

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
**Наказ Міністерства охорони**  
**здоров'я України**  
**19.03.2018 № 506**  
**Реєстраційне посвідчення**  
**№ UA/5566/01/01**

**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 MAO-B, 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, слабо 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 MAO-B 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 MAO-B 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 декарбоксілази 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.

Однчасне 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 MAO (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 моноаміноксидази, наприклад лінезолід.

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

Селегілін у комбінації з леводопою протипоказаний при важких серцево-судинних захворюваннях, артеріальній гіпертензії, гіпертиреозі, фаохромоцитомі, вузкокутовій 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 MAO) 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.

Селегілін не слід застосовувати з будь-якими антидепресантами.

Трамадол також може взаємодіяти з селегіліном.

*Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (ІЗЗН).*

Коли селегілін застосовується в рекомендованій дозі, він селективно інгібує MAO-B. Комбіноване застосування СИЗС, 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 делірії 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 СИЗС чи ІЗЗС 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 MAO 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 селегіліном, до тих пір, поки не пройде п'ять періодів напіввиведення цього препарату.

Між припиненням терапії селегіліном та початком лікування будь-яким препаратом, який взаємодіє з селегіліном, 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 амітріптилін 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 MAO.* Одночасне застосування селегіліну та інгібіторів MAO 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 MAO, що пригнічують як MAO-A, так і MAO-B, селегілін є специфічним інгібітором MAO-B.

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

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

### **Особливості застосування.**

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

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 MAO, 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 MAO, необхідно виявляти обережність при проведенні загального знеболювання у хірургічній практиці. Інгібітори MAO, 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 цієї категорії пацієнтів не показане.

### ***Передозування.***

Селегілін 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 MAO-B 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 MAO (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 антитоду не існує, лікування симптоматичне.

### ***Побічні реакції.***

Частота виникнення побічних реакцій має таку класифікацію: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  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:* минуці 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 місці 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 декарбоксілази). 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 тільки леводопою.

***Термін придатності.*** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати 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.**

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

**Дата останнього перегляду.** 19.03.2018.

**УТВЕРЖДЕНО**  
**Приказ Министерства**  
**здравоохранения Украины**  
**19.03.2018 № 506**  
**Регистрационное удостоверение**  
**№ UA/5566/01/01**

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**для медицинского применения лекарственного средства**

**ЭЛЬДЕПРИЛ**  
**(ELDEPRYL)**

**Состав:**

*действующее вещество:* селегилин;

1 таблетка содержит селегилина гидрохлорида 5 мг;

*вспомогательные вещества:* маннит (Е 421), крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью и риской, белого или почти белого цвета. Диаметр таблетки 6 мм.

**Фармакотерапевтична группа.** Противопаркинсонические препараты. Ингибиторы моноаминоксидазы типа В. Код АТХ N04B D01.

**Фармакологические свойства.**

*Фармакодинамика.* Селегилин является селективным ингибитором МАО-В, который также ингибирует обратный захват допамина и пресинаптический рецептор допамина. Эти эффекты потенцируют допаминергическую функцию в мозге. На ранних стадиях болезни Паркинсона двойные слепые исследования показали, что пациенты, которые получали селегилин в качестве монотерапии, значительно дольше обходились без стимуляционного лечения леводопой по сравнению с больными, получавшими плацебо. Работоспособность пациентов оставалась высокой. Селегилин потенцирует и продлевает эффект леводопы, что позволяет снизить дозу последней. В комбинации с препаратами леводопы селегилин увеличивает длительность периода «включения», уменьшает длительность периода «выключения» и уменьшает выраженность феномена истощения конечной дозы. Селегилин не потенцирует гипертензивный эффект таких веществ, как тирамин («сырный эффект»).

*Фармакокинетика.*

Селегилин быстро абсорбируется из пищеварительного тракта. Пиковые концентрации достигаются через 30 – 45 минут после перорального применения. Биодоступность вещества низкая; в среднем 10 % неизмененного селегилина достигают большого круга кровообращения (однако есть существенная разница между разными пациентами). Селегилин является липофильным, слабощелочным соединением, легко проникающим в ткани, в том числе и в мозг. Он быстро распределяется в организме, объем распределения составляет приблизительно 500 л после внутривенного введения дозы 10 мг. В терапевтических дозах 75 – 85 % селегилина связывается с белками плазмы крови. На основании исследований *in vitro*, СУР2В6 является главным гепатоцитохромом Р450 изоэнзима, который участвует в метаболизме селегилина. Энзимы СУР3А4, СУР2А6 также могут принимать участие в метаболизме. Селегилин быстро метаболизируется, главным образом в печени, до десметилселегилина, 1-метамфетамина и 1-амфетамина. Эти три метаболита обнаруживались в плазме крови и моче после однократных и многократных доз селегилина. Средний период полувыведения составляет 1,5 – 3,5 ч. Общий клиренс

селегилина в организме составляет приблизительно 240 л в час. Метаболиты селегилина главным образом выводятся с мочой, приблизительно 15 % определяются в фекалиях. Через необратимое ингибирование МАО-В длительность терапевтического эффекта не зависит от времени выведения селегилина, и поэтому достаточным является прием 1 раз в сутки. Результатом однократной дозы 10 мг является почти полное подавление тромбоцитарной активности МАО-В в течение более 24 часов; активность возвращается к нормальному уровню примерно через две недели.

### **Клинические характеристики.**

#### ***Показания.***

Болезнь Паркинсона или симптоматический паркинсонизм – как монотерапия в начальной стадии болезни или в комбинации с препаратами леводопы (в сочетании с периферическими ингибиторами декарбоксилазы или без них).

Селегилин в комбинации с леводопой особенно показан пациентам, у которых наблюдается возникновение флуктуаций как эффект истощения дозы, ассоциированный с приемом высоких доз леводопы.

#### ***Противопоказания.***

Гиперчувствительность (в том числе сильные головокружения или гипотензия) к селегилину или к любому из вспомогательных веществ.

Язвенная болезнь в стадии обострения.

Одновременное применение с ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (венлафаксин), трициклическими антидепрессантами, симпатомиметиками, ингибиторами МАО (линезолид) или опиоидами (петидин) (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

При сочетании селегилина с леводопой следует принимать во внимание противопоказания к применению леводопы.

Эльдеприл противопоказан пациентам, которые получают терапию агонистами серотонина (например, суматриптан, наратриптан, золмитриптан и ризатриптан).

Эльдеприл не следует применять с другими препаратами, которые также являются ингибиторами МАО, например линезолид.

Препарат не следует применять пациентам с другими экстрапирамидными расстройствами, не связанными с дефицитом допамина.

Селегилин в сочетании с леводопой противопоказан при тяжелых сердечно-сосудистых заболеваниях, артериальной гипертензии, гипертиреозе, фаохромоцитоме, узкоугольной глаукоме, аденоме предстательной железы с появлением остаточной мочи, тахикардией, аритмиями, тяжелой стенокардией, психозами, развитой деменцией и тиреотоксикозом.

### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

#### **Противопоказанные комбинации.**

***Симпатомиметики.*** В связи с риском развития артериальной гипертензии одновременное применение селегилина и симпатомиметиков противопоказано.

***Петидин и другие опиоиды.*** Одновременное применение селегилина (селективного ингибитора МАО) и петидина и других опиоидов противопоказано. Известно, что селегилин и петидин взаимодействуют между собой с потенциально летальным исходом, но механизм этого взаимодействия еще не изучен. Селегилин не следует применять с любыми антидепрессантами.

Трамадол также может взаимодействовать с селегилином.

***Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН).***

Когда селегилин применяется в рекомендуемой дозе, он селективно ингибирует MAO-B. Комбинированное применение СИОЗС, флуоксетина и Эльдеприла следует применять только под клиническим контролем.

Имеются сообщения о побочных реакциях у пациентов, которые одновременно получали селегилин и флуоксетин. Например, наблюдались повышенное потоотделение, покраснение, атаксия, гипертермия, гипер- и гипотензия, судороги, учащенное сердцебиение, головокружение и психические изменения, включая агитацию, спутанность сознания и галлюцинации, прогрессирующие в делирий и кому. Сообщалось о возникновении подобных реакций у пациентов, принимавших селегилин одновременно с сертралином и пароксетином. Существует потенциальный риск взаимодействия с флувоксамином и венлафоксином.

В связи с риском развития спутанности сознания, гипомании, галлюцинаций и маниакальных эпизодов, агитации, миоклонуса, гиперрефлексии, нарушений координации, тремора, судорог, атаксии, повышенного потоотделения, диареи, лихорадки, артериальной гипертензии, которые могут быть проявлениями серотонинового синдрома, одновременное применение селегилина и СИОЗС или ИОЗС противопоказано.

Применение Эльдеприла выше рекомендованной дозы может привести к неселективности и серьезным побочным эффектам.

Сообщалось про случаи смерти, которые наблюдались после начала терапии неселективными ингибиторами MAO вскоре после отмены флуоксетина.

Поскольку флуоксетин и его активные метаболиты имеют длительный период полувыведения, между отменой флуоксетина и началом терапии селегилином должно пройти не менее 5 недель. Селегилин и его метаболиты имеют короткий период полувыведения, поэтому между отменой селегилина и началом приема флуоксетина достаточно двухнедельного интервала.

Между отменой сертралина и началом приема селегилина достаточно двухнедельного интервала. Для всех остальных ингибиторов обратного захвата серотонина рекомендуется интервал времени 1 неделя между периодом отмены ингибитора обратного захвата серотонина и началом терапии селегилином. Селегилин не следует вводить после препарата, который взаимодействует с селегилином, до тех пор, пока не пройдет пять периодов полувыведения этого препарата.

Между прекращением терапии селегилином и началом лечения любым препаратом, который взаимодействует с селегилином, должно пройти не менее 14 дней. Между прекращением терапии селегилином и началом приема агонистов серотонина рекомендуется интервал времени 24 часа.

Пациентам, получающим селегилин в настоящее время или в течение последних 2 недель, следует принимать допамин только после тщательной оценки соотношения польза/риск, так как эта комбинация повышает риск гипертонических реакций.

#### *Трициклические антидепрессанты.*

Сообщалось о тяжелых симптомах со стороны ЦНС (синдром серотонина) у пациентов, принимавших комбинацию трициклических антидепрессантов и селегилин. Сообщалось о случае гиперпирексии и смерти пациента, получавшего amitriptyline и селегилин. Другой пациент, который получал протриптилин и селегилин чувствовал тремор, агитацию и беспокойство, после чего через две недели после применения селегилина наступила смерть.

К другим побочным реакциям, которые возникали у пациентов, получавших комбинацию селегилина и трициклических антидепрессантов, относятся гипер- и гипотензия, головокружение, повышенное потоотделение, тремор и судороги, изменения поведения и психического состояния. Поэтому одновременное применение селегилина и трициклических антидепрессантов противопоказано.

*Ингибиторы MAO.* Одновременное применение селегилина и ингибиторов MAO может привести к нарушениям со стороны ЦНС и сердечно-сосудистой системы.

### Комбинации, которые не рекомендуются.

*Пероральные контрацептивы.* Следует соблюдать осторожность при одновременном применении селегилина с комбинированными пероральными противозачаточными средствами, поскольку они могут повышать биодоступность селегилина.

Одновременное введение амантадина и антихолинергических препаратов может привести к усилению побочных эффектов.

Следует с осторожностью и под тщательным контролем применять селегилин с лекарственными средствами *дигиталиса* и *антикоагулянтами*.

Четыре пациента, которые получали альтретамин и ингибитор МАО, подверглись симптоматической гипотензии после четырех-семи дней сопутствующей терапии. Необходимо избегать одновременного применения гипертонических средств, антигипертензивных препаратов, психостимуляторов, препаратов, влияющих на ЦНС (седативных, снотворных) и алкоголя.

*Взаимодействие с пищей.* В отличие от традиционных ингибиторов ферментов МАО, которые подавляют как МАО-А, так и МАО-В, селегилин является специфическим ингибитором МАО-В.

При применении селегилина в рекомендованных дозах после употребления пищи с низким содержанием тирамина не наблюдалось гипертензивной реакции (так называемого «сырного эффекта» – «cheese-effect»). Поэтому в данном случае нет необходимости в соблюдении диеты.

Однако при комбинации селегилина и традиционных ингибиторов МАО или ингибиторов МАО-А рекомендуется строго придерживаться диеты (избегать пищи с большим количеством тирамина: ферментная еда и напитки, зрелый сыр, салями, копченое мясо, печень, мясной бульон, дичь, соленая рыба, фасоль, горох, квашеная капуста и продукты, содержащие дрожжи).

### **Особенности применения.**

Одновременное лечение лекарственными средствами, которые ингибируют МАО-А, (или неселективные ингибиторы МАО), могут вызывать гипотензивные реакции. Сообщалось о гипотензии, которая внезапно возникала в начале лечения селегелинином.

Следует соблюдать особую осторожность при применении селегилина пациентам с язвой двенадцатиперстной кишки, лабильной гипертензией, сердечной аритмией, тяжелой стенокардией, тяжелой печеночной или почечной недостаточностью или психозом.

Хотя серьезная печеночная токсичность не наблюдалась, препарат рекомендуется применять с осторожностью пациентам с печеночной дисфункцией в анамнезе. Во время длительной терапии селегилином были описаны временные или длительные нарушения, которые имеют тенденцию к повышенной концентрации в плазме крови печеночных ферментов. Селегилин следует применять с осторожностью при тяжелой дисфункции печени и почек.

Поскольку селегилин потенцирует эффект леводопы, могут усиливаться побочные реакции, обусловленные леводопой, особенно на фоне применения высоких доз леводопы. За пациентами, получающими такое лечение, необходим тщательный надзор. При добавлении к леводопе селегилина могут появиться такие симптомы, как самопроизвольные движения и/или возбуждение, которые исчезают при уменьшении дозы леводопы. Следовательно, с началом лечения селегилином дозу леводопы можно снизить в среднем на 10 – 30 %. При достижении оптимальной дозы леводопы, количество побочных реакций, возникающих в результате комбинации селегилина и леводопы меньше, чем при терапии только леводопой.

Точная доза, при которой селегилин становится неселективным ингибитором всех МАО, не определена, но при дозах, превышающих 10 мг/сут, существует теоретический риск гипертонии после приема пищи, с высоким содержанием тирамина.

Относительно пациентов, принимающих ингибиторы МАО, следует соблюдать осторожность при проведении общего обезболивания в хирургической практике. Ингибиторы МАО, включая селегилин, могут усиливать эффекты лекарственных средств,

угнетающих ЦНС и применяемых для общей анестезии. Сообщалось о временной респираторной депрессии и кардио-респираторной депрессии, гипотонии и коме.

Сообщалось о расстройствах контроля импульсов и компульсивном побуждении, таких как патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо и гиперсексуальность, булимия, расточительство и другие компульсивные или повторяющиеся действия, у пациентов с болезнью Паркинсона в течение терапии агонистами допамина или другими допаминергичными препаратами, например, селегилином.

Результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что у пациентов, принимающих одновременно селегилин и леводопу, уровень смертности выше по сравнению с пациентами, принимающими только леводопу. Но следует принять во внимание, что в этих исследованиях были выявлены многочисленные методологические недостатки и что метаанализ и масштабные когортные исследования позволили сделать вывод о том, что между уровнями смертности пациентов, которые получали селегилин, и пациентов, которые получали препараты сравнения или комбинацию селегилин/леводопа, отсутствует статистически значимая разница.

Исследования показали, что у пациентов, относящихся к группе повышенного риска возникновения сердечно-сосудистой патологии, увеличивается риск развития артериальной гипотензии в ответ на одновременный прием селегилина и леводопы.

Пациентам с независимыми от дозы изменениями в ответ на лечение применение сочетания селегилина и леводопы нецелесообразно.

Следует с осторожностью сочетать селегилин с лекарственными средствами, действующими преимущественно на центральную нервную систему.

Следует избегать одновременного приема селегилина с алкоголем.

*Применение в период беременности и кормления грудью.*

Селегилин предназначен для лечения болезни Паркинсона, который в большинстве случаев является заболеванием, возникающим после детородного возраста. Имеющиеся данные по безопасности, касающиеся использования во время беременности и лактации, недостаточны для обоснования применения селегилина в этих группах пациентов.

*Беременность.* Доступны очень ограниченные доказательные данные о применении селегилина беременным. Исследования на животных показали, что данное средство имеет репродуктивную токсичность только в дозах, во много раз превышающих рекомендованную. Рекомендуется избегать назначения селегилина в период беременности.

*Кормления грудью.* Неизвестно, выводится селегилин в грудное молоко человека. У животных экскреция селегилина в молоко не исследовалась. Физико-химические свойства селегилина свидетельствуют о том, что он может экскретироваться в грудное молоко. Поэтому риск для ребенка, которого вскармливают грудью, не может быть исключен. Селегилин не следует применять в период кормления грудью.

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

Даже при надлежащем применении препарат может вызвать головокружения или может повлиять на способность управлять транспортными средствами или другими механизмами. Этот препарат может ухудшить когнитивные способности пациента. В таких случаях следует воздержаться от управления автотранспортом или работы с другими механизмами.

### ***Способ применения и дозы.***

Селегилин применяется как монотерапия в начальной стадии заболевания или в комбинации с препаратами леводопы (в сочетании с периферическими ингибиторами декарбоксилазы или без них). В обоих случаях начальная доза составляет 5 мг, которую принимают утром. Дозу Эльдеприла можно увеличить до 10 мг в сутки (можно принимать утром или разделить на два приема).

#### *Печеночная недостаточность.*

Информация об изменении дозирования пациентам с печеночной недостаточностью отсутствует.

#### *Почечная недостаточность.*

Информация об изменении дозирования пациентам с почечной недостаточностью отсутствует.

#### *Дети.*

Информация относительно применения препарата детям отсутствует, поэтому применение препарата этой категории пациентов не показано.

#### ***Передозировка.***

Селеглин быстро метаболизируется, метаболиты быстро выделяются. В случаях подозрения на передозировку следует установить наблюдение за больным в течение 24-48 часов.

Данные относительно клинически значимой передозировки препарата отсутствуют. Эффект селегилина как селективного ингибитора MAO-B достигается при применении доз, рекомендованных для лечения болезни Паркинсона (5–10 мг в сутки). Опыт, полученный в ходе разработки селегилина, показывает, что влияние доз 600 мг/день вызвал тяжелую гипотензию и психомоторную возбужденность. Симптомы передозировки могут быть схожими с симптомами передозировки неселективными ингибиторами MAO (нарушения со стороны центральной нервной и сердечно-сосудистой систем, такие как сонливость, головокружение, раздражительность, возбуждение, гиперактивность, тремор, беспокойность, сильные мышечные спазмы, сильная головная боль, галлюцинации, артериальная гипертензия, артериальная гипотензия, боль в груди, ускоренный и неровный пульс, сосудистый коллапс, дыхательная недостаточность, угнетение дыхания, потливость, горячка, кома, судороги). Симптомы передозировки могут развиваться в течение 24 часов. Специфического антидота не существует, лечение симптоматическое.

#### ***Побочные реакции.***

Частота возникновения побочных реакций имеет следующую классификацию: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10000$  к  $< 1/1000$ ); крайне редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (нельзя определить по имеющимся данным).

##### Нарушения со стороны психики.

*Часто:* расстройство сна, спутанность сознания, галлюцинации.

*Нечасто:* аномальные сновидения, ажитация, тревога, перепады настроения.

*Частота неизвестна:* расстройство контроля импульса и принуждения (такие как гиперсексуальность)\*.

##### Нарушение со стороны нервной системы.

*Часто:* непроизвольные движения (дискинезии, акинезия, брадикинезия), головокружения, головная боль, нарушение равновесия.

*Нечасто:* проходящие нарушения сна (бессонница).

*Редко:* возбуждение.

##### Кардиальные расстройства.

*Часто:* брадикардия.

*Нечасто:* учащённое сердцебиение, стенокардия, суправентрикулярная тахикардия.

*Редко:* аритмии.

##### Нарушение со стороны сосудистой системы.

*Часто:* гипотензия, гипертензия.

*Нечасто:* ортостатическая гипотензия.

*Редко:* постуральная гипотензия.

##### Нарушение со стороны пищеварительного тракта.

*Очень часто:* стоматит.

*Часто:* тошнота, язвы в полости рта.

*Нечасто:* сухость в рту.

Нарушение со стороны гепатобилиарной системы.

*Часто:* повышение уровней печеночных ферментов.

*Нечасто:* временное повышение уровня сывороточной аланин-аминотрансферазы.

Нарушение со стороны кожи и подкожной клетчатки.

*Часто:* повышенное потоотделение.

*Нечасто:* выпадение волос.

*Редко:* сыпь, кожные реакции.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящей системы.

*Нечасто:* расстройства мочевыведения.

*Редко:* затруднение мочевыведения.

*Частота неизвестна:* задержка мочи.

Инфекции и инвазии.

*Нечасто:* фарингит.

Расстройства крови и лимфатической системы.

*Нечасто:* лейкоцитопиния, тромбоцитопиния.

Обмен веществ и нарушение питания.

*Нечасто:* потеря аппетита.

Со стороны респираторной системы, торакальные и медиастинальные расстройства.

*Часто:* заложенность носа.

*Нечасто:* одышка.

Расстройства опорно-двигательного аппарата и лимфатической системы.

*Часто:* артралгия, судороги мышц.

*Нечасто:* миопатия.

Общие нарушения и реакции в месте введения.

*Часто:* утомления.

*Нечасто:* раздражительность, отек голеностопного сустава.

Повреждения, отравления и осложнения после процедур.

*Часто:* падения.

Исследования.

*Часто:* незначительное повышение печеночных ферментов.

\* Сообщалось о расстройстве контроля импульсов и компульсивное влечение, такие как патологическое влечение к азартным играм, повышенное либидо и гиперсексуальность, булимия, расточительство и другие компульсивные или повторяющиеся действия, у пациентов с болезнью Паркинсона в течение терапии агонистами дофамина или другими допаминергическими препаратами, например селегилином.

При применении лекарственного средства также возникают такие побочные реакции как психоз, депрессия, тремор, боль в грудной клетке, спине, суставах, горле, вертиго, нарушение зрения, рвота, запор, диарея.

*При комбинации с леводопой.*

Поскольку препарат усиливает эффект леводопы, побочные эффекты леводопы (такие как беспокойство, гиперкинезия, атипичные движения, агитация, спутанность сознания, галлюцинации, постуральная гипотензия, сердечные аритмии) могут усиливаться в случае комбинированной терапии (леводопу обычно следует применять в комбинации с ингибитором периферической декарбоксилазы). Если при применении препарата в комбинации с препаратами леводопы возникают побочные реакции, предопределенные леводопой, дозу последней следует снизить. Следовательно, с началом лечения селегилином дозу леводопы можно снизить в среднем на 30 %. Наиболее частой побочной реакцией является дискинезия (4% пациентов). После установления оптимального уровня дозы леводопы, количество побочных реакций, возникающих в результате комбинации селегилина и леводопы, обычно меньше, чем при терапии только леводопой.

**Срок годности.** 3 года.

**Условия хранения.**

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

**Упаковка.**

По 100 таблеток во флаконе; по 1 флакону в картонной коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.**

Орион Корпорейшн/Orion Corporation.

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.**

Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия/Orionintie 1, 02200 Espoo, Finland.

**Дата последнего пересмотра.** 19.03.2018.