

始立

膜衣錠 50/12.5/200 毫克
膜衣錠 100/25/200 毫克
膜衣錠 150/37.5/200 毫克

Stalevo® Film-coated Tablets 50/12.5/200 mg
100/25/200 mg
150/37.5/200 mg

成分及製劑含量
每粒Stalevo 50/12.5/200毫克膜衣錠含levodopa 50毫克，carbidopa 12.5毫克及entacapone 200毫克，外觀為棕色或紅灰色圓形、雙凸面錠劑，一面刻有“LCE 50”字樣。
每粒Stalevo 100/25/200毫克膜衣錠含levodopa 100毫克，carbidopa 25毫克及entacapone 200毫克，外觀為棕色或紅灰色卵圓形錠劑，一面刻有“LCE 100”字樣。
每粒Stalevo 150/37.5/200毫克膜衣錠含levodopa 150毫克，carbidopa 37.5毫克及entacapone 200毫克，外觀為棕色或紅灰色長橢圓形錠劑，一面刻有“LCE 150”字樣。
賦形劑組成請參考 “**賦形劑**”說明。

適應症
表現藥效終期運動功能波動現象，以左多巴/多巴脫羧基酶抑制劑無法達到穩定治療效果之巴金森氏症病人。

用法用量
本藥須由醫師處方使用
理想的每日劑量需透過小心標定每位病人的levodopa來決定，每日劑量最好是從可利用的三種不同含量錠劑（50/12.5/200毫克，100/25/200毫克，或150/37.5/200毫克levodopa/carbidopa/entacapone）中選取一種。
必須指導病人每次劑量只服用一錠Stalevo。每天使用少於70至100毫克carbidopa的患者，較可能發生噁心及嘔吐。因為使用carbidopa每天超過200毫克的經驗有限，而entacapone的每日最高建議為劑量2000毫克，所以Stalevo最大的劑量為每天10錠。
通常Stalevo是用於已接受對等量標準釋放（standard-release）劑型的levodopa/DDC抑制劑及entacapone之病人。

開始Stalevo之治療：

從levodopa/DDC抑制劑（carbidopa或benserazide）製劑及entacapone轉換成Stalevo：
就如使用levodopa/carbidopa一樣，非選擇性的單胺氧化酶（monoamine oxidase，MAO）抑制劑禁止與Stalevo併用。這類抑制劑必須至少停用二週後，才可開始使用Stalevo治療。然而，Stalevo可與製造廠商所建議劑量之B型選擇性的MAO抑制劑（如selegiline HCl）併用。
a. 對於已經服用entacapone及標準釋放劑型levodopa/carbidopa的病人，若其劑量相當於Stalevo錠劑的含量，則可直接轉換成對等含量的Stalevo錠，例如：

Levodopa/Carbidopa	Entacapone	相當於Stalevo
50/12.5毫克	200毫克	50/12.5/200毫克
100/25毫克	200毫克	100/25/200毫克
150/37.5毫克	200毫克	150/37.5/200毫克

b. 當開始使用Stalevo治療的病人，其正接受的entacapone及levodopa/carbidopa治療劑量與可利用的Stalevo含量（50/12.5/200毫克，100/25/200毫克，或150/37.5/200毫克）不相等時，必須小心調定Stalevo劑量，以達最佳的臨床反應。在一開始使用Stalevo治療時，必須使其所含之levodopa的劑量盡可能接近正使用的levodopa每日劑量。
c. 正接受entacapone及標準釋放劑型levodopa/benserazide的病人，當開始服用Stalevo時，治療必須先暫停一個晚上，隔天早上再開始服用Stalevo。此治療開始的Stalevo劑量必須能提供相等或稍微高一點（5-10%）的levodopa劑量。

未使用entacapone治療的病人轉成Stalevo：
就如使用levodopa/carbidopa一樣，非選擇性的單胺氧化酶（monoamine oxidase，MAO）抑制劑禁止與Stalevo併用。這類抑制劑必須至少停用二週後，才可開始使用Stalevo治療。然而，Stalevo可與製造廠商所建議劑量之B型選擇性的MAO抑制劑（如selegiline HCl）併用。
某些巴金森氏症患者，經使用標準釋放劑型levodopa/DDC抑制劑治療仍無法穩定的藥效終期運動波動的巴金森氏症患者，是可以選擇與原本服用的左多巴藥量相當的Stalevo錠劑。然而，病人若是異動症（dyskinesias）或每日levodopa劑量超過800毫克時，則不建議直接將levodopa/DDC抑制劑換成Stalevo。對於這類的病人，在轉成Stalevo前，建議應先加入單方的entacapone治療，並視需要調降levodopa劑量。
由於Entacapone可加強levodopa的效果，因此，開始使用Stalevo治療後，前幾天到前幾週內，需要降低10至30%的levodopa劑量。特別是具有異動症的病人，可視病人臨床狀況，採延長給藥間隔及/或減少每次levodopa藥量，以降低每日的levodopa劑量。

治療期間劑量之調整
當需要較多的levodopa時，可考慮增加給藥的次數及/或使用別種含量的Stalevo，但須於建議劑量範圍。
若需較少的levodopa，則每天Stalevo的總劑量須調整降低，可採延長給藥時間以減少給藥次數，或改採較低含量的Stalevo。
如果Stalevo與其他的levodopa藥品併用，須遵循所建議的最高劑量。

停止Stalevo之治療
如果病人停止使用Stalevo（levodopa/carbidopa/entacapone）治療，而改用levodopa/DDC抑制劑治療，但此時沒有合併使用entacapone，則需要調整增加其他抗巴金森氏症藥品的劑量，特別是levodopa，它必需達到足夠的濃度以控制巴金森氏症的症狀（請參考“**使用上特別警語及注意事項**”中橫紋肌溶解（rhabdomyolysis）之說明）。

兒童及青少年
針對18歲以下兒童，目前尚未建立與Stalevo安全性和療效有關的資料，因此不建議使用Stalevo。

老年人
Stalevo在老年人無須調整劑量。

肝功能受損
輕至中度肝功能受損患者使用Stalevo需小心，需降低劑量（請參考“**藥物動力學**”之說明）。

腎功能不足
腎功能不足並不影響entacapone的藥物動力學，至於levodopa及carbidopa，則沒有針對腎功能不足患者之藥物動力學研究報告。因此，使用於嚴重腎功能受損患者（包括接受透析治療者）需小心（請參考“**藥物動力學**”之說明）。

給藥方式
口服本錠劑與食物或不與食物併服都可以（請參考“**藥物動力學**”之說明）。一錠藥片含有單次治療劑量，必須整錠吞服。

禁忌
已知對本藥的活性成分或任何賦形劑過敏者。
嚴重肝功能受損。
隅角狹窄型青光眼（narrow-angle glaucoma）。
嗜鉻細胞瘤（pheochromocytoma）。
併用非選擇性單胺氧化酶（MAO-A及MAO-B）抑制劑（如phenelzine，tranylcypromine）。
併用選擇性MAO-A抑制劑及選擇性MAO-B抑制劑（請參考“**交互作用**”中其他抗巴金森氏症藥品的說明）。這類抑制劑必須至少停用二週後，才可開始使用Stalevo治療。
曾有抗精神藥物惡性症候群（neuroleptic malignant syndrome，NMS）及/或非外傷性的橫紋肌溶解（non-traumatic rhabdomyolysis）病史者。

使用上特殊的警語及注意事項
Stalevo不建議使用於藥品引起的錐體外反應（extrapyramidal reactions）。
有缺血性心臟病，嚴重心血管或肺臟疾病，支氣管氣喘，腎臟、肝臟或內分泌疾病，及有消化性潰瘍或痙攣病史的病人，給予Stalevo治療需小心。
對於有心肌梗塞病史的患者，其仍殘餘有心房、心結或心室之節律不整，在開始劑量調整期間，必須特別小心監測心臟功能。
所有以Stalevo治療的病人，必須小心監測是否發生精神的改變（如幻覺及精神病）、憂鬱且有自殺傾向、及嚴重的反社會行為。過去或目前有精神疾病的患者，必須小心治療。
併用有多巴胺受體（dopamine receptor）阻斷性質的精神疾病治療藥，特別是D₂受體拮抗劑時，給予Stalevo治療須小心，須觀察是否失去抗巴金森氏症的藥效或巴金森症狀是否惡化。
慢性廣角性青光眼患者，使用Stalevo需小心，要監測眼

衛署藥輸字第024173號
衛署藥輸字第024171號
衛署藥輸字第024172號

Lotus

內壓的改變，確保病人的眼內壓控制良好。
Stalevo會引起姿勢性低血壓（orthostatic hypotension），因此，若病人同時服用其他會引起姿勢性低血壓藥品，Stalevo需小心使用。
Entacapone與levodopa合併使用時，與巴金森氏症病人發生嗜睡及突然睡著有關，因此，在開車或是操作機械時要特別小心（請參考“**對開車及操作機械能力之影響**”的說明）。
臨床研究顯示，entacapone併用多巴胺擬致劑（如bromocriptine），selegiline或amantadine相較於安慰劑併用上述藥物，病人產生多巴胺神經性的副作用（如異動症）之機會較多。先前未使用entacapone治療的病人，開始使用Stalevo時，須調整其他抗巴金森氏症藥品的劑量。
因嚴重的異動症或抗精神病藥物惡性症候群（Neuroleptic Malignant Syndrome，NMS）而引起之繼發性橫紋肌溶解罕見於巴金森氏症病人身上。曾有以entacapone治療發生橫紋肌溶解的獨立個案報告。NMS，包括橫紋肌溶解及高熱（hyperthermia），主要特徵有運動方面的症狀（僵硬、肌陣攣、震顫）、精神狀態的改變（如情緒激昂、精神混亂、昏迷）、高熱、自主神經失調（心悸、血壓不穩）及血清肌氨酸磷酸激酶（creatine phosphokinase）上升。在個別的案例中，只有部份症狀及/或結果是明顯的。早期診斷出NMS可適時的予以適當處理。突然地停用抗巴金森氏症藥物曾經引發了類似NMS之症狀，包括有肌肉僵硬、體溫上升、精神改變及血清肌氨酸磷酸酶值（creatine phosphokinase）增加。曾有NMS的獨立個案報告，尤其是發生在突然減量或停用entacapone後。
在必須停用Stalevo或其他多巴胺藥物治療時，須慢慢進行停藥。即使是緩慢停用Stalevo，若產生病徵及/或症狀時，仍可能需要增加levodopa的劑量。
當病人用藥從Stalevo換成levodopa/DDC抑制劑（沒有entacapone）時，處方者要小心。當考慮將Stalevo換成levodopa/DDC抑制劑（沒有entacapone）時，需慢慢進行，且需要增加levodopa劑量。
如果病人需要全身麻醉，只要病人被允許可以口服液體及藥品，就可以繼續Stalevo的治療。在暫時停止治療之後，只要病人能夠口服藥品時，就能再開始Stalevo治療，使用的每日劑量和以前相同。
長期使用Stalevo的治療期間，建議需定期評估肝臟、造血（haematopoietic）、心血管及腎功能。
對於發生腹瀉的病人，建議作體重的追蹤，以免造成體重過度減輕。若病人懷疑腹瀉與服用Stalevo有關，且症狀持續時間較長或遲未改善，則可能為罹患結腸炎的徵象；發生此情形時，病人須停用藥物，並考慮接受適當的治療與檢查。
對於在短時間內發生進行性厭食、虛弱無力和體重減輕的病人，應考慮進行一般性的醫學評估包括肝功能檢查。
部分服用levodopa/carbidopa的患者發現成癮的徵象，並導致藥物渴求造成服用超過原本使用於控制病情的劑量，稱為多巴胺失調症候群(dopamine dysregulation syndrome，DDS)。採取治療前應告知患者及照護者可能發生多巴胺失調症候群的潛在風險（請參考“副作用”之說明）。
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/或其他含levodopa之多巴胺治療藥物(包括Stalevo)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。
在使用試紙檢測尿液酮體時，levodopa/carbidopa可能會造成偽陽性反應，即使煮沸尿液檢體也無法改變此反應。葡萄糖氧化酶試驗則可能在尿液葡萄糖項目中呈現偽陰性反應。
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，不可使用Stalevo。

交互作用
其他抗巴金森氏症藥品
迄今，並未發生任何交互作用阻止標準抗巴金森氏症藥品與Stalevo併用。高劑量entacapone會影響carbidopa的吸收，然而，建議劑量下的entacapone（entacapone 200毫克，每天最多可用到10次）與carbidopa並未觀察到有交互作用。於使用levodopa/DDC抑制劑治療的巴金森氏症病人進行多次劑量的研究，未見到entacapone及selegiline有交互作用。當併用Stalevo時，selegiline每日的劑量不可超過10毫克。
因為Stalevo含有entacapone，絕不可再Comtan（entacapone）。當下列的活性成份與levodopa治療併用時，須小心。

抗高血壓藥品
當已接受抗高血壓藥治療的病人開始使用levodopa時，會發生姿勢性低血壓的症狀，需要調整抗高血壓藥的劑量。

抗憂鬱劑
併用三環抗憂鬱劑（tricyclic antidepressants）與levodopa/carbidopa時，只有罕見反應報告，包括高血壓及異動症（運動困難）。Entacapone與imipramine及entacapone與moclobemide間的交互作用，於健康自願者的單一劑量研究中，未觀察到有藥物藥效學（pharmacodynamic）的交互作用。許多的巴金森氏症病人會併用levodopa、carbidopa及entacapone與其他藥品，包括MAO-A抑制劑、三環抗憂鬱劑、正腎上腺素再攝取抑制劑（noradrenaline reuptake inhibitors）（如desipramine，maprotiline及venlafaxine），及需經COMT代謝的藥品（如catechol結構的化合物：rimiterole，isoprenaline，adrenaline，noradrenaline，dopamine，dobutamine，alpha-methyldopa，apomorphine及paroxetine），沒有見到任何藥物藥效學的交互作用。然而，當這些藥品與Stalevo併用時仍須小心（請參考“**禁忌**”及“**使用上特殊的警語與注意事項**”之說明）。

其他活性成份
多巴胺受體拮抗劑（如一些精神病治療藥品及止吐劑）、phenytoin及papaverine會降低levodopa的療效，患者併服這些藥品與Stalevo時，必須小心觀察是否喪失療效。
由於活體外entacapone對cytochrome P450 2C9的親合力（請參考“**藥物動力學**”之說明），Stalevo很可能干擾須靠此酵素代謝的活性成份，如S-warfarin。然而，於健康自願者的交互作用研究中，entacapone並未改變S-warfarin之血漿濃度，而R-warfarin的AUC平均增加18%（Cl₉₀ 11-26%），INR值平均增加13 % [Cl₉₀ 6-19 %]。因此，當正接受warfarin患者需Stalevo治療時，建議需控制INR值。

其他形式的交互作用
因為levodopa會與某些胺基酸競爭，於某些高蛋白飲食的病人，Stalevo的吸收可能受破壞。
Levodopa及entacapone於胃腸道可能與鐵形成螯合物，因此，服用Stalevo及鐵劑需隔開至少2至3小時（請參考“**副作用**”之說明）。
正在服用維他命藥品（包括含pyridoxine hydrochloride（Vitamin B₆））的巴金森氏症病人，可以使用Stalevo。

活體外資料
Entacapone會與human albumin binding site II結合，該位置也與許多其他的藥物結合，包括diazepam及ibuprofen。根據活體外的研究，這些藥物在治療濃度下，預期不會發生明顯的置換。因此，迄今沒有此種交互作用的使用說明。

懷孕及哺乳
懷孕
沒有懷孕婦女使用levodopa/carbidopa/entacapone複方的足夠資料，個別成份之動物研究顯示有生殖系統毒性（請參考“**臨床前安全性資料**”之說明），對人類的可能危險性未知。因此，懷孕期間絕不可使用Stalevo。

哺乳
Levodopa會分泌至人類的乳汁中，有證據顯示levodopa治療期間泌乳會受抑制。Carbidopa及entacapone會分泌至動物的乳汁中，但不知是否會分泌至人類的乳汁。Levodopa、carbidopa或entacapone對嬰兒的安全性未知，因此，Stalevo治療期間，婦女絕不可哺乳。
生育能力
在單獨使用entacapone、carbidopa或levodopa的前臨床試驗中，並未發現有關生育能力的不良反應。至今尚未針對併用entacapone、levodopa及carbidopa進行有關生育能力的動物試驗。
對開車及操作機械能力之影響
Stalevo會影響開車及操作機械的能力。

使用Stalevo治療的病人，若出現嗜睡及/或突發性睡著，需被告知不可開車或從事需要警覺性的活動，直到確定不會再發生這些情況。因為警覺性受損情況下從事這些

**ORION
PHARMA**

PROOF COLOURS:
 Black
 PMS 485
Pharmacode: 1010
Size : 177 x 600 mm
Font : Curve

活動，會使他們自己或別人遭受嚴重傷害或死亡的危險性（請參考“**使用上特殊的警語及注意事項**”之說明）。Levodopa、carbidopa及entacapone同時使用會引起暈眩及姿勢性低血壓的症狀。因此，開車或操作機械時須小心。

副作用

安全性資料概況

Stalevo最常通報之不良反應為異動症(dyskinesias)，約發生於19%的病患；胃腸道症狀，包括噁心及腹瀉在內，分別約發生於15%及12%之病患；肌肉、肌肉骨骼及結締組織疼痛，約發生於12%的病患；以及無害的紅棕色尿液(色素尿)，約發生於10%的病患。在Stalevo或entacapone併用levodopa/DDC抑制劑的臨床試驗中，曾經發生胃腸道出血(不常見)及水管性水腫(罕見)的嚴重事件。儘管臨床試驗中尚未出現主要伴隨膽汁鬱積症狀的嚴重肝炎、橫紋肌溶解症以及抗精神病藥物惡性症候群等相關病例，然而使用Stalevo仍可能發生上述不良反應。

不良反應列表

以下表一列舉之不良反應來自於11項雙盲臨床試驗共3230名病患(1810名接受Stalevo或entacapone併用levodopa/DDC抑制劑，1420名接受安慰劑併用levodopa/DDC抑制劑，或者 cabergoline併用levodopa/ DDC抑制劑)之資料，以及自entacapone上市後，與併用levodopa/DDC 抑制劑相關之上市後資料。

下表依發生頻率列出不良反應，發生頻率最高者為首，並依下列順序排列：非常常見(≥1/10)；常見(≥1/100至<1/10)；不常見(≥1/1,000至<1/100)；罕見(≥1/10,000至<1/1,000)；非常罕見(<1/10,000)；未知(由於無法從臨床試驗或流行病學研究中進行有效推估，因此難以就現有資料估計)。

表一 不良反應

血液及淋巴系統異常	
常見：	貧血
不常見：	血小板減少
代謝及營養異常	
常見：	體重減輕*、食慾降低*
精神異常	
常見：	憂鬱、幻覺、混亂*、異常夢境*、焦慮、失眠
不常見：	精神病、躁動*
未知：	自殺性行為、多巴胺失調症候群
神經系統異常	
非常常見：	異動症*
常見：	巴金森氏症惡化(例如：動作遲緩)*、顫抖、開關現象(on and off phenomenon)、肌張力不足、心智障礙(例如：記憶障礙、失智)、困倦、暈眩*、頭痛
未知：	抗精神病藥物惡性症候群*
眼部異常	
常見：	視覺模糊
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)**、心律不整
不常見：	心肌梗塞**
血管異常：	
常見：	姿勢性低血壓、高血壓
不常見：	胃腸道出血
呼吸、胸腔及縱隔腔異常	
常見：	呼吸困難
胃腸道異常	
非常常見：	腹瀉*、噁心*
常見：	便秘*、嘔吐*、消化不良、腹痛及不適*、口乾*
不常見：	結腸炎*、吞嚥困難
肝膽異常	
不常見：	肝功能檢查異常*
未知：	主要伴隨膽汁鬱積之肝炎(請參考“使用上特別警語及注意事項”)*)
皮膚及皮下組織異常	
常見：	皮疹*、多汗症
不常見：	除了尿液之外的變色症狀(例如皮膚、指甲、頭髮、汗液)*
罕見：	血管性水腫
未知：	蕁麻疹*
肌肉骨骼及結締組織異常	
非常常見：	肌肉、肌肉骨骼及結締組織疼痛*
常見：	肌肉痙攣、關節痛
未知：	橫紋肌溶解*
腎臟與尿道異常	
非常常見：	色素尿*
常見：	尿道感染
不常見：	尿滯留
一般異常及注射部位症狀	
常見：	胸痛、周邊水腫、跌倒、步伐異常、衰弱、疲倦
不常見：	身體不適

*主要因entacapone所引起，或者當使用entacapone時，比起只使用levodopa/DDC抑制劑時更常發生(臨床試驗資料顯示發生頻率相差至少1%)的不良反應，請參考「特定不良反應之敘述」一段。

**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)的病患。

特定不良反應之敘述

在上述表一中，以星號表示主要因entacapone所引起，或者當使用entacapone時，比起只使用levodopa/DDC抑制劑時更常發生的不良反應。其中某些不良反應與多巴胺活性增加有關(例如：異動症、噁心及嘔吐)，且最常發生於治療初期。減少levodopa劑量可降低這些多巴胺反應之嚴重程度與發生頻率。少數已知由活性成分entacapone所直接引起之不良反應包括腹瀉、尿液變成紅棕色等。在某些病例中，entacapone也可能造成其他變色症狀，例如皮膚、指甲、頭髮及汗液等。其他於表一中標示星號的不良反應，表示相較於僅使用levodopa/DDCI，在entacapone臨床試驗中表現出較高之發生率(發生率相差至少1%)，或者是在entacapone上市後才取得個案安全性通報。

接受levodopa/carbidopa治療後，曾有罕見案例發生痙攣的現象；然而此現象與levodopa/carbidopa治療的因果關係尚未確立。

部分服用levodopa/carbidopa的患者發現成癮的徵象，稱為多巴胺失調症候群(dopamine dysregulation syndrome，DDS)。患者出現對多巴胺藥物過度渴求，造成服用超過原本使用於控制運動行為障礙的劑量，可能導致嚴重的異動症（請見“警語及注意事項”）。

以dopamine agonists及/或其他含levodopa之多巴胺治療藥物(包括Stalevo)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“警語及注意事項”）。Entacapone與levodopa合併使用，與日間過度困倦及猝睡等零星案例有關。

過量

上市後的藥品資訊包括藥物過量獨立個案報告。該個案的每日最高服藥劑量分別為levodopa至少10,000毫克與entacapone至少40,000毫克。此類藥物過量所引發之急性症狀與徵候包括情緒激昂、精神混亂、昏厥、心跳徐緩、心室性心跳過速、週期性呼吸快慢異常(Cheyne-Stokes respiration)、出現皮膚、舌頭與眼結膜變色，以及色素尿。

Stalevo急性過量與levodopa急性過量的處理方法一樣。病人需要住院，且給予一般性的支持療法，同時要立刻洗胃且給予多劑的活性碳，此法可經由減少胃腸道之吸收/再吸收來加速藥品清除，特別是entacapone。必須小心監測呼吸、循環及腎臟系統，並給予適當的支持療法。必須開始ECG監測，並小心監測病人可能發生之心律不整，如果情況需要，就必須給予適當的抗心律不整治療。除了Stalevo外，必須考慮病人服用其他活性成分的可能性。使用透析法對治療過量的好處未知。

藥物藥效學

根據最近的了解，巴金森氏症的症狀與中樞神經系統紋狀體（corpus striatum）的dopamine(多巴胺)不足有關。由於多巴胺不能通過血腦屏障（blood-brain barrier），因為左多巴(levodopa)為多巴胺的先驅藥物，可以在通過血腦屏障之後使該疾病的症狀緩解。然而大部分的左多巴在周邊神經中就會被代謝，如果沒有同時服用代謝酶抑制劑，則口服的劑量中只有一小部分能到達中樞神經系統。

Carbidopa及benserazide是周邊神經的DDC抑制劑，其可減少周邊的左多巴代謝成多巴胺，使可供腦利用的左多巴量增加。當併用DDC抑制劑就可使左多巴之代謝(脫羧基反應)減少，因而可以給予較低劑量的左多巴，而不良

事件(如噁心)的發生率也會降低。

然而，藉由DDC抑制劑來抑制脫羧基酶（decarboxylase）以後，COMT就變成周邊主要的代謝途徑，可催化左多巴轉成3-O-methyldopa（3- OMD），該代謝物對人體可能具有若干之潛在性傷害作用。Entacapone為可逆性及專一性的COMT抑制劑，主要作用在周邊，是為了與左多巴併用而設計。Entacapone可以減緩血中左多巴的廓清率，使左多巴藥物動力學中的濃度曲線下面積（AUC）增加，因此，每一劑量左多巴的臨床反應都被加強且延長。

Stalevo治療效果的證據主要來自於二個第三期、雙盲的研究，該試驗中376位有藥效終期運動波動的巴金森氏症病人，服用levodopa/DDC抑制劑合併entacapone或levodopa/DDC抑制劑合併安慰劑，病人將服用及未服用entacapone後，每天可以正常運動的時間（daily ON time）記在家庭日記本上。在第一個研究中，entacapone使daily ON time從基準值平均增加1小時20分（CI_{95%} 45分鐘、1小時56分鐘），相當於增加daily ON time的比例8.3%。相對地，entacapone組每天運動不能的時間（daily OFF time）降低24%，而安慰劑組為0%。第二個研究中，daily ON time從基準值平均增加了4.5%（CI_{95%} 0.93%、7.97%），相當於daily ON time平均增加35分鐘。相對地，entacapone組之daily OFF time降低18%，而安慰劑組降低5%。因為Stalevo的藥效相當於entacapone 200毫克合併市售標準釋放劑型carbidopa/levodopa藥品（組成含量與Stalevo相同），因此，後者的研究結果可以直接用來描述Stalevo的藥效。

藥物動力學

活性成份的一般特性

吸收/分佈

Levodopa左多巴、carbidopa及entacapone的吸收於個體間（inter-individual）及個體內（intra-individual）存在很大的差異。左多巴與entacapone都可以被快速的吸收與排泄。相較於左多巴，carbidopa的吸收與排泄略為緩慢。當個別給予200毫克口服劑量時（不含另外二個活性成份），左多巴的生體可用率為15-33%，carbidopa為40-70%，而entacapone為35%。富含中性胺基酸的食物會延緩或降低左多巴的吸收。但食物並不會明顯影響entacapone的吸收。左多巴（Vd 0.36 - 1.6 公升/公斤）與entacapone（Vdss 0.27 公升/公斤）的分佈體積都不大；至於carbidopa則仍沒有相關資料。

左多巴只有小程度（約10-30%）的與血漿蛋白結合，carbidopa的結合約36%，而entacapone的結合率很高（約98%），主要為血清白蛋白（albumin）。於治療濃度下，entacapone不會置換其他大程度結合的活性成份（如warfarin、salicylic acid、phenylbutazone或diazepam，而這些藥品於治療濃度或更高濃度下，entacapone也不會被明顯的置換出來。

代謝與排泄

左多巴被廣泛的代謝成各種代謝物，由dopa decarboxylase（DDC）進行之decarboxylation及catechol-O-methyltransferase（COMT）之O-methylation為最重要的代謝途徑。

Carbidopa代謝成二種主要的代謝物，其以glucuronides及unconjugated化合物排出於尿中，原型carbidopa佔排出於尿中所有量的30%。

Entacapone經尿液（10 to 20%）及膽汁/糞便（80 to 90%）排出前幾乎完全代謝。主要的代謝途徑為entacapone本身及其活性代謝物的glucuronidation。Entacapone之活性代謝物是順式同分異構物（cis-isomer），約佔全部血漿中藥量5%。

左多巴總廓清率的範圍為0.55 - 1.38公升/公斤/小時，而entacapone為0.70公升/公斤/小時。而排除半衰期（t_{1/2}）分別為：左多巴為0.6 - 1.3小時，carbidopa為2-3小時，entacapone為0.4- 0.7小時。

由於左多巴及entacapone的清除半衰期都很短，所以多次給藥後並不會造成藥品蓄積。

經由人類肝臟微粒體所作的活體外研究資料顯示entacapone會抑制cytochrome P450 2C9（IC50 ~ 4 μM），但對其他的異酵素（CYP1A2、CYP2A6、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A 及CYP2C19）則只有些微的抑制或沒有影響（請參考“交互作用”之說明）。

病人特性

老年人

相較於年輕人，給老年人服用左多巴，但沒有給予carbidopa及entacapone時，其吸收較多且排除較慢。然而，當與carbidopa併用時，左多巴的吸收在老年人及年輕病患都一樣，而老年人因DDC活性被抑制，且因老化導致廓清率也降低，左多巴之AUC仍然高出1.5倍。Carbidopa或entacapone於較年輕組（45–64歲）及年長組（65–75歲）間的AUC沒有明顯的差異。

性別

左多巴的生體可用率在女性明顯高於男性。在Stalevo的藥物動力學研究中，女性的左多巴生體可用率高於男性，這可能主要是因為體重不同所致。不過，carbidopa及entacapone就沒有性別的差異。

肝功能受損病人

於輕至中度肝功能受損病人（Child-Pugh Class A及B），因entacapone代謝減緩，導致entacapone於吸收期及清除期的血漿濃度上升（請參考“用法用量”、“禁忌”之說明）。沒有針對肝功能受損病人服用carbidopa及左多巴之藥物動力學研究報告，然而，建議對輕至中度肝功能受損病人，給予Stalevo時須小心。

腎功能受損病人

腎功能受損並不影響entacapone的藥物動力學，沒有針對腎功能受損病人服用左多巴及carbidopa之藥物動力學研究報告。然而，對於正接受透析的病人，需考慮延長Stalevo給藥間隔（請參考“用法用量”之說明）。

臨床前安全性資料

由安全性藥理學、多次投予劑量毒性、遺傳毒性及致癌可能性之傳統研究所得的臨床前安全性資料顯示，左多巴、carbidopa及entacapone個別或合併使用對人體無特別的危險性。於entacapone之多次投予劑量的毒性研究中，觀察到有貧血發生，很可能是由於與鐵產生螯合（chelating）。至於entacapone的生殖系統毒性，給予兔子治療濃度範圍內的藥品，發現胎兒體重減輕，骨頭發育稍為延遲。無論左多巴或carbidopa與左多巴併用都曾造成兔子內臟及骨骼的畸形之案例。

賦形劑

錠劑核心：Croscarmellose sodium、magnesium stearate、maize starch、mannitol及 povidone K30。

膜衣

：Glycerol 85 %、hypromellose、magnesium stearate、polyorbate 80、red iron oxide (E172)、sucrose、titanium dioxide（E 171）、yellow iron oxide（E 172）。

配伍禁忌

沒有相關資料。

貯存

詳見外盒包裝。

日期超過包裝盒上標示的有效期限後，絕不可再服用Stalevo。

使用及處置指導

注意：Stalevo必須放在小孩拿不到也看不到的地方。

Lotus

製造廠：Orion Corporation

廠 址：Orionintie 1, Fin-02200 Espoo, Finland

一級及二級包裝廠：Orion Corporation

廠 址：Joensuunkatu 7, Salo 24100, Finland

藥 商：美時化學製藥股份有限公司

地 址：台北市信義區松仁路277號17樓

Information issued: 6 May 2019