ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕЛЬДЕПРИЛ

(ELDEPRYL)

Склад:

діюча речовина: селегілін;

1 таблетка містить селегіліну гідрохлориду 5 мг;

допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею і рискою, білого або майже білого кольору. Діаметр таблетки 6 мм.

Фармакотерапевтична група. Протипаркінсонічні препарати. Інгібітори моноаміноксидази типу В. Код АТХ N04B D01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Селегілін є селективним інгібітором МАО-В, який також інгібує зворотне захоплення допаміну та пресинаптичний рецептор допаміну. Ці ефекти потенціюють допамінергічну функцію у мозку. На ранніх стадіях хвороби Паркінсона подвійні сліпі дослідження показали, що пацієнти, які отримували селегілін як монотерапію, значно довше обходилися без стимуляційного лікування леводопою у порівнянні з хворими, які отримували плацебо. Працездатність пацієнтів залишалася високою. Селегілін потенціює та подовжує ефект леводопи, що дає змогу знизити дозу останньої. У комбінації з препаратами леводопи селегілін збільшує тривалість періоду «включення», зменшує тривалість періоду «виключення» та зменшує вираженість феномену виснаження кінцевої дози. Селегілін не потенціює гіпертензивний ефект таких речовин, як тирамін («сирний ефект»).

Фармакокінетика.

Селегілін швидко абсорбується з травного тракту. Пікові концентрації досягаються через 30 – 45 хвилин після перорального застосування. Біодоступність речовини низька; у середньому 10 % незміненого селегіліну досягають великого кола кровообігу (проте існує суттєва різниця між різними пацієнтами). Селегілін є ліпофільною, слабко лужною сполукою, що легко проникає у тканини, у тому числі і в мозок. Він швидко розподіляється в організмі, об’єм розподілу становить приблизно 500 л після внутрішньовенного введення дози 10 мг. При терапевтичних

дозах 75 – 85% селегіліну зв’язується з білками плазми крові. На підставі досліджень *in vitro*, CYP2B6 є головним гепатоцитохромом P450 ізоензиму, що бере участь у метаболізмі селегіліну. Ензими CYP3A4, CYP2A6 також можуть брати участь у метаболізмі. Селегілін швидко метаболізується, головним чином у печінці, до десметилселегіліну, 1-метамфетаміну та 1-амфетаміну. Ці три метаболіти виявлялися у плазмі крові та сечі після прийому одноразової та багаторазових доз селегіліну. Середній період напіввиведення становить 1,5 – 3,5 години. Загальний кліренс селегіліну в організмі становить приблизно 240 л на годину. Метаболіти селегіліну головним чином виводяться з сечею, приблизно 15 % визначаються у фекаліях. Через необоротне інгібування МАО-В тривалість терапевтичного ефекту не залежить від часу виведення селегіліну, а тому достатнім є прийом 1 раз на добу. Результатом одноразової дози 10 мг є майже повне пригнічення тромбоцитарної активності МАО-В протягом більше ніж 24 годин; активність повертається до нормального рівня приблизно через два тижні.

Клінічні характеристики.

Показання.

Хвороба Паркінсона або симптоматичний паркінсонізм – як монотерапія у початковій стадії хвороби або у комбінації з препаратами леводопи (у поєднанні з периферичними інгібіторами декарбоксилази або без них).

Селегілін у комбінації з леводопою особливо показаний пацієнтам, у яких спостерігається виникнення флуктуацій як ефект виснаження дози, асоційований з прийомом високих доз леводопи.

Протипоказання.

Гіперчутливість (в тому числі тяжкі запаморочення або гіпотензія) до селегіліну або до будь-якої з допоміжних речовин.

Виразкова хвороба в стадії загострення.

Одночасне застосування з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (наприклад, циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, флувоксамін, пароксетин і сертралін), інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (венлафаксин), трициклічними антидепресантами, симпатоміметиками, інгібіторами МАО (лінезолід) чи опіоїдами (петидин) (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

При поєднанні селегіліну з леводопою слід брати до уваги протипоказання до застосування леводопи.

Ельдеприл протипоказаний пацієнтам, які отримують терапію агоністами серотоніну (наприклад, суматриптан, наратриптан, золмітриптан та різатриптан).

Ельдеприл не слід застосовувати з іншими препаратами, які також є інгібіторами моноамінооксидази, наприклад лінезолід.

Препарат не слід застосовувати пацієнтам з іншими екстрапірамідними розладами, не пов'язаними з дефіцитом допаміну.

Помилка перекладуСелегілін у комбінації з леводопою протипоказаний при важких серцево-судинних захворюваннях, артеріальній гіпертензії, гіпертиреозі, фаохромоцітомі, вузькокутовій глаукомі, аденомі передміхурової залози з появою залишкової сечі, тахікардією, аритміями, важкою стенокардією, психозами, розвиненою деменцією та тиреотоксикозом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Симпатоміметики. У зв'язку з ризиком розвитку артеріальної гіпертензії одночасне застосування селегіліну та симпатоміметиків протипоказане.

Петидин та інші опіоїди. Одночасне застосування селегіліну (селективного інгібітора МАО) і петидину та інших опіоїдів протипоказане. Відомо, що селегілін і петидин взаємодіють між собою з потенційно летальним наслідком, але механізм цієї взаємодії ще не вивчений. Селеглін не слід застосовувати з будь-якими антидепресантами.

Трамадол також може взаємодіяти з селегіліном.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗСН).

Коли селегілін застосовується в рекомендованій дозі, він селективно інгібує МАО-В. Комбіноване застосування СІЗЗС, флуоксетину та Ельдеприлу слід застосовувати лише під клінічним контролем.

Існують повідомлення про побічні реакції у пацієнтів, які одночасно отримували селегілін та флуоксетин. Наприклад, спостерігались підвищене потовиділення, почервоніння, атаксія, гіпертермія, гіпер- та гіпотензія, судоми, прискорене серцебиття, запаморочення та психічні зміни, включаючи ажитацію, сплутаність свідомості та галюцинації, що прогресували до делірію та коми. Повідомлялося про виникнення подібних реакцій у пацієнтів, які приймали селегілін одночасно із сертраліном та пароксетином. Існує потенційний ризик взаємодії з флувоксаміном та венлафаксином.

У зв'язку з ризиком розвитку сплутаності свідомості, гіпоманії, галюцинацій та маніакальних епізодів, ажитації, міоклонусу, гіперрефлексії, порушень координації, тремору, судом, атаксії, підвищеного потовиділення, діареї, лихоманки, артеріальної гіпертензії, які можуть бути проявами серотонінового синдрому, одночасне застосування селегіліну та СІЗЗС чи ІЗЗСН протипоказане.

Застосування Ельдеприлу вище рекомендованої дози може призвести до неселективності та серйозних побічних ефектів.

Повідомлялося про випадки смерті, які спостерігалися після початку терапії неселективними інгібіторами МАО незабаром після припинення застосування флуоксетину. Оскільки флуоксетин та його активні метаболіти мають тривалий період напіввиведення, між відміною флуоксетину та початком терапії селегіліном має минути не менше ніж 5 тижнів. Селегілін та його метаболіти мають короткий період напіввиведення, тому між відміною селегіліну та початком прийому флуоксетину достатньо двотижневого інтервалу.

Між відміною сертраліну та початком прийому селегіліну достатньо двотижневого інтервалу.

Для всіх інших інгібіторів зворотного захоплення серотоніну рекомендується інтервал часу 1 тиждень між періодом відміни інгібітора зворотного захоплення серотоніну та початком терапії селегіліном. Селегілін не слід вводити після препарату, який взаємодіє з селегліном, до тих пір, поки не пройде п’ять періодів напіввиведеннь цього препарату.

Між припиненням терапії селегіліном та початком лікування будь-яким препаратом, який взаємодіє з селегліном, має пройти не менше 14 днів.

Між припиненням терапії селегіліном та початком прийому агоністів серотоніну рекомендується інтервал часу в 24 години.

Пацієнтам, які отримують селегілін в даний час або протягом останніх 2 тижнів, слід приймати допамін тільки після ретельної оцінки співвідношення користь/ризик, тому що ця комбінація підвищує ризик гіпертонічних реакцій.

Трициклічні антидепресанти.

Повідомлялося про тяжкі симптоми з боку ЦНС (синдром серотоніну) у пацієнтів, які приймали комбінацію трициклічних антидепресантів та селегіліну. Повідомлялося про випадок гіперпірексії та смерті пацієнта, який отримував амітриптилін та селегілін. Інший пацієнт, який отримував протриптілін та селегілін відчував тремор, ажитацію та занепокоєння, після чого через два тижні після застосування селегіліну наступила смерть.

До інших побічних реакцій, що виникали у пацієнтів, які застосовували комбінацію селегіліну та трициклічних антидепресантів, відносяться гіпер- та гіпотензія, запаморочення, підвищене потовиділення, тремор та судоми, зміни поведінки та психічного стану. Тому супутнє застосування селегіліну та трициклічних антидепресантів протипоказане.

Інгібітори МАО. Одночасне застосування селегіліну та інгібіторів МАО може призвести до порушень з боку ЦНС та серцево-судинної системи.

Комбінації, що не рекомендуються.

Пероральні контрацептиви. Слід дотримуватися обережності при одночасному застосуванні селегіліну з комбінованими пероральними протизаплідними засобами, оскільки вони можуть підвищити біодоступність селегіліну.

Одночасне застосування амантадину та антихолінергічних препаратів може призвести до посилення побічних ефектів.

Слід з обережністю та під ретельним контролем застосовувати селегілін з лікарськими засобами *дигіталісу* та *антикоагулянтами*.

Чотири пацієнти, які отримували альтретамін та інгібітор моноаміноксидази, зазнали симптоматичної гіпотензії після чотирьох-семи днів супутньої терапії.

Необхідно уникати одночасного застосування гіпертонічних засобів, антигіпертензивних препаратів, психостимуляторів, препаратів, що впливають на ЦНС (седативних, снодійних) та алкоголю.

Взаємодія з їжею. На відміну від традиційних інгібіторів ферментів МАО, що пригнічують як МАО-А, так і МАО-В, селегілін є специфічним інгібітором МАО-В.

При застосуванні селегіліну у рекомендованих дозах після вживання їжі з низьким вмістом тираміну не спостерігалося гіпертензивної реакції (так званого «сирного ефекту» – «cheese-effect»). Тому у даному випадку немає необхідності у дотримуванні дієти.

Однак при комбінації селегіліну та традиційних інгібіторів МАО або інгібіторів МАО-А рекомендується суворо дотримуватися дієти (уникати їжі з великою кількістю тираміну: ферментна їжа та напої, зрілий сир, салямі, копчене м’ясо, печінка, м'ясний бульйон, дичина, солона риба, квасоля, горох, квашена капуста і продукти, що містять дріжджі).

Особливості застосування.

Одночасне лікування лікарськими засобами, які інгібують МАО-А, (або неселективні інгібітори МАО), можуть викликати гіпотензивні реакції. Повідомлялося про гіпотензію, що раптово виникала на початку лікування селегеліном.

Слід дотримуватися особливої обережності при застосуванні селегіліну пацієнтам із виразкою дванадцятипалої кишки, лабільною гіпертензією, серцевою аритмією, тяжкою стенокардією, тяжкою печінковою або нирковою недостатністю або психозом.

Хоча серйозна печінкова токсичність не спостерігалася, препарат рекомендується застосовувати з обережністю пацієнтам з печінковою дисфункцією в анамнезі. Під час тривалої терапії селегіліном були описані тимчасові або тривалі порушення, що мають тенденцію до підвищеної концентрації в плазмі крові печінкових ферментів.

Селегілін слід застосовувати з обережністю при важкій дисфункції печінки та нирок.

Оскільки селегілін потенціює ефект леводопи, можуть посилитися побічні реакції, зумовлені леводопою, особливо на фоні застосування високих доз леводопи. За пацієнтами, які отримують таке лікування, необхідний ретельний нагляд. При додаванні до леводопи селегіліну можуть з’явитися такі симптоми, як мимовільні рухи та/або збудження, які зникають при зменшенні дози леводопи. Отже, з початком лікування селегіліном дозу леводопи можна знизити у середньому на 10 - 30 %. При досягненні оптимальної дози леводопи, кількість побічних реакцій, що виникають в результаті комбінації селегіліну та леводопи менше, ніж при терапії тільки леводопою.

Точна доза, при якій селегілін стає неселективним інгібітором усіх МАО, не визначена, але при дозах, що перевищують 10 мг/добу, існує теоретичний ризик гіпертонії після прийому їжі, багату на тирамін.

Щодо пацієнтів, які приймають інгібітори МАО, необхідно виявляти обережність при проведенні загального знеболювання у хірургічній практиці. Інгібітори МАО, включаючи селегілін, можуть потенціювати ефекти лікарських засобів, які пригнічують ЦНС та які застосовують для загальної анестезії. Повідомлялося про тимчасову респіраторну депресію та кардіо-респіраторну депресію, гіпотензію та кому.

Повідомлялося про розлад контролю імпульсів і компульсивний потяг, такі як патологічний потяг до азартних ігор, підвищене лібідо та гіперсексуальність, булімія, марнотратство та інші компульсивні або повторювані дії, у пацієнтів з хворобою Паркінсона, протягом терапії агоністами допаміну чи іншими допамінергічними препаратами, наприклад, селегіліном.

Результати деяких досліджень свідчать про те, що у пацієнтів, які одночасно приймають

селегілін та леводопу, рівень смертності вищий у порівнянні з пацієнтами, які приймають лише леводопу. Але слід взяти до уваги, що у цих дослідженнях були виявлені численні методологічні недоліки і що метааналіз та масштабні когортні дослідження дали змогу зробити висновок про те, що між рівнями смертності пацієнтів, які отримували селегілін, та пацієнтів, які отримували препарати порівняння або комбінацію селегілін/леводопа, відсутня статистично значуща різниця.

Дослідження виявили, що у пацієнтів, які належать до групи підвищеного ризику щодо виникнення серцево-судинної патології, збільшується ризик розвитку артеріальної гіпотензії у відповідь на одночасний прийом селегіліну та леводопи.

Пацієнтам із незалежними від дози змінами у відповідь на лікування поєднане застосування селегіліну і леводопи недоцільне.

Слід з обережністю поєднувати селегілін з лікарськими засобами, що діють переважно на центральну нервову систему.

Слід уникати одночасного прийому селегіліну з алкоголем.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Селегілін призначений для лікування хвороби Паркінсона, який в більшості випадків є захворюванням, що настає після дітородного віку. Наявні дані щодо безпеки, що стосуються використання під час вагітності та лактації, недостатні, щоб обґрунтувати застосування селегіліну в цих групах пацієнтів.

Вагітність. Доступні дуже обмежені доказові дані про застосування селегіліну вагітним. Дослідження на тваринах показали, що даний засіб має репродуктивну токсичність тільки в дозах, які в багато разів перевищують рекомендовану. Рекомендовано уникати призначення селегіліну у період вагітності.

Годування груддю. Невідомо, чи екскретується селегілін у грудне молоко людини. У тварин екскреція селегіліну в молоко не досліджувалася. Фізико-хімічні властивості селегіліну свідчать про те, що він має екскретуватися у грудне молоко. Тому ризик для дитини, яку вигодовують грудним молоком, не може бути виключений. Селегілін не слід застосовувати у період годування груддю.

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

Навіть при належному застосуванні препарат може спричинити запаморочення або може вплинути на здатність реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Цей лікарський засіб може погіршити когнітивні здібності пацієнта. У таких випадках слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Селегілін застосовується як монотерапія у початковій стадії захворювання або у комбінації з препаратами леводопи (у поєднанні з периферичними інгібіторами декарбоксилази або без них). В обох випадках початкова доза становить 5 мг, яку приймають вранці. Дозу Ельдеприлу можна збільшити до 10 мг на добу (можна приймати вранці або розділити
на два прийоми).

Печінкова недостатність.

Інформація про зміну дозування пацієнтам з печінковою недостатністю відсутня.

Ниркова недостатність.

Інформація про зміну дозування пацієнтам з нирковою недостатністю відсутня.

Діти.

Інформація щодо застосування препарату дітям відсутня, тому застосування препарату цій категорії пацієнтів не показане.

Передозування.

Помилка перекладуСелеглін швидко метаболізується, і метаболіти швидко виділяються. У випадках підозри на передозування слід встановити спостереження за хворим протягом 24-48 годин.

Даних щодо клінічно значущого передозування препарату немає. Ефект селегіліну як селективного МАО-В інгібітора досягається при застосуванні доз, рекомендованих для лікування хвороби Паркінсона (5- 10 мг на добу). Досвід, одержаний в ході розробки селегіліну, показує, що вплив доз 600 мг/день викликав тяжку гіпотензію та психомоторну збудженість. Симптоми передозування можуть бути схожими із симптомами передозування неселективними інгібіторами МАО (розлади з боку центральної нервової та серцево-судинної систем, такі як сонливість, запаморочення, дратівливість, збудження, гіперактивність, тремор, занепокоєння, сильні м’язові спазми, сильний головний біль, галюцинації, артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, біль у грудях, прискорений та нерівний пульс, судинний колапс, дихальна недостатність, пригнічення дихання, пітливість, гарячка, кома, судоми). Симптоми передозування можуть розвинутися протягом 24 годин. Специфічного антидоту не існує, лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); рідко (≥1/10000 до <1/1000); надзвичайно рідко (<1/10000), частота невідома (не можна визначити за наявними даними).

Порушення з боку психіки.

Часто: розлади сну, сплутаність свідомості, галюцинації.

Нечасто: аномальні сновідіння, ажитація, тривога, перепади настрою.

Частота невідома: розлад контролю імпульсу і примусу (такі як гіперсексуальність)*.

Порушення з боку нервової системи.

Часто: мимовільні рухи (дискінезії, акінезія, брадикінезія), запаморочення, головний біль, порушення рівноваги.

Нечасто: минущі порушення сну (безсоння).

Рідко: збудження.

Кардіальні розлади.

Часто: брадикардія.

Нечасто: прискорене серцебиття, стенокардія, суправентрикулярна тахікардія.

Рідко: аритмії.

Порушення з боку судинної системи.

Часто: гіпотензія, гіпертензія.

Нечасто: ортостатична гіпотензія.

Рідко: постуральна гіпотензія.

Порушення з боку травного тракту.

Дуже часто: стоматит.

Часто: нудота, виразки в порожнині рота.

Нечасто: сухість у роті.

Порушення з боку гепатобіліарної системи.

Часто: підвищення рівнів печінкових ферментів.

Нечасто: тимчасові підвищення рівнів сироваткової аланін-амінотрансферази.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: підвищене потовиділення.

Нечасто: випадання волосся.

Рідко: висипання, реакції шкіри.

Порушення з боку нирок і сечовивідної системи.

Нечасто: розлади сечовиведення.

Рідко: утруднення сечовиведення.

Частота невідома: затримка сечі.

Інфекції та інвазії.

Нечасто: фарингіт.

Розлади крові та лімфатичної системи.

Нечасто: лейкоцитопінія, тромбоцитопінія.

Обмін речовин та порушення харчування.

Нечасто: втрата апетиту.

З боку респіраторної системи, торакальні та медіастинальні розлади.

Часто: закладеність носа.

Нечасто: задишка.

Розлади опорно-рухового апарату та лімфатичної системи.

Часто: артралгія, судоми м'язів.

Нечасто: міопатія.

Загальні порушення і реакції у місті введення.

Часто: стомлення.

Нечасто: дратівливість, набряк гомілковостопного суглоба.

Ушкодження, отруєння та ускладнення після процедур.

Часто: падіння.

Дослідження.

Часто: незначне підвищення печінкових ферментів.

* Повідомлялося про розлад контролю імпульсів і компульсивний потяг, такі як патологічний потяг до азартних ігор, підвищене лібідо та гіперсексуальність, булімія, марнотратство та інші компульсивні або повторювані дії, у пацієнтів з хворобою Паркінсона протягом терапії агоністами допаміну чи іншими допамінергічними препаратами, наприклад селегіліном.

При застосуванні лікарського засобу також виникають такі побічні реакції як психоз, депресія, тремор, біль в грудній клітці, спині, суглобах, горлі, вертиго, порушення зору, блювання, запор, діарея.

При комбінації з леводопою.

Оскільки препарат посилює ефект леводопи, побічні ефекти леводопи (такі як занепокоєння, гіперкінезія, атипові рухи, ажитація, сплутаність свідомості, галюцинації, постуральна гіпотензія, серцеві аритмії) можуть посилюватися у разі комбінованої терапії (леводопу зазвичай слід застосовувати у комбінації з інгібітором периферичної декарбоксилази). Якщо при застосуванні препарату у комбінації з препаратами леводопи виникають побічні реакції, зумовлені леводопою, дозу останньої слід знизити. Отже, з початком лікування селегіліном дозу леводопи можна знизити у середньому на 30 %. Найбільш частою побічною реакцією є дискінезія (4 % пацієнтів). Після встановлення оптимального рівню дози леводопи, кількість побічних реакцій, що виникають в результаті комбінації селегіліну та леводопи, зазвичай менше, ніж при терапії тількі леводопою.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 таблеток у флаконі; по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Оріонінтіе 1, 02200 Еспоо, Фінляндія/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

Виробник.

Оріон Корпорейшн/Orion Corporation.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Джоенсуункату 7, 24100 Сало, Фінляндія/ Joensuunkatu 7, 24100 Salo, Finland.