

Состав и форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

1 таблетка содержит: энтакапон — 200 мг; микрокристаллическая целлюлоза, маннитол, натрия кроскармеллоза, масло растительное гидрогенизированное, гипромеллоза, полисорбат 80, глицерин 85%, сахароза, магния стеарат, железа желтый оксид, железа красный оксид, титана диоксид.

Фармакологическое действие

Противопаркинсонический препарат, ингибитор катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) преимущественно в периферических тканях. Энтакапон, специфически ингибируя фермент КОМТ, подавляет метаболическое разрушение леводопы и ее превращение в 3-О-метилдопу (3-ОМД). Это ведет к повышению биодоступности леводопы и увеличению количества леводопы, проникающей через ГЭБ в головной мозг. Действие энтакапона подтверждается результатами клинических исследований, где было показано, что совместное применение энтакапона с леводопой увеличивает время «включения» на 16% и уменьшает время «выключения» на 24%. Подавление КОМТ в эритроцитах четко зависит от концентрации энтакапона в плазме, что указывает на обратимый характер угнетения КОМТ.

Фармакокинетика

Всасывание. Абсорбция энтакапона характеризуется значительной вариабельностью. Стах в плазме достигается примерно через 1 ч после приема Комтана в форме таблетки, содержащей 200 мг энтакапона. После приема внутрь биодоступность энтакапона составляет около 35% из-за значительного метаболизма при «первом прохождении» через печень. Прием пищи не оказывает существенного влияния на абсорбцию энтакапона.

Распределение. Энтакапон быстро распределяется в периферических тканях. V_d при равновесном состоянии составляет 20 л. Энтакапон обладает высокой степенью связывания с белками плазмы, преимущественно с альбуминами. При достижении терапевтического диапазона концентраций несвязанная фракция в плазме человека составляет около 2%. В терапевтическом диапазоне концентраций энтакапон не вытесняет из связи с белками другие лекарственные препараты, характеризующиеся высокой степенью связывания (например, варфарин, салициловую кислоту, фенилбутазон или диазепам). Указанные вещества в терапевтических или более высоких концентрациях, в свою очередь, не вытесняют в сколько-нибудь значительной степени энтакапон из связи с белками плазмы.

Метаболизм. Небольшое количество энтакапона, являющегося (Е)-изомером, превращается в (Z)-изомер. (Е)-изомер составляет 95% от величины AUC энтакапона. Оставшиеся 5%

составляют (Z)-изомер и следовые количества других метаболитов. Энтакапон в значительной степени метаболизируется при «первом прохождении» через печень.

Выведение. Примерно 92% дозы выводится в бета-фазу, $T_{1/2}$ которой короткий и составляет 30 мин. Примерно 80-90% принятой дозы энтакапона выводится с калом (хотя в клинических исследованиях, проведенных у людей, эти данные еще не нашли полного подтверждения). Около 10-20% препарата выводится с мочой, причем преимущественно (95%) в виде конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Неизмененный энтакапон обнаруживается в моче лишь в следовых количествах. Среди обнаруженных в моче метаболитов только 1% представлен соединениями, образовавшимися в результате реакций окисления. Общий клиренс энтакапона составляет около 800 мл/мин.

Фармакокинетика в особых клинических случаях. Фармакокинетические показатели энтакапона у взрослых лиц молодого и пожилого возраста одинаковы. У больных со слабо и умеренно выраженной печеночной недостаточностью метаболизм энтакапона замедляется, что приводит к повышению его концентраций в плазме как в фазе абсорбции, так и в фазе выведения.

Нарушение функции почек не влияет на фармакокинетику энтакапона. Тем не менее, при лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, следует принимать во внимание необходимость удлинения интервалов между приемами препарата.

Показания

В качестве дополнения к терапии препаратами леводопы/бенсеразида или леводопы/карбидопы для лечения пациентов с болезнью Паркинсона и моторными флюктуациями конца дозы в тех случаях, когда применение вышеуказанных комбинированных препаратов не приводит к стабилизации состояния.

Режим дозирования

1 таблетку Комтана, содержащую 200 мг энтакапона, принимают внутрь одновременно с приемом каждой дозы препарата, состоящего из леводопы и ингибитора допа-декарбоксилазы (карбидопа или бенсеразид). Препарат принимают как с пищей, так и натощак.

Энтакапон усиливает действие леводопы. В связи с этим, чтобы уменьшить допаминергические побочные действия леводопы (в т.ч. дискинезии, тошноту, рвоту и галлюцинации) в первые дни и недели после начала терапии энтакапоном нередко возникает необходимость коррекции режима дозирования леводопы. Суточную дозу леводопы снижают примерно на 10-30%, как за счет увеличения интервалов между приемами, так и/или путем уменьшения разовой дозы, учитывая клиническое состояние больного.

В случае прекращения лечения энтакапоном, для достижения адекватного контроля симптомов паркинсонизма необходимо скорректировать режим дозирования других противопаркинсонических препаратов, особенно леводопы. Под влиянием энтакапона биодоступность леводопы из стандартных препаратов леводопы/ бенсеразида

увеличивается в несколько большей степени (на 5-10%), чем из препаратов леводопы/карбидопы. В связи с этим в начале лечения энтакапоном больным, принимающим препараты леводопы/бенсеразида, может потребоваться более существенное снижение дозы леводопы.

При почечной недостаточности фармакокинетика энтакапона не изменяется, следовательно, нет необходимости изменять режим дозирования. У пациентов, находящихся на гемодиализе, следует принимать во внимание необходимость удлинения интервалов между приемами препарата. Для пациентов пожилого возраста коррекция режима дозирования не требуется.

Побочное действие

В двойных «слепых» плацебо-контролируемых исследованиях III фазы отмечались следующие нежелательные явления: очень часто - дискинезия, тошнота, изменение цвета мочи; часто - усиление явлений паркинсонизма, головокружение, бессонница, сухость во рту, усталость, галлюцинации, дистония, повышенное потоотделение, гиперкинезия, головная боль, судороги икрожных мышц, дезориентация, ночные кошмары, падения, ортостатическая гипотензия, выраженное головокружение и тремор.

Отмечались нарушения со стороны пищеварительной системы, в т.ч. тошнота, рвота, боли в животе, запор или диарея. Под влиянием энтакапона моча может приобретать красновато-коричневый цвет; это явление безвредно. Большинство нежелательных явлений, вызываемых энтакапоном, связаны с усилением допаминергической активности и обычно наблюдаются в начале лечения препаратом. При снижении доз леводопы уменьшается степень выраженности и частота возникновения этих явлений.

Вызываемые энтакапоном нежелательные явления обычно слабо или умеренно выражены. Причиной прекращения лечения энтакапоном обычно были нежелательные явления со стороны пищеварительной системы (например, диарея, 2.5%) и допаминергические симптомы (например, дискинезия, 1.7%). При применении энтакапона, в сравнении с применением плацебо, намного чаще отмечались такие явления как дискинезия (27%), тошнота (11%), диарея (8%), боли в животе (7%) и сухость во рту (4.2%). Некоторые из нежелательных явлений, такие как дискинезия, тошнота и боли в животе, могут наблюдаться чаще при использовании более высоких доз энтакапона (1.4-2.0 г в сутки), чем при использовании меньших доз.

Имеются сообщения о незначительном снижении уровня гемоглобина, гематокрита и эритроцитов во время лечения энтакапоном. В основе этого может лежать механизм уменьшения абсорбции железа из ЖКТ. В ходе продолжительного (6 месяцев) лечения энтакапоном клинически значимое снижение уровня гемоглобина было отмечено у 1.5% больных.

Имеются редкие сообщения о клинически значимом повышении уровня печеночных ферментов.

Противопоказания

Нарушения функции печени; феохромоцитомы (из-за риска развития гипертонического криза); одновременный прием с энтакапоном неселективных ингибиторов МАО типа А и МАО типа В (например, фенелзина, транилципромина). Кроме того, противопоказано одновременное применение энтакапона и сочетания селективного ингибитора МАО типа А с селективным ингибитором МАО типа В. Возможно одновременное применение энтакапона с селегилином (селективным ингибитором МАО типа В), но при этом суточная доза селегилина не должна превышать 10 мг; указания в анамнезе на злокачественный нейролептический синдром и/или рабдомиолиз, не связанный с травмой; беременность; лактация (грудное вскармливание); детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с отсутствием данных клинических исследований для этой возрастной группы); повышенная чувствительность к энтакапону или другим компонентам препарата.

Беременность и лактация

Поскольку опыта применения энтакапона у беременных женщин не имеется, назначать Комтан при беременности не следует. Данные по безопасности применения Комтана у младенцев неизвестны. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Особые указания

У пациентов с болезнью Паркинсона в редких случаях отмечен рабдомиолиз вследствие тяжелой дискинезии или злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС). Каких-либо сообщений о подобных явлениях в случае применения энтакапона не поступало. ЗНС, включая рабдомиолиз и гипертермию, характеризуется двигательными проявлениями (ригидность, миоклонус, тремор), изменениями психики и сознания (возбуждение, дезориентация, кома), нарушениями функции вегетативной нервной системы (тахикардия, неустойчивое АД) и повышением уровня креатининфосфокиназы (КФК) в сыворотке крови. В отдельных случаях могут иметь место лишь некоторые из перечисленных симптомов. В контролируемых исследованиях, где внезапно отменяли энтакапон, не было отмечено случаев ЗНС или рабдомиолиза. Тем не менее, поскольку редкие случаи ЗНС у пациентов с болезнью Паркинсона отмечались при внезапной отмене других допаминергических препаратов, врачам следует соблюдать осторожность и при отмене энтакапона. Если необходима отмена энтакапона, ее следует проводить медленно. Если, несмотря на медленную отмену, симптомы все же возникают, может потребоваться увеличение дозы леводопы.

Энтакапон, благодаря своему механизму действия, может изменять метаболизм и усиливать действие лекарственных препаратов, содержащих катехоловую группу. Поэтому энтакапон следует с осторожностью применять у пациентов, которым проводится лечение препаратами, метаболизирующимися при участии КОМТ, например, такими как римитерол, изопреналин, адреналин, норадреналин, допамин, добутамин, альфа-метилдопа и апоморфин.

Энтакапон всегда применяется как дополнительное средство к лечению леводопой.

Следовательно, предостережения, имеющие отношение к терапии леводопой, нужно учитывать и при лечении энтакапоном. Под влиянием энтакапона биодоступность леводопы из стандартных препаратов леводопы/ бенсеразида увеличивается на 5-10% больше, чем из препаратов леводопы/ карбидопы. В связи с этим при добавлении энтакапона к лечению препаратами леводопы/ бенсеразида чаще могут встречаться нежелательные допаминергические побочные эффекты.

Для уменьшения обусловленных леводопой допаминергических побочных эффектов часто требуется коррекция дозы леводопы в первые дни или недели после начала лечения энтакапоном, с учетом клинического состояния больного. Энтакапон может усилить вызванную леводопой ортостатическую гипотензию. Требуется осторожность при назначении энтакапона больным, принимающим другие лекарственные препараты, которые могут вызвать ортостатическую гипотензию. В клинических исследованиях было отмечено, что нежелательные допаминергические эффекты, например, дискинезия, встречались чаще у пациентов, получавших энтакапон и агонисты допамина (такие как бромокриптин), селегилин или амантадин, по сравнению с пациентами, получавшими одновременно с энтакапоном плацебо. В начале лечения энтакапоном может потребоваться коррекция доз других противопаркинсонических препаратов.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами.

Применяемые вместе Комтан и леводопа могут вызывать головокружение и ортостатические реакции. Поэтому следует соблюдать осторожность при вождении автомобиля или работе с механизмами.

Передозировка

О случаях передозировки энтакапона не сообщалось. Наибольшая доза энтакапона, которая назначалась до сих пор человеку, составляет 2.4 г/сут.

Лечение: при острой передозировке проводят симптоматическую терапию.

Лекарственное взаимодействие

При соблюдении рекомендованного режима дозирования взаимодействий энтакапона с карбидопой не отмечено.

Фармакокинетическое взаимодействие с бенсеразидом не изучалось. В исследованиях, проведенных у здоровых добровольцев, не было выявлено взаимодействия между энтакапоном и имипрамином и между энтакапоном и моклобемидом при их разовом назначении. В исследованиях, проведенных у больных паркинсонизмом, не было выявлено взаимодействия между энтакапоном и селегилином при их повторных назначениях. Однако опыт клинического использования энтакапона с некоторыми препаратами, в т.ч. ингибиторами МАО типа А, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами обратного захвата норадреналина (такими как дезипрамин, мапротилин и венлафаксин) и препаратами катехоловой структуры, метаболизируемыми КОМТ, все еще ограничен.

Одновременное применение энтакапона с вышеперечисленными препаратами не рекомендуется. В ЖКТ энтакапон может образовывать хелатные комплексы с железом.

Промежуток времени между приемом энтакапона и препаратов железа должен составлять не менее 2-3 ч. Энтакапон связывается с альбумином человека на участке II. Этот же участок альбумина является местом связывания некоторых других препаратов, в том числе диазепама и ибупрофена. Клинические исследования по изучению взаимодействия энтакапона с диазепамом и НПВС не проводились. Данные, полученные в исследованиях *in vitro*, не дают оснований предполагать возможность существенного вытеснения препаратов из их связи с альбумином при терапевтических концентрациях.

Условия и сроки хранения

Соблюдения специальных условий хранения не требуется.

Срок годности - 3 года.

Условия отпуска из аптек

Препарат отпускается по рецепту.