

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Jumexil®**

**cloridrato de selegilina**

## APRESENTAÇÕES

Comprimidos. Cada comprimido contém 5 mg de cloridrato de selegilina. Cartuchos com 20 ou 50 comprimidos.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

cloridrato de selegilina ..... 5 mg

Excipientes q.s.p. ....1 comprimido

Excipientes: lactose, povidona, metilcelulose, estearato de magnésio e amido.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Jumexil®** é indicado para o tratamento da Doença de Parkinson idiopática em combinação com levodopa ou levodopa e carbidopa.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Shoulson (1992) discutiu a eficácia da selegilina na progressão da incapacidade na Doença de Parkinson recente e chegou à seguinte conclusão: a selegilina (10 mg/dia) retarda o início da incapacidade associada à Doença de Parkinson recente ou não tratada. Permanece incerto se esse benefício foi derivado dos mecanismos que são sintomáticos (dopaminérgicos), protetores (antineurotóxicos) ou ambos. (EBADI *et al.*, 2002).

Um estudo clínico controlado por placebo, duplo-cego e de braços paralelos foi conduzido com selegilina como tratamento inicial de pacientes com Doença de Parkinson sem prévia exposição ao tratamento. A incapacidade foi menos frequente no grupo tratado com selegilina do que no grupo controle (placebo). Segundo este estudo, o atraso da necessidade do início do tratamento com levodopa é antes uma consequência de seus efeitos sintomáticos do que um possível retardo na progressão da doença. (MAGYAR *et al.*, 2004).

Um grande estudo intitulado DATATOP incluiu 800 pacientes que foram randomizados para receber ou selegilina, tocoferol (vitamina E), ou a combinação destes dois fármacos ou placebo. O estudo demonstrou claramente que a progressão dos sintomas da Doença de Parkinson foi sensivelmente amenizada e que a necessidade de começar a terapia com levodopa pode ser significativamente retardada com selegilina. (HEINONEN e MYLLYLÄ, 1998).

Birkmayer e colaboradores relataram um estudo retrospectivo aberto no qual pacientes com Doença de Parkinson que receberam selegilina mais levodopa tiveram menos incapacidade e tiveram sua expectativa de vida aumentada comparada com pacientes tratados somente com levodopa. (OLANOW *et al.*, 1998).

Um estudo multicêntrico conduzido na França investigou se a incapacidade de pacientes com Doença de Parkinson sem exposição prévia ao tratamento com selegilina poderia obter melhora durante os três primeiros meses de monoterapia com selegilina 10 mg/dia. O estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo foi conduzido com 93 pacientes distribuídos em treze centros. A selegilina foi considerada significativamente melhor do que o placebo em ambos os escores de avaliação motora e de depressão. (KOLLER, 1996).

#### Referências Bibliográficas:

- HEINONEN, E. H.; MYLLYLÄ, V. *Safety of selegiline (Deprenyl) in the treatment of Parkinson's disease*. Drug Safety. 1998; 19(1):11-22..
- KOLLER, W. C. *Selegiline monotherapy in the treatment of Parkinson's disease*. Neurology. 1996; 47(6 Suppl 3):S196-9.
- MAGYAR, K. et al. *Pharmacological aspects of (-)-Deprenyl*. Current Medicinal Chemistry. 2004; 11(15):2017-2031.
- OLANOW, C.W.; MYTILINEOU, C.; TATTON, W. *Current status of selegiline as a neuroprotective agent in Parkinson's disease*. Movement disorders. 1998; 13 Suppl. 1:55-58.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

O cloridrato de selegilina apresenta as seguintes ações:

1- Ação antiMAO (Monoaminoxidase) potente e seletiva sobre a MAO-B, demonstrada “in vitro” e “in vivo”, através da inibição de oxidação da benzilamina, da feniletilamina e da dopamina em concentrações que não influenciam significativamente o metabolismo da serotonina.

2- Um efeito importante é aquele sobre a dopamina, em relação às aplicações terapêuticas da substância. Foi demonstrado em animais e no ser humano que o cloridrato de selegilina aumenta os níveis cerebrais de dopamina, seja através da inibição do metabolismo, seja pela inibição da recaptação (“re-uptake”) da dopamina. Portanto, o cloridrato de selegilina apresenta uma ação ativadora dos neurônios dopaminérgicos da substância nigra estriada, resultando um complemento com relação à levodopa, que, estimulando os receptores pós-sinápticos e os autoreceptores dopaminérgicos pré-sinápticos, inibe a atividade dos neurônios dopaminérgicos.

3- O cloridrato de selegilina corrige a atividade excessiva da MAO-B e dessa forma a diminuição da dopamina. Esta diminuição é ocasionada, seja pela destruição dos neurônios, onde a dopamina é sintetizada, seja pela proliferação substitutiva das células da glia, que ocasionam um aumento da atividade da MAO-B.

4- Diferentemente dos IMAO clássicos, reduz a liberação de noradrenalina ao nível do tecido cerebral. Além disso, inibe a captação “uptake” de noradrenalina marcada com isótopo radioativo, em locais do tecido.

5- O efeito estimulante do cloridrato de selegilina em ratos é uma confirmação definitiva da estimulação (agonismo) dopaminérgica.

6- Nas fases iniciais da doença (parkinsonismo primeira fase), o uso do cloridrato de selegilina, na forma de monoterapia, pode ser eficaz do ponto de vista clínico na melhoria da invalidez dos pacientes e sobre a diminuição da progressão da doença, retardando de maneira significativa a necessidade do uso da levodopa, segundo alguns estudos.

7- O tratamento com cloridrato de selegilina em associação com a levodopa está particularmente indicado nos pacientes que, durante o tratamento com doses elevadas de levodopa, apresentem fenômenos de flutuações (“on off”), discinesias e acinesias. O sal possibilita reduzir em média 30% das doses de levodopa necessárias para controle da sintomatologia. Assim sendo, colabora para que não apareça a eventual síndrome do tratamento prolongado com a levodopa (“long-term levodopa syndrome”).

## **Propriedades farmacocinéticas**

A selegilina é prontamente absorvida pelo trato gastrointestinal e as concentrações plasmáticas de pico ocorrem em 30 minutos, após doses orais. Embora sujeita a grande variação interindividual, a biodisponibilidade é cerca de 10% e é aumentada quando administrada com alimentos. A selegilina é rapidamente distribuída pelo organismo e atravessa a barreira hematoencefálica. Ela sofre metabolismo de primeira passagem no fígado para produzir pelo menos 5 metabólitos, incluindo a desmetilselegilina, metilamfetamina e amfetamina. As concentrações plasmáticas de metabólitos da selegilina são muito reduzidas após doses do preparado liofilizado oral, a maioria dos quais sofre absorção através da mucosa bucal. O uso tópico também evita o metabolismo de primeira passagem e aproximadamente 25-30% do teor declarado fica disponível sistemicamente. A selegilina é excretada como metabólitos, principalmente pela urina e aproximadamente 15% aparecem nas fezes. No estado estacionário o tempo de meia-vida de eliminação é de aproximadamente 10 horas.

O tempo médio para início de ação é de aproximadamente 1 hora, podendo ocorrer variações individuais.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Absolutas: Hipersensibilidade individual demonstrada ao princípio ativo e excipientes.

Relativas: A selegilina não deverá ser administrada em pacientes com:

- Movimentos involuntários anormais, na fase “on”;
- Psicose grave ou demência profunda;
- Úlcera gástrica ou duodenal ativa;
- Outras doenças extrapiramidais, tais como: tremor essencial (hereditário), discinesia tardia e coreia Huntington;
- Gravidez e amamentação.

Quando o medicamento é prescrito em combinação com levodopa, as contraindicações da levodopa também devem ser consideradas.

**Categoria “C” de risco na gravidez** - Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos de idade.**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Não utilizar o produto no tremor essencial e coreia de Huntington, que são síndromes não relacionadas à falta de dopamina.

Não se indica o cloridrato de selegilina em associação com produtos inibidores não seletivos da monoaminoxidase (IMAO).

Deve-se ter cuidado especial ao administrar selegilina em pacientes com hipertensão instável, arritmias cardíacas, angina de peito grave, psicose ou histórico de úlcera péptica, uma vez que pode acontecer uma piora destas condições durante o tratamento.

Se selegilina for administrada em uma dose mais elevada do que o recomendado (10 mg), a selegilina pode perder sua atividade seletiva de MAO-B, aumentando o risco de hipertensão. Durante o tratamento aconselha-se efetuar controles periódicos da função hepática.

Realizar seguimento periódico do paciente a fim de ajustar a posologia da levodopa de forma gradativa, de acordo com a evolução clínica do paciente. Não deve ser administrado à noite, pois pode produzir insônia. Deve ser usado com cautela em nefropatas e hepatopatas pelo provável efeito acumulativo.

Deve-se ter cuidado com pacientes recebendo inibidores da MAO durante cirurgias realizadas com anestesia geral. Os inibidores de MAO, incluindo selegilina, podem potencializar os efeitos dos inibidores do sistema nervoso utilizados para induzir anestesia geral. Depressão cardiorrespiratória temporária, hipotensão e coma foram relatados.

Alguns estudos mostraram um maior risco de mortalidade em pacientes tratados com selegilina e levodopa em comparação com aqueles que receberam apenas levodopa. No entanto, deve-se notar que nestes estudos várias falhas metodológicas foram reveladas e estudos de meta-análise e extensa incidência concluíram que não houve diferenças significativas na mortalidade em pacientes tratados com selegilina em comparação com aqueles que receberam a medicação comparadora ou combinação de selegilina/levodopa.

Recomenda-se precaução quando a selegilina é administrada em combinação com substâncias/medicamentos de ação central. O uso concomitante com álcool deve ser evitado. Lactose: este medicamento contém lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância a galactose, deficiência de Lapp-lactase ou malabsorção de glucose-galactose, não deve tomar essa medicação.

### **Uso durante a gravidez e lactação:**

Embora o produto seja indicado para uma doença que atinge pessoas, em geral, acima dos 50 anos, o produto não deverá ser utilizado em mulheres grávidas ou na lactação, pois a segurança

da selegilina não foi estabelecida nessas situações. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva somente em múltiplas doses elevadas em comparação às doses recomendadas em humanos. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de selegilina. Apesar do produto não ter demonstrado efeitos teratogênicos em animais, há dados muito limitados em mulheres grávidas. Porém, caso se faça necessário, os médicos deverão avaliar cuidadosamente a possibilidade de administrar o produto durante a gravidez, com base na relação risco-benefício.

Não se sabe se este medicamento é eliminado através do leite materno, portanto, deve se ter cautela ao administrá-lo durante a amamentação.

**Este medicamento é contraindicado para uso durante a gravidez e aleitamento.**

#### **Uso pediátrico:**

A segurança em crianças não foi avaliada e, portanto, não é recomendado.

#### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas:**

Não há indícios de efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos ou operar máquinas com a utilização de **Jumexil**<sup>®</sup>. Como a selegilina pode causar tonturas, os pacientes devem ser avisados para não dirigir ou usar máquinas se eles apresentarem essa reação adversa durante o tratamento.

**Este medicamento pode causar doping.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### *Levodopa*

Como a selegilina potencia os efeitos da levodopa, as reações adversas à levodopa podem ser mais pronunciadas, especialmente se os pacientes estão recebendo levodopa em altas doses. Esses pacientes devem ser monitorados. A adição de selegilina à terapia com levodopa pode causar movimentos involuntário e / ou agitação. Estes efeitos indesejáveis desaparecem depois de reduzir a dosagem de levodopa. A dose de levodopa deve ser reduzida 2 a 3 dias após o início da administração de selegilina. A dose de levodopa pode ser reduzida em cerca de 30% em terapia combinada com selegilina. Os estudos correlacionaram o risco de uma resposta hipotensora aumentada com a concomitante administração de selegilina e levodopa em pacientes com risco cardiovascular. Selegilina adicionada a uma terapia com levodopa pode não ser benéfica em pacientes com resposta variável, que não é dose-dependente.

### *Uso concomitante contraindicado*

Simpaticomiméticos: devido ao risco de hipertensão, a administração concomitante de selegilina e simpaticomiméticos é contraindicada.

Meperidina: interage com meperidina e outros opiáceos, levando a complicações severas. A administração concomitante de inibidores seletivos de MAO-B, como selegilina, e meperidina é contraindicada.

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e inibidores seletivo da recaptção da serotonina e da noradrenalina (ISRSN): por causa do risco de confusão, hipomania, alucinações, episódios maníacos, agitação, mioclonia, hiperreflexia, falta de coordenação, tremores, convulsões, ataxia, diaforese, diarreia, febre, hipertensão, que pode fazer parte da síndrome da serotonina, administração de selegilina e ISRS ou ISRSN é contraindicada. A fluoxetina não deve ser utilizada antes de 14 dias após a descontinuação da selegilina. Por causa da meia-vida longa da fluoxetina, o início do tratamento com selegilina deve ocorrer pelo menos 5 semanas após a interrupção da fluoxetina .

Antidepressivos tricíclicos: toxicidade grave ao nível do Sistema Nervoso Central (síndrome da serotonina), às vezes associada com hipertensão, hipotensão, diaforese, ocasionalmente foi relatada em pacientes tratados com antidepressivos tricíclicos e selegilina. Portanto, a administração concomitante de selegilina e os antidepressivos tricíclicos está contraindicada.

Inibidores de MAO: a administração concomitante de selegiline e inibidores da MAO pode causar distúrbios do sistema nervoso central e do sistema cardiovascular.

#### Uso concomitante não recomendado

Contraceptivos orais: deve ser evitada a administração concomitante de selegilina e contraceptivos orais, uma vez que a combinação pode aumentar a biodisponibilidade da selegilina.

Tratamentos concomitantes com outros medicamentos, com baixo índice terapêutico, como digitálicos e/ou anticoagulantes, requerem monitoramento próximo.

#### Interação alimentar

Como a selegilina é um inibidor seletivo de MAO-B, alimentos que contêm tiramina não foram relatados por induzir reações hipertensivas durante o tratamento com selegilina na dosagem recomendada. Portanto, nenhuma restrição dietética é necessária. No entanto, no caso de terapia combinada de selegilina e inibidores de MAO não seletivos ou inibidores seletivos de MAO-A, recomenda-se restrições dietéticas (ou seja, evitando alimentos com grandes quantidades de tiramina, tais como queijos envelhecidos e produtos de levedura).

Doses altas de selegilina (20 mg) interagem com a tiramina, presente em alguns alimentos, podendo causar crise hipertensiva súbita e severa.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (15° a 30°C), proteger da luz e umidade.

Desde que seguidos os cuidados de conservação, o prazo de validade de **Jumexil**<sup>®</sup> é de 24 meses, a contar da data de fabricação (vide embalagem externa).

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

Os comprimidos de **Jumexil**<sup>®</sup> 5 mg têm formato arredondado, apresentam marca para quebra no caso de uso de meia dose (sulco) e cor branca.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Em associação com a levodopa ou com as associações da levodopa + inibidores da descarboxilase: posologia inicial de ½ ou 1 comprimido ao dia (a cada 24 horas), pela manhã ou em duas administrações diárias (de 12 em 12 horas).

Nos pacientes que apresentam discinesias, acinesias e fenômenos de flutuações (“on-off”): a dose de manutenção, geralmente, é de dois comprimidos, que podem ser administrados uma vez ao dia (2 comprimidos a cada 24 horas), pela manhã, ou administrados duas vezes ao dia (1 comprimido de 12 em 12 horas).

Para aqueles pacientes que recebem doses máximas de levodopa e inibidor periférico sem obter benefícios terapêuticos satisfatórios, agregar selegilina diretamente ao tratamento usual do paciente com o mesmo esquema anterior.

Caso haja excessivos efeitos adversos da L-Dopa, reduzir esta à medida que se chega à dose ótima de selegilina. Doses maiores que 10 mg/dia não são mais eficazes e podem levar a reações hipertensivas mediadas pela tiramina.

Em geral, não são necessários cuidados especiais para interrupção do tratamento.



O limite máximo diário recomendado é de 10 mg ao dia, ou seja, 2 comprimidos de **Jumexil**<sup>®</sup>.

Pacientes são beneficiados pela terapia de manutenção com selegilina, com duração média de 25 dias, conforme demonstrado em um estudo controlado.

Para aqueles pacientes que recebem doses máximas de levodopa e inibidor periférico sem obter benefícios terapêuticos satisfatórios, agregar selegilina diretamente ao tratamento usual do paciente com o mesmo esquema anterior.

Caso haja reações adversas em demasia relacionadas à levodopa, reduzir a dose de levodopa à medida em que se estabelece a dose ótima de selegilina.

A segurança do uso de **Jumexil**<sup>®</sup> em crianças não foi avaliada e, portanto não é recomendado.

Populações especiais:

Insuficiência renal: não há dados sobre ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal moderada.

Insuficiência hepática: não há dados sobre ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática moderada.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum (> 1/10): não reportadas até o momento.

Reação comum (> 1/100 e < 1/10): insônia, tontura, dor de cabeça, bradicardia, náusea, aumento nas enzimas hepáticas (leve).

Reação incomum (> 1/1.000 e < 1/10): mudanças do humor, distúrbios do sono (leve e temporário), taquicardia supraventricular, boca seca.

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000): hipotensão ortostática, reações cutâneas.

Reação muito rara (< 1/10.000): não reportadas até o momento.

Reação cuja frequência é desconhecida: aumento da libido, retenção urinária.

Cloridrato de selegilina é, em geral, bem tolerado. A selegilina aumenta os efeitos colaterais dose dependentes da levodopa, ou L-Dopa + carbidopa, que desaparecem após a diminuição da dose.

Quando houver sido determinada a dose ideal da levodopa, os efeitos colaterais do tratamento em associação são, geralmente, inferiores àqueles da levodopa usada isoladamente.

Uma vez que a selegilina potencia o efeito da levodopa, os efeitos adversos da levodopa (inquietação, hipercinesia, movimentos anormais, agitação, confusão, alucinações, hipotensão

postural, arritmia cardíaca) podem ser aumentados na terapia combinada (geralmente a levodopa deve ser administrada em combinação com um inibidor periférico de descarboxilase). Selegilina em terapia combinada pode permitir uma redução adicional da dosagem de levodopa (de até 30%).

Os eventos adversos da selegilina em monoterapia, até hoje assinalados, são: insônia, vertigens ou tonturas, cefaleias, náuseas e outras alterações gastrintestinais, hipotensão ortostática, agitação, bradicinesia, coreias, delírios, hipertensão, síncope.

Aumento dos movimentos involuntários, arritmia, episódios novos ou recidivantes de angina, edema dos membros inferiores, queda de cabelos, perda de peso e nervosismo, ansiedade, obstipação, letargia, distonia, sudorese, sangramento gastrintestinal, asma.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em [www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.html](http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.html), ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## **10. SUPERDOSE**

Não foram relatados casos de superdosagem com cloridrato de selegilina se usado de acordo com a posologia indicada.

Observou-se, porém, que alguns indivíduos expostos à dose de 600 mg/dia, apresentaram agitação psicomotora e depressão. Sendo o produto IMAO, pode-se esperar quadro clínico semelhante aos dos outros IMAO (distúrbios do sistema nervoso central e cardiovascular).

Em caso de superdose, providenciar imediata hospitalização. Não há um antídoto específico e o tratamento deve ser sintomático. Aconselha-se a indução do vômito somente se a ingestão for recente, ou então, realizar lavagem gástrica. Os parâmetros hemodinâmicos deverão ser monitorizados durante pelo menos 48 horas após a ocorrência do episódio.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## **DIZERES LEGAIS**

MS-1.0058.0103

Farm. Resp.: Dra. C. M. H. Nakazaki

CRF-SP nº 12.448

**CHIESI Farmacêutica Ltda.**

Uma empresa do Grupo Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Rua Dr. Giacomo Chiesi n° 151 - Estrada dos Romeiros Km 39,2

Santana de Parnaíba - SP

C.N.P.J. 61.363.032/0001-46 - Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao consumidor): 0800-114525

[www.chiesi.com.br](http://www.chiesi.com.br)

**Venda sob prescrição médica. Só pode ser vendido com retenção da receita.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/05/2018.**



JUMEXIL\_COM\_100580103\_VPS5