

# 快速、穩定的二合一 左多巴新劑型

## 瑞多寧緩釋膠囊納入健保給付



文／吳瑞美醫師

臺大醫院神經部教授暨巴金森中心主任

近日通過中央健康保險署審核納入健保給付的<sup>◎</sup>瑞多寧，是一種新劑型的口服左多巴 / 巴脫羧基酵素抑制劑二合一緩釋膠囊，能有效維持穩定的血中濃度，明顯改善巴金森患者服藥後的運動波動症。

### 前言

自 1960 年代左多巴 (levodopa) 開始被廣泛運用在治療巴金森病 (以下簡稱巴病) 以來，到目前為止，左多巴仍然是改善巴病運動功能障礙最重要、最有效的藥物。幾乎所有巴病患者都會用到此藥，感受到它的功效。

左多巴 (Levodopa) 藥物屬於短效型，在進入大腦之前，存在腸胃、肝臟等部位的多巴脫羧基酵素會將它轉換成多巴胺，這不僅造成噁心、嘔吐、心悸等副作用，更大大降低了進入大腦的左多巴藥物濃度。因此，目前市面上的左多巴藥劑都是含有巴脫羧基酵素抑制劑 (Dopa Decarboxylase Inhibitor, DDI) 的複合處方，例如美道普 (® Madopar) 或心寧美 (® Sinemet)，這樣的處方不但能減少腸胃的副作用，也延長了藥物的療效。

然而隨著病情的進展，左多巴 / DDI 藥

物的療效會愈來愈短，患者用藥數年後會開始感受到藥效減退的現象，需要增加服藥的次數或增加單次的劑量；同時也漸漸出現來電及斷電 (on-off) 的現象，也就是運動功能隨著服藥的時間出現好壞交替的狀況，也稱運動波動症 (motor fluctuation)。運動波動症的原因很多，其中最明顯的關聯是血中左多巴濃度的高低起伏變化 (可參考《台灣巴金森之友》會刊第 18 期第 27 頁)。近日，中央健康保險署核准了一種名為「瑞多寧 Numient」的緩釋型左多巴膠囊納入健保給付，預計可嘉惠深受藥效波動困惱的病友。

### ◎ 瑞多寧 Numient 之藥物動力學

瑞多寧為含左多巴 (levodopa) 與 Carbidopa (成分與<sup>◎</sup>心寧美相同) 之新劑型二合一藥物，膠囊內含溶離率不同之顆粒；其中三分之一為速效型 (immediate-release, 縮寫為 IR) 顆粒，三分之二為緩釋

型 (extended-release, 縮寫為 ER) 顆粒, 其成分釋放機制及劑量比率等設計取得美國專利。這款藥物在美國上市名稱為 Rytary, 台灣上市名稱為 Numient (瑞多寧)。

瑞多寧 (緩釋型 carbidopa+ levodopa, 英文縮寫為 ER CD-LD) 的藥物動力學特徵是左多巴初始的最高血中濃度在 1 小時內到達, 與速效型左多巴 /DDI 心寧美 (IR Carbidopa-Levodopa, 縮寫為 IR CD-LD) 劑型相當, 可提供快速的初始效果。在左多巴達到最高濃度後, 其高原濃度在下降前可維持 4-5 小時 (見圖一)。從藥物血中濃度曲線圖顯示, 瑞多寧膠囊的藥效持續時間更長, 且血漿左多巴濃度波動較低, 從而改善症狀的控制情形。(ER CD-LD 為 1.5, 而 IR CD-LD 為 3.2; 波動指數越低顯示釋放速率越穩定)。

總結來說, 瑞多寧透過改善藥物動力學 (pharmacokinetics), 具有快速釋放、穩定持續釋放及較低血漿濃度波動指數等特性,

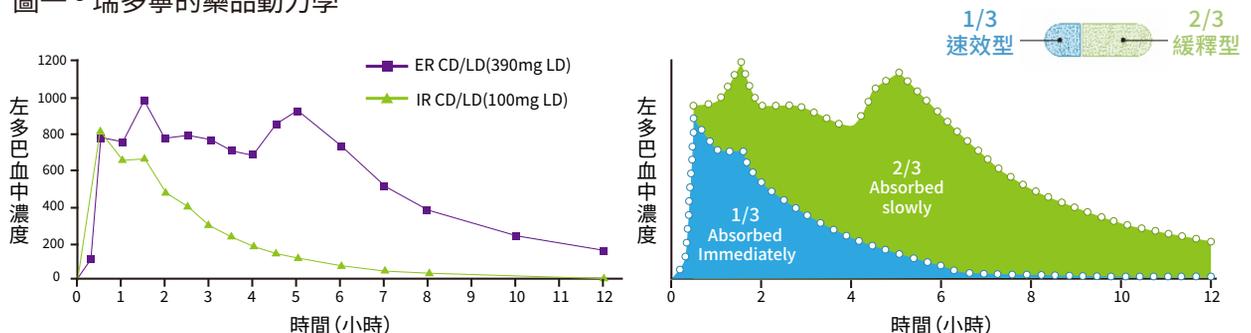
可改善一般左多巴/DDI 藥品的藥效減退 (wearing off) 效應和開關 (on-off) 現象。<sup>1</sup>

## ◎ 瑞多寧的臨床試驗結果

在一項 瑞多寧與 心寧美比較的隨機、雙盲、對照第三期臨床試驗中, 針對具有運動波動現象的晚期巴金森病人, 評估其用藥後「清醒時斷電 (OFF) 時間百分比的變化」。研究果顯示, 心寧美在「斷電時間百分比」中的平均變化為減少 6.2% (1 小時), 而 瑞多寧為減少 13.1% (2.2 小時), 斷電時間比服用 心寧美組減少兩倍<sup>2</sup>。

在另一項隨機、雙盲、交叉對照第三期研究中, 評估了 瑞多寧與 CD-LD + Entacapone (縮寫為 CL+E, 如: 始立膜衣錠、Stalevo) 的療效和安全性比較。在主要療效評估「清醒時的平均“OFF”時間百分比」方面, 瑞多寧治療組為 24.0% (3.8 小時), 始立膜衣錠 (CL+E) 治療組為 32.5% (5.2 小時)。相對於基準期

圖一 瑞多寧的藥品動力學



瑞多寧 (Numient) 膠囊單次服藥後的藥物動力學示意圖。

速效型左多巴 (綠色曲線, 心寧美 125 毫克 IR CD/LD) 血中濃度作用在 1 小時內快速上升, 但大約在 2.5 小時濃度就降到最高濃度的一半; 瑞多寧 395 毫克 (紫色曲線) 在前一小時濃度即可快速上升, 並可維持 4-5 小時後緩慢下降。因此延長每次服藥的有效時間, 改善運動波動症。

(5.9 小時) 分別減少了 34% (ER CD-LD) 和 10% (CL+E)<sup>3</sup>。足見®瑞多寧組比使用®始立膜衣錠組減少了更多的斷電時間。

## ◎ 瑞多寧的安全性與副作用

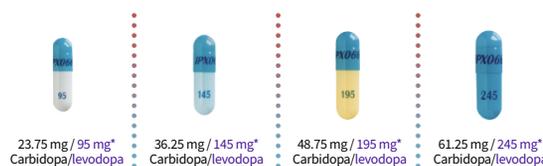
最常被通報的不良反應為噁心，發生率大約為 12%；頭暈、頭痛和異動症之發生率約為 8%；失眠發生率為 6%。Numient 臨床研究曾經報導嚴重的腸胃道出血（不常見）與過敏性水腫（不常見）事件<sup>4</sup>。

瑞多寧建議大約每 5-6 小時口服一次。每日總劑量，可單用或併用不同單位含量的膠囊組合，根據病人特徵（例如疾病階段、每日總劑量和病人運動障礙的經歷）分為一日三次或一日四次服用。儘管使用瑞多寧膠囊的左多巴總劑量較高，但預計左多巴血中最高峰值濃度（C<sub>max</sub>）不會高於病人原本的速效型 IR CD-LD 劑量。

此外，緩釋膠囊應整顆吞下，不要咀嚼或壓碎。針對吞嚥有困難的病人，可以打開膠囊，將內容物撒在少量軟性食物（如：果醬、布丁）上服用。®瑞多寧有不同的劑量，醫師應依照病人的需要處方不同劑量的膠囊。

## 醫師處方®瑞多寧的健保注意事項

中央健康保險署核准的®瑞多寧藥品給付規定為：1. 限使用於病人出現藥效終期（end-dose）運動功能波動現象，且使用 Levodopa + carbidopa + entacapone 三合一製劑或其他 levodopa 製劑合併 COMT 抑制劑後無效者，或是目前無其他積極治療的病人。2. 每日至多可使用 4 粒。



瑞多寧有不同的劑量供醫師調配

## 總結

新的緩釋型®瑞多寧膠囊產品在台灣被批准用於治療巴金森病。從早期和晚期巴金森病人的安全性和有效性研究資料顯示，®瑞多寧膠囊具有耐久性和有效性。與現行左多巴藥物製劑比較，®瑞多寧確實能改善巴金森病人運動波動症，有助減少服藥頻率，異動症的產生也可能較少。

## 參考文獻

- Hsu, A., Yao, H. M., Gupta, S., & Modi, N. B. (2015). Comparison of the pharmacokinetics of an oral extended release capsule formulation of carbidopa levodopa (IPX066) with immediate release carbidopa levodopa (Sinemet®), sustained release carbidopa levodopa (Sinemet® CR), and carbidopa levodopa entacapone (Stalevo®). *The Journal of Clinical Pharmacology*, 55(9), 995-1003.
- Hauser, R. A., Hsu, A., Kell, S., Espay, A. J., Sethi, K., Stacy, M., ... & Gupta, S. (2013). Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomised, double-blind trial. *The Lancet Neurology*, 12(4), 346-356.
- Stocchi, F., Hsu, A., Khanna, S., Ellenbogen, A., Mahler, A., Liang, G., ... & Gupta, S. (2014). Comparison of IPX066 with carbidopa-levodopa plus entacapone in advanced PD patients. *Parkinsonism & related disorders*, 20(12), 1335-1340.
- 衛生福利部食品藥物管理署 Numient extended-release capsules 仿單 (瑞多寧緩釋膠囊)