

核准日期：2006 年 12 月 5 日
修改日期：2008 年 03 月 11 日
2008 年 10 月 24 日
2009 年 02 月 17 日
2010 年 10 月 01 日
2011 年 08 月 04 日
2015 年 12 月 01 日
2016 年 11 月 01 日

多巴丝肼片说明书

请仔细阅读说明书并在医师指导下使用

【药品名称】

通用名称：多巴丝肼片

商品名称：美多芭[®]

英文名称：Levodopa and Benserazide Hydrochloride Tablets

汉语拼音：Duobasijing Pian

【成份】

本品为复方制剂，其组份为：每片含左旋多巴200 mg与苄丝肼50 mg(相当于盐酸苄丝肼57mg)。

【性状】

本品为着色片。

【适应症】

用于治疗帕金森病、症状性帕金森综合症(脑炎后、动脉硬化性或中毒性)，但不包括药物引起的帕金森综合症。

【规格】

左旋多巴 200 mg 与苄丝肼 50 mg (相当于盐酸苄丝肼 57mg)。

【用法用量】

本品最适宜的日用量必须根据不同患者的情况而定。

下面的用量表可作为一个基本的参考：

1. 初始治疗

本品首次推荐量是每次 1/2 片，每日三次。以后每周的日服量增加 1/2 片，直至达到适合该患者的治疗量为止。如患者定期就诊，则用量可增加得更快，例如日剂量每周增加二次，本品每次增加 1/2 片，这样就能较快达到有效剂量，有效剂量通常在每天 2~4 片之间，日分 3~4 次服用。本品每天的服用量很少需要超过 5 片。例如：

本品片剂数量					
	早晨	中午	下午四时	晚上	每天服用总片数
第一周	1/2	1/2	--	1/2	1½
第二周	1/2	1/2	1/2	1/2	2
第三周	1	1/2	1/2	1/2	2½
第四周	1	1	1/2	1/2	3
如果尚未得到令人满意的改善，则用量应进一步增加，但速度应更缓慢。					
第六和第七周	1	1	1	1/2	3½
第八和第九周	1	1	1	1	4

如果有必要每天给予 4 片以上本品片剂，那么增加剂量应以月为间隔期。

对于少数患者来说，表中所列的首次推荐量过大，应从 1/4 片到 1/2 片一直逐渐增加到相同的总日用量。

2. 维持疗法

本品的日用量至少应分成 3 次服用，平均维持量是每天 3 次，每次一片。然而，由于症状的改善可能有波动，因此日剂量分配（就每一患者服用的剂量和服药的时间而言）视个别患者具体情况而定。如果患者在疗效上开始出现显著波动（如“开-关”现象），这种状况通过服用本品 1/4 片常可得到显著改善。

原则上日用量不改变，可用 1/4 片本品部分或必要时全部取代原先的本品分配量，但要缩短间隔期：

原先服用的本品 1/2 片，可用两次服用各 1/4 片来取代。

原先服用的本品 1 片，可用分 4 次服用各 1/4 片来取代。

3. 过去服用左旋多巴现转用本品

如果过去服用左旋多巴治疗的患者需要改用本品 1 片片剂，改变的方法如下，每天服用本品的片数相当于患者现时日服左旋多巴 500 毫克/片片剂或胶囊总数的一半减 1/2 片。例如，患者日服 2 克左旋多巴（每日 4 片 500 毫克左旋多巴片剂或胶囊），医生开给他的本品处方应该是每日 $2 - 1/2 = 1\frac{1}{2}$ 片。对所有患者来说，最少的首次剂量为每日二次，每次 1/2 片。

患者应当被密切观察一周，如有必要，本品的用量应增加，直至获得令人满意的疗效为止（用量时间表与以前未曾用过左旋多巴治疗的患者相同）。如果观察到患者的临床状况恶化，增加用量的时间可提前。

4. 一般注意事项

少数病例，在治疗初期就出现了较严重的不良反应，此时就不应再进一步增加剂量，甚至应当减量。但很少需要中断治疗。当不良反应消失或可以耐受时，日剂量可重新增加，但应更缓慢，如每 2-3 周仅增加本品 1/2 片。当患者服用本品超过了平时有效剂量（如每天本品 3 片以上），则剂量增加的间隔期须长些，因为药物在治疗上达到充分的效果需要一定时间。

如同所有的替代法一样，用本品来治疗也是长期的。如果治疗 4 周后，症状有所改善，则本品应继续服用，以获得良好的疗效。有时需要服用本品 6 个月以上，才能达到最佳效果。

【不良反应】

血液和淋巴系统：极个别病例报道有溶血性贫血、一过性白细胞减少和血小板减少。因此在长期使用含左旋多巴的药物治疗时，应定期检查血细胞以及肝、肾功能。

代谢和营养：报道有厌食症。

精神症状：接受美多芭治疗的患者可能出现抑郁，但这亦可能属于帕金森病和不宁腿综合症患者的一种临床表现。患者可能发生激动、焦虑、失眠、幻觉、妄想和时间定向力障碍，尤其在老年患者和有类似病史的患者中出现。已有发生多巴胺失调综合症的报道。

神经系统：个别病例报道有味觉丧失或味觉障碍。在治疗后期，可能出现异动症（如舞蹈病样动作或手足徐动症），减小用药剂量通常能使症状消除或耐受。随治疗时间的延长，也可能出现治疗反应的波动，包括：冻结发作、剂末恶化和“开关”现象等。通常可以通过调整剂量或少量多次给药，来消除或者使其耐受，随后可逐步增加剂量来加强疗效。服用本品与嗜睡有关，在极少情况下与日间过度嗜睡状态或突然睡眠发作有关。

心脏：偶见心律失常。

血管：偶见直立性低血压。减少本品剂量通常可改善直立性低血压。

胃肠道：本品用药期间报道有恶心、呕吐及腹泻。胃肠道不良反应主要发生在治疗的开始阶段，通过与食物或饮料同服或者缓慢增加剂量可基本加以控制。

皮肤和皮下组织：罕见瘙痒和皮疹等皮肤过敏反应。

检查：

可能出现一过性肝转氨酶和碱性磷酸酶增高。已有 γ -谷氨酰转移酶升高的报道。

发现在本品用药期间血液中尿素氮升高。

尿液颜色可见改变，通常为淡红色，静置后颜色变深。其他体液或组织，包括唾液、舌头、牙齿和口腔黏膜，颜色也可能变浅或变深。

国外已有患者使用多巴胺受体激动剂类药物治疗帕金森病后出现病理性赌博、性欲增高和性欲亢进的病例报告，尤其在高剂量时，在降低治疗剂量或停药后一般可逆转。

【禁忌】

本品禁用于已知对左旋多巴、苄丝肼或其赋型剂过敏的患者。

禁止将本品与非选择性单胺氧化酶抑制剂合用，但选择性单胺氧化酶 B 抑制剂（如司来吉兰和雷沙吉兰）和选择性单胺氧化酶 A 抑制剂（如吗氯贝胺）则不在禁止合用之列。合用单胺氧化酶 A 与单胺氧化酶 B 抑制剂相当于非选择性单胺氧化酶抑制剂，因而不应与本品联合应用（见【药物相互作用】）。

本品禁用于以下疾病的失代偿期：内分泌疾病、肾功能损害（不宁腿综合症透析患者除外）、肝功能损害或心脏疾病。禁用于精神类疾病、闭角型青光眼的患者。（注：本品尚未在中国批准不宁腿综合症的适应症）

本品禁用于 25 岁以下的患者（必须是骨骼发育完全的患者）。

本品禁用于妊娠期以及未采用有效避孕措施的有潜在妊娠可能的妇女（见【孕妇及哺乳期妇女用药】）。如患者在用药期间怀孕，应停止用药（根据处方医师建议）。

【注意事项】

本品若与拟交感神经药物（如肾上腺素，去甲肾上腺素，异丙肾上腺素，安非他命等）同时使用，可能会增强这类药物作用，故不推荐与拟交感神经药物的联合用药。如果必须联合用药，必须密切监视心血管系统，且拟交感神经药物的剂量需要减少。

其他抗帕金森药物可与本品联合用药。如正在接受其他抗帕金森药物的治疗（如抗胆碱能类或金刚烷胺），在本品初始治疗时应持续用药。但随着本品逐渐起效，其他药物的剂量可能需要减少或逐渐停用。

曾患有冠状动脉疾病、心肌梗塞、心律失常或心力衰竭的患者使用本品时应格外注意。在疗程的开始期间和持续治疗期间应定期地密切监控患者的心脏功能。

当左旋多巴与脱羧酶抑制剂合用于已经接受抗高血压治疗的患者时会出现症状性的直立性低血压。对于同时接受抗高血压治疗的患者需谨慎接受本品的治疗。需要监测血压，必要时可对两

种药物进行剂量调整。

维生素 B6 可能会促进外周左旋多巴的转化，但是脱羧酶抑制剂的存在可以抵抗这种效应。故维生素 B6 可以与本品同时使用。

患有胃、十二指肠溃疡或骨软化症的患者服用此药时应严密观察。

对开角型青光眼患者应定期测量眼压，因为理论上左旋多巴能升高眼压。

应定期检查血细胞计数、肝功能和肾功能。

使用本品治疗的患者如需接受全身麻醉，本品治疗应尽量延续至手术前，除非采用氟烷麻醉。因为用本品治疗的患者在接受氟烷麻醉时，可致血压波动和心律失常，因此在进行外科手术前 12-48 小时内应停用本品，手术后可恢复使用本品并将剂量逐步增至手术前水平。

敏感个体可能发生过敏反应。

用本品治疗的患者可能出现抑郁，但这亦可能是疾病的一种表现。

糖尿病患者应经常复查血糖，并根据血糖水平调整抗糖尿病药物的剂量。

本品不可骤然停药，骤停本品可能会导致危及生命的类抗精神病药恶性综合症反应（如高热、肌肉强直、可能的心理改变以及血清肌酐磷酸激酶增高等）。如这些症状与体征同时存在，患者应受到严密的医学监护，如有必要可入院治疗，并给予及时适当的对症治疗，其中包括经适当评估后恢复使用本品。

服用本品可引起嗜睡和突然睡眠发作。虽然有很少报道表明，患者可能在没有任何征兆的情况下在日常活动中突然发生睡眠，但应告知接受本品治疗的患者，该药物可能具有此方面的副作用，应在驾驶或操作机械的过程中予以注意。对于出现过嗜睡或突然睡眠发作的患者，应避免驾驶和操作机械，并且应考虑降低服用剂量或终止治疗（参见“驾驶车辆和操作机器的能力”）。

驾驶车辆和操作机器的能力：必须告知正在使用左旋多巴治疗且出现嗜睡和 / 或突然昏睡的患者，应该避免从事驾驶工作或者参与那些由于警惕性下降而可能使其本人或他人有损伤或死亡危险的活动（例如操作机器），直到这类反复发作的事件和嗜睡症状完全消失为止。

药物依赖及药物滥用：多巴胺失调综合征：少数帕金森病患者出现认知和行为障碍，很可能是因为没有遵医嘱增加用药量或服用远远超过治疗运动障碍所需的剂量而造成。

多巴胺能类药物：在使用多巴胺受体激动剂治疗帕金森病的患者中曾有病理性嗜赌，性欲增强和性欲亢进等报道。尚无证据表明上述事件与本品用药有因果关系，该药并非多巴胺受体激动剂。尽管如此，建议告知患者本品属于多巴胺能类药物。

【孕妇及哺乳期妇女用药】

动物实验显示本品可能会影响胚胎的骨骼发育，因此绝对禁止用于妊娠期或未采用有效避孕措施但具有妊娠可能性的妇女。

因不知苄丝肼是否能进入乳汁中，因此服用本品的母亲禁止哺乳，因为不能排除婴儿骨骼畸形的可能。

【儿童用药】

25 岁以下不宜服用。

【老年用药】

同用法用量。

【药物相互作用】

药代动力学相互作用

抗胆碱药苯海索（安坦）与本品标准制剂合用时能够降低左旋多巴的吸收速率，但不会影响其吸收程度。

硫酸亚铁能够使左旋多巴的最大血浆浓度和 AUC 下降达 30~50%。在一些患者中可以观察到与硫酸亚铁合用时，临床药代动力学发生显著改变，但并非在所有患者中都发生。

甲氧氯普胺能提高左旋多巴的吸收速率。

多潘立酮通过刺激胃排空可能会增加左旋多巴的生物利用度。

药效学相互作用

神经阻滞剂，阿片类及含利血平的抗高血压药可抑制本品的作用。

当要给接受不可逆的非选择性单胺氧化酶抑制剂的患者服用本品时，则应在开始服用本品前停用单胺氧化酶抑制药至少两周，否则可能会发生像高血压危象等不良反应（见【禁忌】）。然而，已接受本品治疗的患者可使用选择性单胺氧化酶 B 抑制剂（如司来吉兰和雷沙吉兰）和选择性单胺氧化酶 A 抑制剂（如吗氯贝胺），这时建议根据每个患者的疗效和耐受情况调节左旋多巴的剂量。合用单胺氧化酶 A 与单胺氧化酶 B 抑制剂相当于服用非选择性单胺氧化酶抑制剂，因而不应与本品联合使用（见【禁忌】）。

本品不可与拟交感神经类药物（如兴奋交感神经系统的肾上腺素、去甲肾上腺素，异丙肾上腺

素或苯丙胺等)同时使用,因为左旋多巴能使这些药物的作用增强。如患者必须同时使用这类药物,则应严密监测心血管系统反应并需减少拟交感神经类药物的用量。

本品可与其他抗帕金森病药物(如抗胆碱能药物、金刚烷胺、司来吉兰、溴隐亭和多巴胺受体激动剂等)联合使用,尽管治疗作用和不良反应可能同时增加。在联合使用时应减少本品或其他药物的用量。当开始使用 COMT 抑制剂进行辅助治疗时,本品的剂量应该适当下调。由于左旋多巴在短时间内尚不能产生疗效,因此不能骤然停用抗胆碱能药物。

左旋多巴可影响儿茶酚胺类、肌酐、尿酸以及血糖的化验结果。尿检结果酮体可呈假阳性。

使用本品的患者中, Coombs 试验可能呈假阳性结果。

同时进食高蛋白膳食会使药效下降。

与可阻断多巴胺受体的抗精神病类药物合并给药,特别是 D2 受体阻断剂,可能会对多巴丝肼抗帕金森病治疗效果产生拮抗作用。左旋多巴可能会减弱这些药物的抗精神病效果。与此类药物合并给药时需谨慎。

采用氟烷进行全身麻醉:由于氟烷可能引起血压波动和/或心律失常,如需采用氟烷进行全身麻醉,应在术前 12-48 小时停药本品。

如果使用其他麻醉剂进行全身麻醉,参见【注意事项】。

【药物过量】

症状及体征

本品药物过量的症状及体征与其在治疗剂量下的不良反应相同,仅是在程度上更为严重。药物过量可导致:心血管不良反应(如心律失常)、精神障碍(如意识模糊和失眠)、胃肠道反应(如恶心和呕吐)以及异常的自主运动(见【不良反应】)。

治疗

应监测患者的生命体征,并根据其临床状况采取相应的支持措施。对于特殊患者,可能需要进行针对心血管反应(如抗心律不齐药物)或中枢神经系统反应(如呼吸兴奋剂,神经阻滞剂)的对症治疗。

【药理毒理】

药理作用

多巴丝肼是左旋多巴和苄丝肼组成的复方制剂。多巴胺是脑中的一种神经递质,帕金森病患者

脑基底神经节中多巴胺含量不足。左旋多巴是多巴胺生物合成的中间产物，是多巴胺前体，在芳香族L-氨基酸脱羧酶的作用下生成多巴胺。左旋多巴可以通过血脑屏障，而多巴胺本身则不能，因此左旋多巴被用作前药来增加多巴胺水平。

给药后，左旋多巴在脑外以及大脑组织中发生快速脱羧反应生成多巴胺，使得大多数左旋多巴不能到达基底神经节，而外周产生的多巴胺常会引起不良反应。因此，抑制脑外组织中左旋多巴的脱羧反应是十分必要的。左旋多巴与外周脱羧酶抑制剂苄丝肼同时给药即可达到这一目的。

多巴丝肼是左旋多巴与苄丝肼按4:1制成的复方制剂，在临床试验和治疗应用中已证明这一比例具有最佳疗效，与单独给予大剂量左旋多巴的效果相当。

毒理研究

遗传毒性

多巴丝肼、左旋多巴、苄丝肼Ames试验结果为阴性。

生殖毒性

生殖毒性试验中，小鼠（400 mg/kg）、大鼠（250、600 mg/kg）、家兔（120、150 mg/kg）中未见致畸作用或对骨骼发育的影响，但大鼠一般毒性试验结果显示可能会影响骨骼发育。在产生母体毒性的剂量下，可见胚胎死亡发生率增加（家兔）和/或胚仔体重降低（大鼠）。

【药代动力学】

吸收

左旋多巴主要在小肠上部区域被吸收，吸收与部位无关。摄入标准型本品后约一个小时，左旋多巴的血浆浓度达到峰值。左旋多巴的血浆浓度峰值和吸收程度（AUC）随剂量（50-200 mg 左旋多巴）增加而成比例增加。

摄入食物可降低左旋多巴吸收的速度和程度。在进食标准餐后给予本品，左旋多巴的血浆浓度峰值降低30%，达峰时间有所延长，吸收程度降低15%。

分布

左旋多巴通过饱和转运系统穿过血脑屏障，不与血浆蛋白质结合，分布容积为57升。左旋多巴在脑脊髓液中的AUC是血浆中的12%。与左旋多巴不同，治疗剂量的苄丝肼并不穿过血脑屏障，而主要集中在肾脏、肺、小肠和肝脏等部位。

代谢

左旋多巴通过两种主要途径（脱羧作用和O-甲基化）和两种次要途径（氨基转移作用和氧化作用）进行代谢。

左旋多巴在芳香族氨基酸脱羧酶的作用下转化为多巴胺。这一代谢途径的主要终产物是高香草酸和二羟基苯乙酸。在儿茶酚-O-转甲基酶的作用下，左旋多巴甲基化成3-O-甲基多巴。这种主要的血浆代谢产物的清除半衰期是15个小时，并可在使用治疗剂量本品的患者体内蓄积。

与苄丝肼合并用药时，左旋多巴在外周的脱羧反应减少，反映为血浆中左旋多巴和3-O-甲基多巴的水平较高，以及血浆中儿茶酚胺（多巴胺，去甲肾上腺素）和酚羧酸（高香草酸和二羟基苯乙酸）的水平较低。

苄丝肼在小肠粘膜和肝脏中通过羟基化作用生成三羧基苄基肼。这种代谢产物是一种有效的芳香族氨基酸脱羧酶抑制剂。

清除

在具有外周抑制作用的左旋多巴脱羧酶存在的情况下，左旋多巴的清除半衰期约为1.5个小时。在患有帕金森病的老年患者（65-78岁）中，清除半衰期略有延长（约延长25%）（参见特殊人群的药代动力学）。左旋多巴的血浆清除速率约为430 ml/min。

苄丝肼几乎可以通过代谢作用完全清除。代谢产物主要由尿液排泄（64%），小部分通过粪便排泄（24%）。

特殊人群的药代动力学

目前尚无尿毒症患者和肝病患者的药代动力学数据。

目前尚无左旋多巴在肾功能损伤患者中的药代学数据。

目前尚无左旋多巴在肝功能缺损患者中的药代学数据。

老年帕金森病患者（65-78岁）与青年患者（34 - 64岁）相比，左旋多巴的清除半衰期和AUC均高出约25%。

统计学意义显著的年龄影响在临床上可以忽略，且对于所有适应症的给药方案的影响都很小。

【贮藏】

遮光，密封，在阴凉（不超过 20 ）干燥处保存。

药品应存放于小孩接触不到处。

【包装】

双铝包装，40片/盒

【有效期】

48个月

【执行标准】

《中国药典》2015年版二部

【批准文号】

国药准字 H10930198

【生产企业】

企业名称：上海罗氏制药有限公司

生产地址：上海市龙东大道 1100 号

邮政编码：201203

电话号码：021-28922888(总机)

传真号码：021-50801800

产品热线：400-820-8780，800-820-8780

网 址：www.roche.com.cn

美多芭[®]与 Madopar[®]为瑞士巴塞尔豪夫迈·罗氏有限公司的注册商标。

由于说明书更新较快，如需参阅最新批准的中文说明书，请访问罗氏中国网站：
www.roche.com.cn