

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВНООПАЗВАНЕТО	
Представено към разрешение за употреба № 11-3744/11.06.03	
639/27.05.03	<i>Димитър</i>

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Niar®

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа Selegiline hydrochloride 5 mg

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Показания

Използва се като спомагателно средство при лечението на пациенти с болест на Паркинсон с идиопатична етиология, които са подложени на продължителна терапия с леводопа със или без инхибитори на декарбоксилазата, които показват влошено по качество повлияване след продължителна терапия, проявяващо се с акинезия през нощта и рано сутрин, акинезии непосредствено преди прием на поредна доза, изчерпване на ефекта, леки колебания в повлияването ("on-off" ефекти) и т.н.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

1-2 таблетки сутрин след закуска или 1 таблетка след закуска и 1 таблетка след обяд, като и в двата случая се приема в комбинация с индивидуализираната доза леводопа.

Дневната доза Selegiline hydrochloride не трябва да се превишава 10 мг. Таблетките се поглъщат цели с течност.

Продължителността на приложението зависи от клиничното протичане и трябва да се коригира с оглед задоволяване на нуждите на отделния пациент.

#### 4.3 Противопоказания

Комбинираното лечение със Selegiline hydrochloride и леводопа е противопоказано при пациенти с хипертония, болест на Grave (хипертиреоза), феохромоцитом, първична (тесноъгълна) глаукома, аденом на простатата със задръжка на урина, тахикардия, аритмия, тежка стенокардия, психози, напреднала деменция, известна свръхчувствителност към Selegiline hydrochloride, екстрапирамидни състояния, несвързани с допаминов дефицит.

Selegiline hydrochloride не трябва да се прилага едновременно с флуоксетин и до 5 седмици след спиране на лечението с флуоксетин (вж. също взаимодействия).

Selegiline hydrochloride не трябва да се предписва на пациенти с язва на дванадесетопръстника или стомаха. Лечение със Selegiline hydrochloride трябва да се избягва при пациенти, приемащи антидепресанти или петидин.

Много от посочените тук симптоми и състояния представляват познати противопоказания при симпатикомиметиците и са включени тук за изчерпателност, тъй като при комбинацията леводопа и Selegiline hydrochloride не може да бъде изключена симпатикомиметична активност.

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки за употреба**

Selegiline hydrochloride не трябва да се прилага едновременно с MAO-A инхибитори (напр. моклобемид). Selegiline hydrochloride трябва да се комбинира с внимание със серотонинергични средства.

Ползите и рисковете трябва да бъдат преценени много внимателно преди прилагане на Selegiline hydrochloride на пациенти с анамнеза за влошено повлияване от лечение с леводопа от няколко месеца (със или без инхибитори на декарбоксилазата) или с напреднала форма на заболяването, резистентна на лечение или с болест на Паркинсон в много напреднал стадий.

#### **4.5 Лекарствени и други взаимодействия**

Selegiline hydrochloride в никакъв случай не трябва да се прилага едновременно със симпатомиметици, подтискащи ЦНС средства или алкохол.

Selegiline hydrochloride не бива да се прилага едновременно с флуоксетин (вж. Противопоказания) и до 5 седмици след спиране на лечението с флуоксетин.

Лечение с флуоксетин не трябва да се започва поне до 14 дни след спиране на лечението със Selegiline hydrochloride.

Известно е възникването на взаимодействия между неселективните MAO инхибитори и петидин. Тъй като механизмът, определящ тези взаимодействия, не е напълно изяснен, се препоръчва избягване комбинирането на петидин и Selegiline hydrochloride, независимо от това че селегилин е селективен MAO B инхибитор.

Едновременното приложение на амантадин и антихолинергични средства може да е причина за повишаване на честотата на неблагоприятните реакции.

Фармакокинетични взаимодействия, приписвани на едновременната употреба на Selegiline hydrochloride и леводопа или глибенкламид, практически са били изключени.

Досега няма доказателства за конкретни взаимодействия между Selegiline hydrochloride и медикаментозната терапията на интеркурентни сърдечносъдови, бъбречни, чернодробни или други заболявания.

Във високи дози (>20 мг) селегилин има свойствата на MAO-A инхибитор. По тази причина трябва да се вземат под внимание следните взаимодействия:

Не могат да бъдат изключени напълно взаимодействия между високи дози Selegiline hydrochloride и тирамин-съдържащи храни. По тази причина не трябва да бъдат приемани в големи количества храни с високо съдържание на тирамин. Също така MAO-A инхибиторите усилват ефектите на опиевите препарати. Има отделни съобщения за тежки интоксикации на ЦНС при индивиди, приемащи MAO-A инхибитори едновременно с декстрометорфан. Едновременното приложение на MAO-A инхибитори и серотонинергични средства (напр. флуоксетин, флувоксамин, кломипрамин и др.) може да доведе до серотонинергична свръхактивност, проявяваща се с хипертермия, обърканост, хиперрефлексия и миоклонус.

Известно е, че обратимият MAO-A инхибитор моклобемид забавя метаболизма на симетидина. Ефектите на високи дози Selegiline hydrochloride върху метаболизма на симетидина не са проучени.

От гледна точка на високата степен на свързване с плазмените протеини Selegilin трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат лекарствени продукти с малка терапевтична ширина, като дигиталис и антикоагуланти.

#### **4.6 Бременност и кърмене**

Масивът с данни относно клиничния опит или проучванията върху лабораторни животни на ефектите на Selegiline hydrochloride по време на бременност е ограничен. По тази причина Selegiline hydrochloride не трябва да се предписва на бременни жени.

Не е известно дали Selegiline hydrochloride се отделя в човешката кърма. По тази причина Selegiline hydrochloride не трябва да се предписва на кърмачки.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Дори и приетан съгласно предписанията, Selegiline hydrochloride може да въздейства върху способността за реагиране до такава степен, че да увреди способността на пациентите за шофиране на МПС или работа с машини. Това е особено опасно, ако Selegiline hydrochloride се смесва с алкохол.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

По време на лечение с Niar® рядко се появяват съхнене на устата, гадене, аритмии, нарушения на съня, както и диплопия, затруднена акомодация и блефароспазъм.

Следните неблагоприятни ефекти могат да се наблюдават при пациенти, лекуващи се със Selegiline hydrochloride в комбинация с леводопа: умора, замаяност, световъртеж, загуба на равновесие, главоболие, тревожност, възбуда, свръхстимулация, безсъние, дискинезия, невъзможност за неподвижно стоене (акатизия), неволни движения, мускулноскелетни травми, хипотония, хипертония, синкоп, сърдечни аритмии, нововъзникнала стенокардия или влошаване на съществуваща, отоци, загуба на апетит, гадене, повръщане, запек, съхнене на устата и рядко обърканост, психози, нарушено уриниране, кожни обриви и диспнея.

Има изолирани съобщения за повишаване на стойностите на чернодробните ензими, но без клинично проявление.

В някои случаи посочените неблагоприятни ефекти могат да бъдат редуцирани чрез намаляване на дозата на леводопа, което е възможно когато Selegiline hydrochloride се използва като спомагателно средство на леводопа.

#### **4.9 Предозиране**

Няма натрупан опит относно възникване на реакции след орален прием на токсични дози Selegiline hydrochloride.

В случай на предозиране Selegiline hydrochloride загубва своята селективност към MAO B. Инхибирането на MAO тип A при дози, превишаващи 60 мг/ден в комбинация с приемане на тирамин-съдържащи храни може да провокира пристъпи на главоболие и хипертонични кризи (така наречената "реакция към консумация на сирене"). Поради своя механизъм на действие на базата на намеса в катаболизма на катехоламините, при предозиране, Selegiline hydrochloride може да предизвика възбуждане на ЦНС. Не е известно да съществува специфичен антидот. По тази причина лечението на предозирането трябва да бъде симптоматично. В рамките на първите часове след орален прием могат да бъдат ефективни предизвикване на повръщане и стомашна промивка с капелно въвеждане на активен въглен.

Трябва обаче да се има предвид, че трябва да се избягват лекарства, противопоказани при болест на Паркинсон (напр. невролептици), и че действието на адренергичните средства (напр. катехоламините) може значително да бъде усилено от блокирането на MAO.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Selegiline hydrochloride инхибира селективно моноаминооксидазата, отговорна главно за разграждането на допамина в мозъка (MAO B). Това води до повишаване на допамините концентрации в substantia nigra и striatum, което на свой ред подобрява способността за движение на пациента. По този начин Selegiline hydrochloride удължава и усилва действието на едновременно прилаганата леводопа.

В препоръчаната доза, Selegiline hydrochloride не води до така наречената "реакция към консумацията на сирене", провокирана предимно от тирамин и други биогенни амини и проявяваща се с пристъпи на главоболие и внезапни хипертонични кризи. Така Selegiline hydrochloride може да се използва безопасно и без ограничения в диетата за разлика от класическите инхибитори на моноаминооксидазата тип А.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Данни, получени при опити с лабораторни животни показват, че селегилин се резорбира бързо и се разпределя главно в липотропните зони на организма. След приемане пер ос на еднократни и многократни дози от 10 мг дневно от здрави индивиди, серумните нива на интактен селегилин са под границата на откриване. Пикови серумни концентрации на селегилин и негови метаболити се достигат 0,5 до 2 ч. след перорално приложение.

Установените в серума и урината метаболити са N-desmethyldoprenyl, R(-)methamphetamine и R(-)-amphetamine. 73% от приложената доза се елиминира през бъбреците.

Selegiline и неговите метаболити не се акумулират в организма, както е установено във фармакокинетични проучвания при човека.

След прилагане на еднократна доза от 20 мг Selegiline hydrochloride на здрави индивиди е измерена средна пикова концентрация  $C_{max}$  от 32,1 ng/ml при средно  $T_{max}$  от 0,71 ч. Средната  $AUC_{inf}$  е 53,0 ng x h/ml.

Биеквивалентността на Niar® в сравнение с намиращия се на пазара Selegiline hydrochloride е тествана, използвайки доза от 10 мг поради ниското измерено ниво на селегилин и метаболитите.

Selegiline hydrochloride се резорбира бързо, като плазмените концентрации на непроменен Selegiline по принцип са максимални след 0,25 до 1,25 часа. Плазмените концентрации на непроменен Selegiline са много ниски. В резултат на това оценката на фармакокинетичните параметри на селегилин е все още непълна. По тази причина са регистрирани фармакокинетичните данни само за 3-те основни метаболити.

#### L-амфетамин:

Максимални плазмени концентрации на амфетамин (3,48 и 3,51 ng/ml) се наблюдават от 0,83 до 10 часа след прилагане на изпитвания медикамент и от 1,25 до 12 часа след прилагане на референтното съединение (Movergan®). Концентрациите бавно намаляват с терминален полуживот съответно от 15,79 и 14,66 часа. Средните стойности на  $AUC_{0-\infty}$ , получени след прилагането на двата медикамента са сравними (95,84 и 92,27 ng\*h/ml). Същото се отнася и за  $AUC_{0-t}$ . За нито един фармакокинетичен параметър не се установяват значими различия. 90% доверителните интервали (94%-104% за  $C_{max}$  и 97%-111% за  $AUC_{0-\infty}$ ) попадат в обхвата на биеквивалентност (80%-125%). Средният AUC коефициент (изпитван/референтен) е 1,04.

#### Метамфетамин:

Максимални плазмени концентрации на метамфетамин (12,08 и 12,77 ng/ml) се наблюдават от 0,83 до 8 часа след прилагане на изпитвания медикамент и от 0,66 до 10 часа след прилагане на референтното съединение. Концентрациите бавно намаляват с терминален полуживот от 12 часа след прилагането на двата медикамента. Средните стойности на  $AUC_{0-\infty}$ , получени след прилагането на двата медикамента са сравними (237,97 и 236,39 ng\*h/ml). Същото се отнася за който и да е фармакокинетичен параметър. 90% доверителните интервали (89%-101% за  $C_{max}$  и 95%-107% за  $AUC_{0-\infty}$ )



попадат в обхвата на биеквивалентност. Средният AUC коефициент (изпитван/референтен) е 1,01.

Десметилселегилин:

Максимални плазмени концентрации на десметилселегилин (10,76 и 11,18 ng/ml) се наблюдават от 0,50 до 2 часа след прилагане на изпитвания медикамент и от 0,50 до 4 часа след прилагане на референтното съединение. Концентрациите бързо намаляват с терминален полуживот от около 3 часа. Средните стойности на  $AUC_{0-\infty}$ , получени след прилагането на двата медикамента са сравними (24,90 и 25,01 ng\*h/ml). Същото се отнася и за  $AUC_{0-t}$  (23,46 и 23,52 ng\*h/ml). За нито един фармакокинетичен параметър не се установяват значими различия. 90% доверителните интервали (85%-109% за  $C_{max}$  и 95%-104% за  $AUC_{0-\infty}$ ) попадат в обхвата на биеквивалентност. Средният AUC коефициент (изпитван/референтен) е 1,00.

Проучването показва, че след еднократно перорално приложение от здрави индивиди, Niar® 5 mg таблетки, приложен перорално като единична доза от 2 таблетки по 5 mg на здрави мъже доброволци, е биеквивалентен на референтния медикамент (Movergan®) по отношение на процента и степента на бионаличност на метаболитите на Selegiline – десметилселегилин, метамфетамин и амфетамин.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикология

Остра токсичност

При сравнение на  $LD_{50}$  стойностите пер ос, токсичният обхват при плъхове, мишки и кучета е 800-3000 пъти по-голям от препоръчаните терапевтични дози от 5-10 mg селегилин/ден.

### Хронична токсичност

В проучвания върху мишки и кучета с продължителност до една година е установен терапевтичен индекс от 20 до 40; демонстрирани са обаче само ефекти, отнасящи се до фармакологичната ефикасност, т.е. без реакции, отдавани на органна токсичност. Не са наблюдавани абстинентни симптоми и морфологични признаци за прогресивно органно увреждане.

### Мутагенен и канцерогенен потенциал

Проучвания, съставляващи една гама от *in vitro* и *in vivo* тестове, не установяват никакви доказателства за мутагенност на Selegiline. Продължителни проучвания върху плъхове и мишки не показват никакви признаци за канцерогенност.

### Репродуктивна токсичност

Съществуващият брой опити върху животни не е достатъчен за обсъждане на ефекта на Selegiline върху фертилитета, неговата ембриотоксичност, фетотоксичност и ефект върху пери- и постнаталното развитие.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

Пшеничено нишесте  
Микрокристална целулоза  
Манитол  
Поливинил пиролidon  
Магнезиев стеарат

## **6.2 Физико-химични несъвместимости**

Няма

## **6.3 Срок на годност**

3 години

## **6.4 Специални условия за съхранение**

Няма

## **6.5 Данни за опаковката**

Опаковки, съдържащи 30 таблетки  
(PVC/PVDC блистери в картонени кутии)

## **6.6 Предоръки при употреба**

Няма

## **6.7 Име и адрес на производителя**

Abbott GmbH & Co. KG  
Knollstrasse 50  
67061 Ludwigshafen  
Germany

### **Притежател на разрешителното за употреба**

Abbott GmbH & Co. KG  
Max-Planck – Ring 2  
65205 Wiesbaden  
Germany

**7. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА  
УПОТРЕБА  
9700449 / 07.10.1997**

**8. ДАТА НА ЧАСТИЧНИ ПРОМЕНИ В ТЕКСТА**

24.03.2000 г.