

Madopar[®]

“250” Tablets “Roche”

HBS “Roche” Capsules 125 mg

Tablets 250 mg

Capsules 125 mg

“羅氏”美道普[®]

錠 250

持續性藥效膠囊 125 毫克

美道普[®]

錠 250 毫克

膠囊 125 毫克

Levodopa + benserazide

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

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 1 顆 Madopar[®] ‘62.5’ 膠囊或半顆 Madopar[®] ‘125’ 錠劑 3-4 次，一旦確認起始療程的耐受性後，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 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[®]治療的患者也可能會發生該症。

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[®]一般療程應盡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 phosphokinase 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。曾有在日常活動期間突然睡著的報告，有些病例甚至是在未察覺或毫無預兆的情況下突然睡著，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)突然睡著之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(見第 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病患時，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

有少數帕金森氏症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失能症狀之所需的劑量。

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)，直到此類復發性事件及嗜睡現象消除為止(見第 2.4.1 節一般)。

2.4.4 實驗室檢查

在治療期間應進行肝功能檢查與血液計數檢查。

併有糖尿病的患者應經常進行血糖檢查，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

併用抗乙醯膽鹼藥 trihexyphenidyl 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 trihexyphenidyl 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上重要性，但不是對所有的病人。

Metoclopramide 會增加 levodopa 的吸收速度。

Levodopa 和下列化合物沒有藥動學間的交互作用：bromocriptine、amantadine、selegiline、和 domperidone。

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，如抗乙醯膽鹼藥、amantadine、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醯膽鹼藥，因為 levodopa 需要一些時間才會開始有作用。

Levodopa 可能影響 catecholamines、肌酸酐、尿酸和葡萄糖的實驗室檢驗值。

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。

以 *halothane* 進行之一般麻醉: 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，並不須調整劑量。

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基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，必須定期監測血球數目和肝及腎功能。

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。

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、末劑量的作用變差和“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。

胃腸異常: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。曾有玳瑁—麩胺醯轉移酶(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。

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 生合成時之中間物質。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。投予 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。在餐後投予一般劑型的 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，在投予後約 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[®] HBS 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)，指出其有顯著的控制釋出性質。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 在腦脊髓液的 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 利用芳香胺基酸去羧基酶轉換成 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-methyldopa。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 的去羧基化應，導致有較高血漿濃度的 levodopa 及 3-O-methyldopa 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，此代謝物是芳香胺基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[®]錠 250 毫克：請勿儲存於超過 25°C 的環境下。

“羅氏”美道普[®]持續性藥效膠囊 125 毫克：請勿儲存於超過 30°C 的環境下。

美道普[®]錠 250 毫克：請勿儲存於超過 25°C 的環境下。

美道普[®]膠囊 125 毫克：請勿儲存於超過 25°C 的環境下。

5. 包裝

一般劑型

錠 250 毫克

2~1000 錠瓶裝 衛署藥輸字第 009796 號

2~1000 錠玻璃瓶裝 衛署藥製字第 034960 號

膠囊 125 毫克

2~1000 粒玻璃瓶裝 衛署藥製字第 034888 號

持續性藥效膠囊

16-2000 顆瓶裝 衛署藥輸字第 017077 號

藥品應置於兒童無法取得之處。

本藥須由醫師處方使用

2008 年 9 月

10.08-MAD-3A02

國產產品：

製造廠：聯亞生技開發股份有限公司

廠 址：新竹縣湖口鄉光復路 1 號

委託者：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

電 話：(02) 27153111

輸入產品：

製造廠：F. Hoffmann-La Roche Ltd.

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

藥 商：羅氏大藥廠股份有限公司

地 址：台北市民生東路 3 段 134 號 9 樓

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。