МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000759- 130116
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Сталево
наименование лекарственного препарата

Таблетки, покрытые плёночной оболочкой
50/12,5/200; 100/25/200; 150/37,5/200
лекарственная форма, дозировка

Орион Корпорейшн Орион Фарма, Финляндия
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «_____» 130116 2015 г.

Старая редакция	Новая редакция
	Применение при беременности и в период лактации 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.
Побочное действие *Расстройства нервной системы:* атаксия, онемение, тризм, активация латентного синдрома Горнера, дискинезия (включая хореиморфные, дистонические и другие непроизвольные движения),	**Побочное действие** Наиболее часто возникающими нежелательными реакциями в ходе приема препарата Сталево являются: дискинезия (возникает примерно в 19% случаев); симптомы заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая

гиперкинезия, брадикинезия (феномен «включение - выключение»), ухудшение симптомов паркинсонизма, блефароспазм, бруксизм; сонливость, головокружения, анорексия. *Психические расстройства:* спутанность сознания, бессонница, паронирия, кошмары, галлюцинации, возбуждение, беспокойство, эйфория; изменения в мышлении (включая параноидальное мышление и транзиторные психозы); депрессия с развитием суицидальных тенденций или без таковых; познавательная дисфункция; *Сердечно-сосудистая система:* аритмия, ортостатическая гипотензия, повышение артериального давления, флебит. *Органы зрения:* диплопия, размытое зрительное восприятие, расширенные зрачки, окулогирные кризы. *Расстройства пищеварительной системы:* ксеростомия, горький вкус во рту, тошнота, рвота, слюнотечение, дисфагия, икота,	тошноту и диарею (возникают примерно в 15% и 12% случаев); боли в мышцах, суставах (возникают примерно в 12% случаев); являющееся безвредным окрашивание мочи в красно-коричневый цвет (хроматурия – примерно в 10% случаев). По результатам клинических исследований препарата Сталево или энтакапона в комбинации с леводопой/ингибитором допа-декарбоксилазы известно о таких серьезных явлениях, как желудочно-кишечное кровотечение (нечасто) и отек Квинке (редко). Несмотря на отсутствие доказательств по результатам клинических исследований, при лечении препаратом Сталево возможно развитие тяжелых форм гепатита, чаще всего – холестатического, а также рабдомиолиза и злокачественного нейролептического синдрома. В Таблице 1 приведены нежелательные реакции, собранные из обобщенных данных одиннадцати двойных слепых клинических исследований, участие в которых приняли 3230 пациентов. Список нежелательных реакций

боли и дискомфортные ощущения в животе, запор, диарея, метеоризм, ощущение жжения на языке, желудочно-кишечные кровотечения, развитие язвы двенадцатиперстной кишки; гепатит.

Кожные реакции: гиперемия кожных покровов, ощущение «приливов» крови, гипергидроз, изменение цвета пота (потемнение), выпадение волос, эритематозные или макулезная сыпь, крапивница.

Расстройства мочевыводящей системы: задержка мочи, недержание мочи, изменение цвета мочи, приапизм.

Дыхательная система: боли в груди, одышка.

Кроветворная система: гемолитическая и негемолитическая анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз.

Прочие: слабость, усталость, головная боль, дисфония, злокачественная меланома.

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

Таблица 1. Нежелательные реакции

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто:	Анемия
Нечасто:	Тромбоцитопения
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто:	Снижение веса*, снижение аппетита*
Нарушения со стороны психики	
Часто:	Депрессия, галлюцинации, спутанность сознания*, кошмары*, тревога, бессонница
Нечасто:	Психоз, ажитация*
Нет данных:	Суицидальное поведение
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	Дискинезия*
Часто:	Обострение симптомов

		паркинсонизма (например, брадикинезия*), тремор, феномен «включения-выключения», дистония, когнитивные нарушения (амнезия, деменция), сонливость, головокружение*, головная боль
	Нет данных:	Злокачественный нейролептический синдром*
	Нарушения со стороны органов зрения	
	Часто:	Затуманенное зрение
	Нарушения сердечной деятельности	
	Часто:	Проявления ишемической болезни сердца, кроме инфаркта миокарда (болезнь Гебердена**), нарушение сердечного ритма
	Нечасто:	Инфаркт миокарда**
	Нарушения со стороны сосудов	
	Часто:	Ортостатическая гипотензия, гипертензия
	Нечасто:	Желудочно-кишечное кровотечение
	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
	Часто:	Одышка
	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
	Очень часто:	Диарея*, тошнота*
	Часто:	Запор*, рвота*, диспепсия, дискомфорт и боль в животе*,

	сухость во рту*
Нечасто:	Колит*, дисфагия
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Нечасто:	Отклонения в показателях функциональных печеночных проб *
Нет данных:	Гепатит, часто – холестатический*
Заболевания кожи и подкожных тканей	
Часто:	Сыпь*, гипергидроз
Нечасто:	Окрашивание (кроме цвета мочи): кожи, ногтей, волос, пота*
Редко:	Отек Квинке
Нет данных:	Крапивница*
Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани	
Очень часто:	Боль в мышцах, костях и суставах*
Часто:	Мышечные спазмы, боль в суставах
Нет данных:	Рабдомиолиз*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Очень часто:	Хроматурия*
Часто:	Инфекции мочевыводящих путей
нечасто:	Задержка мочи
Общие нарушения и нарушения в месте введения	

Часто:	Боль в груди, периферические отеки, нарушение походки, возможно сопровождающееся падением, астения, усталость
Нечасто:	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.

**Коэффициенты частоты возникновения инфарктов миокарда и других заболеваний сердца, обсуловленных ишемией (0,43% и 1,54%, соответственно) взяты из данных 13 двойных слепых исследований при участии 2082 пациентов, получавших энтакапон, для лечения моторных флуктуаций в связи с окончанием действия дозы.

Некоторые из этих нежелательных явлений связаны с повышенной дофаминергической активностью (дискинезия, тошнота и рвота), и отмечаются, как правило, в начале лечения. Снижение дозы леводопы уменьшает степень и частоту возникновения данных дофаминергических реакций. Некоторые нежелательные реакции (включая диарею и окрашивание мочи в красно-коричневый цвет) возникают непосредственно из-за свойств

	энтакапона; в некоторых случаях энтакапон может вызвать также окрашивание кожи, ногтей, волос и пота. Иногда при лечении карбидопой/леводопой отмечаются судороги. Тем не менее, причинно-следственная связь между судорогами и применением данных веществ не установлена. Такие расстройства контроля над побуждениями, как: игромания, повышение либидо, гиперсексуальность, патологическое стремление тратить деньги, обжорство или компульсивное утоление голода могут возникнуть в ходе лечения агонистами дофамина и (или) другими дофаминергическими препаратами, включая препарат Сталево. Известны отдельные случаи, когда энтакапон в комбинации с леводопой вызывал чрезмерную сонливость в дневное время и эпизоды внезапного засыпания.
Передозировка Симптомы: усиление выраженности побочных эффектов, за исключением аллергических реакций, которые носят дозонезависимый характер.	**Передозировка** Данные пострегистрационного применения сообщают о единичных случаях передозировки с максимальными суточными дозами леводопы и энтакапона по меньшей

Лечение: госпитализация, промывание желудка, неоднократные приемы активированного угля. Контроль за функциями дыхательной, сердечно-сосудистой и мочевыводящей систем; ЭКГ-мониторинг, при необходимости – антиаритмическая терапия. Пиридоксин неэффективен при передозировке СТАЛЕВО.	мере 10 000 мг и 40 000 мг, соответственно. Симптомы и признаки острой передозировки в указанных случаях включали возбужденное и спутанное сознание, кому, брадикардию, желудочковую тахикардию, дыхание по типу Чейн-Стокса, бледность кожных покровов, окрашивание языка и конъюнктивы, а также хроматурию. Меры при острой передозировке препаратом Сталево схожи с мерами при острой передозировке леводопы. Пиридоксин как антидот препарата Сталево неэффективен. При передозировке рекомендована госпитализация с проведением общедетоксикационных мероприятий, промывание желудка и многократный прием активированного угля. Данные меры предназначены для ускорения элиминации энтакапона из организма, в частности, путем снижения всасывания/реабсорбции вещества из ЖКТ. Следует проводить меры по поддержанию нормальной работы дыхательной, сердечно-сосудистой систем, а также работы почек. При необходимости назначают соответствующие мероприятия, направленные на поддержание

	жизненно важных органов и систем. Назначают ЭКГ-мониторинг для наблюдения за возможным развитием аритмий. В случае необходимости начинают противоаритмическое лечение. Следует принимать во внимание, что кроме препарата Сталево, пациент мог принять другие препараты. Эффективность диализа в лечении передозировки неизвестна.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами *Другие противопаркинсонические средства.* Терапия СТАЛЕВО не препятствует применению других противопаркинсонических препаратов. Суточная доза селегинина при одновременном приеме с препаратом СТАЛЕВО не должна превышать 10 мг. *Антидепрессанты.* СТАЛЕВО совместим с имипрамином и моклобемидом. Терапевтический эффект СТАЛЕВО снижается при одновременном приеме с антагонистами дофаминовых рецепторов (некоторые нейролептические и противорвотные средства), фенитоином, папаверином.	**Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия** *Другие противопаркинсонические препараты*: на сегодняшний день данных о несовместимости привычных противопаркинсонических препаратов и препарата Сталево не существует. Большие дозы энтакапона могут изменять уровни всасывания карбидопы. Однако в рамках рекомендованной схемы лечения (200 мг энтакапона до 10 раз в день), взаимодействие с карбидопой не было обнаружено. По данным исследований влияния многократных доз на пациентов с болезнью Паркинсона, получающих лечение леводопой/ингибиторами допа-декарбоксилазы, энтакапон и

Терапевтический эффект СТАЛЕВО может снизиться у пациентов, получающих высокобелковую диету, за счет конкурирующего действия леводопы и некоторых аминокислот. При одновременном приеме с препаратами железа необходимо соблюдать временной интервал в 2-3 ч между приемами СТАЛЕВО и железосодержащих препаратов (леводопа и энтакапон образуют в ЖКТ хелатные комплексы с ионами железа). СТАЛЕВО совместим с препаратами витамина В6 (пиридоксином), диазепамом, ибупрофеном.	селегилин не взаимодействуют друг с другом. При совместном приеме с препаратом Сталево дозировка селегилина не должна превышать 10 мг. Указанные ниже действующие вещества следует принимать с осторожностью в ходе терапии леводопой: *Антигипертензивные средства*: при назначении леводопы у пациентов, принимающих антигипертензивные средства, может возникнуть симптоматическая ортостатическая гипотензия. В таком случае необходима корректировка дозы антигипертензивного средства. *Антидепрессанты*: редко при совместном приеме леводопы/карбидопы и трициклических антидепрессантов могут возникнуть нежелательные реакции, такие как гипертензия и дискинезия. Исследования на здоровых добровольцах, посвященные взаимодействию энтакапона и имипрамина и энтакапона и моклобемида, не выявили фармакодинамических взаимодействий данных веществ. В ходе лечения

	комбинированными препаратами леводопы, карбидопы и энтакапона и различными действующими веществами (ингибиторы МАО-А, трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата норадреналина (дезипрамин, мапротилин, венлафаксин) а также веществами, метаболизирующимися КОМТ (структурные соединения катехола, пароксетин), осуществлялось наблюдение за значительным количеством пациентов с болезнью Паркинсона. Фармакодинамические взаимодействия обнаружены не были. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при одновременном приеме перечисленных лекарственных средств и препарата Сталево. *Другие действующие вещества*: антагонисты дофаминовых рецепторов (в т.ч. некоторые нейролептики и противорвотные средства), фенитоин и папаверин могут снизить терапевтический эффект леводопы. Необходим тщательный контроль за пациентами на предмет снижения эффективности лечения в случае одновременного приема указанных препаратов и препарата Сталево.

	В силу сродства энтакапона к цитохрому Р450 2С9 *in vitro* препарат Сталево потенциально может вступить во взаимодействие с действующими веществами, метаболизм которых зависит от данного изофермента, например, с S-варфарином. Исследование взаимодействия данных веществ, проведенное на здоровых добровольцах, не выявило влияния энтакапона на изменения уровней S-варфарина в плазме, при этом AUC R-варфарина увеличилась в среднем на 18% [CI_{90} – 11-26%]. Значения МНО повысились в среднем на 13% [CI_{90} – 6-19%]. Рекомендуется контролировать МНО у пациентов, которым на фоне терапии варфарином назначают препарат Сталево. *Другие формы взаимодействия*: так как леводопа конкурирует с некоторыми аминокислотами, всасывание препарата Сталево у пациентов на высокобелковой диете может быть нарушено. Леводопа и энтакапон могут образовывать хелаты с железом в желудочно-кишечном тракте, в силу чего прием препарата Сталево и препаратов железа должен иметь

	разницу в 2-3 часа. *Данные исследований in vitro*: энтакапон связывается с 2-м участком связывания человеческого альбумина, в котором также происходит связывание других медицинских препаратов, включая диазепам и ибупрофен. По данным исследований *in vitro*, при приеме данных препаратов, значительные сдвиги терапевтических концентраций маловероятны. По имеющимся актуальным данным подобные взаимодействия не зафиксированы.
Особые указания При замене СТАЛЕВО на терапию леводопа + карбидопа (без энтакапона) – потребуется увеличение дозы леводопы. Энтакапон в сочетании с леводопой вызывает сонливость и эпизодические мгновенные засыпания. Необходимо отказаться от вождения автомобиля и работы с машинами и механизмами. СТАЛЕВО не назначается для устранения экстрапирамидных реакций, вызванных приемом лекарственных средств. Перед планируемой общей	**Особые указания** Препарат Сталево не рекомендован для лечения медикаментозных экстрапирамидальных реакций. Препарат Сталево с осторожностью назначают пациентам с ишемической болезнью сердца, при тяжелых формах заболеваний сердечно-сосудистой системы или легких, бронхиальной астме, заболеваниях почек или эндокринной системы, при язве желудка или судорогах в анамнезе. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда и имеющих поражения предсердного узла или желудочковые аритмии, необходимо проводить

анестезией препарат можно принимать до тех пор, пока пациенту разрешен пероральный прием. В случае длительной терапии СТАЛЕВО требуется периодический контроль функций печени, системы гемопоэза, почек, сердечно-сосудистой системы. Отмену СТАЛЕВО проводят медленно, при необходимости увеличивая дозу леводопы.	мониторинг работы сердца, особенно в период подбора начальных доз. Всех пациентов, принимающих препарат Сталево, следует тщательно проверять на предмет изменений психического характера, депрессии с суицидальными тенденциями и других значимых антисоциальных реакций. Препарат Сталево с осторожностью назначают пациентам с психозами (в том числе в анамнезе). Совместное лечение с нейролептиками (блокаторами дофаминовых рецепторов, особенно антагонистами D-2 рецепторов) следует назначать с осторожностью. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом на предмет снижения противопаркинсонического действия препарата или ухудшения симптомов болезни Паркинсона. Препарат с осторожностью назначают пациентам с хронической открытоугольной глаукомой; необходимо тщательный мониторинг внутриглазного давления у пациента и фиксирование всех изменений давления. Прием препарата Сталево может вызвать ортостатическую гипотензию.

	Препарат с осторожностью назначают пациентам, принимающим другие лекарственные средства, которые также могут вызвать ортостатическую гипотензию. В комбинации с леводопой, энтакапон может вызывать сонливость и эпизодические мгновенные засыпания у пациентов с болезнью Паркинсона. При приеме препарата необходимо соблюдать осторожность в ходе управления автомобилем или работы с механизмами. Клинические исследования подтвердили более частое возникновение дофаминергических нежелательных реакций (например, дискинезии) у пациентов, получающих лечение энтакапоном и агонистами дофамина (бромокриптин), селегилином и амандатином, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо с данной комбинацией препаратов. Возможна необходимость коррекции доз других принимаемых пациентом противопаркинсонических препаратов при назначении препарата Сталево пациентам, ранее не получающим энтакапон.

	Редко у пациентов с болезнью Паркинсона на фоне дискинезий или злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС) наблюдается рабдомиолиз. Необходимо контролировать резкое снижение дозы или внезапную отмену леводопы, в частности у пациентов, получающих лечение нейролептиками. ЗНС, рабдомиолиз и гипертермия характеризируется двигательными симптомами (мышечная ригидность, миоклония, тремор), изменениями психического состояния (возбуждение, спутанность сознания, кома), повышением температуры тела, вегетативными дисфункциями (тахикардия, перепады артериального давления), а также повышением содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови. В отдельных случаях наблюдаются только единичные из вышеперечисленных симптомов и признаков. Раннее выявление симптомов крайне важно для эффективного лечения ЗНС. Имеются сообщения о синдроме, схожем со злокачественным нейролептическим синдромом, характеризующемся мышечной ригидностью, повышенной

	температурой тела, изменениями психического состояния и повышением содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови, также связываемом с внезапной отменой противопаркинсонических средств. С момента появления энтакапона на рынке известно об отдельных случаях развития ЗНС, особенно при внезапной отмене или уменьшении дозы энтакапона и сопутствующих дофаминергических препаратов. Из проведенных исследований, в ходе которых энтакапон внезапно отменяли, случаи развития ЗНС или рабдомиолиза в связи с отменой выявлены не были. При необходимости смены лечения препаратом Сталево на леводопу и ингибиторы допа-декарбоксилазы, смена должна происходить постепенно; вероятно потребуется увеличение дозы леводопы. При необходимости проведения общего наркоза, препарат Сталево можно принимать до тех пор, пока пациенту разрешен прием жидкостей и пероральный прием препаратов. Возобновление лечения препаратом после перерыва наступает тогда, когда

	пациенту снова разрешается прием препаратов перорально, в том числе Сталево в назначенной дозировке. При длительном лечении препаратом рекомендуется время от времени проводить контроль печеночных, гематологических, функции почек, а также проводить контроль сердечно-сосудистой системы. Рекомендуется следить за массой тела пациента при диарее, чтобы не допустить избыточную потерю веса. Длительная непроходящая диарея, возникшая на фоне приема энтакапона, может служить признаком колита. При длительной непроходящей диарее прием препарата следует прекратить, назначить соответствующее лечение и установить причину появления диареи. 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 расстройств контроля над побуждениями, таких как: игромания, повышение либидо, гиперсексуальность, патологическое стремление тратить деньги, обжорство

	или компульсивное утоление голода. Указанные симптомы могут возникнуть в ходе лечения агонистами дофамина и (или) другими дофаминергическими препаратами, включая препарат Сталево. При появлении указанных симптомов рекомендуется пересмотреть схему лечения. Пациенты с прогрессирующей анорексией, астенией и снижением веса, в особенности – за относительно короткий срок, нуждаются в общем медицинском обследовании и проверке функций печени. Леводопа и карбидопа могут вызвать ложноположительный результат на тест-полосках для проверки ацетона в моче. При этом кипячение анализа мочи не изменяет полученную реакцию. Глюкозооксидазный метод может дать ложноотрицательный результат при проверке гликозурии. В состав препарата Сталево входит сахароза. Пациентам, имеющим такие редкие наследственные заболевания, как непереносимость галактозы, недостаточность лактозы или глюкозо-галактозную мальабсорбцию, не следует принимать данный

	лекарственный препарат.
	Влияние на способность управлять автомобилем и работать с механизмами Препарат Сталево влияет на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. В комбинации леводопа, карбидопа и энтакапон могут вызывать головокружение и симптоматическую ортостатическую гипотензию. 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 они могут подвергнуть себя риску получения серьезных повреждений или даже смерти (например, при работе с механизмами). В связи с возможными эпизодическими мгновенными засыпаниями, пациенты могут

	подвергнуть риску получения серьезных повреждений и даже смерти не только себя, но и окружающих.

Руководитель отдела регистрации
и фармаконадзора Борисова А.В.