## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Selegiline HCl Milstein 5 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Selegiline HCl Milstein bevat per tablet 5 mg selegilinehydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

De behandeling van de idiopatische vorm van de ziekte van Parkinson, zowel in een vroeg stadium van de ziekte zonder levodopa als in de late fase in combinatie met levodopa (met of zonder decarboxylase-remmer) bij die patiënten die niet meer voldoende reageren op de levodopa-therapie alleen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

1 à 2 tabletten Selegiline HCl Milstein 's morgens na het ontbijt of 1 tablet Selegiline HCl Milstein na het ontbijt en 1
tablet Selegiline HCl Milstein na het middageten (zonder kauwen, met wat vloeistof). In combinatiebehandeling met levodopa: telkens met de individueel aangepaste levodopadosis.
De dagelijkse dosis van 10 mg selegilinehydrochloride (= 2 tabletten Selegiline HCl Milstein) mag niet overschreden worden.
Gecombineerd gebruik van Selegiline HCl Milstein met orale anticonceptiva dient vermeden te worden
(zie ook rubriek 4.4 en rubriek 4.5).

*Leverinsufficiëntie*
Er zijn geen gegevens bekend over een dosisaanpassing bij patiënten met een lichte stoornis van de lever.

*Nierinsufficiëntie*
Er zijn geen gegevens bekend over een dosisaanpassing bij patiënten met een lichte stoornis van de nieren.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor selegiline of voor één van de hulpstoffen van Selegiline HCl Milstein.
Men moet eveneens afzien van het gebruik van Selegiline HCl Milstein bij patiënten die met antidepressiva worden behandeld (zie rubriek 4.5).
Selegiline moet niet worden gebruikt in combinatie met selectieve serotonine heropname remmers (SSRI), serotonine noradrenaline heropname remmers (SNRI) (venlafaxine), tricyclische antidepressiva, sympathicomimetica, mono-amine oxidase remmers (bv. linezolide) en opoïden (pethidine) (zie rubriek 4.5).

Selegiline HCl Milstein is gecontraïndiceerd bij patiënten met een ulcus pepticum en/of een ulcus duodenum , instabiele hypertensie, hartritmestoornissen, ernstige angina pectoris, ernstig lever- of nierfalen en psychose.
De gecombineerde Selegiline HCl Milstein-levodopabehandeling is gecontraïndiceerd bij: hypertensie, thyreotoxicose, feochromocytoom, nauwekamerhoek-glaucoom, prostaatadenoom met vorming van resturine, tachycardie, aritmieën, ernstige angina pectoris, psychosen, voortgeschreden dementie. Zie ook de tekst van levodopa alleen.
Vele van de onder de contra-indicaties genoemde symptomen en aandoeningen worden voorzichtigheidshalve vermeld wegens de theoretisch niet uit te sluiten sympathicomimetische werkingen van levodopa in combinatie met Selegiline HCl Milstein, naar analogie met de contra-indicaties van sympathicomimetica.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Selegiline versterkt het effect van levodopa waardoor de bijwerkingen van levodopa uitgesprokener zijn vooral bij patiënten die een levodopa behandeling ondergaan met hoge doseringen. Deze patiënten zouden moeten worden gemonitord. De combinatiebehandeling met levodopa kan onwillekeurige bewegingen en/of agitatie veroorzaken. De ongewenste effecten verdwijnen wanneer de levodopa dosis verlaagd wordt. De levodopa dosis kan met 30% worden verlaagd in combinatie met selegiline.

Als selegiline wordt toegediend in hogere doseringen dan voorgeschreven (10 mg), kan selegiline haar MAO-B selectiviteit verliezen waardoor het risico op hypertensie stijgt.
Voorzichtigheid is geboden wanneer selegiline wordt toegediend aan patiënten met labiele hypertensie, hartaritmie, ernstige angina pectoris, psychose, of een voorgeschiedenis van peptische ulceratie. Verergering van deze symptomen kan tijdens de behandeling voorkomen.

Selegiline moet met voorzorg worden gebruikt in ernstige lever- en nierinsufficiëntie.
Er zijn geen gegevens bekend over de noodzaak van een eventuele dosisaanpassing bij patiënten met een lichte stoornis van de lever- of nierfunctie.

Patiënten die MAO-remmers krijgen tijdens algemene anesthesie tijdens een operatie moeten voorzichtig behandeld worden. MAO-remmers, inclusief selegiline, kunnen het effect versterken van CZS kalmerende middelen die gebruikt worden bij algehele anesthesie. Voorbijgaande ademhalings- en cardiovasculaire depressie, hypotensie en coma zijn gerapporteerd (zie rubriek 4.5).

Sommige studies resulteerde in een verhoogd mortaliteitsrisico in patiënten die selegiline met levodopa kregen dan patiënten die alleen levodopa kregen. Het is opmerkelijk dat meerdere methodologische bias vastgesteld zijn in deze studies en dat een meta-analyse en grote cohort studies

tot de conclusie hebben geleid dat er geen significant verschil was in mortaliteit in patiënten behandeld met selegiline vergeleken met patiënten die behandeld zijn met vergelijkers of met selegiline/levodopa verhoudingen.

Studies hebben het risico op een verhoogd hypotensieve reactie gerelateerd aan gelijktijdige toediening van selegiline en levodopa in patiënten met een cardiovasculair risico.

Voorzorg is geadviseerd wanneer selegiline gebruikt wordt in combinatie een ander centraal werkende farmaca. Het gecombineerd gebruik dient vermeden te worden. Gelijktijdige inname van alcohol moet worden vermeden.

Bij een hogere dosering (meer dan 30 mg per dag) is er een verhoogd risico op een hypertensie na inname van tyraminerijke voeding. Voedsel dat tyramine bevat induceert geen hypertensie reacties gedurende selegiline therapie met de doseringen gebruikt voor de behandeling van de ziekte van Parkinson (10 mg/d).

Tijdens combinatiebehandeling met levodopa heeft bij patiënten met therapie-resistentie noch voortzetting van de levodopa-medicatie noch toevoeging van Selegiline HCl Milstein aan de bestaande medicatie zin.

Bij ernstige, niet-dosisafhankelijke responsfluctuaties kan toevoeging van Selegiline HCl Milstein een averechts effect hebben.

Er is geen onderzoek gedaan naar het effect van Selegiline HCl Milstein op de fertiliteit. Het is daarom raadzaam contraceptieve maatregelen toe te passen bij het gebruik van Selegiline HCl Milstein in de vruchtbare periode. Wel dient gecombineerd gebruik van Selegiline HCl Milstein met orale anticonceptiva vermeden te worden (zie ook rubriek 4.5).

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Contra-geïndiceerde combinatiebehandelingen (zie rubriek 4.3)

Gelijktijdig gebruik van sympathicomimetica moet vermeden worden vanwege het risico op hypertensie.

Het gelijktijdig gebruik van centraal remmende farmaca en alcohol moet vermeden worden.

Het gelijktijdig gebruik van Selegiline HCl Milstein (selectieve MAO-B remmer) en pethidine moet vermeden worden.

Gelijktijdig gebruik van selegiline en selectieve serotonine heropname remmers of serotonine noradrenaline heropname remmers dient vermeden te worden vanwege het risico op verwarring, hypomanie, hallucinaties, manische episoden, agitatie, myoclonus, hyperreflex, incoördinatie, rillingen, tremor, convulsies, ataxie, diaforese, diarree, koorts, hypertensie, dat door het serotonine syndroom kan ontstaan.
Selegiline mag niet gelijktijdig gebruikt worden met fluoxetine. Bij het gecombineerde gebruik van selegiline met andere selectieve serotonine heropname remmers (zoals sertraline of paroxetine),

tricyclische antidepressiva, selectieve of niet-selectieve MAO-remmers kunnen interacties optreden. Gecombineerd gebruik wordt derhalve ontraden.
Tussen het stoppen met Selegiline HCl Milstein en het initiëren van de behandeling met selectieve serotinine-heropname-remmers, tricyclische antidepressiva, fluoxetine, selectieve en niet-selectieve MAO-remmers dienen tenminste 2 weken te zijn verstreken. Omdat fluoxetine een heel lange eliminatiehalfwaardetijd heeft, moet de toediening van Selegiline HCl Milstein binnen 5 weken na het stoppen met fluoxetine worden vermeden.

Ernstige centraal zenuwstelseltoxiciteit (serotonine syndroom) dat soms in verband wordt gelegd met hypertensie, hypotensie, diaforese, wordt soms gerapporteerd bij patiënten die tricyclische antidepressiva en een selegiline behandeling ondergaan. Daarom wordt gelijktijdig gebruik van selegiline en tricyclische antidepressiva gecontraïndiceerd.

*MAO-remmers*
Bij gecombineerd gebruik van Selegiline HCl Milstein met MAO-remmers kunnen afwijkingen in het centrale zenuwstelsel en het cardioacasculaire systeem optreden (zie rubriek 4.4).

Niet aanbevolen combinatiebehandelingen

De mogelijkheid bestaat dat tramadolhydrochloride interactie heeft met geneesmiddelen die de monoaminerge neurotransmissie bevorderen inclusief MAO-remmers. Tramadol dient derhalve niet gelijktijdig met selegiline te worden toegediend. Dopamine moet met zorgvuldigheid gegeven worden bij patiënten die Selegiline HCl Milstein gebruiken. Een geval van hypertensie is tijdens klinische studies gerapporteerd tijdens het gelijktijdig gebruik van dopamine en Selegiline HCl Milstein. Er wordt aangeraden de dopamine met 1/10 van de aanbevolen startdosering te gebruiken.

Gezien de hoge mate van plasma-eiwitbinding van selegilinehydrochloride is het aan te bevelen extra aandacht te schenken aan patiënten die behandeld worden met geneesmiddelen met een geringe therapeutische breedte, zoals digitalis en/of anticoagulantia.

Bij gelijktijdig gebruik van Selegiline HCl Milstein en orale anticonceptiva is een sterke verhoging van de biobeschikbaarheid van selegiline waargenomen. Gegevens ter onderbouwing van de benodigde mate van verlaging van de selegiline dosering bij gelijktijdig gebruik van orale anticonceptiva ontbreken. Geadviseerd wordt gelijktijdig gebruik van Selegiline HCl Milstein en orale anticonceptiva te vermijden.

Men heeft selegilinehydrochloride gegeven in combinatie met levodopa of levodopa plus decarboxylaseremmers samen met amantadine en met anticholinergica. Bij dergelijke combinaties kunnen nevenwerkingen frequenter optreden. Zie ook de tekst van levodopa alleen.

**Interactie met voedsel**
Omdat selegiline een specifieke MAO-B remmer is, induceert voedsel dat tyramine bevat geen hypertensie reacties gedurende de selegiline behandeling wanneer de aanbevolen doseringen worden gehandhaafd (het veroorzaakt niet het zogenaamd "cheese effect"). Een dieetvoorschrift is daarom niet vereist. Wanneer selegiline gebruikt wordt in combinatie met conventionele MAO-remmers of MAO-A, wordt een dieetvoorschrift (vermijden van tyraminerijk voedsel zoals kaas en gistproducten) aanbevolen.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

**Zwangerschap**
Er zijn zeer beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van selegilinehydrochloride bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken bij veelvouden van de humane dosis (zie rubriek 5.3).
Selegiline HCl Milstein wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

**Borstvoeding**
Het is niet bekend of selegilinehydrochloride in de moedermelk wordt uitgescheiden. Fysisch-chemische gegevens duiden op uitscheiding van selegilinehydrochloride in de moedermelk. Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Selegiline HCl Milstein mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Omdat selegiline duizeligheid kan veroorzaken, worden patiënten geadviseerd niet te rijden en machines te bedienen. Dit geldt in versterkte mate in samenhang met alcohol.

## 4.8 Bijwerkingen
De meest gerapporteerde bijwerkingen bij het gebruik van selegilinehydrochloride zijn verhoging van de leverenzymwaarden en slapeloosheid. Deze bijwerkingen zijn erg mild. Mictiestoornissen en huidreacties zijn zelden gerapporteerd tijdens de selegilinehydrochloride behandeling.

De bijwerkingen die bekend zijn bij het gebruik van selegilinehydrochloride zijn ingedeeld naar orgaanklasse en frequentieklassen. De frequentieklassen zijn:
Zeer vaak (≥1/10)
Vaak (≥1/100, <1/10)
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)
Zeer zelden (<1/10.000)
Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

| | | |
|---|---|---|
| Psychische stoornissen | Vaak | Slaperigheid, slapeloosheid, verwarring, hallucinaties |
| | Soms | stemmingsverandering |
| | Niet bekend | hyperseksualiteit |
| Zenuwstelselaandoeningen | Vaak | Dyskinesie, vertigo, hoofdpijn, duizeligheid |
| | Soms | voorbijgaande, milde slaapstoornis |
| | Zelden | Onrust |
| Hartaandoeningen | Vaak | bradycardie |
| | Soms | supraventriculaire tachycardie |
| | Zelden | hartritmestoornissen |
| Bloedvataandoeningen | Zelden | Houdingsafhankelijke hypotensie |
| Maagdarmstelselaandoeningen | vaak | Misselijkheid |
| | Soms | Droge mond |
| Lever- en galaandoeningen | Vaak | Tijdelijke verhoging alanine aminotransferase |

| | | |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Zelden | Huidreacties |
| Nier- en urinewegaandoeningen | Zelden | Mictiestoornissen |
| | Niet bekend: | Urineretentie |
| Onderzoeken | Vaak | Lichte verhoging van leverenzymen |

**In combinatie met levodopa**
Omdat selegilinehydrochloride de werking van levodopa versterkt, kunnen de bijwerkingen van levodopa zoals abnormale bewegingen, opwinding, dyskinesie, nausea, onrust, verwarring, hallucinaties, hoofdpijn, posturale hypotensie, cardiac arrhythmias, vertigo en hyperkinese, versterkt worden bij combinatietherapie (levodopa dient te worden toegediend met een perifere decarboxylase remmer). Deze bijwerkingen verdwijnen gewoonlijk zodra de dosering van levodopa is verlaagd. De dosering van levodopa kan worden teruggebracht tot ongeveer 30% wanneer selegilinehydrochloride aan de behandeling is toegevoegd.
Het blijven volgen van deze behandeling is belangrijk.

### 4.9 Overdosering
Overdoseringen vertonen geen specifiek klinisch beeld. De selectieve remming van MAO-B door selegiline wordt bereikt door doseringen aanbevolen voor de behandeling van Parkinson (5 tot 10 mg/dag). Overdoseringen kunnen lijken op die waargenomen met niet-selectieve MAO-inhibitors (centrale zenuw en cardiovasculaire stoornissen).

Bij overdosering verliest Selegiline HCl Milstein haar selectiviteit voor MAO-B. Ten gevolge van remming van MAO-A kunnen bij doses vanaf 60 mg/dag in samenhang met tyraminerijke eetwaren, aanvallen van hoofdpijn en bloeddrukcrises optreden (zogenaamd "cheese effect").
Tijdens de ontwikkeling van selegiline is waargenomen dat sommige individuen bij doseringen van 600 mg selegiline per dag leden aan ernstige hypotensie en psychomotorische agitatie.

Symptomen van niet-selectieve MAO-inhibitors overdosering kunnen zich in de loop van 24 uur ontwikkelen zoals agitatie, tremor, hypertensie, hypotensie, ademhalingsdepressie, ernstige spierspasmen, hyperpyrexia, coma, convulsies, slaperigheid, duizeligheid, zwakheid, geprikkeldheid, hyperactiviteit, ernstige hoofdpijn, hallucinatie, vasculaire collaps, snelle en onregelmatige pols, precordiale pijn en diaphorese. Er is geen specifiek antidotum en de behandeling moet symptomatisch verlopen. Verdere absorptie kan worden voorkomen door maagspoelen, behandeling met geactiveerde kool en laxeren. Deze behandeling dient echter alleen te worden uitgevoerd binnen één uur na inname en als de patiënt een helder bewustzijn heeft.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Parkinsonmiddelen.
ATC-code: N04BD01

Selegilinehydrochloride is een mono-amino-oxydase (MAO)-B-remmer voor de behandeling van de ziekte van Parkinson. Mono-amino-oxydase-B is hoofdzakelijk verantwoordelijk voor de dopamine-afbraak. Bij remming hiervan door selegilinehydrochloride ontstaat ondermeer een toename van de dopamineconcentraties in de nigrostriatale hersendelen.

In de combinatiebehandeling met levodopa bewerkstelligt selegilinehydrochloride een verlenging en versterking van de therapeutische werking van gelijktijdig toegediend levodopa. Recente studies tonen aan dat het gebruik van selegilinehydrochloride bij Parkinson patiënten in een vroeg stadium het begin van levodopa-therapie kan uitstellen.
Bij de aanbevolen dosering is selegilinehydrochloride vrij van remming van mono-amino-oxydase-A en zal daardoor het zogenaamde "cheese effect" niet veroorzaken. Dit "cheese effect" wordt in het bijzonder door tyramine en andere biogene amines veroorzaakt en komt vooral tot uiting in aanvallen van hoofdpijn en plotselinge hypertensie. Dieetbeperkingen zoals bij de klassieke mono-amino-oxydase-remmers, die naast mono-amino-oxydase-B ook mono-amino-oxydase-A beïnvloeden, zijn bij behandeling met selegilinehydrochloride in de aanbevolen dosering derhalve niet nodig.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
Selegilinehydrochloride wordt snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd.

Distributie
De eiwitbinding in humaan plasma bedraagt ca. 94%.

Metabolisme en eliminatie
Er treedt in sterke mate presystemische eliminatie op. De belangrijkste biotransformatieproducten zijn amfetamine, metamfetamine en N-desmethylselegiline.
Na herhaalde toediening treedt geen cumulatie op. De urine is de belangrijkste excretieroute.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijzonderheden uit preklinisch onderzoek met betrekking tot toxiciteit bij éénmalige of herhaalde toediening, genotoxiciteit of carcinogeniteit, die relevante informatie toevoegen aan de reeds bekende klinische gegevens genoemd in de klinische rubrieken.
Er zijn geen aanwijzingen voor teratogeniteit op grond van reproductietoxiciteitsstudies in zwangere ratten en konijnen. Gepubliceerd onderzoek levert echter aanwijzingen op dat in prenataal blootgestelde ratten, MAO-B remming in de foetale hersenen optreedt en dat er langdurende effecten op receptoren in de hersenen kunnen optreden. Ook zijn er aanwijzingen voor schadelijke effecten op de vroege embryonale ontwikkeling. De betekenis van deze waarnemingen voor de klinische praktijk is niet duidelijk.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat, maïszetmeel, magnesiumstearaat, citroenzuur monohydraat, polyvidon, gezuiverd talk.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 ºC.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Selegiline HCl Milstein 5 mg, tabletten:
30, 60, 90 tabletten in blisterverpakking (PVC/PVDC/Al).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Milstein C.V.
Patroonsweg 20 E
Zeewolde
Nederland

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 19007

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 november 1995
Datum van laatste verlenging: 27 november 2015

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1 en 7: 13 september 2023