

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

25.02.2020 № 535

Ресстраційне посвідчення

UA/17944/01/01

UA/17944/01/02

UA/17944/01/03

UA/17944/01/04

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СТАЛЕВО
(STALEVO)

Склад:

діючі речовини: леводопа, карбідоба, ентакапон;

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 50 мг леводопи, 12,5 мг карбідопи, 200 мг ентакапону або 100 мг леводопи, 25 мг карбідопи, 200 мг ентакапону, або 150 мг леводопи, 37,5 мг карбідопи, 200 мг ентакапону, або 200 мг леводопи, 50 мг карбідопи, 200 мг ентакапону;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, маніт (Е 421), натрію кроскармелоза, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, цукроза, титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172), заліза оксид червоний (Е 172), полісорбат 80, гліцерин 85 %.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 50/12,5/200 мг: коричнево-червоного, сірувато-червоного кольору, круглі, двоопуклі, без риски, з позначкою «LCE 50» з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 100/25/200 мг: коричнево-червоного, сірувато-червоного кольору, овальні, без риски, з позначкою «LCE 100» з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 150/37,5/200 мг: коричнево-червоного, сірувато-червоного кольору, форми продовгуватого еліпсу, без риски, з позначкою «LCE 150» з одного боку;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200/50/200 мг: темного коричнево-червоного кольору, овальні, без риски, з позначкою «LCE 200» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. ДОФА та його похідні. Код АТХ N04B A03.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Згідно з сучасними уявленнями, симптоми хвороби Паркінсона пов'язані зі зниженням кількості допаміну в смугастому тілі. Допамін не проходить крізь гематоенцефалічний бар'єр. Леводопа, попередник допаміну, проходить через гематоенцефалічний бар'єр та послаблює симптоми хвороби. Якщо леводопу приймати без інгібіторів метаболічних ферментів, вона більшою мірою метаболізується на периферії і лише невелика частина прийнятої дози досягає центральної нервової системи.

Карбідоба та бенсеразид, інгібітори ДДК, зменшують периферичний метаболізм леводопи до допаміну, тому більша кількість леводопи досягає мозку. Коли пригнічення декарбоксілування леводопи знижується при одночасному застосуванні інгібіторів ДДК, можна застосовувати меншу дозу леводопи, що знижує розвиток таких побічних реакцій, як нудота.

У випадку пригнічення декарбоксілази інгібітором ДДК катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) стає основним периферичним метаболічним шляхом, що прискорює перетворення

леводопи у 3-О-метилдопу (3-ОМД), яка є потенційно шкідливим метаболітом леводопи. Ентакапон є зворотним специфічним інгібітором КОМТ, який головним чином діє периферично та який був розроблений для прийому разом з леводопою. Ентакапон уповільнює кліренс леводопи з кровообігу, що призводить до збільшення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у фармакокінетичному профілі леводопи. Отже, клінічна відповідь на кожну дозу леводопи посилюється та стає тривалішою.

Дія препарату підтверджується результатами клінічних досліджень, які ґрунтуються на подвійно сліпому методі.

Фармакокінетика.

Загальні характеристики активних компонентів.

Абсорбція/розподіл. Існують істотні міжгрупові та внутрішньогрупові відмінності всмоктування леводопи, карбідопи та ентакапону. Леводопа та ентакапон швидко всмоктуються та виводяться. Порівняно з леводопою карбідоба всмоктується та виводиться дещо повільніше. Біодоступність леводопи становила 15–33 % у разі прийому окремо від двох інших активних компонентів, біодоступність карбідопи становила 40–70 %, а ентакапону – 35 % після прийому дози 200 мг перорально. Їжа, багата на числені нейтральні амінокислоти, може призводити до затримки та зниження абсорбції леводопи. На всмоктування ентакапону їжа значно не впливає. Об'єм розподілу леводопи (0,36–1,6 л/кг) та ентакапону (0,27 л/кг) незначний, дані про об'єм розподілу карбідопи відсутні.

Леводопа зв'язується з білками плазми лише незначною мірою, приблизно на 10–30 %, а карбідоба – приблизно на 36 %, тоді як ентакапон значно зв'язується з білками плазми (приблизно 98 %), головним чином з альбуміном сироватки крові. У терапевтичних концентраціях ентакапон не заміщує інші ліки, які зв'язуються екстенсивно (наприклад, варфарин, саліцилова кислота, бутадіон або діазепам), і не заміщується значною мірою жодним із цих препаратів у терапевтичних або більш високих концентраціях.

Метаболізм та виведення: леводопа екстенсивно метаболізується з утворенням різних метаболітів, найважливіші шляхи – це декарбоксілювання ДОФА-декарбоксілазою (ДДК) та О-метилування катехол-О-метилтрансферазою (КОМТ).

Карбідоба метаболізується до двох основних метаболітів, які виводяться із сечею у вигляді глюкуронідів та незв'язаних сполук. Незмінена карбідоба становить 30 % загального виведення з сечею.

Ентакапон майже повністю метаболізується перед виведенням із сечею (10–20 %) та жовчю/фекаліями (80–90 %). Основний метаболічний шлях – глюкуронізація ентакапону, а його активний метаболіт – цис-ізомер – становить приблизно 5 % від загальної кількості ентакапону у плазмі крові.

Загальний кліренс леводопи перебуває у межах 0,55–1,38 л/кг/год, а ентакапону – у межах 0,70 л/кг/год. Період напіввиведення ($t_{1/2}$) леводопи становить 0,6–1,3 години, карбідопи – від 2 до 3 годин та ентакапону – від 0,4 до 0,7 години для кожного інгредієнта окремо.

Завдяки короткому періоду напіввиведення при повторному прийомі стабільного накопичення леводопи або ентакапону не відбувається.

Дані досліджень *in vitro* з використанням мікросомних препаратів печінки людини показують, що ентакапон інгібує цитохром P450 2C9 (IC_{50} –4 μ M). Ентакапон незначно або взагалі не інгібує інші типи ізоферментів цитохрому P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A та CYP2C19).

Фармакокінетика в особливих груп пацієнтів.

Пацієнти літнього віку: якщо леводопу приймати без карбідопи та ентакапону, її всмоктування у пацієнтів літнього віку інтенсивніше, а виведення – повільніше, ніж у молодих суб'єктів. Однак при комбінації карбідопи з леводопою всмоктування леводопи у молодих суб'єктів та осіб літнього віку є подібним, хоча AUC у суб'єктів літнього віку у 1,5 раза вища завдяки зниженій активності інгібітора ДДК та більш низькому кліренсу, на що впливає вік. Не існує значної різниці між AUC леводопи, карбідопи або ентакапону у молодших пацієнтів (45–60 років) та суб'єктів літнього віку (60–75 років).

137

Стать: біодоступність леводопи значно вища у жінок, ніж у чоловіків, через різницю у масі тіла. На біодоступність карбідопи та ентакапону стать не впливає.

Порушення функції печінки: метаболізм ентакапону повільніший у пацієнтів з порушенням функцій печінки легкого та середнього ступенів тяжкості (Чайлд – П'ю, клас А та Б), що призводить до підвищених концентрацій ентакапону у плазмі крові у фазах всмоктування та виведення. Не повідомлялося про особливі дослідження фармакокінетики карбідопи та леводопи у пацієнтів з печінковою недостатністю, але попереджається, що пацієнтам з непрохідністю жовчних шляхів або тяжкою печінковою патологією слід приймати Сталево з обережністю.

Порушення функції нирок: порушення функції нирок не впливає на фармакокінетику ентакапону. Не повідомлялося про спеціальні дослідження фармакокінетики леводопи та карбідопи у пацієнтів з порушенням функції нирок. Однак для пацієнтів, які знаходяться на діалізі, можуть бути потрібні довші інтервали дозування препарату Сталево.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Паркінсона. Рухові порушення (нестійкість), спричинені неефективністю дозування, при лікуванні леводопою/інгібіторами допа-декарбоксілази.

Противопоказання.

Підвищена чутливість до леводопи, карбідопи, ентакапону або до будь-якого іншого компонента препарату.

Тяжка печінкова недостатність.

Вузькокутова глаукома.

Феохромоцитома.

Супутній прийом препарату Сталево разом з неселективними інгібіторами моноаміноксидази (МАО-А та МАО-В) (наприклад з фенелзином, транілципроміном).

Супутній прийом селективних інгібіторів МАО-А та МАО-В з препаратом Сталево.

Злоякісний нейролептичний синдром (ЗНС) та/або нетравматичний рабдоміоліз в анамнезі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інші протипаркінсонічні препарати

Інформації про взаємодію інших протипаркінсонічних препаратів та лікарського засобу Сталево немає. Високі дози ентакапону можуть вплинути на всмоктування карбідопи. Однак при рекомендованому дозуванні взаємодії з карбідопою не спостерігалось (200 мг ентакапону до 10 разів на добу). Взаємодії між ентакапоном та селегіліном у пацієнтів із хворобою Паркінсона, які приймали леводопу/інгібітор ДДК, не спостерігалось. При застосуванні препарату Сталево добова доза селегіліну не має перевищувати 10 мг.

Необхідно дотримуватись обережності при одночасному застосуванні препарату Сталево та нижчезазначених лікарських засобів.

Антигіпертензивні препарати: при сумісному застосуванні леводопи з антигіпертензивними препаратами можливий розвиток симптоматичної ортостатичної гіпотензії та може бути потрібне коригування дози антигіпертензивного засобу.

Антидепресанти: рідко при супутньому прийомі трициклічних антидепресантів та леводопи/карбідопи виникали такі побічні реакції, як артеріальна гіпертензія та дискінезія. Не спостерігалось взаємодій між ентакапоном та іміпраміном та між ентакапоном та моклобемідом. При лікуванні сполуками леводопи, карбідопи та ентакапону з трициклічними антидепресантами, інгібіторами зворотного захоплення норадреналіну, такими як дезипрамін, мапротилін та венлафаксин, та лікарськими засобами, що метаболізуються за допомогою КОМТ (наприклад, катехол-структуровані сполуки, пароксетин), фармакодинамічних взаємодій не спостерігалось, але слід бути обережними при їх одночасному застосуванні з препаратом Сталево.

238
Інші препарати: антагоністи допамінових рецепторів (деякі антипсихотичні та протиблювотні препарати), фенітоїн та папаверин можуть послаблювати терапевтичний ефект леводопи, тому необхідно слідкувати, щоб у пацієнтів, які приймають ці препарати разом з препаратом Сталево, не знижувався терапевтичний ефект.

Сталево потенційно може впливати на препарати, метаболізм яких залежить від ізоферменту цитохрому P450 2C9, наприклад, S-варфарин. Тому при одночасному застосуванні препарату Сталево з варфарином рекомендується контроль часу зсідання крові.

Інші форми взаємодії: оскільки леводопа має здатність конкурувати з деякими амінокислотами, у пацієнтів, які перебувають на високобілковій дієті, можуть виникнути порушення всмоктування лікарського засобу Сталево.

У шлунково-кишковому тракті леводопа та ентакапон можуть утворювати хелатні сполуки з залізом. Інтервал між прийомом лікарського засобу Сталево та препаратів заліза має становити щонайменше 2–3 години.

In vitro: ентакапон зв'язується з людським альбуміном у II позиції, в якій також зв'язуються кілька інших лікарських засобів, включаючи діазепам та ібупрофен. Відповідно до досліджень *in vitro*, при терапевтичних концентраціях препаратів істотного заміщення не очікується. Жодних ознак таких взаємодій не виявлено.

Особливості застосування.

Сталево не рекомендується для лікування медикаментозних екстрапірамідних реакцій.

Терапію препаратом потрібно призначати з обережністю пацієнтам з ішемічною хворобою серця, тяжкими захворюваннями серцево-судинної або дихальної систем, бронхіальною астмою, хворобами нирок або залоз внутрішньої секреції, виразковою хворобою шлунка чи судомами в анамнезі.

Пацієнтам з інфарктом міокарда з ушкодженням атріальним вузлом або пацієнтам з шлуночковою аритмією в анамнезі необхідний моніторинг серцевої діяльності, особливо на початку терапії чи при збільшенні дози.

У всіх пацієнтів, які застосовують Сталево, необхідно контролювати розвиток психічних змін, депресій із суїцидальними тенденціями та іншими формами антисоціальної поведінки.

Необхідно з обережністю лікувати хворих, у яких був психоз або наявний нині.

Необхідно вживати заходів безпеки при супутньому застосуванні антипсихотичних засобів з властивостями блокування допамінових рецепторів, зокрема, особливу увагу слід приділяти антагоністам D₂-рецепторів та спостерігати за пацієнтом на випадок втрати протипаркінсонічного ефекту чи погіршення паркінсонічних симптомів.

Потрібно обережно застосовувати Сталево для лікування хворих із хронічною ширококутовою глаукомою, внутрішньоочний тиск має бути добре контрольованим, а за станом пацієнта необхідно спостерігати для виявлення змін внутрішньоочного тиску.

Сталево може спричинити ортостатичну гіпотензію. Тому необхідно з обережністю призначати Сталево пацієнтам, які приймають інші лікарські препарати, що можуть спричинити ортостатичну гіпотензію.

Ентакапон разом з леводопою може спричинити сонливість та епізоди раптового засинання у пацієнтів з хворобою Паркінсона, тому слід бути обережним при керуванні автотранспортом або роботі, що вимагає швидкості реакції.

У клінічних дослідженнях було відзначено, що небажані допамінергічні ефекти, наприклад дискінезія, зустрічалися частіше у пацієнтів, які отримували ентакапон і агоністи допаміну (такі як бромокриптин), селегілін або амантадин, порівняно з пацієнтами, які отримували одночасно з ентакапоном плацебо. Може виникнути необхідність корегування доз інших протипаркінсонічних препаратів при призначенні лікарського засобу Сталево пацієнтам, які в даний момент не приймають ентакапон.

Рідко можливе виникнення вторинного рабдоміолізу при тяжких дискінезіях чи злоякісному нейролептичному синдромі (ЗНС). Тому необхідно проводити ретельний моніторинг при раптовій відміні або зниженні дози леводопи, особливо у пацієнтів, які застосовують нейролептики. ЗНС, включаючи рабдоміоліз та гіпертермію, характеризується моторними

симптомами (ригідність, міоклонус, тремор), змінами психічного стану (наприклад, збудливість, сплутаність свідомості, кома), гіпертермією, автономною дисфункцією (тахікардія, нестійкий артеріальний тиск) та підвищеним рівнем креатинфосфокінази в сироватці крові. В окремих випадках зустрічаються лише деякі з наведених симптомів. Ранній діагноз важливий для належної терапії ЗНС. Після різкого припинення прийому протипаркінсонічних засобів повідомлялося про синдром, подібний до нейролептичного злякисного синдрому, включаючи м'язову ригідність, підвищену температуру тіла, психічні зміни та підвищення рівня креатинфосфокінази в сироватці крові.

З моменту появи ентакапону на ринку відомо про окремі випадки розвитку ЗНС, особливо при раптовому припиненні або зменшенні дози ентакапону та супутніх дофамінергічних препаратів. З проведених досліджень, в ході яких прийом ентакапону раптово припиняли, випадки розвитку ЗНС або рабдоміолізу виявлені не були. У разі необхідності заміна препарату Сталево на леводопу та інгібітор ДДК має відбуватися повільно, може бути потрібне збільшення дози леводопи.

У разі необхідності загальної анестезії лікування препаратом Сталево може тривати доти, доки хворому дозволено перорально приймати рідину та ліки. Якщо необхідно на деякий час призупинити лікування, прийом препарату Сталево можна поновити у тій самій добовій дозі одразу після того, як хворий зможе приймати ліки всередину.

Протягом застосування лікарського засобу Сталево рекомендується періодично оцінювати стани функції печінки, гематопоетичної, серцево-судинної та сечовидільної систем.

Пацієнтам з діареєю в анамнезі необхідний моніторинг маси тіла для уникнення надмірної втрати маси тіла. Тривала або постійна діарея, що виникає при застосуванні ентакапону, може бути ознакою коліту. У цьому разі вживання препарату необхідно припинити та призначити відповідну медикаментозну терапію.

Необхідно ретельне спостереження за пацієнтами на предмет розвитку розладів контролю над спонуканнями. Пацієнтів та їх оточення слід попередити про можливі зміни в поведінці, які свідчать про порушення імпульсного управління, включаючи патологічну схильність до азартних ігор, підвищене лібідо, гіперсексуальність імпульсивне бажання здійснити покупку, переїдання, імпульсивне вживання їжі, які можуть виникнути у пацієнтів, яких лікують допаміновими антагоністами та/або іншими допамінергічними лікарськими засобами, в складі яких знаходиться леводопа, включаючи, Сталево. При появі зазначених симптомів рекомендується переглянути схему лікування.

Синдром дофамінової дизрегуляції – це адиктивний розлад, що спричиняє надмірне застосування засобу у деяких пацієнтів, які отримували карбідопу/леводопу. Перед початком лікування пацієнти та особи, які за ними доглядають, повинні бути попереджені про потенційний ризик розвитку синдрому дисрегуляції дофаміну (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам з анорексією, астеною та зниженням маси тіла за короткий проміжок часу необхідне медичне обстеження та моніторинг функції печінки.

Леводопа/карбідоба можуть бути причиною хибнопозитивного результату експрес-тесту кетонів у сечі, під час кип'ятіння зразка сечі ця реакція не змінюється. Використання методики оксидази глюкози може дати хибнонегативні результати щодо глюкозурії.

Сталево містить цукрозу, тому пацієнтам з рідкісною спадковою непереносимістю фруктози, глюкозо-галактозною мальабсорбцією або цукразо-ізомальтазною недостатністю не рекомендовано застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Немає жодних свідчень щодо застосування комбінації леводопи/карбідопи/ентакапону у вагітних жінок. Дослідження на тваринах виявили токсичність деяких компонентів препарату для плода. Потенційний ризик для організму людини невідомий. Препарат Сталево не слід призначати при вагітності, крім випадків, коли користь для матері перевищує потенційний ризик для плоду.

Годування груддю.

Леводопа екскретується в грудне молоко. Існують дані про те, що лікування леводопою пригнічує лактацію. Карбідоба та ентакапон проникають у грудне молоко у тварин, але невідомо чи вони екскретуються у грудне молоко людини. Інформації про безпеку леводопи, карбідопи та ентакапону для дитини не існує. Жінкам протипоказано годування груддю під час застосування препарату Сталево.

Фертильність.

При доклінічних дослідженнях ентакапону, карбідопи або леводопи (окремо) не спостерігалось негативних реакцій щодо фертильності. Дослідження впливу комбінації даних препаратів на репродуктивну функцію тварин не проводилися.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат Сталево має великий вплив на здатність керувати автомобілем і механізмами. Прийом ентакапону разом з леводопою і карбідопою може привести до запаморочення і симптоматичному ортостатизму. При прийомі препарату пацієнт повинен дотримуватися обережності при керуванні автомобілем або роботі з механізмами.

Пацієнтам, які приймають препарат Сталево й відчувають сонливість і/або миттєві епізоди засипання, слід розповісти про необхідність утримання (до моменту усунення симптомів) від керування автомобілем або роботи, що потребує підвищеної уваги, оскільки існує ризик отримання серйозних пошкоджень або навіть смерті (наприклад, при роботі з механізмами).

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати перорально, незалежно від прийому їжі.

В одній таблетці міститься одна лікарська доза, тому необхідно приймати цілу таблетку.

Оптимальна добова доза препарату Сталево для кожного пацієнта має бути ретельно підібрана. Добову дозу цього лікарського засобу необхідно оптимізувати шляхом застосування одного з таких дозувань: 50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг або 200/50/200 мг леводопи/карбідопи/ентакапону.

Пацієнтів слід попередити про прийом тільки однієї таблетки препарату Сталево підбраного дозування. У пацієнтів, які отримують менше 70–100 мг карбідопи на добу, можуть виникати нудота та блювання. Оскільки досвід застосування загальної добової дози карбідопи понад 200 мг обмежений, а максимальна рекомендована добова доза ентакапону становить 2000 мг, максимальна добова доза препарату Сталево становить 10 таблеток для дозувань 50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг та 7 таблеток для дозування 200/50/200 мг.

Зазвичай Сталево застосовують пацієнтам, які у даний момент приймають відповідні дози леводопи або інгібіторів допа-декарбоксілази зі стандартним вивільненням та ентакапону.

Режим переведення пацієнтів, які приймають препарати з леводопою/ДДК інгібітором (карбідоба або бенсеразид) та таблетки з ентакапоном, на Сталево.

а. Пацієнти, які у даний момент приймають ентакапон та леводопу/карбідопу зі стандартним вивільненням у дозах, еквівалентних таким у таблетках препарату Сталево, можуть бути прямо переведені на відповідні таблетки цього лікарського засобу. Наприклад, пацієнт, який приймає одну таблетку 50/12,5 мг леводопи/карбідопи та одну таблетку ентакапону 200 мг 4 рази на добу, може приймати одну таблетку 50/12,5/200 мг препарату Сталево 4 рази на добу замість своїх звичайних доз леводопи/карбідопи та ентакапону.

б. Розпочинаючи лікування пацієнтів, які на даний момент приймають дози ентакапону та леводопи/карбідопи, не еквівалентні таким у таблетках препарату Сталево 50/12,5/200 мг (або 100/25/200 мг, або 150/37,5/200 мг, або 200/50/200 мг), дозу лікарського засобу потрібно ретельно підібрати для отримання оптимальної клінічної відповіді. Спочатку необхідно відкоригувати дозу препарату Сталево так, щоб вона якнайбільше відповідала загальній добовій дозі леводопи, яку приймають.

в. Розпочинаючи лікування пацієнтів, які нині приймають ентакапон та леводопу/бенсеразид у лікарських формах зі стандартним вивільненням, прийом леводопи/бенсеразиду необхідно

припинити напередодні увечері та розпочати прийом препарату Сталево наступного ранку. Слід розпочати з дози препарату Сталево, яка містить таку саму кількість леводопи або трохи більшу (5–10 %).

Режим переведення на препарат Сталево пацієнтів, які зараз не лікуються ентакапоном.

Можливість терапії препаратом Сталево у відповідних дозах може бути розглянута у деяких пацієнтів з хворобою Паркінсона та порушеннями рухів, пов'язаними з закінченням ефекту дози, стан яких не стабілізується поточним лікуванням із застосуванням інгібіторів леводопи/ДДК зі стандартним вивільненням. Проте безпосередній перехід з інгібітора леводопи/ДДК на Сталево не рекомендується пацієнтам, з дискінезією або тим, хто отримує дози леводопи вище 800 мг на добу. Таким пацієнтам рекомендовано запроваджувати лікування ентакапоном окремо та при необхідності коригувати дозу леводопи перед переведенням на Сталево.

Ентакапон підсилює дію леводопи. Пацієнтам із дискінезією може бути потрібним зниження дози леводопи на 10–30 % на протязі перших днів до перших тижнів після початку лікування препаратом Сталево. Добова доза леводопи може бути знижена шляхом подовження інтервалів між застосуванням препарату та/або зниження дози леводопи залежно від клінічного стану пацієнта.

Коригування дози протягом курсу лікування.

Якщо потрібна більша доза леводопи, потрібно розглянути збільшення частоти прийому доз та/або застосування альтернативного дозування препарату Сталево у межах рекомендацій з дозування.

Якщо потрібна менша доза леводопи, загальну добову дозу препарату Сталево необхідно знизити шляхом зменшення частоти прийому, збільшуючи час між прийомами дози, або шляхом застосування препарату Сталево в меншому дозуванні.

Якщо разом з таблетками Сталево приймати інші препарати леводопи, слід дотримуватись рекомендацій стосовно максимального дозування.

Припинення терапії препаратом Сталево.

Якщо лікування препаратом Сталево (леводопа/карбідopa/ентакапон) потрібно припинити і пацієнта перевести на терапію леводопою/ДДК інгібіторами без ентакапону, для адекватного контролю за паркінсонічними симптомами необхідно збільшити дозу інших протипаркінсонічних препаратів, особливо леводопи.

Застосування для лікування дітей.

Безпека та ефективність застосування препарату Сталево для лікування пацієнтів, які не досягли 18 років, не встановлені.

Застосування для лікування пацієнтів літнього віку.

Пацієнти літнього віку не потребують спеціального підбору дози препарату Сталево.

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функцій печінки.

Хворим з порушенням функцій печінки легкого та помірного ступеня тяжкості препарат потрібно призначати з обережністю. Може виникнути необхідність зниження дози.

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функцій нирок.

Порушення функцій нирок не впливає на фармакокінетику ентакапону. Хворим з порушенням функції нирок тяжкого ступеня та тим, хто перебуває на діалізі, терапію лікарським засобом Сталево потрібно призначати з обережністю.

Діти.

Застосування препарату даній категорії пацієнтів не показане.

Передозування.

Дані післяреєстраційного застосування повідомляють про поодинокі випадки передозування з максимальними добовими дозами леводопи та ентакапону щонайменше 10000 мг і 40000 мг, відповідно. Гострі симптоми в таких випадках включають ажитацію, психоз, кому, брадикардію, вентрикулярну тахіаритмію, дихання за типом Чейна-Стокса, зміну кольору шкіри, язика, кон'юнктиви, хроматурію.

Терапія при гострому передозуванні препаратом Сталево подібна до терапії при гострому передозуванні леводопою. Однак піридоксин неефективний для припинення дії препарату Сталево. Рекомендується госпіталізація; потрібно вжити загальних підтримуючих заходів з негайним промиванням шлунка та застосуванням активованого вугілля. Це може прискорити виведення ентакапону, зокрема, внаслідок зниження його всмоктування/ повторного всмоктування зі шлунково-кишкового тракту.

Необхідний ретельний контроль стану дихальної, серцево-судинної та сечовидільної систем, має бути вжито відповідних підтримуючих заходів. Потрібно розпочати ЕКГ-моніторинг, уважно спостерігати щодо можливого розвитку аритмій. У разі необхідності застосувати належну протиаритмічну терапію. Слід взяти до уваги, що, крім лікарського засобу Сталево, хворий, можливо, приймав інші препарати. Значення діалізу при лікуванні передозування невідоме.

Побічні реакції.

а. Висновки щодо профілю безпеки препарату.

Найчастіше виникають такі небажані реакції, як дискінезія (19 % пацієнтів); розлади шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту та діарею (15 % та 12 % відповідно); скелетно-м'язові болі і болі у м'язах і сполучній тканині (12 %); зміна кольору сечі до червоно-коричневого кольору (хроматурія - 10 %). При клінічних випробуваннях препарату Сталево або ентакапону у поєднанні з леводопою/інгібітором ДДК були виявлені випадки шлунково-кишкової кровотечі (нечасто) та набряку Квінке (рідко). Гепатит з ознаками холестазу, рабдоміоліз і злякисний нейрорептичний синдром можуть виникати при прийомі препарату Сталево, хоча жодного такого випадку під час клінічних випробувань виявлено не було.

б. Зведені дані про побічні реакції.

Нижче наведені небажані реакції, зібрані з узагальнених даних одинадцяти подвійних сліпих клінічних досліджень, участь в яких взяли 3230 пацієнтів, та з пост-маркетингових даних з моменту появи ентакапона на ринку для комбінованого застосування ентакапону із леводопою/ДДК інгібітором.

Список небажаних реакцій складений за частотою їх виникнення (найбільш поширені наведені на початку списку) по такими позначеннями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (неможливо судити за наявними даними, немає результатів проведених клінічних або епідеміологічних досліджень).

З боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія.

Нечасто: тромбоцитопенія.

З боку метаболізму та харчування.

Часто: втрата маси тіла*, втрата апетиту*.

З боку психіки.

Часто: депресія, галюцинації, сплутаність свідомості*, нічні кошмари*, тривожність, безсоння.

Нечасто: психоз, збудження*.

Частота невідома: суїцидальна поведінка, синдром дофамінової дисрегуляції.

З боку нервової системи.

Дуже часто: дискінезія*

Часто: загострення паркінсонізму (наприклад брадикінезія)*, тремор, феномен «включення-виключення» (on-off), дистонія, психічні порушення, включаючи деменцію та погіршення пам'яті, сонливість, запаморочення*, головний біль.

Частота невідома: злякисний нейрорептичний синдром*.

З боку органів зору.

Часто: розпливчастий зір.

З боку серцево-судинної системи.

Часто: ішемічна хвороба серця, крім інфаркту міокарда (наприклад стенокардія)**,
порушення серцевого ритму, ортостатична гіпотензія, гіпертензія.

Нечасто: інфаркт міокарда**, шлунково-кишкові кровотечі.

З боку органів дихання.

Часто: диспное.

З боку кишково-шлункового тракту.

Дуже часто: діарея*, нудота*.

Часто: запор*, блювання*, диспепсія, біль у животі*, сухість у роті*.

Нечасто: коліти*, дисфагія.

З боку печінки.

Нечасто: зміна показників печінкової функції*.

Частота невідома: гепатит з ознаками холестазу*.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: висипання*, підвищене потовиділення.

Нечасто: зміна кольору шкіри, нігтів, волосся та поту*.

Рідко: ангіоневротичний набряк.

Частота невідома: кропив'янка*.

З боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини.

Дуже часто: скелетно-м'язові болі і болі у м'язах і сполучній тканині*.

Часто: м'язовий спазм, біль у суглобах.

Частота невідома: рабдоміоліз*.

З боку нирок та сечовивідних шляхів.

Дуже часто: хроматурія*.

Часто: інфекції сечовивідних шляхів.

Нечасто: затримка сечовиділення.

Загальні порушення.

Часто: біль у грудях, периферичні набряки, падіння, порушення ходи, астенія, підвищена стомлюваність.

Нечасто: загальне нездужання.

* Небажані реакції, асоційовані з ентакапоном або виникають частіше (при відмінності в частоті виникнення 1% за даними клінічних досліджень) при лікуванні ентакапоном в порівнянні з лікуванням тільки леводопою/інгібітором допа-декарбоксілази.

**Показники інфаркту міокарда та інших ішемічних хвороб серця (0,43 % і 1,54 % відповідно) були отримані на підставі аналізів 13 подвійно сліпих досліджень з участю 2082 пацієнтів з end-of-dose руховими флуктуаціями, які отримували ентакапон.

с. Опис окремих побічних реакцій.

Деякі небажані реакції, спричинені ентакапоном, пов'язані з підвищенням допамінергічної активності та у більшості випадків виникають на початку лікування. Зменшення дози леводопи призводить до зниження тяжкості та частоти реакцій.

Деякі побічних реакцій, зокрема діарея та зміна кольору сечі до червоно-коричневого кольору безпосередньо пов'язані з активною речовиною ентакапоном. Ентакапон також може змінювати колір шкіри, нігтів, волосся, поту.

Під час лікування леводопою/карбідопою рідко трапляються судоми, але казуальний зв'язок їх не встановлений.

Порушення імпульсного управління, включаючи патологічну схильність до азартних ігор, підвищене лібідо, гіперсексуальність, імпульсивне бажання здійснити покупку, переїдання, імпульсивне вживання їжі можуть виникнути в ході лікування агоністами допаміну і/або іншими допамінергічними препаратами, що містять леводопу, включаючи препарат Сталево.

Синдром дофамінової дизрегуляції – це адиктивний розлад, що спостерігається у деяких пацієнтів, які отримували карбідопу/леводопу. У пацієнтів з цим синдромом спостерігається компульсивний патерн зловживання допамінергічними засобами у дозах, вищих від тих, що потрібні для адекватного контролю моторних симптомів, що може у деяких випадках призвести до розвитку тяжкої дискінезії (див. розділ «Особливості застосування»).

Ентакапон, асоційований із леводопою, може призвести до підвищеної денної сонливості та до випадків раптового засинання.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції дає змогу постійно контролювати співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. Фахівці галузі охорони здоров'я мають повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 30 або по 100 таблеток у банці; по 1 банці в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Орїон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Орїонієтіє 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Дата останнього перегляду.

215
УТВЕРЖДЕНО

Приказ Министерства
здравоохранения Украины
д.с. Од. 2020 № 535
Регистрационное удостоверение
UA/17944/01/01

UA/17944/01/02

UA/17944/01/03

UA/17944/01/04

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

СТАЛЕВО (STALEVO)

Состав:

действующие вещества: леводопа, карбидопа, энтакапон;

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 50 мг леводопы, 12,5 мг карбидопы, 200 мг энтакапона или 100 мг леводопы, 25 мг карбидопы, 200 мг энтакапона, или 150 мг леводопы, 37,5 мг карбидопы, 200 мг энтакапона, или 200 мг леводопы, 50 мг карбидопы, 200 мг энтакапона;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, маннит (E 421), натрия кроскармеллоза, повидон, магния стеарат, гипромеллоза, сахароза, титана диоксид (E 171), железа оксид желтый (E 172), железа оксид красный (E 172), полисорбат 80, глицерин 85 %.

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Основные физико-химические свойства:

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 50/12,5/200 мг: коричнево-красного, серовато-красного цвета, круглые, двояковыпуклые, без риски, с пометкой «LCE 50» с одной стороны;

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 100/25/200 мг: коричнево-красного, серовато-красного цвета, овальные, без риски, с пометкой «LCE 100» с одной стороны;

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 150/37,5/200 мг: коричнево-красного, серовато-красного цвета, формы продолговатого эллипса, без риски, с пометкой «LCE 150» с одной стороны;

таблетки, покрытые пленочной оболочкой, по 200/50/200 мг: темного коричнево-красного цвета, овальные, без риски, с пометкой «LCE 200» с одной стороны.

Фармакотерапевтическая группа. Противопаркинсонические препараты. ДОФА и его производные. Код АТХ N04B A03.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

В соответствии с современными представлениями, симптомы болезни Паркинсона связаны со снижением количества допамина в полосатом теле. Допамин не проходит через гематоэнцефалический барьер. Леводопа, предшественник допамина, проходит через гематоэнцефалический барьер и ослабляет симптомы болезни. Если леводопу принимать без ингибиторов метаболических ферментов, она в большей мере метаболизируется на периферии и лишь небольшая часть принятой дозы достигает центральной нервной системы. Карбидопа и бенсеразид, ингибиторы ДДК, уменьшают периферический метаболизм леводопы до допамина, поэтому большее количество леводопы достигает мозга.

Когда угнетение декарбокислирования леводопы снижается при одновременном применении ингибиторов ДДК, можно применять меньшую дозу леводопы, что снижает развитие таких побочных реакций, как тошнота.

В случае угнетения декарбокислазы ингибитором ДДК катехол-о-метилтрансфераза (КОМТ) становится основным периферическим метаболическим путем, что ускоряет преобразование

240

леводопы в 3-О-метилдопу (3-ОМД), которая является потенциально вредным метаболитом леводопы.

Энтакапон является обратным специфическим ингибитором КОМТ, который главным образом действует периферически и который был разработан для приема вместе с леводопой. Энтакапон замедляет клиренс леводопы из кровообращения, что приводит к увеличению площади под кривой «концентрация-время» (AUC) в фармакокинетическом профиле леводопы. Таким образом, клинический ответ на каждую дозу леводопы усиливается и становится более продолжительным.

Действие препарата подтверждается результатами клинических исследований, которые основаны на двойном слепом методе.

Фармакокинетика.

Общие характеристики активных компонентов.

Абсорбция/распределение. Есть существенные междугрупповые и внутригрупповые отличия всасывания леводопы, карбидопы и энтакапона. Леводопа и энтакапон быстро всасываются и выводятся. По сравнению с леводопой карбидопа всасывается и выводится медленнее. Биодоступность леводопы составляла 15–33 % в случае приема отдельно от двух других активных компонентов, биодоступность карбидопы составляла 40–70 %, а энтакапона – 35 % после приема дозы 200 мг перорально. Пища, богатая на многочисленные нейтральные аминокислоты, может приводить к задержке и снижению абсорбции леводопы. На всасывание энтакапона пища значительно не влияет. Объем распределения леводопы (0,36–1,6 л/кг) и энтакапона (0,27 л/кг) незначительный, данные об объеме распределения карбидопы отсутствуют.

Леводопа связывается с белками плазмы лишь незначительно, приблизительно на 10–30 %, а карбидопа – приблизительно на 36 %, тогда как энтакапон значительно связывается с белками плазмы (приблизительно 98 %), главным образом с альбумином сыворотки крови. В терапевтических концентрациях энтакапон не замещает другие лекарства, которые связываются экстенсивно (например, варфарин, салициловая кислота, бутадиион или диазепам), и не замещается в значительной мере каким-либо из этих препаратов в терапевтических или более высоких концентрациях.

Метаболизм и выведение: леводопа экстенсивно метаболизируется с образованием разных метаболитов, важнейшие пути – это декарбоксилирование ДОФА-декарбоксилазой (ДДК) и О-метилирование катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ).

Карбидопа метаболизируется до двух основных метаболитов, которые выводятся с мочой в виде глюкуронидов и несвязанных соединений. Неизменная карбидопа составляет 30 % общего выведения с мочой.

Энтакапон почти полностью метаболизируется перед выведением с мочой (10–20%) и желчью/фекалиями (80–90 %). Основной метаболический путь – глюкуронизация энтакапона, а его активный метаболит – цис-изомер – составляет приблизительно 5 % от общего количества энтакапона в плазме крови.

Общий клиренс леводопы находится в пределах 0,55–1,38 л/кг/ч, а энтакапона – в пределах 0,70 л/кг/ч. Период полувыведения ($t_{1/2}$) леводопы составляет 0,6–1,3 часа, карбидопы – от 2 до 3 часов и энтакапона – от 0,4 до 0,7 часа для каждого ингредиента в отдельности.

Благодаря короткому периоду полувыведения при повторном приеме стабильного накопления леводопы или энтакапона не происходит.

Данные исследований *in vitro* с использованием микросомных препаратов печени человека показывают, что энтакапон ингибирует цитохром P450 2C9 (IC₅₀ ~ 4 μM). Энтакапон незначительно или вообще не ингибирует другие типы изоферментов цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A и CYP2C19).

Фармакокинетика у особых групп пациентов.

Пациенты пожилого возраста: если леводопу принимать без карбидопы и энтакапона, ее всасывание у пациентов пожилого возраста интенсивнее, а выведение – медленнее, чем у молодых субъектов. Однако при комбинации карбидопы с леводопой всасывание леводопы у

217

молодых субъектов и лиц пожилого возраста является подобным, хотя АУС у субъектов пожилого возраста в 1,5 раза выше благодаря сниженной активности ингибитора ДДК и более низкому клиренсу, на что влияет возраст. Не существует значительного различия между АУС леводопы, карбидопы или энтакапона у более молодых пациентов (45–60 лет) и субъектов пожилого возраста (60–75 лет).

Пол: биодоступность леводопы значительно выше у женщин, чем у мужчин, из-за разницы в массе тела. На биодоступность карбидопы и энтакапона пол не влияет.

Нарушение функций печени: метаболизм энтакапона медленнее у пациентов с нарушением функций печени легкой и средней степеней тяжести (Чайлд – Пью, класс А и Б), что приводит к повышенным концентрациям энтакапона в плазме крови в фазах всасывания и выведения. Не сообщалось об особых исследованиях фармакокинетики карбидопы и леводопы у пациентов с печеночной недостаточностью, но предупреждается, что пациентам с непроходимостью желчных путей или тяжелой печеночной патологией следует принимать Сталево с осторожностью.

Нарушение функций почек: нарушение функций почек не влияет на фармакокинетику энтакапона. Не сообщалось о специальных исследованиях фармакокинетики леводопы и карбидопы у пациентов с нарушением функций почек. Однако для пациентов, которые находятся на диализе, могут потребоваться более длительные интервалы дозирования препарата Сталево.

Клинические характеристики.

Показания.

Болезнь Паркинсона. Двигательные нарушения (нестойкость), вызванные неэффективностью дозирования, при лечении леводопой/ингибиторами допа-декарбоксилазы.

Противопоказания.

Гиперчувствительность к леводопе, карбидопе, энтакапону или к какому-либо другому компоненту препарата.

Тяжелая печеночная недостаточность.

Узкоугольная глаукома.

Феохромоцитомы.

Сопутствующий прием препарата Сталево вместе с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (МАО-А и МАО-В) (например с фенелзином, транилципромином).

Сопутствующий прием селективных ингибиторов МАО-А и МАО-В с препаратом Сталево.

Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) и/или нетравматический рабдомиолиз в анамнезе.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Другие противопаркинсонические препараты

Информации о взаимодействии других противопаркинсонических препаратов и лекарственного средства Сталево нет. Высокие дозы энтакапона могут влиять на всасывание карбидопы. Однако при рекомендованном дозировании взаимодействия с карбидопой не наблюдалось (200 мг энтакапона до 10 раз в сутки). Взаимодействия между энтакапоном и селегилином у пациентов с болезнью Паркинсона, которые принимали леводопу/ингибитор ДДК, не наблюдалось. При применении препарата Сталево суточная доза селигинина не должна превышать 10 мг.

Необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Сталево и следующих лекарственных средств.

Антигипертензивные препараты: при совместном применении леводопы с антигипертензивными препаратами возможно развитие симптоматической ортостатической гипотензии и может потребоваться коррекция дозы антигипертензивного средства.

Антидепрессанты: редко при сопутствующем приеме трициклических антидепрессантов и леводопы/карбидопы возникали такие побочные реакции, как артериальная гипертензия и

2118

дискинезия. Не наблюдалось взаимодействий между энтакапоном и имипрамином и между энтакапоном и моклобемидом. При лечении соединениями леводопы, карбидопы и энтакапона с трициклическими антидепрессантами, ингибиторами обратного захвата норадреналина, такими как дезипрамин, мапротилин и венлафаксин, и лекарственными средствами, которые метаболизируются с помощью КОМТ (например, катехол-структурированные соединения, пароксетин), фармакологических взаимодействий не наблюдалось, но следует быть осторожными при их одновременном применении с препаратом Сталево.

Другие препараты: антагонисты допаминовых рецепторов (некоторые антипсихотические средства и противорвотные препараты), фенитоин и папаверин могут ослаблять терапевтический эффект леводопы, поэтому необходимо следить за тем, чтобы у пациентов, которые принимают эти препараты вместе с препаратом Сталево, не снижался терапевтический эффект.

Сталево потенциально может влиять на препараты, метаболизм которых зависит от изофермента цитохрома P450 2C9, например, S-варфарин. Поэтому при одновременном применении препарата Сталево с варфарином рекомендуется контроль времени свертывания крови.

Другие формы взаимодействия: поскольку леводопа имеет способность конкурировать с некоторыми аминокислотами, у пациентов, которые находятся на высокобелковой диете, могут возникнуть нарушения всасывания лекарственного средства Сталево.

В желудочно-кишечном тракте леводопа и энтакапон могут образовывать хелатные соединения с железом. Интервал между приемом лекарственного средства Сталево и препаратов железа должен составлять по меньшей мере 2–3 часа.

In vitro: энтакапон связывается с человеческим альбумином во II позиции, в которой также связываются несколько других лекарственных средств, в том числе диазепам и ибупрофен. Согласно исследованиям *in vitro*, при терапевтических концентрациях лекарственных средств значительного замещения не ожидается. Никаких признаков таких взаимодействий не обнаружено.

Особенности применения.

Сталево не рекомендуется для лечения медикаментозных экстрапирамидных реакций.

Терапию препаратом нужно назначать с осторожностью пациентам с ишемической болезнью сердца, тяжелыми заболеваниями сердечно-сосудистой или дыхательной систем, бронхиальной астмой, заболеваниями почек или желез внутренней секреции, язвенной болезнью желудка или судорогами в анамнезе.

Пациентам с инфарктом миокарда с пораженным атриальным узлом или пациентам с желудочковой аритмией в анамнезе необходим мониторинг сердечной деятельности, особенно в начале терапии или при увеличении дозы.

У всех пациентов, которые применяют Сталево, необходимо контролировать развитие психических изменений, депрессий с суицидальными тенденциями и другими формами антисоциального поведения. Необходимо с осторожностью лечить больных, у которых был психоз или имеется сейчас.

Необходимо принимать меры безопасности при сопутствующем приеме антипсихотических средств со свойствами блокирования допаминовых рецепторов, в частности, особое внимание следует уделять антагонистам D₂-рецепторов и наблюдать за пациентом на случай потери противопаркинсонического эффекта или ухудшения паркинсонических симптомов.

Нужно осторожно применять Сталево для лечения больных с хронической широкоугольной глаукомой, внутриглазное давление должно быть хорошо контролируемым, а за состоянием пациента необходимо наблюдать для выявления изменений внутриглазного давления.

Сталево может вызывать ортостатическую гипотензию. Поэтому необходимо с осторожностью назначать Сталево пациентам, принимающим другие лекарственные препараты, которые могут вызывать ортостатическую гипотензию.

Энтакапон вместе с леводопой может вызывать сонливость и эпизоды внезапного засыпания у пациентов с болезнью Паркинсона, потому следует соблюдать осторожность при управлении автотранспортом или работе, которая требует скорости реакции.

В клинических исследованиях было отмечено, что нежелательные допаминергические эффекты, например дискинезия, встречались чаще у пациентов, получавших энтакапон и агонисты дофамина (такие как бромокриптин), селегилин или амантадин, по сравнению с пациентами, получавшими одновременно с энтакапоном плацебо.

Может возникнуть необходимость коррекции доз других противопаркинсонических препаратов при назначении лекарственного средства Сталево пациентам, которые в данный момент не принимают энтакапон.

Редко возможно возникновение вторичного рабдомиолиза при тяжелых дискинезиях или злокачественном нейролептическом синдроме (ЗНС). Поэтому необходимо проводить тщательный мониторинг при внезапной отмене или снижении дозы леводопы, особенно у пациентов, которые применяют нейролептики. ЗНС, включая рабдомиолиз и гипертермию, характеризуется моторными симптомами (ригидность, миоклонус, тремор), изменениями психического состояния (например, возбудимость, спутанность сознания, кома), гипертермией, автономной дисфункцией (тахикардия, неустойчивое артериальное давление) и повышенным уровнем креатинфосфокиназы в сыворотке крови. В отдельных случаях встречаются лишь некоторые из приведенных симптомов. Ранний диагноз важен для надлежащей терапии ЗНС. После резкого прекращения приема противопаркинсонических средств сообщалось о синдроме, подобном нейролептическому злокачественному синдрому, включая мышечную ригидность, повышенную температуру тела, психические изменения и повышение уровня креатинфосфокиназы в сыворотке крови. С момента появления энтакапона на рынке известно об отдельных случаях развития ЗНС, особенно при внезапной отмене или уменьшении дозы энтакапона и сопутствующих допаминергических препаратов. Из проведенных исследований, в ходе которых энтакапон внезапно отменяли, случаи развития ЗНС или рабдомиолиза выявлены не были. В случае необходимости замена препарата Сталево на леводопу и ингибитор ДДК должна происходить медленно, может понадобиться увеличение дозы леводопы.

В случае необходимости общей анестезии лечение препаратом Сталево может длиться, пока больному разрешено перорально принимать жидкость и лекарства. Если необходимо на некоторое время приостановить лечение, прием препарата Сталево можно возобновить в той же суточной дозе сразу после того, как больной сможет принимать лекарства внутрь.

В течение применения лекарственного средства Сталево рекомендуется периодически оценивать состояния функции печени, гематопозитической, сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Пациентам с диареей в анамнезе необходим мониторинг массы тела во избежание избыточной потери массы тела. Длительная или постоянная диарея, возникающая при применении энтакапона, может быть признаком колита. В этом случае применение препарата необходимо прекратить и назначить соответствующую медикаментозную терапию.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами на предмет развития расстройств контроля над побуждениями.

Следует предупредить пациентов и лиц, задействованных в их лечении, о возможном появлении поведенческих симптомов нарушения импульсного управления, таких как: патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, импульсивное желание совершить покупку, переизбыток, импульсивное употребление пищи, которые могут возникнуть в ходе лечения агонистами дофамина и/или другими допаминергическими препаратами, включая препарат Сталево. При появлении указанных симптомов рекомендуется пересмотреть схему лечения.

Синдром дофаминовой дисрегуляции – это аддиктивное расстройство, вызывающее чрезмерное применение средства у некоторых пациентов, которые получали карбидопу/леводопу. Перед началом лечения пациенты и лица, которые за ними ухаживают,

50
должны быть предупреждены о потенциальном риске развития синдрома дисрегуляции дофамина (см. раздел «Побочные реакции»).

Пациентам с анорексией, астенией и снижением массы тела за короткий промежуток времени необходимо медицинское обследование и мониторинг функции печени.

Леводопа/карбидопа могут быть причиной ложноположительного результата экспресс-теста кетонов в моче, при кипячении образца мочи эта реакция не меняется. Использование методики оксидазы глюкозы может дать ложноотрицательные результаты по глюкозурии.

Сталево содержит сахарозу, поэтому пациентам с редкой наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозогалактозной мальабсорбцией или сахарозо-изомальтазной недостаточностью не рекомендуется применять это лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Данные о лечении беременных женщин комбинацией леводопа/карбидопа/энтакапон отсутствуют. Исследования на животных выявили токсичность некоторых компонентов препарата для плода. Потенциальный риск для организма человека неизвестен. Препарат Сталево не следует назначать при беременности, кроме случаев, когда польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Период лактации.

Леводопа экскретируется в грудное молоко. Существуют сведения о том, что лечение леводопой подавляет лактацию. Карбидопа и энтакапон экскретируются в молоко животных; однако, данные о том, экскретируются ли данные вещества в грудное молоко у женщин отсутствуют. Безопасность леводопы, карбидопы и энтакапона для грудных детей неизвестна. Женщинам противопоказано грудное вскармливание в период приема препарата Сталево.

Фертильность.

Доклинические исследования энтакапона, карбидопы и леводопы (по отдельности) не выявили негативного влияния на репродуктивную систему. Исследования влияния комбинации данных препаратов на репродуктивную функцию животных не проводились.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Препарат Сталево оказывает большое влияние на способность управлять автомобилем и механизмами. Прием энтакапона вместе с леводопой и карбидопой может привести к головокружению и симптоматическому ортостатизму. При приеме препарата пациент должен соблюдать осторожность при управлении автомобилем или работе с механизмами.

Пациентам, принимающим препарат Сталево и испытывающим сонливость и/или эпизодические мгновенные засыпания, следует рассказать о необходимости воздержаться (до момента устранения симптомов) от вождения автомобиля или работы, требующей повышенного внимания, так как есть риск получения серьезных повреждений или даже смерти (например, при работе с механизмами).

Способ применения и дозы.

Таблетки следует принимать перорально, независимо от приема пищи. В одной таблетке содержится одна лекарственная доза, поэтому необходимо принимать целую таблетку.

Оптимальная суточная доза препарата Сталево для каждого пациента должна быть тщательно подобрана. Суточную дозу этого лекарственного средства необходимо оптимизировать путем применения одной из следующих дозировок: 50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг, 150/37,5/200 мг или 200/50/200 мг леводопы/карбидопы/энтакапона.

Пациентов следует предупредить о приеме только одной таблетки препарата Сталево подобранной дозировки. У пациентов, которые применяют менее 70–100 мг карбидопы в сутки, могут возникать тошнота и рвота. Поскольку опыт применения общей суточной дозы карбидопы более 200 мг ограничен, а максимальная рекомендованная суточная доза

254

энтакапона составляет 2000 мг, максимальная суточная доза препарата Сталево составляет 10 таблеток для дозировок 50/12,5/200 мг, 100/25/200 мг и 150/37,5/200 мг и 7 таблеток для дозировки 200/50/200 мг.

Обычно Сталево применяют пациентам, которые в данный момент принимают соответствующие дозы леводопы или ингибиторов допа-декарбоксилазы со стандартным высвобождением и энтакапона.

Режим перевода пациентов, которые принимают препараты с леводопой/ДДК ингибитором (карбидопа или бенсеразид) и таблетки с энтакапоном, на Сталево.

а. Пациенты, которые в настоящее время принимают энтакапон и леводопу/карбидопу со стандартным высвобождением в дозах, эквивалентных таковым в таблетках препарата Сталево, могут быть прямо переведены на соответствующие таблетки этого лекарственного средства. Например, пациент, который принимает одну таблетку 50/12,5 мг леводопы/карбидопы и одну таблетку энтакапона 200 мг четыре раза в сутки, может принимать одну таблетку 50/12,5/200 мг препарата Сталево 4 раза в сутки вместо своих обычных доз леводопы/карбидопы и энтакапона.

б. Начиная лечение пациентов, которые на данный момент принимают дозы энтакапона и леводопы/карбидопы, не эквивалентные таковым в таблетках препарата Сталево 50/12,5/200 мг (или 100/25/200 мг, или 150/37,5/200 мг, или 200/50/200 мг), дозу лекарственного средства необходимо тщательно подобрать для получения оптимального клинического ответа. Сначала необходимо откорректировать дозу препарата Сталево так, чтобы она как можно больше отвечала общей суточной дозе леводопы, которую принимают.

в. Начиная лечение пациентов, которые сейчас принимают энтакапон и леводопу/бенсеразид во врачебных формах со стандартным высвобождением, прием леводопы/бенсеразида необходимо прекратить накануне вечером и начать прием препарата Сталево следующим утром. Следует начинать с дозы препарата Сталево, которая содержит такое же количество леводопы или немного больше (5–10 %).

Режим перевода на препарат Сталево пациентов, которые сейчас не лечатся энтакапоном.

Возможность терапии препаратом Сталево в соответствующих дозах может быть рассмотрена у некоторых пациентов с болезнью Паркинсона и нарушениями движений, связанными с окончанием эффекта дозы, состояние которых не стабилизируется текущим лечением с применением ингибиторов леводопы/ДДК со стандартным высвобождением. Однако непосредственный переход с ингибитора леводопы/ДДК на Сталево не рекомендуется пациентам с дискинезией или тем, кто получает дозы леводопы выше 800 мг в сутки. Таким пациентам рекомендуется вводить лечение энтакапоном отдельно и при необходимости корректировать дозу леводопы перед переводом на Сталево.

Энтакапон усиливает действие леводопы. Пациентам с дискинезией может потребоваться снижение дозы леводопы на 10–30 % в течение первых дней до первых недель после начала лечения препаратом Сталево. Суточная доза леводопы может быть снижена путем удлинения интервалов между применением препарата и/или снижения дозы леводопы в зависимости от клинического состояния пациента.

Корректирование дозы на протяжении курса лечения.

Если необходима большая доза леводопы, нужно рассмотреть увеличение частоты приема доз и/или использования альтернативной дозировки препарата Сталево в пределах рекомендаций по дозированию.

Если необходима меньшая доза леводопы, общую суточную дозу Сталево необходимо снизить путем уменьшения частоты приема, увеличивая время между приемами дозы, или путем применения препарата Сталево в меньшей дозировке.

Если вместе с таблетками Сталево принимаются другие препараты леводопы, следует придерживаться рекомендаций относительно максимального дозирования.

Прекращение терапии препаратом Сталево.

Если лечение препаратом Сталево (леводопа/карбидопа/энтакапон) необходимо прекратить и пациента перевести на терапию леводопой/ДДК ингибиторами без энтакапона, для

адекватного контроля за паркинсоническими симптомами следует увеличить дозу других противопаркинсонических препаратов, в особенности леводопы.

Применение для лечения детей.

Безопасность и эффективность применения препарата Сталево для лечения пациентов, которые не достигли 18 лет, не установлена.

Применение для лечения пациентов пожилого возраста.

Пациенты пожилого возраста не требуют специального подбора дозы препарата Сталево.

Применение для лечения пациентов с нарушением функций печени.

Больным с нарушением функций печени легкой и умеренной степени тяжести препарат нужно назначать с осторожностью. Может возникнуть необходимость снижения дозы.

Применение для лечения пациентов с нарушением функции почек. Нарушение функций почек не влияет на фармакокинетику энтакапона. Больным с нарушением функций почек тяжелой степени и тем, кто находится на диализе, терапию лекарственным средством Сталево нужно назначать с осторожностью.

Дети.

Применение препарата данной категории пациентов не показано.

Передозировка.

Данные пострегистрационного применения сообщают о единичных случаях передозировки с максимальными суточными дозами леводопы и энтакапона по меньшей мере 10000 мг и 40000 мг, соответственно. Острые симптомы в таких случаях включают агитацию, психоз, кому, брадикардию, вентрикулярную тахикардию, дыхание по типу Чейна-Стокса, изменение цвета кожи, языка, конъюнктивы, хроматурию.

Терапия при острой передозировке препаратом Сталево подобна терапии острой передозировки леводопой. Однако пиридоксин неэффективен для прекращения действия препарата Сталево. Рекомендуется госпитализация; необходимо провести общие поддерживающие мероприятия с немедленным промыванием желудка и применением активированного угля. Это может ускорить вывод энтакапона, в частности, вследствие снижения всасывания/повторного всасывания из желудочно-кишечного тракта.

Необходим тщательный контроль состояния дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем, должны быть проведены соответствующие поддерживающие мероприятия. Необходимо начать ЭКГ-мониторинг, внимательно наблюдать относительно возможного развития аритмий. В случае необходимости применить надлежащую противоаритмическую терапию. Следует принять во внимание, что, кроме лекарственного средства Сталево, больной, возможно, принимал другие препараты. Значение диализа при лечении передозировки неизвестно.

Побочные реакции.

а. Выводы относительно профиля безопасности препарата.

Наиболее часто возникают такие нежелательные реакции, как дискинезия (19 % пациентов); расстройства желудочно-кишечного тракта, включая тошноту и диарею (15 % и 12 % соответственно); скелетно-мышечные боли и боли в мышцах и соединительной ткани (12 %); изменение цвета мочи до красно-коричневого цвета (хроматурия - 10 %). При клинических испытаниях препарата Сталево или энтакапона в сочетании с леводопой/ингибитором ДДК были выявлены случаи желудочно-кишечного кровотечения (нечасто) и отека Квинке (редко). Гепатит с признаками холестаза, рабдомиолиз и злокачественный нейролептический синдром могут возникать при приеме препарата Сталево, хотя ни одного такого случая во время клинических испытаний обнаружено не было.

б. Сводные данные о побочных реакциях.

Ниже приведены нежелательные реакции, собранные из обобщенных данных одиннадцати двойных слепых клинических исследований, участие в которых приняли 3230 пациентов, и

232
пост-маркетинговых данных с момента появления энтакапона на рынке для комбинированного применения энтакапона с леводопой/ингибитором ДДК.

Список нежелательных реакций составлен по частоте их возникновения (наиболее распространённые приведены в начале списка) по следующим обозначениям: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (невозможно судить по имеющимся данным, нет результатов проведенных клинических или эпидемиологических исследований).

Со стороны крови и лимфатической системы.

Часто: анемия.

Нечасто: тромбоцитопения.

Со стороны метаболизма и питания.

Часто: потеря массы тела*, потеря аппетита*.

Со стороны психики.

Часто: депрессия, галлюцинации, спутанность сознания*, ночные кошмары*, тревожность, бессонница.

Нечасто: психоз, возбуждение*.

Частота неизвестна: суицидальное поведение, синдром дофаминовой дисрегуляции.

Со стороны нервной системы.

Очень часто: дискинезия*.

Часто: обострение паркинсонизма (например брадикинезия)*, тремор, феномен «включения-выключения» (on-off), дистония, психические нарушения, включая деменцию и ухудшение памяти, сонливость, головокружение*, головная боль.

Частота неизвестна: злокачественный нейролептический синдром.

Со стороны органов зрения.

Часто: расплывчатое зрение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы.

Часто: ишемическая болезнь сердца, кроме инфаркта миокарда (например стенокардия)**, нарушения сердечного ритма, ортостатическая гипотензия, гипертензия.

Нечасто: инфаркт миокарда**, желудочно-кишечные кровотечения.

Со стороны органов дыхания.

Часто: диспноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта.

Очень часто: диарея*, тошнота*.

Часто: запор*, рвота*, диспепсия, боль в животе*, сухость во рту*.

Нечасто: колиты*, дисфагия.

Со стороны печени.

Нечасто: изменение показателей функции печени*.

Частота неизвестна: гепатит с признаками холестаза*.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки.

Часто: сыпь*, повышенное потоотделение.

Нечасто: изменение цвета кожи, ногтей, волос и пота*.

Редко: ангионевротический отек.

Частота неизвестна: крапивница*.

Со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани.

Очень часто: скелетно-мышечные боли и боли в мышцах и соединительной ткани*.

Часто: мышечный спазм, боль в суставах.

Частота неизвестна: рабдомиолиз*.

Со стороны почек и мочевыделительной системы.

Очень часто: хроматурия*.

Часто: инфекции мочевыводящих путей.

Нечасто: задержка мочеиспускания.

Общие нарушения.

Часто: боль в груди, периферические отеки, падение, нарушение походки, астения, повышенная утомляемость.

Нечасто: общее недомогание.

*Нежелательные реакции, приписываемые действию энтакапона или возникающие чаще (при различии в частоте возникновения 1% по данным клинических исследований) при лечении энтакапоном по сравнению с лечением только леводопой/ингибитором допа-декарбоксилазы.

**Показатели инфаркта миокарда и других ишемических болезней сердца (0,43 % и 1,54 % соответственно) были получены на основании анализов 13 двойных слепых исследований с участием 2082 пациентов с end-of-dose двигательными флуктуациями, получавших энтакапон.

с. Описание отдельных побочных реакций.

Некоторые побочные реакции, вызванные энтакапоном, связаны с повышением допаминергической активности и в большинстве случаев возникают в начале лечения. Уменьшение дозы леводопы приводит к снижению тяжести и частоты реакций.

Несколько побочных реакций, в частности диарея и изменение цвета мочи до красно-коричневого цвета, непосредственно связаны с активным веществом энтакапоном.

Энтакапон также может менять цвет кожи, ногтей, волос, пота.

Во время лечения леводопой/карбидопой редко случаются судороги, но казуальная их связь не установлена.

Нарушения импульсного управления, включая, патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо, гиперсексуальность, импульсивное желание совершить покупку, переедание, импульсивное употребление пищи могут возникнуть в ходе лечения агонистами допамина и/или другими допаминергическими препаратами, включая препарат Сталево.

Синдром дофаминовой дисрегуляции – это аддиктивное расстройство, наблюдаемое у некоторых пациентов, которые получали карбидопу/леводопу. У пациентов с этим синдромом наблюдается компульсивный паттерн злоупотребления допаминергическими средствами в дозах, превышающих те, которые нужны для адекватного контроля моторных симптомов, что может в некоторых случаях привести к развитию тяжелой дискинезии (см. раздел «Особенности применения»).

Энтакапон, ассоциированный с леводопой, может привести к повышенной дневной сонливости и к случаям внезапного засыпания.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях позволяет постоянно контролировать соотношение польза/риск применения лекарственного средства. Специалисты здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых побочных реакциях через национальную систему отчетности.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка. По 30 или по 100 таблеток в банке; по 1 банке в картонной коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности. Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Дата последнего пересмотра.