臨床開發所觀察到的不良反應				
系統器官分類	非常常見	常見	不常見	未知 a)
血管疾病		姿態性低血壓（請參閱4.4和4.9節）、高血壓（請參閱4.5節）	暈厥、血栓性靜脈炎	
呼吸、胸腔及縱膈腔疾病		呼吸困難		呼吸模式異常、聲音嘶啞
腸胃道疾病	噁心	腹痛、便秘、腹瀉、乾口症、嘔吐	腸胃道出血、消化性潰瘍疾病（請參閱4.4節）、吞嚥困難、消化不良、味覺障礙、舌痛、脹氣	深色唾液、磨牙症、打嗝、口水外流
皮膚及皮下脂肪疾病		熱潮紅、多汗症、皮疹（請參閱4.3節）	過敏性水腫、搔癢症（請參閱4.3節）	過敏性紫斑、蕁麻疹（請參閱4.3節）、掉髮、發疹、深色汗液
肌肉骨骼與結締組織疾病		肌肉痙攣		
腎臟及泌尿疾病			尿液滯留	深色尿液、尿失禁
生殖系統與乳房疾病				異常勃起
一般疾病及給藥部位情況		跌倒、四肢水腫、非心因性胸痛、衰弱、疲倦	不適	
檢查			AST、ALT、LDH、膽紅素、血糖、肌酸酐、尿酸含量增高；血紅素和血容比數值降低；尿液帶血	尿氮、鹼性磷酸酶含量增高；庫氏試驗呈陽性結果；尿液帶有白血球和細菌

a) 不良反應未於 Numient 臨床開發觀察到，但是其他 levodopa / carbidopa 藥品有此類不良反應之報告。

b) 統稱術語，包含心房顫動、心房撲動、房室傳導阻滯、束支傳導阻滯、病竇症候群、心搏過緩與心搏過速

特定不良反應之說明

突然睡著

Numient 與睡眠有關，並非常罕見地與日間過度睏倦及突發性睡著事件有關。

衝動控制障礙

接受多巴胺促效劑及 / 或其他含有 levodopa 的多巴胺治療的患者可能出現病態賭博、性慾增加、性慾亢進、強迫性支出或購買、暴飲暴食與強迫性進食等行為（請參閱4.4節）。

檢驗數值

接受 levodopa / carbidopa 治療的患者曾經非常罕見地被誤診為罹患嗜鉻細胞瘤。為接受 levodopa 或 levodopa / carbidopa 治療的患者解讀其血漿與尿液中的兒茶酚胺及其代謝產物含量時，應謹慎注意。

通報可疑不良反應

藥品獲得批准後，通報可疑的不良反應很重要。如此即可持續監測藥品的利益/風險平衡。如有任何藥品安全方面的疑慮請諮詢保瑞藥業股份有限公司，諮詢專線：0800-369-008。如果您懷疑發生了與藥品相關的不良反應，應儘快諮詢醫療專業人員，或通報至全國藥物不良反應通報中心。（電話：02-2396-0100；傳真：02-2358-4100；網站：https://adr.fda.gov.tw/Manager/WebLogin.aspx）。

4.9 服藥過量

症狀與跡象

過量服用 levodopa / DDC 抑制劑的急性症狀可預期是源自多巴胺過度刺激。劑量多出幾克便有可能導致中樞神經系統（CNS）紊亂，並且增加心血管紊亂（例如低血壓、實性心搏過速）的可能性，更高劑量會造成更嚴重的精神問題。levodopa 服藥過量可能引起繼發於多巴胺過度刺激的全身性併發症。

治療

處理 levodopa / DDC 製劑的急性服藥過量與處理 levodopa 急性服藥過量的方式相同。Pyridoxine 無法有效逆轉此複方藥品的作用。心電圖監測應開始實行，並應仔細觀察患者有無心律不整；如有需要，應給予適當的抗心律不整治療。進一步控制應依照臨床適應症或醫師之建議。

5 藥理特性

5.1 藥效學特性

藥物治療類別：抗帕金森氏症藥物、多巴胺製劑，ATC代碼：N04BA02

作用機制

levodopa 是多巴胺的前驅物，被使用來作為帕金森氏症的多巴胺替代治療。

carbidopa 是一種周邊芳族胺基酸去羧酶抑制劑，能防止 levodopa 在周邊循環代謝為多巴胺，以確保較高比例的藥物劑量能進入腦部，讓多巴胺在腦部發揮治療功效。同時服用 levodopa 與 carbidopa 時，可使用較低劑量的 levodopa，以降低周邊副作用的發生率和嚴重性。

藥效學作用

levodopa 經口服後，會在腦外組織快速進行脫羧反應形成多巴胺，因此只有一小部分的劑量會原封不動被送達中樞神經系統。因此，欲達到充足的治療效果便須服用大量 levodopa，而高劑量經常會伴隨發生噁心及其他不良反應，部分反應可歸因於在腦外組織中形成的多巴胺。

carbidopa 抑制周邊 levodopa 的去羧作用，不會跨越血腦屏障，也不會影響 levodopa 在中樞神經系統內部的代謝作用。由於其去羧酶抑制活性僅限於腦外組織，服用 carbidopa 搭配 levodopa 能夠使得進入大腦的 levodopa 數量增多。levodopa 加上 carbidopa 可減少因為 levodopa 的去羧作用所引起的周邊影響（噁心、嘔吐）；然而，carbidopa 無法減少因為 levodopa 的中樞作用而造成的不良反應。

臨床效力與安全性

未曾接受 levodopa 治療的帕金森氏症患者

APEX-PD

Numient 對帕金森氏症早期患者的有效性透過一項隨機、雙盲、以安慰劑為對照組、固定劑量、平行組設計、為期30週的臨床試驗確立，此試驗收納381位罹病時間中位數為1年，且先前對於 levodopa 及多巴胺促效劑的接觸有限或未曾接觸的患者。這些患者持續穩定地同時服用抗帕金森氏症藥品。合格患者被隨機分派（1:1:1:1）為接受安慰劑或是三種 levodopa / carbidopa 固定劑量之一，亦即145毫克 / 36.25毫克、245毫克 / 61.25毫克、或390毫克 / 97.5毫克，每日三次。患者不得補充服用 levodopa 或兒茶酚-O-甲基轉移酶（COMT）抑制劑。服用緩釋型 levodopa / carbidopa 藥品的患者由95毫克 levodopa / 23.75毫克 carbidopa 開始治療，每日三次（TID）。劑量自第4日起開始增加，並於第22日達到最高目標劑量（390毫克 levodopa / 97.5毫克 carbidopa TID）。主要療效指標為統一帕金森氏症評定量表（UPDRS）第II部分（日常生活活動）分數加上第III部分運動分數自基線至第30週或提前終止的平均變化。三種緩釋型 levodopa / carbidopa 治療的主要療效指標皆優於安慰劑並具有統計顯著意義（表4）。

表4：未曾接受 levodopa 治療的帕金森氏症患者（APEX-PD）自基線至第30週（或提前終止）的 UPDRS 第II部分加上第III部分分數之平均變化。

UPDRS（第II部分和第III部分）平均分數 a)				
治療	基線 b)	第30週 （或提前終止）	自基線至第30週 （或提前終止）的變化 c)	
安慰劑	36.5	35.9	-0.6	
Numient 145毫克 d)	36.1	24.4	-11.7 e)	
Numient 245毫克 d)	38.2	25.3	-12.9 e)	
Numient 390毫克 d)	36.3	21.4	-17.9 e)	

a) UPDRS 的分數越高代表損害嚴重性越大

b) 所有數據來自361位屬於意圖治療族群且具有有效研究終點數值的患者

c) 負數代表相較於基線數值有所改善

d) 每日三次

e) 相較於安慰劑，P值小於0.05

帕金森氏症晚期患者

Numient 使用於帕金森氏症晚期患者的效力與安全性已透過2項雙盲活性對照研究進行評估：平行研究 ADVANCE-PD（研究編號 IPX066-B09-02，為期22週）及交叉研究 ASCEND-PD（研究編號 IPX066-B-09-06 第1部分，為期11週）。兩項研究的主要療效指標均為「關閉」時間佔清醒時間的百分比。次要療效指標則主要包含「關閉」時間、不具運動障礙的「開啓」時間，以及 UPDRS 第II+III部分的分數。ADVANCE-PD 研究亦針對臨床整體評估表的變化進行評估。

ADVANCE-PD

ADVANCE-PD 研究為期22週，包含在研究前接受立即釋放型 levodopa / carbidopa 治療的3週劑量調整期，以及6週 Numient 轉換期。接下來，患者被隨機分派為參與13週的雙盲研究治療期，可能接受立即釋放型 levodopa / carbidopa 或 Numient 的最佳化治療。試驗開始前，總計有471名患者每日至少服用400毫克 levodopa，維持穩定的治療。同時服用抗帕金森氏症藥品的劑量保持穩定。試驗期間，患者不得補充服用 levodopa / carbidopa 或兒茶酚-O-甲基轉移酶（COMT）抑制劑藥品。總共有393位患者（平均年齡63.2歲，65%為男性患者）參與隨機分派研究。

ASCEND-PD

ASCEND-PD 是一項隨機、雙盲、包含2項治療與2種階段的交叉研究，此研究納入110位維持穩定 levodopa / carbidopa / entacapone（LCE）治療方案、每日至少服用400毫克 levodopa 的患者。參與試驗前的最低服藥頻率為每日四次，至少4週。研究期間同時服用的抗帕金森氏症藥品保持穩定。LCE治療於6週期間轉換為 Numient。劑量轉換後，91名研究患者（平均年齡：64.1歲，75%為男性患者）被隨機分派為接受 Numient 而後續改為研究前的LCE，或相反順序。所有療效數據均來自於84位完成研究的患者，唯有患者日記是依據83位患者的數據。每項雙盲研究維持2週。在此之間，所有患者均接受為期1週的開放標籤 Numient 治療。

經隨機分派的患者最常記錄到同時服用的帕金森氏症藥品為多巴胺促效劑（64%）和MAO抑制劑（37%）。

結果

主要研究結果總結於表5。

表5：晚期帕金森氏症的主要研究結果

研究	ADVANCE-PD		ASCEND-PD（交叉研究）	
患者人數				
參與研究的人數	471		110	
轉換治療的人數	450		110	
經隨機分派的人數	393		91	
完成研究的人數	368		84	
經隨機分派的患者特徵				
年齡 [yrs (SD)]	63.2(9.4)		64.1(9.3)	
PD時間 [yrs (SD)]	7.4(4.5)		10.0(5.3)	
療效成果				
研究組別	Numient		IR L-dopa†	Numient LCE
	n=201		n=192	n=84
劑量（毫克）、中位數（全距）	1,330 (570; 5,390)		800 (400; 2,000)	1,495 (735; 4,900) 600 (400; 1,600)
「關閉」時間百分比*				
基線平均值	36.9%		36.0%	36.1%
終點平均值	23.8%		29.8%	24.0% 32.5%
差異性（95% CI）	-5.8% (-8.8; -2.7)		-8.6% (-12.4; -4.7)	
P值	< 0.0001		< 0.0001	
「關閉」時間（hrs）*				
基線平均值	6.1		5.9	5.9
終點變化	-2.2		-1.0	-2.1 -0.7
差異性（95% CI）	-1.0 (-1.5; -0.5)		-1.4 (-2.1; -0.8)	
P值	< 0.0001		< 0.0001	
不具運動障礙的「開啓」時間（hrs）*				
基線平均值	10.0		10.1	9.8
終點變化	+1.9		+0.8	+1.5 +0.1
差異性（95% CI）	1.0 (0.5; 1.5)		1.4 (0.7; 2.0)	
P值	0.0002		< 0.0001	
UPDRSII+III 分數				
基線平均值	32.3		32.4	32.0
終點變化	-5.7		-2.1	-2.7 -0.3
差異性（95% CI）	-4.0 (-5.9; -2.0)		-2.6 (-4.8; -0.4)	
P值	< 0.0001		0.0233	
有療效反應之分析				
「關閉」時間改善≥1小時（95% CI）	63.2% (56.5; 69.9)		45.3% (38.3; 52.4)	64.0% (54.1; 74.0) 50.0% (39.6; 60.5)
P值	< 0.0001		0.0094	
CGI-C大幅改善（95% CI）	40.0% (33.2; 46.8)		13.7% (8.8; 18.6)	N/A N/A
P值	< 0.0001		N/A	

縮寫：CGI-C：自基線起的臨床整體評估表的變化；CI：信賴區間；IR：立即釋放型；LCE：levodopa / carbidopa / Entacapone；L-dopa†：levodopa / carbidopa；LS：最小平方；PD：帕金森氏症；SD：標準差；N/A：無可用數值；hrs：小時；yrs：年。

* ADVANCE-PD 研究的終點採用變異數分析（ANCOVA）模型，以治療的主要作用與交互作用項為中心，並以基線為共變量。ASCEND-PD 研究的數據是採用標準混合模型變異數分析。治療、順序和時間長度納為固定效應，受試者內與受試者間的因素納為隨機效應。沒有證據指出 ASCEND-PD 研究具有時間長度、順序 / 延續效應（p-值皆 > 0.10）。

兒童患者

目前尚無研究探討 Numient 使用於兒童患者的藥物動力學（兒童使用資訊請參閱4.2節）。

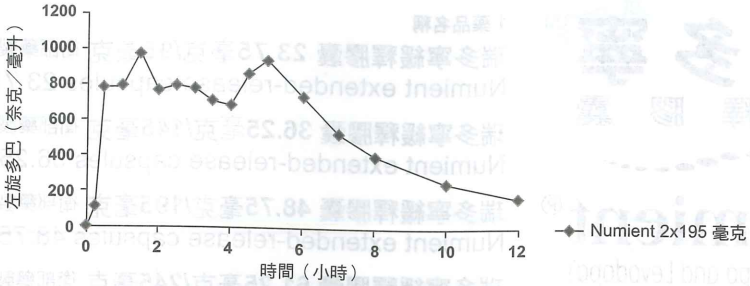
5.2 藥物動力學特性

吸收作用

levodopa

Numient 的藥物動力學經健康受試者服用單次劑量及帕金森氏症患者服用單次與多次劑量後進行評估。健康成年人口服2顆 Numient 195毫克 levodopa / 48.75 毫克 carbidopa 膠囊後的單次劑量藥物動力學呈現於圖1。

圖1：22名成人單次口服2顆 Numient 195 毫克 levodopa / 48.75毫克 carbidopa 膠囊後的血漿中 levodopa 濃度的平均濃度 - 時間曲線。



來自 Numient 的 levodopa 在患者體內的生體可用率相對於立即釋放型 levodopa / carbidopa 約為70%。在劑量相近下，Numient 產生的 levodopa 濃度峰值（Cmax）為立即釋放型 levodopa / carbidopa 的30%。在一小時左右出現初始峰值後，血漿濃度會維持大約4到5小時才開始下降。約在4.5小時會達到血漿最大濃度。帕金森氏症患者的多劑量藥物動力學與單劑量藥物動力學相似，也就是說緩釋型 levodopa / carbidopa 藥品的 levodopa 累積作用很少。患者服用多次劑量後，緩釋型 levodopa / carbidopa 的血漿 levodopa 濃度波動降低，最高值與最低值之間的波動指數為1.5，levodopa 累積作用很少。

carbidopa

口服緩釋型 levodopa / carbidopa 藥品後，最大濃度約於3.5小時出現。來自此藥品的 carbidopa 生體可用率相對於立即釋放型 levodopa 和 carbidopa 錠劑約為50%。

食物效應

健康成人在攝取高脂高熱量飲食後口服緩釋型 levodopa / carbidopa 藥品會使 levodopa 的最高血中濃度降低21%。levodopa 的吸收程度（AUCinf）與空腹狀態下觀察的結果相似（增加13%）。配合高脂高熱量飲食服藥會使 levodopa 的吸收作用延遲至多2小時。

將緩釋膠囊的內容物灑在少量軟性食物上，例如蘋果醬，來服用，levodopa 的吸收速率和吸收程度與空腹狀態觀察的結果相似。

levodopa 會與特定胺基酸競爭運輸作用，因此高蛋白飲食可能會使 levodopa 的吸收作用減弱。

分布

levodopa

只有少部分的 levodopa（10-30%）會與血漿蛋白質結合。levodopa 會透過大型中性胺基酸的主動運輸蛋白穿越血腦屏障。carbidopa 約有36%會與血漿蛋白質結合。臨床劑量下的 carbidopa 不會穿越血腦屏障。

生物轉化

levodopa 會進行廣泛的代謝作用，形成多種代謝產物。兩種主要的代謝途徑為多巴去羧酶（DDC）的去羧作用以及兒茶酚-O-甲基轉移酶（COMT）的O-甲基化作用。levodopa 原型佔尿液總排泄量不到10%。具有抗帕金森氏症活性的 levodopa 之終端階段清除半衰期在有 carbidopa 的情況下約為2小時。

carbidopa

carbidopa 的代謝作用會產生兩種主要代謝物：α-methyl-3-methoxy-4-hydroxyphenylpropionic acid 和 α-methyl-3,4-dihydroxy-phenylpropionic acid。這兩種代謝物主要是未加改變或以葡萄糖醛酸鹽的形式經由尿液排泄。Carbidopa 原型佔尿液總排泄量的30%。carbidopa 的終端階段清除半衰期約為2小時。

劑量線性

在 levodopa 的劑量強度介於95毫克至245毫克時，Numient 所含的 carbidopa 和 levodopa 均會顯示出與劑量成正比的藥物動力學。

腎功能不全

原型的 levodopa 經由腎臟排泄僅佔廓清作用的10%左右。因此，腎功能不全可能會對 levodopa 的暴露量產生小幅影響。緩釋型 levodopa / carbidopa 應謹慎施予重度腎功能不全的患者（請參閱4.2節）。

肝功能不全

目前尚無研究探討 levodopa 和 carbidopa 使用於肝功能不全患者的藥物動力學（請參閱4.2節）。緩釋型 levodopa / carbidopa 應謹慎施予重度肝功能不全的患者。

兒童患者

目前尚無研究探討 levodopa 和 carbidopa 以 Numient 形式使用於兒童患者的藥物動力學。

年長者

在患者服用 Numient 單次劑量後執行的藥物動力學研究中，levodopa 的全身暴露量通常會隨著年齡上升而增加，平均而言，老年受試者（≥65歲）曲線下面積的數值大約比年輕受試者（<65歲）高出15%。

性別

levodopa

在帕金森氏症患者服用 Numient 單次劑量後，女性患者血漿中的 levodopa 曲線下面積及Cmax高於男性（平均而言，曲線下面積高出37%，Cmax高出35%）。這些差異主要可能源自於女性的體重較低。

5.3 臨床前安全數據

非臨床數據顯示，根據安全藥理學、重複劑量毒性、基因毒性及致癌潛力的傳統研究，此藥品對人體無特殊危害。

生殖毒理學

levodopa 及其與 carbidopa 合併使用均會導致兔子的內臟和骨骼畸形。單獨使用 levodopa 或其合併使用 carbidopa 的重複劑量毒理學研究並未觀察到小鼠、大鼠或猴子的雄性或雌性生殖器官受到影響。然而，有研究指出 levodopa 會輕微影響雄性大鼠的交配行為。

6 藥物詳細資訊

6.1 賦形劑清單

膠囊內容物	膠囊殼	墨水
微晶纖維素	聚維酮	氫胭脂（E132），鋁鹽基
甘露醇	滑石	滑石
酒石酸	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物（1:1）	黃色氧化鐵（E172）
乙基纖維素	甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物（1:2）	二氧化鈦（E171）
羧甲基甲基纖維素	檸檬酸三乙酯	丙二醇
羧甲基澱粉鈉	交聯羧甲基纖維素鈉	氫胭脂（E132），鋁鹽基
月桂硫酸鈉	硬脂酸鎂	

6.2 不相容性

不適用。

6.3 保存期限

25顆包裝的保存期限為30個月，100或240顆包裝的保存期限為36個月。首次開封後90天。

6.4 儲存之特殊注意事項

請存放於25°C以下環境。儲存於原有包裝內，以利隔絕光線和濕氣。藥品首次開封後的儲存條件，請參閱6.3節。

6.5 容器材質與內容物

白色不透明高密度聚乙烯（HDPE）瓶身，附聚丙烯螺旋蓋。瓶內附有乾燥劑。包裝含量為25、100或240粒HDPE瓶裝。

6.6 棄置處理之特殊注意事項

任何未使用的藥品或廢棄物質應依照當地規定棄置處理。



委託者：保瑞藥業股份有限公司
地址：台北市內湖區行愛路69號6F
製造廠：益邦製藥股份有限公司
地址：苗栗縣竹南鎮科東二路1號