

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Antiparkin® 5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Oblong-Tablette enthält:
Selegilinhydrochlorid 5,0 mg (entsprechend 4,2 mg Selegilin)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Antiparkin 5 mg Tabletten ist zur Behandlung der Parkinson-Krankheit indiziert. Es kann bei erstmalig diagnostizierter Erkrankung als Monotherapie oder in Kombination mit Levodopa mit und ohne peripherem Decarboxylase-Hemmer angewendet werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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.

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

Arzneimittel mit Selegilin dürfen nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln eingenommen werden, die folgende Substanzen enthalten: Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin), Venlafaxin, Monoaminoxidase-Hemmer, Pethidin, Tramadol (oder andere Opiode) 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 eingenommen werden, und sie müssen mindestens eine Woche lang abgesetzt sein (bei Fluoxetin mindestens 5 Wochen), bevor die Therapie mit Selegilin begonnen wird. Sumatriptan oder ähnlich

wirkende Stoffe dürfen erst 24 Stunden nach Absetzen von Selegilin 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 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die zusätzliche Einnahme von Antiparkin 5 mg Tabletten zur Levodopa-Therapie ist nicht geeignet für Patienten, deren Ansprechen auf Levodopa bei unveränderter Dosis schwankt.

Die Anwendung von Antiparkin 5 mg Tabletten kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen 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 die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen (z. B. Citalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin, Sertralin), Venlafaxin sowie mit Monoaminoxidase-Hemmern, Pethidin, Tramadol (oder anderen Opioiden) oder Serotonin-Antagonisten (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.

Die gleichzeitige Gabe von Selegilin und Amantadin oder Anticholinergika kann zu einem vermehrten Auftreten der unter Ab-

schnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ beschriebenen unerwünschten Wirkungen führen.

Ebenso sollte die gleichzeitige Gabe von Selegilin und oralen Kontrazeptiva (Tabletten, die eine Kombination von Gestoden/Ethinylestradiol oder Levonorgestrel/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. Bei gleichzeitiger Gabe von Selegilin und Moclobemid erhöht sich jedoch die Tyraminempfindlichkeit, so dass diätetische Einschränkungen sinnvoll sein können.

4.6 Anwendung während 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 das Bedienen von Maschinen

Bei der kombinierten Anwendung von Selegilin mit Levodopa-haltigen Arzneimitteln können zentralnervöse Nebenwirkungen wie z. B. Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel, vereinzelt Verwirrtheit oder Sehstörungen auftreten. Deshalb kann auch bei 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 dem zu behandelnden Grundleiden – weiter beeinträchtigt wird. 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 Einnahme von Selegilin können Mundtrockenheit, Schwindel und Schlafstörungen auftreten. Vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme ALAT und ASAT, die nach Absetzen der Therapie wieder zurückgingen, wurden häufig beobachtet. Von Herzrhythmusstörungen (supraventrikuläre 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 (siehe Tabelle). Die Einnahme von Selegilin, insbesondere zusammen mit sehr hohen Dosen Levodopa kann Bewegungsstörungen (Dyskinesien) und/oder Agitation hervorrufen. Diese Nebenwirkungen verschwinden bei Verminderung der Levodopa-Dosis.

Die nebenstehende Tabelle gibt einen Überblick über mögliche Nebenwirkungen mit Angabe von Häufigkeiten, die unter der Behandlung mit Selegilin (siehe Markierung*) oder unter der Kombinationsbehandlung mit Levodopa und Selegilin auftreten können.

Zusätzlich können unter der Kombinationsbehandlung mit Levodopa und Selegilin die folgenden Nebenwirkungen auftreten:

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

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

Monoaminoxidase-(MAO)-B-Hemmer / Antiparkinson-Mittel, ATC-Code: N04BD01

Durch Selegilin wird die für den Dopaminabbau vorzugsweise verantwortliche Monoaminoxidase (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 Kopf-

Psychische Störungen	<i>Häufig</i> ($> 1/100$, $< 1/10$)	Schlafstörungen*, Psychosen: – Verwirrheitszustände, – Halluzinationen
	<i>Sehr selten</i> ($< 1/10.000$)	Hypersexualität
Störungen des Nervensystems	<i>Häufig</i> ($> 1/100$, $< 1/10$)	Mundtrockenheit*, Bewegungsstörungen/Dyskinesien, Schwindel*
	<i>Selten</i> ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Kopfschmerzen, körperliche Unruhe
Herz-Kreislaufbeschwerden	<i>Selten</i> ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Herzrhythmusstörungen*
	<i>Sehr selten</i> ($< 1/10.000$)	Bradykardie*, supraventrikuläre Arrhythmien*, AV-Block*
Funktionsstörungen der Gefäße	<i>Häufig</i> ($> 1/100$, $< 1/10$)	Blutdruckabfall, insbesondere auch verstärkter Blutdruckabfall bei Lagewechsel (Orthostase)
Magen- und Darmstörungen	<i>Häufig</i> ($> 1/100$, $< 1/10$)	Übelkeit, Erbrechen
Funktionsstörungen der Leber und der Galle	<i>Häufig</i> ($> 1/100$, $< 1/10$)	Vorübergehende Erhöhungen der Leberenzyme ALAT* und ASAT*
Funktionsstörungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Selten</i> ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Hautreaktionen
Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege	<i>Selten</i> ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Störungen beim Wasserlassen

* auch unter Monotherapie mit Selegilin

schmerzattacken 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-Metamphetamin und L-Amphetamin). Die stereoisomere Konfiguration wird durch die Verstoffwechselung nicht verändert.

Es konnte keine In-vivo-Razemisierung nachgewiesen werden.

Ausscheidung

¹⁴C-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 dem Fäzes. Die 24-h-Wiederfindungsrate liegt zwischen 30 und 90 %. Die Ausscheidung von L-Metamphetamin und L-Amphetamin erhöht sich mit zunehmender Azidität des Urins, ohne dass dadurch die klinische Response beeinflusst wird.

Bioverfügbarkeit

Eine im Jahr 1992 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 Probanden im crossover-Verfahren ergab nach einmaliger peroraler Verabreichung von 10 mg Selegilinhydrochlorid als wässrige Lösung für Selegilin eine Spitzenkonzentration (C_{max}) von 1,96 ($\pm 1,46$) ng/ml im Serum bei einer mittleren t_{max} von 0,58 ($\pm 0,25$) Stunden. Die AUC betrug im Mittel 3,78 ($\pm 2,66$) ng \times h/ml bei einer Eliminationshalbwertszeit von 1,52 ($\pm 0,38$) Stunden. Für den aktiven Metaboliten Desmethylselegilin wurde eine Spitzenkonzentration (C_{max}) von 18,56 ($\pm 3,98$) ng/ml im Serum bei einer mittleren t_{max} von 0,69 ($\pm 0,19$) Stunden bestimmt. Die AUC betrug im Mittel 36,32 ($\pm 8,41$) ng \times h/ml bei einer Eliminationshalbwertszeit von 1,65 ($\pm 0,22$) Stunden. Die systemische Bioverfügbarkeit ergab im Mittel nach einmaliger peroraler Gabe versus intravenöser Gabe 9,42 ($\pm 5,89$) %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
a) Akute Toxizität

Der akut toxische Bereich liegt in Tierstudien um ca. 800- bis 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 zuordenbare Reaktionen, d. h. es wurden keine organotoxischen Effekte nachgewiesen.

Es wurden weder substanzspezifische pathologische Veränderungen noch Entzugerscheinungen 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 Embryo- und Fetotoxizität und Peri-Postnatalentwicklung vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN
6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Povidon (mittl. MG 30 000), Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern, in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC- und Aluminium-Blisterfolienstreifen. Jeder Streifen enthält 10 Tabletten.

Die Streifen sind in

Faltschachteln zu 60 Tabletten

Faltschachteln zu 100 Tabletten N 3

verpackt.

Klinikpackung (10 × 40 Tabletten)

6.6 Hinweise für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
D-61352 Bad Homburg
Telefon: (06172) 888-01
Telefax: (06172) 888-2740

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Zul.-Nr. 33009.00.00

**9. DATUM DER ZULASSUNG/
VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

30.09.1994/04.05.2004

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2008

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin