

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ПК-Мерц

(PK-Merz®)

Склад:

діюча речовина: амантадину сульфат;

1 флакон (500 мл) містить амантадину сульфату 200 мг;

допоміжні речовини: вода для ін'єкцій, натрію хлорид.

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний прозорий розчин без запаху.

Фармакотерапевтична група.

Протипаркінсонічні препарати. Код АТХ N04B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має 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 у пресинаптичних нервових клітинах. У терапевтичних концентраціях амантадин інгібує вивільнення ацетилхоліну, опосередкованого NMDA-рецепторами, і в такий спосіб може чинити антихолінергічну дію. Амантадин має ефект синергічної дії з L-допою.

Фармакокінетика.

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, для якого пік концентрації (C_{max}) у плазмі настає пізніше, ніж для 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/годину 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 годин).

При інфузії в дозі 200 мг амантадину сульфату $C_{\max}$ через 3 години становить 0,54 мкг/мл. Після лікування дозою 200 мг/добу середня концентрація у плазмі 0,76 мкг/мл досягається в кінці інфузії на 6-й день. Середній загальний кліренс був підрахований при 3,6 л/год; період напіввиведення з плазми становить від 7 до 23 годин із середнім значенням приблизно 10 годин.

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.

- Інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу при різких загостреннях симптомів паркінсонізму.
- Для підвищення здатності зосереджувати увагу (вігільності) у посткоматозних станах різної етіології в лікарняних умовах.

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до амантадину або до будь-яких інших компонентів препарату;
- декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA IV);
- кардіоміопатія та міокардит;
- атріовентрикулярна блокада II або 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, що подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- знижений рівень калію або магнію в крові;
- епілепсія та інші судомні напади;
- тяжка ниркова недостатність;
- виразкова хвороба.

Особливі заходи безпеки.

Пацієнти, які одночасно приймають нейролептики і препарат ПК-Мерц, піддаються ризику розвитку злоякісного нейролептичного синдрому у випадку 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 з епілептичними нападами, оскільки може спостерігатися посилення індивідуальних симптомів.

Пацієнти з відомими кардіоваскулярними порушеннями повинні залишатися під постійним наглядом 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, набряки і депресія. Для таких пацієнтів необхідно звернути особливу увагу на побічні дії й взаємодію препарату ПК-Мерц з іншими лікарськими засобами.

Необхідний огляд офтальмолога, як тільки з'являться симптоми втрати гостроти зору або помутніння зору, для того щоб виключити можливі причини набряку 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 свого лікаря у разі появи труднощів із сечовипусканням.

Крапельниця з 500 мл інфузії містить 77 ммоль натрію (1770 мг натрію). Це необхідно враховувати для пацієнтів, які знаходяться на низько-сольовій дієті.

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, хінідин, 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, ко-тримоксазол, пентамідин, цизаприд і бепридил.

Перед початком прийому інших лікарських засобів сумісно з препаратом ПК-Мерц необхідно уважно прочитати інструкцію для медичного застосування на предмет можливої взаємодії, через подовження інтервалу QT, між ліками та амантадином. Щоб уникнути побічних дій (таких як психотичні реакції), слід зменшити дозу інших препаратів або їх комбінацій.

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

Одночасний прийом препарату ПК-Мерц і будь-яких інших груп лікарських засобів або активних компонентів, зазначених нижче, може призвести до таких видів взаємодії:

Антихолінергічні засоби

Посилення побічних дій (сплутаність свідомості і галюцинації) антихолінергічних засобів (наприклад, тригексилфенідил, бензатропін, скополамін, біпериден, орфенадрин).

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 препаратом ПК-Мерц.

Мемантин (препарат проти слабоумства)

Мемантин може посилювати дію і побічні дії препарату ПК-Мерц (важливо звернути увагу на розділ «Особливості застосування»).

Інші лікарські засоби

Одночасне застосування сечогінних засобів, таких як тріамтерен/гідрохлоротіазид, може призвести до зниження виведення амантадину з плазми, що призводить до утворення токсичної концентрації останнього у плазмі крові. Отже, слід уникати одночасного застосування цієї комбінації.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися особливої обережності при застосуванні препарату пацієнтам із:

- порушенням функції печінки;
- тиреотоксикозом;
- рецидивною екземою;
- гіпертрофією простати;
- вузькокутовою глаукомою;
- нирковою недостатністю (різної тяжкості; існує ризик накопичення амантадину через 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 початкове значення QTc становить більше 420 мс, при збільшенні QT більше ніж на 60 мс під час лікування препаратом або якщо значення QTc становить більше 480 мс під час лікування препаратом ПК-Мерц, розчин для інфузій, а також у пацієнтів з видимими U-хвилями. Дотримуючись вищезазначених застережних заходів і враховуючи протипоказання, можна запобігти загрозливій для життя побічній дії.

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 і магнію.

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

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

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

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. З метою попередження виникнення суїцидальних думок та намірів препарат необхідно призначати у мінімальних ефективних дозах.

Додаткове введення амантадину для профілактики і лікування вірусу грипу А є недоцільним і його слід уникати через небезпеку передозування.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Якщо амантадин призначають жінці дітородного віку, пацієнтка повинна бути проінструктована про необхідність негайно проконсультуватися з лікарем у випадку передбачуваної вагітності або підозрі на вагітність.

Дані щодо проникнення препарату крізь плаценту відсутні. Відсутні дані стосовно прийому амантадину у вагітних жінок. Були повідомлення про окремі випадки здорових пологів, але також були ускладнення під час вагітності і п'ять випадків вроджених дефектів (серцево-судинні дефекти, аномалії кінцівок). У досліджах на тваринах амантадин показав свою ембріотоксичну та тератогенну дію. Потенціальний ризик для людей не відомий. Тому амантадин можна застосовувати під час вагітності лише у випадках крайньої необхідності. Якщо терапія проводиться в першому триместрі, то необхідно провести УЗД.

ПК-Мерц потрапляє у грудне молоко. Якщо під час годування груддю абсолютно необхідна терапія амантадином, то необхідно обов'язково оглядати немовля на предмет можливих симптомів, пов'язаних із застосуванням препарату (шкірні висипання, затримка сечі, блювання), годування груддю слід припинити.

Амантадин протипоказано приймати вагітним та 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.

Не виключений вплив на здатність зосереджувати увагу та адаптацію, особливо у поєднанні з впливом інших препаратів, що застосовуються при лікуванні синдрому Паркінсона. На початку лікування може погіршитися здатність керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами, викликані самим станом. Це погіршення ще більше посилюється у поєднанні з алкоголем.

Спосіб застосування та дози.

Застосовувати внутрішньовенно.

Лікування пацієнтів із синдромом Паркінсона

При різкому загостренні симптомів паркінсонізму при акінетичному кризі внутрішньовенна доза 200 мг амантадину сульфату вводиться 1-3 рази на добу. Швидкість введення не повинна перевищувати 55 крапель за хвилину, яка дорівнює часу інфузії приблизно 3 години.

Вігільність.

Для покращання вігільності у посткоматозному стані різної етіології, терапію з добовою дозою 200 мг амантадину сульфату, яка вводиться у вигляді повільної інфузії (> 3 годин), можна проводити у початковому періоді 3-5 днів. Залежно від клінічної картини лікування може бути продовжено, якщо це можливо, у пероральній формі – до 4 тижнів у дозі 200 мг амантадину сульфату на добу.

Дози для пацієнтів з нирковою недостатністю.

Дози для пацієнтів з нирковою недостатністю повинні бути адаптовані відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), як показано в таблиці 1.

Таблиця 1

ШКФ, мл/хв	Доза амантадину сульфату, мг	Інтервал між прийомами доз
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 два тижні
---	-----------	--

* досягається введенням по черзі 1 раз 100 мг і 1 раз 200 мг амантадину сульфату.

ШКФ можна приблизно обчислити за допомогою такого рівняння:

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

де:

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

Креатинін = креатинін сироватки крові в мг/100 мл.

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

Амантадин діалізується слабо (близько 5 %).

Тривалість лікування залежить від природи і тяжкості перебігу захворювання і визначається лікарем. Пацієнтам не слід самостійно переривати лікування.

Слід уникати різкого припинення лікування препаратом, оскільки в такому випадку у пацієнтів із хворобою Паркінсона може спостерігатися посилення екстрапірамідних симптомів, які іноді включають акінетичний криз, і ефект припинення прийому іноді може виражатися у вигляді делірії.

Пацієнтам зі зниженою вігільністю, які продовжили лікування таблетками, не слід приймати препарат довше 4 тижнів.

Діти.

Дані про застосування препарату у дітей відсутні, тому препарат не слід застосовувати у даній віковій категорії.

Передозування.

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

Симптоми передозування

Гостра інтоксикація характеризується нудотою, блюванням, надмірним збудженням, тремором, атаксією, затуманенням зору, летаргією, депресією, дизартрією і конвульсіями; був зареєстрований один випадок серцевої аритмії. Нервово-м'язові порушення, гіперрефлексія, руховий неспокій, екстрапірамідні явища, торсійні спазми, розширення зіниць, дисфагія,

дезорієнтація, 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 азоту сечовини і зниження кліренсу креатиніну, затримка сечі.

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

Лікування

Спеціальне медикаментозне лікування при передозуванні або антидот невідомі. У разі інтоксикації препаратом ПК-Мерц необхідна додаткова інтенсивна терапія. Необхідно вжити терапевтичних заходів, які включають введення рідини і підкислення сечі для швидшого виведення речовини, можливу санацію, заходи проти конвульсій та аритмій (лідокаїн внутрішньовенно).

Для лікування нейротоксичних симптомів (таких, як описано вище) можна спробувати внутрішньовенне введення фізостигміну в дозі 1-2 мг кожні 2 години дорослим та 0,5 мг з інтервалом 5-10 хвилин до максимальної дози 2 мг у дітей. 2 x

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

Рекомендується особливо пильно спостерігати за пацієнтами, схильними до можливого подовження інтервалу QT і факторів, які сприяють виникненню хаотичної поліморфної шлуночкової тахікардії, наприклад, електролітного дисбалансу (зокрема гіпокаліємії і гіпомagneмії) або брадикардії.

Побічні реакції.

Оцінка побічних ефектів ґрунтується на таких показниках частоти:

Дуже часто	(>1/10)
Часто	(>1/100, <1/10)
Нечасто	(>1/1000, <1/100)
Рідко	(>1/10000, <1/1000)
Дуже рідко	(<1/10000), включаючи окремі повідомлення
Невідомо:	частота не може бути оцінена за наявними даними

З боку нервової системи

Часто: запаморочення, рухові порушення.

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, нечітке мовлення, 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.

Психічні розлади

Часто: порушення сну і психічна ажитація.

У пацієнтів (особливо літнього віку), схильних до психічних розладів, можуть розпочатися параноїдні екзогенні психози, які супроводжуються зоровими галюцинаціями. Побічні дії такого типу можуть спостерігатися частіше, коли препарат приймати у комбінації з іншими протипаркінсонічними препаратами (наприклад, леводопа, бромокриптин) або мемантин.

З боку нирок та сечових шляхів

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

Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин

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

Дуже рідко – підвищена фоточутливість, шкірні висипання, відчуття свербіж, підвищене потовиділення, екзематозний дерматит.

З боку шлунково-кишкового тракту

Нечасто: нудота, сухість у роті, анорексія, блювання, запор, діарея, оборотне підвищення активності печінкових ферментів.

З боку серця

Дуже рідко: серцева аритмія (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, хаотична поліморфна шлуночкова тахікардія і подовження інтервалу QT), 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»). Аритмії серця з тахікардією.

З боку судин

Часто: ортостатична дисрегуляція.

З боку порушень органів зору

Рідко: затуманений зір*.

Дуже рідко: тимчасова втрата зору*, підвищена фото чутливість, ураження рогівки (точкове субепітеліальне помутніння, яке може бути пов'язане з поверхневим точковим кератитом), окулогірні кризи, мідріаз.

Невідомо: набряк рогівки, зникає після припинення лікування.

*Необхідний огляд офтальмолога, як тільки з'являться симптоми втрати гостроти зору або

помутніння зору, для того, щоб виключити можливі причини набряку рогівки (див. розділ «Особливі заходи безпеки»).

З боку системи крові та лімфатичної системи

Дуже рідко: гематологічні побічні ефекти, такі як лейкопенія і тромбоцитопенія.

Після інфузійної терапії вищевказані небажані ефекти були зареєстровані рідше.

З боку імунної системи

Дуже рідко: анафілактичні реакції після інфузійної терапії.

Інші: реакції гіперчутливості.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 500 мл розчину у флаконі; по 2 флакони у картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Людвігштрассе 22, 64354 Райнхайм, Німеччина/

Ludwigstrasse 22, 64354 Reinheim, Germany.

