

諾康停 膜衣錠 200 毫克

Comtan Film-Coated Tablet 200mg

COMT 抑制劑 (Catechol-O-methyl transferase inhibitor)。

組成及劑型

每一膜衣錠含 200mg entacapone。

橙褐色，卵形雙凸的膜衣錠，一面刻有 Comtan® 字樣。

賦形劑部份請見“賦形劑”。

適應症

併用 Levodopa/Benserazide 或者 Levodopa/Carbidopa 兩類藥品治療帕金森氏症病人。

用法與用量

本藥須由醫師處方使用。

Entacapone 僅能與 levodopa/benserazide 或 levodopa/carbidopa 併用。上述 levodopa 配方之處方資料亦適用於與 entacapone 合併使用時。

藥學量

Comtan 每錠 200mg 配合每次 levodopa/dopa decarboxylase 抑制劑之劑量，每日最高之推薦劑量為：每次 200mg，一天 10 次，亦即一天總計量為 entacapone 2000mg。

Entacapone 會加強 levodopa 之作用，因此，為了減少 levodopa 引起相關 dopaminergic 之不良反應，如過動症 (dyskinesias)、噁心、嘔吐及幻覺，通常於開始服用 entacapone 之數天至數週內，需要調整 levodopa 之劑量。根據患者之臨床狀況，可以藉由延長服藥間隔及/或減少每次 levodopa 之劑量，以減少 levodopa 每日劑量 10-30%。

Entacapone 與 levodopa/benserazide 合併使用時，levodopa 之生體可用率會比與 levodopa/carbidopa 合併使用時增加 5-10%，因此，當服用 levodopa/benserazide 的患者開始合併使用 entacapone 時需減少較多 levodopa 之劑量。

若欲停用 entacapone，則需調整其它抗帕金森氏症藥品之劑量，尤其是 levodopa，以便達到血中足夠濃度以控制帕金森氏症之症狀。

腎功能不全不會影響 entacapone 之藥物動力學，因此無須調整劑量。然而，接受血液透析治療之患者，可能需要延長服藥間隔 (請見“藥物動力學”)。

肝功能不全：請見“禁忌症”。

老人

老人服用無須調整劑量。

孩童

因為缺乏安全性、療效及用法用量的資料，18 歲以下兒童不建議使用本品。

用法

Entacapone 同時與 levodopa/carbidopa 或 levodopa/benserazide 合併口服。

Entacapone 可與或不與食物併服 (請見“藥物動力學”)。

在臨床試驗中，併服 entacapone 及 dopamine agonists (如 bromocriptine)，selegiline 或 amantadine 之患者，比服用安慰劑加上這些藥品的患者較常發生不良的 dopaminergic effect，如運動困難 (dyskinesia)，所以當開始服用 entacapone 時，均須調整其他抗帕金森氏症藥物的劑量。

帕金森氏症患者併用 entacapone 與 levodopa 可能出現嗜睡及發生驟然熟睡的現象，因此在駕駛與操作機械時應特別注意 (請見“駕駛及操作機器的反應”)。建議對腹瀉的病人追蹤其體重，以避免可能產生的體重過度減輕。與服用 entacapone 有關的罹患結腸炎的徵象為腹瀉症狀持續時間較長或遲未改善；發生此現象時，建議病人須停用藥物，並考慮接受適當的治療與檢查。病人若在很短的期間內發生進行性厭食、無力及體重減輕，應考慮進行一般性的醫學評估包括肝功能檢查。

應定期監測患者是否出現衝動控制疾患。應告知患者及照護者接受 dopamine agonists 及/或其他 dopaminergic 類藥品例如併用 entacapone 與 levodopa 治療的患者，可能會出現衝動控制疾患的行為症狀，包括病態性賭博、性慾增加、性慾亢進、強迫性消費或購物、狂食症以及強迫性進食。若出現這類症狀，建議檢視治療方法。

Comtan 錠劑含有蔗糖，因此，有果糖耐受不良、葡萄糖-半乳糖吸收不良或蔗糖-異麥芽糖酶不足的罕見遺傳疾病患者，建議不宜使用本品。

藥物交互作用

在建議的治療程序上，並未發現 entacapone 與 carbidopa 有交互作用。與 benserazide 之藥物動力學方面之交互作用則尚未研究。

於健康受試者之單劑量研究中，未發現 entacapone 與 imipramine 或 entacapone 與 moclobemide 之間的交互作用。同樣地，於帕金森氏症患者，使用 entacapone 與 selegiline 多次給藥的研究中，亦未見有交互作用。然而，臨床上 entacapone 與以下數種藥物合併使用的經驗仍有限，包括 MAO-A 抑制劑、三環類抗憂鬱藥 (tricyclic antidepressants)、noradrenaline reuptake inhibitors (如 desipramine, maprotiline 及 venlafaxine)，及會被 COMT 代謝之藥物 (例如 catechol 結構的化合物：rimeterole, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dobutamine, alpha-methyl dopa, apomorphine 和 paroxetine)。Entacapone 與這些藥物併用時應特別注意。(請見“禁忌症”及“使用上之特殊警語及注意事項”)。

Entacapone 可與 selegiline (選擇性 MAO-B 抑制劑) 併用，但 selegiline 每日劑量不可超過 10mg。

在胃腸道中，entacapone 會與鐵形成螯合物，因此 entacapone 與含鐵製劑應間隔 2-3 小時分開服用 (請見“副作用”)。

Entacapone 會與 human albumin binding site II 結合，該結合位置亦與其它藥物結合，包括 diazepam 及 ibuprofen。Entacapone 與 diazepam 或 NSAIDs (non-steroidal anti-inflammatory drugs) 之臨床上交互作用的研究尚未進行，根據體外試驗，在藥物之治療濃度下並未見明顯的取代現象。

由於 entacapone 在體外試驗中對肝臟酵素 P450 2C9 的親和力 (請見“藥物動力學”)，可能會影響由此單一酵素代謝的藥物，例如 S-warfarin。然而，在對健康受試者的交互作用試驗中，entacapone 並未改變 S-warfarin 的血漿濃度，而 R-warfarin 的 AUC 曲線下面積平均提高 18% [CI₉₀ 11-26%]。INR 值也平均增加 13% [CI₉₀ 6-19%]。因此，對使用 warfarin 的病人開始 entacapone 療程時，建議監測 INR。

懷孕與哺乳

懷孕

使用高於治療劑量很多的 entacapone 劑量，於動物研究中並無明顯的致畸胎或初期胎毒性作用。因尚無於懷孕婦女的使用經驗，故 entacapone 不推薦於懷孕期間使用。

哺乳

於動物研究中，entacapone 會自乳汁中分泌出，而 entacapone 於嬰兒的安全性未知，故婦女使用 entacapone 時，不應哺乳。

駕駛及操作機器的反應

Comtan 與 levodopa 併用時，對駕駛及操作機械的能力有很大的影響。併用 entacapone 與 levodopa 而產生嗜睡與/或發生驟然熟睡現象的病人，在解決這些復發的問題以前，應避免駕駛或其他任何可能因降低警覺性而造成自身或他人受傷或死亡風險的活動 (例如：操作機械)。(請見“使用上之特殊警語及注意事項”)。

因 entacapone 與 levodopa 併服會引起頭暈及症狀性的直立位 (Symptomatic orthostatism)，因此駕駛或操作機械時應特別小心。

副作用

在雙盲及安慰劑對照之 Phase III 試驗中極常見的副作用有：運動困難、噁心及尿液變色 (請見如下之說明)。

在雙盲及安慰劑對照之 Phase III 試驗中常見的副作用有：腹瀉、帕金森氏症症狀加重 (Parkinsonism aggravated)、頭暈、腹痛、失眠、口乾、疲倦、幻覺、便秘、肌肉張力不足、汗液增加、運動機能亢進 (hyperkinesia)、頭痛、腿痠、精神混亂、惡夢、跌倒、姿勢性低血壓、眩暈及震顫。

大部份 entacapone 引起的副作用與 dopaminergic 作用的增加有關，且大部份是發生在治療的初期。減少 levodopa 的劑量可減輕這些作用的嚴重性及發生頻率。其它類別主要的副作用是胃腸道的症狀，包括噁心、嘔吐、腹痛、便秘及

禁忌症

肝功能不全。

禁用於患有嗜鉻細胞瘤之病人，由於 entacapone 會增加高血壓危象性危險。曾經有過抗精神病藥惡性症候群 (Neuroleptic Malignant Syndrom, NMS) 及/或非外傷性橫紋肌溶解症 (non-traumatic rhabdomyolysis) 者禁用。

Entacapone 禁止與無選擇性之單胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO-A 及 MAO-B) 抑制劑併用，如 phenylzine, tranylcypromine。

Entacapone 禁止與選擇性的 MAO-A 抑制劑加上一個選擇性的 MAO-B 抑制劑併用 (請見“交互作用”)。

對 entacapone 或該藥中任一賦形劑敏感者禁止使用。

使用上之特殊警語及注意事項

嚴重運動困難或抗精神病藥惡性症候群而造成橫紋肌溶解，曾於帕金森氏症之患者見到極少的案例。曾有使用 entacapone 治療發生橫紋肌溶解症的獨立個案報告。

抗精神病藥惡性症候群，包括橫紋肌溶解及高熱，主要有運動方面的症狀 (肌陣攣、僵硬、震顫)、精神狀態的改變 (例如精神激昂、精神混亂、昏迷)、發熱、自主神經功能失常 (心跳快速、血壓不穩定)、血中肌氨酸磷酸激酶 (Creatine phosphokinase, CPK) 上升。於個別的案例中，僅少數症狀較為明顯。曾有抗精神病藥惡性症候群的獨立個案報告，尤其是發生在 entacapone 或其他 dopaminergic 藥品突然減量或停藥時。若必須停藥，entacapone 和其他 dopaminergic 藥品應緩慢停用。如果即使緩慢地停用，仍有徵兆或症狀出現時，可能需要增加 levodopa 之劑量。

有缺血性心臟病的病人，給予 entacapone 治療需小心。

由於作用機轉之關係，entacapone 會干擾含 catechol 藥物之代謝並加強他們的作用，因此若患者正在服用由 COMT (Catechol-O-methyl Transferase) 代謝之藥物，例如 rimeterole, isoprenaline, adrenaline, noradrenaline, dopamine, dobutamine, alpha-methyl dopa, apomorphine (請見“交互作用”) 時，應小心給予 entacapone。

Entacapone 通常是作為 levodopa 治療之輔助劑。因此，以 levodopa 治療之注意事項也適用於 entacapone 治療之考慮上。Entacapone 與 levodopa/benserazide 合併使用時，levodopa 之生體可用率會比與 levodopa/carbidopa 合併使用時增加 5-10%，因此當 entacapone 合併配合 levodopa/benserazide 使用時，較常發生不良的 dopaminergic effect (請見“副作用”)。為了減少與 levodopa 有關的 dopaminergic 不良反應，必須依據患者的臨床狀況，於開始服用 entacapone 之數天至數週內，調整 levodopa 之劑量。(請見“用法用量”及“副作用”)。

Entacapone 會加重 levodopa 引起的姿勢性低血壓的症狀，因此，對於正在使用會引起姿勢性低血壓的藥物之患者，應小心給予 entacapone。

腹瀉。Entacapone 會使尿液變成紅棕色，但此現象並無害。由 entacapone 引起的副作用通常是輕微至中度。導致停用 entacapone 治療的副作用中，最常見的是胃腸道的症狀（如腹瀉，2.5%）及 dopaminergic 症狀（如運動困難，1.7%）。在臨床試驗中，服用 entacapone 比安慰劑有較明顯的副作用如下：運動困難（27%）、噁心（11%）、腹瀉（8%）、腹痛（7%）及口乾（4.2%）。服用高劑量（每日 1400 至 2000mg）比低劑量的 entacapone 較常發生某些較嚴重的不良反應，例如運動困難、噁心及腹痛。於 entacapone 治療時，曾有血紅素、紅血球及血比容稍微下降的報告，其作用機轉可能是牽涉到胃腸道減少鐵的吸收；經過長期以 entacapone 治療後（6 個月），於 1.5% 的患者其血紅素具有臨床上顯著的下降。罕有臨床上明顯增加肝酵素的案例報告。

表一—所列的藥物不良反應，包括 entacapone 在臨床試驗期以及上市後所累積的病例。

表一

藥物不良反應依發生頻率排序，自高到低表示如下：極常見（≥1/10）；常見（≥1/100，<1/10）；不常見（≥1/1000，<1/100）；罕見（≥1/10000，<1/1000）；極罕見（<1/10000），未知（無法從現有的資料估算，因為無法從臨床試驗或流行病學研究有效的估計）。

| | |
|----------------|--------------------------|
| 精神 | |
| 常見 | 失眠、幻覺、困惑、惡夢 |
| 極罕見 | 焦躁 |
| 神經系統 | |
| 極常見 | 運動困難 |
| 常見 | 帕金森氏症惡化、頭暈、肌肉張力不足、運動機能亢進 |
| 心臟異常 | |
| 常見 | 除了心肌梗塞以外的缺血性心臟病*（如心絞痛） |
| 不常見 | 心肌梗塞* |
| 消化系統 | |
| 極常見 | 噁心 |
| 常見 | 腹瀉、腹痛、口乾、便秘、嘔吐 |
| 極罕見 | 食慾低下、結腸炎 |
| 肝臟 | |
| 罕見 | 肝功能檢查異常 |
| 未知 | 主要伴有膽汁鬱滯症狀之肝炎 |
| 皮膚與皮下組織 | |
| 罕見 | 紅斑及斑丘疹 |
| 極罕見 | 蕁麻疹 |
| 未知 | 皮膚、頭髮、鬍子及指甲變色 |
| 泌尿系統 | |
| 極常見 | 尿液變色 |
| 一般與服用部位 | |
| 常見 | 疲倦、出汗增加、跌倒 |
| 極罕見 | 體重減輕 |

* 心肌梗塞與其他缺血性心臟病發生的比例（分別為 0.43% 與 1.54%）為分析 13 項雙盲試驗後所得之結果，對象包含 2082 名接受 entacapone 治療並發生藥效終期運動功能波動現象（end-of-dose motor fluctuation）的病人。

有些發生白天嗜睡以及驟然熟睡發作的獨立個案報告與 entacapone 和 levodopa 併用有關。（請見“駕駛及操作機器的反應”）

曾有抗精神病藥惡性症候群的獨立個案報告，尤其發生在 entacapone 和其他 dopaminergic 藥品突然減量或停藥時。

曾有橫紋肌溶解症的獨立個案報告。

以 dopamine agonists 及 / 或其他 dopaminergic 類藥品例如併用 entacapone 與 levodopa 治療的患者，可能會出現衝動控制疾患：病態性賭博、性慾增加、性慾亢進、強迫性消費或購物、狂食症以及強迫性進食（請見“使用上之特殊警語及注意事項”）。

過量

上市後的資料，包括獨立個案報告中，entacapone 藥品過量曾被報告的最高劑量為每日 16000 mg。過量的急性徵兆及症狀包括困惑、活動減少、嗜睡、低血壓、皮膚變色及蕁麻疹。

急性過量的處理方式是症狀解除法。

藥效動態學

Entacapone 屬於一種新的治療藥品，COMT 抑制劑（Catechol-O-methyl transferase inhibitor），它是一種可逆性、專一性，大部份作用於周邊的 COMT 抑制劑，特別設計用來與 levodopa 製劑併用。由於 entacapone 抑制 COMT 酵素而減少了 levodopa 代謝成 3-O-methyldopa（3-OMD）的損失，而增加 levodopa 的生體可用率，也使腦中可以使用 levodopa 增加。因此，entacapone 延長了 levodopa 的臨床使用效果。Entacapone 大部份抑制周邊組織的 COMT 酵素，於紅血球內 COMT 的抑制作用與血漿中 entacapone 的濃度有關，明顯地指出 entacapone 對 COMT 抑制的作用為可逆性。

臨床試驗

在兩個 phase III 的雙盲試驗中，總共對 376 個併有藥效變動運動波動障礙的帕金森症病患，給予 entacapone 或安慰劑並分別再給 levodopa/dopa 脫羧酵素抑制劑。結果列於表二。試驗一中，每日 ON 時間（小時）由居家日誌而得，試驗二則測量每日 ON 時間的比例。

表二、每日 ON 時間（Mean ± SD）

| 試驗 I：每日 ON 時間 (h) | | | |
|-----------------------|--------------------|--------------|---|
| | Entacapone (n=85) | 安慰劑 (n=86) | 差異 |
| 基礎值 | 9.3 ± 2.2 | 9.2 ± 2.5 | |
| 8-24 週 | 10.7 ± 2.2 | 9.4 ± 2.5 | 1h 20 min (8.3%) CI _{95%} 45min, 1h 56 |
| 試驗 II：每日 ON 時間的比例 (%) | | | |
| | Entacapone (n=103) | 安慰劑 (n=102) | 差異 |
| 基礎值 | 60.0 ± 15.2 | 60.8 ± 14.0 | |
| 8-24 週 | 66.8 ± 14.5 | 62.8 ± 16.80 | 4.5% (0h 35 min) CI _{95%} 0.93%, 7.97% |

OFF 時間也相對的減少。

試驗 I 中，OFF 時間減少 24%，安慰劑組則為 0%。

試驗 II 中，OFF 時間減少 18%，安慰劑組則為 5%。

藥物動力學

a) 活性物質的一般特性 General characteristics of the active substance 吸收

Entacapone 之吸收於個體間及個體內均有相當大的差異。

通常於服用 200mg Entacapone 錠劑後一小時達到血漿最高濃度（C_{max}）。該藥廣泛地以 first-pass 的方式代謝，口服一次 entacapone 劑量後，約有 35% 的生體可用率；食物完全不影響 entacapone 的吸收。

分佈

經胃腸道吸收後，entacapone 便快速地分佈至周邊組織，穩定狀態下的分佈體積為 20L，約有 92% 的劑量於 β-phase 以 30 分鐘的排除半衰期排除體外。Entacapone 之總清除率約 800mL/min。

Entacapone 廣泛地與血漿蛋白結合，大部份是白蛋白。在治療濃度的範圍內，於人體血漿中不與血漿蛋白結合（unbound fraction）部份約 2.0%。在治療濃度下，entacapone 不會取代其它強力與血中蛋白結合的藥（如 warfarin, salicylic acid, phenylbutazone, 或 diazepam），在治療或更高的濃度下，也不會被任何其它藥物所取代。

代謝

小部份的 entacapone, (E)-isomer，轉化成它的 (Z)-isomer。Entacapone 之 AUC 中 95% 是 (E)-isomer，其餘 5% 為 (Z)-isomer 及其他少量的代謝物。

以人類肝臟微粒體製備的體外試驗指出，entacapone 抑制肝臟酵素 P450 2C9（IC₅₀~4micromM）。Entacapone 對其他的 P450 酵素（CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A 和 CYP2C19）僅有微量或完全沒有抑制作用。（請見“交互作用”）

排除

Entacapone 之排除大部分發生在非腎臟代謝途徑。雖然尚未在人體中確定。估計有 80-90% 的劑量自糞便排出，約 10-20% 由尿液排出，只有極少數的 entacapone 以原形自尿液中出現，而於尿液中有 95% 的 entacapone 與 glucuronic acid 共軛鍵結。於尿液中發現的代謝物中，僅約 1% 為氧化型態出現。

b) 患者體內的特性

於年輕人及老年人中，其 entacapone 的藥物動力學性質類似。有輕微到中度肝功能不全的患者（Child-Pugh Class A 與 B），其藥物的代謝較慢，故使得於吸收期及排除期（請見“禁忌症”），其 entacapone 血漿濃度會增高。腎功能不全並不會影響 entacapone 的藥物動力學。但對於接受血液透析之患者可以考慮投藥間隔拉長。

臨床前試驗之安全性資料

根據該藥於安全性、藥理、多次投與劑量毒性、遺傳毒性、及致癌性的慣例研究之臨床前試驗資料顯示，entacapone 其對人類無特別的危險性。在多次投與劑量的毒性研究中，很可能是因為 entacapone 具有與鐵產生螯合作用而發現有貧血的現象。在生殖力毒性研究中，全身性暴藥量於治療劑量範圍下，發現兔子的胚胎重量減輕及骨骼發育稍微延緩。

賦形劑

錠劑：microcrystalline cellulose, mannitol, croscarmellose sodium, hydrogenated vegetable oil, magnesium stearate.

膜衣：hypromellose, polysorbate 80, glycerol 85%, sucrose, magnesium stearate, yellow iron oxide(E 172), red iron oxide(E 172), titanium dioxide(E 171).

配伍禁忌

無

貯存

請儲存於 30°C 以下。

該藥超過外包裝之“EXP”日期時，應不可再使用。

使用指示

注意：Comtan 應置於孩童拿不到和看不到的地方。

製造廠：Orion Corporation

廠址：Orionintie 1 Fin-02200 Espoo, Finland

分包裝廠：Lek Pharmaceuticals d.d.

廠址：Verovskova 57, 1526 Ljubljana, Slovenia

藥商：台灣諾華股份有限公司

地址：台北市仁愛路二段 99 號 11 樓

Information issued: IPL 16-Jun-2013

TWI-010813