

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eldepryl 5 mg tabletter

Eldepryl 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Eldepryl 5 mg: 1 tablett inneholder selegilinhydroklorid 5 mg.

Eldepryl 10 mg: 1 tablett inneholder selegilinhydroklorid 10 mg.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Parkinsons sykdom: som monoterapi i tidlig fase og som tillegg til levodopaterapi eller annen parkinsonbehandling.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Initial dose er 10 mg i døgnet, som monoterapi eller i kombinasjon med levodopa/dekarboksylasehemmer. Om nødvendig kan dosen reduseres til 5 mg i døgnet. Selegilin kan doseres som engangsdose om morgenen eller fordeles på en morgen- og en lunsjdose. Dersom pasienten får bivirkninger som ved overdosering med levodopa, bør levodopadosen reduseres.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen kjente data vedrørende dosejustering hos pasienter med mildt nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Det finnes ingen kjente data vedrørende dosejustering hos pasienter med mildt nedsatt nyrefunksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor selegilin eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene.

Selegilin skal ikke brukes i kombinasjon med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI), serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI) (f.eks. venlafaksin), trisykliske antidepressiva, sympatomimetika, monoamino-oksidasehemmere (f.eks. linezolid) og opioider (f.eks. petidin) (se pkt. 4.5).

Selegilin skal ikke brukes til pasienter med aktive duodenal- eller magesår.

Når selegilin foreskrives i kombinasjon med levodopa, må det tas hensyn til de kontraindikasjonene

som gjelder for levodopa.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Da selegilin potenserer effekten av levodopa, kan bivirkningene av levodopa bli mer uttalte, spesielt hos pasienter som behandles med høye doser levodopa. Disse pasientene bør overvåkes. Tillegg av selegilin til levodopabehandling kan forårsake ufrivillige bevegelser og/eller agitasjon. Disse uønskede bivirkningene forsvinner etter en reduksjon av levodopadosen. Dosen av levodopa kan reduseres med ca. 30 % ved kombinasjon med selegilin.

Dersom selegilin gis i høyere dose enn den anbefalte (10 mg), kan MAO-B selektiviteten av selegilin mistes og derved øker risikoen for hypertensjon.

Selegilin bør administreres med forsiktighet til pasienter med ustabil hypertensjon, hjertearytmier, alvorlig angina pectoris, psykoser eller mavesår i anamnesen, da forverring av disse tilstandene kan oppstå under behandling.

Selegilin skal brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Forsiktighet skal utvises hos pasienter som får MAO-hemmere under generell anestesi ved kirurgi. MAO-hemmere, inkludert selegilin, kan forsterke effekten av CNS-hemmende legemidler brukt under generell anestesi. Forbigående respiratorisk og kardiovaskulær depresjon, hypotensjon og koma har blitt rapportert (se pkt. 4.5).

Enkelte studier konkluderte med en økt risiko for død hos pasienter som fikk selegilin og levodopa sammenlignet med de som kun fikk levodopa. Det er imidlertid viktig å merke seg at det ble identifisert mange metodologiske feil i disse studiene og at det i en metaanalyse og i store kohortstudier ble konkludert med at det ikke var noen signifikant forskjell i mortalitet hos pasienter som ble behandlet med selegilin og de som ble behandlet med komparatorer eller med kombinasjonen selegilin/levodopa.

Studier har avdekket en risiko for økt hypotensiv respons ved samtidig behandling med selegilin og levodopa hos pasienter med kardiovaskulær risiko.

Hos de pasientene som får responsfluktuasjoner som ikke er doseavhengige, kan det være slik at tillegg av selegilin til levodopa ikke har gunstig effekt.

Forsiktighet bør utvises når selegilin tas i kombinasjon med andre sentralt virkende legemidler og substanser. Samtidig inntak av alkohol bør unngås.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kontraindiserte kombinasjoner (se pkt. 4.3.):

Sympatomimetika

På grunn av risiko for hypertensjon er samtidig behandling med selegilin og sympatomimetika kontraindisert.

Petidin og buprenorfin

Samtidig behandling med den selektive MAO-B-hemmeren selegilin og petidin er kontraindisert. Det er også risiko for interaksjon mellom selegilin og buprenorfin.

Selektive serotoninreopptakshemmere (SSRIer) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRIer)

På grunn av risikoen for forvirring, hypomani, hallusinasjoner og maniske episoder, agitasjon,

myoklonus, hyperrefleksi, manglende koordinasjonsevne, skjelving, tremor, kramper, ataksi, diaforese, diaré, feber, hypertensjon, som kan være del av serotonin syndrom, er samtidig administrasjon av selegilin og SSRIer eller SNRIer kontraindisert. Tilsvarende reaksjoner er rapportert ved kombinasjon av selegilin og andre serotoninreopptakshemmere.

Fluoksetin bør ikke brukes dersom det er mindre enn 14 dager siden seponering av selegilin. Det bør være minimum 5 uker mellom seponering av fluoksetin og initiering av behandling med selegilin da fluoksetin har svært lang halveringstid.

Trisykliske antidepressiva

Hos pasienter behandlet med en kombinasjon av selegilin og trisykliske antidepressiva er det rapportert enkelte tilfeller av alvorlig CNS-toksisitet (serotonergt syndrom), noen ganger assosiert med hypertensjon, hypotensjon og diaforese. Samtidig bruk av selegilin og trisykliske antidepressiva er derfor kontraindisert.

MAO-hemmere

Samtidig bruk av selegilin og MAO-hemmere kan forårsake sykdommer i sentralnervesystemet samt kardiovaskulære sykdommer (se pkt. 4.4).

Kombinasjoner som ikke anbefales:

Orale antikonsepsjonsmidler

Samtidig bruk av selegilin og orale antikonsepsjonsmidler bør unngås, da slik bruk kan øke biotilgjengeligheten av selegilin.

Andre legemidler

Forsiktighet bør utvises og nøye overvåkning gjennomføres ved samtidig behandling med legemidler med smalt terapeutisk vindu slik som digitalis og/eller antikoagulatia. Det er også risiko for interaksjon mellom selegilin og tramadol. Dopamin skal brukes med forsiktighet hos pasienter som behandles med selegilin.

Interaksjoner med mat

Selegilin er en spesifikk MAO-B-hemmer. Ved behandling med anbefalt dose selegilin er det ikke rapportert at mat som inneholder tyramin har gitt hypertensive reaksjoner (forårsaker ikke såkalt "cheese effect"). Det kreves derfor ingen diettrestriksjoner. Imidlertid anbefales det diettrestriksjoner i tilfeller der det gis en kombinasjon av selegilin og konvensjonelle MAO-hemmere eller MAO-A (f.eks. ved å unngå mat med store mengder tyramin slik som lagret ost og gjærprodukter).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaringer fra mennesker er svært begrenset. Dyrestudier viser reproduksjonstoksiske effekter ved doser som er mange ganger høyere enn humane doser (se pkt 5.3). Som et forebyggende tiltak bør selegilin ikke brukes under graviditet.

Amming

Det er ukjent om selegilin utskilles i morsmelk. Utskillelse av selegilin i melk hos dyr er ikke undersøkt. Fysiokjemiske data tyder på at selegilin utskilles i morsmelk og påvirkning av det diende barnet kan ikke utelukkes. Selegilin skal ikke brukes under amming.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Da selegilin kan forårsake svimmelhet, bør pasienter rådes til ikke å kjøre eller bruke maskiner dersom de opplever denne bivirkningen under behandlingen.

4.8 Bivirkninger

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene listet nedenfor etter synkende alvorlighetsgrad:
 Svært vanlige ($\geq 1/10$), Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$), Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$),
 Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$), Svært sjeldne ($<1/10\ 000$), Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: Svimmelhet, hodepine.

Mindre vanlige: Milde forbigående søvnforstyrrelser

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: Kvalme

Mindre vanlige: Munntørhet

Sykdommer i nyre og urinveier

Ikke kjent: Urinretensjon.

Hud- og underhudssykdommer

Sjeldne: Hudreaksjoner

Hjertesykdommer

Vanlige: Bradykardi

Mindre vanlige: Supraventrikulær takykardi

Karsykdommer

Sjeldne: Postural hypotensjon

Undersøkelser

Vanlige: Mindre økning i leverenzymmer

Psykiatriske lidelser

Mindre vanlige: Humørendringer

Ikke kjent: Hyperseksualitet

I kombinasjon med levodopa

Selegilin øker effekten av levodopa og gjør at bivirkninger av levodopa (rastløshet, hyperkinesi, unormale bevegelser, agitasjon, forvirring, hallusinasjoner, postural hypotensjon, hjertearytmier) vil kunne bli mer fremtredende ved kombinasjonsbehandling (levodopa skal vanligvis gis sammen med en perifer dekarboksylasehemmer). Kombinasjonsbehandling med selegilin kan gi mulighet for ytterligere reduksjon av levodopadosen (med opptil 30 %).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Overdosering har ingen spesifikk klinisk manifestasjon. Da den selektive MAO-B-hemmingen av selegilin kun oppnås ved doser anbefalt for behandling av Parkinsons sykdom (5-10 mg/dag), kan overdosering ligne det som er observert ved overdosering med ikke-selektive MAO-hemmere (CNS- og kardiovaskulære forstyrrelser). Symptomer på overdosering med ikke-selektive MAO-hemmere kan utvikles i løpet av 24 timer med agitasjon, tremor, vekslende lavt og høyt blodtrykk, respirasjonsdepresjon, alvorlige muskelspasmer, hyperpyreksi, koma og kramper. Det finnes intet

spesifikt antidot, og behandlingen bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparkinsonmidler, MAO-hemmere, type B, ATC-kode: N04B D01.

Selegilin er en selektiv, irreversibel MAO-B hemmer som forsinket nedbrytningen av dopamin og hemmer reopptak av dopamin i presynaptiske dopaminreseptorer. Den dopaminerge transmisjon i hjernen økes dermed, og effekten av levodopa ved behandling av Parkinsons sykdom forsterkes og forlenges.

Selegilin lindrer parkinsonsymptomer i tidlig fase av sykdommen og forlenger tiden til det er nødvendig å igangsette levodopabehandling.

Hos pasienter med nylig diagnostisert Parkinsons sykdom vil en kombinasjon av selegilin og levodopa forsinke den kliniske utviklingen av sykdommen. Pasientene trenger mindre levodopa og de parkinsonistiske symptomene er mindre uttalt.

I en senere fase, når selegilin brukes som tillegg til levodopabehandling, bedrer selegilin doserelaterte fluktuasjoner ved å forlenge effekten av levodopa. Dette gjør det mulig å redusere dosen (gjennomsnittlig 30 %) av levodopa.

I terapeutiske doser potenserer ikke selegilin effekten av tyramin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Selegilin absorberes lett fra mage-tarm kanalen. Maksimumskonsentrasjon nås etter 0,5-0,75 timer ved oral administrasjon i fastende tilstand. Biotilgjengeligheten er lav; 10 % (gjennomsnittlig; stor interindividuell variasjon) av uforandret selegilin kan nå den systemiske sirkulasjon.

Selegilin er en lipofil substans og passerer hurtig blod-hjernebarrieren. Selegilin distribueres raskt i hele kroppen, distribusjonsvolumet synes å være 500 liter etter en intravenøs dose på 10 mg. Plasmaproteinbindingsgraden til selegilin er 75-85 % ved terapeutiske konsentrasjoner. Hemmingen av MAO-B er irreversibel og enzymaktiviteten øker igjen kun etter at nytt enzym er syntetisert. Den sterkt hemmende effekten av enzym MAO-B-aktiviteten etter en enkelt 10 mg dose varer i over 24 timer, og enzym MAO-B-aktiviteten går tilbake til normalt nivå etter ca. 2 uker.

Halveringstiden er ca. 1,5-3,5 timer. Hemmingen av MAO-B er irreversibel, og effekten er derfor uavhengig av eliminasjonshastigheten.

Selegilin metaboliseres hurtig, hovedsakelig i leveren, til aktive metabolitter desmetylselegilin og l-metamfetamin som igjen metaboliseres til l-amfetamin (gir bare 1/4 til 1/3 av d-amfetamins CNS effekt). *In vitro* studier indikerer at flere cytokrom P450 (CYP) leverenzymmer er involvert i metabolismen av selegilin.

Ca. 84 % utskilles i urinen, hovedsakelig som metabolitter (40-60 % l-metamfetamin) mens ca. 15 % utskilles i feces. Total clearance er ca. 240 liter/time.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Gitt til drektige rotter under organogenesen ga selegilin økning i resorpsjoner og i postimplantasjonstap ved en dose som tilsvarer 35 ganger human dose basert på mg/m². I en peri-

postnatal utviklingsstudie i rotter ga selegilin økning i antall dødfødte, færre avkom pr. hunndyr, redusert fødselsvekt, minsket overlevelse og redusert vektøkning hos avkommet under dieperioden ved doser som tilsvarer 15 ganger human dose og høyere, basert på mg/m². Ved en dose på 62 ganger human dose var det ingen overlevende avkom på dag 4 postnalt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Mannitol
Maisstivelse
Mikrokrystallinsk cellulose
Povidon
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Boks med 100 tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland.

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 7585
10 mg: 8101

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

5 mg: 10 november 1997
10 mg: 22 mai 2000

10. OPPDATERINGSDATO

08.08.2023