

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
25.02.2020 № 535
Реєстраційне посвідчення
№ UA/17944/01/01
№ UA/17944/01/02
№ UA/17944/01/03
№ UA/17944/01/04

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
08.09 2023 № 1599

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 декарбоксилування леводопи знижується при одночасному застосуванні інгібіторів ДДК, можна застосовувати меншу дозу леводопи, що знижує розвиток таких побічних реакцій, як нудота.

У випадку пригнічення декарбоксилази 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. Леводоба 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.

Леводоба 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: леводоба екстенсивно метаболізується з утворенням різних метаболітів, найважливіші шляхи – це декарбоксілювання ДОФА-декарбоксилазою (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 (IC₅₀~4μM). 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).

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

Порушення функцій 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 функцій 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.

Протипоказання.

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 (MAO-A та MAO-B) (наприклад з фенелзином, транілципроміном).

Супутній прийом селективних інгібіторів MAO-A та MAO-B 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.

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 ушкодженим 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 раптової 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 злоякісного 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 допамінергічних 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 підібраного 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-декарбоксилази 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/карбідопи/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 показано.

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, хроматурию.

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 злоякісний нейролептичний 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 дизрегуляції.

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: злоякісний нейролептичний 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.

Декілька побічних реакцій, зокрема діарея та зміна кольору сечі до червоно-коричневого кольору безпосередньо пов'язані з активною речовиною ентакапон. 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. Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Джоенсуункату 7, 24100 Сало, Фінляндія/Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland.

Дата останнього перегляду.