

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Plurimen 5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 5 mg selegilina hidrocloreuro
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.
Comprimidos no recubiertos, redondos, convexos y de color blanco o casi blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Plurimen está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopático.
Plurimen puede utilizarse como monoterapia en estadios iniciales de la enfermedad de Parkinson.
Plurimen puede utilizarse también como coadyuvante de la levodopa (con o sin inhibidores de la descarboxilasa periférica).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Como monoterapia en estados iniciales de la enfermedad de Parkinson: 5-10 mg/día (1-2 comprimidos), bien en una sola toma o en 2 tomas durante la mañana (desayuno y almuerzo).

Como coadyuvante de la levodopa (con o sin inhibidores de la descarboxilasa): 5-10 mg/día (1-2 comprimidos), bien en una sola toma o en 2 tomas durante la mañana (desayuno y almuerzo).

Cuando se administra con un régimen de levodopa se deberá reducir la dosis de levodopa (reducción media, 30%).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Plurimen en niños. El uso de Plurimen en población pediátrica en enfermedad de Parkinson no es relevante.

Alteración hepática

No hay datos disponibles sobre el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

Alteración renal

No hay datos disponibles sobre el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse con agua y sin masticar.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la selegilina o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- La terapia combinada de selegilina y levodopa está contraindicada en: hipertensión arterial, hipertiroidismo, feocromocitoma, glaucoma de ángulo estrecho, adenoma prostático con aparición de orina residual, taquicardia, arritmias, angina pectoris grave, psicosis, demencia avanzada. Se deben tener en cuenta las contraindicaciones concernientes a la levodopa.
- Selegilina no debe usarse en combinación con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina), inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (ISRN) (venlafaxina), antidepresivos tricíclicos, simpaticomiméticos, inhibidores de la monoamino-oxidasa (p.e. linezolid), ni opioides (petidina). Se evitará además la administración de selegilina durante las 5 semanas siguientes a la última administración de fluoxetina (ver sección 4.5).
- A pacientes con úlcera duodenal y/o úlcera gástrica no se les debe administrar selegilina.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Puesto que la selegilina potencia el efecto de la levodopa, las reacciones adversas de la levodopa pueden ser más pronunciadas, especialmente en aquellos pacientes tratados con dosis elevadas de levodopa. Se debe hacer un seguimiento de estos pacientes. Al combinar un tratamiento con selegilina a la dosis máxima tolerable de levodopa, se pueden presentar movimientos involuntarios y/o agitación. La dosis de levodopa se puede reducir por término medio en un 30%, al añadirse selegilina al tratamiento con levodopa. Una vez determinada la dosis óptima de levodopa, los efectos secundarios de esta terapia combinada son menores que los de la terapia con levodopa (sola o con inhibidor de descarboxilasa).

En pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina u otros tratamientos dopaminérgicos como selegilina se han descrito trastornos del control de los impulsos como juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, atracones, compra compulsiva y otras actividades compulsivas o repetitivas (fascinación por movimientos repetitivos o mecánicos).

En pacientes en los cuales existen desde hace meses síntomas de una respuesta disminuida a la terapia con levodopa (con o sin inhibidor de la descarboxilasa), así como en pacientes que ya se encuentran en estado avanzado de la enfermedad, resistente a la terapia, y en pacientes portadores del tipo maligno de la enfermedad, es necesario sopesar minuciosamente las ventajas frente a los riesgos de la administración del medicamento.

Si se administra selegilina en dosis mayores de las recomendadas (10 mg), la selegilina puede perder su selectividad por la MAO-B y, como consecuencia, aumentar el riesgo de hipertensión.

Se debe prestar especial atención al administrar selegilina a pacientes con hipertensión lábil, arritmias cardíacas, angina de pecho grave, psicosis o antecedentes de ulceración péptica ya que estas afecciones se pueden agravar durante el tratamiento.

La selegilina se debe usar con precaución en casos de disfunción hepática o renal grave.

Se debe tener precaución en pacientes tratados con inhibidores de la MAO durante la anestesia quirúrgica general. Los inhibidores de la MAO, incluyendo selegilina, pueden potenciar los efectos de los depresores del SNC utilizados en anestesia general. Se ha reportado depresión respiratoria y cardiovascular transitoria, hipotensión y coma (ver sección 4.5).

Algunos ensayos han concluido que existe un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes tratados con selegilina y levodopa en comparación con los tratados sólo con levodopa. No obstante, debe señalarse que se identificaron múltiples sesgos metodológicos en estos ensayos y que un meta-análisis y extensos

estudios de cohortes concluyeron que no hay diferencias significativas en la mortalidad de pacientes tratados con selegilina frente a aquéllos tratados con comparadores o con la asociación de selegilina y levodopa.

Los estudios han relacionado la administración concomitante de selegilina y levodopa en pacientes con riesgo cardiovascular con un incremento del riesgo de una respuesta hipotensiva.

La adición de selegilina a la levodopa puede no ser beneficiosa en aquellos pacientes que experimentan fluctuaciones en la respuesta de manera no dosis dependiente.

Se recomienda tomar precauciones cuando se toma selegilina en combinación con otras sustancias con actividad central. Debería evitarse la ingesta concomitante de alcohol.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Asociaciones contraindicadas (ver sección 4.3)

Simpaticomiméticos

Debido al riesgo de hipertensión, debe evitarse la administración simultánea de selegilina y simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, hipertensores, psicoestimulantes).

Inhibidores de MAO

La administración concomitante de selegilina e IMAO (incluyendo linezolid) puede causar hipotensión o hipertensión graves, trastornos del sistema nervioso central y cardiovasculares (ver sección 4.4).

Petidina

La administración concomitante del inhibidor selectivo de la MAO-B selegilina y la petidina está contraindicada.

Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de la serotonina y noradrenalina (IRSNA)

La administración concomitante de selegilina e ISRS o IRSNA está contraindicada debido al riesgo de padecer confusión, hipomanía, alucinaciones y episodios maníacos, agitación, mioclonos, hiperreflexia, descoordinación, tiritona, temblor, convulsión, ataxia, diaforesis, diarrea, fiebre hipertensión, que pueden ser parte del síndrome serotoninérgico.

No se debe usar fluoxetina a menos que hayan pasado 14 días desde la discontinuación del tratamiento con selegilina. Debido a que la fluoxetina tiene una semivida de eliminación muy larga, deben pasar al menos 5 semanas tras la última administración de fluoxetina para poder administrar selegilina.

Antidepresivos tricíclicos

En pacientes tratados con la combinación de antidepresivos tricíclicos y selegilina, ocasionalmente se ha descrito toxicidad grave del sistema nervioso central (síndrome serotoninérgico), a veces asociado con hipertensión, hipotensión, diaforesis. Por tanto, la asociación de selegilina y antidepresivos tricíclicos está contraindicada.

Asociaciones no recomendadas

Anticonceptivos orales

Se debe evitar la combinación de selegilina y anticonceptivos orales ya que esta combinación puede aumentar la biodisponibilidad de la selegilina.

El tratamiento concomitante con medicamentos con un estrecho índice terapéutico como digitalis y/o anticoagulantes requiere precaución y un seguimiento estricto.

No se recomienda la administración simultánea de fármacos depresores del sistema nervioso central (sedantes, hipnóticos) y alcohol (ver sección 4.4).

La selegilina aplicada en combinación con levodopa o con levodopa + inhibidores de la descarboxilasa periférica ha sido administrada conjuntamente con amantadina y anticolinérgicos. Cuando se dan combinaciones de este tipo, puede aparecer un mayor número de efectos adversos.

Interacciones con alimentos

Debido a que selegilina es un inhibidor específico de la MAO-B, no se ha descrito que los alimentos que contienen tiramina hayan inducido reacciones de hipertensión durante el tratamiento con selegilina a las dosis recomendadas (p.e., no causa la llamada hipertensión arterial tiramínica). Por lo tanto, no se requieren restricciones dietéticas. No obstante, en caso de combinación de selegilina con IMAOs convencionales o inhibidores de la MAO-A, se recomiendan limitaciones dietéticas (p.e. evitar los alimentos con alto contenido en tiramina como quesos envejecidos y productos a base de levaduras).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se dispone de muy poca información sobre pacientes embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva sólo a dosis múltiples muy elevadas. Como medida de precaución, en caso de embarazo diagnosticado, o de sospecha del mismo, no deberá administrarse selegilina.

Lactancia

Se desconoce si la selegilina se excreta en la leche materna. La excreción de selegilina en la leche no se ha estudiado en animales. Los datos físico-químicos de selegilina sugieren la excreción en la leche y no se puede descartar el riesgo para el lactante. La selegilina no debe administrarse a las madres durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aún al ser administrado de acuerdo a las instrucciones anteriormente mencionadas, la selegilina puede alterar la capacidad de reacción del sistema nervioso central, de tal manera que resulta restringida la conducción de vehículos o el manejo de máquinas peligrosas. Esto rige de modo especial para la combinación con alcohol.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas se muestran, dentro de cada grupo de frecuencias, en orden decreciente de gravedad. Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de información disponible).

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuentes: mareo, cefalea, movimientos anormales (como discinesia), vértigo

Poco frecuentes: trastorno leve y transitorio del sueño

Raras: agitación

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: náuseas

Poco frecuentes: boca seca

Trastornos renales y urinarios

Raras: dificultad para orinar
Frecuencia no conocida: retención urinaria

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Rara: Reacción cutánea

Trastornos cardíacos

Frecuentes: bradicardia
Poco frecuentes: taquicardia supraventricular
Raras: arritmias cardíacas

Trastornos vasculares

Rara: hipotensión postural

Investigaciones

Frecuente: enzimas hepáticas levemente elevadas

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes: confusión, alucinaciones
Poco frecuente: cambio de estado de ánimo
Frecuencia no conocida: hipersexualidad, trastorno de control de los impulsos y compulsiones*

* En pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con agonistas de la dopamina u otros tratamientos dopaminérgicos como selegilina se han descrito trastornos del control de los impulsos como juego patológico, libido aumentada, hipersexualidad, atracones, compra compulsiva y otras actividades compulsivas o repetitivas (fascinación por movimientos repetitivos o mecánicos).

En combinación con levodopa

Debido a que la selegilina potencia el efecto de la levodopa, la terapia combinada puede aumentar las reacciones adversas de la levodopa (inquietud, hipercinesis, movimientos anormales, agitación, confusión, alucinación, hipotensión postural, arritmias cardíacas); la levodopa debería administrarse normalmente en asociación con un inhibidor de la descarboxilasa periférica). La terapia combinada con selegilina permite una reducción de la dosis de levodopa (hasta el 30%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No existe experiencia clínica relativa a la ingestión de dosis tóxicas de selegilina. Debido a que la acción selectiva de inhibición de la MAO-B de la selegilina se produce sólo a las dosis recomendadas para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (de 5 a 10 mg/día), la sobredosis puede parecerse a la observada con IMAOs no selectivos (trastornos del sistema nervioso central y cardiovasculares). Los síntomas de sobredosificación por IMAOs no selectivos pueden evolucionar durante 24 horas incluyendo agitación, temblor, alternancia entre presión arterial baja y alta, depresión respiratoria, espasmos musculares graves, hiperpirexia, coma y convulsiones. No se conoce un antídoto específico. Por lo tanto, el tratamiento de la sobredosis deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la monoaminoxidasa B, código ATC: N04BD01.

Plurimen es un inhibidor de la monoamino oxidasa B (MAO B), destinado al tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Plurimen inhibe selectivamente, en el cerebro, la monoamino oxidasa B (MAO B), que es la responsable principal de la degradación de dopamina. Mediante esta acción, se produce un aumento de la concentración de dopamina en los segmentos cerebrales nigroestriados, que tiene como consecuencia una mejoría de función motora. De esta manera, Plurimen prolonga y refuerza el efecto de la levodopa, administrada simultáneamente al paciente.

Estudios a doble ciego en pacientes en fase inicial de la enfermedad de Parkinson mostraron que los pacientes tratados en monoterapia con selegilina necesitan levodopa significativamente más tarde que los pacientes tratados con placebo. Estos pacientes también pudieron mantener su capacidad de trabajar durante más tiempo.

La adición de selegilina a la terapia con levodopa (con o sin inhibidores de la descarboxilasa) ayuda a reducir tanto las fluctuaciones dosis dependientes como el final del deterioramiento de la dosis.

Cuando se añade selegilina a dicha terapia es posible reducir la dosis de levodopa hasta un 30%. A diferencia de los inhibidores de la MAO convencionales, que inhiben tanto la enzima MAO-A como la MAO-B, la selegilina es un inhibidor específico de la MAO-B y puede administrarse de manera segura con la levodopa.

La selegilina no causa hipertensión arterial tiramínica, ni cuando se usa como monoterapia, ni cuando se usa con otros fármacos, excepto para moclobemida o inhibidores no selectivos de la MAO.

Plurimen también suprime el efecto oxidante asociado al metabolismo de la dopamina, el cual puede favorecer la muerte celular a través de los radicales libres. En animales de experimentación se ha puesto de manifiesto el efecto neuroprotector de la selegilina.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Plurimen se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. Las concentraciones máximas se consiguen tras 0,5-0,75 h después de la administración oral en ayunas. La biodisponibilidad es baja; un 10% (de media; la variación interindividual es amplia) de la selegilina no metabolizada puede llegar a la circulación sistémica.

Distribución

La selegilina es una sustancia lipofílica y ligeramente básica, que penetra rápidamente en los tejidos, también en el cerebro. Se distribuye rápidamente por el cuerpo, el volumen de distribución aparente es de 500 l tras una dosis intravenosa de 10 mg. El 75-85% de selegilina se une a proteínas plasmáticas a concentraciones terapéuticas. La selegilina inhibe la enzima MAO-B de manera irreversible y la actividad enzimática sólo aumenta tras la síntesis de nuevas enzimas. El fuerte efecto inhibitorio sobre la actividad enzimática de la MAO-B plaquetaria tras una dosis única de 10 mg dura unas 24 horas y la actividad de la enzima MAO-B plaquetaria vuelve al nivel normal tras aproximadamente 2 semanas.

Biotransformación y eliminación

La selegilina se metaboliza rápidamente, sobre todo en el hígado, a los metabolitos inactivos desmetilselegilina, 1-metamfetamina y a 1-amfetamina. Los estudios *in vitro* indican que CYP2B6 es la

principal enzima del citocromo P450 (CYP) implicada en el metabolismo de la selegilina con una posible contribución de CYP3A4 y CYP2A6. En humanos, se han identificado los tres metabolitos en el suero y la orina después de la administración oral de una dosis única y dosis repetidas de selegilina. La vida media de eliminación es 1,5-3,5 horas. El aclaramiento corporal total de la selegilina es de unos 240 l/h. Los metabolitos de la selegilina se excretan principalmente por la orina, mientras que aproximadamente un 15% se detecta en las heces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En los ensayos habituales no se han observado efectos mutagénicos o carcinogénicos a causa de la selegilina.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E-421), almidón de maíz, celulosa microcristalina, polividona y estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco redondo de polietileno de alta densidad blanco y un sistema de cierre de polietileno de alta densidad. Contenido: envases de 20 y 50 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Registro: 58.113

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera autorización: 17/01/1989

Renovación de la autorización: 09/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

07/2015