

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского

применения

Сталево®

Торговое наименование: Сталево®

Группировочное наименование: Леводопа+Энтакапон+[Карбидопа]

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка содержит:

Действующие вещества:

Леводопа 200 мг

Энтакапон 200 мг

Карбидопы моногидрат 54,1 мг

(в пересчете на (50 мг)

карбидопу)

Вспомогательные вещества: ядро – маннитол, крахмал кукурузный, кроскармеллоза натрия, повидон К-30, магния стеарат; оболочка – гипромеллоза, сахароза, титана диоксид, краситель железа оксид красный, магния стеарат, полисорбат-80, глицерол (85 %).

Описание: Продолговатые эллипсоидные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой темного коричневатого-красного или темного

серовато-красного цвета, на одной стороне методом выдавливания нанесен код «LCE 200».

Фармакотерапевтическая группа: противопаркинсоническое средство (дофамина предшественник + декарбоксилазы периферической ингибитор + КОМТ ингибитор)

Код АТХ: [N04BA03]

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Согласно современным представлениям симптомы болезни Паркинсона связаны с истощением дофамина в полосатом теле. Дофамин не проникает через гематоэнцефалический барьер. Леводопа, предшественник дофамина, проникает через гематоэнцефалический барьер и облегчает симптомы заболевания. Поскольку леводопа подвергается активному метаболизму в периферических органах, лишь небольшая часть назначенной дозы достигает центральной нервной системы в случае назначения леводопы без ингибиторов ферментов метаболизма. Карбидопа является периферическим ингибитором ДДК, уменьшающим метаболизм леводопы с образованием дофамина в периферических органах, и за счет этого для головного мозга становится доступным больше леводопы. При назначении леводопы вместе с ингибитором ДДК декарбоксилирование леводопы снижается, и можно использовать более низкую дозу леводопы, благодаря чему уменьшается частота побочных эффектов, например, тошноты.

В условиях подавления декарбоксилазы ингибитором ДДК катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) становится важнейшим периферическим метаболическим ферментом, катализирующим превращение леводопы в 3-О-метилдопу (3-ОМД), потенциально вредный метаболит леводопы. Энтокапон является обратимым, специфичным и, в основном, периферическим

ингибитором КОМТ, предназначенным для назначения совместно с леводопой. Энтакапон замедляет клиренс леводопы из кровотока, вследствие чего увеличивается площадь под кривой (AUC), характеризующей фармакокинетический профиль леводопы. Вследствие этого усиливается и продлевается клинический ответ на каждую дозу леводопы.

Фармакокинетика

Общие характеристики активных веществ

Всасывание/распределение

Всасывание леводопы, карбидопы и энтакапона характеризуется существенной интер- и интра-вариабельностью индивидуальных значений. Леводопа и энтакапон подвергаются быстрому всасыванию и выведению. Всасывание и выведение карбидопы происходит несколько медленнее, чем леводопы. При раздельном назначении без двух других активных веществ биодоступность леводопы составляет 15-33 %. Биодоступность карбидопы составляет 40-70 %, энтакапона в дозировке 200 мг – 35 %. Прием пищи с высоким содержанием нейтральных аминокислот может приводить к задержке и уменьшению всасывания леводопы. Всасывание энтакапона не зависит от приема пищи. Объемы распределения леводопы (V_d 0,36-1,6 л/кг) и энтакапона ($V_{d_{ss}}$ 0,27 л/кг) достаточно низкие, данные по объему распределения карбидопы отсутствуют.

Леводопа связывается с белками плазмы лишь минимально (приблизительно 10-30 %), тогда как карбидопа связывается приблизительно на 36 %, а энтакапон экстенсивно связывается с белками плазмы (приблизительно на 98 %), главным образом, с сывороточным альбумином. В терапевтических концентрациях энтакапон не вытесняет другие экстенсивно связанные с белком активные вещества (например, варфарин, салициловую кислоту, фенилбутазон или диазепам) и не вытесняется этими веществами при применении их в терапевтических или более высоких концентрациях.

Метаболизм и выведение

Леводопа подвергается активному метаболизму с образованием различных метаболитов; наиболее важными путями являются декарбоксилирование ДОПА-декарбоксилазой (ДДК) и О-метилирование катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ).

Карбидопа метаболизируется с образованием двух метаболитов, которые выводятся с мочой в форме глюкуронидов и неконъюгированных веществ. Экскреция в неизменном виде составляет 30% от общей экскреции карбидопы с мочой.

Энтакапон почти полностью метаболизируется перед выделением с мочой (10-20 %) и желчью/калом (80-90 %). Основным метаболическим путем представляет собой глюкуронидирование энтакапона и его активного метаболита (цис-изомера), содержание которого в плазме составляет приблизительно 5 % от общего энтакапона. Общий клиренс леводопы составляет 0,55-1,38 л/кг/час; энтакапона - 0,70 л/кг/час. При отдельном приеме период полувыведения ($t_{1/2}$) леводопы составляет 0,6-1,3 часа, карбидопы - 2-3 часа и энтакапона – 0,4-0,7 часов.

Благодаря короткому периоду полувыведения при назначении повторных доз леводопы и энтакапона истинного накопления этих веществ не происходит.

Данные *in vitro* исследований с использованием микросомальных препаратов печени человека свидетельствуют о том, что энтакапон ингибирует ферменты цитохрома P450 2C9 (ПК50 ~ 4 мкМ). Энтакапон не ингибирует или слабо ингибирует другие изоферменты цитохрома P450 (CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A и CYP2C19).

Характеристики в организме больных

Пожилые пациенты

При назначении пожилым пациентам без карбидопы и энтакапона всасывание леводопы увеличивается, а выведение замедляется по сравнению с более молодыми пациентами. Однако в случае комбинированной терапии карбидопой и леводопой всасывание леводопы в организме пожилых и более молодых пациентов происходит сходным образом, хотя у пожилых

пациентов AUC 1,5-кратно превышает значение AUC у молодых испытуемых вследствие уменьшения с возрастом активности ДДК и клиренса леводопы. Значимые различия AUC карбидопы или энтакапона у более молодых (45-64 лет) и пожилых пациентов (65-75 лет) не обнаружены.

Пол пациентов

Биодоступность леводопы в организме женщин значимо выше, чем в организме мужчин. В фармакокинетических исследованиях Сталево[®] биодоступность леводопы у женщин была выше, чем у мужчин, главным образом, вследствие различия массы тела, тогда как гендерные различия биодоступности карбидопы и энтакапона отсутствовали.

Печеночная недостаточность

У пациентов с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью (класс А и В по Чайльд-Пью) метаболизм энтакапона замедляется, что сопровождается увеличением концентрации энтакапона в плазме как на этапе всасывания, так и на этапе выведения. Специальные исследования фармакокинетики карбидопы и леводопы у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились, однако рекомендуется с осторожностью назначать Сталево[®] больным с легкой и среднетяжелой печеночной недостаточностью.

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности фармакокинетика энтакапона не меняется. Специальные исследования фармакокинетики карбидопы и леводопы у пациентов с почечной недостаточностью не проводились, однако следует рассмотреть целесообразность увеличения интервала между дозами при назначении Сталево[®] больным, находящимся на диализе.

Показания к применению

Болезнь Паркинсона и паркинсонизм (за исключением лекарственного) в тех случаях, когда использование комбинации леводопа + карбидопа малоэффективно.

Противопоказания к применению

- Повышенная чувствительность к любому из активных или вспомогательных компонентов препарата.
- Печеночная недостаточность тяжелой степени.
- Закрытоугольная глаукома.
- Феохромоцитома.
- Одновременный прием Сталево[®] и неселективных ингибиторов моноаминоксидазы (МАО-А и МАО-В) (например, фенелзина, транилципромина).
- Одновременный прием Сталево[®] и селективных ингибиторов МАО-А и селективных ингибиторов МАО-В.
- Злокачественный нейролептический синдром (ЗНС) и/или нетравматический рабдомиолиз в анамнезе.
- Возраст до 18 лет.
- Беременность, за исключением тех индивидуальных ситуаций, когда потенциальный положительный эффект от приема Сталево[®] превышает возможный риск для развития плода.
- Период грудного вскармливания.
- Дефицит сахаразы/изомальтазы, непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью:

- Тяжелая сердечно-сосудистая и легочная недостаточностью, бронхиальная астма, заболевания печени, почек; сахарный диабет и другие декомпенсированные эндокринные заболевания, эрозивно-язвенные поражения ЖКТ; судороги (в анамнезе);

- Инфаркт миокарда в анамнезе (с остаточными атриальными узловыми или желудочковыми аритмиями) – требуется контроль сердечной функции в течение всего периода начального регулирования режима дозирования препарата;
- Психоз в анамнезе и/или в процессе лечения, депрессии с суицидальными тенденциями, асоциальное поведение;
- Открытоугольная глаукома – при тщательном контроле внутриглазного давления;
- Пациентам, получающим на фоне лечения Сталево® препараты, способные вызвать ортостатическую гипотензию;
- При сопутствующем назначении нейролептиков, блокирующих дофаминовые рецепторы (особенно D₂ рецепторы), лечение Сталево® должно проводиться под тщательным наблюдением пациента на предмет прекращения противопаркинсонического эффекта препарата или усиления симптомов заболевания;
- Одновременный прием Сталево® и трициклических антидепрессантов, дезипрамина, мапролитина, венлафаксина.
- Одновременный прием с варфарином и лекарственными средствами, метаболизируемыми КОМТ (пароксетин).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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 грудного вскармливания

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 человеческое молоко, 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.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи; таблетки нельзя делить на части или разламывать.

Оптимальная дневная доза определяется тщательным подбором дозы леводопы для каждого пациента индивидуально.

В качестве разовой дозы следует принимать только одну таблетку любой дозировки. Максимальная суточная доза - 1,5 г леводопы, 2 г энтакапона, 375 мг карбидопы (соответствует 7 таблеткам Сталево® 200 мг + 200 мг + 50 мг).

Перевод на Сталево® пациентов, принимающих препараты с леводопой/ингибитором ДДК (карбидопой или бенсеразидом) и препараты энтакапона.

а. Пациенты, принимающие препараты энтакапон и леводопа/карбидопа в лекарственных формах со стандартным высвобождением в дозах, эквивалентных таковым в таблетках Сталево®, могут быть сразу переведены на соответствующие таблетки Сталево®.

Например, пациент, принимающий 1 таблетку леводопы/карбидопы по 200 мг/50 мг и 1 таблетку энтакапона по 200 мг 4 раза в сутки, может быть переведен на прием одной таблетки Сталево® по 200 мг + 200 мг + 50 мг 4 раза в сутки вместо обычно принимаемых таблеток леводопы/карбидопы и энтакапона.

b. У пациентов, принимающих препараты энтакапона и леводопы/карбидопы в дозах, не эквивалентных дозам активных компонентов таблеток Сталево® по 200 мг + 200 мг + 50 мг (50 мг/12,5 мг/200 мг, 100 мг/25 мг/200 мг или 150 мг/37,5 мг/200 мг), доза Сталево® должна быть тщательно подобрана для получения оптимального клинического ответа. Сначала необходимо откорректировать дозу Сталево® таким образом, чтобы она максимально соответствовала ранее применявшейся суточной дозе леводопы.

c. У пациентов, принимающих препараты энтакапона и леводопы/бенсеразида в лекарственных формах со стандартным высвобождением, прием леводопы/бенсеразида необходимо прекратить накануне вечером и инициировать прием Сталево® следующим утром, начав с формы Сталево®, которая содержит то же или немного большее количество леводопы (на 5–10 %).

Режим перевода на Сталево® пациентов, не принимающих энтакапон

Возможность лечения препаратом Сталево® в соответствующих дозах может быть рассмотрена у некоторых пациентов с болезнью Паркинсона и двигательными флуктуациями к концу действия дозы в тех случаях, когда использование комбинации леводопа/ингибитор допа-декарбоксилазы (ДДК) малоэффективно. Тем не менее, прямой перевод пациентов с дискинезиями (или получающих леводопу в суточной дозе больше 800 мг) с комбинации леводопа/ингибитор ДДК на препарат Сталево® не рекомендуется. У таких пациентов рекомендуется проводить отдельно лечение энтакапона (таблетками) и скорректировать дозу леводопы, если необходимо, перед переводом на Сталево®.

Энтакапон усиливает действие леводопы. Поэтому может потребоваться (особенно у пациентов с дискинезиями) снижение дозы леводопы на 10-30% в первые несколько дней-недель после начала лечения препаратом Сталево®. Суточная доза леводопы может быть снижена посредством удлинения интервала между приемами препарата и/или посредством уменьшения разовой доли леводопы, в соответствии с клиническим состоянием пациента.

Коррекция дозы на протяжении курса лечения

Если требуется применение более высокой дозы леводопы, следует увеличить кратность приема и/или назначить препарат Сталево® другой дозировки, находящейся в пределах рекомендуемых доз.

Если требуется применение более низкой дозы леводопы, следует уменьшить общую суточную дозу препарата Сталево® посредством уменьшения кратности приема, либо уменьшения дозировки препарата Сталево®.

Если одновременно с таблетками Сталево® пациенты принимают другие препараты леводопы, не следует превышать максимальную суточную дозу.

Прекращение терапии препаратом Сталево®

Если лечение препаратом Сталево® (леводопа/карбидопа/энтакапон) прекращают, а пациента переводят на терапию леводопой/ингибитором ДДК без энтакапона, для адекватного контроля за симптомами паркинсонизма необходимо скорректировать дозу других противопаркинсонических препаратов, особенно леводопы.

Применение у детей

Безопасность и эффективность применения препарата Сталево® у пациентов в возрасте до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

Применение у пациентов пожилого возраста

Коррекции режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Применение у пациентов с печеночной недостаточностью

Рекомендуется соблюдать осторожность при назначении препарата Сталево® пациентам с печеночной недостаточностью легкой и средней степени. У этих пациентов может потребоваться снижение дозы.

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность не влияет на фармакокинетику энтакапона. Ни о каких специальных исследованиях фармакокинетики леводопы и карбидопы у пациентов с почечной недостаточностью не сообщалось, поэтому пациентам с почечной недостаточностью тяжелой степени, включая пациентов, находящихся на диализе, препарат Сталево® следует назначать с осторожностью.

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 тошноту и диарею (возникают примерно в 15 % и 12 % случаев); скелетно-мышечные боли и боли в мышцах и соединительной ткани (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) и данных постмаркетинговых исследованиях.

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 ($< 1/10000$), нет данных (невозможно судить по имеющимся данным, нет результатов проведенных клинических или эпидемиологических исследований).

Таблица 1. Нежелательные реакции

<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Часто:	Анемия
Нечасто:	Тромбоцитопения
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	
Часто:	Снижение веса*, снижение аппетита*
<i>Психиатрические нарушения</i>	
Часто:	Депрессия, галлюцинации, спутанность сознания*, кошмары*, тревожность, бессонница
Нечасто:	Психоз, агитация*
Нет данных:	Суицидальное поведение
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто:	Дискинезия*
Часто:	Обострение симптомов паркинсонизма (например, брадикинезия*), тремор, феномен включения-выключения, дистония, нарушения работы мозга (амнезия, деменция), сонливость, головокружение*, головная боль
Нет данных:	Злокачественный нейролептический синдром*
<i>Нарушения со стороны органов зрения</i>	
Часто:	Затуманенное зрение

<i>Нарушения сердечной деятельности</i>	
Часто:	Проявления ишемической болезни сердца, кроме инфаркта миокарда (стенокардия**), нарушение сердечного ритма
Нечасто:	Инфаркт миокарда**
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто:	Ортостатическая гипотензия, гипертензия
Нечасто:	Желудочно-кишечное кровотечение
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Часто:	Одышка
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Очень часто:	Диарея*, тошнота*
Часто:	Запор*, рвота*, диспепсия, дискомфорт и боль в животе*, сухость во рту*
Нечасто:	Колит*, дисфагия
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто:	Абнормальные печеночные пробы*
Нет данных:	Гепатит, часто – холестатический*
<i>Заболевания кожи и подкожных тканей</i>	
Часто:	Сыпь*, гипергидроз
Нечасто:	Окрашивание (кроме цвета мочи): кожи, ногтей, волос, пота*
Редко:	Отек Квинке
Нет данных:	Крапивница*
<i>Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани</i>	
Очень	Скелетно-мышечные боли и боли в мышцах и соединительной

часто:	ткани *
Часто:	Мышечные спазмы, боль в суставах
Нет данных:	Рабдомиолиз*
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Очень часто:	Хроматурия*
Часто:	Инфекции мочевыводящих путей
Нечасто:	Задержка мочи
<i>Общие нарушения и нарушения в месте введения</i>	
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 минимум 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, обусловленных 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 доз 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, влечение тратить деньги и покупать, обжорство или компульсивное утоление голода могут возникнуть в ходе лечения агонистами дофамина и (или) другими дофаминергическими препаратами, содержащими леводопу, включая препарат Сталево®.

Известны отдельные случаи, когда энтакапон в комбинации с леводопой вызывал чрезмерную сонливость в дневное время и эпизоды внезапного наступления сна.

Передозировка

Данные пострегистрационного применения сообщают о единичных случаях передозировки с максимальными суточными дозами леводопы и энтакапона по меньшей мере 10 000 мг и 40 000 мг, соответственно. Острая симптоматика и признаки 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 поддержку данных систем

организма. 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 препараты: на сегодняшний день данных о несовместимости привычных противопаркинсонических препаратов и препарата Сталево[®] не существует. Большие дозы энтакапона могут изменять степень 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 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 MAO-A, 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 реакции на лечение в случае одновременного приема указанных препаратов и препарата Сталево®.

В силу сродства энтакапона к цитохрому P450 2C9 *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 % [CI₉₀ – 11-26 %]. Значения МНО повысились в среднем на 13 % [CI₉₀ – 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

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 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 D₂ рецепторов) следует назначать с осторожностью. Необходимо тщательное наблюдение за пациентом на

предмет потери 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 при управлении транспортными средствами или работе 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 получавшим 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 характеризуется двигательными симптомами (мышечная ригидность, миоклония, тремор), изменениями психического состояния (возбуждение, спутанность сознания, кома), вегетативными дисфункциями (тахикардия, перепады кровяного

давления), а также повышением содержания креатинфосфокиназы в сыворотке крови. В отдельных случаях наблюдаются только единичные из вышеперечисленных симптомов и признаков. Раннее выявление заболевания 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. Из проведенных исследований, в ходе которых энтакапон внезапно отменяли, случаи развития ЗНС или рабдомиолиза в связи с отменой выявлены не были. С момента появления энтакапона на рынке известно об отдельных случаях развития ЗНС, особенно при внезапной отмене или уменьшении дозы энтакапона и сопутствующих дофаминергических препаратов. При необходимости смены лечения препаратом Сталево® на леводопу и ингибиторы допа-декарбоксилазы, смена должна происходить постепенно; вероятно потребуются 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 терапии препаратом, в ранее назначенной дозировке, возможно после общего наркоза как только пациент сможет самостоятельно принимать таблетки препарата.

При длительном лечении препаратом рекомендуется время от времени проводить контроль функций печени и почек, а также проводить контроль гематологической и 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, влечение тратить деньги и покупать, обжорство или компульсивное утоление голода. Указанные симптомы могут возникнуть в ходе лечения агонистами дофамина и (или) другими дофаминергическими препаратами, содержащими леводопу, 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 транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Сталево® влияет на способность управлять транспортными средствами 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 транспортными средствами 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 транспортных средств или работы, требующей повышенного внимания, так как они могут подвергнуть себя риску получения серьезных повреждений или даже смерти (например, при работе с механизмами).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг + 200 мг + 50 мг
По 10, 30, 100, 130 или 175 таблеток во флаконе из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП) с полипропиленовой пробкой, снабженной защитным механизмом от случайного открытия. Горловина флакона запаяна фольгой (контроль первичного вскрытия). По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению в пачке картонной.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата и адрес места производства лекарственного препарата:

Орион Корпорейшн, Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orion Corporation, Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Представитель и организация, уполномоченная принимать претензии потребителей в России:

ООО «Орион Фарма»

119034, Россия, г. Москва, Сеченовский пер., дом 6, стр.3

тел.: (495) 363-50-71/72/73,

факс: (495) 363-50-74

Специалист по регистрации



Комкова С.П.