https://nhathuocngocanh.com/

PREPRESS - INFORMATION	PREPRESS - ROCHE BASEL		CUSTOMER
Format 48 x 52 x 115 mm **Register Nr. 91.4.2978** **NP 53** **30.11.2010 14:13:24** **Grundschrift 8 Punkt**	Control Proof Date: ..... Visa:	New Proof Date: ..... Visa:	Corrections Date: ..... Visa: .....
	OK for Printing Date: ..... Visa:	Control File Date: ..... Visa:	OK for Printing Date: ..... Visa: .....

10124695 FE FILM 1 VON 5 Pantone Black 30.11.10	10124695 FE FILM 2 VON 5 PMS 300 30.11.10	10124695 FE FILM 3 VON 5 PMS 485 30.11.10	10124695 FE FILM 4 VON 5 PMS 2707 30.11.10	10124695 FE FILM 5 VON 5 PMS 264 30.11.10

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 18/01/13

Medicine: keep out of reach of children
Dosage and administration: see package insert

1 viên nén =
200mg Levodopar
50mg Benserazide (dưới dạng muối hydrochloride)
Dùng đường uống.
Hộp 1 lọ chứa 100 viên nén
Bảo quản thuốc không quá 30°C. Vặn chặt nắp lọ sau khi mở. Thuốc nhạy cảm với độ ẩm.

Các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo

THUỐC CHỈ BÁN THEO ĐƠN
ĐỂ XA TẦM TAY CỦA TRẺ EM
ĐỌC KỸ HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG TRƯỚC KHI DÙNG
Số đăng ký: VN-
Nhà nhập khẩu:
NSX, HD, số lô SX xin xem phần MFD, EXP, Batch No in trên bao bì.

Sản xuất cho
F.Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Thụy Sỹ
bởi **Roche S.p.A.**
Via Morelli 2-20090, Segrate, Italy.

Đóng gói bởi F.Hoffmann La-Roche Ltd.
CH-4303 Kaiseraugst, Thụy Sỹ

Made for F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, by Roche S.p.A. Milan, production site Segrate, Italy

Madopar®
Levodopa
+ Benserazide

‹250›

100 tablets

Roche

Rx

Madopar®
Levodopa
+ Benserazide

‹250›

100 tablets

Roche

10124695
FE 1111
53

1 tablet =
200 mg levodopa
50 mg benserazide
as hydrochloride

7 640128 016540

HK Reg. No. HK-15442
Malaysia: MAL19871099A

EXP
(Batch no)
MFD

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN TẠI THÀNH PHỐ HÀ NỘI

Nguyễn Thị Minh Thảo

Madopar®
Levodopa
+ Benserazide

‹250›

100 tablets

Roche

https://nhathuocngocanh.com/

PREPRESS - INFORMATION	PREPRESS - ROCHE BASEL		CUSTOMER
Format 105 x 50 mm **Register Nr. 98.4.3650** **NP 9704** **30.11.2010 14:14:56** **Grundschrift 7 Punkt**	Control Proof Date: ..... Visa:	New Proof Date: ..... Visa:	Corrections Date: ..... Visa: .....
	OK for Printing Date: ..... Visa:	Control File Date: ..... Visa:	OK for Printing Date: ..... Visa: .....

10124696 FE FILM 1 VON 5 Pantone Black 30.11.10	10124696 FE FILM 2 VON 5 PMS 300 30.11.10	10124696 FE FILM 3 VON 5 PMS 485 30.11.10	10124696 FE FILM 4 VON 5 PMS 2767 30.11.10	10124696 FE FILM 5 VON 5 PMS 264 30.11.10

Madopar®
Levodopa
+ Benserazide

‹250›

1 tablet =
200 mg levodopa
50 mg benserazide
as hydrochloride

Medicine: keep out of reach of children

Bảo quản thuốc không quá 30°C Vặn chặt nắp lọ sau khi mở
Thuốc nhạy cảm với độ ẩm
Các thông tin khác: xin đọc tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo
Sản xuất cho F.Hoffmann-La Roche Ltd., Basel, Thuy Sỹ bởi
Roche S.p.A. Via Morelli 2-20090, Segrate, Italy
Đóng gói bởi F Hoffmann La-Roche Ltd
CH-4303 Kaiseraugst, Thuy Sỹ

Made for
F. Hoffmann-La Roche Ltd
Basel, Switzerland, by
Roche S.p.A. Milan
production site Segrate
Italy

EXP
(Batch No.)
MFD

100 tablets

Roche

VĂN PHÒNG ĐẠI DIỆN
TẠI THÀNH PHỐ
HÀ NỘI
HOFFMANN ROCHE LTD

Nguyễn Thị Minh Thảo

https://nhathuocngocanh.com/

Madopar®

Levodopar + benserazide

1 MÔ TẢ

1.1 Nhóm dược lý/ điều trị

Mã ATC: N04 BA

Madopar là dạng phối hợp của levodopa và benserazide để điều trị bệnh Parkinson.

1.2 Dạng bào chế

Dạng thông thường:

Madopar viên nang có các dạng Madopar '62,5', '125', '250'

Madopar viên nén có khía có các dạng Madopar '125', '250'

Dạng viên tan nhanh:

Madopar viên nén tan có khía là Madopar '62,5', '125'

Dạng phóng thích có kiểm soát:

Madopar HBS (hệ thống cân bằng thủy lực) viên nang là Madopar '125'

1.3 Đường dùng

Đường uống.

1.4 Thành phần định tính và định lượng

Madopar là dạng phối hợp của levodopa và chất ức chế men decarboxylase benserazide (dưới dạng hydrochloride) với tỷ lệ 4:1. Có các dạng sau đây:

Madopar '62,5' = levodopa 50 mg + benserazide 12,5 mg

Madopar '125' = levodopa 100 mg + benserazide 25 mg

Madopar '250' = levodopa 200 mg + benserazide 50 mg

Tá dược: Mannitol, Calcium hydrogen phosphate, Microcrystalline cellulose, Pregelatinised starch, Crospovidone, Ethylcellulose, Red iron oxide ci 77491, Colloidal anhydrous silica, Docusate sodium, Magnesium stearate

2. CÁC ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

2.1 Chỉ định điều trị

Madopar được chỉ định trong điều trị bệnh Parkinson.

Madopar dạng tan là chế phẩm thích hợp cho bệnh nhân bị chứng khó nuốt hoặc bệnh nhân cần dạng chế phẩm có tác dụng khởi phát nhanh hơn. Ví dụ bệnh nhân bị chứng mất vận động vào sáng sớm hoặc buổi chiều, hoặc bệnh nhân bị hiện tượng trì hoãn thời gian 'bật' hoặc kéo dài thời gian 'tắt'.

Madopar HBS được chỉ định dùng cho các bệnh nhân có mọi dạng đáp ứng dao động (ví dụ bị rối loạn vận động ở liều đỉnh hoặc xấu đi ở cuối liều- ví dụ như bất động vào ban đêm).

2.2 Liều lượng và cách dùng thuốc

Phương pháp dùng thuốc

Khi dùng Madopar thông thường dạng viên nang hoặc Madopar HBS, bệnh nhân phải luôn đảm bảo là nuốt trọn viên nang mà không cắn vỡ thuốc.

Madopar dạng viên nén thông thường có thể bẻ được để dễ nuốt.

Madopar viên nén tan có thể pha trong một phần tư ly nước (khoảng 25-50ml). Viên nén rã ra hoàn toàn trong nước, tạo thành dung dịch khuếch tán dạng sữa trắng trong vài phút. Vì dung dịch lắng cặn nhanh, nên khuấy đều trước khi uống. Madopar viên nén dạng tan nên uống trong vòng nữa giờ sau khi chuẩn bị dung dịch.

Madopar nên uống ít nhất 30 phút trước hoặc 1 giờ sau khi ăn nếu có thể được. Các tác dụng phụ dạ dày ruột, thường xảy ra chủ yếu trong giai đoạn sớm của quá trình điều trị, có thể kiểm soát bằng cách uống Madopar kèm với thức ăn nhẹ (ví dụ: bánh quy) hoặc dịch lỏng hoặc bằng cách tăng liều từ từ.

Liều dùng

https://nhathuocngocanh.com/

Điều trị bằng Madopar nên được dùng tăng dần từ từ, hon nữa, liều dùng nên được đánh giá xác định cho từng người bệnh và điều chỉnh để đạt được liều cho hiệu quả tối ưu. Những hướng dẫn liều dùng sau đây do vậy chỉ nên coi là những chỉ dẫn chung.

Điều trị khởi đầu

Trong các giai đoạn đầu của bệnh Parkinson nên bắt đầu điều trị với một viên nang Madopar '62.5' hoặc 1/2 viên nén Madopar '125', ba hoặc bốn lần mỗi ngày. Ngay sau khi thấy có sự dung nạp tốt với phác đồ điều trị khởi đầu, liều dùng nên được tăng dần từ từ theo đáp ứng của bệnh nhân.

Tác dụng tối ưu thường đạt được khi liều hàng ngày của Madopar tương ứng với 300 - 800mg levodopa + 75-200mg benserazide, được chia làm 3 lần hoặc hơn. Cần khoảng thời gian từ 4 đến 6 tuần để đạt được hiệu quả tối ưu. Nếu thấy cần phải tăng liều dùng hàng ngày thêm nữa, nên tăng theo từng tháng.

Điều trị duy trì

Liều duy trì trung bình là một viên nang hoặc viên nén *Madopar '125'*, dùng 3 đến 6 lần mỗi ngày. Số lần dùng thuốc của mỗi cá nhân (không ít hơn ba) và sự phân chia thời gian dùng thuốc trong ngày phải được điều chỉnh để đạt hiệu quả tối ưu. Madopar HBS hoặc Madopar dạng tan có thể dùng để thay thế cho Madopar dạng thông thường để đạt hiệu quả tối ưu.

2.2.1 Các hướng dẫn liều dùng đặc biệt

Liều dùng phải được điều chỉnh cẩn thận ở tất cả các bệnh nhân (xem mục 2.1 Chỉ định điều trị). Bệnh nhân đang sử dụng các loại thuốc điều trị Parkinson khác vẫn có thể sử dụng Madopar. Tuy nhiên, trong khi việc điều trị Madopar tiến hành và hiệu quả điều trị trở nên rõ ràng, liều dùng của các thuốc đó có thể giảm dần hoặc từ từ ngưng hẳn.

Madopar viên nén dạng tan đặc biệt thích hợp cho bệnh nhân bị chứng nuốt khó hoặc trong tình huống cần tác dụng khởi phát của thuốc nhanh. Ví dụ: bệnh nhân bị mất vận động vào sáng sớm hoặc buổi chiều, hoặc bệnh nhân bị hiện tượng trì hoãn thời gian 'bật' hoặc kéo dài thời gian 'tắt'.

Với các bệnh nhân đã biết có sự dao động lớn về tác dụng điều trị của thuốc trong ngày điều trị (hiện tượng bật - tắt), thì nên dùng thuốc làm nhiều lần với các liều nhỏ hơn, hoặc nên dùng dạng Madopar HBS.

Khi chuyển từ Madopar thông thường sang dùng dạng Madopar HBS nên thực hiện từ ngày này sang ngày kế bắt đầu với liều dùng vào buổi sáng. Liều dùng và số lần dùng trong ngày nên bắt đầu giống như liều của Madopar thông thường.

Sau hai đến ba ngày, liều dùng phải được tăng dần thêm khoảng 50%. Các bệnh nhân phải được thông báo rằng tình trạng bệnh của họ có thể bị ảnh hưởng trong một thời gian.

Do đặc tính dược học của Madopar HBS, thời gian thuốc có tác dụng bị trì hoãn. Hiệu quả lâm sàng có thể đạt được nhanh hon bằng cách dùng Madopar HBS chung với Madopar thông thường hoặc Madopar dạng tan. Điều này thực sự có ích đối với liều đầu tiên vào buổi sáng, nên dùng liều cao hơn một chút so với các liều tiếp theo trong ngày.

Việc định liều cho từng cá nhân dùng Madopar HBS phải được thực hiện từ từ và cẩn thận, với các quãng cách ít nhất là hai đến ba ngày giữa mỗi lần thay đổi liều.

Ở các bệnh nhân bị bất động vào ban đêm, tác dụng tích cực đã được báo cáo khi tăng dần liều cuối cùng của buổi tối tới 250 mg Madopar HBS trước lúc đi ngủ.

Hiện tượng đáp ứng quá mức với Madopar HBS (rối loạn vận động) có thể được kiểm soát bằng cách tăng khoảng thời gian quãng cách giữa các lần dùng hơn là bằng cách giảm liều dùng đơn độc.

Trong trường hợp đáp ứng kém với Madopar HBS, nên quay trở lại với điều trị trước đó bằng các loại Madopar chuẩn hoặc Madopar dạng phân tán

Các bệnh nhân nên được theo dõi cẩn thận về các tác dụng phụ về tâm thần không mong muốn có thể xảy ra.

2.3 Chống chỉ định

Madopar không được dùng cho những bệnh nhân đã rõ bị quá mẫn với levodopar hoặc benserazide.

Madopar không được phối hợp với thuốc ức chế không chọn lọc men monoamine oxidase (MAO) hoặc sự phối hợp của các thuốc ức chế chọn lọc men MAO-A và MAO-B (xem mục 2.4.5 Tương tác với các thuốc khác hoặc các dạng tương tác thuốc)

Madopar không được dùng cho những bệnh nhân bị bệnh nội tiết, bệnh gan hoặc thận mất bù (trừ bệnh nhân dạng lọc thận), các rối loạn tim mạch, bệnh tâm thần với biểu hiện loạn thần, hoặc glô-côm góc đóng.

https://nhathuocngocanh.com/

Madopar không được dùng cho những bệnh nhân dưới 25 tuổi (vì sự phát triển của hệ xương phải được hoàn tất).

Madopar không được dùng cho phụ nữ có thai hoặc những phụ nữ có khả năng mang thai nhưng không áp dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ (xem mục 2.5.1 Phụ nữ có thai và 2.5.2 Phụ nữ cho con bú). Phải ngừng thuốc ngay nếu mang thai trong thời gian dùng Madopar (theo hướng dẫn của bác sĩ cho toa)

2.4 Cảnh báo và Thận trọng

2.4.1 Tổng quát

Có thể xảy ra phản ứng quá mẫn ở những bệnh nhân mẫn cảm.

Cần phải thường xuyên đo nhãn áp cho những bệnh nhân bị glô-côm góc mở, vì theo lý thuyết, levodopa có thể làm tăng nhãn áp.

Trầm cảm có thể xuất hiện ở bệnh nhân được điều trị bằng Madopar, nhưng cũng có thể là hậu quả của bệnh đang có.

Nếu bệnh nhân đang sử dụng levodopa cần phải gây mê toàn thân, liều lượng sử dụng nên tiếp tục cho đến càng gần ngày phẫu thuật càng tốt, trừ trường hợp phải gây mê bằng halothane.

Khi gây mê toàn thân với halothane, Madopar nên ngưng trước khi can thiệp phẫu thuật 12-48 giờ vì có thể xuất hiện sự dao động về huyết áp và/hoặc loạn nhịp tim trên những bệnh nhân sử dụng Madopar. Madopar có thể được sử dụng tiếp sau khi phẫu thuật; cần tăng liều dần cho tới liều được áp dụng trước khi phẫu thuật.

Không được ngừng Madopar đột ngột vì có thể gây ra hội chứng an thần giống ác tính (sốt cao và co cứng cơ, những thay đổi về tâm thần và tăng creatinine phosphokinase trong huyết thanh), hội chứng này có thể đe dọa tính mạng. Nếu thấy xuất hiện một tập hợp các triệu chứng như vậy, bệnh nhân cần được theo dõi sát, nếu cần, phải cho nhập viện và điều trị triệu chứng nhanh và đúng đắn. Việc điều trị này bao gồm cả tái điều trị bằng Madopar sau khi đã đánh giá đầy đủ.

Levodopa có liên quan đến tình trạng ngủ gà hoặc những khoảng ngủ bất chợt. Ngủ bất chợt trong khi đang hoạt động hàng ngày, một vài trường hợp không biết hoặc không có dấu hiệu báo trước, đã được báo cáo dù rất hiếm. Bệnh nhân phải được thông báo về điều này và được khuyên nên lưu ý khi đang lái xe hoặc vận hành máy móc khi đang điều trị với levodopa. Bệnh nhân đã từng bị ngủ gà hoặc những khoảng ngủ bất chợt phải ngưng lái xe hoặc vận hành máy móc. Hơn nữa, có thể cân nhắc việc giảm liều hoặc ngưng điều trị (xem mục 2.4.3 Khả năng lái xe hoặc sử dụng máy móc).

Thuốc nhóm Dopaminergic

Chơi bài một cách bệnh lý, tăng ham muốn và hoạt động tình dục quá mức đã được báo cáo ở một số bệnh nhân điều trị với dopamine agonist trong bệnh Parkinson. Chưa có mối liên hệ được thiết lập giữa Madopar với các sự kiện trên, thuốc cũng không phải là thuốc đồng vận dopamine. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý vì Madopar là thuốc nhóm dopaminergic.

2.4.2 Khả năng lệ thuộc hoặc lạm dụng thuốc

Một nhóm nhỏ bệnh nhân bệnh Parkinson bị rối loạn nhận thức và hành vi có khả năng dùng số lượng thuốc tăng hơn so với hướng dẫn y tế và nhiều hơn lượng thuốc cần thiết để trị liệu rối loạn vận động của họ.

2.4.3 Khả năng lái xe và vận hành máy móc

Bệnh nhân điều trị với levodopa và có triệu chứng ngủ gà hoặc các khoảng ngủ bất thình lình phải được thông báo để không lái xe hoặc tham gia các hoạt động mà khả năng giảm cảnh giác có thể làm họ hoặc những người khác bị nguy cơ tổn thương nghiêm trọng hoặc tử vong (ví dụ. vận hành máy móc) cho đến khi các triệu chứng ngủ gà hoặc các khoảng ngủ bất thình lình được giải quyết (xem Mục 2.4.1 Tổng quát)

2.4.4 Xét nghiệm cận lâm sàng

Kiểm tra chức năng gan và công thức máu nên được thực hiện trong thời gian điều trị.

Bệnh nhân đái tháo đường nên tiến hành kiểm tra đường huyết thường xuyên, và liều lượng của các loại thuốc điều trị đái tháo đường nên được điều chỉnh theo hàm lượng đường trong máu.

2.4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác

Tương tác dược động học

Sử dụng đồng thời thuốc kháng cholinergic trihexyphenidyl với Madopar dạng thông thường làm giảm tốc độ hấp thu levodopa nhưng không làm giảm mức hấp thu. Sử dụng đồng thời Trihexyphenidyl với Madopar HBS không ảnh hưởng đến dược động học của levodopa.

Sử dụng đồng thời các kháng axit và Madopar HBS làm giảm mức độ hấp thu của levodopa 32%.

https://nhathuocngocanh.com/

Sulphate sắt làm giảm nồng độ tối đa trong huyết tương và AUC của levodopa khoảng 30-50%. Người ta quan sát thấy những thay đổi dược động học có ý nghĩa lâm sàng trong lúc cùng điều trị với sulphate sắt ở một số bệnh nhân chứ không phải tất cả.
Metoclopramide làm tăng tốc độ hấp thu của levodopa.
Không có tương tác dược động học giữa levodopa và các hoạt chất sau : bromocriptin, amantadine, selegiline và domperidone.

Tương tác dược lực học

Các thuốc an thần, các opioid và các thuốc chữa tăng huyết áp có reserpine đều ức chế tác dụng của Madopar.

Nếu Madopar được dùng cho những bệnh nhân đang sử dụng thuốc ức chế men MAO không hồi phục và không chọn lọc, thì cần phải ngừng thuốc ức chế men MAO này trong ít nhất 2 tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng Madopar. Nếu không thì, các tác dụng phụ như cơn tăng huyết áp có thể xảy ra (xem mục 2.3 Chống chỉ định. Các thuốc ức chế chọn lọc trên MAO- B, như selegiline và rasagiline và các ức chế chọn lọc trên MAO-A (như moclobemide, có thể chỉ định được cho những bệnh nhân đang điều trị bằng Madopar. Theo khuyến cáo, nên điều chỉnh lại liều levodopa theo từng bệnh nhân dựa trên hiệu quả và độ dung nạp. Sự phối hợp các thuốc ức chế MAO-A và MAO-B cho hiệu quả tương đương như ức chế MAO không chọn lọc, vì vậy không được dùng dạng phối hợp này với Madopar (xem mục 2.3 Chống chỉ định).

Madopar không được dùng cùng với các thuốc giống giao cảm (như epinephrin, norepinephrine, isoproterenol hay amphetamine là những chất kích thích hệ thần kinh giao cảm) vì levodopa có thể làm tăng tác dụng của các thuốc này. Nếu nhất thiết phải dùng cùng, cần theo dõi sát hệ thống tim mạch và nên giảm liều các thuốc kích thích giao cảm.

Có thể phối hợp được với các thuốc khác như thuốc kháng cholinergic, amantadine, chất đồng vận dopamin, nhưng cả tác dụng mong muốn và không mong muốn đều có thể tăng lên. Cho nên cần giảm liều Madopar hoặc các thuốc kia. Khi bắt đầu điều trị hỗ trợ với thuốc ức chế COMT, cần phải giảm liều Madopar. Không nên dừng đột ngột thuốc kháng cholinergic khi bắt đầu sử dụng Madopar, vì levodopa cần có một thời gian để phát huy tác dụng.

Levodopa có thể ảnh hưởng tới kết quả của một số xét nghiệm về catecholamine, creatinine, axit u-ric và glucose.

Test Coom có thể cho kết quả dương tính giả nếu thực hiện trên bệnh nhân dùng Madopar.

Hiệu quả của thuốc bị giảm bớt khi thuốc được dùng trong bữa ăn giàu protein.

Gây mê toàn thân với halothane: nên ngưng Madopar 12-48 giờ trước khi tiến hành phẫu thuật cần phải gây mê toàn thân với halothane vì tình trạng huyết áp dao động và rối loạn nhịp tim có thể xảy ra.

Trong trường hợp gây mê toàn thân với các thuốc mê khác xem mục 2.4.1 Tổng quát (Cảnh báo và thận trọng).

2.5 Sử dụng ở các đối tượng đặc biệt

2.5.1 Phụ nữ có thai

Madopar chống chỉ định ở phụ nữ có thai và phụ nữ có khả năng mang thai nhưng không áp dụng các biện pháp tránh thai đầy đủ (xem mục 2.3 Chống chỉ định, 3.3.4 Tính gây quái thai và mục 3.3.5 Đặc tính Khác).

2.5.2 Phụ nữ cho con bú

Vì chưa biết benserazide có được bài tiết vào sữa hay không, các bà mẹ cần điều trị bằng Madopar không nên cho con bú vì không loại trừ khả năng có biến dạng xương ở trẻ.

2.5.3 Sử dụng ở trẻ em

Xem mục 2.3 Chống chỉ định.

2.5.4 Bệnh nhân suy thận

Cả Levodopa và benserazide đều được chuyển hóa rộng và dưới 10% levodopa được bài tiết dưới dạng không thay đổi qua đường thận. Do đó không cần giảm liều trong các trường hợp suy chức năng thận mức độ nhẹ hoặc trung bình.

Chưa có các dữ liệu dược động học của levodopa ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận. Madopar dung nạp tốt ở bệnh nhân tăng urê máu đang tiến hành lọc thận.

https://nhathuocngocanh.com/

2.5.5 Bệnh nhân suy gan

Levodopa được chuyển hoá chủ yếu bởi men aromatic amino acid decarboxylase mà men này còn hiện diện nhiều tại đường tiêu hóa, thận và tim ngoài gan.

Chưa có các dữ liệu dược động học của levodopa ở bệnh nhân suy gan.

2.6 Tác dụng không mong muốn

Thông báo cho bác sĩ bất kỳ tác dụng phụ nào có liên quan đến việc dùng thuốc.

2.6.1 Sau khi đưa vào thị trường

Rối loạn huyết học: thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu và tiểu cầu thoáng qua đã được báo cáo trong một vài trường hợp hiếm. Do đó, trong bất kỳ trường hợp nào điều trị dài hạn với các chế phẩm có levodopa, nên theo dõi công thức máu, chức năng gan, thận định kỳ.

Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng: đã có báo cáo về tình trạng chán ăn.

Rối loạn tâm thần: trầm cảm là một triệu chứng trong bệnh cảnh lâm sàng chung của bệnh nhân Parkinson và cũng có thể xảy ra ở bệnh nhân đang điều trị với Madopar. Hồi hộp, lo lắng, mất ngủ, ảo giác, hoang tưởng và rối loạn tạm thời khả năng định hướng có thể xuất hiện ở những bệnh nhân già và bệnh nhân đã có tiền sử bị như vậy.

Rối loạn hệ thần kinh: đã có báo cáo các trường hợp đơn lẻ mất vị giác hoặc rối loạn vị giác

Vào những giai đoạn sau của điều trị, có thể xuất hiện các động tác vận động tự phát (như dạng múa giật hoặc múa vờn). Những biểu hiện này thường mất đi hoặc dung nạp được khi giảm liều. Trong quá trình điều trị dài ngày, cũng phải tính tới khả năng có sự dao động trong đáp ứng với điều trị. Sự dao động này bao gồm giai đoạn trơ, nặng lên vào cuối liều và hiện tượng "bật - tắt". Các hiện tượng này mất đi hoặc có thể dung nạp được khi điều chỉnh liều hoặc chia nhỏ liều ra dùng nhiều lần hơn. Sau đó có thể tìm cách tăng liều trở lại để gia tăng hiệu quả điều trị. Madopar thường liên quan đến tình trạng buồn ngủ và rất hiếm khi liên quan đến tình trạng buồn ngủ quá mức vào ban ngày hoặc có những giai đoạn ngủ bất chợt.

Rối loạn về tim mạch: thỉnh thoảng loạn nhịp tim có thể xảy ra.

Rối loạn tĩnh mạch: thỉnh thoảng có thể xảy ra hạ huyết áp tư thế. Những rối loạn do tư thế thường cải thiện sau khi giảm liều Madopar

Rối loạn hệ tiêu hóa: buồn nôn, nôn và tiêu chảy đã được bác cáo khi dùng Madopar. Các hiệu quả không mong muốn trên đường tiêu hóa, thường xảy ra chủ yếu trong giai đoạn đầu điều trị, có thể được kiểm soát chủ yếu bằng cách uống Madopar với thức ăn hoặc chất lỏng hoặc tăng liều chậm.

Rối loạn da và mô liên kết: phản ứng dị ứng trên da như ngứa, phát ban xảy ra ở một số trường hợp hiếm.

Xét nghiệm: Có thể có tăng thoáng qua transaminase và phosphatase kiềm của gan. Đã có báo cáo về trường hợp tăng gamma-glutamyltransferase.

Tăng u-rê nitrogen trong máu cũng đã được ghi nhận khi điều trị bằng Madopar.

Nước tiểu có thể bị thay đổi màu sắc, thường có màu đỏ rồi chuyển sang màu sẫm khi để lắng.

2.6.1.1 Bất thường trên xét nghiệm

Xem mục 2.6.1 Sau khi đưa vào thị trường.

2.7 Quá liều

Triệu chứng và dấu hiệu

Các triệu chứng và dấu hiệu quá liều về bản chất cũng tương tự như tác dụng phụ của Madopar ở liều điều trị nhưng độ nặng thì trầm trọng hơn. Quá liều có thể dẫn đến: tác dụng phụ trên tim mạch (ví dụ. loạn nhịp tim), rối loạn tâm thần (ví dụ. lẫn lộn, mất ngủ), tác dụng trên đường tiêu hóa (ví dụ. buồn nôn, nôn ói) và những vận động ngoại ý bất thường (xem mục 2.6.1 Sau khi đưa vào thị trường [Các tác dụng không mong muốn]).

Nếu bệnh nhân dùng quá liều dạng Madopar phóng thích chậm (ví dụ. Madopar HBS viên nang), sự xuất hiện các triệu chứng và dấu hiệu có thể bị trì hoãn do sự trì hoãn hấp thu hoạt chất từ dạ dày.

https://nhathuocngocanh.com/

Điều trị

Theo dõi các dấu hiệu sinh tồn của bệnh nhân và thiết lập các biện pháp hỗ trợ được chỉ định theo tình trạng lâm sàng của bệnh nhân. Ở những trường hợp đặc biệt có thể cần điều trị triệu chứng như hậu quả trên hệ tim mạch (ví dụ. thuốc chống loạn nhịp tim) hoặc hậu quả trên hệ thần kinh trung ương (ví dụ. thuốc kích thích hô hấp, thuốc an thần).

Thêm vào đó, đối với dạng phóng thích chậm phải ngăn ngừa tình trạng hấp thu thêm sau đó bằng các biện pháp thích hợp.

3. ĐẶC TÍNH VÀ HIỆU QUẢ DƯỢC LÝ

3.1 Đặc tính dược lực học

3.1.1 Cơ chế tác dụng

Dopamine, chất đóng vai trò là chất dẫn truyền thần kinh trong não, không có đủ nồng độ ở vị trí các nhân xám trung ương của các bệnh nhân parkinson. Levodopa (INN) hoặc L-DOPA (3,4 – dihydroxy L-phenylalanin) là chất trung gian trong quá trình sinh tổng hợp dopamine. Levodopa (tiền chất của dopamine) được sử dụng như một tiền chất để gia tăng nồng độ dopamine vì nó có thể xuyên qua hàng rào máu- não trong khi tự dopamine không thể qua được. Khi levodopa vào hệ thần kinh trung ương, nó được chuyển hóa thành dopamine nhờ men L-amino acid decarboxylase thơm.

Sau khi dùng, levodopa bị khử nhóm carboxyl nhanh chóng để trở thành dopamine, cả trong não cũng như khu vực ngoài não. Kết quả là phần lớn levodopa uống vào không nằm trong các nhân xám trung ương, và dopamine được sản xuất ra ở vùng ngoại vi thường gây ra nhiều tác dụng phụ. Do vậy điều cần đặc biệt chú ý là phải ngăn chặn quá trình khử carboxyl của levodopa ở vùng ngoài não, điều này có thể đạt được bằng cách dùng đồng thời levodopa với benserazide, chất ức chế men decarboxylase ngoại vi.

Madopar là phối hợp của 2 chất này với tỷ lệ 4 : 1, tỷ lệ này đã chứng minh được tính tối ưu trong các thử nghiệm lâm sàng và sử dụng trong điều trị - và có hiệu quả tương tự như khi dùng levodopa liều cao một mình

3.2 Dược động học

3.2.1 Hấp thu

Dạng thông thường

Levodopa được hấp thu chủ yếu tại đoạn trên của ruột non, và sự hấp thu không phụ thuộc vào vị trí. Nồng độ tối đa trong huyết tương của levodopa đạt được khoảng một giờ sau khi uống Madopar chuẩn.

Dạng viên nhộng và viên nén của Madopar thông thường tương đương về độ sinh khả dụng.

Nồng độ tối đa trong huyết tương của levodopa và mức độ hấp thu của levodopa (AUC) tăng tỷ lệ với liều dùng (50-200mg levodopa).

Thực phẩm ăn vào làm giảm tốc độ và mức độ hấp thu của levodopa. Nồng độ đỉnh của levodopa trong huyết tương giảm 30% và xuất hiện trễ hơn khi Madopar chuẩn được dùng sau bữa ăn chính. Mức độ hấp thu của levodopa giảm 15%.

Dạng tan

Thông số dược động học của levodopa sau khi dùng Madopar dạng tan ở người tình nguyện khỏe mạnh và bệnh nhân bệnh Parkinson tương tự như ở nhóm người này dùng Madopar chuẩn, nhưng thời gian đạt được nồng độ đỉnh có khuynh hướng ngắn hơn khi dùng Madopar dạng tan. Ít có sự biến thiên giữa các cá nhân đối với các tham số hấp thu khi Madopar dạng tan được uống dưới dạng hỗn dịch.

Dạng phóng thích có kiểm soát

Đặc tính dược động học của Madopar HBS khác với dược động học của Madopar dạng thông thường (viên nén và viên nang) và dạng tan. Hoạt chất được phóng thích chậm trong dạ dày. Nồng độ tối đa trong huyết tương, từ 20-30% so với nồng độ tối đa trong huyết tương của các dạng thuốc thông thường, đạt được 3 giờ sau khi uống. Đường cong nồng độ trong huyết tương cho thấy có 'khoảng thời gian một nữa giá trị' dài hơn (khoảng thời gian trong đó nồng độ thuốc trong huyết tương là tương đương hoặc cao hơn một nữa của nồng độ tối đa) các dạng thuốc thông thường, điều này cho thấy thuốc có đặc tính phóng thích có kiểm soát như đã công bố.

https://nhathuocngocanh.com/

Độ sinh khả dụng của Madopar HBS bằng khoảng 50-70% của dạng viên thông thường và không bị ảnh hưởng bởi thức ăn. Nồng độ tối đa trong huyết tương của levodopa không bị ảnh hưởng bởi thức ăn nhưng đạt được muộn hơn (5 giờ) sau khi uống Madopar HBS sau ăn.

3.2.2 Phân bố

Levodopa đi qua hàng rào máu não qua hệ thống vận chuyển bão hòa. Nó không gắn kết với protein huyết tương và thể tích phân bố là 57 lít. AUC của levodopa trong dịch não tủy bằng 12% trong huyết tương.

Ngược lại với levodopa, benserazide không xâm nhập được qua hàng rào máu não ở liều điều trị. Thuốc chủ yếu tập trung ở thận, phổi, ruột non và gan.

3.2.3 Chuyển hóa

Levodopa được chuyển hóa qua 2 con đường chính (khử carboxyl và O-methyl hóa) và 2 con đường nhỏ khác (transamin hóa và oxy hóa).

Men axit amin thơm decarboxylase chuyển levodopa thành dopamine. Các chất chuyển hóa chính của đường chuyển hóa này là axit homovanillic và axit dihydroxyphenylacetic. Men Catechol-O-methyltransferase methyl hóa levodopa thàng 3-O-methyldopa. Các chất chuyển hóa chính trong huyết tương có thời gian bán hủy là 15 giờ, và nó được tích lũy ở bệnh nhân điều trị bằng Madopar.

Việc khử carboxyl ngoại vi của levodopa bị giảm khi uống kèm benserazide được phản ánh thông qua nồng độ huyết tương cao hơn của levodopa và 3-O-methyldopa và nồng độ huyết tương thấp hơn của các cathecholamines (dopamine, noradrenaline) và các axit phenolcarboxylic (axit homovanillic, axit dihydroxyphenylacetic).

Benserazide được hydroxyl hóa thành trihydroxybenzylhydrazine trong niêm mạc ruột và trong gan. Chất chuyển hóa này là chất ức chế chính của men axit amin thơm decarboxylase.

3.2.4 Thải trừ

Khi có sự ức chế quá trình khử carboxyl của levodopa ở ngoại vi, thời gian bán hủy của levodopa vào khoảng 1.5 giờ. Thời gian bán thải bị kéo dài hơn (25%) ở bệnh nhân lớn tuổi (65-78 tuổi) mắc bệnh Parkinson (xem mục 3.2.5 Dược động học ở các đối tượng đặc biệt). Độ thanh thải của levodopa trong huyết tương khoảng 430 ml/phút.

Benserazide gần như được thải trừ hoàn toàn qua quá trình chuyển hóa. Các chất chuyển hóa chủ yếu được thải trừ qua nước tiểu (64%) và một phần nhỏ qua phân (24%).

3.2.5 Dược động học ở các đối tượng đặc biệt

Không có các dự liệu về dược động học ở các bệnh nhân tăng urê máu hoặc bệnh gan

Ảnh hưởng của tuổi lên dược động học của levodopa

Ở bệnh nhân bệnh Parkinson lớn tuổi (65-78 tuổi) cả thời gian bán hủy và AUC của levodopa đều cao hơn ở bệnh nhân trẻ tuổi (34-64 tuổi) khoảng 25%. Hiệu quả có ý nghĩa thống kê của tuổi có ý nghĩa lâm sàng không đáng kể và ít quan trọng trong chế độ liều dùng ở bất cứ chỉ định nào.

3.3 Tính an toàn tiền lâm sàng

3.3.1 Tính sinh ung thư

Các nghiên cứu về khả năng sinh ung thư chưa được tiến hành với Madopar.

3.3.2 Tính gây đột biến

Madopar và thành phần của thuốc (levodopa và benserazide) chưa quan sát thấy có khả năng sinh đột biến trong thử nghiệm Ames. Chưa có các dữ liệu xa hơn.

3.3.3 Tính giảm khả năng sinh sản

Chưa có các nghiên cứu trên khả năng sinh sản ở động vật được thực hiện với Madopar.

3.3.4 Tính gây quái thai

Các nghiên cứu về khả năng gây quái thai cho thấy không có hậu quả gây quái thai hoặc hậu quả trên sự phát triển của xương ở chuột (400 mg/kg; chuột [600mg/kg] hoặc thỏ [120mg/kg; 150 mg/kg])

https://nhathuocngocanh.com/

Ở liều lượng gây độc cho bào thai, tỉ lệ chết trong tử cung gia tăng (thỏ) và /hoặc trọng lượng thai giảm (chuột).

3.3.5 Đặc tính khác

Các nghiên cứu về độc tính chung ở chuột cho thấy khả năng gây rối loạn sự phát triển của xương.

Những dữ liệu có giá trị trên động vật nhiều hơn hiện chưa có.

4. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC PHẨM

4.1 Bảo quản

Hạn dùng: 4 năm kể từ ngày sản xuất.

Madopar 250mg: Bảo quản thuốc không quá 30°C.

Vặn chặt nắp lọ sau khi mở. Thuốc nhạy cảm với độ ẩm.

Thuốc không được sử dụng sau khi đã hết hạn sử dụng (EXP) được in trên hộp thuốc.

Madopar dạng tan nên được uống trong vòng nửa giờ sau khi hòa tan viên.

5. ĐÓNG GÓI

	Hộp 1 lọ chứa (viên)
Madopar '62,5', viên nang chứa 50mg levodopa + 12,5 mg benserazide	30,100
Madopar '125', viên nang chứa 100mg levodopa + 25mg benserazide	30,100
Viên nén (có khía) chứa 100mg levodopa + 25mg benserazide	30,100
Madopar '250' viên nang chứa 200mg levodopa + 50mg benserazide	30,100
Viên nén (có khía) chứa 200mg levodopa + 50mg benserazide	30,100
Madopar 'viên tan 62,5' viên nén (có khía) chứa 50mg levodopa + 12,5mg benserazide	30,100
Madopar 'viên tan 125' viên nén (có khía) chứa 100mg levodopa + 25mg benserazide	30,100
Madopar HBS, viên nang chứa 100mg levodopa + 25mg benserazide	30,100

Để thuốc ngoài tầm với trẻ em.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần biết thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sỹ.

Lưu hành tháng 9 năm 2008

Sản xuất cho F.Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Thụy sỹ
bởi Roche S.p.A.Milan, địa điểm sản xuất Segrate, Ý
Tel: + 39 039 2471 Fax: + 39 039 2472 603
Đóng gói bởi F.Hoffmann-La Roche Ltd.
CH-4303 Kaiseraugst. Thụy Sỹ

PHÓ CỤC TRƯỞNG
Nguyễn Văn Thanh