

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ELDEPRYL 5 mg tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Selegilīna hidrohlorīds (*Selegilini hydrochloridum*) 5 mg
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Tabletes.

Baltas vai gandrīz baltas apaļas izliektas neapvalkotas tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē.
Iekšķīgai lietošanai.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Selegilīns ir indicēts Parkinsona slimības vai simptomātiska parkinsonisma ārstēšanā. To var lietot monoterapijā, lai aizkavētu levodopas lietošanas nepieciešamību (ar vai bez dekarboksilāzes inhibitora), vai arī kā papildterapiju levodopas lietošanas laikā (ar vai bez dekarboksilāzes inhibitora).

4.2 Devas un lietošanas veids

5-10 mg dienā monoterapijā vai kopā ar levodopu vai levodopu / perifērisko dekarboksilāzes inhibitoru. Selegilīnu var lietot vienreiz dienā no rīta vai arī sadalīt divās devās pa 5 mg un lietot no rīta un pusdienlaikā. Ja selegilīnu pievieno levodopai, iespējams samazināt levodopas devu vidēji par 10-30 %. Levodopas devas samazināšana jāveic pakāpeniski pa soļiem, attiecīgi 10% ik pēc 3-4 dienām.

Gados vecāki pacienti un bērni

Nav īpašas informācijas par devām gados vecākiem pacientiem un bērniem, jo pirmie Parkinsona slimības simptomi parādās vecumā no 50-70 gadiem.

Īpašas pacientu populācijas

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem

Nav zināmu datu par devas pielāgošanu pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem.

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Nav zināmu datu par devas pielāgošanu pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem.

4.3 Kontrindikācijas

Eldepryl ir kontrindicēts pacientiem ar paaugstinātu jutību (tai skaitā, stiprs reibonis vai hipotensija) pret selegilīnu vai jebkuru no palīgvielām (skatīt sadaļu 6.).

Eldepryl ir kontrindicēts pacientiem, kuri lieto serotonīna agonistus (piemēram, sumatriptānu, naratriptānu, zolmitriptānu un rizatriptānu).

Selegilīns ir kontraindicēts vienlaicīgi ar petidīnu un citiem opioīdiem.

Selegilīnu nedrīkst lietot pacienti, kuri tiek ārstēti ar simpatomimētiskiem līdzekļiem un antidepresantiem, ieskaitot monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitorus (linezolidu), selektīvos serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitorus, serotonīna noradrenālīna atpakaļsaistīšanās inhibitorus (piemēram, citaloprāms, escitaloprāms, fluoksetīns, fluvoksamīns, paroksetīns, sertralīns un venlafaksīns), tricikliskos antidepresantus (skatīt sadaļu 4.5 „Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi“).

Selegilīnu nedrīkst lietot pacienti ar aktīvu divpadsmitpirkstu zarnas vai kuņģa čūlu.

Selegilīnu nedrīkst lietot pacienti ar citiem ekstrapiramidāliem traucējumiem, kas nav saistīti ar dopamīna deficītu.

Lietojot selegilīnu kombinācijā ar levodopu, jāņem vērā arī levedopas kontrindikācijas (piemēram, smaga sirds un asinsvadu slimība, arteriāla hipertensija, hipertireoze, feohromocitoma, šaura leņķa glaukoma, prostatas adenoma ar atlikuma urīnu, tahikardija, aritmija, smaga stenokardija, psihozes, progresējoša demence un tireotoksikoze).

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Selegilīns uzmanīgi jāparaksta pacientiem ar labilu hipertensiju, aritmijām, smagu stenokardiju, psihozēm vai peptisku čūlu anamnēzē, jo šie stāvokļi ārstēšanas laikā var saasināties.

Lai gan nav novērota nopietna aknu toksicitāte, pacientiem ar aknu traucējumiem anamnēzē jāievēro piesardzība. Ilgstošas selegilīna terapijas laikā ar parastajām tabletēm aprakstītas pārejošas vai nepārejošas patoloģijas ar palielinātas aknu enzīmu koncentrācijas plazmā tendenci.

Selegilīns uzmanīgi jālieto smagu aknu un nieru traucējumu gadījumos.

Precīza deva, pie kuras selegilīns kļūst par neselektīvu visu MAO inhibitoru, nav noteikta, bet lietojot devas, kas pārsniedz 10 mg / dienā, pastāv teorētisks hipertensijas risks pēc tiramīnu bagātas pārtikas uzņemšanas.

Lietojot selegilīnu kopā ar moklobemīdu, MAO-A inhibitoru, nav ziņots par panesamības problēmām. Tomēr, ja šie medikamenti tiek lietoti kopā, tiramīna jutības faktors var paaugstināties līdz 8-9 (lietojot tikai selegilīnu, tas ir 1, lietojot tikai moklobemīdu, tas ir 2-3).

Ja selegilīnu lieto lielākās devās nekā ieteiktā deva (10 mg), selegilīns var zaudēt savu MAO-B selektivitāti, un tāpēc pieaug hipertensijas risks.

Vienlaicīga ārstēšana ar zālēm, kas nomāc MAO-A (vai neselektīviem MAO inhibitoriem), var izraisīt hipotensijas reakcijas. Hipotensija, dažkārt pēkšņa, ir ziņota saistībā ar parasto selegilīnu.

Lietojot selegilīnu kombinācijā ar levodopu, jāņem vērā levedopas kontrindikācijas. Tā kā selegilīns potencē levedopas iedarbību, levedopas blakusparādības var būt izteiktākas, īpaši, ja pacienti saņem levedopu lielās devās. Šie pacienti ir jāuzrauga. Selegilīna pievienošana maksimāli panesamai levedopas terapijai var izraisīt patvaļīgas kustības vai uzbudinājumu. Šīs nevēlamās blakusparādības izzūd pēc levedopas devas samazināšanas. Kombinācijā ar selegilīnu levedopas devu vajadzētu samazināt par apmēram 10-30 % (skatīt apakšpunktu 4.2 “Devas un lietošanas veids”). Sasniedzot optimālo levedopas devu, negatīvās sekas no kombinācijas ir mazāk novērotas, nekā lietojot levedopu atsevišķi.

Dažos pētījumos secināts, ka mirstības risks ir paaugstināts tiem pacientiem, kuri selegilīnu lietoja kopā ar levodopu, salīdzinot ar tiem, kuri saņēma tikai levodopu. Tomēr jāatzīmē, ka šajos pētījumos tika noteiktas vairākas metodoloģiskas novirzes un ka metaanalīzē un lielu kohortu pētījumos tika secināts, ka nav būtisku atšķirību mirstībā pacientiem, kuri ārstēti ar selegilīnu salīdzinājumā ar tiem, kurus ārstēja ar salīdzināmām zālēm vai selegilīna/levedopas kombināciju.

Pētījumi norāda uz palielinātas hipotensīvas atbildes riska saistību ar vienlaicīgu selegilīna un levedopas lietošanu pacientiem ar sirds un asinsvadu slimību risku.

Selegilīna pievienošana levedopai var nebūt lietderīga pacientiem, kuriem atbildes fluktuācijas nav atkarīgas no devas.

Piesardzība jāievēro, lietojot selegilīnu kombinācijā ar citām zālēm un vielām, kas iedarbojas uz centrālo nervu sistēmu. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas kopā ar alkoholu.

Jāievēro piesardzība, lietojot MAO inhibitorus vispārējas anestēzijas laikā, veicot ķirurģisku operāciju.

Pacientiem, kuri Parkinsona slimības terapijai lieto dopamīna agonistus un citus dopamīnerģiskus līdzekļus, tādus kā selegilīnu, ziņots par impulsu kontroles traucējumiem, piemēram, patoloģisku tieksmi uz azartspēlēm, pastiprinātu dzimumtieksmi, hiperseksualitāti, pastiprinātu tieksmi uz ēšanu un iepirkšanos, un dažāda veida kompulsīvām/atkārtojošām aktivitātēm.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Zāļu mijiedarbība

Kombinācijas, kas ir kontrindicētas

Petidīns

Mijiedarbība starp neselektīviem MAO inhibitoriem un petidīnu, tāpat kā starp selegilīnu un petidīnu, ir aprakstīta. Tā kā šīs mijiedarbības mehānisms nav pilnīgi izprasts, selektīva MAO-B inhibitora selegilīna un petidīna lietošana ir kontrindicēta. (skatīt apakšpunktu 4.3).

Simpatomimētiskie līdzekļi

Hipertensijas riska dēļ vienlaicīga selegilīna un simpatomimētisko līdzekļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

Antidepresanti

Selegilīnu nedrīkst nozīmēt kopā ar jebkādiem antidepresantiem (skatīt apakšpunktu 4.3).

Selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI) un serotonīna-noradrenālīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI)

Apjukuma, hipomānijas, halucināciju un mānijas epizožu, uzbudinājuma, mioklonusa, hiperrefleksijas, koordinācijas traucējumu, drebuļu, trīces, krampju, ataksijas, svīšanas, caurejas, drudža, hipertensijas, kas var būt daļa no serotonīna sindroma riska dēļ, vienlaicīga selegilīna un SSAI vai SNAI lietošana ir kontrindicēta. (Skatīt apakšpunktu 4.3.) Ja selegilīns tiek lietots ieteicamā devā, tas selektīvi kavē MAO-B. Kombinētai SSAI, fluoksetīna un Eldepryl lietošanai jānotiek klīniskā uzraudzībā. Eldepryl lietošana virs ieteicamās devas var izraisīt neselektivitāti un smagas blakusparādības.

Lietojo selegilīnu kombinācijā ar fluoksetīnu, ir novērotas nopietnas reakcijas, kas sevī ietver diaforēzi, karstuma viļņus, ataksiju, trīci, hipertermiju, hiper/hipotensiju, krampjus, sirdsklauves, reiboņus un psihi izmaiņas, piem. uzbudinājumu, apjukumu, halucinācijas, kas var progresēt līdz delīrijam un komai. Līdzīgas reakcijas novērotas pacientiem, kuri lieto selegilīnu kopā ar citiem diviem serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem: sertralīnu, paroksetīnu. Pastāv potenciāls risks mijiedarbībā ar venlafaksīnu un fluvoksamīnu. Tā kā šīs mijiedarbības mehānisms nav pilnīgi izprasts, selegilīna kombinēšana ar serotonīna atpakaļsaistes inhibitoriem ir kontrindicēta. Kaut gan citaloprāmam kopumā ir mazāka mijiedarbība nekā fluoksetīnam, arī selegilīna un citaloprāma vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta.

Ir ziņots par nāvi, kas iestājusies pēc neselektīvā MAO inhibitora terapijas uzsākšanas neilgi pēc fluoksetīna lietošanas pārtraukšanas. Starp fluoksetīna pārtraukšanu un selegilīna lietošanas uzsākšanu ir jāpaiet vismaz 5 nedēļām, jo fluoksetīnam un tā aktīvajam metabolītam ir garš eliminācijas pusperiods. Tā kā selegilīna un tā metabolītu eliminācijas pusperiods ir īss, fluoksetīna terapiju var uzsākt 14 dienas pēc selegilīna lietošanas pārtraukšanas.

Selegilīnu nedrīkst sākt lietot ātrāk par 2 nedēļām pēc sertralīna lietošanas pārtraukšanas. Starp citu serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoru lietošanas pārtraukšanu un selegilīna lietošanas uzsākšanu ir ieteicams 1 nedēļas intervāls.

Kopumā, selegilīnu nedrīkst nozīmēt pēc zālēm, ar ko selegilīns mijiedarbojas, līdz nav pagājuši 5 šo zāļu eliminācijas pusperiodi.

Vismaz 14 dienām jāpauz lietošanu, lai uzsāktu ārstēšanu ar zālēm, kas mijiedarbojas ar selegilīnu.

24 stundu intervāls ieteicams starp selegilīna lietošanas pārtraukšanu un serotonīna agonistu lietošanas uzsākšanu.

Pacients, kurš pašreiz vai iepriekšējo divu nedēļu laikā ir lietojis selegilīnu, dopamīnu drīkst lietot tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska attiecības novērtēšanas, jo šī kombinācija palielina hipertensijas reakciju risku.

Tricikliskie antidepresanti

Dažreiz ziņots par smagu centrālās nervu sistēmas toksicitāti (serotonīna sindroms), kas saistīta ar hipertensiju, hipotensiju, svīšanu pacientiem, kuriem lietota triciklisko antidepresantu un selegilīna kombinācija. Vienam pacientam, lietojot amitriptilīnu un selegilīnu, novēroja hiperpireksiju un nāvi, citam, lietojot protriptilīnu un selegilīnu, novēroja trīci, uzbudinājumu un nemieru, kam sekoja areaktivitāte un nāve 2 nedēļu laikā pēc selegilīna pievienošanas.

Citas blakusparādības pacientiem, kuri lietoja selegilīna un dažādu triciklisko antidepresantu kombināciju, ir: hiper-/hipotensija, reibonis, diaforēze, trīce, krampji un izmaiņas psihē un uzvedībā. Tādēļ vienlaicīga selegilīna un triciklisko antidepresantu lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3).

MAO inhibitori

Vienlaicīga selegilīna un neselektīvo MAO inhibitoru (ieskaitot linezolidu) lietošana var izraisīt smagu hipertensiju vai hipotensiju (skatīt apakšpunktu 4.3).

Kombinācijas, kas nav ieteicamas

Perorālie kontracepcijas līdzekļi

Jāizvairās lietot selegilīna un perorālo kontracepcijas līdzekļu kombināciju, jo šāda kombinācija var vairākkārtīgi palielināt selegilīna biopieejamību.

Vienlaicīga amantadīna un antiholīnērgisku zāļu lietošana var izraisīt pastiprinātu blakusparādību parādīšanos.

Ņemot vērā selegilīna saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām augsto līmeni, vienlaicīgi ārstējot ar zālēm, kurām ir šaurs terapeitiskais indekss, piemēram, uzpirkstītes preparāti un/vai antikoagulanti, nepieciešama piesardzība un rūpīga kontrole.

Četriem pacientiem, kas tika ārstēti ar altretamīnu un monoamīna oksidāzes inhibitoru, pēc četrām līdz septiņām dienu vienlaicīgas terapijas tika novērota simptomātiska hipotensija.

Jāizvairās no vienlaicīgas selegilīna un deguna tūska mazinošu, hipertensijas un antihipertensijas līdzekļu, psihostimulantu, centrālās darbības nomācošu zāļu (sedatīvie un miega līdzekļi) un alkohola lietošanas.

Ir potenciāla mijiedarbība ar tramadolu.

Mijiedarbība ar pārtiku vai dzērieniem

Nav ziņots, ka selegilīna (specifisks MAO-B inhibitors) terapija Parkinsona slimībai piemērotās devās vienlaikus ar tiramīnu saturošu pārtiku izraisītu hipertensīvu reakciju (t.i. nerada tā saukto "siera

efektu"). Tomēr, lietojot selegilīnu kombinācijā ar parastajiem MAO inhibitoriem vai MAO-A inhibitoriem, ieteicami diētas ierobežojumi (t.i., izvairīšanās no pārtikas ar lielu tiramīna saturu, piemēram, siera un rauga produktiem). Jāizvairās no vienlaicīgas alkohola lietošanas.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Selegilīns indicēts Parkinsona slimības ārstēšanai, kas vairumā gadījumu rodas pēc reproduktīvā vecuma.

Pieejamie drošības dati par selegilīna lietošanu grūtniecības un zīdīšanas laikā nav pietiekami, lai pamatotu selegilīna lietošanu šīm pacientu grupām.

Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēta reproduktīvā toksicitāte tikai daudzkārt lielākās devās nekā cilvēku devas.

Piesardzības nolūkā ieteicams izvairīties no selegilīna lietošanas grūtniecības laikā.

Nav zināms, vai selegilīns izdalās mātes pienā cilvēkam. Selegilīna izdalīšanās pienā dzīvniekiem nav pētīta. Fizikāli ķīmiskie dati norāda uz selegilīna izdalīšanos mātes pienā, un nevar izslēgt risku zīdaiņim.

Mātēm, kuras baro bērnus ar krūti, nevajadzētu lietot selegilīnu, jo trūkst informācijas par to, vai selegilīns nokļūst mātes pienā.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pat ja zāles lietotas pareizi, tās var ietekmēt reaģēšanas spējas tik lielā mērā, ka tas var apgrūtināt transportlīdzekļu vadīšanu un mehānismu apkalpošanu. Tādēļ pacientiem jāiesaka izvairīties vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamas blakusparādības

Zemāk minētās blakusparādības tika novērtotas selegilīna klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas uzraudzības laikā. Blakusparādības iedalītas pēc orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma. Ievēroti šādi klasifikācijas principi: ļoti bieži (>1/10), bieži (>1/100 līdz <1/10); retāk (>1/1 000 līdz <1/100), reti (>1/10 000 līdz <1/1 000), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Orgānu sistēmu klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
Infekcijas un infestācijas	Retāk	Faringīts
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Retāk	Leikocitopēnija, trombocitopēnija
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Retāk	Aptītes zudums
Psihiskie traucējumi	Bieži	Miega traucējumi, apjukums, halucinācijas, depresija
	Retāk	Murgaini sapņi, uzbudinājums, trauksme, psihozes, garastāvokļa maiņa
	Ļoti reti	Hiperseksualitāte
	Nav zināmi	Impulsu kontroles traucējumi un kompulsīvas darbības*
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Sausa mute, patoloģiskas kustības (tādas kā diskīnēzija, akinēzija, bradīkinēzija), reibonis, galvassāpes, līdzsvara traucējumi, trīce

	Retāk	Viegli pārejoši miega traucējumi
	Reti	Uzbudinājums
Acu bojājumi	Retāk	Neskaidra redze
Ausu un labirinta bojājumi	Bieži	Reibonis
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Bradikardija
	Retāk	Aritmijas, sirdsklauves, stenokardija, supraventrikulāra tahikardija
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Posturāla hipotensija, hipotensija, hipertensija
	Retāk	Ortostatiska hipotensija
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bieži	Aizlikts deguns, iekaisis kakls
	Retāk	Aizdusa
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Stomatīts
	Bieži	Slikta dūša, aizcietējums, caureja, čūlas mutes dobumā
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Retāk	Pārejoša seruma alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži	Pastiprināta svīšana
	Retāk	Matu izkrišana, ādas izsitumi
	Reti	Ādas reakcijas

Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Bieži	Locītavu sāpes, muguras sāpes, muskuļu krampji
	Retāk	Miopātija
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Retāk	Urīnēšanas traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Bieži	Nogurums
	Retāk	Sāpes krūtīs, nervozitāte, potītes pietūkums
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Bieži	Kritieni
Izmeklējumi	Retāk	Pārejoša aknu enzīmu koncentrācijas palielināšanās

* Pacientiem, kuri Parkinsona slimības terapijai lieto dopamīna agonistus un citus dopamīnerģiskus līdzekļus, tādus kā selegilīnu, ziņots par impulsu kontroles traucējumiem, piemēram, patoloģisku tieksmi uz azartspēlēm, pastiprinātu dzimumtieksmi, hiperseksualitāti, pastiprinātu tieksmi uz ēšanu un iepirkšanos, un dažāda veida kompulsīvām/atkārtotojām aktivitātēm.

Lietojot selegilīnu monoterapijā, tā panesamība ir laba. Biežāk nekā placebo lietotājiem tika novēroti: sausums mutē, pārejoša seruma alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmeņa paaugstināšanās un miega traucējumi.

Tā kā selegilīns potencē levodopas iedarbību, kombinētās terapijas laikā var sagaidīt levodopas blakusparādību, piem. nemiers, hiperkinēze, patoloģiskas kustības, diskinezija, slikta dūša, uzbudinājums, apjukums, halucinācijas, galvassāpes, posturāla hipotensija, aritmijas un reiboņi pastiprināšanos, īpaši, ja levodopa deva ir pārāk liela (levodopa parasti jālieto kopā ar perifērisko dekarboksilāzes inhibitoru). Visbiežāk sastopamā blakusparādība lietojot parastās tabletes ir diskinezija (4% pacientu). Šīs parādības parasti izzūd, ja samazina levodopas devu. Pievienojot ārstēšanai selegilīnu, levodopas devu var samazināt vidēji par 30 %. Sasniedzot optimālo levodopas devu, kombinācijas izraisītas blakusparādības ir mazāk novērotas, nekā lietojot levodopu atsevišķi.

Minētās blakusparādības nepieciešams rūpīgi novērot.

4.9 Pārdozēšana

Selegilīns tiek ātri metabolizēts, un metabolīti ātri izdalās. Iespējamās pārdozēšanas gadījumā pacients jānovēro 24 līdz 48 stundas. Pārdozēšanai nav īpaša klīniskā aina. Nav zināmi pārdozēšanas gadījumi. Tomēr pieredze par selegilīna lietošanu 600 mg dienā norāda, ka dažiem cilvēkiem tas izsauc smagu hipotensiju un psihomotoru uzbudinājumu.

Tā kā MAO-B selektīva kavēšana ar selegilīnu tiek sasniegta tikai pēc devām, kas ieteicamas Parkinsona slimības ārstēšanai (5 līdz 10 mg / dienā) un teorētiski pārdozēšana izsauc nozīmīgu MAO-A un MAO-B inhibēšanu, pārdozēšanas simptomi varētu līdzināties tiem, ko novēro neselektīvu MAO inhibitoru pārdozēšanas gadījumos - dažādi CNS un sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi. Neselektīvo MAO inhibitoru pārdozēšanas simptomi var būt: miegainība, reibonis, ģibonis, uzbudināmība, trīce, hiperaktivitāte, satraukums, stipras galvassāpes, halucinācijas, hipertensija, hipotensija, vaskulārs kolapss, ātrs un neritmisks pulss, pārmaiņus augsts un zems asinsspiediens, sāpes sirds apvidū, elpošanas nomākums, smagas muskuļu spazmas, hiperpireksija, diaforēze, koma un krampji. Selegilīnam nav specifiska antidota, un ārstēšana ir simptomātiska.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Monoamīnoksidāzes B inhibitori,
ATĶ kods: N04BD01

Selegilīns ir selektīvs MAO-B inhibitors, kas aizkavē dopamīna noārdīšanos smadzenēs. Tas arī inhibē dopamīna atpakaļsaistīšanos presinaptiskajos dopamīna receptores. Šie efekti potencē smadzeņu dopamīnergiskās funkcijas un palīdz izlīdzināt un paildzināt eksogēnā un endogēnā dopamīna efektus. Tādējādi selegilīns potencē un paildzina levodopas efektu parkinsonisma ārstēšanā.

Tā kā tas neietekmē 5-hidroksitriptamīna (serotonīna) vai noradrenālīna sadalīšanos, tas neizraisa nekādu hipertensīvo krīzi vai šo monoamīnu metabolītu izmaiņas plazmā vai urīnā. Lai gan ārstēšanas ar selegilīnu laikā uztura ierobežojumi nav nepieciešami, MAO-B inhibīcija trombocītos var izraisīt nelielu cirkulārā efekta pastiprināšanos tiramīnam, kas nav sašķelts MAO-A absorbcijas laikā kuņģa-zarnu traktā.

Urīnā izdalītā β-feniletilamīna daudzuma pieaugums 24 stundu laikā ir vienkārši saistīts selegilīna plazmas koncentrācijas-laika zemlīknes laukumu pēc jebkuras selegilīnu saturošu zāļu lietošanas. β-Feniletilamīna daudzuma pieaugums urīnā atspoguļo MAO-B inhibīcijas pakāpi.

Dubultakli pētījumi ar agrīna parkinsonisma pacientiem parādīja, ka selegilīna monoterapija ievērojami attālina levodopas lietošanas nepieciešamību, salīdzinot ar placebo. Šie pacienti arī ilgāk saglabāja darbaspējas.

Turklāt selegilīna lietošana kopā ar levodopu (ar vai bez dekarboksilāzes inhibitora) palīdz izlīdzināt devas atkarīgās fluktuācijas un devas beigu efektus.

Ja pievieno selegilīnu, iespējams samazināt levodopas devu vidēji par 30 %. Pretstatā parastajiem MAO inhibitoriem, kas inhibē gan MAO-A, gan MAO-B enzīmu, selegilīns ir specifisks MAO-B inhibitors un var tikt droši nozīmēts kopā ar levodopu.

Selegilīns neizraisa tā saukto “siera efektu” nedz monoterapijā, nedz arī kombinācijās ar citiem medikamentiem, izņemot moklobemīdu un neselektīvos MAO inhibitorus.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Selegilīns viegli tiek absorbēts no gastrointestinālā trakta. Maksimālā koncentrācija tiek sasniegta 0,5-0,75 h pēc perorālas lietošanas tukšā dūšā. Biopieejamība ir zema - vidēji 10 % (variācijas individu starpā ir lielas) neizmainīta selegilīna sasniedz asinsrites sistēmu.

Selegilīns ir lipofīls, viegli bāziska viela, kas ātri penetrē audos, tajā skaitā smadzenēs. Selegilīns ātri izplatās visā ķermenī; 10 mg intravenozas devas izplatīšanās tilpumam sasniedzot 500 litrus.

Terapeitiskās koncentrācijās 75-85 % selegilīna saistās ar plazmas proteīniem. Selegilīna hidrohlorīds neatgriezeniski nomāc enzīmu MAO-B, un enzīma aktivitāte pieaug tikai pēc jauna enzīma sintezēšanās. Trombocītu enzīma MAO-B aktivitātes spēcīgā inhibējošā iedarbība pēc vienreizējas 10 mg devas ilgst vairāk nekā 24 h, un trombocītu enzīma MAO-B aktivitāte atgriežas normālā līmenī aptuveni pēc 2 nedēļām.

Selegilīns tiek ātri metabolizēts, pamatā aknās; tas tiek pārvērsts aktīvos metabolītos - desmetilselegilīnā, 1-metamfetamīnā un 1-amfetamīnā ar eliminācijas pusperiodu attiecīgi 2,1 stunda, 20,5 stundas un 17,7 stundas. *In vitro* pētījumi liecina, ka CYP2B6 ir galvenais aknu citohroma P450 (CYP) enzīms, kas iesaistīts selegilīna metabolismā, ar iespējamu CYP3A4 un CYP2A6 piedalīšanos. Selegilīna AUC un demetilselegilīna AUC palielinās attiecīgi 2,7 reizes un 1,5 reizes, no 1. dienas līdz 8. dienai lietojot 10 mg devu vienu reizi dienā. Tomēr pussabrukšanas periodi selegilīnam (1,5-3,5 h diapazonā) un demetilselegilīnam (3,4-5,3 h diapazonā) bija salīdzinoši īsi. Tādējādi ar šo savienojumu īsajiem pussabrukšanas periodiem nevarēja paredzēt acīmredzamo uzkrāšanos.

Visticamākais izskaidrojums ievērojamam selegilīna un demetilselegilīna koncentrāciju pieaugumam serumā, kas tika novērots, 8 dienas lietojot vairākas selegilīna hidrohlorīda devas, ir MAO-B piesaistes vietu piesātinājums audos, jo gan selegilīna, gan demetilselegilīna ātra izvadīšana nevar izskaidrot

novēroto acīmredzamo uzkrāšanos. Tomēr nevar izslēgt vairākkārt lietota selegilīna pirmā loka metabolismu.

Cilvēkiem šos trīs metabolītus var konstatēt plazmā un urīnā pēc vienas vai vairākām selegilīna devām. Vidējais selegilīna izvadīšanas pusperiods ir 1,5-3,5 stundas. Kopējais ķermeņa selegilīna klīrenss ir ap 240 l/stundā. Selegilīna metabolīti pamatā tiek izvadīti ar urīnu, ap 15 % tie tiek izvadīti ar fekālijām.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Selegilīns nav pietiekami pārbaudīts saistībā ar reproduktīvo toksicitāti. Pētījumos selegilīnam nav konstatēta mutagenitāte vai kancerogenitāte.

Vienīgie drošības apsvērumi, lietojot cilvēkiem, atvasināti no pētījumiem ar dzīvniekiem, bija ar pārspīlētu farmakoloģisku darbību saistīta ietekme.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Mannīts, kukurūzas ciete, mikrokristāliska celuloze, povidons un magnija stearāts.

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Tiešais iepakojums: polietilēna trauciņš

Iepakojuma lielums: 100 tabletes.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Somija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

00-0287

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

15/03/2000 / 06.04.2011

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

04/2011