

## 紐普洛 穿皮貼片劑

## Neupro Transdermal Patch

每日使用一次，便可達到持續傳輸的藥效

- |                         |                 |  |
|-------------------------|-----------------|--|
| <b>1. 品名</b>            |                 |  |
| Neupro 穿皮貼片劑 2 毫克/24 小時 | 衛署藥輸字第 024933 號 |  |
| Neupro 穿皮貼片劑 4 毫克/24 小時 | 衛署藥輸字第 024934 號 |  |
| Neupro 穿皮貼片劑 6 毫克/24 小時 | 衛署藥輸字第 024935 號 |  |
| Neupro 穿皮貼片劑 8 毫克/24 小時 | 衛署藥輸字第 024936 號 |  |

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <b>2. 成分含量</b>  |  |  |
| <b>Neupro 2 毫克/24 小時穿皮貼片劑</b>                                     |  |  |
| 每張貼片每 24 小時釋放 2 毫克 rotigotine。每張 10cm² 的貼片中含有 4.5 毫克 rotigotine。  |  |  |
| <b>Neupro 4 毫克/24 小時穿皮貼片劑</b>                                     |  |  |
| 每張貼片每 24 小時釋放 4 毫克 rotigotine。每張 20cm² 的貼片中含有 9.0 毫克 rotigotine。  |  |  |
| <b>Neupro 6 毫克/24 小時穿皮貼片劑</b>                                     |  |  |
| 每張貼片每 24 小時釋放 6 毫克 rotigotine。每張 30cm² 的貼片中含有 13.5 毫克 rotigotine。 |  |  |
| <b>Neupro 8 毫克/24 小時穿皮貼片劑</b>                                     |  |  |
| 每張貼片每 24 小時釋放 8 毫克 rotigotine。每張 40cm² 的貼片中含有 18.0 毫克 rotigotine。 |  |  |

所有賦形劑的成分，請見 7.1 段。

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <b>3. 劑型</b>  |  |  |
| <b>穿皮貼片劑</b>  |  |  |
| 由三層薄而均質分散式(matrix-type)正方形圓角的組成，背膜的外面是棕褐色且印有 Neupro 2mg, 4mg, 6mg, 8mg/24h。                           |  |  |
| <b>4. 臨床特性</b>  |  |  |
| <b>4.1 適應症</b>  |  |  |
| Neupro 可作為原發性帕金森氏症症狀的治療藥物。於早期原發性帕金森氏症患者，Neupro 可做為單一治療藥物(即不與左旋多巴胺併用)。於整個病程直到疾病晚期，Neupro 也可以合併左旋多巴胺使用。 |  |  |

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>4.2 使用劑量與方法</b>   |  |  |
| 本藥須由醫師處方使用。Neupro 每天貼一次。貼片應在每天同一時間貼於適當的部位。貼片在皮膚上保留 24 小時，然後在另一部位更換一張新的貼片。如果病人忘了在每天用藥的時間更換貼片，或者貼片失去了黏性，應在一天中剩下的時間裏換用一張新的貼片。 |  |  |

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>4.2.1 劑量</b>  |  |  |
| 建議劑量是指貼片上所標註的劑量。   |  |  |
| <b>早期帕金森氏症患者參考劑量：</b>  |  |  |
| 每日的單次用藥劑量應該從 2mg/24h 開始，依病人的忍受度及臨床改善程度，每週遞增 2mg/24h，直到有效劑量，最大可至 8 mg/24 h。 |  |  |
| 4mg/24 h 可能就是一些病人的有效治療劑量。大多數病人的有效劑量在 3 或 4 週內達到，分別為 6mg/24 h 或 8mg/24 h。   |  |  |
| <b>伴有波動現象的晚期帕金森氏症病人的參考劑量：</b>  |  |  |
| 每日的單次用藥劑量應從 4mg/24h 開始，依病人的忍受度及臨床改善程度，每週遞增 2mg/24h，最大劑量可達 8mg/24h。         |  |  |
| 4mg/24h 或者 6mg/24h 可能是一些病人的有效治療劑量。大多數病人其有效劑量在 3 到 7 週內達到，最大可至 8 mg/24 h。   |  |  |

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>肝功能或腎功能不全：</b>  |  |  |
| 對輕度到中度肝功能不全的病人和輕度到重度腎功能不全(包括需要進行透析治療的病人)的病人，都不必調整劑量(請參閱 <b>5.2</b> 節)，Rotigotine 目前尚無對重度肝功能不全的病人的研究。 |  |  |
| <b>兒童和青少年：</b>   |  |  |
| 帕金森氏症的兒科病人無相關的使用 Neupro 的經驗。由於缺乏有關安全性和療效的資料，不推薦將 Neupro 用於兒童和青少年。                                    |  |  |

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>4.2.2 治療終止</b>  |  |  |
| Neupro 應該逐漸停藥。每次將日劑量減少，最好隔天以 2mg/24h 減量一次，直到完全停藥(請參閱 4.4 節)。 |  |  |
| <b>4.2.3 貼片使用方法</b>  |  |  |
| Neupro 每日使用一次。貼片應該貼在潔淨、乾燥、沒有損傷的皮膚表面，可以是腹部、股部、臀部、側腰部、肩部或上肢。應避 |  |  |

免在 14 天內重覆在同一部位使用貼片。不要將貼片用於發紅、受到刺激或損傷的皮膚上(請參閱 4.4 節)。

由於 Neupro 是透過皮膚吸收，食物並不會影響吸收，且使用不受用餐時間影響。

使用和處理：
每張貼片都被包裝在一個小袋裏，打開包裝袋後，應該將貼片直接貼在皮膚上。先去掉保護膜的一半，將露出的有黏性的部分牢牢貼在皮膚上。然後，將貼片向後翻起，再去掉保護膜的另一半，此時，不要觸摸貼片的黏性部分，用手掌將貼片按下，壓 20-30 秒鐘，使貼片在皮膚上粘貼牢固。不可分割貼片。

- |                                  |  |  |
|----------------------------------|--|--|
| <b>4.3 使用禁忌</b>                  |  |  |
| 對主成份或任一賦形劑成分過敏的病人禁用(參見 7.1 賦形劑)。 |  |  |

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>4.4 特別警告與注意事項</b>   |  |  |
| <b>核磁共振造影(Magnetic Resonance Imaging)與心臟電擊(Cardioversion)</b>  |  |  |
| Neupro 的背層含鋁。為了避免皮膚燒傷，在進行核磁共振造影或心臟電擊之前，應先移除 Neupro。  |  |  |
| <b>姿勢性低血壓</b>  |  |  |
| 目前已知多巴胺促效劑會影響血壓的全身性調控，造成姿勢性/起立性低血壓。在 rotigotine 治療期間也曾觀察到類似事件，但其發生率與安慰劑組病人相近。由於姿態性低血壓為多巴胺藥物相關治療之常見的危險因子，建議應監測血壓，特別是剛開始使用時。 |  |  |

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>暈厥</b>  |  |  |
| 臨床研究顯示，使用 rotigotine 的病人中曾有人發生暈厥的情形，但其發生率與安慰劑組病人相近。由於具臨床心血管相關疾病的病人已先被排除納入此研究，本品使用於嚴重心血管疾病病人時，應詢問病人是否曾有暈厥與暈厥前的症狀。 |  |  |

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <b>猝睡及嗜睡</b>  |  |  |
| Rotigotine 曾引發嗜睡、突然睡著/猝睡。報告指出，有病人在在日常活動時出現猝睡，部分病人甚至未察覺任何預警信號。處方醫師應持續評估病人的困倦或嗜睡表現，因為病人在被直接詢問之前可能不清楚自己有困倦或嗜睡的症狀。應仔細評估是否減量或停用。 |  |  |

在開始接受 Neupro 治療之前，應告知病人可能會導致嗜睡，並特別向其詢問關於可能會增加 Neupro 危險性的因子，例如同時使用鎮靜劑，以及出現睡眠障礙。若是病人發生日間嗜睡狀態，或是在進行必須主動參與之活動(如談話、進食等)時入睡的事件，通常應停止使用 Neupro (請參閱「藥物劑量和給藥方式」對於停用 Neupro 的指引)。若是決定繼續使用 Neupro，應告知病人不得開車，或是避免從事其他可能造成危險的活動。目前的資訊不足以確認，降低劑量是否可在從事日常生活活動時入睡的事件不再發生。

**衝動控制及其他相關異常**
應定期監測病人有關衝動控制障礙病情變化。應告知病人與照顧者使用多巴胺促效劑(包括 rotigotine)治療時，可能會出現衝動控制障礙的行為症狀，包括病態性賭博、性慾增強、性慾亢進、強迫性消費或購物、暴飲暴食與強迫性進食。若出現前述症狀，應考慮降低劑量/漸減至停藥。**抗精神病藥物惡性症候群(Neuroleptic malignant syndrome)**
報告指出，有病人在突然停止多巴胺藥物治療後，出現疑似抗精神病藥物惡性症候群的症狀(其表現特性為體溫升高、肌肉僵硬、意識改變、橫紋肌溶解症，以及(或)自律神經失調)。因此，建議採取逐漸停藥(請參考章節 4.2)。**異常的思維及行為**

報告指出，有病人出現異常的思維及行為，有各種不同的表現，包括妄想、幻覺、精神錯亂、類精神病行為、定向力障礙、情緒激動、攻擊性行為及嗜妄。

**纖維化併發症**
報告指出，在接受麥角類衍生物多巴胺藥物治療的病人中，有人曾出現後腹膜腔纖維化、肺浸潤、肋膜積水、肋膜增厚、心包炎、心臟瓣膜病變的情形。儘管這些併發症狀可能會在停藥後緩解，但不一定會完全消退。雖然一般認為這些不良反應與這類化合物的麥角靈(ergoline)結構有關，但目前並不清楚其他非麥角類衍生物多巴胺促效劑是否會引起上述不良反應。

**抗精神病藥**
對服用多巴胺促效劑的病人，不應給予作為止吐用的抗精神病藥

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>（另見 4.5 節）。</b>   |  |  |
| <b>眼科檢查</b>  |  |  |
| 建議在固定期間或視覺異常時作眼科檢查。  |  |  |
| <b>加熱</b>  |  |  |
| 不得對貼片位置區域給予外部熱源(過度日曬、加熱墊、三溫暖或熱水浴之類的其他熱源)。  |  |  |
| <b>皮膚粘貼部位反應</b>  |  |  |
| 粘貼部位可能出現皮膚反應，嚴重程度通常為輕微至中等。建議每日輪流替換粘貼部位，同一部位應等 14 天後才可再次使用。如果粘貼部位出現皮膚反應且持續超過數天或不消退，或者嚴重程度升高，或者皮膚反應的範圍超出粘貼部位，應針對個別病人進行風險效益的評估。如果皮膚因使用經皮吸收裝置而發疹或過敏，該部位應避免直接照射陽光，否則可能導致皮膚顏色改變。如果使用 rotigotine 後出現全身性皮膚反應，應停用 rotigotine。 |  |  |
| <b>亞硫酸鹽過敏</b>  |  |  |
| Rotigotine 穿皮貼片含有焦亞硫酸鈉(sodium metabisulfite)，這種亞硫酸鹽可能會讓特定的危險族群引發過敏型反應，包括過敏反應的症狀，以及危及性命或較不嚴重的氣喘發作。  |  |  |

**周邊水腫**
如同其他多巴胺促效劑，Neupro 曾經使一些帕金森氏症病人出現周邊水腫。在原發性腿部躁動症(RLS)病人的臨床研究中，也有病人出現周邊水腫。**心跳速率與血壓之升高**
與使用安慰劑病人相比較，以 rotigotine 治療的病人，Neupro 會使心跳速率平均增加 2-4 bpm。在臨床試驗中，接受 Neupro 治療的受試者，其每分鐘心跳速率超過 100 下的發生率略高(9%，相較之下使用安慰劑受試者為 7%)。

Neupro 治療與收縮壓和舒張壓一致的平均變化值之間並無關連。與安慰劑相比較，使用 Neupro 的受試者，其收縮壓>180 mm Hg、舒張壓>105 mmHg 的發生率較高(SBP：2%相對於 4%；DBP：5%相對於 9%)。在劑量反應研究中，使用 Neupro 最高建議劑量(6 mg/24 小時)時，收縮壓>20 mm Hg 會有劑量相關性的增加，在最後一次回診，前者與較低劑量或安慰劑的站立收縮壓比例為 12%相對於 9%，從仰臥變成站立後則為 8%相對於 3%。在治療心血管疾病病人時，應考量到這些血壓升高的研究結果。**體重增加與液體滯留**
使用 Neupro 的受試者，其體重大幅增加(超過基期體重的 10%)的發生率(2%)高於使用安慰劑的受試者(<1%)。體重增加經常與周邊水腫的發生有關，顯示 Neupro 可能會對有些病人造成大量的液體滯留。雖然在臨床試驗中，受試者通常對體重增加的耐受性佳，但可能會造成更大的困難，特別是對於容易因液體滯留遭受負面臨床後果傷害的病人(例如充血性心臟衰竭或腎功能不全病人)。**運動困難**

Neupro 可能會增強 L-dopa 的多巴胺受體作用，因而引起運動困難及(或)使運動困難惡化。以 Neupro (0.5%)或安慰劑(0.3%)治療的病人，兩者所通報的運動困難發生率相似。**黑色素瘤**
流行病學研究已證實，帕金森氏症病人發生黑色素瘤的危險性高於(約高出 6 倍)一般人口。對於所觀察到的高風險是否因帕金森氏症或其他因素(例如用來治療帕金森氏症的藥物)所致，目前尚不清楚。

基於上述理由，建議在使用(Neupro)於*任何*適應症時，病人及供應者應經常監測是否出現黑色素瘤。理想上，應由適任人員(例如皮膚科醫生)定期作皮膚檢查。**與黑色素相結合**
如同其他多巴胺促進劑的通報，在投予單一劑量 rotigotine 之後，rotigotine 明顯地會與有色大鼠和猴子的含黑色素組織(即眼睛)相結合，但會在 14 天觀察期間慢慢地被排除。**與 L-dopa 併用時產生的多巴胺相關之不良反應**
當與 L-dopa 合併使用在帕金森氏症病人時，一些多巴胺相關的不良反應如幻覺、運動困難與周邊水腫通常會較高。在給予 rotigotine 時須將此納入考量。

**4.5 與其他藥品與其它型式之交互作用**
**Dopamine 拮抗劑**
由於 rotigotine 是一種多巴胺促效劑，因此多巴胺拮抗劑可能會降低 rotigotine 的效用，像是抗精神病藥物(例如 phenothiazines、butyrophenones、thioxanthenes)或 metoclopramide，應避免併用。**鎮靜性藥物**

如果病人在接受 rotigotine 治療時，合併使用鎮靜性藥物或其他中樞神經系統抑制劑(例如苯二氮平類藥物、抗精神病藥物、抗憂鬱劑)或飲酒，由於可能有累加效應，應提醒病人留意。**L-dopa 及 carbidopa**
以 L-dopa 或 carbidopa 與 rotigotine 併用不會影響 rotigotine 的藥物動力學表現，rotigotine 也不會影響 L-dopa 及 carbidopa 的藥物動力學表現。

與 L-dopa 併用時，某些多巴胺相關不良事件的發生率通常會較高，例如幻覺、運動障礙及周邊水腫。

**Domperidone (多巴胺拮抗劑)**
以 domperidone 與 rotigotine 併用不會影響 rotigotine 的藥物動力學表現。**口服避孕藥**
與 rotigotine (3 mg/24 小時)併用不會影響口服避孕藥的藥效學及藥物動力學表現(0.03mg ethinylestradiol、0.15mg levonorgestrel)，並未研究與其他荷爾蒙避孕藥的藥物交互作用。

**Omeprazole**
與 CYP2C19 抑制劑 omeprazole (40 mg/天)併用不會影響健康受試者 rotigotine(4 mg/24 小時)的穩態藥物動力學表現。如同其他多巴胺促效劑,Neupro 可能會增強 L-dopa 的多巴胺類的不良反應，並可能導致和/或惡化先前已有的運動障礙。

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>4.6 生殖、懷孕與授乳</b>  |  |  |
| <b>育齡婦女/男性及女性的避孕</b>   |  |  |
| 為避免在 rotigotine 治療期間懷孕，育齡婦女應使用適當的避孕方法。   |  |  |
| <b>懷孕</b>  |  |  |
| 目前並無 rotigotine 使用於懷孕婦女的適當資料。動物研究顯示，藥物對大鼠及兔子不會誘發畸胎，但在對母體具毒性的劑量下，發現對大鼠及小鼠均有胚胎毒性(請參考章節 5.3)。目前並不清楚藥物對人類的潛在風險，因此，懷孕期間不應使用 rotigotine。 |  |  |
| <b>授乳</b>  |  |  |
| 由於 rotigotine 會使人體降低泌乳激素的分泌量，因此預期乳汁的分泌也會受到抑制。大鼠研究證實，rotigotine 及/或其代謝物會隨乳汁分泌。由於缺少人類的資料，因此應停止哺乳或暫停 rotigotine 治療。                   |  |  |
| <b>生育力</b>   |  |  |
| 關於生育力研究的資訊，請參考章節 5.3。  |  |  |

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <b>4.7 開車與操作機械能力的影響</b>  |  |  |
| Rotigotine 可能會嚴重影響開車及操作機器的能力。若病人在接受 rotigotine 治療時，出現嗜睡及/或突然睡著/猝睡的狀況，必須告知病人不要開車或從事活動(例如操作機器)，否則警覺性降低可能會導致自身或他人遭受嚴重傷害或死亡(另請參考章節 4.4 及 4.5)。 |  |  |

- |   |  |  |
|---|--|--|
| <b>4.8 副作用</b>  |  |  |
| 根據一項包括 1,307 名使用 Neupro 貼片和 607 名使用安慰劑治療的病人所作的安慰劑對照臨床試驗之統合分析顯示，有 72.3%使用 Neupro 貼片的病人和 57.8%使用安慰劑貼片的病人至少通報過一次不良反應。在治療開始時，多巴胺相關的不良反應如噁心和嘔吐可能會發生。然即使治療持續，這些不良反應的強度通常也只是輕或中度地且暫時性地。超過 10%的 Neupro 貼片使用者曾經通報的藥物不良反應有噁心、頭暈、嗜睡、皮膚投藥位置反應、嘔吐及頭痛。在依產品說明書所示進行皮膚投藥位置輪換的試驗中，830 名使用 Neupro 貼片的病人中，有 35.7%的人出現有皮膚投藥位置反應。這些反應的強度大多數是輕度或中度地，且侷限於投藥位置處。因這項不良反應而導致停止治療的病人，只佔所有使用 Neupro 貼片病人的 4.3%。 <b>不良反應列表清單</b> 下表涵蓋前述彙整研究從帕金森氏症病人所觀察到的藥物不良反應。在各器官系統分類中，不良反應依照以下分類列於發生頻率標題(預期出現該反應的病人人數)的下方：非常常見(≥1/10)；常見(≥1/100 至<1/10)；少見(≥1/1,000 至<1/100)；罕見(≥1/10,000 至<1/1,000)；非常罕見(<1/10,000)；不明(無法利用現有資料估計)。在各頻率分組中，不良反應按照嚴重程度遞減的順序排列。 |  |  |

MedDRA 器官系統分類	非常常見	常見	少見	罕見	不明
<b>免疫系統異常</b>			過敏反應，可能包括血管性水腫、舌腫及唇腫		
<b>精神方面異常</b>		知覺障礙 <sup>a</sup> (包括幻覺、幻視、幻聽、錯覺)、失眠、睡眠障礙、夢魘、異常幻想 (abnormal dream)、衝動控制障礙 <sup>a</sup> (包括病態性賭博、言行重複不停/重複行為、強迫性購物 <sup>c</sup> )	突然睡著/猝睡、妄想症、性慾異常 <sup>a</sup> (包括性慾亢進、性慾增強)、精神錯亂、定向力障礙、激動	精神病性障礙、強迫症、攻擊性行為/侵略性 <sup>b</sup> 、暴飲暴食/飲食疾患 <sup>b</sup> 、妄想、嗜妄、	多巴胺失調症候群
<b>神經系統異常</b>	嗜睡、頭暈、頭痛	意識障礙(包括暈厥、血管迷走神經性暈厥、意識喪失)、運動障礙、姿勢性頭暈、嗜睡		痙攣	頭顱下垂綜合症 <sup>c</sup> 。
<b>眼睛視力方面異常</b>			視力模糊、視力受損、閃光幻覺		
<b>耳朵及內耳方面異常</b>		暈眩			
<b>心臟方面異常</b>		心悸	心房顫動	心室上頻脈	
<b>血管異常</b>		姿勢性低血壓、高血壓	低血壓		
<b>呼吸道、胸部及縱膈發生異常</b>		打嗝			
<b>胃腸消化系統異常</b>	噁心、嘔吐	便秘、口乾、消化不良	腹痛		腹瀉 <sup>c</sup> 。
<b>皮膚及皮下組織產生異常</b>		紅斑、多汗、搔癢	全身性搔癢症、皮膚過敏、接觸性皮膚炎	全身性發疹	
<b>生殖系統及乳房發生異常</b>			勃起功能障礙		
<b>全身性異常及投藥部位狀況</b>	投藥部位反應 <sup>a</sup> (包括紅斑、搔癢、敏感、發疹、皮膚炎、水泡、疼痛、濕疹、發炎、腫脹、變色、丘疹、脫皮、蕁麻疹、過敏)	周邊水腫、身體虛弱 <sup>a</sup> (包括疲倦、無力、不適)		易怒	

檢查		體重減輕	肝臟酵素升高(包括AST、ALT、GGT)、體重增加、心跳速率加快、血清肌酸磷酸激酶(CPK)值升高 <sup>d</sup>		
損傷、中毒及因醫療處置造成的併發症		跌倒			
肌肉骨骼和結締組織疾病					橫紋肌溶解症 <sup>e</sup>

<sup>a</sup>總括性名詞(High Level Term)

<sup>b</sup>開放性試驗之觀察

<sup>c</sup>上市後之觀察

<sup>d</sup> 2011年雙盲、安慰劑控制的資料庫之觀察

**上市後經驗**：到目前為止的上市後經驗與臨床試驗觀察到的不良反應一致。

**特定不良反應的說明**

**猝睡及嗜睡**

Rotigotine 曾有引發嗜睡的案例，包括白天過度嗜睡及猝睡。在某些零星案例中，「猝睡」發生於開車時，並因此造成車禍。另請參考章節 4.4 及 4.7。

**衝動控制障礙**

使用多巴胺促效劑(包括 rotigotine)治療時，可能會出現病態性賭博、性慾增強、性慾亢進、強迫性消費或購物、暴飲暴食與強迫性進食的症狀(請參考章節 4.4「使用時特殊警告及注意事項」)。

**藥物不良反應的通報**

藥品上市後通報疑似不良反應非常重要，如此能持續對藥品進行風險效益的監測，請依國內「嚴重藥物不良反應通報辦法」辦理。

#### 4.9 過量

##### 4.9.1 症狀

最有可能發生的不良反應是那些與多巴胺促效劑藥效學特性有關者，包括噁心、嘔吐、低血壓、不自主運動、幻覺、精神錯亂、痙攣，以及多巴胺刺激中樞神經的其他徵候。

##### 4.9.2 處置

就目前已知，並無適用於多巴胺促效劑藥物過量的解毒劑。如果懷疑病人藥物過量時，應立即取下貼片。移除貼片後 rotigotine 的血漿濃度也會隨之快速降低。病人應接受密切監測，項目包括心跳速率、心律及血壓。藥物過量的治療，可能需要全身性支持性措施以維持生命徵象。由於 rotigotine 無法以透析方式排除，因此並不預期透析會有幫助。

如需停用 rotigotine，應採取漸進方式，以免引發抗精神藥物惡性症候群。

#### 5. 藥理特性

##### 5.1 藥效學特性

##### 5.1.1 藥物治療分類

多巴胺促效劑，rotigotine；ATC 分類代碼：N04BC09

Rotigotine 是一種非麥角素類的多巴胺促效劑，適用於治療帕金森氏症的病徵及症狀。

##### 5.1.2 作用機轉

目前認為，rotigotine 係透過活化腦部尾核被殼(caudate-putamen)中 D3、D2 及 D1 受器的方式，對帕金森氏症產生正面療效。

##### 5.1.3 藥效學

就不同受器亞型的功能活性及其在腦中分布情形而言，rotigotine 是一種 D2 及 D3 受器的作用劑，此外也會作用於 D1、D4 及 D5 受器。在各種非多巴胺受器中，rotigotine 對 alpha-2B 受器具有拮抗作用、對 5HT1A 受器具有促效作用，這些作用可能也對藥物在活體內的療效表現有所影響。

Rotigotine 不會對 5HT2B 受器作用。

#### 5.2 藥物動力學特性

吸收

黏貼後，rotigotine 會持續從經皮貼片釋出，並經由皮膚為人體所吸收。黏貼貼片後一至兩天可達到穩態濃度，之後每天黏貼一次耐用 24 小時的貼片，便可維持穩定的濃度。在 1 mg/24 小時至 24 mg/24 小時的劑量範圍間，rotigotine 的血漿濃度隨劑量成比例地升高。

貼片內的活性物質約有 45%在 24 小時內釋出至皮膚。經皮給藥的絕對生體可用率約為 37%。

輪流使用不同的部位黏貼貼片，可能會造成血漿濃度天天有差異；Rotigotine 的生體可用率差異從 1% (臀部與腹部比較)至 46% (肩部與大腿比較)不等。不過，研究並未發現前述差異對臨床療效產生有意義的影響。

**分布**

Rotigotine 在體外試驗中的血漿蛋白結合率約為 92%，

在人體中的擬似分布體積約為 84 l/kg。

**代謝**

Rotigotine 經由 N-去烷基作用(N-dealkylation)以及直接與二次共軛結合作用(conjugation)大量被代謝。體外試驗結果顯示，多種 CYP 同功酶(CYP isoform)均能催化 rotigotine 的 N-去烷基反應。主要代謝物為原型藥物的硫酸鹽及葡萄糖醛酸苷共軛結合物，以及 N-去烷基代謝物，這些代謝物皆不具生物活性，目前代謝物資訊不完整。

**排除**

Rotigotine 劑量中約有 71%從尿液排出，從糞便排出的比例較低，約為 23%。經皮給藥後的 rotigotine 廓清率約為 10 l/min，而其整體排除半衰期為 5 至 7 小時。藥物動力學表現顯示藥物的排除分為兩個階段，初始半衰期約為 2 至 3 小時。

由於貼片係經皮給藥，因此預期不會對飲食及胃腸狀態造成影響。

**。**

**特殊族群**

由於 rotigotine 治療從較低劑量開始，之後按照臨床耐受性的表現逐漸調高以達到理想的療效，因此不須根據性別、體重或年齡調整劑量。

- 腎功能不全***

在輕度至重度腎功能不全的受試者中，未發現有意義的 rotigotine 血漿濃度升高情形；但 rotigotine 及其去烷基代謝物的共軛結合物血漿濃度則隨著腎功能受損程度而升高，在重度腎功能不全病人身上，rotigotine 共軛結合物暴露量為 2 倍。不過，這些代謝產物不太可能影響臨床療效。

- 肝功能不全***

在肝功能中度不全的受試者中，未發現有意義的 rotigotine 血漿濃度升高情形，輕度到中度肝功能不全者無須調整劑量。Rotigotine 目前並未以重度肝功能不全病人為研究對象。

#### 5.3 前臨床安全性資料

在重複給藥及長期毒性的研究中，主要影響來自與多巴胺作用劑有關的藥效作用，及其所造成的泌乳激素分泌量降低。給予單劑 rotigotine 後，有色大鼠及猴子均明顯出現藥物結合於含有黑色素組織(例如眼球)的情形，但藥物在 14 天的觀察期間慢慢排出體外。

在白化大鼠的三個月研究中，當使用劑量相當於人體最高建議劑量的 2.8 倍時(以 mg/m<sup>2</sup>的方式計算)，穿透式電子顯微鏡檢查發現其視網膜有退化的情形。這項影響在母大鼠較為顯著。目前並未針對深入評估特定病理變化進行另外的研究。然而，不論是何種物種的毒理學檢查，眼球常規組織病理評估皆未發現視網膜退化的情形。現在還不清楚這些發現與人類的相關性。

在致癌性研究中，公大鼠出現罕九間質細胞瘤及增生的情形。惡性腫瘤主要出現於中、高劑量母大鼠的子宮。這些變化都是多巴胺作用劑應用於終生接受治療大鼠時已被知道的作用，而且經評估不會影響人體。研究人員曾以大鼠、兔子及小鼠調查 rotigotine 對生殖功能的影響。Rotigotine 對這三種物種均不會誘發畸胎，但在對母體具毒性的劑量下，對大鼠及小鼠均有胚胎毒性。Rotigotine 不會影響公大鼠的生育力，但因藥物會影響到嚙齒動物特別重要的泌乳激素，因此顯然會降低母大鼠及母小鼠的生育力。

Rotigotine 在 Ames 氏試驗中並未誘發基因突變，但在經過代謝活化的體外小鼠淋巴瘤分析(Mouse Lymphoma Assay)中確實具有作用，未經代謝活化時也有較弱的作用。這項誘發突變的效應或可歸因於 rotigotine 造成染色體斷裂的作用，但小鼠微核試驗

(Mouse Micronucleus Test)及大鼠程序外 DNA 合成試驗(Unscheduled DNA Synthesis，簡稱 UDS)等活體試驗並未證實這項作用。由於前述狀況與細胞總生長量相對減少大致同時發生，或許與此項藥物的細胞毒性作用有關。因此，現在還不清楚這個體外誘發突變試驗單一陽性結果有何意義。

#### 6. 臨床研究

**帕金森氏症臨床研究**

一項跨國藥物開發計畫對 rotigotine 治療原發性帕金森氏症病徵及症狀的療效進行評估，這項計畫包含四項樞紐性、平行、隨機、雙盲、以安慰劑為對照組的研究。

**兩項樞紐性臨床試驗**(SP512 第一部分及 SP513 第一部分)研究 rotigotine 治療原發性帕金森氏症病徵及症狀的療效，其對象為目前未接受多巴胺促效劑合併治療，且不曾使用過 L-dopa 或先前 L-dopa 治療時間不超過 6 個月的病人。主要療效評估指標為，帕金森氏症評估量表(Unified Parkinson’s Disease Rating Scale，簡稱 UPDRS)中日常生活活動(Activities of Daily Living，簡稱 ADL) (第二部分)與運動功能檢查(第三部分)分數的總合。評估療效的方法包括，從治療有反應者(responder)所得到的受試者治療反應，以及日常生活活動與運動功能檢查分數總和(UPDRS 量表第二部分與第三部分分數總和)的絕對改善幅度。

**在雙盲研究 SP512 第一部分中**，177 名病人使用 rotigotine、96 名病人使用安慰劑。病人從 2 mg/24 小時的劑量開始使用 rotigotine 或安慰劑，然後以每週提高 2 mg/24 小時的方式、逐漸調整至其最佳劑量，劑量上限為 6 mg/24 小時。各治療組的病人都持續接受其最佳劑量治療 6 個月。

在維持治療結束時，rotigotine 組中 91%受試者的最佳劑量為最高容許劑量，亦即 6 mg/24 小時。Rotigotine 組中有 48%受試者達到 20%的改善幅度，安慰劑組則為 19% (差異為 29%，95%信賴區間為 18%至 39%，p<0.0001)。病人使用 rotigotine 後，UPDRS 量表分數(第二部分與第三部分的總和)改善幅度的平均值為-3.98 分(基準值為 29.9 分)，而安慰劑組則惡化 1.31 分(基準值為 30.0 分)，兩者差異為 5.28 分且具有統計意義(p<0.0001)。

**在雙盲研究 SP513 第一部分中**，213 名病人使用 rotigotine、227 人使用 ropinirole，還有 117 名病人使用安慰劑。病人從 2 mg/24 小時的劑量開始使用 rotigotine，然後以每週提高 2 mg/24 小時的方式、在 4 週期間調整至其最佳劑量，劑量上限為 8 mg/24 小時。Ropinirole 組則是在 13 週期間調整至病人的最佳劑量，劑量上限為 24 mg/天。各治療組的病人都持續接受維持治療 6 個月。在維持治療結束時，rotigotine 組中 92%受試者的最佳劑量為最高容許劑量，亦即 8 mg/24 小時。Rotigotine 組中有 52%受試者達到 20%的改善幅度，ropinirole 組為 68%、安慰劑組則為 30% (rotigotine 與安慰劑的差異為 21.7%，95%信賴區間為 11.1%至 32.4%；ropinirole 與安慰劑的差異為 38.4%，95%信賴區間為 28.1%至 48.6%；ropinirole 與 rotigotine 的差異為 16.6%，95%信賴區間為 7.6%至 25.7%)。至於 UPDRS 量表分數(第二部分與第三部分的總和)改善幅度的平均值，rotigotine 組為 6.83 分(基準值為 33.2 分)、ropinirole 組為 10.78 分(基準值為 32.2 分)、安慰劑組為 2.33 分(基準值為 31.3 分)。藥物治療組與安慰劑組間的所有差異皆具有統計意義。本試驗無法証明 rotigotine 的療效不劣於 ropinirole 。

**兩項額外的樞紐性臨床試驗**(SP650DB 及 SP515)則是以正在接受左旋多巴胺合併治療的病人為對象。主要療效評估指標為「失能」時間(“off” time)的縮短幅度(小時)。評估療效的方法包括，從治療有反應者(responder)所得到的受試者治療反應，以及「失能」時間的絕對改善幅度。

**在雙盲研究 SP650DB 中**，113 名病人接受最多不超過 8 mg/24 小時劑量的 rotigotine，109 名病人接受最多不超過 12 mg/24 小時劑量的 rotigotine，及 119 名病人使用安慰劑。病人從 4 mg/24 小時的劑量開始使用 rotigotine 或安慰劑，然後以每週提高 2 mg/24 小時的方式、逐漸調整至其最佳劑量。各治療組的病人都持續接受其最佳劑量治療 6 個月。在維持治療結束時，rotigotine 劑量為 8 mg/24 小時或 12 mg/24 小時的兩組中分別有 57%及 55%受試者達到至少 30%的改善幅度，安慰劑組則為 34% (差異分別為 22%及 21%，95%信賴區間分別為 10%至 35%及 8%至 33%；兩 rotigotine 組均為 p<0.001)。病人使用 rotigotine 後，「失能」時間降幅的平均值分別為 2.7 及 2.1 小時，而安慰劑組的降幅則為 0.9 小時；前述差異皆具有統計意義(分別為 p<0.001 及 p=0.003)。

**在雙盲研究 SP515 中**，201 名病人使用 rotigotine、200 人使用 pramipexole，還有 100 名病人使用安慰劑。病人從 4 mg/24 小時的劑量開始使用 rotigotine，然後以每週提高 2 mg/24 小時的方式、逐漸調整至其最佳劑量，劑量上限為 16 mg/24 小時。在 pramipexole 組中，病人於第一週使用 0.375 mg、第二週使用 0.75 mg，然後以每週提高 0.75 mg 的方式，逐漸調整至其最佳劑量，劑量上限為 4.5 mg/天。各治療組的病人都持續接受維持治療 4 個月。在維持治療結束時，rotigotine 組中有 60%受試者達到至少 30%的改善幅度，pramipexole 組為 67%、安慰劑組則為 35% (rotigotine 與安慰劑的差異為 25%，95%信賴區間為 13%至 36%；pramipexole 與安慰劑的差異為 32%，95%信賴區間為 21%至 43%；pramipexole 與 rotigotine 的差異為 7%，95%信賴區間為-2%至 17%)。至於「失能」時間降幅的平均值，rotigotine 組為 2.5 小時、pramipexole 組為 2.8 小時、安慰劑組為 0.9 小時。藥物治療組與安慰劑組間的所有差異皆具有統計意義。

另外幾項研究評估了 rotigotine 對帕金森氏症特定面向的影響 (SP824、SP825 及 SP889)：

**SP824 研究**多中心、多國的研究以原發性帕金森氏症病人為對象，研究受試者從 ropinirole、pramipexole 或 cabergoline 隔夜轉換為 rotigotine 經皮貼片時的耐受性表現，以及對症狀的影響。116 名病人從先前的口服藥物轉換為使用 rotigotine、劑量上限為 8 mg/24 小時，其中 47 人使用過 ropinirole、最高劑量為 9 mg/天，47 人使用過 pramipexole、最高劑量為 2 mg/天，22 人使用過 cabergoline、最高劑量為 3 mg/天。轉換為 rotigotine 是可行的做法，最後只有 2 名原先使用 ropinirole 的病人、5 名使用 pramipexole 的病人、4 名使用 cabergoline 的病人必須小幅調整劑量(中位數為 2 mg/24 小時)。UPDRS 量表第一部分至第四部分的分數皆有所改善。其安全性表現與先前研究的觀察結果一致。

**隨機、開放性研究(SP825)**中一項以早期帕金森氏症病人為對象的研究(SP825)中，25 名病人經隨機分配至 rotigotine 治療組、26 名病人分配至 ropinirole 治療組。在兩組中，治療藥物逐漸調整至最佳劑量或最高劑量(分別為 8 mg/24 小時或 9 mg/天)。結果顯示，兩種治療藥物均能改善清晨運動功能及睡眠。經過 4 週的維持治療後，rotigotine 組病人在運動功能症狀(UPDRS 量表第三部分)的改善幅度為 6.3±1.3 分，ropinirole 組病人則為 5.9±1.3 分。至於睡眠方面(帕金森氏症睡眠障礙量表，簡稱 PDSS)，rotigotine 組病人的改善幅度為 4.1±13.8 分，ropinirole 組病人則為 2.5±13.5 分。除黏貼部位反應外，各組的安全性表現類似。

在研究 SP824 及 SP825 中，證實劑量相當的 rotigotine 與 ropinirole 具有類似的療效。

**另一項跨國雙盲(SP889)的研究**其對象則是對清晨運動功能症狀控制效果不滿意的 287 名早期或晚期帕金森氏症病人。在這些病人中，81.5%同時併用左旋多巴藥物治療；190 名病人使用 rotigotine，97 人使用安慰劑。病人從 2 mg/24 小時的劑量開始使用 rotigotine 或安慰劑，然後以每週提高 2 mg/24 小時的方式、在 8 週期間逐漸調整至其最佳劑量，劑量上限為 16 mg/24 小時。各治療組的病人都持續接受其最佳劑量治療 4 週。清晨運動功能(評估工具為 UPDRS 第三部分)與夜間睡眠障礙(評估工具為修訂版帕金森氏症睡眠量表，modified Parkinson’s Disease Sleep Scale，簡稱 PDSS-2)，為共同主要療效評估指標(co-primary outcome measure)。在維持治療結束時，rotigotine 組病人的 UPDRS 量表第三部分分數平均值進步 7.0 分(基準值為 29.6 分)，而安慰劑組為 3.9 分(基準值為 32.0 分)。PDSS-2 量表總分平均值的改善幅度分別為 5.9 分(rotigotine，基準值為 19.3)及 1.9 分(安慰劑，基準值為 20.5)。共同主要療效評估指標的治療差異具有統計意義(p=0.0002 及 p<0.0001)。

在下列次要及其他療效評估指標的事前規劃分析中，rotigotine 自基期至維持治療結束的改善幅度明顯優於安慰劑：夜間運動不能、肌張力異常及痙攣量表(Nocturnal Akinesia, Dystonia and Cramps Score)、帕金森氏症運動功能以外症狀量表(Parkinson’s Disease Non-Motor Symptom scale)、Beck 氏憂鬱量表(Beck Depression Inventory)、Likert 氏 11 分疼痛量表(11-point Likert pain scale)、簡式帕金森氏症問卷(short-form Parkinson’s Disease Questionnaire)、UPDRS 量表第二部分分數、UPDRS 量表第二部分與第三部分分數總和。兩組在夜尿次數及 UPDRS 量表第四部分分數只觀察到少許變化。

#### 7. 藥劑學特性

##### 7.1 賦形劑

**系統組成與結構**

Neupro 是一種薄的、均質分散式(matrix-type)經皮吸收系統，由三層組成：

<span></span>	背膜 (1)
<span></span>	載藥層 (2)
<span></span>	保護膜 (3)

- 一層有彈性的棕褐色背膜，由外側有色素層包覆的鍍鋁聚酯膜組成。背膜提供了結構性支持以及保護含藥粘著層免於受到環境的破壞。
- 一層自黏性載藥層，是由活性成分 rotigotine 和下列非活性成分組成：抗壞血酸棕櫚酸酯(ascorbyl palmitate)、聚維酮(povidone)、矽膠粘著劑(silicone adhesive)、焦亞硫酸鈉(sodium metabisulfite)和 dl-α-生育醇(dl-alpha-tocopherol)。
- 一層保護膜，是由透明含氟聚合物所包覆的聚酯膜。此膜可於貯存期間保護粘著層，並於使用前才移除這層膜。

##### 7.2 不相容性

不適用

##### 7.3 保存期限

30 個月。

##### 7.4 儲存特別注意事項

儲存溫度不高於 30°C。

##### 7.5 包裝特性、使用時特別器具與使用方法

在硬紙盒內撕開小包袋：一面是由乙烯聚酯(最內層)，一種鋁箔、低密度聚乙烯膜與紙的組成，另一面是由聚乙烯(最內層)、鋁、乙烯聚酯與紙所組成。使用過的貼布仍會含有活性成份。在移除後，將使用過的貼片有黏膠的那面向內對摺，載藥層不被暴露出，放進裝貼片的小袋內，將之安全的丟棄到小孩拿不到地方。

許可證持有者：UCB Pharma S.A.

製造廠：LTS Lohmann Therapie-Systeme AG

廠 址：Lohmann strasse 2, D-56626 Andernach, Germany

包裝廠：Aesica Pharmaceuticals GmbH

廠 址：Mittelstrasse 15, D-40789 Monheim am Rhein,Germany

藥 商：台灣優時比貿易有限公司

地 址：台北市松山區敦化北路 88 號 12 樓之 2

本說明書最後修訂日期為 2020 年 6 月

(TW PI; CCDS V2)