

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Eldepryl 5 mg tabletit
Eldepryl 10 mg tabletit

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. Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

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 potilaille, joilla maksimaaliseen levodopahoitoon liittyy tilanvaihteluita, kuten end-of-dose -tyyppisiä vaihteluita.

4.2 Annostus ja antotapa

Selegiliini annetaan yksinään taudin varhaisvaiheessa tai liitetään levodopa- tai levodopa- ja dekarboksylaasista hoitoon. 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 kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Eriyistä varovaisuutta on noudatettava, kun selegiliiniä annetaan potilaille, joilla on labiili verenpainetauti, sydämen rytmihäiriöitä, vakava angina pectoris, psykoosi tai joilla on ollut maha- tai pohjukaisuuhaava. 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. MAO:n estäjät, mukaan lukien selegiliini, saattavat voimistaa yleisanestesiassa käytettävien keskushermostoa lamaavien lääkkeiden vaikutuksia. Ohimenevää hengityslamaa ja kardiovaskulaarilamaa, hypotensiota ja koomaa on raportoitu (ks. kohta 4.5).

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-analyysissä 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, tramadoli ja buprenorfiini

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 mekanismeja ei varmuudella tunneta.

Tramadolilla ja buprenorfiinilla 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.

MAO:n estäjät

Selegiliinin ja MAO:n estäjien yhteiskäyttö saattaa aiheuttaa keskushermoston ja kardiovaskulaarijärjestelmän häiriöitä (ks. kohta 4.4).

Yhteiskäyttöä ei suositella

Ehkäisytabletit

Selegiliinin ja ehkäisytablettien yhteiskäyttöä tulee välttää, koska ehkäisytabletit saattavat lisätä selegiliinin biologista hyötyosuutta.

Samanaikainen hoito sellaisten lääkkeiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen 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 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

On vain vähän tietoja selegiliinin käytöstä raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta korkeilla, ihmisillä käytettyihin annoksiin verrattuna moninkertaisilla, annoksilla. Varmuuden vuoksi Eldeprylin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö selegiliini ihmisen rintamaitoon. Ei ole olemassa tietoa selegiliinin erittymisestä koe-eläinten rintamaitoon. Selegiliinin fysikokemialliset ominaisuudet viittaavat sen erittymiseen ihmisen rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Eldepryliä ei pidä käyttää rintaruokinnan 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 ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Psykykkiset 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Yliannostuksella ei ole spesifistä kliinistä kuvaa. Selegiliinin selektiivinen MAO-B:n inhibiitio 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, rintakipuilua, nopeaa ja epäsäännöllistä sydämen sykettä, vaskulaarista kollapsia, hengitysvajaus, hengityslamaa, hikoilua, kuumetta, koomaa, kouristuksia). Yliannostusoireet voivat kehittyä 24 tunnin kuluessa.

Hoito

Spesifistä hoitoa ei ole olemassa, hoito on symptomaattista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Parkinsonismilääkkeet, 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

tilanvaihteluita, 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 suonensisäisen 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 Kesto aika

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 Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 8431
10 mg: 10419

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2. helmikuuta 1983
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. helmikuuta 2008

10 mg

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27. helmikuuta 1991
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 1. helmikuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Eldepryl 5 mg tabletter
Eldepryl 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg eller 10 mg selegilinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

5 mg: Vit eller nästan vit, rund, konvex, odragerad tablett, diameter 6 mm.

10 mg: Vit eller nästan vit, rund, konvex, odragerad tablett med brytskåra, diameter 8 mm. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Parkinsons sjukdom antingen för sig i början av sjukdomen eller tillsammans med levodopa eller levodopa och perifer dekarboxylashämmare.

Selegilin kombinerat med levodopabehandling är inducerat särskilt hos patienter, hos vilka maximal levodopabehandling är förknippad med fluktuationer, såsom end-of-dose-fluktuationer.

4.2 Dosering och administreringsätt

Selegilin administreras enskilt under sjukdomens tidiga stadium, eller kombineras med levodopabehandling eller behandling med levodopa och dekarboxylashämmare. Startdosen är 5 mg på morgnarna i båda fallen. Eldepryl-dosen kan höjas till 10 mg per dag (kan ges antingen på morgonen eller delas upp i två doser).

Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen information om dosändring i samband med mild leverinsufficiens.

Nedsatt njurfunktion

Det finns ingen information om dosändring i samband med mild njurinsufficiens.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Selegilin bör inte användas tillsammans med selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI) (t.ex. venlafaxin), tricykliska antidepressiva

läkemedel, sympatomimetika, hämmare av monoaminoxidas (MAO) (t.ex. linezolid) eller opioider (t.ex. petidin) (se avsnitt 4.5).

Selegilin bör inte användas hos patienter med aktivt sår i magen eller tolvfingertarmen.

Vid användning av selegilin tillsammans med levodopa, ska kontraindikationerna för levodopa beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Särskild försiktighet ska iaktas när selegilin ges till patienter med labil hypertoni, hjärtarytmier, allvarlig *angina pectoris*, psykos eller patienter som har haft sår i magen eller tolvfingertarmen. Dessa tillstånd kan förvärras under selegilinbehandling.

Försiktighet ska iaktas när selegilin ges till patienter med svår lever- eller njurinsufficiens.

Eftersom selegilin potentierar effekterna av levodopa, kan dess biverkningar framhävas, speciellt vid levodopabehandling med höga doser. Dessa patienter bör övervakas. När selegilin läggs till i en levodopabehandling, kan det förekomma t.ex. ofrivilliga rörelser och/eller agitation. Symptomen försvinner när levodopadosen minskas. Levodopadosen kan minskas i genomsnitt med 30 % när selegilin läggs till i behandlingen.

Om selegilin administreras i högre doser än rekommenderat (över 10 mg/dag) förlorar det sin MAO-B-selektivitet och MAO-A-hämningen börjar öka betydligt. Detta leder till en ökad risk för hypertension.

Försiktighet ska iaktas hos patienter som får MAO-hämmare i samband med generell anestesi under operationer. MAO-hämmare, inklusive selegilin, kan förstärka de CNS-depressiva effekterna av läkemedel som används i generell anestesi. Övergående andningsdepression och kardiovaskulär depression samt hypotension och koma har rapporterats (se avsnitt 4.5).

Det har rapporterats om impuls kontrollstörningar och tvångshandlingar, såsom patologiskt spelande, ökad libido, överdrivet stark sexualdrift, hetsätande, pengaslöseri samt andra tvångsmässiga eller upprepade handlingar, hos parkinsonpatienter som behandlas med dopaminagonister och andra dopaminerga läkemedel, såsom selegilin.

I vissa studier har en ökad risk för dödlighet konstaterats hos patienter som får både selegilin och levodopa jämfört med patienter som endast får levodopa. Det ska ändå beaktas att flera procedurfel iakttagits i dessa studier och att det i metaanalyser och omfattande kohortstudier inte fanns en betydlig skillnad i dödligheten mellan patienter som fick selegilin och patienter som fick referensläkemedel eller selegilin-levodopakombination.

I studierna har det konstaterats att det finns en koppling mellan risken för förhöjt hypotensivt svar och samtidig administrering av selegilin och levodopa hos patienter med kardiovaskulära riskfaktorer.

Tillägget av selegilin i levodopabehandling är inte nödvändigtvis lämpligt hos patienter med fluktuationer i läkemedelssvaret som är oberoende av dosen.

Försiktighet rekommenderas när selegilin används tillsammans med andra läkemedel och medel som påverkar det centrala nervsystemet.

Samtidigt bruk av alkohol bör undvikas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

Sympatomimetika

Samtidig användning av selegilin och sympatomimetika är kontraindicerat på grund av risken för hypertension.

Petidin, tramadol och buprenorfin

Samtidig användning av petidin och selegilin (selektiv MAO-B-hämmare) är kontraindicerat. En del av interaktionerna som rapporterats som en följd av samtidig användning av selegilin och petidin har varit livshotande. Mekanismen av interaktionerna är inte helt känd.

Tramadol och buprenorfin kan också ha interaktioner med selegilin (se avsnitt 4.3).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)

Samtidig användning av selegilin och SSRI eller SNRI är kontraindicerat, eftersom det är förknippat med en risk för förvirring, hypomani, hallucinationer, maniska episoder, agitation, myoklonus, hyperreflexi, koordinationsstörningar, rysningar, darrningar, kramper, ataxi, riklig svettning, diarré, feber och hypertension. Symptomen kan vara en del av serotonin syndrom.

Det bör hållas minst en fem veckors paus mellan avslutandet av fluoxetinbehandling och påbörjandet av selegilinbehandling, eftersom fluoxetin och dess aktiva metabolit har långa halveringstider. Halveringstiderna för selegilin och dess metaboliter är korta, och fluoxetinbehandling kan inledas två veckor efter avslutad selegilinbehandling.

Tricykliska antidepressiva läkemedel

Svår toxicitet av det centrala nervsystemet (serotoninsyndrom), ibland förknippad med hypertension, hypotension och riklig svettning har ibland rapporterats hos patienter som behandlats med tricykliska antidepressiva och selegilin. Samtidigt bruk är därmed kontraindicerat.

MAO-hämmare

Samtidig användning av selegilin och MAO-hämmare kan orsaka störningar i det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet (se avsnitt 4.4).

Samtidigt bruk rekommenderas inte

Preventivpiller

Samtidigt bruk av selegilin och preventivpiller ska undvikas, eftersom preventivpiller kan öka biotillgängligheten av selegilin.

Samtidig behandling med läkemedel med smal terapeutisk bredd, såsom digitalis och antikoagulantia, förutsätter försiktighet och noggrann övervakning.

Interaktioner relaterade till föda

Selegilin är en specifik MAO-B-hämmare, och livsmedel som innehåller tyramin har inte konstaterats orsaka hypertensiv reaktion under selegilinbehandling med doser som används i behandling av Parkinsons sjukdom. Därför krävs inga dietrestriktioner. Det rekommenderas ändå att man undviker mat som innehåller rikligt med tyramin (t.ex. mat och drycker som framställts genom jäsnings, lagrade ostar, medvurstliknande korvar, saltat kött, vilt, lever, köttbuljong, saltad fisk, bönor och ärter, surkål och jästprodukter) om selegilin och konventionell MAO-hämmare eller MAO-A-hämmare används samtidigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns endast lite information om användning av selegilin under graviditet. I djurförsök har reproduktionstoxicitet iakttagits med höga doser som är flerfaldiga jämfört med doser som används hos människa. För säkerhets skull rekommenderas det att Eldepryl undviks under graviditet.

Amning

Man vet inte om selegilin utsöndras i människans bröstmjölk. Det finns inga data om selegilinet utsöndring i bröstmjölken av försöksdjur. De fysikokemiska egenskaperna av selegilin tyder på dess utsöndring i människans bröstmjölk, och risker som riktas mot det ammande barnet kan inte uteslutas. Eldepryl ska inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Studier av selegilinet effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner har inte genomförts. Selegilin kan orsaka yrsel. Om det uppträder yrsel hos patienten, ska bilkörning och användning av maskiner undvikas.

4.8 Biverkningar

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (*kan inte beräknas från tillgängliga data*)

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	förvirring, hallucinationer	humörsvägningar		impulskontrollstörningar och tvångshandlingar (såsom hypersexualitet)*
Centrala och perifera nervsystemet	ofrivilliga rörelser (såsom dyskinesier), yrsel, huvudvärk	milda, övergående sömnstörningar (t.ex. sömnlöshet)	agitation	
Hjärtat	bradykardi	supraventrikulär takykardi	arytmier	
Blodkärl			postural hypotension	
Magtarmkanalen	illamående	muntorrhet		
Lever och gallvägar	förhöjda leverenzymvärden			
Hud och subkutan vävnad			hudutslag	
Njurar och urinvägar			urineringssvårigheter	urinretention

* Det har rapporterats om impulskontrollstörningar och tvångshandlingar, såsom patologiskt spelande, ökad libido, överdrivet stark sexualdrift, hetsätande, pengaslöseri samt andra tvångsmässiga och

upprepade handlingar, hos parkinsonpatienter som behandlas med dopaminagonister och andra dopaminerga läkemedel, såsom selegilin.

I kombination med levodopabehandling

Eftersom selegilin potentierar effekterna av levodopa, kan biverkningarna av levodopa (t.ex. rastlöshet, hyperkinesi, avvikande rörelser, agitation, förvirring, hallucinationer, postural hypotension, hjärtarytmier) framhävas vid samtidigt bruk (levodopa bör i allmänhet ges samtidigt med perifer dekarboxylashämmare). Ifall det under användningen med levodopa förekommer levodopaliknande biverkningar, ska levodopadosen minskas. Levodopadosen kan minskas med upp till 30 % när selegilin läggs till i behandlingen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symptom

Det finns ingen specifik klinisk bild av överdosering. Den selektiva MAO-B-hämningen av selegilin uppnås endast med doser som rekommenderas för behandling av Parkinsons sjukdom (5–10 mg per dag). Teoretiskt sett orsakar en överdosering av selegilin hämning av både MAO-A- och MAO-B-enzymerna och därför kan symptomen på en överdosering likna överdoseringssymptomen av icke-selektiva MAO-hämmare i det centrala nervsystemet och det kardiovaskulära systemet (t.ex. sömnhet, yrsel, irritabilitet, agitation, hyperaktivitet, darrning, rastlöshet, svåra muskelspasmer, stark huvudvärk, hallucinationer, hypertension, hypotension, bröstsmärtor, snabb och oregelbunden slagfrekvens, vaskulär kollaps, andningsinsufficiens, andningsdepression, svettning, feber, koma, kramper). Symptom på en överdosering kan utvecklas under 24 timmar.

Behandling

En specifik behandling finns inte, behandlingen är symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid parkinsonism, MAO-B-hämmare, ATC-kod: N04BD01.

Selegilin är en selektiv MAO-B-hämmare med en effekt som hämmar återupptaget av dopamin och presynaptiska dopaminreceptorer. Dessa effekter potentierar dopaminerg funktion i hjärnan. I dubbelblinda studier har det konstaterats att patienter i de tidiga stadierna av Parkinsons sjukdom klarar sig utan att inleda levodopabehandling betydligt längre i monoterapi med selegilin än patienter som fått placebo. Patienternas arbetsförmåga förblev också bättre. När levodopabehandlingen har inletts, potentierar och förlänger selegilin effekten av levodopa. En minskning av levodopadosen är härmed möjlig. Selegilin kombinerat med levodopabehandling minskar speciellt på fluktuationerna i parkinsonism, t.ex. end-of-dose-symptom. Till skillnad från gamla MAO-hämmare, potentierar selegilin inte den hypertensiva effekten (cheese effect) av ämnen såsom tyramin.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Selegilin absorberas snabbt från tarmarna och toppkoncentrationerna uppnås på 30–45 minuter vid oral administrering. Biotillgängligheten är låg; i genomsnitt 10 % av oförändrat selegilin når den systemiska cirkulationen (den interindividuella variationen är ändå stor). Selegilin är en lipofil och svagt basisk förening som penetrerar vävnaderna snabbt, även hjärnan. Selegilin distribueras snabbt överallt i kroppen; distributionsvolymen är ca 500 liter efter en intravenös dos på 10 mg. 75–85 % av selegilin binder sig till plasmans proteiner vid terapeutisk dosering. Enligt *in vitro*-studier är CYP2B6 det huvudsakliga isoenzymet av levercytokrom P450 som deltar i metabolismen av selegilin. CYP3A4 och CYP2A6-enzymerna deltar också eventuellt i metabolismen. Selegilin metaboliseras snabbt, huvudsakligen i levern, till desmetylselegilin, l-metamfetamin och l-amfetamin. Hos människa har dessa tre metaboliter identifierats i plasma och urin både efter engångsdos och upprepade doser av selegilin. Den genomsnittliga halveringstiden för elimineringen är 1,5–3,5 timmar. Total clearance är ca 240 liter per timme. Selegilinet metaboliter utsöndras huvudsakligen i urinen, 15 % utsöndras i avföringen. På grund av den irreversibla MAO-B-hämningen är varaktigheten av den terapeutiska dosen inte beroende av selegilinet elimineringsstid, så administrering en gång per dag är tillräckligt. Trombocyternas MAO-B-aktivitet hämmas nästan fullständigt i över 24 timmar efter en engångsdos på 10 mg, och aktiviteten återvänder till normal nivå på cirka två veckor.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inget som tyder på karcinogenitet eller mutagenitet har iakttagits i rutinstudier.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Magnesiumstearat
Mannitol (E421)
Majsstärkelse
Cellulosa, mikrokristallin
Povidon

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burk (volym 40 ml) och HDPE-skruvlock.
Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 8431
10 mg: 10419

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

5 mg

Datum för det första godkännandet: 2 februari 1983
Datum för den senaste förnyelsen: 1 februari 2008

10 mg

Datum för det första godkännandet: 27 februari 1991
Datum för den senaste förnyelsen: 1 februari 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.10.2020