



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCION EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS

Área de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TECNICO N° 35 -2005

SELEGILINA 75MG

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Institución Solicitante:	INSTITUTO ESPECIALIZADO DE CIENCIAS NEUROLOGICAS
Medicamento Solicitado:	Selegilina 5mg tabletas
Alternativas del PNME 2005:	Biperideno clorhidrato 2mg tab Levodopa+benzerazida 250/50mg tab Levodopa+carbidopa 250/25mg tab
Condición (es) clínica (s):	Enfermedad de Parkinson
Dosificación señalada en solicitud:	
a) Adulto:	10mg/día
Número de casos estimados bimestre:	Marzo-Abril 2005: 120
Cantidad solicitada para un bimestre:	Marzo-Abril 2005: 3000 tab

II. EVALUACION DE LA SOLICITUD:

Alternativas del PNME 2005:	Biperideno clorhidrato 2mg tab Levodopa+benzerazida 250/50mg tab Levodopa+carbidopa 250/25mg tab
ATC:	N04BD01 SELEGILINA
DCI:	Selegilina
Grupo Terapéutico OMS:	9 Antiparkinsonianos
Precio de venta unitario:	El Instituto de Ciencias Neurológicas reporta un costo diario de S/.1.00
Fecha de búsqueda bibliográfica:	12 de Diciembre del 2005
Condición clínica evaluada:	Enfermedad de Parkinson



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

INTRODUCCION

- La selegilina es un medicamento no considerado un medicamento esencial en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud ¹ y no se encuentra dentro del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente.²
- En el Perú se comercializa bajo la forma farmacéutica de tabletas vía oral en la presentación de 5mg, tiene 6 Registros Sanitarios vigentes a noviembre del presente año de acuerdo al siguiente cuadro de distribución:³

Fabricante	Nombre Producto	Registro
KNOLL COLOMBIANA S.A.	SELEGIL 5 MG	01 R.S.
KNOLL PRODUCTOS QUIMICOS E FARMACEUTICOS LTDA.	SELEGIL 5 MG	01 R.S.
FARMINDUSTRIA S.A.	SELEGILINA 5MG	01 R.S.
LAB. AC FARMA S.A. - LACFASA	SELEGILINA 5 MG	01 R.S.
CIPLA LTD	SELERIN 5mg	01 R.S.
ANDROMACO S.A.	SELGINA 5MG	01 R.S.

- La enfermedad de Parkinson es el trastorno neurodegenerativo más común después de la enfermedad de Alzheimer; sus síntomas cardinales incluyen temblor, lentitud en el desarrollo de la actividad motora, rigidez y dificultad para el mantenimiento del equilibrio de carácter progresivo. Estos síntomas incapacitantes aparecen usualmente en la sexta o séptima década de la vida y son debidos, en gran medida, a la reducción del contenido de dopamina en el estriado, causada por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la "pars compacta" de la sustancia negra. Se piensa que mientras los factores etiológicos pueden ser únicos (mutaciones en los genes de la α -synucleina o parkina; mutaciones en el genoma mitocondrial, etc.), su patogénesis es el resultado de un conjunto de acontecimientos deletéreos encadenados (estrés oxidativo, depósito de hierro, óxido nítrico, acumulación de



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

neurotóxicos, etc.). En ausencia de unas bases genéticas y neuroquímicas suficientes, la clasificación de estos procesos se establece preferentemente atendiendo a criterios clínico-patológicos.^{10,11}

- El diagnóstico es clínico (existencia de al menos dos de los cuatro síntomas del síndrome parkinsoniano y ausencia de datos incompatibles con su diagnóstico) y las pruebas complementarias estarían indicadas para descartar parkinsonismos secundarios o complicaciones a largo plazo de la enfermedad. El tratamiento farmacológico debe realizarse de forma individualizada y su objetivo será mantener la autonomía e independencia del paciente el mayor tiempo posible.^{10,11}

FARMACOLOGIA

- Selegilina es un inhibidor irreversible y altamente potente de la isoenzima monoaminoxidasa tipo B (IMAOB) que predomina en el núcleo estriado y que es responsable de casi todo el metabolismo por oxidación de la dopamina.¹⁷ El interés en el uso en la enfermedad de Parkinson en etapa temprana surgió a partir de un estudio observacional retrospectivo que mostró una mejoría en la supervivencia de los pacientes con enfermedad de Parkinson que recibían tratamiento con el IMAO-B selegilina.¹² Al mismo tiempo, un grupo de adictos a la heroína de California desarrollaron parkinsonismo grave, debido a un contaminante de la heroína, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6- tetrahidropiridina (MPTP), que fue metabolizado por la MAO-B a una sustancia neurotóxica para las neuronas dopaminérgicas¹³. Se demostró que los IMAO-B protegen contra la toxicidad por MPTP en modelos animales de enfermedad de Parkinson¹⁴. Por lo tanto, se ha propuesto que puede existir un mecanismo similar de neurotoxicidad en la enfermedad de Parkinson debido a una toxina ambiental, hasta el momento no identificada contra la cual los IMAO-B pueden ser eficaces. Además, los IMAO-B pueden ser neuroprotectores en la enfermedad de Parkinson al reducir el estrés oxidativo que existe en las neuronas dopaminérgicas¹⁵ y algunos pueden tener efectos antiapoptóticos que son independientes de la inhibición de la MAO-B¹⁶.
- Selegilina se absorbe más del 90% por vía oral, se desconoce la biodisponibilidad absoluta. Sufre un importante metabolismo de primer paso en intestino e hígado. Los alimentos aumentan de 3 a 4 veces la biodisponibilidad oral de selegilina. Su tasa de unión a proteínas plasmáticas es del 94%. Se metaboliza más del 95% de la dosis, a través del hígado, formando derivados anfetamínicos y desmetilselegilina, la cual retiene parte del efecto IMAO-B. Es excretada fundamentalmente como



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

metabolitos con la orina (75%) y con las heces (15%). Su semivida de eliminación es de 39 horas.⁹

SEGURIDAD

- Selegilina es un fármaco de categoría C. Los estudios en animales han revelado que existe daño en el feto. No se han realizado estudios bien controlados en mujeres gestantes.⁹
- En el estudio realizado por Monstatruc (n=100) los efectos adversos más frecuentemente reportados con selegilina fueron los efectos adversos psiquiátricos (n=45, 24 confusión mental, 16 alucinaciones, 5 agitación) y los cardiovasculares (n=19, 15 hipotensión ortostática, 2 hipertensión arterial, uno fibrilación auricular y otro paro cardiaco). Otros efectos adversos reportados fueron sedación, neuropatía periférica, hepatitis colestásica y otros.¹⁸

EFICACIA CLINICA

- Una revisión sistemática sobre la enfermedad de Parkinson evaluó los efectos de la selegilina en pacientes con enfermedad de Parkinson de reciente inicio, en su análisis incluyeron 9 ensayos aleatorizados en el que se compara selegilina contra placebo. El primer estudio encontró que la selegilina disminuía significativamente los síntomas de parkinson y retrasó la necesidad de uso de levodopa que placebo 549 días para el grupo de selegilina y 312 para el grupo placebo, $P < 0.002$). El segundo estudio (n=800) encontró que la selegilina retrasaba significativamente el uso de selegilina en comparación con placebo. El tercer estudio (n=101) encontró que la selegilina disminuía significativamente la puntuación de la escala unificada de la Enfermedad de Parkinson luego de doce meses de tratamiento y 2 meses de retiro en comparación a placebo (un mayor puntaje significa mayor discapacidad): 0.4 con selegilina y 5.8 con placebo ($p < 0.001$). El cuarto estudio (n=782) no halló diferencia significativa entre selegilina y placebo para discapacidad luego de 4 años de tratamiento. El quinto estudio aleatorizado controlado (n=116) encontró que la selegilina disminuía significativamente la proporción de personas que necesitaban un incremento de levodopa en más del 50% en comparación con placebo en un período de 5 años, 50% con selegilina y 74% para placebo ($p = 0.03$). El sexto estudio (n=163) encontró que la selegilina mejoraba



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

significativamente la función motora luego de 5 años en comparación con placebo, los puntajes en la escala unificada de la Enfermedad de Parkinson fue de 16.6 con selegilina y 23.8 con placebo. El séptimo estudio (n=157) encontró que la selegilina disminuyó la necesidad de administración de levodopa en comparación a placebo (12.7 meses con selegilina y 8.6 meses con levodopa). El octavo estudio controlado encontró que la selegilina mejoraba significativamente la funcionalidad total del individuo y los puntajes de función motora en comparación a placebo, pero no encontraron diferencia estadística significativa en las actividades diarias luego de un seguimiento de 3 meses. El último estudio incluido en la revisión sistemática encontró que la selegilina disminuía significativamente la necesidad de inicio de tratamiento con levodopa en comparación a placebo (levodopa 545 días versus 372 días con placebo). Los autores concluyen que los estudios realizados tenían muy poca muestra o muy poca duración para poder sacar una conclusión definitiva con respecto a la eficacia de selegilina ¹⁹.

- Una revisión Cochrane evaluó los efectos de los inhibidores de la MAO B para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en la etapa temprana. En esta revisión incluyeron diez ensayos (un total de 2422 pacientes), nueve utilizaron selegilina, uno lazabemida. La calidad metodológica fue razonable aunque el ocultamiento de la asignación fue definitivamente adecuado en sólo cuatro ensayos. El seguimiento medio fue de 5,8 años. Los IMAO-B no se asociaron con un aumento significativo en las muertes (odds-ratio [OR] 1,15; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,92 a 1,44). Los mismos proporcionaron beneficios pequeños sobre el control en el deterioro (la diferencia de medias ponderada [DMP] para el cambio en la puntuación motora según la UPDRS fue de 3,81 puntos menos con los IMAO-B; IC del 95%: 2,27 a 5,36) y la discapacidad (la DMP para el cambio en la puntuación de las AVD según la UPDRS fue 1,50 menos; IC del 95%: 0,48 a 2,53) al año y aunque fueron estadísticamente significativos no fueron clínicamente significativos. Hubo un marcado efecto de reducción de la levodopa con los IMAO-B que se asoció con una reducción significativa de las fluctuaciones motoras (OR 0,75; IC del 95%: 0,59 a 0,94) pero no de las discinesias (OR 0,97; IC del 95%: 0,76 a 1,25). Sin embargo, la reducción de las fluctuaciones motoras no fue consistente en los análisis de sensibilidad. Aunque los eventos adversos en general fueron leves y poco frecuentes, los retiros debidos a los efectos secundarios fueron mayores (OR 2,36; IC del 95%: 1,32 a 4,20) con los IMAO-B. Los autores concluyen que los IMAO-B no parecen retrasar la progresión de la enfermedad pero pueden presentar un efecto beneficioso sobre las fluctuaciones motoras y



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

que estos fármacos puedan recomendarse para el uso habitual en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en etapa temprana pero deben realizarse ensayos controlados aleatorios adicionales para aclarar, en particular, su efecto sobre las muertes y las complicaciones motoras ²⁰.

- Goetz y colaboradores realizaron una revisión basada en la evidencia sobre el tratamiento farmacológico y quirúrgico de la enfermedad de Parkinson y concluyen que la selegilina podría ser beneficiosa como monoterapia, pero que no es eficaz para la prevención de discinecias ²¹.
- En la revista Prescrire internacional en su revisión sobre selegilina comentan que los estudios clínicos con este medicamento demuestran que la selegilina retrasa la necesidad de inicio del tratamiento con levodopa por unos pocos meses, pero que no altera en forma sustancial la progresión de la enfermedad de Parkinson y que entre los efectos colaterales de la selegilina incluye algunos problemas cardiovasculares como hipotensión postural, fibrilación auricular y concluyen que debido a los efectos moderados de la selegilina en la enfermedad de Parkinson y la posibilidad de un leve aumento en la mortalidad, no hay justificación para su uso sistemático en la enfermedad de Parkinson ²².

COSTOS DE SELEGILINA EN COMPARACION A LEVODOPA

- Entre otras consideraciones para la adquisición y prescripción de SELEGILINA se tiene que:
 - Coste Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en pacientes adultos:
 - La dosificación de selegilina para el tratamiento de la enfermedad de parkinson es de 10mg/día.
 - En la presentación de 5mg el costo por tableta es de S/. 0.462 lo que haría un costo mensual de S/ 27.72¹
 - La dosificación de levodopa/carbidopa para el tratamiento de la enfermedad de parkinson es de 250mg a 1000mg/d. El costo de la

¹ Sistema Electrónico de Adquisiciones y Contrataciones del Estado SEACE. Instituto Especializado de Ciencias Neurológicas. Convocatoria LP.1-2005/IECN-B ²³



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

presentación de 250mg por tableta es de S/.0.189, lo que haría un costo mensual de S/5.67 a S/. 22.68²

- La diferencia de costo mensual entre ambas presentaciones sería de S/ 22.05 a S/. 5.04 por paciente.
 - Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento en la institución solicitante: 720
 - Coste estimado anual: El coste del tratamiento anual con selegilina sería de S/. 332.64 por paciente y el coste de tratamiento con levodopa/carbidopa de S/. 68.04 a S/. 272.16 por paciente.

III. CONCLUSIONES

- A. Selegilina es un medicamento que no se encuentra considerado en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales vigente, actualmente tiene 06 registros sanitarios vigentes en la presentación de 5mg tableta.
- B. Selegilina es efectiva en el retraso de necesidad de inicio de tratamiento levodopa/carbidopa en 4 a 5 meses en comparación a placebo.
- C. Selegilina no es eficaz para la prevención de las discinecias.
- D. Es necesario mas ensayos clínicos que determinen su seguridad, sobre todo en los eventos cardiovasculares.
- E. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición efectuada de **Selegilina de 5mg, tabletas**, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto de Ciencias Neurológicas no se encuentra justificado como monoterapia para el tratamiento de la Enfermedad de Parkinson.

IV. BIBLIOGRAFIA:

1. World Health Organization 2005. WHO Essential Drug List N° 14.
2. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales 2005.
3. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS.
4. USP DI 2005- Thompson MICROMEDEX(R) Healthcare Series Vol. 124 expires 8/2005

². Adquisiciones ESSALUD. ²⁴



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

5. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de Precios de proveedores SISMED-DEAUM.
6. Ministerio de Salud del Perú. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Base de Precios – Area de Acceso. Octubre 2005.
7. WHO collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2005. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd/>.
8. Carpenter D, Kelly W, Barrow A. Pharmacist's Drug Handbook. Springhouse Corporation. 2001.
9. Drugdex Evaluations. Selegiline. Micromedex. Accesado Diciembre 2005.
10. Goetz: Textbook of Clinical Neurology, 2nd ed.2003. Elsevier.
11. Pahwa R. Options in the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurol Clin* .2004; 22(3 Suppl): S35-52.
12. Birkmayer W, Knoll J, Riederer P, Youdim MBH, Hars V, Marton J. Increased life expectancy resulting from addition of (-) deprenyl to Madopar treatment in Parkinson's disease: A long term study. *J of Neural Transmission* 1985;64(2):113-27.
13. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 1983;219(4587):979-80.
14. Heikkila RE, Manzino L, Cabbat FS, Duvoisin RC. Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitors. *Nature* 1984;311(5985):467-9.
15. Olanow CW, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease: treatment guidelines. *Neurology* 1998;50(Suppl 2):S1-S57.
16. SisOlanow CW. Selegiline: current perspectives on issues related to neuroprotection and mortality. *Neurology* 1996;47(6 Suppl 3):S210-8.
17. Youdim M, Riederer P. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease. *Neurology* 2004 63(Suppl 2) S33.
18. Montastruc JL, Chaumerliac C, Desboeuf K, Manika M, Bagheri H, Rascol O, Lapeyre-Mestre M. Adverse drug reactions to selegiline: a review of the French pharmacovigilance database. *Clin Neuropharmacol*. 2000 Sep-Oct;23(5):271-5.
19. Clark C, Moore P. Parkinson Disease. *Clinical Evidence* 2004.
20. Macleod AD, Counsell CE, Ives N, Stowe R. Inhibidores de la monoaminooxidasa B para la enfermedad de Parkinson en etapa temprana



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

(Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005
Número 4. Oxford.

21. Goetz C, Poewe W, Raskol O, Sampaio C. Evidence-based medical review update: Pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Mov Dis* 2005;20(5):532-539.
22. Prescrire International Selegiline: a second look. Six years later: too risky in Parkinson's disease. *Prescr Int* 2002 Aug;11(60):108-11.
23. Sistema Electrónico de Contrataciones y Adquisiciones del Estado SEACE. Accedido en noviembre 2005 en: http://www.seace.gob.pe/default.asp?_pageid_=3&_contentid_=10.
24. Adquisiciones ESSALUD. Base de precios archivo Area de Acceso de DEAUM.

Lima 31 de diciembre del 2005

SVL/SRR/srr