

Madopar®

HBS “Roche” Capsules 125 mg

125 Capsules “Italy”

“250” Tablets “Roche”

“羅氏”美道普®



持續性藥效膠囊100/25毫克 衛署藥輸字第017077號

膠囊100/25毫克(義大利廠) 衛署藥輸字第025352號

美道普®

錠200/50毫克 衛署藥輸字第009796號

Levodopa + benserazide 本藥須由醫師處方使用

1. 說明

1.1 治療/藥理分類

ATC分類：N04BA

Madopar®是治療帕金森氏症含levodopa及benserazide的複方製劑。

1.2 劑型

一般劑型：

Madopar®膠囊：Madopar ‘125’

Madopar®錠劑：Madopar ‘250’

控釋劑型：

Madopar® HBS (Hydrodynamically Balanced System流體動力平衡系統)控釋膠囊：Madopar® ‘125’

1.3 使用途徑

口服

1.4 成分含量組成

Madopar®含levodopa和去羧基酶抑制劑 benserazide (氯化氫鹽)，以4：1的比例組成。現有的劑量規格如下：

• Madopar® ‘125’= levodopa 100 毫克+ benserazide 25 毫克

• Madopar® ‘250’= levodopa 200 毫克+ benserazide 50 毫克

賦形劑：

“羅氏”美道普®持續性藥效膠囊100/25毫克：hypromellose、hydrogenated vegetable oil、calcium hydrogen phosphate、mannitol、talc、povidon、magnesium stearate、gelatin、titanium dioxide (E171)、yellow iron oxide (E172)、indigo carmine (E132)。

“羅氏”美道普®膠囊100/25毫克(義大利廠)：microcrystalline cellulose、talc、povidon、magnesium stearate、gelatin、iron oxide red (E172)、titanium dioxide (E171)、indigo carmine (E132)。

Printing ink: shellac, dehydrated alcohol, isopropyl alcohol, butyl alcohol, propylene glycol, purified water, strong ammonia solution, potassium hydroxide, black iron oxide (E172)。

美道普®錠200/50毫克：mannitol、calcium hydrogen phosphate、microcrystalline cellulose、pregelatinised maize starch、croscopovidone、ethylcellulose、colloidal anhydrous silica、docusate sodium、magnesium stearate、red iron oxide ci 77491。

2. 臨床特性

2.1 適應症

治療帕金森氏病。

說明：

Madopar® HBS用於治療所有型態的波動現象(例如“peak dose dyskinesia”及“end of dose deterioration”－如夜間行動不能)。

2.2 用法用量

投藥方式

當病人服用Madopar®膠囊或Madopar® HBS時，必須確定整顆膠囊吞服，並沒有咬碎。

一般Madopar®錠劑可被分成小片以利吞服。

Madopar®應該在飯前至少30分鐘或飯後1小時服用，腸胃不良反應可能發生在治療初期，大部分可以併用小點心(如：餅乾)、流質食物或慢慢增加劑量來控制。

標準劑量

Madopar®治療以漸進方式給藥；應個別評估及調整劑量以達適當效果，因此以下的劑量用法應視為指導方針。

起始治療

建議開始治療早期帕金森氏症時，每天半顆Madopar® ‘125’錠劑3-4次，一旦確認起始治療的耐受性後，再根據病人的反應慢慢增加劑量。

每日劑量相當於300-800毫克的levodopa和75-200 毫克的benserazide，分成3次或更多次服用，通常可達到適當效果，可能需要4-6星期方能達到適當的劑量。如有需要更進一步增加每日劑量，以每月調整一次為原則。

維持治療

平均維持劑量是每天服用3-6次1顆125毫克的Madopar®膠囊或錠劑。必須調整服用次數(不小於3次)和每天服用時間以達最適當效果。Madopar® HBS可取代Madopar®一般劑型以達適當效果。

2.2.1 特殊劑量指示

必須小心調整病患的劑量(見2.1適應症)。正在使用其他抗帕金森氏症藥物的病人仍可服用Madopar®，然而，當開始以Madopar®治療且其療效開始明顯時，可能需要降低其他藥物的劑量或逐漸停用這些藥物。每天經歷因藥物作用而致症狀波動 (on-off phenomena) 的病人，應服用較低及較頻繁的單一劑量、或換成Madopar® HBS。

從Madopar®一般劑型轉換到Madopar® HBS，從次日早晨的第一次劑量開始較好。開始時，每日劑量和服藥間隔應與Madopar®一般劑型相同。2-3天後，劑量應逐漸增加約50%，且應告知病人其症狀可能會

有暫時性的惡化。

由於Madopar® HBS的藥動性質，開始作用時間會延遲。併用Madopar® HBS和Madopar®一般劑型，可較快達到臨床效果。這可能對早晨第一個劑量尤其有用，因每日第一次早晨劑量比每日接下來的劑量需要更高。必須慢慢且小心地依個別患者調整Madopar® HBS的劑量，在改變劑量時至少要有2-3天的間隔。

對夜間行動不能的病人，有報導顯示在逐漸增加Madopar® HBS最後一個傍晚劑量至250毫克時，有正面的影響。

應以延長投藥間隔而非降低單次劑量來控制Madopar® HBS所引起的過度反應(如運動困難)。

如果對Madopar® HBS的反應不適當，應重新開始Madopar®一般劑型的治療。

應小心觀察病人可能發生的不良精神病症狀。

2.3 禁忌

Madopar®一般劑型或HBS不能給予已知對levodopa或benserazide或任何賦形劑過敏的病人。

Madopar®不可與非選擇性單胺氧化酶(MAO)抑制劑併用，然而，可與選擇性MAO-B抑制劑如selegiline和rasagiline或選擇性MAO-A抑制劑如moclobemide併用。因為MAO-A和MAO-B抑制劑併用時，其作用相當於非選擇性MAO抑制劑，因此這種組合不應再與Madopar®併用(見2.4.5與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用)。

Madopar®不能給與無足夠代償能力之內分泌、腎(洗腎病人除外)或肝功能異常，以及心臟功能異常、精神病、或閉角性青光眼的病人。

Madopar®不能用於小於25歲的病人(骨骼發育必須健全)。

Madopar®不能用於孕婦或在缺乏適當避孕下可能懷孕的婦女(見2.5.1懷孕及2.5.2授乳婦女)。如果正在服用Madopar®的婦女懷孕，必須停藥。(依醫師處方指示)

2.4 警語與注意事項

2.4.1 一般

過敏反應可能發生在敏感的個人。

建議有廣角性青光眼的病人定期測量眼內壓，因為levodopa理論上可能會增加眼內壓。

憂鬱症可為帕金森氏症患者之臨床表徵之一，使用Madopar®治療的病患也可能會發生該症。

若使用levodopa的病人需要進行一般麻醉時，除了使用halothane的病例外，Madopar®一般療程應儘可能地緊接至手術開始進行時。

以halothane進行一般麻醉時，在手術前若需要全身麻醉，Madopar®應停用12-48小時，因服用Madopar®的病人可能發生血壓波動和/或心律不整，可在手術後恢復Madopar®的治療，劑量應慢慢增加至手術前的劑量。

不可以突然停用Madopar®，可能導致neuroleptic malignant-like syndrome (體溫過高和肌肉僵直、心理上可能的改變和serum creatinine磷酸肌酶的上升)，這些症狀可能具有生命威脅。若這些症狀和徵兆同時發生，病人應保持在醫師的監測下，如果必要須住院和給予迅速且適當的症狀治療，這可能包括在適當評估之後重新開始Madopar®的治療。

Levodopa已知可能會引發嗜睡及突然睡著的反應。曾在有在日常活動期突然睡著的報告，有些病例甚至是在未察覺或毫無預兆的情況下突然睡着，但此類報告極為罕見。必須讓患者瞭解這種可能性，並建議患者在使用levodopa治療期間，駕駛或操作機械時都要特別小心。曾有嗜睡及(或)突然睡著的經驗的患者應避免駕駛或操作機械。此外，或可考慮降低劑量或停止治療(見2.4.3節駕駛與操作機械的能力)。

促進多巴胺作用的藥物

在使用多巴胺促動劑治療帕金森氏症時，曾有病態性嗜賭、性慾增加及性慾亢進的通報。Madopar®並非是多巴胺促動劑，與這些事件之間，並無已建立的因果關係。然而，因為Madopar®是一種能產生多巴胺作用的藥物，故在使用上仍必須小心。

2.4.2 發生藥物依賴性或藥物濫用現象的可能性

多巴胺失調症候群：有少數患者會有認知及行為方面的障礙，此類障礙可直接歸因於患者違反醫囑，自行提高藥物用量，甚至使用遠超過治療其運動功能症狀所需的劑量。

2.4.3 駕駛與操作機械的能力

對使用levodopa治療且出現嗜睡及(或)突然睡著之反應的患者，應要求他們避免駕駛或從事那些因警覺能力受損，而可能會使他們自己或他人面臨嚴重受傷或死亡之風險的活動(如操作機械)，直到此類嚴重發性事件及嗜睡現象消除為止(見第2.4.1節)。

2.4.4 實驗室檢查

在治療期間應進行肝功能檢查與血糖細胞計數檢查。併有糖尿病的患者應經常進行小糖檢查，並依血糖濃度調整抗糖尿病藥物的劑量。

2.4.5 與其他藥品間的交互作用以及其他形式的交互作用

藥動學間的交互作用

併用抗乙醣胺類trihexphenidyl和Madopar®一般劑型，會降低levodopa吸收速度但是對吸收量沒有影響。併用trihexphenidyl和Madopar® HBS並不會影響levodopa的藥動學。

併用制酸劑和Madopar® HBS會降低levodopa 吸收量32%。

硫酸亞鐵降低levodopa的最高血漿濃度和AUC約30-50%。在與硫酸亞鐵併用治療時，所觀察到的藥動學變化似乎對某些病人有臨床重要性，但不是對所有的病人。

Metoclopramide會增加levodopa的吸收速度。

Domperidone可能刺激胃排空，而提高levodopa的生體可用率。

藥效學間的交互作用

安神劑、鴉片和含reserpine的抗高血壓劑會抑制Madopar®的作用。

若對服用不可逆之非選擇性MAO抑制劑的病人給予Madopar®時，在停用MAO抑制劑和開始Madopar®治療間，至少須間隔2星期，否則，副作用如高血壓可能發生(見2.3禁忌)。選擇性MAO-B抑制劑如selegiline和rasagiline和選擇性MAO-A抑制劑如moclobemide可給予接受Madopar®治療的病人；建議依其療效和耐藥性，再調整levodopa的劑量以配合每個病人的需要。併用MAO-A和MAO-B抑制劑的作用相當於非選擇性MAO抑制劑，因此這種組合不應該再與Madopar®併用(見2.3禁忌)。

Madopar®不應併用擬交感神經藥物(如會刺激交感神經系統的epinephrine、norepinephrine、isoproterenol或amphetamine)，因為levodopa可能加強這類藥物的作用，如果證實有併用的必要，必須緊密監測心血管系統，且擬交感神經藥物的劑量可能需要降低。

雖然療效及副作用均可能增強，仍允許併用其他藥物，如抗乙醣胺類、amantadine、selegiline、bromocriptine、多巴胺促動劑，惟可能需要降低Madopar®或其他藥物的劑量。當開始以COMT抑制劑為輔助治療時，可能需要降低Madopar®的劑量。開始Madopar®治療時，不應該突然停用抗乙醣胺類，因為levodopa需要一些時間才會開始起作用。

Levodopa可能影響catecholamines、肌酸酐、尿酸和葡萄糖的實驗室檢驗值。尿液檢測酮體的結果，可能為偽陽性。

服用Madopar®的病人其Coombs' tests的結果可能有偽陽性反應。

當此藥與含豐富蛋白質的食物共服時，其療效會降低。同時給予具多巴胺受體阻斷特性的抗精神病藥物，尤其是D2受體拮抗劑，可能對levodopa-benserazide的抗帕金森氏效果產生拮抗作用。Levodopa可能使這些藥物的抗精神病效果降低。同時給予這些藥物時應特別小心。

*以halothane進行一般麻醉：*Madopar®應在需要使用halothane進行一般麻醉之手術進行前12-48小時內停用，因為可能會產生血壓波動及/或心律不整的現象。有關併用其他麻醉劑之一般麻醉部份，詳見2.4.1一般(警告及注意事項)。

2.5 特殊族群

2.5.1 懷孕婦女

Madopar®禁用於孕婦或缺乏適當避孕下可能懷孕的婦女(見2.3禁忌，3.3.4致畸胎性和3.3.5其他)。

2.5.2 授乳婦女

既然不知道benserazide是否會分泌到乳汁，接受Madopar®治療的婦女不應該授乳，因為無法排除嬰兒發生骨骼畸形的可能性。

2.5.3 小兒

見2.3 禁忌

2.5.4 腎功能受損患者

Levodopa與benserazide在體內都會經過廣泛的代謝，並且只有不到10%的levodopa會以未改變的形式經由腎臟排出體外。因此，對併有輕或中度腎功能不全的患者，並不需要調整劑量。

目前並沒有levodopa在腎功能受損患者中的藥動學數據。正在進行血液透析的尿毒症患者對Madopar®有良好的耐受性。

2.5.5 肝功能受損患者

Levodopa主要係透過芳香族胺酸去羧酶的作用進行代謝，此酵素除了肝臟之外，也會大量出現於腸道、腎臟及心臟。

目前並沒有levodopa在肝功能受損患者中的藥動學數據。

2.6 不良反應

2.6.1 上市後經驗

*血液及淋巴系統異常：*少數案例曾發生溶血性貧血、短暫性白血球減少和血小板減少。因此在含levodopa的長期治療時，必須定期監測白血球細胞數目和肝及腎功能。*代謝及營養異常：*曾有厭食的通報。*精神異常：*憂鬱症可為帕金森氏症患者之臨床表徵之一，使用Madopar®治療的患者因此也可能會發生該症。情緒激動、焦慮、失眠、幻覺、幻想和暫時性方向感喪失，可能特別發生在老年患者及有這些病史的患者。曾有多巴胺失調症候群的報告。*神經系統異常：*有味覺喪失或改變的個案通報。在治療較末期，不隨意運動可能發生(如舞蹈症(choreiform)或徐動症(athetotic))，這些通常可利用降低劑量來消除或使其變得可忍受。若長期治療後，治療反應也可能會有波動。

上述治療反應之波動可包括freezing episodes、劑量的作用變差和“on-off”現象，這些通常可利用調整劑量或更常給與較多次之較低單次劑量來消除或降低成可忍受的程度，接著，為了增強療效，可再試著增加劑量。Madopar®可能會引發嗜睡反應，並且曾有日間過度嗜睡與突然睡著的報告，但極為罕見。

*心臟異常：*心律不整可能偶爾會發生。*血管異常：*姿態性低血壓偶爾會發生，惟通常在降低Madopar®劑量後即可改善。*腸胃異常：*Madopar®曾有噁心、嘔吐和腹瀉等通報，腸胃不良反應可能發生在治療初期，大部分可以併用食物、飲用水或慢慢增加劑量來控制。*皮膚及皮下組織異常：*少數案例曾發生皮膚過敏反應如搔癢症和紅疹。*研究中：*肝臟轉胺酶和鹼性磷酸酯酶可能會短暫上升。曾有伽瑪-麩胺轉移酶(gamma-glutamyltransferase)上升之報告。Madopar®可能會使血中尿素氮增加。

尿液顏色可能會改變，通常為紅色，靜置後由淡轉成暗。其他體液或組織亦可能變色或染色，包括唾液、舌頭、牙齒或口腔黏膜。

2.6.1.1 實驗室檢驗異常

見2.6.1上市後經驗

2.7 過量

症狀和徵兆

Madopar®過量的症狀和徵兆與在治療劑量下的副作用相當，但可能嚴重程度較高。過量可能會導致：心血管副作用(如心律不整)、精神障礙(如精神混亂和失眠)、胃腸道反應(如噁心和嘔吐)和異常不自主運動(見2.6.1上市後經驗(不良反應))。

若有病患服用過量的控釋劑型Madopar®(即Madopar® HBS膠囊)，因主成分從胃部的延遲吸收可能會導致相關症狀和跡象的延遲發生。

治療

監測病患的生命表徵及依病患臨床狀態著手進行支持療法。尤其是病患可能需要心血管作用(如抗心律不整劑)或中樞神經系統作用(如呼吸刺激劑、抗精神病劑)之症狀治療。

此外，針對控釋劑型，應使用適當之方法來預防藥品進一步之吸收。

3. 藥理作用及特性

3.1 藥效特性

3.1.1 作用機轉

Dopamine是腦中的神經傳遞物質，在帕金森氏病患的基底核沒有足夠的dopamine。Levodopa (INN) 或L-DOPA (3,4-dihydroxy L-phenylalanine) 為dopamine合成時之中間物質。Levodopa (dopamine先驅物) 為一前驅藥用來增加dopamine濃度，因為它能穿過血-腦障壁，而dopamine本身無法穿過血-腦障壁。一旦levodopa進入中樞系統(CNS)，會被aromatic L-amino acid decarboxylase代謝成dopamine。

給藥後，在大腦外和大腦組織中，levodopa均會迅速去羧基成為dopamine，因此，大部分給予的levodopa無法到達基底核，且在周邊系統產生的dopamine會引起副作用。所以特別需要去抑制大腦外levodopa的去羧基反應。同時給予levodopa和周邊去羧基酶抑制劑benserazide可達到此效果。Madopar®為含這二種成分以4：1比例組合的製劑-此比例已在臨床試驗和治療使用上被證明是最適合的-且與levodopa單獨大量服用的療效相同。

3.2 藥動學特性

3.2.1 吸收

一般劑型

Levodopa主要在小腸的上半區吸收，在該處的吸收不受部位的影響。授予Madopar®一般劑型，約1小時後可達到levodopa的最高血漿濃度。

Madopar®一般劑型的膠囊和錠劑具生體相等性。Levodopa的最高血漿濃度和吸收量(AUC)與劑量(50-200毫克levodopa)呈比例增加。

食物會降低levodopa的吸收速度和吸收量。在餐後給予一般劑型的Madopar®, levodopa的最高血漿濃度會降低30%，且較慢出現，同時levodopa的吸收量會降低15%。

控釋劑型

Madopar® HBS的藥動性質與Madopar®一般劑型不同。主成分在胃中慢慢釋出，在授予後約3小時，可達levodopa的最高血漿濃度，此濃度相當於一般劑型所釋出的20-30%。血漿濃度-時間曲線顯示Madopar®一般劑型比Madopar®一般劑型有較長的半衰期(即血漿濃度等於或大於一半之最高濃度的時間)，指出其有顯著的控釋特性。Madopar® HBS的生體可用率為Madopar®一般劑型的50-70%，且不會受食物的影響，同時levodopa的最高血漿濃度也不受食物影響，但若餐後服用Madopar® HBS，最高血漿濃度會較慢出現(5小時)。

3.2.2 分佈

Levodopa以可飽和的運輸系統穿透血-腦障壁，不會與血漿蛋白質結合且其分佈體積為57升。Levodopa在腦脊髓液AUC是在血漿中的12%。

不同於levodopa，benserazide在治療劑量下不會穿透血-腦障壁，主要集中在腎臟、肺臟、小腸及肝臟。

3.2.3 代謝

Levodopa經由兩個主要(去羧基化和O-甲基化)及兩個較次要的途徑(胺基轉移作用和氧化作用)代謝。

Levodopa利用芳香胺酸去羧基酶轉換成dopamine，這個途徑的主要最終產物是homovanillic acid和dihydroxyphenylacetic acid。Levodopa利用catechol-O-methyltransferase甲基化變成3-O-methyllevodopa。這個主要血漿代謝物的排除半衰期為15小時，且會蓄積於接受Madopar®治療劑量的病人。

併用benserazide會降低周邊levodopa的去羧基化，導致有較高血漿濃度的levodopa及3-O-methyllevodopa和較低血漿濃度的catecholamines (dopamine、noradrenaline)及phenolcarboxylic acids (homovanillic acid、dihydroxyphenylacetic acid)。

Benserazide在小腸黏膜和肝臟中會水解為trihydroxybenzylhydrazine，此代謝物是芳香胺酸去羧基酶的強力抑制劑。

3.2.4 排除

在抑制周邊levodopa去羧基酶的情形下，levodopa的排除半衰期約1.5小時，有帕金森氏病的老年患者(65-78歲)其排除半衰期較長(長約25%) (見3.2.5特殊族群之藥動學)，levodopa在血漿的清除率約430毫升/分鐘。

Benserazide幾乎完全利用代謝排除，其代謝物主要排泄於尿液 (64%) 及少量於糞便 (24%) 中。

3.2.5 特殊族群之藥動學

目前並無任何本品在尿毒症及肝病患者之藥物動力學方面的資料。

年齡對levodopa之藥物動力學的影響

在較高齡的帕金森氏症患者 (65-78歲) 中，levodopa的排除半衰期與AUC都要比較年輕的患者 (34-64歲) 高出25%。這些具統計意義的年齡影響在臨床上可忽略不計，並且對任何適應症的投藥時程的考量都不具明顯的重要性。

3.3 臨床前安全性

3.3.1 致癌性

尚未執行Madopar[®]之致癌性研究。

3.3.2 致突變性

在Ames試驗中並未發現Madopar[®]和其成分levodopa及benserazide具致突變性，且無進一步之資料。

3.3.3 生育力損害性

尚未執行Madopar[®]在生育力上的動物研究。

3.3.4 致畸胎性

針對小鼠 (400毫克/公斤；大鼠 [600毫克/公斤；250毫克/公斤] 及兔子 [120毫克/公斤；150毫克/公斤]) 所進行的致畸胎性研究並未發現任何致畸胎作用或是骨骼發育方面的影響。在母體毒性劑量下，有子宮內死亡率升高 (兔子) 及/或胎兒體重減輕 (大鼠) 的現象。

3.3.5 其他

針對大鼠所進行的一般毒性研究顯示，骨骼發育可能會受到干擾。

目前並無任何進一步的相關動物研究資料。

4. 藥劑特性

4.1 儲存

藥物如超過包裝上的保存期限時，應停止使用。

“羅氏”美道普[®]持續性藥效膠囊100/25毫克：請勿儲存於超過30°C的環境下。

美道普[®]錠200/50毫克：請勿儲存於超過30°C的環境下。

“羅氏”美道普[®]膠囊100/25毫克：請勿儲存於超過30°C的環境下。

5. 包裝

一般劑型

錠200/50毫克

2~1000錠瓶裝

膠囊100/25毫克

6~1000粒玻璃瓶裝

持續性藥效劑型

持續性藥效膠囊100/25毫克

16-1000顆瓶裝

藥品應置於兒童無法取得之處。

本藥須由醫師處方使用

2015年11月

CDS 7.0

01.16-MAD-3B01

“羅氏”美道普膠囊 100/25毫克 (義大利廠)

衛署藥輸字第025352號

衛署藥輸字第009796號

美道普錠 200/50毫克

製造廠：Delpharm Milano S.r.l.

廠址：Via Carnevale 1, 20090 Segrate (MI), Italy

分包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地 址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

“羅氏”美道普持續性藥效膠囊 100/25毫克

衛署藥輸字第017077號

製造廠：Delpharm Milano S.r.l.

廠址：Via Carnevale 1, 20090 Segrate (MI), Italy

分包裝廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

廠址：Wurmisweg, CH-4303, Kaiseraugst, Switzerland

委託包裝廠(貼標及置入仿單)：裕利股份有限公司

廠址：桃園市大園區和平里1鄰開和路91號

國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

地 址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

藥商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市信義區松仁路100號40樓、40樓之1、41樓之1

電 話：(02) 27153111

“美道普”和“Madopar”註冊商標係由瑞士商赫夫門羅氏藥廠股份有限公司授權羅氏大藥廠股份有限公司使用。