

核准日期：2024年08月20日
修改日期：2024年08月30日
2024年10月15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
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200mg与苄丝肼50mg（相当于盐酸苄丝肼57mg）。
辅料：甘露醇，微晶纤维素，交联聚维酮，多库酯钠，预胶化淀粉，无水磷酸氢钙，乙基纤维素，胶态二氧化硅，红氧化铁，硬脂酸镁。
【性状】
本品为着色片。
【适应症】
用于治疗帕金森病、症状性帕金森综合征(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征。
【规格】
左旋多巴200mg与苄丝肼50mg(相当于盐酸苄丝肼57mg)
【用法用量】
应尽可能在餐前30分钟或餐后1小时服用，这样可以避免膳食蛋白质对左旋多巴提取的竞争效应(见【药物相互作用】)并促进更快的起效。胃肠不良反应主要出现在治疗前期，可通过同服液体或低蛋白点心(例如糕点)或缓慢调整剂量来减轻胃肠道不良反应。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	中	下午四	晚	每天服用
	晨	午	时	上	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	1	1	1	1/2	3½
第七周					
第八和	1	1	1	1	4
第九周					

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。

BS01802

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/片剂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=1½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令人相当)。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，则本品应继续使用，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】
上市前经验
基于自发病例报告和文献病例，已经从多巴丝肼片的上市后经验中发现了以下不良反应(表1)。
每种药物不良反应的频率分类采取以下惯例：非常常见(≥1/10)；常见(≥1/100至<1/10)；不常见(≥1/1000至<1/100)；罕见(≥1/10000或<1/1000)；非常罕见(<1/10000)，未知(这些反应是由数量不明的人群自发报告的，因此无法始终可靠地估计其频率或建立其与药物暴露之间的因果关系)。

药物不良反应	频率类别
血液和淋巴系统疾病：	
溶血性贫血	未知
一过性白细胞减少症	未知
血小板减少症	未知

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。

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，该药物可能具有这方面的副作用，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”)。

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如病理性嗜赌，性欲增强和性欲亢进等冲动控制障碍报道。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。

与眼副效应相关的警告
对于开角型青光眼患者，建议定期测量眼压，因为理论上左旋多巴可能会升高眼压。
与药物相互作用相关的警告
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。如果本品用于接受不可逆非选择性MAO抑制剂治疗的患者，则在MAO抑制剂停止和本品治疗开始之间应该至少间隔2周。否则可能会发生诸如高血压危象等不良反应(见【禁忌】和【药物相互作用】)。
联合给予具有多巴胺受体阻断性质的抗精神病药，特别是D2受体拮抗剂可能拮抗左旋多巴-苄丝肼的抗帕金森病作用。左旋多巴可降低这些药物的抗精神病作用。这些药物联合使用时应谨慎(见【药物相互作用】)。
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联合使用。如果必须联合使用，必须密切监视心血管系统，且拟交感神经药物的剂量可能需要减少。
当开始使用COMT抑制剂进行辅助治疗时，可能需要减少本品的剂量。
当开始本品治疗时不应该突然停用抗胆碱能药物，因为左旋多巴在开始的一段时间内尚未起效。

尽管疗效和不良反应均可能增加，但本品可以与抗胆碱能药物、金刚烷胺、司来吉兰、溴隐亭和多巴胺激动剂联合使用。可能需要减少本品或其他药物的剂量(见【药物相互作用】)。

实验室测试
治疗期间应检查肝功能和血细胞计数(见“上市后经验”)。
糖尿病患者应经常检测血糖，且治疗糖尿病药物的剂量应按照血糖水平进行调整。
药物依赖和滥用
多巴胺失调综合征(DDS)：少数帕金森病患者会出现认知和行为障碍，很可能是因为未遵医嘱增加用量或服用远远超过治疗运动障碍所需的剂量。

驾驶车辆和操作机器的能力：
本品可能对驾驶和操作机器的能力产生重大影响。
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。
【孕妇及哺乳期妇女用药】
生育能力
没有进行生育能力研究。
妊娠试验
建议在治疗前进行妊娠试验，以排除妊娠。
避孕
多巴丝肼治疗期间应该对生育能力的女性采取充分的避孕措施。
妊娠

代谢及营养类疾病：	
厌食症	未知
精神疾病类：	
抑郁	未知
激越	未知
焦虑	未知
失眠	未知
幻觉	未知
妄想	未知
时间性定向障碍	未知
多巴胺失调综合征(DDS)	未知
神经系统疾病：	
味觉丧失	未知
味觉障碍	未知
运动障碍(舞蹈病样动作和手足徐动症)	
治疗反应的波动	
-冻结发作	
-剂末恶化	未知
-“开关”应	
RLS病情恶化	未知
嗜睡	未知
日间过度困倦	未知
突发性睡眠发作	未知
心血管官疾病：	
心律失常	未知
血管与淋巴管类疾病：	
直立性低血压	未知
消化系统疾病：	
恶心	未知
呕吐	未知
腹泻	未知
舌变色	未知
牙齿变色	未知
口腔黏膜变色	未知
皮肤和下组织类疾病：	
瘙痒症	未知
皮疹	未知
肝胆系统疾病：	
转氨酶升高	未知
碱性磷酸酶升高	未知
γ-谷氨酰转氨酶升高	未知
肾脏和泌尿系统疾病：	
色素尿	未知
血尿素酶升高	未知

血液和淋巴系统：有溶血性贫血、一过性白细胞减少和血小板减少的报道。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。

左旋多巴是一种大型中性氨基酸(LNAA)，它与膳食蛋白质中的LNAA竞争性穿过胃粘膜和血脑屏障。

【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)以及异常的不自主动运动(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，多巴丝肼在小鼠(400mg/kg)、大鼠(250、600mg/kg)、兔(120、150mg/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(兔)和胎仔体重降低(大鼠)。未开展动物生育力试验以评估多巴丝肼对生育力的影响。
致癌性
多巴丝肼未开展致癌性试验。
【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(50-200mg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
左旋多巴通过饱和和转运系统穿过胃黏膜和血脑屏障，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。

精神症状：接受本品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征患者的一种临床表现。患者可能发生激动、焦虑、失眠、幻觉、妄想和时间性定向障碍，尤其在老年患者和有类似病史的患者中出现。

神经系统：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，在极少数情况下与日间过度困倦或突然睡眠发作有关。

血管：减少本品剂量通常可改善直立性低血压。

胃肠道：胃肠道不良反应主要发生在治疗的开始阶段，通过与低蛋白食物或饮料同服或者缓慢增加剂量可基本加以控制。

检查：尿液颜色可见改变，通常为淡红色，静置后颜色加深。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。

多巴胺能类药物：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如病理性嗜博、性欲增高和性欲亢进的冲动控制障碍病例报告，尤其在高剂量时，在降低治疗剂量或停药后一般可逆转(见【注意事项】)。

【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。禁用于接受非选择性单胺氧化酶(MAO)抑制剂治疗的患者，因存在高血压危象的风险(见【注意事项】)。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(不宁腿综合征透析患者除外)、肝功能损害或心脏病。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征的适应症)。

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】
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的时会出现症状性的直立性低血压。对于同时接受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、十二指肠溃疡或骨质疏松的患者服用此药时应严密观察。应定期检查血细胞计数、肝功能和肾功能。

与免疫反应相关的警告
敏感个体可能发生过敏反应。
与神经和精神相关的警告
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征反应(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，患者应受到严格的医学监护，如有必要可入院治疗，并予以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。
应仔细观察患者可能出现的不良精神症状。

与苄丝肼合用药物时，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)和酚胺类(高香草酸和二羟苯乙酸)的水平较低。

苄丝肼在小肠粘膜和肝脏中通过羟化作用生成三羧苯苄基。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430ml/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。

【特殊使用、处理及处置说明】
应尽量减少环境中药物的释放。药物不应通过废水处置，应避免通过生活垃圾处置药物。

任何未使用的药物或废弃物应按照当地要求进行处置。

【贮藏】
遮光，密封，在阴凉（不超过20℃）干燥处保存。
请将本品放在儿童不能接触的地方。

【包装】
铝/聚乙烯药用复合膜包装。8片/板，5板/盒，3板/盒。
【有效期】
24个月
【执行标准】
YBH18422024
【批准文号】
国药准字H20244678
【药品上市许可持有人】
名称：浙江高拓医药科技股份有限公司
注册地址：浙江省杭州市钱塘区下沙街道银海科创中心20幢101室
邮政编码：310018
电话号码：0571-56520518
传真号码：0571-56520518
网 址：https://gaozhipharm.com
【生产企业】
企业名称：浙江赛默制药有限公司
生产地址：浙江省金华市婺城区汤溪镇永湖街788号
邮政编码：321075
电话号码：0579-88970118
网 址：https://www.cdmpha.com

如有问题可与药品上市许可持有人联系

Size
170mm×250mm