

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПК-MERZ

(PK-MERZ®)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить амантадину сульфату 100 мг;

допоміжні речовини:

ядро таблетки: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, желатин, повідон, натрію кроскармелоза, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат;

оболонка таблетки: тальк, бутилметакрилат-(2-диметил-аміноетил)-метакрилат-метилметакрилат кополімер (1:2:1), титану діоксид (E 171), магнію стеарат, оранжево-жовтий S (E 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: оранжевого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті плівковою оболонкою таблетки з борозенкою з одного боку, без запаху.

Фармакотерапевтична група.

Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. Похідні адамантану. Амантадин.

Код АТХ N04B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він виявляє непряму властивість агоніста стріарного допамінового рецептора. Дослідження на тваринах показали, що амантадин збільшує позаклітинну концентрацію допаміну як шляхом збільшення вивільнення допаміну, так і шляхом блокади зворотного захоплення в пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, й у такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергетичної дії з L-допа.

Фармакокінетика.

Амантадин швидко та повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту після перорального прийому. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 2-8 годин (t_{max}) після прийому разової дози препарату.

Легкорозчинний амантадину гідрохлорид дає більш високу концентрацію у плазмі крові, ніж менш розчинний амантадину сульфат, у якого пік концентрації (C_{max}) у плазмі настає пізніше, ніж у гідрохлориду. C_{max} 0,5 мкг/мл досягається після одноразової пероральної дози 250 мг амантадину гідрохлориду.

При прийомі препарату в дозі 200 мг/добу стан рівноважної концентрації досягається через 4-7 днів при концентрації у плазмі 400-900 нг/мл. Після прийому 100 мг амантадину сульфату C_{max} становить 0,15 мкг/мл.

Загальна абсорбована кількість активної речовини (AUC) є однаковою для двох солей амантадину.

Плазмовий кліренс визначений як ідентичний нирковому кліренсу і становить $17,7 \pm 10$ л/год у здорових дорослих добровольців. Уявний об'єм розподілу ($4,2 \pm 1,9$ л/кг) залежить від віку, у дорослих людей він становить 6 л/кг.

Період напіввиведення становить 10-30 годин, у середньому 15 годин, і значною мірою залежить від віку пацієнта. У чоловіків літнього віку (62-72 роки) період напіввиведення становить 30 годин. У пацієнтів з нирковою недостатністю кінцевий період напіввиведення з плазми може бути значно подовжений (до 68 ± 10 год).

Амантадин зв'язується з білками плазми приблизно на 67 % (*in vitro*); майже 33 % виявляється у плазмі у незв'язаній формі. Він проникає через гематоенцефалічний бар'єр за допомогою транспортних систем, що насичуються.

Виводиться із сечею майже в незміненому стані (90 % разової дози), незначна кількість виводиться з фекаліями.

Здатність до діалізу в амантадину низька - майже 5 % за один діаліз.

В організмі людини амантадин не метаболізується.

Клінічні характеристики.

Показання.

Синдром Паркінсона: лікування симптомів хвороби Паркінсона, таких як ригідність, тремор, гіпокінезія й акінезія.

Екстрапірамідні побічні ефекти нейролептиків та інших лікарських засобів: рання дискінезія, акатизія й паркінсонізм.

Протипоказання.

Лікарський засіб не повинні застосовувати пацієнти:

- з підвищеною чутливістю до амантадину, оранжево-жовтого S (E 110) або будь-яких інших компонентів препарату;
- з декомпенсованою серцевою недостатністю (стадія IV відповідно до класифікації, розробленої Нью-Йоркською Асоціацією Кардіологів – NYHA);
- з кардіоміопатією та міокардитом;
- з атріовентрикулярною блокадою II і III ступеня;
- з брадикардією (менше 55 ударів/хв);
- з пролонгованим інтервалом QT (QTc > 420 мс за формулою Базетта) або з помітними U-хвилями, або з вродженим QT-синдромом у сімейному анамнезі;
- з тяжкою шлуночковою аритмією, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію;
- що одночасно лікуються будипіном або іншими препаратами, які подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- зі зниженим рівнем калію або магнію в крові.
- з епілепсією та іншими судомними нападами;
- з тяжкою нирковою недостатністю;
- з виразковою хворобою.

Особливі заходи безпеки.

Пацієнти, які одночасно приймають нейролептики і препарат ПК-Мерц, піддаються ризику розвитку злоякісного нейролептичного синдрому у разі раптового припинення прийому препарату ПК-Мерц.

У пацієнтів з ураженням нирок може спостерігатися інтоксикація.

Необхідно бути особливо обережними при призначенні препарату пацієнтам з органічним мозковим синдромом або пацієнтам, схильним до судом, оскільки можливе виникнення судом та посилення вже наявних симптомів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Побічні реакції»).

Пацієнти з кардіоваскулярними порушеннями потребують нагляду лікаря під час лікування препаратом ПК-Мерц.

У пацієнтів із захворюванням Паркінсона часто спостерігаються такі симптоми, як артеріальна гіпотензія, посилене слиновиділення, посилене потовиділення, підвищена температура тіла, накопичення тепла, набряки й депресія. під час лікування таких пацієнтів необхідно звернути особливу увагу на побічні реакції та взаємодію препарату ПК-Мерц з іншими лікарськими засобами.

Необхідний огляд офтальмолога, якщо з'явилися симптоми втрати гостроти зору або помутніння зору, для того щоб виключити можливий набряк рогівки. Якщо діагностується набряк рогівки, потрібно припинити прийом ПК-Мерц. Набряк рогівки, спричинений прийомом ПК-Мерц, як правило, зникає після припинення лікування упродовж місяця.

Пацієнти повинні проінформувати лікаря у разі появи труднощів із сечовипусканням.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказаний одночасний прийом амантадину з іншими лікарськими засобами, які спричиняють подовження інтервалу QT. До них належать:

- певні антиаритмічні засоби класу IA (наприклад квінідин, дизопірамід, прокаїнамід) і класу III (наприклад: аміодарон, соталол);
- певні нейролептики (наприклад тіорідазин, хлорпромазин, галоперидол, пімозид);
- певні трициклічні і тетрациклічні антидепресанти (наприклад амітриптилін);
- певні антигістамінні препарати (наприклад астемізол, терфенадин);
- певні макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин, кларитроміцин);
- певні інгібітори гірази (наприклад спарфлоксацин);
- азолові протигрибкові та інші препарати, такі як будипін, галофантрин, котримоксазол, пентамідин, цизаприд і бепридил.

Цей перелік не є повним. Перед початком прийому інших лікарських засобів сумісно з препаратом ПК-Мерц необхідно уважно прочитати інструкцію для медичного застосування стосовно можливої взаємодії цих лікарських засобів з амантадином, що може призвести до подовження інтервалу QT.

Можливе застосування препарату з іншими протипаркінсонічними засобами. Щоб уникнути побічних дій (таких як психотичні реакції), слід зменшити дозу інших препаратів або їх комбінацій.

Спеціальних досліджень взаємодії препарату ПК-Мерц та інших протипаркінсонічних засобів (наприклад, леводопа, бромокриптин, тригексилфенідил) або мемантину не проводили (звернути увагу на розділ «Побічні реакції»).

Застосування препарату ПК-Мерц одночасно з іншими лікарськими засобами може спричинити такі взаємодії.

Антихолінергічні засоби. Посилення побічних дій (сплутаність свідомості і галюцинації) антихолінергічних засобів (таких як тригексилфенідил, бензатропін, скополамін, біпериден, орфенадрин тощо).

Симптоміметики з прямою дією на центральну нервову систему (ЦНС). Посилення основної дії амантадину.

Алкоголь. Зниження переносимості алкоголю.

Леводопа (протипаркінсонічний препарат). Взаємне посилення терапевтичної дії. Отже, леводопу можна призначати одночасно з препаратом ПК-Мерц.

Мемантин (препарат проти слабоумства). Мемантин може посилювати дію і побічні дії лікарського засобу ПК-Мерц (важливо звернути увагу на розділ «Особливості застосування»), тому слід уникати одночасного застосування з мемантином.

Сечогінні засоби. Одночасне застосування сечогінних засобів типу триамтерен/гідрохлоротіазид може призвести до зниження виведення амантадину із плазми, що призводить до утворення токсичної концентрації останнього в плазмі. Отже, слід уникати одночасного застосування цієї комбінації.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися особливої обережності при застосуванні препарату пацієнтам:

- із психозами;
- із порушенням функції печінки;
- із тиреотоксикозом;
- із рецидивною екземою;
- із гіпертрофією простати;
- із вузькокутовою глаукомою;
- із нирковою недостатністю (ризик накопичення амантадину через порушення ниркової фільтрації, див. розділ «Спосіб застосування» та «Особливості застосування»);
- із ажитацією або сплутаністю свідомості;
- із синдромом делірію або екзогенним психозом в анамнезі;
- які одночасно застосовують мемантин (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- які одночасно застосовують лікарські засоби, що впливають на ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Перед початком, а також через 1 і 3 тижні лікування слід зробити ЕКГ (50 мм/с) та частотну корекцію часу QT (QTc) за Базеттом, що визначається вручну. ЕКГ необхідно робити перед будь-яким наступним збільшенням дози та через 2 тижні після нього. Надалі ЕКГ необхідно проводити як мінімум один раз на рік. Лікування не можна розпочинати або слід припинити, якщо вихідне значення QTc перевищує 420 мс, при збільшенні QT на понад 60 мс під час лікування препаратом або якщо значення QTc більше 480 мс, а також якщо на ЕКГ виявлено U-хвилі.

Пацієнти з ризиком електролітного дисбалансу внаслідок, наприклад, лікування діуретиками,

із частим блюванням та/або діареєю, пацієнти, які приймають інсулін у кризових ситуаціях, і пацієнти з нирковими або анорексичними порушеннями потребують обстеження та контролю лабораторних параметрів і відповідного поповнення електролітів, особливо калію й магнію.

У разі виникнення таких симптомів, як прискорене серцебиття, запаморочення або непритомність, лікування препаратом ПК-Мерц необхідно негайно припинити й спостерігати за пацієнтом протягом 24 годин щодо подовження інтервалу QT. Якщо подовження інтервалу QT відсутнє, можна відновити лікування препаратом, враховуючи протипоказання та взаємодії.

У пацієнтів з електрокардіостимуляторами точне визначення часу QT неможливе, тому рішення про застосування лікарського засобу ПК-Мерц потрібно приймати індивідуально після консультації з кардіологом.

Додаткове застосування амантадину для профілактики й лікування грипу, спричиненого вірусом А, не рекомендується через ризик передозування.

Лікування амантадином не можна припиняти раптово, оскільки це може призвести до ускладнення хвороби Паркінсона, появи симптомів, притаманних злоякісному нейролептичному синдрому, а також до розвитку когнітивних порушень, таких як: кататонія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, погіршення психічного стану, марення. Не слід різко припиняти прийом амантадину пацієнтам, які одночасно застосовують нейролептики, у зв'язку з ризиком розвитку індукованої нейролептиком кататонії.

Повідомлялося про суїцидальні спроби та суїцидальні думки у пацієнтів при застосуванні амантадину. Щоб запобігти виникненню суїцидальних думок та намірів, препарат необхідно призначати у мінімальних ефективних дозах.

У деяких пацієнтів при тривалому застосуванні препарату можуть виникнути периферичні набряки. Це слід брати до уваги особам з хронічною серцевою недостатністю.

Препарат не застосовують пацієнтам із закритокутовою глаукомою.

Барвник оранжево-жовтий S (E 110) може спричинити алергічні реакції.

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не можна застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Амантадин протипоказано приймати вагітним та жінкам, які планують вагітність.

Препарат протипоказаний у період годування груддю, оскільки він проникає в грудне молоко. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

З огляду на можливі побічні реакції препарату з боку центральної нервової системи

рекомендовано утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами під час лікування препаратом.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки слід приймати з невеликою кількістю рідини, бажано вранці і вдень. Останню на добу дозу не слід приймати після 16.00.

Разова і добова дози.

Щоб запобігти загрозовій для життя побічній дії – хаотичній поліморфній шлуночковій тахікардії, слід врахувати вищезазначені застереження і протипоказання.

Лікування пацієнтів із синдромом Паркінсона й порушеннями рухової активності, що спричинені застосуванням лікарських засобів, слід проводити поступово, призначаючи дозування відповідно до терапевтичного ефекту.

Лікування слід розпочинати з прийому 1 таблетки (100 мг амантадину сульфату) на добу у перші 4-7 днів з подальшим збільшенням добової дози на 1 таблетку 1 раз на тиждень до досягнення ефективної терапевтичної дози.

Зазвичай ефективна доза становить 1-3 таблетки двічі на добу (20-600 мг амантадину сульфату).

Літнім пацієнтам, зокрема при станах ажитації, сплутаності свідомості або синдромах делірію рекомендується добова доза 100 мг (1 таблетка). Якщо така доза буде неефективною, її можна обережно збільшити під наглядом лікаря до 200 мг на добу.

При комбінованому лікуванні з іншими протипаркінсонічними засобами дозу слід підбирати індивідуально.

Для пацієнтів, яких раніше лікували амантадином, розчином для ін'єкцій, початкова доза повинна бути вищою.

При різкому погіршенні паркінсонічних симптомів при акінетичному кризі необхідно призначити введення розчину амантадину сульфату.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Дози для пацієнтів з нирковою недостатністю потрібно адаптувати відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), як показано в таблиці:

ШКФ (мл/хв)	Доза амантадину сульфату (мг)	Інтервал між прийомами доз амантадину сульфату
80-60	100	Кожні 12 годин
60-50	200 і 100*	Кожного наступного дня*
50-30	100	1 раз на добу
30-20	200	2 рази на тиждень
20-10	100	3 рази на тиждень

< 10 і якщо пацієнти перебувають на гемодіалізі	200 і 100	1 раз на тиждень або 1 раз кожні 2 тижні
---	-----------	---

* Досягається шляхом прийому по черзі 1 раз по 1 таблетці і 1 раз по 2 таблетки по 100 мг амантадину сульфату.

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) у чоловіків можна обчислити за такою формулою:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{вік}) \times \text{маса тіла}}{72 \times \text{креатинін}}$$

де

Cl_{cr} - кліренс креатиніну в мл/хв і

креатинін - креатинін сироватки в мг/100 мл.

Кліренс креатиніну, що обчислюється за цією формулою (відповідне значення для жінок становить приблизно 85 % даного значення), може бути прирівняний до кліренсу інсуліну для визначення ШКФ (120 мл/хв для дорослих).

Амантадин діалізується слабо (приблизно 5 %).

Тривалість лікування залежить від природи і тяжкості перебігу захворювання і визначається лікарем. Пацієнти не повинні самостійно переривати лікування.

Слід уникати різкого припинення лікування препаратом, оскільки в такому випадку у пацієнтів із хворобою Паркінсона може спостерігатися посилення екстрапірамідних симптомів, зокрема, акінетичний криз, також ефект припинення прийому іноді може проявлятися у вигляді делірію.

Діти.

Досвід застосування лікарського засобу дітям недостатній, тому його не застосовують цієї вікової категорії.

Передозування.

Завжди необхідно враховувати можливість багаторазової інтоксикації, наприклад прийом більш ніж одного препарату з метою суїциду.

Симптоми: гостра інтоксикація характеризується нудотою, блюванням, надмірним збудженням, тремором, атаксією, затуманенням зору, летаргією, депресією, дизартрією і судомами; був зареєстрований один випадок серцевої аритмії. Нервово-м'язові порушення, гіперрефлексія, руховий неспокій, екстрапірамідні явища, торсійні спазми, розширення зіниць, дисфагія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, делірій, міоклонус, сухість у роті, гіпервентиляція, набряк легенів, дихальна недостатність, респіраторний дистрес-синдром, артеріальна гіпертензія, тахікардія, напад стенокардії, зупинка серцевої діяльності.

Можливе порушення функції нирок, у тому числі підвищення рівня азоту сечовини і зниження кліренсу креатиніну, затримка сечі.

Гострий токсичний психоз у вигляді сплутаності свідомості із зоровими галюцинаціями, що іноді включає кому й міоклонію, спостерігався після одночасного прийому амантадину та інших протипаркінсонічних препаратів.

Лікування. Спеціальних рекомендацій немає. Антидот невідомий. У разі інтоксикації препаратом ПК-Мерц необхідно викликати блювання та/або промити шлунок. У разі загрозової для життя інтоксикації необхідні реанімаційні заходи. Необхідно вжити терапевтичних заходів, які включають введення рідини й підкислювання сечі для більш швидкого виведення речовини, седацію, заходи проти судом та аритмій.

Для лікування описаних вище нейротоксичних симптомів можна застосовувати внутрішньовенне введення фізостигміну в дозі 1-2 мг кожні 2 години для дорослих та від 2 × 0,5 мг з інтервалом 5-10 хвилин до максимальної дози 2 мг для дітей.

Через низьку здатність амантадину до діалізу (5 %) гемодіаліз не рекомендується.

Рекомендується особливо пильно спостерігати за пацієнтами, які мають ризик подовження інтервалу QT, ризик виникнення хаотичної поліморфної шлуночкової тахікардії, наприклад внаслідок електролітного дисбалансу (зокрема гіпокаліємії й гіпомагніємії) або ризик брадикардії.

Побічні реакції.

Побічні реакції класифікуються за частотою:

Дуже часто	> 1/10
Часто	> 1/100, < 1/10
Нечасто	> 1/1000, < 1/100
Рідко	> 1/10 000, < 1/1000
Дуже рідко	< 1/10 000
Невідомо	неможливо оцінити на підставі наявних даних

З боку нервової системи:

Часто: рухові порушення.

Нечасто: запаморочення, ортостатичні порушення.

Рідко: затуманений зір.

Дуже рідко: епілептичні напади, як правило після лікування дозами, що перевищують рекомендовані, симптоми міоклонії та периферичної нейропатії; тривожність, головний біль, сонливість, безсоння, слабкість, гарячка, атаксія, нечітка мова, погіршення концентрації уваги, дратівливість, депресія, міалгія, парестезія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, тремор, дискінезія, ступор, суїцидальні думки та наміри, злоякісний нейролептичний синдром, делірій, стан гіпоманії та манії, галюцинації, нічні кошмари.

З боку психіки:

Часто: порушення сну, моторна й психічна ажитація.

У пацієнтів (особливо літнього віку), схильних до психічних розладів, можуть розпочатися параноїдальні екзогенні психози, які супроводжуються зоровими галюцинаціями. Побічні дії такого типу можуть спостерігатися частіше, якщо таблетки приймають у комбінації з іншими протипаркінсонічними препаратами (такими як леводопа, бромокриптин) або мемантином.

З боку нирок та сечовивідної системи:

Часто: затримка сечі в пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібідо.

З боку шкіри та підшкірної тканини:

Дуже рідко: підвищена фоточутливість, шкірні висипи, свербіж, підвищене потовиділення, екзематозний дерматит.

Часто: «мармурова шкіра», з набряками нижньої частини гомілки і гомілковостопного суглоба.

З боку травного тракту:

Нечасто: анорексія, блювання, запор, понос, оборотне підвищення активності печінкових ферментів.

Часто: нудота, сухість у роті.

З боку серцевої системи:

Дуже рідко: серцева аритмія (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, хаотична поліморфна шлуночкова тахікардія й подовження інтервалу QT), ортостатична гіпотензія, тахікардія, периферичні набряки, серцева недостатність. Причиною виникнення більшості цих реакцій було передозування, одночасне застосування певних лікарських засобів або інші фактори (див. розділи «Протипоказання» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Серцева аритмія з тахікардією.

З боку судинної системи:

Часто: ортостатична дисрегуляція.

З боку органів зору:

Рідко: затуманений зір*.

Дуже рідко: тимчасова втрата зору*, підвищена чутливість до світла, ураження рогівки

(точкове субепітеліальне помутніння, яке може бути пов'язане з поверхневим точковим кератитом), набряк епітелію рогівки, зниження гостроти зору, окулогірні кризи, мідріаз.

Невідомо: набряк рогівки, зникає після припинення лікування.

З боку крові та лімфатичної системи:

Дуже рідко: гематологічні побічні реакції, такі як лейкопенія та тромбоцитопенія.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: може виникати рабдоміоліз. Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів. Якщо спостерігаються симптоми, в т. ч. міалгія, відчуття слабкості, підвищений рівень креатинкінази (креатинфосфокінази) або підвищений рівень міоглобіну у крові та сечі, слід припинити застосування цього лікарського засобу та вжити відповідних заходів. Крім того, слід бути обережними через можливість розвитку гострої ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу.

*Необхідний огляд офтальмолога, як тільки з'являться симптоми втрати гостроти зору або помутніння зору, для того щоб виключити можливий набряк рогівки (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА/ Merz Pharma GmbH & Co. KGaA.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Людвігштрассе 22, 64354 Райнхайм, Німеччина/

Ludwigstrasse 22, 64354 Reinheim, Germany.