

<p>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。Domperidone會增加levodopa在腸道的吸收，可能提高levodopa的生體可用率。</p> <p>藥效學間的交通作用</p> <p>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，仍允許併用抗乙醴膽鹼藥、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醴膽鹼藥，因為levodopa需要一些時間才會開始有作用。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<i>halothane</i>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警語與注意事項，一般。</p> <p>實驗室檢測交互作用</p> <p>Levodopa可能影響catecholamines、肌酸酐、尿酸和尿糖的實驗室檢驗值。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。</p> <p>食物交互作用</p> <p>當此藥與含豐富蛋白質的食物共服時，其療效會降低。Levodopa是一種大型中性胺基酸(LNAA)，它會和來自飲食蛋白質中的LNAA競爭穿過胃黏膜和血-腦障壁。</p>	
---	--

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，在帕金森氏病人的基底核沒有足夠的dopamine。Levodopa (INN)或L-DOPA (3,4-dihydroxy L-phenylalanine)為dopamine生成成時之中間物質。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胃黏膜和血-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病人(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病人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病人(65-78歲)中，levodopa的排除半衰期與AUC都要比較年輕的病人(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 非臨床安全性

3.3.1 致癌性

Madopar[®]未進行過致癌性研究以建立其潛在致癌力。

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

未曾執行對動物生育力的研究去評估Madopar[®]對生育力的影響。

3.3.4 生殖毒性

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。

Madopar[®]應存放在原本的包裝中。

藥瓶應保持拉緊狀態，以避免受潮。

“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。

4.2 使用、處理和丟棄之特殊指引

藥物排放至環境中須減到最小量。藥品不可經由廢水處理。

任何未使用的藥品或廢棄物均應依照當地法規要求處理。

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

<p>藥品應置於兒童無法取得之處。</p>	
<p>本藥須由醫師處方使用</p>	
<p>2018年6月 CDS 8.0 12.20-MAD-3B01</p>	
<p>“羅氏”美道普膠囊 100/25毫克 (義大利廠) 美道普錠 200/50毫克 製造及分包裝廠：Delpharm Milano S.r.l. 廠 址：Via Carnevale 1, 20090 Segrate (MI), Italy 國外許可證持有者：F. Hoffmann-La Roche Ltd. 地 址：Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland</p>	<p>衛署藥輸字第025352號 衛署藥輸字第009796號</p>
<p>“羅氏”美道普持續性藥效膠囊 100/25毫克 製造及分包裝廠：Delpharm Milano S.r.l. 廠 址：Via Carnevale 1, 20090 Segrate (MI), Italy 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</p>	<p>衛署藥輸字第017077號</p>

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。