

核准日期：2007 年 3 月 12 日

修改日期：2008 年 1 月 25 日

修改日期：2009 年 1 月 21 日

修改日期：2010 年 5 月 21 日

## 卡左双多巴控释片说明书

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：卡左双多巴控释片

商品名称：息宁<sup>®</sup>

英文名称：Carbidopa and Levodopa Controlled Release Tablets

汉语拼音：Kazuoshuangduoba kongshipian

### 【成份】

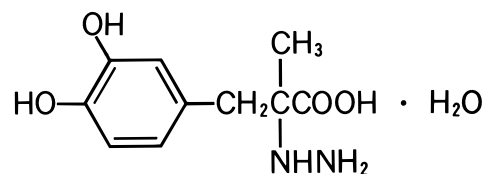
主要成份为卡比多巴 50 毫克和左旋多巴 200 毫克。

化学名称：卡比多巴：(-)-左旋- $\alpha$ -胍基- $\alpha$ -甲基- $\beta$ -3,4-二羟基苯丙酸一水合物

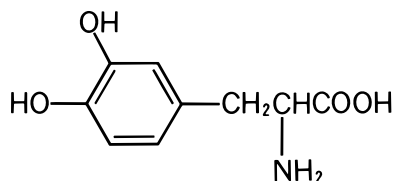
左旋多巴：(-)-左旋- $\alpha$ -氨基- $\beta$ -3,4-二羟基苯丙酸

化学结构式：

卡比多巴：



左旋多巴：



**分子式：**卡比多巴： $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$

左旋多巴： $C_9H_{11}NO_4$

**分子量：**卡比多巴：244.3

左旋多巴：197.2

**【性状】** 本品为淡粉色、略带黄色的椭圆形片。

**【适应症】**

- 原发性帕金森氏病。
- 脑炎后帕金森氏综合征。
- 症状性帕金森氏综合征（一氧化碳或锰中毒）
- 服用含吡多辛（维生素 B<sub>6</sub>）的维生素制剂的帕金森氏病或帕金森氏综合征的病人。
- 对以前用过左旋多巴/脱羧酶抑制剂复方制剂或单用左旋多巴治疗有剂末恶化（“渐弱”现象），峰剂量运动障碍、运动不能等特征的运动失调，或有类似短时间运动障碍现象的患者，可减少“关”的时间。

**【规格】** 本品每片含卡比多巴 50 毫克和左旋多巴 200 毫克。

**【用法用量】**

本品中卡比多巴与左旋多巴的比例为 1:4。本品 50 毫克/200 毫克每片含 50 毫克卡比多巴和 200 毫克左旋多巴。本品 25 毫克/100 毫克为半量剂型，每片含 25 毫克卡比多巴和 100 毫克左旋多巴。本品的日剂量须谨慎调整确定。调整剂量期间应对患者进行严密监护，尤其要注意恶心或异常的不自主运动包括：运动障碍、舞蹈病和肌张力失常的出现或加重。

本品 50 毫克/200 毫克可整片或半片服用，本品 25 毫克/100 毫克只可整片服用。此服法可维持药片控释释放特性，不能咀嚼和碾碎药片。服用本品时，除左旋多巴外还可继续服用的其它标准抗帕金森氏病药物，但需调整剂量。

因卡比多巴能够防止由吡多辛引起的左旋多巴作用的逆转，因此，本品可用于接受吡多辛补充治疗的患者。

### 起始剂量

#### *未接受过左旋多巴治疗的患者：*

本品 25 毫克/100 毫克是特别为从未接受过左旋多巴治疗的早期患者而设计的，也可用来辅助服用本品 50 毫克/200 毫克的患者进行剂量调整。本品 25 毫克/100 毫克的推荐起始剂量为每天 2 次，每次 1 片。对需要较多左旋多巴的患者，本品 25 毫克/100 毫克每天 1-4 片，分两次服用，一般耐受良好。

本品 50 毫克/200 毫克在适当时亦可作起始治疗使用。本品 50 毫克/200 毫克的推荐起始剂量为每天 2 至 3 次，每次 1 片。左旋多巴的起始剂量每天不可高于 600 毫克或服药间隔时间不短于 6 小时。

#### 正在使用传统左旋多巴/脱羧酶抑制剂复方制剂治疗的患者

本品 50 毫克/200 毫克的剂量应先调整到使左旋多巴的每天供给量比原先多约 10%，尽管根据临床疗效，左旋多巴的剂量可能需要增加 30%。（见用法用量，剂量调整）。白天本品 50 毫克/200 毫克的服药间隔应为 4 至 8 小时。（见临床药理学，药代动力学）。

本品 50 毫克/200 毫克替代传统左旋多巴/脱羧酶抑制剂复方制剂的服药指南见下表：

#### 由传统左旋多巴/脱羧酶抑制剂复方制剂到本品 50毫克/200毫克的换药指南

左旋多巴/脱羧酶抑制剂	本品 50 毫克/200 毫克
左旋多巴每日总剂量（毫克）*	推荐剂量范围
300-400	每日 2 次，每次 1 片
500-600	每日 2 次，每次 1.5 片或每日 3 次，每次 1 片

700-800	每日 4 片分 3 次或 3 次以上服用（例如，上午 1.5 片，下午 1.5 片和晚上 1 片）
900-1000	每日 5 片分 3 次或 3 次以上服用（例如，上午 2 片，下午 2 片和晚上 1 片）

\* 起始剂量 - 剂量范围没有列于表中的见用法用量

当剂量调整所需的梯度为 100 毫克时，可以服用本品 25 毫克/100 毫克，同时该规格也可替代半片本品 50 毫克/200 毫克使用。

#### 正单用左旋多巴治疗的患者

开始服用本品 50 毫克/200 毫克前，必须已停用左旋多巴 8 小时或以上，轻至中度疾病患者，本品 50 毫克/200 毫克的推荐起始剂量是每日 2 或 3 次，每次 1 片。

#### 剂量调整

开始治疗时，可根据治疗效果调整剂量和服药间隔。大多数病人的适宜剂量本品 50 毫克/200 毫克每日 2-8 片，分数次服用，白天服药间隔为 4 至 12 小时。也有过使用较大剂量（多达 12 片）和缩短服药间隔（少于 4 小时）的情况，但通常不建议使用。

当本品 50 毫克/200 毫克的服药间隔小于 4 小时或分次服药剂量不等时，建议每天的最后一剂给予较小的剂量。某些患者早晨服用第一剂本品后的起效时间比普通片常要延迟一小时。

建议每次剂量调整之间的间隔时间不少于 3 天。

#### 维持量

由于帕金森氏病是进行性的，建议定期作临床评估并按需调整本品的服药方案。

#### 加用其它抗帕金森氏病的药物

抗胆碱能制剂，多巴胺激动剂和金刚烷胺可与本品同时服用。当合并使用这些药物用于强化本品治疗方案时，本品需要进行剂量调整。

对部分病情进展的患者，如需要在白天较短的时间内增加左旋多巴的量，卡左双多巴片 10 毫克/100 毫克或 25 毫克/100 毫克（半片或一半）可加入卡左双多巴控释片的服药方案中。

### 中止治疗

如果需要突然减少或中断服用本品，应严密观察患者，特别对正在服用抗精神病药物的患者（见注意事项）。

如果患者需要进行全身麻醉，只要允许患者口服药物，就可继续使用本品。若暂时中断了治疗，患者一旦能够口服药物，应立即给予常用剂量。

### **【不良反应】**

在中至重度运动失调患者的临床对照试验中，本品未产生控释制剂特有的不良反应。

最常见的不良反应是运动障碍（一种异常的自主运动）。由于“开”时间（有时伴随运动障碍）取代了“关”时间（本品可减少该时间），使用本品运动障碍发生率稍高于普通片。

其它较常见的不良反应（2%以上）有：恶心、幻觉、精神错乱、头晕、舞蹈病和口干。

较少出现的不良反应（1-2%）有：梦异常、肌张力障碍、嗜睡、失眠、抑郁、虚弱、呕吐和厌食。

临床研究和上市后报告的其它不良反应还有：

**全身性：**胸痛，晕厥

**心血管：**心悸，体位性效应包括低血压发作

**胃肠道：**便秘，腹泻，消化不良，胃肠道疼痛，深色唾液

**过敏症：**血管(神经)性水肿，风疹，搔痒症

**代谢：**体重减轻

**神经/精神系统：**抗精神病药恶性综合征(见注意事项),激动，焦虑，大脑反应性下降，感觉异常，定向力障碍，疲劳，头痛，锥体外系和运动障碍，跌倒，步态异常，肌痉挛，开-关现象，性欲增加，精神病发作包括妄想和类偏执狂观念作用。在药品上市应用中，罕见病人由于使用左旋多巴和/或多巴胺受体激动剂而出现病态性或强迫性赌博。

**呼吸系统：**呼吸困难

**皮肤：**面部潮红，脱发，皮疹，深色汗

**特殊感觉：**视觉模糊

**泌尿生殖系统：**深色尿

左旋多巴或复方左旋多巴/卡比多巴制剂及本品的其它已报告过的或潜在的不良反应：

心血管系统：心律不齐、高血压、静脉炎。

胃肠道：口苦、流涎、吞咽困难、磨牙症、呃逆、胃肠道出血，腹胀、舌灼烧感，十二指肠溃疡发展。

血液系统：白细胞减少症，溶血和非溶血性贫血，血小板减少症，粒细胞缺乏症。

神经/精神系统：共济失调、麻木、手颤加剧、肌肉抽搐、睑痉挛、牙关紧闭，诱发潜伏的霍默氏(Horner's)综合征，欣快感和痴呆，抑郁伴自杀倾向。

皮肤：多汗

特殊感觉：复视、瞳孔放大，眼球转动危象。

泌尿生殖系统：尿潴留、尿失禁、阴茎异常勃起。

其它：体重增加，水肿，虚弱、衰弱、声音嘶哑、全身不适、热反射、刺激感、异常呼吸方式、抗精神病药恶性综合征、恶性黑色素瘤（见禁忌症），Henoch-Schonlein 氏紫癜。

有惊厥发生，但与左旋多巴或复方卡比多巴/左旋多巴的关系尚未确定。

实验室检查：已经报告的实验室检查有异常的是：肌酐，尿酸，碱性磷酸酶，SGOT（AST），SGPT（ALT），乳酸脱氢酶，胆红素、血尿素氮和Coombs试验。

也有报道出现血红蛋白和血细胞比容减少，血糖和白细胞增加，菌尿和血尿。卡比多巴/左旋多巴复方制剂可造成测定酮尿的尿酮体试纸测试呈假阳性反应，即使煮沸尿标本仍会出现此反应。采用葡萄糖氧化酶法测定尿糖时可出现假阴性。

### 【禁忌】

非选择性单胺氧化酶(MAO)抑制剂类药物不能与本品同时服用。在使用本品开始治疗前至少两周, 必须停止使用这些抑制剂。本品可与选择性 B 型单胺氧化酶抑制剂(如盐酸司来吉兰)按厂家推荐的剂量联合使用。

本品禁用于已知对此药的任何成分过敏者和闭角型青光眼的患者。

因为左旋多巴可能会激活恶性黑色素瘤，所以疑有皮肤损伤或有黑色素瘤病史的患者禁用本品。

### 【注意事项】

正在接受左旋多巴单一治疗的患者，必须在停用左旋多巴至少 8 小时后，才可开始服用本品治疗（如果服用缓释的左旋多巴，至少应停药达 12 小时）。

以前使用单一左旋多巴治疗的患者可能会出现运动障碍，因为卡比多巴使更多的左旋多巴进入脑内，因而生成更多的多巴胺。出现运动障碍时，应减少剂量。

与左旋多巴一样，本品可能导致不自主运动和精神障碍。目前认为这是由于服用左旋多巴后增加了脑内多巴胺水平的结果。这时需要减少用量。应细致观察所有患者，以防发生伴有自杀倾向的抑郁。既往或当前有精神病史的患者，治疗时更应谨慎。

有严重心血管疾病、肺部疾病、支气管哮喘、肾病、肝病、内分泌疾病、以及消化系统溃疡史或惊厥病史的患者应慎用本品。

患有房性、结性或室性心律失常，近期有心肌梗塞史的患者应慎用本品。对这些患者，应进行心功能监测，尤其在初始服药和剂量调整时要严密监护。

慢性广角型青光眼患者应慎用本品，治疗期间应很好地控制眼内压及注意眼内压的变化。

突然停用抗帕金森氏病药物时，可出现抗精神病药恶性综合征症候群如：肌肉强直、体温升高、精神变化和血清肌酸磷酸激酶水平升高等。因此突然减少或停用复方卡比多巴/左旋多巴制剂时应对病人进行严密监护，尤其是接受抗精神病药物治疗的患者。

本品不适用于治疗药源性锥体外系症状。

长期治疗时，应对肝、造血系统、心血管系统及肾功能进行定期检查。

黑色素瘤：流行病学研究显示，帕金森氏病人患黑色素瘤的风险高于一般人群（大约为 2-6 倍）。帕金森氏病人患黑色素瘤的高风险是否与疾病本身或其他因素如治疗药物有关，目前尚不清楚。

鉴于上述原因，病人和处方者被建议在使用息宁治疗任何适应症时，需定期监测黑色素瘤的发生。事实上，定期的皮肤检查应该由具有专业资质的医生来进行（例如：皮肤科医生）。

病理性赌博，性欲亢进和性欲增高，在接受多巴胺激动剂治疗的帕金森氏病人中已有报道。

### **【孕妇及哺乳期妇女用药】**

#### 妊娠

本品对人体妊娠的作用尚不清楚，但已知左旋多巴及复方卡比多巴/左旋多巴制剂可导致家兔内脏和骨骼发育异常(见致畸和生殖研究)。因此，可能怀孕的妇女使用本品时，应事先权衡一旦受孕可能产生的利弊。

#### 哺乳期妇女

卡比多巴或左旋多巴能否从人乳中分泌还不清楚。由于许多药物可从人乳中分泌以及药物对婴儿存在的潜在严重不良反应，应从药物对母亲的重要性出发，决定是停止授乳还是停用本品。

### 【儿童用药】

本品对婴儿和儿童的安全性和有效性资料尚未确立，因此不推荐用于 18 岁以下的病人。

### 【老年用药】

临床研究显示本品对于 30—86 岁的人群具有良好的安全性和疗效。

### 【药物相互作用】

下列药物与本品同时使用时应谨慎服药：

#### 抗高血压药：

服用某些降压药的患者，在同时服用左旋多巴/脱羧酶抑制剂复方制剂时可出现症状性体位性低血压。因此，开始服用本品治疗时，需调整降压药的剂量。

#### 抗抑郁药：

三环类抗抑郁药与卡比多巴/左旋多巴制剂合用时，罕见诸如高血压和运动障碍等不良反应的报道。

对服用单胺氧化酶抑制剂的患者，见禁忌。

#### 铁：

研究表明，卡比多巴和/或左旋多巴与硫酸亚铁或葡萄糖酸亚铁同服，会降低其生物利用度。

#### 其它药物：

多巴胺 D<sub>2</sub>受体拮抗剂(如：酚噻嗪类, 丁酰苯类和利培酮)和异烟肼可降低左旋多巴的疗效。有报道苯妥英和罂粟碱可逆转左旋多巴对帕金森氏病的疗效。服用这些药物的病人同时使用本品时，应仔细观察其是否有疗效降低。

司来吉兰和卡比多巴/左旋多巴同时用药可能会产生严重的直立性低血压，单用卡比多巴/左旋多巴制剂则不会有此不良反应(见禁忌)。

## 【药物过量】

本品急性过量的处理基本与左旋多巴急性过量的处理相同，但吡多辛不能逆转本品的作用。

对病人须进行仔细的心电图监测以观察是否有心律不齐的产生，必要时应给予适当的抗心律失常治疗。应考虑到患者除本品外还同时服用其它药物的可能性。由于目前尚无透析处理的经验报告，所以透析对用药过量的效果还不清楚。

## 【药理毒理】

### 药理学

卡左双多巴控释片是卡比多巴(一种芳香氨基酸脱羧酶抑制剂)，与左旋多巴(多巴胺的代谢前体)以聚合物为基质的复方控释片剂，用于治疗帕金森氏病和帕金森氏综合征。本品尤其有助于以前使用过传统的左旋多巴/脱羧酶抑制剂复方制剂，且有预知的峰剂量运动障碍及无法预知的运动失调的患者缩短“关”的时间。帕金森氏病患者经含有左旋多巴的制剂治疗，可能产生以剂末失效，峰剂量运动障碍和运动不能为特征的运动失调。运动失调的进一步表现以无法预知的从运动到静止的摇摆为特点(开关现象)。尽管运动失调的病因尚未完全清楚，但已经证实采用可产生稳定的左旋多巴血浆浓度的治疗方法可减轻症状。

左旋多巴在脑内通过脱羧形成多巴胺来缓解帕金森氏病的症状。卡比多巴不能通过血脑屏障，只抑制外周左旋多巴的脱羧，从而使更多的左旋多巴进入脑内继而转化成多巴胺。这样就避免了频繁大剂量地服用左旋多巴。小剂量的左旋多巴可以减少或可能有助于消除胃肠道和心血管系统的不良反应，特别是那些与外周组织中多巴胺的形成有关的不良反应。

### 毒理学

平均每天给人同时应用卡比多巴和左旋多巴的剂量分别为 100mg 和 1g，该剂量大约相当于卡比多巴 2 mg/kg，左旋多巴 20 mg/kg。

口服卡比多巴的半数致死量 ( $LD_{50}$ ) 在成年的雌性小鼠为 1750 mg/kg。而在年轻的成年雌性和雄性大鼠则分别为 4810 和 5610 mg/kg。卡比多巴的急性口服毒性对刚断奶的大鼠和成年大鼠是相似的，但该受试化合物对新生幼鼠的毒性较大。受试化合物对小鼠和大鼠作用的体征相似，包括上睑下垂、共济失调以及活动减少。在小鼠中有发生呼吸缓慢。死亡通常发生在给受试药后当晚，偶见发生于给药后 12 天内。口服左旋多巴的  $LD_{50}$  范围为：从新生的雄性和雌性幼鼠的 800 mg/kg 至年轻成年雌性大鼠的 2260mg/kg。受试药物作用所引起的体征为发出声音、兴奋性增加、应激性增加、共济失调、先活动增加，1 至 2 小时后活动则减少。死亡通常于给受试药后 30 分钟至当晚发生，偶见发生于给药后 5 天内。

卡比多巴和左旋多巴各种不同比例的联合用药对小鼠口服的  $LD_{50}$  如下：当二者比例为 1:1 时， $LD_{50}$  为 1930 mg/kg，当比例为 1:3 时，则为 3270 mg/kg。这两个  $LD_{50}$  值是卡比多巴和左旋多巴各自剂量的总和。当实验所用二者的比例大于 1:3 (1:4、1:5、1:10) 时，并没有改变二者比例为 1:3 时所得的  $LD_{50}$  值。当比值为 1:3 和高于 1:3 所引起的毒性较比值为 1:1 和 1:2 时低。毒性体征包括尾部竖立、毛发竖立、共济失调、流泪以及活动增加。当剂量为 1500 mg/kg 和更高时，可观察到阵挛性抽搐以及应激性增加。当剂量为 4120 mg/kg 和更高时，可见动物头部粗大和身体震颤。当剂量为 4120 和 5780 mg/kg 时，死亡可发生在给受试药物 30 分钟至 24 小时内。但当剂量为 2940 mg/kg 时，死亡发生可见于给药后 12 天内。

卡比多巴的慢性口服毒性研究采用猴进行，时间为 1 年。同时还采用大鼠进行实验，时间为 96 周。所用剂量从 25 至 135mg/kg/天。在猴的实验中，未观察到与受试药物相关的作用。然而在大鼠的所有剂量组，却有一些动物出现软弱无力。大鼠的平均肾重量在最高剂量组均显著高于相应的对照组，虽然并未观察到大体或显微镜方面的改变以说明这种现象。未见由于治疗而引起的组织学改变。在大鼠的 96 周实验中，卡比多巴对肿瘤形成的发生率或类型没有影响。

给狗应用卡比多巴后导致维生素 B6 缺乏，如果同时给予维生素 B6 则可预防这种缺乏的发生。

除了引起狗发生维生素 B6 缺乏外，卡比多巴还未表现出与胍类有关的致毒性。用三种剂量比例的卡比多巴和左旋多巴给猴和大鼠分别口服 54 周和 106 周，所显示的首要生理作用是由于受试化合物的药理活性所致。实验所用的剂量（卡比多巴 / 左旋多巴）为 10/20、10/50 和 10/100 mg/kg/天。当二者的剂量为 10/20 mg/kg/ 天时 没有明显的生理作用。

在剂量为 10/50 和 10/100 mg / k g/天时，猴出现活动过度，并且这种反应在更高剂量可持续 32 周。在剂量为 10/40 mg/kg/天时，随着实验的进展，活动过度的情况减少，到第 14 周后则不再观察到这种表现。当剂量为 10/100 mg / k g/天时，到第 22 周才观察到肌肉不协调和软弱。病理学的研究未显示任何形态学方面的改变。

在剂量为 10/50 和 10/100 mg / k g/天时，大鼠的正常活动减少，同时显示异常体位。更高剂量引起过度的唾液分泌，体重增加减少。病理学研究显示在 10/100 mg / kg/天组的大鼠中，在用药 26 周后有 2 只大鼠的颌下腺腺泡有非常轻度的肥大，但在用药 54 周或 106 周后，任何剂量都不引起组织形态学的改变。给大鼠联合应用较短时间、较高剂量的卡比多巴和左旋多巴以及单独应用左旋多巴后，已发现有唾液腺腺泡细胞肥大的发生。

### **畸胎学和生殖方面的研究**

当卡比多巴的剂量为 120 mg / k g/天时，无证据显示其对小鼠或家兔有致畸性。

当左旋多巴的剂量为 125 和 250 mg / kg/天时，可使家兔的内脏和骨骼发生畸形。

当联合应用卡比多巴和左旋多巴，剂量范围从 25/250 至 100/500 mg / k g/天时，没有发现对小鼠有致畸性的证据，但可引起家兔的内脏和骨骼发生畸形，其性质和数量上与单用左旋多巴所观察到的改变相似。

给大鼠口服卡比多巴，剂量为 30、60 或 120 mg / k g/天，对动物的交配行为、生育能力或幼鼠的存活没有影响。上述最高剂量可引起雄性大鼠体重增加的中度减少。

联合应用卡比多巴/左旋多巴，剂量为 10/20、10/50 或 10/100 mg / kg/天，对雄性或雌性大鼠的生育力、它们的生殖行为或它们幼仔的存活与生长均没有不良的影响。

### **致癌作用**

在大鼠 96 周的研究中，口服卡比多巴剂量为 25、45 或 135 mg / kg/天，对于死亡率和肿瘤形成的影响在治疗组和对照组之间没有显著的差别。

给大鼠同时口服卡比多巴和左旋多巴（10/20、10/50 和 10/100 mg / kg/天）共 106 周，与同时进行实验的对照组相比，受试药物对死亡率或肿瘤形成的类型及发生率方面没有影响。

### **【药代动力学】**

本品在 4 至 6 小时内释放出有效成份。该剂型使左旋多巴的血药浓度波动较小，血浆峰值浓度比普通片低 60%。

临床试验中，运动失调的患者服用本品的“关”时间低于服用普通片的患者。据病人和医生评价，经本品治疗，“开”和“关”现象的总改善率和日常活动能力好于普通片。患者认为，与普通片相比，本品更有助于治疗临床运动失调，因而更乐意使用。无运动失调的患者经比较发现，本品的疗效与普通片相同但用药次数减少。

**【贮藏】** 30℃以下保存，避免光照和潮湿。

**【包装】** 铝塑板包装，30 片/盒。

**【有效期】** 36 个月。

**【执行标准】** JX20040030

**【批准文号】**

批准文号：国药准字 J20100087

进口药品注册证号 H20100047

**【生产企业】**

公司名称：Merck Sharp & Dohme (Australia) Pty. Ltd.

地址: 54-68 Ferndell Street, South Granville, New South Wales 2142,  
Australia

生产厂家: Merck Sharp & Dohme(Italia) SPA

地址: Via Emilia 21, Pavia 27100, Italy

分包装厂: 杭州默沙东制药有限公司

地址: 杭州市拱墅区莫干山路 864 号

邮政编码: 310011

中国联系电话: 021-22118888

传真: 021-22118500