ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

амантин

(amanTin)

Склад:

діюча речовина: амантадину сульфат;

1 таблетка містить амантадину сульфату 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, желатин, повідон, натрію кроскармелоза, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, Opadry II White (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, з двоопуклою поверхнею, з рискою, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. 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.

Після перорального прийому амантадин швидко та повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 2 – 8 годин 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 у дозі 200 мг/день стан рівноважної концентрації досягається через 4 – 7 днів при концентрації в плазмі 400 – 900 нг/мл. Після прийому 100 мг амантадину сульфату C_{max} становить 0,15 мкг/мл. Плазмовий кліренс визначений як ідентичний нирковому кліренсу і становить 17,7±10 л/годину у здорових дорослих добровольців. Умовний об'єм розподілу становить 4,2±1,9 л/кг і залежить від віку пацієнта; у дорослих – 6 л/кг.

Період напіввиведення становить 10 – 30 годин (у середньому 15 годин) і значною мірою залежить від віку пацієнта. У пацієнтів літнього віку чоловічої статі (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 годин).

Амантадин зв'язується з білками плазми крові приблизно на 67 % (*in vitro*); близько 33 % виявляється у плазмі у незв'язаній формі. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр, за допомогою транспортних систем, що насичуються. Виводиться із сечею практично у незміненому вигляді (90 % разової дози), незначна кількість виводиться з калом.

Здатність до діалізу у амантадину низька, приблизно 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.

- Підвищена чутливість до амантадину або до будь-якого компонента препарату;
- епілепсія та інші судомні напади;
- тяжка ниркова недостатність;
- виразкова хвороба;

- декомпенсована серцева недостатність (стадія IV відповідно до класифікації, розробленої Нью-Йоркською Асоціацією Кардіологів – NYHA);

- кардіоміопатія та міокардит;

- атріовентрикулярна блокада II і III ступеня;

- брадикардія (менше 55 ударів/хв);

- пролонгований інтервал QT (Bazett QTc > 420 мс) або з помітними U-хвилями, або з уродженим QT-синдромом у сімейному анамнезі;

- тяжка шлуночкова аритмія, включаючи хаотичну поліморфну шлуночкову тахікардію;

- одночасне лікування будипіном або іншими препаратами, які подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

- знижений рівень калію або магнію в крові.

Особливі заходи безпеки.

Пацієнти, які одночасно приймають нейролептики і амантадин, піддаються ризику розвитку злоякісного нейролептичного синдрому у разі раптового припинення прийому амантадину.

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 амантадином.

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 амантадину 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 амантадину. Набряк рогівки, спричинений прийомом амантадину, 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.

Перед початком прийому інших лікарських засобів сумісно з амантадином необхідно уважно

прочитати інструкцію для медичного застосування стосовно можливої взаємодії цих лікарських засобів з амантадином, що може призвести до подовження інтервалу QT. Можлива комбінація амантадину з іншими протипаркінсонічними препаратами. Щоб уникнути побічних дій (таких як психотичні реакції), слід зменшити дозу інших препаратів або їх комбінацій.

Відомо, що спеціальні дослідження взаємодії після одночасного прийому амантадину та інших протипаркінсонічних засобів (таких як леводопа, бромокриптин, мемантин, тригексилфенідил тощо) не проводилися (звертати увагу на побічні дії).

Одночасний прийом амантадину і будь-яких інших типів лікарських засобів або активних компонентів, зазначених нижче, може призвести до таких видів взаємодії.

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

Симпатоміметики з прямою дією на ЦНС. Посилення основної дії амантадину.

Алкоголь. Зниження переносимості алкоголю.

Леводопа (протипаркінсонічний препарат). Взаємне посилення терапевтичної дії. Отже, леводопу можна призначати одночасно з амантадином.

Інші протипаркінсонічні засоби. Мемантин може посилювати дію й побічні ефекти амантадину (важливо звернути увагу на розділ «Особливості застосування»), тому слід уникати одночасного застосування з мемантином.

Інші лікарські засоби. Одночасне застосування сечогінних засобів типу тріамтерен/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.

Протипоказане одночасне застосування амантадину і лікарських засобів, які подовжують QT-інтервал. До них належать:

– певні антиаритмічні засоби класу IA (наприклад квінідин, дизопірамід, прокаїнамід) і класу III (наприклад аміодарон, соталол);

– певні нейролептики (наприклад тіоридазин, 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.

Особливості застосування.

Необхідно дотримуватися особливої обережності при застосуванні препарату пацієнтам з:

– психозами;

– порушенням функції печінки;

– тиреотоксикозом;

– рецидивною екземою;

– гіпертрофією передміхурової залози;

– вузькокутовою глаукомою;

– нирковою недостатністю (різної тяжкості); існує ризик кумуляції амантадину внаслідок порушення ниркової фільтрації (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»);

– ажитацією або сплутаністю свідомості;

– синдромом делірію або екзогенним психозом в анамнезі;

– при одночасному лікуванні мемантином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);

– при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які 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 Bazett, що визначається вручну. Таку 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 у разі наявності видимих на ЕКГ U-хвиль.

Пацієнти з ризиком електролітного дисбалансу внаслідок, наприклад, лікування діуретиками, із частим блюванням та/або діареєю, пацієнти, які приймають інсулін у кризових ситуаціях, або пацієнти з нирковими або анорексичними порушеннями повинні проходити обстеження та контроль лабораторних параметрів і відповідне поповнення електролітів, особливо калію й магнію.

У разі виникнення таких симптомів, як прискорене серцебиття, запаморочення або непритомність, лікування амантадином 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 амантадину 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 погіршення хвороби Паркінсона, появи симптомів, притаманних злоякісному нейролептичному синдрому, а також 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 можливим ризиком розвитку індукованої нейролептиком кататонії.

Повідомлялося про суїцидальні спроби та суїцидальні думки у пацієнтів при застосуванні амантадину. Пацієнти повинні перебувати під наглядом для виявлення ознак суїцидальних думок і поведінки та призначати, якщо потрібно, відповідне лікування.

Пацієнтам (та особам, які доглядають за пацієнтами) слід попереджати, що при появі ознак суїцидальних думок або поведінки слід негайно звернутися по медичну допомогу.

З метою попередження виникнення 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 застосовувати пацієнтам із закритокутовою глаукомою.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Амантадин протипоказано приймати вагітним і жінкам, які планують вагітність. Препарат протипоказаний у період годування груддю, оскільки він проникає у грудне молоко. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

Амантадин може знижувати концентрацію уваги та швидкість реагування, спричиняти запаморочення, зниження гостроти зору, тому пацієнтів слід попереджати про потенційну небезпеку при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки необхідно приймати дорослим внутрішньо, з невеликою кількістю рідини, після їди, бажано вранці та/або вдень. У зв'язку з можливим активуючим впливом на центральну нервову

систему (ЦНС) останню дозу препарату рекомендовано приймати не пізніше 16-ої години.

Разова і добова доза.

Дотримуючись вищезазначених застережних заходів і враховуючи протипоказання, можна запобігти загрозливій для життя побічній реакцій – хаотичній поліморфній шлуночковій тахікардії.

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

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

Зазвичай ефективна доза становить 1 – 3 таблетки двічі на добу (200 – 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 не буде ефективною, її можна обережно збільшити до 200 мг на добу під наглядом лікаря.

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 пацієнти, які 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) можна приблизно обчислити за допомогою такого рівняння:

cr

де,

Cl_{cr} – кліренс креатиніну в мл/хв;

креатинін – креатинін сироватки в мг/100 мл.

Кліренс креатиніну, що обчислюється відповідно до даного виразу, застосовується виключно до чоловіків (відповідне значення для жінок становить 85 % даного значення) і може бути прирівняний до кліренсу інсуліну для визначення ШКФ (120 мл/хв для дорослих).

Амантадин діалізується слабко (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 можливе посилення екстрапірамідних симптомів, які іноді включають акінетичний криз, і ефект припинення прийому іноді може проявлятися у вигляді делірію.

Діти.

Досвід застосування амантадину дітям недостатній, тому препарат не застосовують даній віковій категорії.

Передозування.

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

Симптоми. Значне місце при передозуванні амантадином займають симптоми гострого токсичного психозу у вигляді сплутаності свідомості із зоровими галюцинаціями, що іноді включають кому й міоклонію та можуть спостерігатися після одночасного прийому амантадину та інших протипаркінсонічних препаратів. Надмірне збудження, тремор, атаксія, затуманення зору, летаргія, депресія, дизартрія, нервово-м’язові порушення, гіперрефлексія, руховий неспокій, судоми, екстрапірамідні явища, торсійні спазми, розширення зіниць, дисфагія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, делірій, міоклонус, нудота, блювання, сухість у роті, гіпервентиляція, набряк легенів, дихальна недостатність, респіраторний дистрес-синдром, гіпертонія, серцева аритмія, тахікардія, напад стенокардії, зупинка серцевої діяльності.

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

Лікування. Спеціальне медикаментозне лікування або антидот невідомі. Для запобігання всмоктуванню препарату необхідно викликати блювання та/або промити шлунок (якщо пацієнт притомний), застосовувати активоване вугілля. У разі загрозливої для життя інтоксикації необхідні реанімаційні заходи. Необхідно вжити терапевтичних заходів, забезпечити підтримку життєво важливих функцій організму, адекватну гідратацію, можливо, 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.

Рекомендується ретельний контроль за пацієнтами з ризиком подовження інтервалу QT і виникнення хаотичної поліморфної шлуночкової тахікардії, наприклад з електролітним дисбалансом (зокрема гіпокаліємією й гіпомагніємією) або брадикардією. Через низьку здатність амантадину до діалізу (майже 5%) гемодіаліз не рекомендується.

Побічні реакції.

Побічні реакції на амантадин, що частіше бувають легкого ступеня і мають минущий характер, як правило, з’являються протягом 2 – 4 днів від початку лікування і швидко минають після припинення прийому препарату.

Частоту виникнення побічних реакцій оцінювали за такими критеріями:

дуже часто (> 1/10); часто (> 1/100 до < 1/10); нечасто (> 1/1000 до < 1/100); рідко (> 1/10 000 до < 1/1000); дуже рідко (< 1/10 000); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

З боку психіки: часто – порушення сну й психічна ажитація.

У пацієнтів (особливо літніх), схильних до психічних розладів, при сумісному застосуванні з антихолінергічними препаратами можуть розпочатись параноїдні екзогенні психози, які супроводжуються зоровими галюцинаціями. Побічні реакції такого типу можуть спостерігатися частіше, якщо препарат Амантин приймають в комбінації з іншими протипаркінсонічними препаратами (такими як леводопа, бромокриптин або мемантин).

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – тромбоцитопенія, лейкопенія.

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 периферичні нейропатії, тривожність, головний біль, сонливість, безсоння, слабкість, гарячка, атаксія, нечітке мовлення, погіршення концентрації уваги, дратівливість, депресія, парестезія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, тремор, дискінезія, ступор, суїцидальні думки та наміри, злоякісний нейролептичний синдром, делірій, стан гіпоманії та манії, галюцинації, нічні кошмари.

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 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 випадків було передозування, одночасне застосування певних лікарських засобів або інші фактори ризику (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 травного тракту: часто – нудота, відчуття сухості у роті; нечасто - анорексія, блювання, запор, понос, оборотне підвищення активності печінкових ферментів.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – «мармурова» шкіра (поява сітчасто-голубуватого відтінку шкіри), асоційована іноді з набряком гомілковостопного суглоба; дуже рідко – шкірні висипання, відчуття свербежу, підвищене потовиділення, підвищена фоточутливість, екзематозний дерматит.

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.

З боку сечостатевої системи: часто – затримка сечі у хворих з гіперплазією передміхурової залози, нетримання сечі, зміна лібідо.

Інші: реакції гіперчутливості при непереносимості будь-якого компонента препарату.

*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.

3 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця впровадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: 38 044 281 2333.