



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2657

BUENOS AIRES, 09 ABR 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020142-12-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones AMARIN TECHNOLOGIES S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de Estados Unidos, país integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Decreto N° 177/93).

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

2657

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que de acuerdo a la documentación agregada a fs. 1011/13 el Plan de Gestión de Riesgo presentando por la firma recurrente mediante expediente 1-47-8960-14-7 se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2657

legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1886/14.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SELSYN y nombre/s genérico/s SELEGILINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por AMARIN TECHNOLOGIES S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2657

ARTICULO 3º: Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...” con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º: Establése que la firma AMARIN TECHNOLOGIES S.A., deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

ARTICULO 7º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 2657

ARTICULO 8º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º: Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-020142-12-0

DISPOSICIÓN N°:

2657

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2657

Nombre comercial: SELSYN

Nombre/s genérico/s: SELEGILINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA 5 N° 3753 PQUE.INDUSTRIAL, LA RIOJA,
PROVINCIA DE LA RIOJA (LABORATORIOS BETA S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Nombre Comercial: SELSYN 6 mg/24 hs.

Clasificación ATC: N04BD01.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES. SE COMPROBO LA EFICACIA CLÍNICA DE SELEGILINA TRANSDERMAL PARA ESTE TIPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS. SEGÚN ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE 6 Y 8 SEMANAS



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2657

EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR SEGÚN DSM-IV.

Concentración/es: 15.3 mg/PARCHE DE SELEGILINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SELEGILINA 15.3 mg/PARCHE.

Excipientes: POLIMERO ACRILICO 115.9 mg / PARCHE, ESCUALENO 7.9
mg/PARCHE.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: TRANSDERMAL.

Envase/s Primario/s: SOBRE DE POLIESTER-ALUMINIO-POLIACRILONITRILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Nombre Comercial: SELSYN 9 mg/24 hs.

Clasificación ATC: N04BD01.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE
TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES. SE COMPROBO LA EFICACIA CLÍNICA DE



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2657

SELEGILINA TRANSDERMAL PARA ESTE TIPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS. SEGÚN ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE 6 Y 8 SEMANAS EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR SEGÚN DSM-IV.

CONCENTRACIÓN/ES: 23 mg/PARCHE DE SELEGILINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SELEGILINA 23 mg/PARCHE.

Excipientes: POLIMERO ACRILICO 173.8 mg/PARCHE, ESCUALENO 11.9 mg/PARCHE.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: TRANSDERMAL.

Envase/s Primario/s: SOBRE DE POLIESTER-ALUMINIO-POLIACRILONITRILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

Período de vida Útil: 36 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Nombre Comercial: SELSYN 12 mg/24 hs.

Clasificación ATC: N04BD01.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

2657

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES. SE COMPROBO LA EFICACIA CLÍNICA DE SELEGILINA TRANSDERMAL PARA ESTE TIPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS. SEGÚN ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE 6 Y 8 SEMANAS EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR SEGÚN DSM-IV.

Concentración/es: 30.6 mg/PARCHE de SELEGILINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SELEGILINA 30.6 mg/PARCHE.

Excipientes: POLIMERO ACRILICO 231.7 mg/PARCHE, ESCUALENO 15.9 mg/PARCHE.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: TRANSDERMAL.

Envase/s Primario/s: SOBRE DE POLIESTER-ALUMINIO-POLIACRILONITRILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

Período de vida Útil: 36 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°:

2657

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



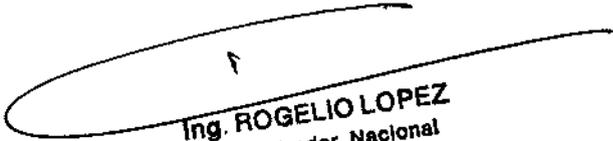
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

2657


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

2657

PROYECTO DE ROTULO
SELSYN 6 mg/24h
SELEGILINA

09 ABR 2015



SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 15 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 17 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 6 mg/ 24h)..... 15.3 mg.
Polímero acrílico y escualeno.....CS.

No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas.
Leer en el prospecto "Información para pacientes"

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sanchez 2045 (C1416BGG) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori - Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Befa S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque industrial - La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCERO
APODERADO


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

PROYECTO DE ROTULO

SELSYN 6 mg/24h

SELEGILINA

SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

2657



USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 30 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 17 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 6 mg/ 24h)..... 15.3 mg.

Polímero acrílico y escualeno.....CS.

**No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas.
Leer en el prospecto "Información para pacientes"**

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

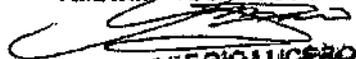
Sanchez 2045 (C1416BQG) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque industrial - La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.


SERGIO LUCERO

APODERADO


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C.R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

PROYECTO DE ROTULO



SELSYN 6 mg/24h

SELEGILINA

SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 60 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 17 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 6 mg/ 24h).....	15.3 mg.
Polímero acrílico y escualeno.....	CS.

No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas.
Leer en el prospecto "Información para pacientes"

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

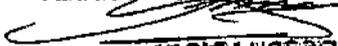
AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sanchez 2045 (C1416BQG) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori - Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque industrial - La Rioja.

E.M. AMARIN TECHNOLOGIES S.A.


GERARDO LUCERO

APODERADO


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

200



PROYECTO DE ROTULO

SELSYN 9 mg/24h

SELEGILINA

SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 15 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 25,5 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 9 mg/ 24h).....	23,0 mg.
Polímero acrílico y escualeno.....Cs.

**No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas.
Leer en el prospecto "Información para pacientes"**

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

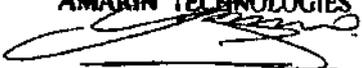
AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sanchez 2045 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque industrial - La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:
AMARIN TECHNOLOGIES S.A.



SERGIO LUCERO
APODERADO



AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N.° 12.470

265



PROYECTO DE ROTULO

SELSYN 9 mg/24h

SELEGILINA

SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 30 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 25,5 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 9 mg/ 24h).....	23,0 mg.
Polímero acrílico y escualeno.....	CS.

**No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas.
Leer en el prospecto "Información para pacientes"**

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

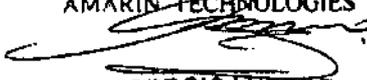
AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

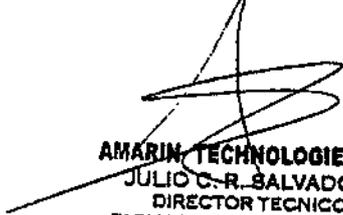
Sanchez 2045 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque industrial - La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

GERARDO LIGERO
 APODERADO


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C.R. SALVADORI
 DIRECTOR TECNICO
 FARMACEUTICO M.N. 12.470



PROYECTO DE ROTULO

SELSYN 9 mg/24h

SELEGILINA

SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 60 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 25,5 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 9 mg/ 24h).....	23,0 mg.
Polímero acrílico y escualeno.....	CS.

**No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas.
Leer en el prospecto "Información para pacientes"**

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

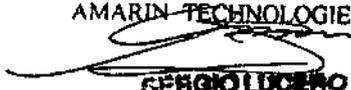
AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

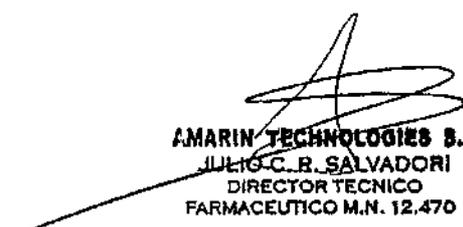
Sanchez 2045 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque industrial - La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

GERARDO LUCENO
 APODERADO


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C.R. SALVADORI
 DIRECTOR TECNICO
 FARMACEUTICO M.N. 12.470

3379



PROYECTO DE ROTULO

SELSYN 12 mg/24h

SELEGILINA

SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 15 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 34 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 12 mg/ 24h).....	30,6 mg.
Polímero acrílico y escualeno.....	CS.

**No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas.
Leer en el prospecto "Información para pacientes"**

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sanchez 2045 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque industrial - La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

GERARDO LOBOSNO
 APODERADO


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
 JULIO G. R. SALVADORI
 DIRECTOR TECNICO
 FARMACEUTICO M.N. 12.470

2657



PROYECTO DE ROTULO

SELSYN 12 mg/24h

SELEGILINA

SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 30 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 34 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 12 mg/ 24h).....	30,6 mg.
Polímero acrílico y escualeno.....	CS.

**No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas.
Leer en el prospecto "Información para pacientes"**

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sanchez 2045 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

SERGIO LUCENO
 APODERADO


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
 DIRECTOR TECNICO
 FARMACEUTICO M.N. 12.470

PROYECTO DE ROTULO

265



SELSYN 12 mg/24h

SELEGILINA

SISTEMA DE ADMINISTRACION TRANSDERMAL

USO EXTERNO

VENTA BAJO RECETA

Industria Argentina

Contenido: 60 Sistemas de Administración Transdermal.

FORMULA

Cada sistema de administración transdermal de 34 cm² contiene:

Selegilina base (para liberar 12 mg/ 24h)..... 30,6 mg.

Polímero acrílico y escualeno.....CS.

No debe comer ni tomar ciertos alimentos y bebidas. Leer en el prospecto "Información para pacientes"

* La leyenda dentro del recuadro va en rojo con fuente Century Gothic tamaño 8

POSOLOGIA: ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sanchez 2045 – Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado en Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque industrial - La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
GENGIO LUCCO
APOCERADO

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TECNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

PROYECTO DE PROSPECTO



SELSYN

SELEGILINA PARCHE

6 mg/24h - 9 mg/24 h - 12 mg/24h

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Industria Argentina

SELSYN 9 mg/24 h y 12 mg/24 h requiere restricciones dietarias (dieta libre de tiramina) para evitar la aparición de crisis hipertensivas.

La depresión y algunas otras enfermedades psiquiátricas tienen un riesgo aumentado de suicidio. Los pacientes que comienzan con un tratamiento antidepresivo deben ser controlados apropiadamente para detectar en forma temprana un empeoramiento de su condición clínica, pensamientos o conductas suicidas, o cambios inusuales de su comportamiento. Se ha encontrado que los antidepresivos incrementan el riesgo de pensamientos o conductas suicidas, en comparación con placebo, en niños, adolescentes, y adultos jóvenes en estudios a corto plazo en depresión mayor y otros desórdenes psiquiátricos.

Selsyn no está aprobado para uso en pacientes pediátricos.

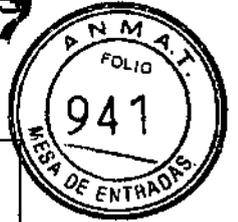
Es necesario evaluar todas medicaciones que el paciente esté recibiendo, incluyendo productos de venta libre y suplementos dietarios, con la finalidad de prevenir interacciones medicamentosas que pueden ser graves.

FORMULAS

SELSYN es un sistema de administración transdermal de tipo matriz polimérica cuyo principio activo es la Selegilina. **SELSYN** está diseñado para liberar hacia el torrente sanguíneo Selegilina en forma sostenida durante un lapso de 24 h, en las siguientes potencias (dosis):

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470

2657



Potencia (dosis) (mg/24h)	Tamaño (cm ²)	Contenido de Selegilina (mg)
6	17	15,3
9	25,5	23,0
12	34	30,6

El sistema de administración transdermal (parche) consiste en:

1. una lámina transparente de soporte ("backing");
2. una matriz adhesiva compuesta por Selegilina (principio activo), polímero acrílico y escualeno;
3. una lámina de despegue.

ACCION TERAPEUTICA

Antidepresivo.

INDICACIONES

SELSYN está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con trastornos depresivos mayores.

Se comprobó la eficacia clínica de selegilina transdermal para este tipo de tratamiento, según ensayos controlados con placebo de 6 y de 8 semanas en pacientes ambulatorios con diagnósticos de trastorno depresivo mayor según DSM-IV.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción y farmacodinamia

La Selegilina (el principio activo de SELSYN) es un inhibidor irreversible de la monoamino oxidasa (MAO), una enzima intracelular que está asociada a la membrana externa de la mitocondria. LA MAO aparece como dos isoenzimas, referidas como MAO-A y MAO-B. La selegilina es más afín a la

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEÚTICO M.N. 12.470



MAO-B. No obstante, en dosis antidepressivas la selegilina inhibe ambas isoenzimas.

No se comprende cabalmente el mecanismo de acción correspondiente a SELSYN como antidepressivo, sin embargo, se estima que está ligado a la potenciación de la actividad de las monoaminas en el sistema nervioso central (SNC), a raíz de la inhibición de la actividad de MAO. En un modelo animal *in vivo* usado para testear la actividad antidepressiva (Test de Natación Forzada), se demostró que la de selegilina transdermal posee propiedades antidepressivas sólo cuando las dosis inhibieron la actividad de ambas MAO en el cerebro. En el SNC, la MAO-A y la MAO-B desempeñan roles importantes en el catabolismo de aminas neurotransmisoras tales como la norepinefrina, la dopamina y la serotonina, al igual que los neuromoduladores tales como feniletilamina. Además, se han explorado otros sitios de acción molecular y en este aspecto, puede ocurrir una interacción farmacológica directa entre la selegilina y los receptores adrenérgicos β 2 en el cerebro. En ensayos con receptores *in vitro*, la selegilina se demostró afín al receptor adrenérgico humano β 2 ($K_i=284 \mu\text{M}$). Se notó en cambio ausencia de afinidad [$K_i>10\mu\text{M}$] por los receptores de dopamina, adrenérgico β 3, glutamatérgico, muscarínicos M1-M5 y nicotínicos.

Farmacocinética

Absorción.

En un estudio de bioequivalencia comparativo frente a Emsam llevado a cabo en 35 voluntarios sanos, la cantidad promedio de droga liberada desde Selsyn, calculada a partir de los datos de droga remanente en parches usados, fue del 28% del contenido inicial a lo largo de un periodo de 24 horas (rango aproximado 17%-40%).

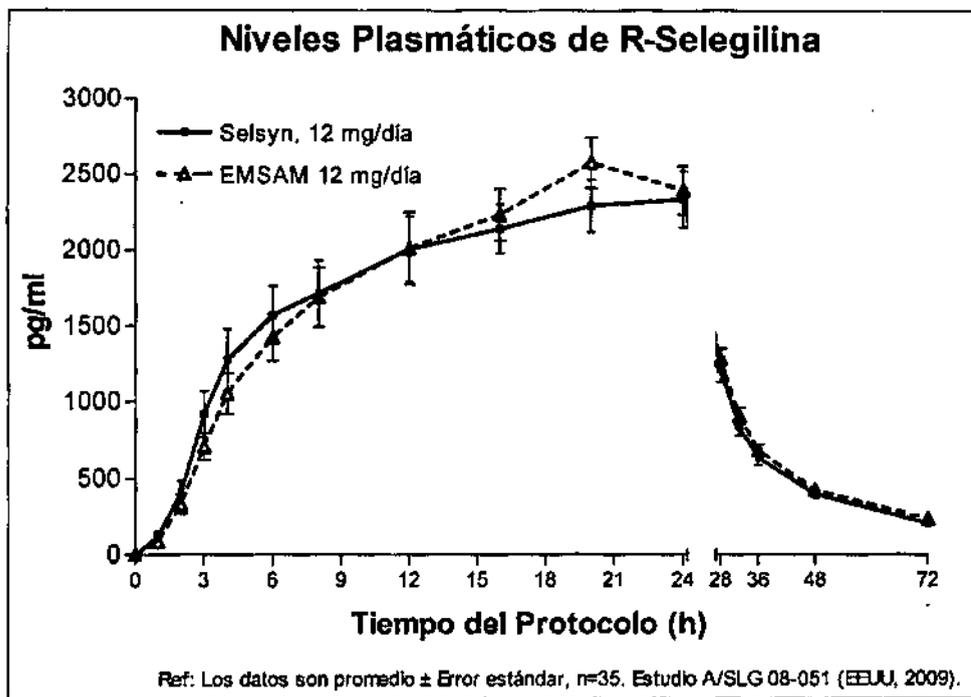
La administración por vía transdermal hace que la exposición sistémica sea mayor a la selegilina y menor a los metabolitos si se compara con la administración por vía oral, dado que por esta última vía de administración ocurre un metabolismo extensivo de primer paso. En un estudio con selegilina transdermal en voluntarios sanos en dosis repetidas se lograron

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470



concentraciones plasmáticas de selegilina en estado estacionario dentro de los primeros cinco días de administración diaria de la droga. La absorción de la selegilina es similar cuando se coloca el parche en el torso superior o en los muslos.

En el gráfico que se presenta a continuación puede observarse los perfiles plasmáticos de selegilina obtenidos a partir de Selsyn y de Emsam® en un estudio de bioequivalencia llevado a cabo en 35 sujetos sanos.



Datos farmacocinéticos de Selsyn vs Emsam (n=35)

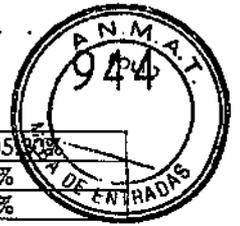
Parámetro	Selsyn 12 mg/24 hs			Emsam® 12 mg/día		
	Promedio	SD	CV%	Promedio	SD	CV%
AUC _{0-t} (pgxhml)	69865	31071	44.5	72222	28447	39.4
AUC _{0-inf} (pgxhml)*	75375	32553	43.2	80938	29191	36.1
AUC _{t/inf} (%)*	90.5	4.33	4.78	90.0	5.34	5.93
C _{max} (pg/ml)	2762.9	1248.8	45.2	2876.4	1294.3	45.0
C _{ave} (pg/ml)	2011.8	1009.2	50.2	2056.1	970.3	47.2
T _{max} (h)	17.1	6.1	35.6	17.5	5.5	31.4
K _{el} (h ⁻¹)	0.0341	0.0082	24.0	0.0348	0.0105	30.3
T _{1/2el} (h)	21.5	5.26	24.5	21.6	6.13	28.4

* n=34, para estos parámetros

Evaluación de Bioequivalencia de Selsyn vs Emsam, sin corrección de dosis.

	AUC 0-t	AUC 0-inf *	C _{max}
Relación T/R (I)	92.72%	90.44%	94.37%

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
 JULIO C. R. SALVADORI
 DIRECTOR TÉCNICO
 FARMACÉUTICO M.N. 12.470



IC 90%, geométrica (2)	83.33 a 103.17%	81.81 a 99.98%	84.57 a 105.80%
CV intra sujeto	26.85%	24.78%	27.59%
CV inter sujeto	31.54%	31.46%	34.95%

*: n= 34, para este parámetro.

1: Calculado empleando mínimos cuadrados ordinarios, con la fórmula: $EXP(\text{Selsyn-Emsam}) \times 100\%$

2: intervalo de confianza al 90% empleando datos transformados logarímicamente.

Distribución.

La selegilina se distribuye rápidamente por todos los tejidos del cuerpo. Penetra rápidamente la barrera hemato-encefálica. En humanos, la selegilina está ligada a proteínas en un 90% en rangos de concentraciones de 2-500ng/mL. La selegilina no se acumula en la piel.

Metabolismo

In vivo. La selegilina que se absorbe a través de la piel no se metaboliza localmente, es decir en la piel misma, ni ocurre un metabolismo extensivo de primer paso. La selegilina se metaboliza en forma extensiva por varios sistemas de enzimas dependientes CYP 450- (ver "Metabolismo in vitro"). La selegilina se metaboliza en principio, a través de la N-alkilación o N-depropargilación para formar N-desmetilselegilina o R (-) metanfetamina, respectivamente. Ambos metabolitos pueden metabolizarse a R(-) anfetamina. Estos metabolitos son todos levorotatorios (l-)enantiómeros. Los metabolitos R(-)-metanfetamina y R(-)- anfetamina se excretan mayormente sin variaciones a través de la orina.

In vitro.

Los ensayos *in vitro* con microsomas de hígado humano comprobaron que varios enzimas dependientes CYP 450 desempeñan un rol en el metabolismo de la selegilina y sus metabolitos. CYP2B6, CYP2C9 y CYP2C9 y CYP3A4/5 aparecen como las principales involucradas en formar R(-)-anfetamina de N-desmetilselegilina.

También se analizó el potencial de la selegilina o N-desmetilselegilina para inhibir la enzima CYP-450, *in vitro* con microsomas de hígado humano. Se examinó cada sustrato en rangos de concentración entre 2.5 a 250 μM . En consistencia con la inhibición competitiva, tanto la selegilina como la N-desmetilselegilina provocaron una inhibición de CYP2D6 en 10-250 μM y

2657



CYP3A4/5 concentración dependiente en el rango 25-250 μ M. CYP2D6 y CYP2B6 también fueron inhibidas en concentraciones ≥ 100 μ M. Todos los efectos inhibitorios de la selegilina y la N-desmetilselegilina se dieron en concentraciones que se encuentran en varios órdenes de magnitud más elevadas que las concentraciones comprobadas clínicamente.

Excreción.

Alrededor del 10% y el 2% de una dosis radiomarcada aplicada sobre la piel, se recupera en orina y heces, respectivamente, con al menos el 63% de la dosis restante sin absorción. Se encontró en orina aproximadamente un 0,1% de la dosis aplicada como selegilina inmodificada, siendo el resto de la dosis recuperada como metabolitos urinarios.

La depuración sistémica de selegilina posterior a la administración intravenosa resultó en 1,4L/minuto y la vida media promedio de la selegilina y sus tres metabolitos, R(-)-N-desmetilselegilina, R(-)-anfetamina y R(-)-metanfetamina, oscila entre 18-25 horas.

En un estudio de bioequivalencia de dosis única llevado a cabo en 35 voluntarios sanos, la vida media de eliminación promedio fue de 21.5 h con Selsyn y 21.6 h con Emsam.

Poblacionales Especiales.

Edad y sexo- No se ha evaluado sistemáticamente el efecto de la edad en la farmacocinética o el metabolismo de la selegilina durante la administración de selegilina transdermal. La dosis recomendada para pacientes ancianos es de 6 mg/24 h. (Ver **Posología**)

No se observaron diferencias de género en la farmacocinética o el metabolismo de la selegilina transdermal. No es necesario ajustar la dosis según el género.

Insuficiencia Hepática.

Existen datos acerca de que el metabolismo o en el comportamiento farmacocinético de la selegilina o sus metabolitos no se mostró modificado después de la primera aplicación de un parché de selegilina transdermal 6 mg/24 h en ocho pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clasificación Child-Pugh de A y B), en comparación con personas sanas.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO G. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470



Insuficiencia Renal.

En un ensayo de primera dosis con selegilina transdermal 6 mg/24 h en pacientes con insuficiencia renal se encontró que no hubo una modificación de la farmacocinética de la selegilina en estas condiciones. Por ende, no es necesario ajustar la dosis de SELSYN en pacientes con insuficiencia renal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Tratamiento inicial.

SELSYN debe aplicarse una vez por día sobre piel seca e intacta, pudiendo elegirse como sitios de aplicación el torso (por debajo del cuello y por arriba de la cintura), la parte superior de los muslos o la cara externa del brazo. La dosis inicial recomendada de SELSYN, la cual puede mantenerse durante el tratamiento, es 6 mg/24 h. No obstante, SELSYN es usualmente eficaz en un rango de dosis de 6 mg/24 horas a 12 mg/24 horas. Es de destacar que el objetivo de los ensayos no fue evaluar si las dosis más alta era más eficaz que la dosis más baja de 6 mg/24 horas. Según el criterio médico, en casos particulares se debiera ajustar la dosis con incrementos de 3 mg/24 horas (hasta un máximo de 12 mg/24 horas), con intervalos no menores a dos semanas. Así como con cualquier antidepresivo, el efecto completo del mismo puede demorar.

Se debe informar a los pacientes que los alimentos y las bebidas ricas en tiramina deben evitarse en cuanto se inicia el tratamiento con SELSYN 9 mg/24 horas o 12 mg/24 horas y hasta dos semanas después de la reducción de la dosis a SELSYN 6 mg/24 horas o luego que se discontinúe con SELSYN 9 mg/24 horas ó 12 mg/24 horas. (Ver **ADVERTENCIAS**)

La dosis diaria recomendada para pacientes mayores de 65 años es SELSYN 6 mg/24 horas. El aumento de la dosis, en los mayores, debe indicarse con cuidado llevando a cabo controles minuciosos del paciente para detectar cambios posturales de la presión arterial a lo largo del tratamiento.

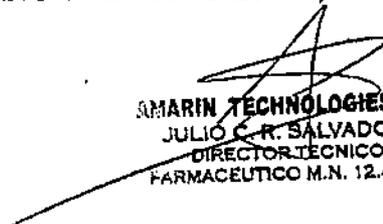
AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO N. N. 12.470

2087



Uso de SELSYN.

1. SELSYN debe colocarse sobre piel seca e intacta en las áreas antes mencionadas. Cada nuevo parche debe colocarse en un nuevo lugar para no aplicarlo en un mismo lugar dos días seguidos. Los parches deben colocarse alrededor del mismo horario todos los días.
2. Aplique el parche sobre una zona de la piel que esté libre de vello, sustancias aceitosas, irritaciones, fisuras, cicatrices o callosidades. No coloque el parche en zonas de ropa ajustada, ya que esto podría hacer que el parche se desprendiera.
3. La zona de aplicación del parche debe lavarse suavemente y en profundidad con jabón y agua tibia y luego enjuagarse hasta remover todo rastro de jabón. Seque la zona con una toalla seca y limpia antes de aplicar el parche.
4. Retire el parche de su sobre inmediatamente antes de la colocación. Remueva la lámina de despegue y descártela. Haga lo posible para no tocar la parte adhesiva del parche ya que esto puede alterar las propiedades adhesivas.
5. Adhiera el lado pegajoso del parche sobre la piel y quite presivamente la otra mitad de la lámina de despegue, presionando luego el parche sobre la piel. Asegúrese de que el parche haya quedado liso y bien afirmado sobre la piel (no debiera haber relieves o pliegues en el mismo). Asegúrese de que las puntas estén bien pegadas.
6. Después de que se haya aplicado el parche, lávese bien las manos con jabón y agua. No se toque los ojos hasta tanto no se haya lavado las manos.
7. Luego de 24 horas, quite el parche, sin tocar el lado adhesivo (por la posibilidad de transferencia de droga). En cuanto se lo quite, dóblelo por la mitad de tal manera que las partes adhesivas se peguen entre sí.
8. Descarte el parche doblado y manténgalo fuera del alcance de los niños y/o mascotas.
9. Lávese las manos con agua y jabón.
10. Si su parche se cayera, aplíquese uno nuevo sobre una nueva zona y continúe con el tratamiento previsto.


SMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470

2657



11. Se debe utilizar sólo un parche a la vez.

12. Evite exponer el parche aplicado a fuentes directas de calor externo, por ejemplo: bolsas térmicas o mantas eléctricas, lámparas de calor, saunas, baños de inmersión con agua caliente, camas de agua con agua tibia o la exposición solar prolongada ya que puede provocar que el parche libere mayor cantidad de Selegilina y ésta aumentar el nivel de Selegilina en sangre.

Tratamiento de Mantenimiento.

Se conoce y acepta que los episodios de depresión requieren mínimamente varios meses de terapia farmacológica sostenida. En un ensayo controlado, se comprobó el beneficio de mantener a pacientes depresivos a dosis de 6 mg/24 horas luego de obtener un periodo de respuesta por un promedio de 25 días (ver **INDICACIONES Y USO**). El médico que elige SELSYN por periodos largos debe periódicamente evaluar de nuevo el beneficio de la droga a largo plazo para cada caso particular.

Adhesividad.

Si el parche se despegara parcialmente durante el uso, se lo debe presionar firmemente para intentar pegarlo. Si el parche se despegara por completo, se debe aplicar un nuevo parche SELSYN en un nuevo sitio y retomar el esquema de recambio normal de parches.

En un ensayo de bioequivalencia de dosis simple con la potencia de 12 mg/día, realizado en 35 voluntarios sanos, la adhesividad de Selsyn fue mayor al 90%.

CONTRAINDICACIONES

- SELSYN está contraindicado en pacientes que son hipersensibles a la selegilina o a cualquier componente del parche.
- SELSYN NO debe administrarse junto a: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (los ISRS, ejemplo: fluoxetina, sertralina y paroxetina) y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y norepinefrina (los ISRSN, ejemplo: venlafaxina y duloxetina), los antidepresivos tricíclicos (ejemplo: imipramina y amitriptilina), mirtazapina,

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470

2657



bupiróna, bupropión clorhidrato; meperidina y analgésicos tales como tramadol, metadona y propoxifeno; el agente antitusivo dextrometorfano; la hierba de San Juan (hipérico o St. John's wort); mirtazapina, ciclobenzaprina, carbamazepina, oxcarbazepina, aminas simpaticomiméticas, incluyendo anfetaminas y productos para resfríos que contienen vasoconstrictores y preparaciones para la disminución de peso (ejemplo: pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina, y efedrina). No se debe utilizar SELSYN con selegilina por vía oral u otros inhibidores de la MAO (los IMAO, ejemplo: isocarboxazida, fenelzina y tranilcipromina. (Ver "**ADVERTENCIAS**", "**Interacciones**").

- Tal como acontece con otros IMAO, aquellos pacientes utilizando SELSYN no debieran someterse a cirugías electivas en las que se requieren anestesia general. Asimismo, no se les debe suministrar cocaína o anestésicos locales con vasoconstrictores simpaticomiméticos. Se debe discontinuar el uso de SELSYN mínimamente 10 días antes de someterse a una cirugía electiva. En caso de que la cirugía sea necesaria antes de este periodo indicado, se puede usar con precaución zolpidem, mivacurium, rapacuronium, fentanilo, morfina y codeína.
- Tal como acontece con otros IMAO, está contraindicado el uso de SELSYN en pacientes con feocromocitoma.
- SELSYN es un inhibidor MAO irreversible, por lo que su uso se ha asociado con la crisis hipertensivas cuando concomitantemente se ingieren alimentos con altos contenidos de tiramina. En su totalidad, la información disponible para selegilina transdermal 6 mg/24 horas respalda la recomendación de que no es necesaria una modificación de la dieta con esta dosis. Debido a la información más limitada disponible para las potencias 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas, los pacientes que reciben alguna de estas dosis deben seguir las instrucciones mencionadas en "Modificaciones Alimenticias para pacientes de SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas". (Ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**).


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. B. GALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470



ADVERTENCIAS

Empeoramiento Clínico y Riesgo de Suicidio.

Los pacientes que padecen Trastorno Depresivo Mayor (TDM), tanto pacientes adultos como pediátricos, pueden experimentar deterioro en su depresión y/o ideas y comportamientos suicidas (conducta suicida) o cambios inusuales en el comportamiento, sea que tomen o no medicamentos antidepresivos; este riesgo puede perdurar hasta llegar a una remisión importante del cuadro. Existe preocupación acerca de que los antidepresivos pueden inducir a ciertos pacientes a que empeore su depresión o que surjan conductas suicidas. En ensayos de corto plazo realizados en niños y adolescentes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y otros trastornos psiquiátricos, los antidepresivos incrementaron el riesgo de conducta suicida.

Los análisis de datos combinados en estudios controlados con placebo realizados a corto plazo con nueve drogas antidepresivas (los ISRS y otras) en niños y adolescentes con trastorno depresivo mayor (TDM), trastorno obsesivo compulsivo (TOC) y otros trastornos psiquiátricos (un total de 24 ensayos con más de 4,400 pacientes) demostraron un riesgo mayor de reacciones adversas, consistentes en comportamientos e ideas suicidas (conducta suicida) durante los primeros meses del tratamiento en aquellos recibiendo antidepresivos. El riesgo promedio en este tipo de pacientes fue del 4%, el doble que el riesgo en grupos placebo que fue del 2%. Hubo una variación considerable en el riesgo entre distintas drogas. No se dieron casos de suicidios en estos ensayos. Se desconoce si el riesgo de la conducta suicida en pacientes pediátricos abarca el uso a largo plazo, es decir, después de varios meses.

Todos los pacientes pediátricos tratados con antidepresivos merecen una observación minuciosa ante cualquier indicio de que el paciente empeore, tenga conducta suicida o ante cambios inusuales en el comportamiento, especialmente durante los primeros meses del tratamiento con la droga o cuando se modifica la dosis, ya sea en caso de dosis mayor o menor. Estas observaciones deben incluir generalmente el contacto directo con el

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470

2357



paciente en forma semanal, o con miembros de la familia o con la persona a cargo del paciente durante las primeras 4 semanas del tratamiento y luego según indicación médica. El contacto telefónico es adecuado entre cada visita al consultorio.

Del mismo modo, se deben observar aquellos adultos tratados con antidepresivos que padecen TDM o depresión asociada a otras enfermedades psiquiátricas o no psiquiátricas, para constatar si empeora el cuadro clínico o existe conducta suicida, especialmente durante los primeros meses de administración de la droga o cuando se modifica la dosis, ya sea incremento o disminución de la misma.

Los siguientes síntomas se reportaron en pacientes adultos y pediátricos, tratados con antidepresivos por TDM: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad, agresión, impulsividad, acatisia (desequilibrio psicomotriz), hipomanía y manía. Aunque no se estableció una conexión casual entre la aparición del síntoma y el empeoramiento del cuadro o la depresión y/o los impulsos suicidas existe preocupación de que estos síntomas pueden ser precursores de una conducta suicida.

Se debe considerar en estos casos un cambio en el régimen terapéutico incluyendo la posibilidad de discontinuar la medicación en pacientes cuya depresión empeora en forma persistente o que está sufriendo conductas suicidas o síntomas que son precursores de un empeoramiento del cuadro depresivo, especialmente si estos síntomas son severos, abruptos, nuevos o no formaban parte de los síntomas que venía presentado el paciente.

Si se ha tomado la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe disminuirse gradualmente, en la medida que sea posible, teniendo en cuenta que discontinuar la administración puede asociarse a determinados síntomas.

Se debe informar y alertar a la familia y a las personas a cargo de pacientes pediátricos, tratados con antidepresivos por TDM y por otras indicaciones, ya sean éstas psiquiátricas o no, acerca de la necesidad de monitorear al paciente en caso de que surjan situaciones de agitación, irritabilidad, cambios inusuales en el comportamiento y otros síntomas que se describen

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADOR
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470

2657



más arriba, como así también la aparición de conducta suicida. Dichos síntomas se deben reportar Inmediatamente a los médicos. El monitoreo debe incluir la observación diaria por parte de la familia y los médicos. Las recetas para SELSYN deben realizarse indicando las cantidades mínimas para el paciente con el fin de disminuir el riesgo de sobredosis.

Pacientes con Trastorno Bipolar.

Un episodio depresivo mayor puede ser el indicio de un trastorno bipolar. Generalmente se estima que (a pesar de no estar establecido en ensayos controlados) el tratamiento de estos episodios con antidepresivos solos puede aumentar el desencadenamiento de un episodio mixto/maníaco. Por lo tanto, antes de iniciar el tratamiento con antidepresivos, se debe evaluar a aquél paciente que presenta síntomas depresivos. Dicha evaluación debiera incluir una historia psiquiátrica detallada incluyendo antecedentes de suicidio en la familia del paciente con trastorno bipolar y depresión. Cabe destacar que SELSYN no está aprobado para el tratamiento de depresión bipolar.

Crisis Hipertensiva.

SELSYN es un inhibidor irreversible de la MonoAminoOxidasa (MAO). La MAO es importante en el catabolismo de las aminas de la dieta (ejemplo: tiramina). En este sentido, una inhibición importante de la actividad de la MAO-A intestinal podría llevar a un riesgo cardiovascular cuando se ingieren alimentos ricos en tiramina. Como un efecto de clase, se asocia a los IMAO con las crisis hipertensivas causadas por la ingesta de alimentos con altas concentraciones de tiramina.

Las crisis hipertensivas, que pueden en algunos casos llegar a ser fatales, se caracterizan por los siguientes síntomas: cefalea occipital que puede irradiar a la zona frontal, palpitaciones, tortícolis o dolor cervical, náuseas, vómitos, sudoración (a veces con aumento o disminución de la temperatura o piel pegajosa), pupilas dilatadas y fotofobia. Se puede presentar un cuadro de taquicardia o bradicardia asociado a dolor en el pecho. Se han reportado

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

casos de hemorragia intracranial asociados el aumento de la presión arterial. A los pacientes se les debe informar acerca de los síntomas de hipertensión severa y ponerlos sobre aviso para que soliciten atención médica, en caso de presentarse estos síntomas.

Si bien no se han reportado crisis hipertensivas con dosis de 6 mg/24 horas a 12 mg/24 horas de selegilina transdermal, la probabilidad de que esta reacción se presente no se puede descartar totalmente.

La información disponible para la dosis de 6 mg/24 horas avala la recomendación de que no se requiere una dieta modificada con esta dosis. A raíz de que la disponibilidad de información es limitada para selegilina transdermal de 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas, los pacientes que reciben estas dosis debieran seguir las restricciones mencionadas en "Modificaciones Alimenticias para pacientes bajo SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas".

En un estudio de bioequivalencia de dosis únicas, llevado a cabo en 35 voluntarios sanos, se registraron cifras compatibles con hipertensión arterial en 6 sujetos del grupo Selsyn (15.8%) y en 5 sujetos del grupo Emsam (13.5%).

Si ocurriera una crisis hipertensiva, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento con SELSYN e intentar reducir la presión arterial. Esto puede lograrse con fentolamina 5 mg o el labetalol 20 mg administrados por vía intravenosa lenta. Alternativamente, se puede utilizar nitroprusiato intravenoso. Se debe controlar la elevación de la temperatura corporal con paños fríos. Hasta que los síntomas se estabilicen, los pacientes deben mantenerse bajo estrecha supervisión.

Modificaciones Alimenticias para pacientes de SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas Se debe evitar los alimentos y bebida ricos en tiramina que se mencionan en la tabla al comenzar el tratamiento con SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas y hasta dos semanas después de que se disminuya la dosis a SELSYN 6 mg/24 horas o que se discontinuara el tratamiento con SELSYN 9 mg/24 horas ó 12 mg/24 horas.



Tipo de Alimento y Bebida	Alimentos ricos en tiramina. Bebidas que deben evitarse	Alimentos aceptables, poco o ningún contenido de tiramina
<u>Carnes, Aves y Pescados</u>	Carne secada al aire, fermentada, chacinados (incluyendo mortadela, salame); arenque en escabeche y toda carne (incluyendo hígado animal, ave y pescado) que perdió la cadena de frío o no fue almacenado correctamente (ej.: alimentos con cambios de color, aroma o humedecidos).	Carne, ave y pescado fresco, incluyendo carnes procesadas frescas (ej.: fiambres, panchos, chacinados y jamón cocido).
<u>Verduras</u>	Chauchas (habas)	Todo otro vegetal.
<u>Lácteos</u>	Quesos estacionados	Quesos procesados, mozzarella, ricota, queso crema y yogur.
<u>Bebidas</u>	Toda variedad de cerveza tirada y las pasteurizadas lo que permite que se sigan fermentando.	Como en el caso de otros antidepresivos, no se recomienda el uso concomitante de alcohol con SELSYN. (Cerveza y vino en botella contienen poco o nada de tiramina).
<u>Otros</u>	Extracto de levadura concentrada, la mayoría de productos de soja (incluyendo salsa de soja y de tofú), suplementos de venta libre con tiramina.	Levadura de cerveza, levadura común, leche de soja, pizzas de cadenas comerciales preparadas con quesos con poca tiramina.



Uso con otras drogas que afectan la actividad de monoaminas.

Se ha reportado toxicidad de SNC severa y a veces fatal denominado "síndrome serotoninérgico" por combinaciones de IMAO no selectivos y otras drogas, incluyendo antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, anfetaminas, meperidina o pentazocina. El Síndrome Serotoninérgico se caracteriza por síntomas que pueden incluir hipertermia, rigidez, mioclonias, inestabilidad autonómica con fluctuaciones rápidas de los parámetros vitales y cambios en el estado mental que incluyen agitación severa, delirios y coma. Se han reportado otros síntomas menos severos en algunos pacientes que reciben selegilina por vía oral en combinación con otras drogas.

Por ende, debido al riesgo de vida por reacciones adversas no se debe utilizar SELSYN en combinación con un antidepresivo inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ej.: fluoxetina, sertralina, paroxetina); o un inhibidor selectivo dual de la recaptación serotonina y norepinefrina (ej.: venlafaxina y duloxetina); antidepresivos tricíclicos (ej.: imipramina, y amitriptilina); selegilina por vía oral y otros IMAO (isocarboxazida, fenelzina y tranilcipromina), mirtazapina, bupropión; merepidina y analgésicos tales como el tramadol, metadona y propoxifeno; dextrometorfano, hierba de San Juan. Asimismo, no se debe utilizar SELSYN con aminas simpaticomiméticas, incluyendo anfetaminas, productos para el resfrío que contienen vasoconstrictores y preparaciones para bajar de peso (ej.: pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina y efedrina).

No se aconseja el uso concomitante de SELSYN con buspirona a raíz de que en varios casos se ha producido un incremento de la presión arterial con el uso conjunto de estos productos.

Luego de discontinuar el tratamiento con los ISRS, tricíclicos, IMAO, meperidina y analgésicos como tramadol, metadona y propoxifeno; dextrometorfano; hierba de San Juan (hipérico), bupropión o buspirona, se debe dejar transcurrir un periodo igual a 4 a 5 vidas medias (aproximadamente 1 semana) antes de comenzar el uso de SELSYN. Debido

a la larga vida de la fluoxetina y su metabolito activo, deben transcurrir mínimamente 5 semanas entre la discontinuación de la fluoxetina y el inicio del tratamiento con SELSYN. Deben transcurrir por lo menos 2 semanas después de discontinuar SELSYN y antes de iniciarse el tratamiento con bupirona o alguna droga que estuviera contraindicada para usar concomitante con SELSYN.

PRECAUCIONES

Generalidades.

Hipotensión ortostática.

Tal como ocurre con otros IMAO, con la administración de SELSYN puede ocurrir hipotensión postural. En ensayos clínicos en pacientes con depresión, la incidencia de hipotensión ortostática fue de 9,8% en pacientes tratados con selegilina transdermal y 6,7% en pacientes que recibieron placebo (descenso de 10 mmHg o más en la presión arterial promedio con el cambio de posición de supina o parado/sentado). Con los pacientes mayores se recomienda una evaluación minuciosa para detectar cambios de presión arterial durante el tratamiento. El incremento de dosis debe realizarse con precaución en pacientes que tienen ortostatismo. Se puede aminorar a hipotensión postural haciendo que el paciente se acueste hasta que los síntomas hayan mermado. Se debe aconsejar a los pacientes para que realicen movimientos graduales.

Manía/Hipomanía.

La manía/hipomanía puede ocurrir con baja incidencia (se estima 0.4%), en pacientes con TDM tratados con otros antidepresivos. Tal como ocurre con todos los antidepresivos, se debe usar SELSYN con precaución en pacientes con antecedentes maníacos.

Uso en pacientes con enfermedades concomitantes.

La experiencia clínica con selegilina transdermal en pacientes con enfermedades sistémicas concomitantes es limitada. Se sugiere precaución

2035



en pacientes con afecciones que pueden provocar alteraciones de metabolismo o alteraciones hemodinámicas.

No se ha evaluado en forma sistemática el uso de SELSYN en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio reciente o trastornos cardíacos en general. A estos pacientes se los excluyó generalmente de los estudios clínicos.

No se observaron anomalías en los ECG que se puedan atribuir al uso de SELSYN.

Manejo de Maquinarias y Conducción de Vehículos.

No se ha comprobado que SELSYN afecte el funcionamiento psicomotriz, no obstante, toda droga psicoactiva puede potencialmente afectar el juicio, el pensamiento o las funciones motrices. Se debe alertar a pacientes que usan maquinarias peligrosas, incluyendo vehículos, hasta que tengan la certeza de que SELSYN no compromete sus actividades.

Consumo de Bebidas Alcohólicas.

Se debe informar a los pacientes que si bien SELSYN no demostró provocar trastornos mentales o motrices asociado con alcohol, no es recomendable el uso concomitante de SELSYN en combinación con bebidas alcohólicas.

Interacción Farmacológica.

Alcohol.

No se detectaron diferencias en la farmacocinética ni en la farmacodinamia de la selegilina en pacientes que ingieren alcohol (0.75mg/kg) concomitantemente. No obstante, se les debe advertir a los pacientes que no se recomienda el uso de alcohol durante la administración de SELSYN.

Alprazolam.

La farmacocinética de la selegilina y el alprazolam no se vieron afectados por el tratamiento conjunto de selegilina transdermal 6 mg/24 horas y alprazolam durante 7 días.


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. B. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

2657



Carbamazepina.

Se encontraron niveles aumentados de selegilina y sus metabolitos después de la primera aplicación del parche de 6 mg/24 horas en sujetos que habían recibido carbamazepina durante 14 días. Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos; no obstante, la carbamazepina está contraindicada en combinación con los IMAO, incluyendo la selegilina (ver CONTRAINDICACIONES)

Ibuprofeno.

La administración conjunta de selegilina transdermal 6 mg/24 horas e ibuprofeno (800mg en una toma), durante 11 días, no afectó la farmacocinética de la selegilina ni de ibuprofeno.

Ketoconazol.

El tratamiento durante 7 días con ketoconazol (200mg/día), un inhibidor potente de CYP3A4, y selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 7 días no afectó la farmacocinética de la selegilina ni del ketoconazol.

Levotiroxina.

La farmacocinética de la selegilina y la levotiroxina permaneció inalterada en sujetos sanos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas y levotiroxina durante 10 días.

Olanzapina.

La farmacocinética de la selegilina y la olanzapina, sustrato para CYP1A2, CYP2D6 y posiblemente CYP2A6, permaneció inalterada en sujetos sanos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas y olanzapina durante 10 días.

Fenilpropanolamina.

La farmacocinética de la fenilpropanolamina permaneció inalterada en sujetos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 9 días junto con fenilpropanolamina (25 mg cada 4 horas durante 24 horas). Hubo una incidencia mayor en el aumento de la presión arterial en el caso de la coadministración si se lo compara con la administración aislada de fenilpropanolamina, lo que sugiere una interacción posible. Es aconsejable


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470



2657

evitar el uso concomitante de los compuestos simpaticomiméticos en combinación con SELSYN.

Pseudoefedrina.

La farmacocinética de la pseudoefedrina permaneció inalterada en sujetos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 10 días junto con pseudoefedrina (60mg, tres veces al día). No se registraron cambios importantes en la presión arterial durante la administración de pseudoefedrina sola o en combinación con selegilina transdermal.

Risperidona.

La farmacocinética de la selegilina y la risperidona permaneció inalterada en sujetos que recibieron selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 10 días junto con risperidona (2mg, por día durante 7 días), un sustrato de CYP2D6.

Tiramina.

La selegilina es un inhibidor irreversible de la mono-amino-oxidasa (MAO). La MAO existe como dos isoenzimas, a las que se denomina MAO-A y MAO-B. La selegilina tiene mayor afinidad por la MAO-B. No obstante, a medida que la concentración de selegilina aumenta, la selectividad se pierde y se inhibe la MAO-A en forma dosis-dependiente. La MAO intestinal es mayormente de tipo A, mientras que en el cerebro coexisten ambas isoenzimas.

La MAO desempeña un rol vital en la actividad biológica en las aminas endógenas y exógenas. Además de su rol en el catabolismo de las monoaminas en los SNC, la MAO es además importante en el catabolismo de las aminas exógenas que se encuentran en distintos alimentos y bebidas. En el tracto digestivo la MAO (principalmente el tipo A) protege de la vasoconstricción mediada por las aminas exógenas, como por ejemplo la tiramina, la cual si se absorbe intacta puede provocar una crisis hipertensiva, la llamada "reacción al queso". Si se absorbe tiramina en grandes cantidades y en forma sistémica, las neuronas adrenérgicas liberan norepinefrina desde depósitos neuronales resultando en un aumento de la presión arterial. Mientras que la mayoría de los alimentos contienen cantidades insignificantes de tiramina o directamente no la contienen,

BARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. B. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

2657



algunos alimentos (ver ADVERTENCIAS) pueden tener grandes cantidades de tiramina, lo cual representa un riesgo potencial en pacientes con inhibición de la MAO-A intestinal causada por la administración de IMAO. Se debe evitar los suplementos nutricionales que tienen tiramina en pacientes bajo tratamiento con SELSYN.

Estudios en animales comprobaron que la administración transdérmica de selegilina en dosis de 6 mg/24 horas provoca una inhibición de la MAO en el cerebro mientras que no ocurre una inhibición significativa de la MAO a nivel gastrointestinal.

Se realizaron 14 estudios con tiramina en 214 sujetos sanos (edades entre los 18-65 años; 31 sujetos mayores de 50 años) para determinar la respuesta hipertensiva de la tiramina por vía oral en combinación con selegilina transdermal 6 mg/24 h y 12 mg/24 h, medida como la dosis que se necesita para aumentar la presión arterial sistólica en 30 mmHg (TYR30). Los estudios se llevaron a cabo con y sin alimentos. Los estudios con alimentos constituyen una práctica clínica de relevancia ya que la tiramina generalmente se ingiere con la comida. Se estima que una comida rica en tiramina aporta 40mg de esta amina.

En un estudio cruzado en 13 sujetos se investigó la respuesta vasopresora suministrando una dosis de tiramina luego de selegilina transdermal 6 mg/24 horas y selegilina por vía oral (5 mg dos veces al día), durante 9 días. La dosis promedio de tiramina en cápsulas (TYR30) fue de 338 mg y 385 mg en sujetos tratados con selegilina transdermal y selegilina por vía oral, respectivamente. Otro estudio cruzado en 10 sujetos investigó la respuesta hipertensiva suministrando selegilina transdermal 6 mg/24 horas o tranilcipromina 30mg/día, durante 10 días. La dosis promedio de tiramina en cápsulas fue de 270mg en sujetos tratados con selegilina transdermal 6 mg/24 horas y 10mg en sujetos tratados con tranilcipromina.

En un tercer estudio cruzado en 12 sujetos se administró tiramina sin alimentos. El promedio en sujetos tratados con selegilina transdermal 6 mg/24 horas durante 9 días y 33 días fue de 292 mg y 204 mg, respectivamente. La dosis mínima fue de 50 mg en un sujeto en el grupo de los 33 días.


MARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470



La respuesta vasopresora que produce la tiramina también se estudió en 12 sujetos después del tratamiento extendido con selegilina transdermal 12 mg/24 horas. A los 30, 60 y 90 días, el suministro promedio de tiramina sin alimentos fue de 95 mg, 72 mg y 88 mg, respectivamente. La dosis más baja sin alimentos fue de 25 mg en 3 sujetos a los 30 días bajo tratamiento con selegilina transdermal 12 mg/24 horas. A ocho sujetos estudiados con una dosis promedio de tiramina de 64 mg a los 90 días, se les suministró tiramina con alimentos resultando en una dosis promedio de 172 mg (2.7 veces la dosis observada sin alimentos, $p < 0.003$).

En su totalidad, la información para SELSYN 6 mg/24 horas avala la recomendación de que no es necesaria una modificación dietaria con esta dosis. Debido a la información limitada disponible para SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas, los pacientes con estas dosis deben seguir lo recomendado en "Modificaciones Alimenticias para pacientes de SELSYN 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas". (Ver ADVERTENCIAS).

Warfarina.

La warfarina es un sustrato de CYP2C9 y CYP3A4. En voluntarios sanos que recibieron warfarina sódica en dosis anticoagulantes (INR 1,5 a 2), no se vio afectada la farmacocinética de la warfarina por la coadministración con selegilina transdermal 6 mg/24 horas, durante 7 días. La selegilina transdermal no alteró los efectos farmacodinámicos de la warfarina de acuerdo a los niveles de INR, Factor VII o Factor X.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de Fertilidad.

Carcinogénesis.

En un estudio de carcinogénesis en ratas, la selegilina aportada mediante la dieta durante 104 semanas no resultó carcinogénica hasta la dosis más alta probada (3,5 mg/kg/día), que es 3 veces mayor que la dosis máxima por vía oral que se recomienda en seres humanos.

No se han realizado estudios carcinogénicos con parches de selegilina.

Mutagenésis.

La selegilina indujo mutaciones y daño cromosomal en ensayos de linfoma de ratón "in vitro", con o sin activación metabólica. La selegilina dio



resultados negativos en el ensayo de Ames, el de aberración cromosómica en linfocitos humanos "in vivo" en el test de micronúcleos en ratones.

Problemas de Fertilidad.

En un estudio de fertilidad en ratas hembras y machos con dosis transdérmicas de 10, 30 y 75 mg/kg/día de selegilina (8, 24 y 60 veces la dosis máxima recomendada en seres humanos de SELSYN 12 mg/24 horas; sobre la base: mg/m²) se observaron pequeñas disminuciones en la cantidad de esperma con la dosis más alta, sin efectos secundarios importantes en la fertilidad o rendimiento reproductivo.

Embarazo.

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas tratadas con parches de selegilina durante el periodo de organogénesis en dosis de 10, 30 y 75 mg/kg/día (8, 24 y 60 veces la dosis tope recomendada en seres humanos de SELSYN 12 mg/24 horas; base: mg/m²) se observó con la dosis más alta un descenso en el peso fetal y un leve aumento en malformaciones, retraso en la osificación (también se dio en la dosis intermedia) y pérdida post-implantación embriofetal. Las concentraciones de selegilina y de sus metabolitos en plasma fetal fueron generalmente similares a los del plasma materno. En estudios embriofetales por vía oral, en ratas, se observó un descenso del peso fetal con la dosis más alta (36 mg/kg; sin efecto en la dosis 12 mg/kg); pero sin aumento de malformaciones.

En un estudio embriofetal en conejos durante el periodo de organogénesis con parches de selegilina a dosis de 2,5 mg, 10 y 40 mg/kg/día (4, 16 y 64 veces la dosis máxima sobre la base: mg/m²) se observó un aumento leve en malformaciones viscerales con la dosis más alta. En un estudio embriofetal por vía oral en conejos, se encontró un aumento en la reabsorción total y una pérdida posterior a la implantación del embrión como así también menos fetos vivos, en el caso de la dosis más alta (50 mg/kg; sin efecto ante la dosis 25 mg/kg)

Se realizó un estudio pre y pos natal en ratas tratadas con parches de selegilina con dosis de 10, 30 y 75 mg/kg/24 horas (8, 24 y 60 veces más de la dosis máxima sobre la base: mg/m²), a los 6-21 días de gestación y a los 1-21.



del periodo de lactancia. Se vio un aumento en la pérdida de embriones post-implantación con las dosis intermedias y altas y un aumento en ratas muertas con la dosis más alta. Se encontró un descenso en el peso (durante la lactancia y en periodos posterior al destete) y de la supervivencia (durante el periodo de lactancia), retardo en el desarrollo físico e hipoplasia en la piel y testículos, en la dosis intermedia y alta. En las distintas dosis se observó un retardo en el desarrollo, en el comportamiento y en la actividad sexual. Se observaron reacciones adversas en el rendimiento reproductivo por descensos en número de implantaciones y tamaño, en el caso de la dosis más alta. Estos hallazgos demuestran efectos recurrentes en los animales recién nacidos. No se estableció una dosis sin efectos en el desarrollo. En este estudio las concentraciones de selegilina y los metabolitos en leche fueron de alrededor de 15 a 5 veces la concentración en plasma .

No existen estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se debe utilizar SELSYN durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo sobre el feto.

Trabajo de Parto y Parto.

Se desconoce el efecto de SELSYN sobre el trabajo de parto y el parto en humanos.

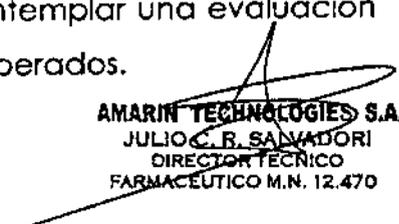
Lactancia.

En un estudio pre y pos natal de selegilina en ratas, se demostró que hubo excreción de selegilina y metabolitos en la leche de la rata lactante. Los niveles de selegilina y metabolitos fueron alrededor de 15 y 5 veces, respectivamente, los niveles de selegilina y metabolitos en plasma materno. Se desconoce si selegilina se libera en leche materna. Debido a que muchas drogas se eliminan por la leche materna, se deben tomar precauciones al prescribir SELSYN a madres lactantes.

Población pediátrica.

No se determinó la seguridad y la efectividad de Selsyn en la población pediátrica (ver ADVERTENCIAS, Deterioro Clínico y Riesgo Suicida).

El uso de SELSYN en niños o adolescentes debe contemplar una evaluación de los riesgos potenciales y los beneficios clínicos esperados.


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470

EVENTOS ADVERSOS

Eventos Adversos que se observaron con incidencia del 2% o más en estudios clínicos.

La tabla 1 enumera estas reacciones que se dieron con incidencia del 2% o más (redondeado al valor más cercano) entre 817 pacientes depresivos que recibieron selegilina transdermal en una dosis que oscila entre 3 y 12 mg/24 horas en ensayos controlados con placebo de hasta 8 semanas.

Tabla 1. Incidencia eventos adversos en Ensayos Controlados con Placebo a Corto Plazo para TDM con selegilina transdermal[1].

Sistemas / Aparatos	Selegilina transdermal (N=817)	Placebo (N=668)
% de pacientes que reportaron alguna reacción adversa		
Generales		
Cefalea	18	17
Digestivo		
Diarrea	9	7
Dispepsia	4	3
Nervioso		
Insomnio	12	7
Sequedad bucal	8	6
Respiratorio		
Faringitis	3	2
Sinusitis	3	1
Dérmico		
Reacción local	24	12
Dermatitis	4	2

[1] Se incluyen reacciones reportadas en por lo menos el 2% en pacientes tratados con selegilina transdermal: Infecciones, náuseas, mareos, dolores abdominales, nerviosismo,



dolores de espalda, astenia, ansiedad, estados gripales, lesiones accidentales, somnolencia, rinitis y palpitaciones.

Eventos adversos registrados en un estudio de bioequivalencia de dosis única.

En un estudio de bioequivalencia realizado en voluntarios sanos se registraron eventos adversos en 12 de 38 sujetos tratados con Selsyn (31.6%) y en 10 de 37 sujetos tratados con Emsam (27%). La mayoría de los eventos fueron leves (80% con Selsyn vs 82.4% con Emsam). Ninguno de los eventos fue considerado de intensidad severa. No hubo eventos adversos serios en este estudio. El porcentaje de eventos adversos relacionados en forma probable o definida con el tratamiento fue de 5.8% con Emsam (3/17 casos) vs 3.3% con Selsyn (1/30).

Reacciones Adversas asociadas a la discontinuación del tratamiento.

Entre 817 pacientes depresivos a los que se les aplicó selegilina transdermal en dosis de 3 mg/24 horas (151 pacientes), y 6 mg/24 horas (550 pacientes) o 6 mg/24 horas, 9 mg/24 horas y 12 mg/24 horas (116 pacientes) en ensayos controlados con placebo de hasta 8 semanas, el 7,1% de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a alguna reacción adversa en comparación al 3,6% de los 668 pacientes que recibieron el placebo. La única reacción adversa asociada con la discontinuación del tratamiento, en al menos el 1% de los pacientes tratados con selegilina transdermal y con una incidencia de por lo menos el doble que con el placebo, fue una reacción en la zona donde se colocó el parche (2% vs. 0% placebo).

Reacciones locales.

La mayoría de estas reacciones locales son leves a moderadas, e incluyen eritemas que se resuelven comúnmente en forma espontánea y que en raras ocasiones requieren el empleo de preparaciones dermatológicas con corticoides.

En un estudio de bioequivalencia realizado en voluntarios sanos en el cual se comparó Selsyn con Emsam, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos con relación a reacciones



dermatológicas. En sujetos que recibieron Selsyn se registraron: piel (1/38 casos: 2.6%); y alteración en la pigmentación /1/38 casos: 2.6%). En sujetos que recibieron Emsam se registraron: acné, alteración de pigmentación, prurito, rash y urticaria (en todos los casos 1/37: 2.7%).

Disfunción Sexual en Hombres y Mujeres con Inhibidores de la MAO.

A pesar de que los cambios en el deseo, rendimiento y satisfacción sexual generalmente se dan como manifestaciones de algún trastorno psiquiátrico, también pueden ser el resultado de tratamientos farmacológicos.

La Tabla 2 muestra la incidencia de efectos secundarios a nivel sexual en pacientes con TDM en comparación con placebo.

Tabla 2. Incidencia de Eventos adversos a nivel Sexual en Pacientes Tratados con selegilina transdermal en Ensayos Controlados con Placebo

Reacción Adversa	Selegilina transdermal	Placebo
Solo varones	(N=304)	(N=256)
Eyaculación Anormal	1,0%	0%
Descenso de la Líbido	0,7%	0%
Impotencia	0,7%	0,4%
Anorgasmia	0,2%	0%
Solo mujeres	(N=513)	(N=412)
Descenso de la Líbido	0%	0,2%

No existen estudios específicos para evaluar la disfunción sexual en pacientes tratados con selegilina transdermal.

Cambios en los Signos Vitales.

Según un conjunto de datos a corto plazo en ensayos de TDM controlados con placebo, el 3,0% de los pacientes tratados con selegilina transdermal y el 1,5% de los pacientes tratados con placebo experimentaron baja presión sistólica: igual o menor a 90 mmHg con una desviación del valor de referencia de por lo menos 20 mmHg. En un estudio en el que se utilizó una



dosis promedio de selegilina transdermal más alta, el 6,2% de los pacientes bajo tratamiento con SELSYN y el 0% de los pacientes tratados con placebo tuvieron una presión sistólica baja, según estos criterios.

En el conjunto de los ensayos de TDM a corto plazo, el 9,8% de los pacientes tratados con selegilina transdermal y el 6,7% de ellos tratados con placebo notaron un cambio ortostático importante al que se define como un aumento de por lo menos 10 mmHg en la presión arterial promedio con cambios de postura.

Modificaciones del Peso.

En ensayos controlados con placebo (6-8 semanas), la incidencia de pacientes que aumentaron $\geq 5\%$ de su peso o bajaron de peso quedan reflejados en Tabla 3.

Tabla 3. Incidencia de Aumento y Descenso de Peso en Ensayos Controlados con Placebo con selegilina transdermal.

Cambio en el Peso	Selegilina transdermal	Placebo
	(N=757)	(N=614)
Aumento de peso $\geq 5\%$	2,1%	2,4%
Descenso de peso $\geq 5\%$	5,0%	2,8%

En estos ensayos, el cambio promedio en el peso entre pacientes tratados con selegilina transdermal fue de 544 g en comparación a 136 g en pacientes tratados con placebo.

Alteraciones de Laboratorio.

La comparación de grupos tratados con selegilina transdermal y placebo respecto a variaciones promedio de valores de referencia en algunas variables bioquímicas, hematológicas y urinarias no aportaron cambios clínicos importantes en los parámetros bajo estudio..

Alteraciones del ECG.

No se hallaron cambios significativos en el ECG, en pacientes sometidos a ensayos controlados.



Otros Eventos Adversos.

Durante el periodo de investigación clínica con selegilina transdermal se observaron los siguientes eventos adversos.

Se clasifican tales eventos en orden descendente en cuanto a su frecuencia, a saber: eventos adversos frecuentes son los que tuvieron lugar en una o más ocasiones en por lo menos 1 de cada 100 pacientes; eventos adversos esporádicos son los que tuvieron lugar en menos de 1 de cada 100 pacientes pero mínimamente en 1 de cada 1000 pacientes; casos aislados son las que se dieron en menos de 1 de cada 1000 pacientes.

Generales: Frecuentes: Dolores de pecho, dolores de cuello. Esporádicos: infección bacteriana, fiebre, quistes, micosis, escalofríos, infección viral, intento de suicidio, tortícolis, dolores pélvicos, reacciones fotosensitivas, edema facial, dolores en el flanco, hernias, lesiones causadas intencionalmente, edema general, sobredosis. Casos Aislados: Sudoración excesiva, halitosis, calores súbitos, infecciones parasitarias, malestar, monilliasis.

Sistema cardiovascular: Frecuentes: Hipertensión arterial; Esporádicos: Vasodilatación, taquicardia, migraña, síncope, fibrilación auricular, trastorno vascular periférico; Casos Aislados: Infarto de miocardio.

Sistema Digestivo: Frecuentes: Constipación, flatulencia, anorexia, gastroenteritis, vómitos; Esporádicos: Mayor apetito, sed, abscesos periodontales, eructos, gastritis, colitis, disfagia, edema de lengua, glositis, salivación, alteración de tests de función hepática, melena, trastornos linguales, caries. Casos Aislados: neoplasia gastrointestinal, hemorragia rectal.

Sistema Hemático y Linfático: Frecuentes: Equimosis; Esporádicos: Linfadenopatía; Casos Aislados: leucocitosis, leucopenia, petequia.

Sistema Metabólico y Nutricional: Frecuentes: edema periférico; Esporádicos: hiperglucemia, aumento de SGPT, edema, hipercolesteremia, aumento de SGOT, deshidratación, intolerancia al alcohol, hiponatremia, aumento de LDH, Casos Aislados: Aumento de fosfatasa alcalina, de bilirrubinemia, reacción hipoglucémica

2657



Sistema musculoesquelético: Frecuentes: Mialgia, fractura patológica; Esporádicos: Artralgia, espasmos generales, artritis, miastenia, artrosis, tenosinovitis; Casos Aislados: osteoporosis.

Sistema Nervioso: Frecuentes: Agitación, parestesia, trastornos del pensamiento, amnesia; Esporádicos: Calambres en las piernas, temblores, vértigo, hipertonia, tics, labilidad emocional, confusión, reacción maniaca, despersonalización, hiperkinesia, hostilidad, mioclonía, parestesia, hiperestesia, aumento de la libido, euforia, neurosis, paranoia; Casos Aislados: Ataxia.

Sistema Respiratorio: Frecuentes: Aumento en la tos, bronquitis; Esporádicos: Disnea, asma, neumonía, laringismo; Casos Aislados: Epistaxis, laringitis, bostezos.

Piel y anexos.

Frecuentes: Prurito, sudoración, acné; Esporádicos: Sequedad de piel, erupción maculopapular, dermatitis, urticaria, herpes simplex, alopecia, erupción vesicular, infección por herpes zoster, hipertrofia de la piel, dermatitis micótica, tumores benignos; Casos Aislados: Eccema.

Sentidos Especiales: Frecuentes: Alteración del gusto, tinnitus; Esporádicos: Ojos secos, conjuntivitis, dolor de oído, molestia ocular, otitis media, parosmia; Casos Aislados: Midriasis, otitis externa, problemas de vista.

Sistema Urogenital: Frecuentes: Infección urinaria, dismenorrea, metrorragia; Esporádicos: Infección urinaria (varones), vaginitis, cistitis (mujeres), hematuria (mujeres), embarazo no buscado, disuria (mujeres), incontinencia urinaria (ambos sexos), moniliasis vaginal, menorragia, problemas para orinar (varones), neoplasia de mama (mujeres), cálculos en vesícula (mujeres), hemorragia vaginal, amenorrea, mastalgia y poliuria (mujeres).

SOBREDOSIFICACION

No existen antídotos específicos para SELSYN. Si ocurren síntomas de sobredosis, quítese inmediatamente el parche y solicite asistencia médica.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470



2657

SELSYN es considerado un IMAO irreversible a dosis terapéuticas y en casos de sobredosis es probable que provoque una inhibición excesiva de la MAO-A, resultando en síntomas que se parecen a una sobredosis con otros antidepresivos IMAO no selectivos suministrados por vía oral [ejemplo: tranilcipromina, fenelzina o isocarboxazida).

Puede ocurrir que no aparezcan de inmediato los síntomas típicos asociados a la sobredosis por antidepresivos IMAO no selectivos. Los efectos picos pueden demorarse entre 24 y 48 horas. Ya que hubo casos de muerte por sobredosis por IMAO, se requiere internar y dejar en observación al paciente durante este periodo crítico.

La sobredosis con IMAO se asocian típicamente con el SNC y con toxicidad cardiovascular. Los síntomas de una sobredosis pueden incluir todos o algunos de los que siguen: cansancio, mareos, síncope, irritabilidad, hiperactividad, agitación, migrañas, alucinaciones, trismus, opistótonos, convulsiones, coma, taquicardia, arritmia, hipertensión arterial, diaforesis, descenso de la temperatura corporal y piel pegajosa. El tipo y la intensidad de los síntomas dependen del grado de la sobredosis,

El tratamiento debe incluir medidas de apoyo con intervención farmacológica, según sea necesario. Los síntomas pueden prolongarse aún luego de que la droga se haya eliminado debido a los efectos irreversibles de inhibición de la MAO. En caso de sobredosis y con el fin de evitar una elevación de la presión arterial ("reacción al queso"), los alimentos con tiramina se deben restringir de la dieta durante varias semanas luego de la recuperación del paciente, hasta lograr que la isoenzima MAO-A periférica se regenere

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños " Dr. Ricardo Gutiérrez".

Tel.: (011) 4962-6666.

Hospital " Dr. A. Posadas"

Tel.: (011) 4654-6648 / 4658- 7777

Cátedra de Toxicología de la Facultad de Medicina U.B.A


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

Tel.: (011) 4962-3822 / 4263

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata.

Tel.: (0221) 451-5555.

2657



CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 ° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

SELSYN está incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la ANMAT.

PRESENTACION

SELSYN 6 mg/24h, 9 mg/24h y 12 mg/24h se expende en envases conteniendo 15, 30 y 60 sistemas de administración transdermal.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sanchez 2045 (C1416BQG). Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Julio Salvadori – Farmacéutico.

Elaborado por Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

E.M.A.M.S. Certificado N°:

Fecha de última revisión:


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. B. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470

265



INFORMACION PARA EL PACIENTE

SELSYN 6 mg/24h, 9 mg/24h, 12 mg/24h

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

ESTE PRODUCTO REQUIERE RESTRICCIONES EN LA DIETA

Lea esta guía con cuidado antes de empezar a usar SELSYN (Selegilina Parche) y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información en la misma.

Esta información no reemplaza en absoluto la consulta con su médico y el asesoramiento de éste acerca de su situación médica y su tratamiento.

Si usted tiene alguna pregunta o duda acerca de **SELSYN** puede hacer la consulta con su médico o farmacéutico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es SELSYN y para qué se utiliza?
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SELSYN?
3. Cómo usar SELSYN?
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de SELSYN.
6. Contenido del envase e información adicional.

1. Que es SELSYN y para que se utiliza?

SELSYN (Selegilina Parche) es un antidepresivo. Los antidepresivos son medicamentos usados para tratar la depresión psíquica y otras enfermedades.

Selegilina, el principio activo del Parche, es un Inhibidor de la Mono-Amino-Oxidasa, una enzima presente a nivel cerebral. Pertenece a una clase de medicamentos llamados IMAO.

SELSYN está diseñado para liberar Selegilina en forma sostenida durante un lapso de 24 h, en las siguientes potencias (dosis):

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470



Potencia (dosis) (mg/24h)	Tamaño (cm ²)	Contenido de Selegilina (mg)
6	17	15,3
9	25,5	23,0
12	34	30,6

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar SELSYN?

Es importante discutir con su médico todos los riesgos del tratamiento de la depresión, así como los riesgos de no tratarla.

Los pacientes y sus familiares o cuidadores deben conversar con su médico acerca de todas las opciones de tratamiento.

No comience el tratamiento sin antes informar a su médico acerca de todas sus afecciones, incluyendo si Usted o el familiar a su cargo que va a recibir **SELSYN**:

- Tiene alergias, en especial si tiene antecedentes de alergia a cintas adhesivas o a medicamentos, en especial la selegilina.
- Tiene problemas cardíacos.
- Tiene o ha tenido episodios maníacos (una condición mental que provoca estados de ánimo "alto")
- Tiene o ha tenido crisis convulsivas (convulsiones o "ataques epilépticos")
- Tiene tendencia a marearse o desmayarse
- Está embarazada o planea quedar embarazada. La información actual es insuficiente para saber si **SELSYN** puede dañar su bebé.
- Está en período de lactancia. La información actual es insuficiente para saber si Selegilina pasa a la leche materna si esto puede dañar su bebé.

Los medicamentos antidepresivos pueden aumentar los pensamientos o acciones suicidas en algunos niños, adolescentes y adultos jóvenes en los primeros meses de tratamiento.

Se debe tener en cuenta que la depresión y otras enfermedades mentales graves son las causas más importantes de suicidio y pensamientos suicidas. Algunas personas pueden tener un riesgo particularmente alto de tendencias suicidas. Esto incluye a las personas que tienen antecedentes de enfermedad bipolar, también llamada enfermedad maníaco-depresiva (o que tienen antecedentes familiares de la misma) o de pensamientos o acciones suicidas.

265



Preste mucha atención a cualquier cambio de conducta, especialmente a los cambios repentinos en el estado de ánimo, comportamiento, pensamientos o sentimientos. Esto es muy importante cuando se inicia un tratamiento antidepresivo o cuando la dosis es modificada.

Mantenga todas las visitas de seguimiento con el profesional de la salud según lo programado.

Llame a un médico de inmediato si Usted o un familiar medicado con **SELSYN** tiene alguno de los siguientes síntomas, especialmente si son nuevos, o han empeorado:

- Ideas suicidas o pensamiento de muerte.
- Intento de suicidio.
- Empeoramiento de la depresión.
- Ansiedad o irritabilidad de reciente comienzo o que empeora.
- Sensación de estar muy agitado o inquieto.
- Ataques de pánico.
- Problemas para dormir (insomnio).
- Agresividad, estar enojado o violento.
- Actuar por impulsos peligrosos.
- Aumento extremo en la actividad o al hablar (manía).
- Otros cambios inusuales en el comportamiento o estado de ánimo.

Nunca deje un medicamento antidepresivo sin consultar antes a un médico. La suspensión de un medicamento antidepresivo repentinamente puede ser muy peligrosa.

Los medicamentos antidepresivos pueden interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que Usted o su familiar reciben, incluyendo productos de venta libre, suplementos dietarios o productos herbarios.

No comience un tratamiento con cualquier otro medicamento sin primero consultar con su médico.

SELSYN puede ocasionar reacciones potencialmente graves, incluso fatales, si se utiliza con algunos medicamentos.

No tome los siguientes medicamentos mientras usa SELSYN y durante 2 semanas después de dejar de usarlo:

- Otros antidepresivos, incluyendo otros medicamentos IMAO.
- Otros medicamentos que contiene selegilina (como Eldepryl®).
- Hierba de San Juan (un suplemento a base de hierbas).


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.470



- Meperidina, tramadol, metadona o propoxifeno (opiáceos para tratar el dolor).
- Carbamazepina u oxcarbazepina (productos para el tratamiento de las convulsiones).
- Preparaciones para la tos que contienen dextrometorfano.
- Ciclobenzaprina (un medicamento utilizado como relajante muscular).
- Medicamentos descongestivos presentes en muchos productos para el tratamiento de los síntomas del resfrío, tales como pseudoefedrina, fenilefrina, fenilpropanolamina.
- Pastillas para adelgazar o productos para perder peso a base de hierbas.
- Suplementos herbarios o dietéticos que contiene tiramina.
- Anfetaminas y otros estimulantes o "psicoestimulantes".
- Bupiriona (un medicamento para la ansiedad).

Algunos de estos medicamentos tendrán que ser suspendidos durante al menos una semana antes de empezar el tratamiento con **SELSYN** (consulte a su médico).

Los antidepresivos IMAO, como la Selegilina, pueden ocasionar un incremento súbito e importante de la presión arterial ("crisis hipertensiva") si concomitantemente se ingieren algunos alimentos o bebidas ricos en tiramina.

No es necesario realizar ningún cambio en la dieta si Ud. o un familiar suyo está medicado con **SELSYN 6 mg/24h**.

En cambio, si se trata de SELSYN 9 mg/24h o 12 mg/24h parches, Ud. debe evitar ingerir los siguientes alimentos y bebidas mientras recibe la medicación y por un plazo de 2 semanas después de la discontinuación del tratamiento:

Carne, salchichas o salames, incluyendo mortadelas, secados al aire, envejecidos o fermentados.

Arenque en escabeche

Chauchas, vainas de habas. Quesos estacionados (los quesos procesados, muzzarela, ricotta, queso cottage, y yogures contienen poca cantidad de tiramina y pueden consumirse).

Las cervezas de barril y otras cervezas que no han sido pasteurizadas

Extracto de levadura concentrada, chucrut, la mayoría de los productos de soja (incluida la salsa de soja y tofu)

Suplementos dietarios o productos de venta libre que contienen tiramina. Cualquier tipo de carne, incluyendo hígado animal, aves y pescados, que esté mal almacenada, que haya perdido la cadena de frío o que esté en mal estado puede contener una cantidad de tiramina en cantidades peligrosas. Los alimentos en estas condiciones usualmente tienen un cambio de color u olor.

2657



Consulte a su médico acerca de los cambios dietéticos que Ud. debe realizar mientras está medicado con **SELSYN**.

Se aconseja no conducir o manejar maquinarias peligrosas hasta que sepa si **SELSYN** afecta su atención o coordinación.

No se recomienda el consumo de bebidas alcohólicas durante el uso de **SELSYN**.

3. Cómo usar **SELSYN**?

SELSYN no se ha estudiado para el tratamiento de la depresión en personas menores de 18 años de edad.

Lea atentamente estas instrucciones antes de aplicar **SELSYN**. Pregunte a su doctor o farmacéutico cualquier duda que tenga o lo que no entienda.

SELSYN le fue recetado a Ud. teniendo en cuenta su cuadro clínico. Utilice **SELSYN** según lo prescripto por su médico. No recomiende **SELSYN** a ninguna otra persona, por más que tenga síntomas que Ud. considera parecidos o iguales a los suyos.

Su médico le recetará una dosis de **SELSYN** de acuerdo a su situación clínica, y puede modificar la dosis si es necesario, de acuerdo a su evolución.

Utilice sólo un parche a la vez, y recámbielo todos los días (cada 24 horas).

Elija el momento del día que para Ud. resulta más conveniente para el recambio del parche, tratando de cambiarlo a la misma hora todos los días.

Retire el parche usado antes de aplicar uno nuevo.

Aplicar el parche sobre piel seca, limpia y sana, evitando zonas con pelos, o áreas irritadas, lastimadas, con cicatrices o callosas.

No deben aplicarse cremas, pomadas, talcos ni ningún tipo de medicamento en las zonas en las cuales vaya a aplicarse el parche.

Una vez seleccionado el sitio para la aplicación es conveniente lavar el área con agua tibia y jabón, enjuagando posteriormente bien hasta eliminar todo el jabón y secando luego la zona con una toalla limpia y seca.


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

Los siguientes sitios de aplicación son recomendados: a) la parte superior del tórax ("pecho"); b) la espalda (por debajo del cuello y encima de la cintura), c) la parte superior del muslo; d) la superficie exterior de la parte superior del brazo .

Rote el sitio de aplicación: elija un sitio nuevo cada vez que cambie su parche. No use el mismo sitio por lo menos durante dos días seguidos.

No coloque el parche en zonas donde pueda ser apretado por la ropa, a fines de evitar que el parche se caiga.

Extraiga el parche de la bolsa sellada (sobre) justo antes de aplicarlo. No guarde ni almacene el parche fuera del recipiente que lo contiene. No corte el parche, salvo indicación médica precisa.

Retire la mitad de la hoja protectora y tirela a la basura. Trate de no tocar la cara expuesta del parche (parte adhesiva), porque podría facilitar un posterior despegue al alterar las propiedades adhesivas.

Retire la segunda mitad del recubrimiento protector y desplace el lado pegajoso restante sobre la piel. Asegúrese de que el parche quede plano contra la piel (no debe haber ondulaciones o pliegues).

Una vez adherido a la piel, presione firmemente el parche con los dedos o la palma de la mano. Asegúrese que los bordes están pegados sobre la piel.

Después de haber aplicado el parche, lávese bien las manos con agua y jabón para eliminar cualquier resto de la medicina que hubiese podido quedar adherida a la piel. No se toque los ojos hasta después de que haya lavado sus manos .

Después de 24 horas, retire el parche lentamente y con cuidado para evitar dañar la piel. Trate de no tocar el lado adhesivo. Tan pronto como se haya retirado el parche, dóblelo de manera que el lado adhesivo se pegue a sí mismo.

Deseche el parche así doblado para evitar que otras personas, en especial los niños, y las mascotas puedan alcanzarlo. El parche descartado todavía contiene una medicina que podría pasar a través de la piel de un niño o una mascota.

Lave suavemente la zona de aplicación ya usada con agua tibia y un jabón suave para eliminar cualquier resto pegajoso (adhesivo del parche) que pueda



quedar en su piel después de retirar el parche. Una pequeña cantidad de aceite para bebé puede facilitar la remoción de restos de adhesivo.

Se desaconseja el uso de alcohol u otros disolventes líquidos, como quitaesmaltes de uñas, ya que puede causar irritación de la piel. Lávese las manos con agua y jabón del procedimiento de despegue del parche.

Si el parche se afloja o tiene un despegue presiónelo para intentar volver a adherirlo. Si **SELSYN** se desprende, aplique un parche nuevo en un nuevo sitio y siga luego con los recambios diarios.

Usted podrá notar una mejora en los síntomas después de varias semanas de tratamiento con **SELSYN**. No suspenda el tratamiento o cambie la medicación sin consultar antes con su médico.

Evite exponer el sitio de aplicación de **SELSYN** a fuentes externas de calor directo, tales como almohadillas térmicas o mantas eléctricas, lámparas de calor, saunas, jacuzzis, camas de agua caliente, y a la luz solar directa y prolongada.

Dígale a su médico si usted planea tener una cirugía. También, dígame a su cirujano que está bajo tratamiento con **SELSYN**. El producto debe ser suspendido 10 días antes de una cirugía programada.

Si olvida cambiar el parche después de 24 horas, quite el parche viejo, ponga un parche nuevo en un área diferente y siga su cronograma original.

Si olvidó la aplicación de SELSYN:

No debe aplicarse una dosis doble (dos parches a la vez) para compensar la olvidada.

Si Ud. se ha aplicado una dosis superior a la indicada o piensa que tuvo una sobredosis, o encuentra a un niño que por accidente tiene el parche adherido a su piel, contacte a su inmediatamente médico o consulte a un Centro de Toxicología, indicando el medicamento y las circunstancias del hecho. Los siguientes, son Centros que tienen Guardias de atención al público y a los cuales Ud. puede llamar o dirigirse:

Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"
(011) 4962.6666 / 2247

Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"
(011) 4300.2115 / (011) 4362.6063

Hospital Nacional "Profesor Alejandro Posadas"



(011) 4654.6648 / (011) 4658.7777
Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"
(0221) 451.5555

4. Posibles efectos adversos.

SELSYN puede causar un aumento repentino en la presión arterial ("crisis hipertensiva") si usted come ciertos alimentos y bebidas durante el tratamiento (véase más arriba). Una crisis hipertensiva puede provocar un accidente cerebrovascular o aún la muerte. Los síntomas de una crisis de hipertensión incluyen la aparición repentina de dolor de cabeza intenso, náuseas, vómitos, rigidez en el cuello, latidos rápidos del corazón, palpitaciones, dolor o sensación de opresión en el pecho, sudoración abundante y confusión. Si de repente tiene estos síntomas, busque atención médica inmediata.

Otros eventos adversos que pueden ocurrir durante el tratamiento son:

Empeoramiento de la depresión, ideas de suicidio, cambios inusuales en el comportamiento, una alteración del estado de ánimo llamada manía o hipomanía, descenso de la presión arterial, mareos o desvanecimiento, dolor de cabeza, dificultad para dormir, diarrea, sequedad de la boca.

Pueden ocurrir también reacciones locales en el lugar de colocación del parche (ej. enrojecimiento, sensación de ardor o picazón). El enrojecimiento de la piel debería desaparecer varias horas después de retirar el parche. Si el enrojecimiento o la picazón continúan, informe a su médico.

Estos no son todos los efectos secundarios de **SELSYN**. Para obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

5 Conservación de SELSYN.

Almacenar por debajo de los 25 °, evitando la exposición a la luz directa.

SELSYN debe permanecer guardado en su bolsa sellada (sobre) hasta su uso.

6. Contenido del envase e información adicional.

SELSYN es un Sistema de Administración Transdermal cuyo principio o ingrediente activo es la selegilina. Esta droga está dispersa o "mezclada" en la matriz adhesiva (adhesivo).


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACEUTICO M.N. 12.470

2657



Los ingredientes inactivos que conforman el parche son: polímero acrílico y escualeno.

Fecha de vencimiento: La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica en el envase.

NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.

PRESENTACIONES: Cada envase contiene 15, 30 ó 60 sobres con un parche adentro.

MANTENGA SELSYN, AL IGUAL QUE CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO, FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS Y ANIMALES DOMÉSTICOS.

SELSYN está incluido dentro de un Plan de Gestión de Riesgo aprobado por la ANMAT.

Ante cualquier inconveniente con el producto Ud. puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT o bien llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

AMARIN TECHNOLOGIES S.A.

Sánchez 2045

C1416BQG Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Julio Salvadori

Elaborado por Laboratorios Beta S.A. Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado N°

Fecha de última revisión:


AMARIN TECHNOLOGIES S.A.
JULIO C. R. SALVADORI
DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO M.N. 12.476



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-020142-12-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **2657**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por AMARIN TECHNOLOGIES S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SELSYN

Nombre/s genérico/s: SELEGILINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: RUTA 5 Nº 3753 PQUE.INDUSTRIAL, LA RIOJA, PROVINCIA DE LA RIOJA (LABORATORIOS BETA S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Nombre Comercial: SELSYN 6 mg/24 hs.

Clasificación ATC: N04BD01.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES. SE COMPROBO LA EFICACIA CLÍNICA DE SELEGILINA TRANSDERMAL PARA ESTE TIPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS. SEGÚN ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE 6 Y 8 SEMANAS EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR SEGÚN DSM-IV.

Concentración/es: 15.3 mg/PARCHE DE SELEGILINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SELEGILINA 15.3 mg/PARCHE.

Excipientes: POLIMERO ACRILICO 115.9 mg / PARCHE, ESCUALENO 7.9 mg/PARCHE.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Vía/s de administración: TRANSDERMAL.

Envase/s Primario/s: SOBRE DE POLIESTER-ALUMINIO-POLIACRILONITRILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

PERÍODO DE VIDA ÚTIL: 36 meses

Forma de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Nombre Comercial: SELSYN 9 mg/24 hs.

Clasificación ATC: N04BD01.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES. SE COMPROBO LA EFICACIA CLÍNICA DE SELEGILINA TRANSDERMAL PARA ESTE TIPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS. SEGÚN ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE 6 Y 8 SEMANAS EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR SEGÚN DSM-IV.

CONCENTRACIÓN/ES: 23 mg/PARCHE DE SELEGILINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SELEGILINA 23 mg/PARCHE.

Excipientes: POLIMERO ACRILICO 173.8 mg/PARCHE, ESCUALENO 11.9 mg/PARCHE.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: TRANSDERMAL.

Envase/s Primario/s: SOBRE DE POLIESTER-ALUMINIO-POLIACRILONITRILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

Período de vida Útil: 36 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Forma farmacéutica: SISTEMA DE LIBERACION TRANSDERMICO.

Nombre Comercial: SELSYN 12 mg/24 hs.

Clasificación ATC: N04BD01.

Indicación/es autorizada/s: ESTÁ INDICADO PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEPRESIVOS MAYORES. SE COMPROBO LA EFICACIA CLÍNICA DE SELEGILINA TRANSDERMAL PARA ESTE TIPO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES ADULTOS. SEGÚN ENSAYOS CONTROLADOS CON PLACEBO DE 6 Y 8 SEMANAS EN PACIENTES AMBULATORIOS CON DIAGNÓSTICOS DE TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR SEGÚN DSM-IV.

Concentración/es: 30.6 mg/PARCHE de SELEGILINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SELEGILINA 30.6 mg/PARCHE.

Excipientes: POLIMERO ACRILICO 231.7 mg/PARCHE, ESCUALENO 15.9 mg/PARCHE.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: TRANSDERMAL.

Envase/s Primario/s: SOBRE DE POLIESTER-ALUMINIO-POLIACRILONITRILO

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 15, 30, 60 PARCHES

Período de vida Útil: 36 MESES

Forma de conservación: CONSERVAR POR DEBAJO DE 25°C.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a AMARIN TECHNOLOGIES S.A. el Certificado N°
57665, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
de 09 ABR 2015 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2657


Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.