

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Eldepryl 5 mg tabletter

Eldepryl 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg respektive 10 mg selegilinhydroklorid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

Eldepryl 5 mg tabletter: vita, runda, kupade Ø 6 mm.

Eldepryl 10 mg tabletter: vita, runda, kupade med skåra Ø 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Parkinsons sjukdom: som monoterapi i tidig fas och som tillägg till levodopaterapi eller annan parkinsonbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

I tidig fas av Parkinsons sjukdom: 10 mg som engångsdos på morgonen.

Tilläggsbehandling: 5-10 mg per dygn som engångsdos på morgonen, eller fördelat på morgon- och lunchdos. Utvecklar patienten bieffekter liknande dem vid levodopa-överdosering, bör levodopadosen reduceras individuellt.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt leverfunktion

Data för dosjustering hos patienter med milt nedsatt leverfunktion saknas.

Nedsatt njurfunktion

Data saknas för dosjustering hos patienter med milt nedsatt njurfunktion.

4.3 Kontraindikationer

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

Selegilin ska inte användas i kombination med selektiva serotoninåteruptagshämmare (SSRI), serotonin- noradrenalinåteruptagshämmare (SNRI) (t ex venlafaxin), tricykliska antidepressiva, sympatomimetika, monoaminoxidashämmare (t ex linezolid) och opioider (t ex petidin) (se avsnitt 4.5).

Selegilin ska inte användas hos patienter med aktivt duodenal- eller magsår.

När selegilin förskrivs i kombination med levodopa måste gällande kontraindikationer för levodopa beaktas.

4.4 Varningar och försiktighet

Vid kombinationsbehandling med moklobemid ska dietrestriktioner rekommenderas, med uteslutande av tyraminrik föda, såsom lagrad ost och jästprodukter.

Hos patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med dopaminagonister och annan dopaminerg behandling såsom selegilin har impulskontrollstörningar och tvångsmässigt beteende som patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, hetsätande, tvångsmässigt köpbeteende och olika upprepanande tvångshandlingar rapporterats.

Eftersom selegilin potentierar effekten av levodopa kan biverkningarna av levodopa vara mer tydliga, särskilt om patienten behandlas med en hög dos levodopa. Dessa patienter bör monitoreras. Tillägg av selegilin till levodopabehandling kan orsaka uppkomst av ofrivilliga rörelser och/eller oro. Dessa oönskade effekter försvinner när dosen levodopa minskas. Dosen levodopa kan minskas med cirka 30% vid kombination med selegilin.

Om selegilin administreras i en högre dos än rekommenderat (10 mg) kan selegilin förlora sin MAO-B selektivitet vilket ökar risken för hypertoni. Sålunda finns även en risk för hypertension efter intag av tyraminrik föda.

Särskild hänsyn bör tas vid administrering av selegilin till patienter som har labil hypertoni, hjärtarytmier, allvarlig angina pectoris, psykos eller tidigare magsår eftersom dessa tillstånd kan förvärras under behandling.

Selegilin skall användas med försiktighet vid svårt nedsatt lever- eller njurfunktion.

Försiktighet bör iakttas hos patienter som erhåller MAO-hämmare under narkos vid kirurgi. MAO-hämmare, inklusive selegilin, kan potentiella effekterna av CNS-dämpande läkemedel som används vid narkos. Övergående respiratorisk- och kardiovaskulär depression, hypotension och koma har rapporterats (se avsnitt 4.5).

Vissa studier resulterade i en ökad mortalitetsrisk hos patienter som erhöll selegilin och levodopa jämfört med endast levodopa. Det skall dock noteras att flera metodologiska snedfördelningar identifierades i dessa studier och att metaanalyser och stora kohortstudier konkluderade att det inte fanns någon signifikant skillnad i mortalitet hos patienter behandlade med selegilin jämfört med de som behandlades med liknande preparat eller selegilin i kombination med levodopa.

Studier har relaterat risken för ökad hypotensiv reaktion med samtidig administrering av selegilin och levodopa hos patienter med kardiovaskulär risk.

Tillägg av selegilin till levodopa kan vara ofördelaktigt hos de patienter som upplever fluktuationer som inte är dosberoende.

Försiktighet bör iakttas när selegilin tas i kombination med andra centralt verkande läkemedel eller substanser. Samtidigt intag av alkohol bör undvikas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning kontraindicerad (se avsnitt 4.3)

Sympatomimetika

Samtidig administrering av selegilin och sympatomimetika är kontraindicerad på grund av risken för högt blodtryck.

Petidin

Samtidig administrering av den selektiva MAO-B hämmaren selegilin och petidin är kontraindicerad. En allvarlig interaktion har rapporterats vid administrering av petidin till patient behandlad med bl.a. selegilin. Symtomen överensstämde delvis med den tidigare kända interaktionen mellan selegilin och icke-selektiva MAO-hämmare (rigiditet, delirium, hypertermi, kramper).

Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och selektiva noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)

På grund av risken för förvirring, hypomani, hallucinationer och maniska episoder, oro, myoklonus, hyperreflexi, kordinationssvårigheter, frossa, tremor, konvulsion, ataxi, diafores, diarré, feber, högt blodtryck, vilket kan vara del av serotonergt syndrom, så är samtidig administrering av selegilin och SSRI samt SNRI kontraindicerad.

Fluoxetin bör inte användas inom 14 dagar efter utsättande av selegilin. Eftersom fluoxetin har en mycket lång halveringstid bör åtminstone 5 veckor passera mellan utsättning av fluoxetin och behandlingsstart med selegilin.

Tricykliska antidepressiva läkemedel

Allvarlig toxicitet i centrala nervsystemet (serotonergt syndrom), ibland tillsammans med högt blodtryck, lågt blodtryck, diafores har rapporterats hos ett fåtal patienter som fått tricykliska antidepressiva läkemedel och selegilin. Samtidig användning av selegilin och tricykliska antidepressiva läkemedel är därför kontraindicerad.

Monoaminoxidashämmare

Selegilin ska inte användas i kombination med monoaminoxidashämmare (t ex moklobemid, linezolid) eftersom detta kan orsaka svår hypertension eller hypotension.

I en studie har visats att pressoreffekterna av tyramin förstärktes 8-faldigt vid samtidig behandling med selegilin och moklobemid. Tyramin metaboliseras av MAO och ingår i en rad födoämnen bl.a. ost.

Tramadol och buprenorfin

Kombination med tramadol och buprenorfin ska undvikas p.g.a. risk för serotonergt syndrom.

Samtidig användning rekommenderas inte

Antikonceptionella medel (p-piller):

Kombinationen av selegilin och orala antikonceptionella medel bör undvikas eftersom denna kombination kan öka selegilins biotillgänglighet. AUC och $C_{\max}$ för selegilin var 10-20 gånger högre hos fyra kvinnliga försökspersoner behandlade med p-piller jämfört med fyra kontroller efter intag av engångsdoser av selegilin. P-piller hämmar enzymet CYP 2C19 som dock ej tycks ha betydelse för metabolismen av selegilin.

Försiktighet bör iakttas vid kombination med dopamin, då en förstärkt och förlängd effekt p.g.a. hämmad nedbrytning av dopamin kan förväntas.

Samtidig behandling med läkemedel med smalt terapeutiskt index så som digitalis och antikoagulantia kräver försiktighet och noggrann monitorering.

Interaktioner med mat

Eftersom selegilin är en selektiv MAO-B hämmare så har mat innehållande tyramin inte rapporterats ge upphov till hypertensiva reaktioner vid selegilinbehandling med rekommenderade doser (d v s det ger inte upphov till så kallad "cheese-effect"). Dietrestriktioner är därför inte nödvändiga. Vid kombination av selegilin och konventionella MAO- eller MAO-A hämmare rekommenderas dock dietrestriktioner (d v s att undvika mat med stora mängder tyramin så som lagrad ost och jästprodukter).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Studier på djur har endast visat reproduktionstoxicitet vid doser flera gånger högre än den humana dosen. Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av selegilin under graviditet.

Amning

Uppgift saknas om selegilin passerar över i modersmjölk. Utsöndringen av selegilin i mjölk har inte studerats hos djur. Fysikalisk-kemiska data för selegilin tyder på utsöndring i bröstmjolk och en risk för ammande barn kan inte uteslutas. Selegilin bör inte användas under amning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom selegilin kan ge upphov till yrsel bör patienter rådas till att inte köra bil eller använda maskiner om de upplever denna biverkan under behandling.

4.8 Biverkningar

Då selegilin potentierar effekten av levodopa, kan biverkningar av levodopa bli mer framträdande, speciellt om dosen av levodopa är för hög. Dessa biverkningar försvinner vanligtvis när levodopadosen sänks. Vanligast förekommande tecken på denna ökade aktivitet är dyskinesi och hyperkinesi som uppträder hos 10-15 % av patienterna.

Biverkningarna listas enligt följande frekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Psykiska störningar	<i>Vanliga</i>	Konfusion, hallucinationer, ångest, psykos.
	<i>Mindre vanliga</i>	Humörssvängningar
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Störd impuls kontroll och tvångsmässigt beteende, hypersexualitet*
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Vanliga</i>	Muntorrhet, dyskinesi, hyperkinesi, yrsel, huvudvärk
	<i>Mindre vanliga</i>	Lätta övergående sömnstörningar
	<i>Sällsynta</i>	Agitation
Hjärtat	<i>Vanliga</i>	Bradykardi
	<i>Mindre vanliga</i>	Supraventrikulär takykardi
Blodkärl	<i>Sällsynta</i>	Postural hypotension.
Magtarmkanalen	<i>Vanliga</i>	Illamående
	<i>Mindre vanliga</i>	Muntorrhet
Lever och gallvägar	<i>Vanliga</i>	Övergående transaminasstegring (ALAT).

Hud och subkutan vävnad	<i>Sällsynta</i>	Hudutslag.
Undersökningar	<i>Vanliga</i>	Lätt förhöjda leverenzymmer
Njurar och urinvägar	<i>Sällsynta</i>	Miktionsbesvär.
	<i>Ingen känd frekvens</i>	Urinretention

*Hos patienter med Parkinsons sjukdom som behandlas med dopaminagonister och annan dopaminerg behandling såsom selegilin har impulskontrollstörningar och tvångsmässigt beteende som patologiskt spelberoende, ökad libido, hypersexualitet, hetsätande, tvångsmässigt köpbeteende och olika upprepande tvångshandlingar rapporterats.

I kombination med levodopa

Eftersom selegilin potentierar effekten av levodopa kan biverkningar av levodopa (rastlöshet, hyperkinesi, onormala rörelser, oro, förvirring, postural hypotension, hjärtarytmier) förstärkas vid kombinationsbehandling (levodopa bör oftast ges tillsammans med en perifer dekarboxylashämmare). Kombinationsbehandling med selegilin kan tillåta ytterligare minskning av levodopadosen (ända upp till 30%).

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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Överdoser har ingen specifik kliniskt förlopp. Eftersom selegilins selektiva hämningen av MAO-B uppnås redan vid rekommenderade doser för behandling av Parkinsons sjukdom (5 till 10 mg/dag), kan överdoser likna de som observeras för icke-selektiva MAO-hämmare (störningar i centrala nerv- eller kardiovaskulära systemet). Symtomen vid överdosering av icke-selektiva MAO-hämmare kan förvärras över 24 timmar och inkludera oro, tremor, växlande lågt- och högt blodtryck, andningssvikt, kraftiga muskelpasmer, hyperpyrexia, koma och konvulsioner. Det finns ingen specifik antidot och behandlingen bör vara symtomatisk.

Toxicitet: Begränsad erfarenhet av överdosering. *Symtom:* Illamående, kräkningar. Ataxi. Takykardi, blodtrycksstegring, dyspné. *Behandling:* Om befogat; ventrikeltömning, kol. Vid blodtrycksstegring beta-receptorblockerare alternativt labetalol eller kalciumantagonister. Symtomatisk behandling.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Selegilin hämmar selektivt och irreversibelt enzymet MAO-B vilket leder till minskad nedbrytning av dopamin i hjärnan. Selegilin har också en hämmande effekt på återupptaget av dopamin. Dessa effekter potentierar den dopaminerga funktionen i hjärnan och bidrar till att jämna ut och förlänga effekten av exogent och endogent dopamin.

Eldepryl lindrar parkinsonsymtomen i tidig fas av sjukdomen, samt förlänger tiden till dess att levodopabehandling behöver påbörjas.

När kombination med levodopa anses indicerad, bidrar Eldepryl till att dygnsdosen av levodopa kan hållas på en lägre nivå. Antalet doseringstillfällen per dygn kan också bli färre, jämfört med behandling enbart med levodopa. I senare stadier av Parkinsons sjukdom reduceras framför allt fluktuationer i levodopas effekt såsom "wearing off" (end-of-dose dyskinesi, dygnsvarierande akinesi, morgonakinesi). Då Eldepryl läggs till existerande behandling med levodopa, kan dosen av levodopa ofta reduceras. Selegilin i terapeutiska doser (högst 10 mg/dygn) potentierar inte den hypertensiva effekten av tyramin och kan därför administreras utan dietrestriktioner. Vid doser överstigande 10 mg per dag, minskar selegilins selektivitet, vilket kan leda till irreversibel hämning av MAO-A. Vid dessa doser finns således risk för hypertensiv påverkan efter intag av tyraminrik föda.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorptionen av selegilin sker snabbt. Biotillgängligheten är låg och variabel - mellan 2 % och 21 % når cirkulationen i oförändrad form. Maximal serumkoncentration (2 ng/ml) efter intag av 10 mg Eldepryl uppnås efter 0,5-0,75 timmar i fastande tillstånd. Halveringstiden är i genomsnitt 1,5-3,5 timmar. Selegilin är en lipofil, något basisk substans vilken snabbt penetrerar vävnaderna, inklusive blod-hjärnbarriären. Selegilin distribueras snabbt i kroppen och den skenbara distributionsvolymen är cirka 500 l efter en intravenös dosering på 10 mg. Plasmaproteinbindningen är 75-85 % vid terapeutiska koncentrationer. Total clearance är cirka 240 l/timme. Efter oral tillförsel genomgår selegilin en omfattande metabolisering i levern, till de aktiva metaboliterna desmetylselegilin, l-metamfetamin och l-amfetamin. In vitro studier indikerar att CYP2B6 är det huvudsakliga hepatiska cytokrom P450 (CYP)-enzym som är involverat i selegilins metabolism, möjligtvis bidrar även CYP3A4 och CYP2A6. Metaboliterna återfinns hos människa i både plasma och urin. Efter Eldepryl 10 mg peroralt, har följande maximala koncentrationer uppnåtts i plasma: desmetylselegilin 19 ng/ml, l-metamfetamin 12 ng/ml, l-amfetamin 6 ng/ml. Motsvarande AUC-värden för dessa metaboliter var 42, 157 och 72 ng timme/ml medan AUC för selegilin var 4 ng timme/ml. Den aktiva metaboliten desmetylselegilin utövar också en hämmande effekt på MAO-B. Metaboliterna utsöndras främst via urinen (85 %).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mannitol, magnesiumstearat, povidon, mikrokristallin cellulosa och majsstärkelse.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 mg: plastburk med 100 tabletter.
10 mg: plastburk med 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Eldepryl 5 mg tabletter: 11022
Eldepryl 10 mg tabletter: 11354

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Eldepryl 5 mg tabletter: 1989-10-27/2007-04-23
Eldepryl 10 mg tabletter: 1991-05-24/2007-04-23

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-07-11