

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eldepryl 5 mg tabletti
Eldepryl 10 mg tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg tai 10 mg selegiliinihydrokloridia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kupera, päällystämätön tabletti, halkaisija 6 mm.

10 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, pyöreä, kupera, päällystämätön, jakourteellinen tabletti, halkaisija 8 mm. Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin tauti joko yksinään taudin alkuvaiheessa tai yhdessä levodopan tai levodopan ja perifeerisen dekarboksylaasin estäjän kanssa. Levodopahoitoon kombinoituna selegiliini on indisoitu erityisesti potilailla, joilla maksimaaliseen levodopahoitoon liittyy tilavaihteluita kuten end-of-dose -tyyppisiä vaihteluita.

4.2 Annostus ja antotapa

Selegiliini annetaan yksinään taudin varhaisvaiheessa tai liitetään levodopa- tai levodopa- ja dekarboksylaasiestäjähoitoon. Molemmissa tapauksissa aloitusannos on 5 mg aamuisin. Eldeprylin annosta voidaan kohottaa 10 mg:aan päivässä (voidaan antaa joko aamulla tai jakaa kahteen annokseen).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttamisesta lievän maksan vajaatoiminnan yhteydessä ei ole tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttamisesta lievän munuaisten vajaatoiminnan yhteydessä ei ole tietoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Selegiliiniä ei pitäisi käyttää yhdessä selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (venlafaksiini), trisyklisten masennuslääkkeiden, sympatomimeettien, monoamiinioksidaasi (MAO) -estäjien (esim. linetsolidi) eikä opioidien (petidiini) kanssa (ks. kohta 4.5).

Selegiliiniä ei pitäisi käyttää potilailla, joilla on aktiivinen maha- tai pohjukaissuolihaava.

Käytettäessä selegiliiniä yhdessä levodopan kanssa, levodopaa koskevat kontraindikaatiot on otettava huomioon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, kun selegiliiniä annetaan potilaille, joilla on labiili verenpainetauti, sydämen rytmihäiriöitä, vakava angina pectoris, psykoosi tai joilla on ollut maha- tai pohjukais-suolihaava. Edellä mainitut tilat saattavat pahentua selegiliinihoidon aikana.

Varovaisuutta on noudatettava, kun selegiliiniä annetaan potilaille, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Koska selegiliini potentoi levodopan vaikutuksia, levodopan haittavaikutukset saattavat korostua, etenkin suuriannoksisen levodopahoidon yhteydessä. Tällaisia potilaita tulisi seurata. Kun levodopahoitoon lisätään selegiliini, saattaa esiintyä esimerkiksi tahattomia liikkeitä ja/tai agitaatiota. Oireet häviävät levodopa-annosta pienennettäessä. Levodopan annosta voidaankin vähentää keskimäärin 30 % lisättäessä hoitoon selegiliini.

Mikäli selegiliiniä annetaan suositeltua suurempina annoksina (yli 10 mg/päivä) se menettää MAO-B-selektiivisyyttään ja MAO-A-inhibitio alkaa kasvaa merkittävästi. Tästä johtuen hypertension riski kasvaa.

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, jotka saavat MAO:n estäjiä leikkauksen aikaisen yleisanestesian yhteydessä.

Dopamiiniagonisteilla ja muilla dopaminergisillä lääkevalmisteilla, kuten selegiliinillä, hoidettavilla Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on raportoitu hillitsemishäiriöitä ja pakkotoimintoja, kuten patologista pelaamista, lisääntynyttä libidoa, sukupuolivietin ylenmääräistä voimakkuutta, ahmimishäiriöitä, tuhlaamista sekä muita pakonomaisia tai toistuvia toimintoja.

Joissakin tutkimuksissa sekä selegiliiniä että levodopaa saavilla potilailla on todettu kohonnut kuolleisuusriski verrattuna pelkästään levodopaa saaviin potilaisiin. On kuitenkin huomattava, että näissä tutkimuksissa on havaittu monia menetelmävirheitä, ja meta-analyyseissä ja laajoissa kohorttitutkimuksissa selegiliiniä saavien potilaiden kuolleisuudessa ei ollut merkittävää eroa verrattuna vertailuvalmistetta tai selegiliini-levodopayhdistelmää saaneisiin potilaisiin.

Tutkimuksissa on todettu yhteys kohonneen hypotensiivisen vasteen riskin ja selegiliinin ja levodopan samanaikaisen annon välillä potilailla, joilla on kardiovaskulaarinen riski.

Selegiliinin lisääminen levodopahoitoon ei välttämättä ole tarkoituksenmukaista potilailla, joilla on annoksesta riippumattomia vaihteluita lääkevasteessa.

Varovaisuutta suositellaan, kun selegiliiniä käytetään yhdessä muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden ja aineiden kanssa.

Samanaikaista alkoholin käyttöä tulisi välttää.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteiskäyttö vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)

Sympatomimeetit

Selegiliinin ja sympatomimeettien yhteiskäyttö on kontraindisoitu hypertension riskin vuoksi.

Petidiini

Petidiinin ja selegiliinin (selektiivinen MAO-B:n estäjä) yhteiskäyttö on kontraindisoitu. Selegiliinin ja petidiinin yhteiskäytön seurauksena on raportoitu interaktioita, joista osa on ollut hengenvaarallisia. Interaktioiden mekanisme ei varmuudella tunneta.

Tramadolilla saattaa myös olla yhteisvaikutuksia selegiliinin kanssa. (ks. kohta 4.3)

Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI) ja serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI)

Selegiliinin ja SSRIn tai SNRIn yhteiskäyttö on vasta-aiheista, koska siihen liittyy sekavuuden, hypomanian, hallusinaatioiden, maanisten jaksojen, agitaation, myoklonuksen, hyperrefleksian, koordinaatiohäiriön, hytinän, vapinan, kouristuksien, ataksian, runsaan hikoilun, ripulin, kuumeen ja hypertension riski. Oireet voivat olla osa serotoniinisyndroomaa.

Fluoksetiinihoidon lopettamisen ja selegiliinihoidon aloittamisen välillä pitäisi olla vähintään viisi viikkoa, koska fluoksetiinilla ja sen aktiivisella metaboliitilla on pitkät puoliintumisajat. Selegiliinin ja sen metaboliittien puoliintumisajat ovat lyhyitä, joten fluoksetiinihoito voidaan aloittaa kaksi viikkoa selegiliinihoidon lopettamisen jälkeen.

Trisykliset masennuslääkkeet

Vaikeaa keskushermostotoksisuutta (serotoniinisyndrooma) liittyneenä joskus hypertensioon, hypotensioon ja runsaaseen hikoiluun on toisinaan raportoitu potilailla, joita on hoidettu trisyklisillä masennuslääkkeillä ja selegiliinillä. Yhteiskäyttö on siten vasta-aiheista.

Yhteiskäyttöä ei suositella

MAO:n estäjät

Selegiliinin ja MAO:n estäjien yhteiskäyttö saattaa aiheuttaa vaikeaa hypotensiota tai hypertensiota. Yhteiskäyttöä ei suositella. (ks. kohta 4.4).

Ehkäisytabletit

Selegiliinin ja ehkäisytablettien yhteiskäyttöä tulee välttää, koska ehkäisytabletit saattavat moninkertaistaa selegiliinin biologisen hyötyosuuden.

Samanaikainen hoito sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen leveys, kuten digitaaliset ja antikoagulantit, vaatii varovaisuutta ja huolellista seuranta.

Ruokaan liittyvät yhteisvaikutukset

Selegiliini on spesifinen MAO-B:n estäjä, eikä tyramiinia sisältävien ruoka-aineiden ole todettu saavan aikaan hypertensiivistä reaktiota selegiliinihoidon aikana Parkinsonin taudin hoitoon käytetyillä annoksilla. Tämän vuoksi ruokavalioon liittyviä rajoituksia ei vaadita. On kuitenkin suositeltavaa välttää runsaasti tyramiinia sisältäviä ruokia (esim. käymisen kautta valmistetut ruoat ja juomat, kypsytetyt juustot, meetvurstityyppiset makkarat, suolaliha, riista, maksa, lihaliemi, suolakala, pavut ja herneet, hapankaali ja hiivavalmisteet), mikäli selegiliiniä ja konventionaalista MAO:n estäjää tai MAO-A:n estäjää käytetään samanaikaisesti.

4.6 Raskaus ja imetys

Selegiliinin raskauden aikaisesta käytöstä on hyvin vähän tietoa. Eläinkokeet ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta korkeilla, ihmisillä käytettyihin annoksiin verrattuna moninkertaisilla annoksilla. Varotoimenpiteenä selegiliinin käyttöä suositellaan vältettäväksi raskauden aikana.

Ei ole tiedossa, erittykö selegiliini rintamaitoon. Eritystä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Fysikokemiallinen tieto viittaa siihen, että selegiliiniä erittyy rintamaitoon, eikä riskejä

rintaruokinnassa olevalle lapselle voida poissulkea. Tästä syystä selegiliiniä ei tulisi käyttää imetyksen aikana.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia selegiliinin vaikutuksista ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Selegiliini saattaa aiheuttaa huimausta. Jos potilaalla esiintyy hoidon aikana huimausta, ajamista ja koneiden käyttämistä tulee välttää.

4.8 Haittavaikutukset

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ ja $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ ja $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Psykkiset häiriöt	sekavuus, hallusinaatiot	mielialan vaihtelut		hillitsemishäiriöt ja pakkotoiminnot (kuten hyperseksuaalisuus)*
Hermosto	tahattomat liikkeet (kuten dyskinesiat), huimaus, päänsärky	lievät, ohimenevät unihäiriöt (esim. unettomuus)	agitaatio	
Sydän	bradykardia	supraventrikulaarinen takykardia	rytmihäiriöt	
Verisuonisto			posturaalinen hypotensio	
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi	suun kuivuminen		
Maksa ja sappi	maksaentsyymien nousu			
Iho ja ihonalainen kudokset			ihottumat	
Munuaiset ja virtsatiet			virtsaamisvaikeudet	virtsaretentio

* Dopamiiniagonisteilla ja muilla dopaminergisillä lääkevalmisteilla, kuten selegiliinillä, hoidettavilla Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla on raportoitu hillitsemishäiriöitä ja pakkotoimintoja, kuten patologista pelaamista, lisääntynyttä libidoa, sukupuolivietin ylenmääräistä voimakkuutta, ahmimishäiriöitä, tuhlaamista sekä muita pakonomaisia tai toistuvia toimintoja.

Yhdistettynä levodopahoitoon

Koska selegiliini potentoi levodopan vaikutuksia, levodopan haittavaikutukset (esim. levottomuus, hyperkinesia, poikkeavat liikkeet, agitaatio, sekavuus, hallusinaatiot, posturaalinen hypotensio, sydämen rytmihäiriöt) saattavat korostua yhteiskäytössä (levodopa pitäisi yleensä antaa perifeerisen dekarboksylaasiestäjän kanssa samaan aikaan). Mikäli levodopan kanssa käytettynä potilaalla esiintyy levodopan kaltaisia haittavaikutuksia, vähennetään levodopan annosta. Levodopan annosta voidaan vähentää jopa 30 % lisättäessä hoitoon selegiliini.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksella ei ole spesifistä kliinistä kuvaa. Selegiliinin selektiivinen MAO-B:n inhibitio saavutetaan vain Parkinsonin taudin hoidossa suositellulla annoksella (5 - 10 mg päivässä). Teoreettisesti selegiliinin yliannostus aiheuttaa sekä MAO-A- että MAO-B-entsyymien estoa ja tästä syystä yliannostusoireet voivat muistuttaa epäselektiivisten MAO:n estäjien keskushermosto- ja sydän- ja verisuonijärjestelmän yliannostusoireita (esimerkiksi uneliaisuutta, huimausta, ärtyisyyttä, agitaatiota, hyperaktiivisuutta, vapinaa, levottomuutta, vaikeita lihasspasmeja, voimakasta päänsärkyä, hallusinaatioita, hypertensiota, hypotensiota, rintakipuuta, nopeaa ja epäsäännöllistä sydämen sykettä, vaskulaarista kollapsia, hengitysvajaausta, hengityslamaa, hikoilua, kuumetta, koomaa, kouristuksia). Yliannostusoireet voivat kehittyä 24 tunnin kuluessa. Spesifistä hoitoa ei ole olemassa, hoito on symptomaattista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: MAO-B:n estäjät, ATC-koodi: N04BD01.

Selegiliini on selektiivinen MAO-B-inhibiittori, jolla on myös dopamiinin takaisinottoa ja presynaptista dopamiinireseptoria estävä vaikutus. Nämä vaikutukset potentioivat dopaminergistä funktiota aivoissa. Parkinsonin taudin alkuvaiheessa potilaiden on todettu kaksoissokkotutkimuksissa selviävän ilman levodopahoidon aloittamista merkittävästi pidempään selegiliini-monoterapiassa kuin plaseboa saaneet. Potilaiden työkyky säilyi myös parempana. Kun levodopahoito on aloitettu, selegiliini potentoi ja pidentää levodopan vaikutusta. Levodopan annoksen vähentäminen on täten mahdollista. Levodopahoitoon kombinoituna selegiliini vähentää erityisesti parkinsonismin tilavaihteluita, esim. end-of-dose-oireita. Toisin kuin vanhat MAO:n estäjät, selegiliini ei potentoi tyramiinin kaltaisten aineiden hypertensiivistä vaikutusta (cheese-effect).

5.2 Farmakokinetiikka

Selegiliini imeytyy nopeasti suolistosta ja huippupitoisuudet saavutetaan 30-45 minuutissa suun kautta annettuna. Hyötyosuus on matala; keskimäärin 10 % muuttumattomasta selegiliinistä saavuttaa systeemisen verenkierron (yksilöiden välinen vaihtelu on kuitenkin suurta). Selegiliini on lipofiilinen ja heikosti emäksinen yhdiste, joka penetroituu nopeasti kudoksiin, myös aivoihin. Selegiliini jakautuu nopeasti kaikkialle elimistössä; jakautumistilavuus on noin 500 litraa suonenensisäisen 10 mg annoksen jälkeen. 75-85 % selegiliinistä sitoutuu plasman proteiineihin terapeuttisella annostuksella. In vitro tutkimusten mukaan CYP2B6 on pääasiallinen selegiliinin metaboliaan osallistuva maksan sytokromi P450 –isoentsyymi. CYP3A4 ja CYP2A6 entsyymit osallistuvat myös mahdollisesti metaboliaan. Selegiliini metaboloituu nopeasti pääasiassa maksassa desmetyyliselegiliiniksi, l-metamfetamiiniksi ja l-amfetamiiniksi. Ihmisissä näitä kolmea metaboliittia on löydetty plasmasta ja virtsasta sekä yksittäisen että toistuvien selegiliiniannosten jälkeen. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on 1,5-3,5 tuntia. Totaalipuhdistuma on noin 240 litraa tunnissa. Selegiliinin metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan, 15 % erittyy ulosteeseen. Irreversiibelin MAO-B-inhibition takia terapeuttisen vaikutuksen kesto aika ei riipu selegiliinin eliminaatioajasta, joten kerran päivässä annostelu on riittävä. Verihiutaleiden MAO-B-aktiivisuus estyy lähes täysin 10 mg kerta-annoksen jälkeen yli 24 tunnin ajaksi ja aktiivisuus palautuu normaalitasolle noin kahdessa viikossa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Rutiinitutkimuksissa ei ole havaittu mitään karsinogeenisyyteen tai mutageenisyyteen viittaavaa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Magnesiumstearaatti
mannitoli (E421)
maissitärkkelys
selluloosa, mikrokiteinen
povidoni.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-tölkki (tilavuus 40 ml) ja HDPE-kierrekorkki.
Pakkauskoko: 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 8431
10 mg: 10419

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5 mg: 2.2.1983 / 1.2.2008
10 mg: 27.2.1991 / 1.2.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08.02.2011