

# SELEGILIN-TEVA® 5 mg/- 10 mg Tabletten

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

SELEGILIN-TEVA® 5 mg Tabletten  
SELEGILIN-TEVA® 10 mg Tabletten

Wirkstoff: Selegilinhydrochlorid

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

SELEGILIN-TEVA® 5 mg Tabletten  
1 Tablette enthält 5 mg Selegilinhydrochlorid entsprechend 4,2 mg Selegilin

SELEGILIN-TEVA® 10 mg Tabletten  
1 Tablette enthält 10 mg Selegilinhydrochlorid entsprechend 8,4 mg Selegilin.

## 3. Darreichungsform

Tabletten

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Selegilin ist zur Behandlung der Parkinson-Krankheit indiziert. Es kann bei erstmalig diagnostizierter Erkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa mit und ohne peripheren Decarboxylase-Hemmer angewendet werden.

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

SELEGILIN-TEVA® 10 mg haben eine Bruchrille und können dadurch auch leicht geteilt werden.

Die Tabletten sind entweder morgens als Einzeldosis oder in zwei geteilten Dosen morgens und mittags nach den Mahlzeiten einzunehmen.

Die Tabletten sind unzerkaut mit etwas Flüssigkeit einzunehmen.

Die Dauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsverlauf und ist individuell festzulegen.

Die Anfangsdosis beträgt bei Erwachsenen gewöhnlich 5–10 mg Selegilinhydrochlorid pro Tag, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa oder Levodopa und peripherem Decarboxylase-Hemmer.

SELEGILIN-TEVA® 5 mg:

Bei Bedarf kann die Dosis bis zur maximalen Erhaltungsdosis von 2 Tabletten SELEGILIN-TEVA® 5 mg (entsprechend 10 mg Selegilinhydrochlorid) pro Tag erhöht werden.

SELEGILIN-TEVA® 10 mg:

Die maximale Erhaltungsdosis von 1 Tablette SELEGILIN-TEVA® 10 mg (entsprechend 10 mg Selegilinhydrochlorid) pro Tag darf nicht überschritten werden.

Bei Kombination mit Levodopa kann die Levodopa-Dosis reduziert werden, um eine adäquate Kontrolle der Symptome mit einer möglichst niedrigen Levodopa-Dosis zu erreichen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Selegilinhydrochlorid oder einen der anderen Bestandteile darf das Arzneimittel nicht angewendet werden.

Arzneimittel mit Selegilin dürfen nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenom-

men werden, die folgende Substanzen enthalten: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin), Venlafaxin, Monoaminoxidase-Hemmer, Pethidin, Tramadol (oder andere Opiate) oder Serotonin-Agonisten (z. B. Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan).

Substanzen, die eine Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, sollten frühestens 2 Wochen nach Beendigung der Therapie mit Selegilin-TEVA® 5 mg/- 10 mg eingenommen werden, und sie müssen mindestens eine Woche lang abgesetzt sein (bei Fluoxetin mindestens 5 Wochen), bevor die Therapie mit Selegilin-TEVA® 5 mg/- 10 mg begonnen wird. Sumatriptan oder ähnlich wirkende Stoffe dürfen erst 24 Stunden nach Absetzen von Selegilin-TEVA® 5 mg/- 10 mg angewendet werden.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion und Patienten mit Magen- und Darmgeschwüren darf Selegilin nicht angewendet werden.

Selegilin darf während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden.

Bei Kombinationstherapie mit Levodopa müssen die Gegenanzeigen von Levodopa beachtet werden.

Zusätzliche Gegenanzeigen für die kombinierte Selegilin/Levodopa-Therapie sind:

- Bluthochdruck;
- Schilddrüsenüberfunktion;
- bestimmte Tumoren des Nebennierenmarks (Phäochromozytom);
- grüner Star (Engwinkelglaukom);
- Vergrößerung der Vorsteherdrüse mit Restharnbildung;
- Tachykardie, Herzrhythmusstörungen;
- schwere Verengung der Herzkranzgefäße (Angina pectoris);
- psychische Krankheiten (Psychosen);
- fortgeschrittenes Nachlassen der geistigen Fähigkeiten (Demenz).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Da SELEGILIN-TEVA® 5 mg/- 10 mg Lactose-Monohydrat enthalten, sollten diese Arzneimittel bei Patienten mit den seltenen Erkrankungen Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption nicht angewendet werden.

Die Anwendung von Selegilin-TEVA® kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die Anwendung von Selegilin-TEVA® als Dopingmittel kann zu einer Gefährdung der Gesundheit führen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Selegilin verstärkt die Wirkung von Levodopa.

Da schwere Interaktionen auftreten können, darf es nicht in Kombination mit Substanzen, die eine Serotonin-Wiederaufnahme hemmen (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin), Venlafaxin sowie mit

Monoaminoxidase-Hemmern, Pethidin, Tramadol (oder anderen Opiaten) oder Serotonin-Agonisten (z. B. Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan) eingenommen werden (siehe auch unter „Gegenanzeigen“).

Ebenfalls sind Wechselwirkungen mit trizyklischen Antidepressiva möglich. Diese sollten deshalb aus Sicherheitsgründen erst 2 Wochen nach Absetzen von Selegilin verabreicht werden. Erscheint eine Kombinationstherapie nach Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall unverzichtbar, muss der Patient sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten, die Selegilin einnehmen oder innerhalb der letzten 2 Wochen eingenommen haben, sollte Dopamin nur mit Vorsicht und unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden, da das Risiko einer hypertensiven Reaktion besteht.

Eine gleichzeitige Anwendung von Selegilin und Sympathomimetika sollte vermieden werden.

Eine gleichzeitige Gabe von Selegilin und Amantadin oder Anticholinergika kann zu einem vermehrten Auftreten der unter Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“ beschriebenen unerwünschten Wirkungen führen.

Ebenso sollte die gleichzeitige Gabe von Selegilin und oralen Kontrazeptiva (Tabletten, die eine Kombination von Gestoden oder Levonorgestrel mit Ethinylestradiol enthalten) oder Arzneimitteln, die der Hormonersatztherapie dienen, vermieden werden, da hierunter die orale Bioverfügbarkeit von Selegilin um ein Vielfaches erhöht werden kann.

Bei 4 Patienten trat nach 4–6 Tagen einer gleichzeitigen Einnahme von Selegilin und Altretamin eine symptomatische Hypotonie auf.

Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Selegilin (in Kombination mit Levodopa) und Glibenclamid konnten ausgeschlossen werden.

Wegen seiner MAO-B-Selektivität besitzt Selegilin in therapeutischen Dosen eine zu vernachlässigende Wirkung auf die Tyraminempfindlichkeit, so dass die bei anderen MAO-Hemmern notwendigen diätetischen Einschränkungen (z. B. Verzicht auf Käse, Fisch, Geflügelleber) nicht erforderlich sind.

### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Ausreichende tierexperimentelle Untersuchungen oder Erfahrungen über den Einfluss von Selegilin auf die Schwangerschaft und Stillzeit beim Menschen liegen nicht vor. Daher darf Selegilin in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht angewendet werden.

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei der kombinierten Anwendung von Selegilin mit Levodopa enthaltenden Arzneimitteln können zentralnervöse Nebenwirkungen wie z. B. Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, vereinzelt Verwirrtheit oder Sehstörungen auftreten. Deshalb kann auch bei

# SELEGILIN-TEVA® 5 mg/- 10 mg Tabletten

TEVA

bestimmungsgemäßem Gebrauch von Selegilin das Reaktionsvermögen so weit verändert werden, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen – unabhängig von der zu behandelnden Grunderkrankung – weiter beeinträchtigt wird und Tätigkeiten, die mit erhöhter Absturz- oder Unfallgefahr einhergehen sind zu meiden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

## 4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig:</b> mehr als 1 von 10 Behandelten	<b>Häufig:</b> weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<b>Gelegentlich:</b> weniger als 1 von 100 aber mehr als 1 von 1000 Behandelten	<b>Selten:</b> weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
<b>Sehr selten:</b> 1 oder weniger von 10.000 Behandelten einschließlich Einzelfällen	

Bei der Einnahme von Selegilin können Mundtrockenheit, Schwindel und Schlafstörungen auftreten. Vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme ALT und AST, die nach Absetzen der Behandlung wieder zurück gingen, wurden häufig beobachtet. Von Herzrhythmusstörungen (supraventrikulären Arrhythmien), ausgelöst durch Selegilin, wurde berichtet.

Darüber hinaus wurde von verlangsamttem Herzschlag (Bradykardie) und Herzrhythmusstörungen (AV-Block) berichtet.

Da Selegilin die Wirkung von Levodopa verstärkt, können, besonders bei Patienten, die hohe Dosen Levodopa einnehmen, auch die Nebenwirkungen von Levodopa verstärkt werden. Unter der Kombinationsbehandlung von Selegilin und Levodopa können auftreten:

Häufig: Bewegungsstörungen (wie Dyskinesien), Blutdruckabfall, insbesondere auch verstärkter Blutdruckabfall bei Lagewechsel, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Schwindel, Psychosen (einschließlich Halluzinationen und Verwirrheitszustände), Schlaflosigkeit.

Selten: Kopfschmerzen, Herzrhythmusstörungen, Störungen beim Wasserlassen, Hauterscheinungen, körperliche Unruhe.

Darüber hinaus können unter der Kombinationsbehandlung von Levodopa mit Selegilin auftreten:

Verstopfung, Appetitlosigkeit, Flüssigkeitsansammlungen im Gewebe, Ermattung, erhöhter Blutdruck, Angst, Angina pectoris, Atembeschwerden, Verkrampfung, Leukopenie und verminderte Anzahl von Blutplättchen.

Die Einnahme von Selegilin zusammen mit Maximaldosen Levodopa können Willkürbewegungen und/oder Agitation hervorrufen. Diese Nebenwirkungen lassen sich durch eine Verringerung der Levodopa-Dosis, die

unter Kombinationstherapie mit Selegilin möglich ist, teilweise vermindern.

## 4.9 Überdosierung

Selegilin hat eine geringe Toxizität. Selegilin wird im Körper rasch abgebaut, und die Stoffwechselprodukte werden rasch ausgeschieden. In der empfohlenen Dosis hemmt Selegilin MAO-B selektiv. Bei hoher Dosierung verliert Selegilin seine Selektivität für MAO-B und hemmt auch MAO-A. Infolge Hemmung der MAO-A kann es besonders in Verbindung mit Tyramin-reichen Nahrungsmitteln zu Kopfschmerzattacken und Blutdruckkrisen kommen (sog. „Cheese-Effekt“). Starke Hemmung der MAO-B führt in erster Linie zu Erbrechen. Aufgrund seines in den Katecholaminstoffwechsel eingreifenden Wirkungsmechanismus sind bei starker Überdosierung von Selegilin zentral erregende Wirkungen nicht auszuschließen.

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt. Die Behandlung muss symptomatisch erfolgen; der Patient muss 24–48 Stunden überwacht werden.

## 5. Pharmakologische Eigenschaften

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Monoaminooxidase(MAO)-B-Hemmstoff, Parkinsonmittel  
ATC-Code: N04BD01

Durch Selegilin wird die für den Dopaminabbau vorzugsweise verantwortliche Monoaminooxidase (MAO-B) im Gehirn selektiv gehemmt. Außerdem verhindert Selegilin die präsynaptische Wiederaufnahme von Dopamin.

Die Bindung des Selegilin an MAO-B ist irreversibel. Die Hemmung lässt jedoch nach 1 bis 2 Tagen durch die Neubildung von MAO-B nach.

Das Verhältnis der Hemmung von MAO-A zu MAO-B blieb während der Langzeittherapie unverändert. Eine klinisch signifikante Hemmung der intestinalen MAO-A, die zu einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber Tyramin führt (Cheese-Effekt mit Kopfschmerzattacken und plötzlichen Hochdruckkrisen), ist nur für Selegilinhydrochlorid-Dosen von über 20 mg/Tag nachgewiesen worden.

Die Levodopa-Dosis kann bei Kombination mit Selegilin vermindert werden. Bei optimaler Einstellung der Kombinationstherapie sind Nebenwirkungen von Levodopa geringer als bei Levodopa-Monotherapie.

Die zusätzliche Einnahme von Selegilin zur Levodopa-Therapie ist nicht geeignet für Patienten, deren Ansprechen auf Levodopa bei unveränderter Dosis schwankt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Selegilin ist eine lipophile Substanz und wird beim Menschen rasch aus dem Intestinaltrakt resorbiert. Die maximalen Serumkonzentrationen von Selegilin und seinen Metaboliten werden 0,5 bis 2 h nach der oralen Applikation erreicht.

#### Verteilung

Selegilin wird nach Verabreichung therapeutischer Dosen zu 94 % an Plasmaproteine gebunden. Sein Verteilungsvolumen beträgt bis zu 300 l. Selegilin und seine Metaboliten passieren die Blut-Hirn-Schranke.

#### Metabolismus

Die Metabolisierung von Selegilin erfolgt hauptsächlich in der Leber. Selegilin unterliegt einem ausgeprägten first-pass-Effekt. Beim Menschen wurden im Plasma, im Liquor cerebrospinalis und im Urin drei Hauptmetaboliten identifiziert (Desmethylselegilin, L-Methamphetamin und L-Amphetamin). Die stereoisomere Konfiguration wird durch die Verstoffwechselung nicht verändert. Es konnte keine In-vivo-Racemisierung nachgewiesen werden.

#### Ausscheidung

<sup>14</sup>C-Selegilin weist eine Plasma-Clearance von 1,7 ml/min/kg auf. Die totale Clearance von Selegilin beim Menschen beträgt 500 l/h (Medianwert).

Natives Selegilin wurde im Urin nicht nachgewiesen. Die Metaboliten werden vorwiegend (70–85 %) mit dem Urin ausgeschieden, ein geringer Anteil mit den Faeces. Die 24-h-Wiederfindungsrate liegt zwischen 30 und 90 %. Die Ausscheidung von L-Methamphetamin und L-Amphetamin erhöht sich mit zunehmender Acidität des Urins, ohne dass dadurch die klinische Response beeinflusst wird.

Eine im Jahr 1993 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 20 Probanden ergab nach einmaliger Verabreichung von 4 Tabletten SELEGILIN-TEVA® 5 mg (entsprechend 20 mg Selegilinhydrochlorid) im Vergleich zum Referenzpräparat für die Metaboliten von Selegilin:

#### Desmethylselegilin:

	Testpräparat	Referenzpräparat
maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ): [ng/ml]	35,32 (± 11,13)	37,35 (± 14,31)
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration ( $t_{max}$ ): [h]	1,18 (± 0,8)	1,18 (± 0,62)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ): [ng/ml × h]	101,26 (± 40,17)	106,18 (± 51,27)
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ): [ng/ml × h]	110,64 (± 46,91)	114,09 (± 54,17)
Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ): [h]	3,46 ± 1,62	3,50 ± 1,88

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite

Siehe Abbildung 1 auf Seite 3

# SELEGILIN-TEVA® 5 mg/- 10 mg Tabletten

Abb. 1: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:

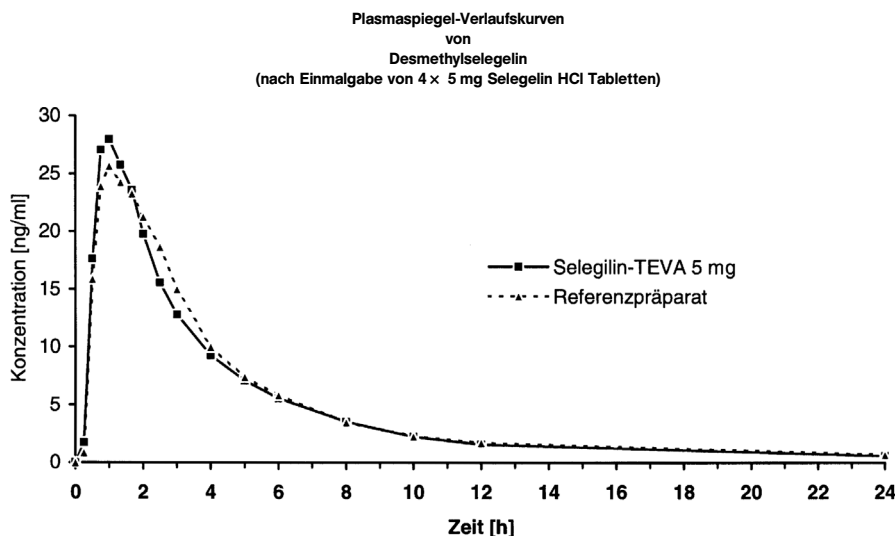
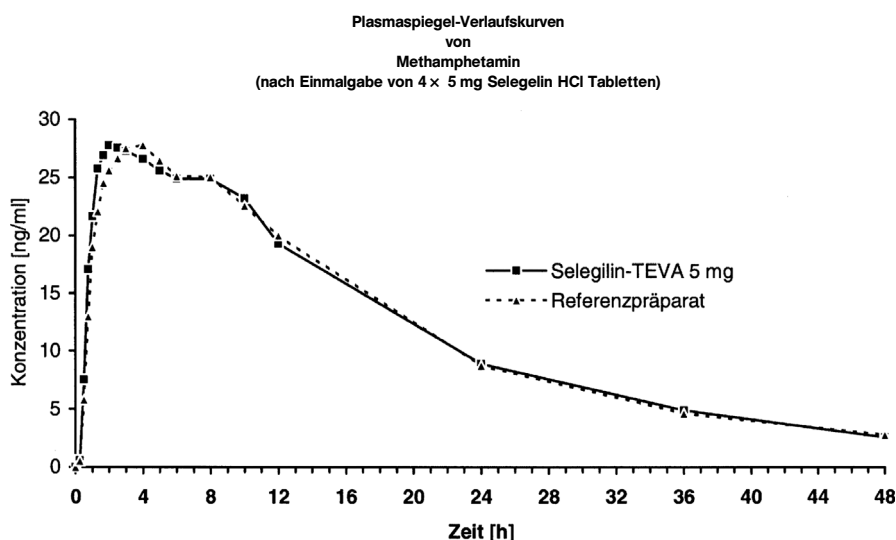


Abb. 2: Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



## L-Methamphetamin:

	Test- präparat	Referenz- präparat
maximale Plasma- konzentration (C <sub>max</sub> ): [ng/ml]	32,74 (± 6,47)	31,35 (± 5,98)
Zeitpunkt der maximalen Plasma- konzentration (t <sub>max</sub> ): [h]	2,28 (± 1,26)	2,91 (± 1,75)
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC <sub>0-∞</sub> ): [ng/ml × h]	574,79 (± 144,61)	570,83 (± 128,83)
Fläche unter der Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC <sub>0-∞</sub> ): [ng/ml × h]	631,81 (± 205,23)	632,01 (± 179,56)

	Test- präparat	Referenz- präparat
Halbwertszeit (t <sub>1/2</sub> ): [h]	12,48 ± 4,00	13,36 ± 6,00
Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite		

Siehe Abbildung 2 oben

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### a) Akute Toxizität

Der akut toxische Bereich liegt in Tierstudien um ca. 800 – 3000fach über der empfohlenen therapeutischen Tagesdosis von 5 – 10 mg/Tag.

### b) Chronische Toxizität

Untersuchungen mit wiederholter Anwendung bei Ratten und Hunden zeigten nur der pharmakologischen Wirkung zurechenbare Reaktionen, d. h. es wurden keine organotoxischen Effekte nachgewiesen.

Es wurden weder substanzspezifische pathologische Veränderungen noch Entzugserscheinungen beobachtet.

### c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Untersuchungen mit diversen In-vitro- und In-vivo-Tests ergaben für Selegilinhydrochlorid keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung.

### d) Reproduktionstoxizität

Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Untersuchungen zu Einflüssen auf die Fertilität, zur Embryotoxizität und Perinatalentwicklung vor.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Citronensäure-Monohydrat, Povidon (K28–32), Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 30 Tabletten N1  
 Packungen mit 60 Tabletten N2  
 Packungen mit 100 Tabletten N3

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine.

## 7. Inhaber der Zulassung

TEVA Generics GmbH  
 Kandelstraße 10  
 D-79199 Kirchzarten  
 Telefon: 07661/9845-04  
 Telefax: 07661/9845-69

## 8. Zulassungsnummer

SELEGILIN-TEVA® 5 mg  
 30246.00.00  
 SELEGILIN-TEVA® 10 mg  
 30246.01.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung

SELEGILIN-TEVA® 5 mg  
 07.11.1995  
 SELEGILIN-TEVA® 10 mg  
 27.06.1997

## 10. Stand der Information

Februar 2008

## 11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig