

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ПК-Мерц
(PK-Merz®)

Склад:

діюча речовина: амантадину сульфат;

1 флакон містить амантадину сульфату 200 мг;

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

Лікарська форма. Розчин для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Протипаркінсонічні препарати. Код АТС N04B B01.

Клінічні характеристики.

Показання.

- ☐ Інтенсивна терапія та початкове лікування акінетичного кризу при різких загостреннях симптомів паркінсонізму.
- ☐ Підвищення здатності зосереджувати увагу (вігільності) 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;
- ☐ тяжка ниркова недостатність (кліренс креатиніну < 10 мл/хв);
- ☐ дитячий вік;
- ☐ період годування груддю.

Спосіб застосування та дози.

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 посткоматозному стані різноманітної етіології, терапія з добовою дозою 200 мг амантадину сульфату, яка вводиться у вигляді повільної інфузії (> 3 годин), може проводитися в початковому періоді 3-5 днів. Залежно від клінічної картини лікування може бути продовжено, якщо це можливо, в 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.

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 в мг/100 мл.

Кліренс креатиніну, що обчислюється відповідно до даного виразу, стосується виключно чоловіків (відповідне значення для жінок становить 85 % від цього значення) і може бути прирівняний до кліренсу інуліну 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.

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, які іноді включають акінетичний криз, і ефект припинення прийому іноді може виражатися у вигляді делірію.

Побічні реакції.

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

Психічні розлади.

Часто: порушення сну й психічна ажитація.

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

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.

Порушення зору.

Дуже рідко: тимчасова втрата зору.

Серцеві порушення.

Дуже рідко: серцева аритмія (шлуночкова тахікардія, фібриляція шлуночків, хаотична поліморфна шлуночкова тахікардія й подовження інтервалу QT). Причиною виникнення більшості цих випадків було передозування, одночасне застосування певних лікарських засобів або інші фактори ризику (див. розділи “Протипоказання” й “Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”).

Судинні порушення.

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

Порушення з боку травної системи.

Нечасто: нудота, сухість у роті.

З боку шкіри й підшкірних тканин.

Дуже рідко: підвищена фоточутливість.

Інфузійна терапія ПК-Мерц може спричинити анафілактичні реакції.

З боку сечостатевої системи.

Часто: затримка сечі в пацієнтів із гіпертрофією простати.

Передозування.

Симптоми. Гостра інтоксикація характеризується нудотою, блюванням, надмірним збудженням, тремором, атаксією, затуманенням зору, летаргією, депресією, дизартрією і конвульсіями; серцева аритмія.

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

Лікування. Спеціальне медикаментозне лікування або антидот невідомі. У разі інтоксикації препаратом ПК-Мерц необхідно викликати блювання й/або промити шлунок.

Необхідно вжити терапевтичних заходів, які включають введення рідини й підкислювання сечі для швидшого виведення речовини, можливу санацію, заходи проти конвульсій та аритмій.

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

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 й гіпомagneмії) або брадикардії.

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

Застосування в період вагітності або годування груддю.

Під час вагітності препарат може застосовуватися тільки після дуже ретельної оцінки співвідношення користь для матері/ризик для плода.

Дані щодо проникнення препарату крізь плаценту відсутні. Відсутні адекватні дані стосовно прийому амантадину у вагітних жінок. 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. Якщо амантадин призначають жінці дітородного віку, пацієнтка повинна бути проінструктована про необхідність негайно проконсультуватися з лікарем у випадку передбачуваної вагітності або підозрі на вагітність.

Період годування груддю.

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.

Діти.

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

Особливі заходи безпеки.

Пацієнти, які одночасно приймають нейролептики й препарат ПК-Мерц, піддаються ризику розвитку зловиясного 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 (див. розділи “Спосіб застосування та дози” й “Побічні реакції”).

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 й депресія. У таких пацієнтів необхідно звернути особливу увагу на побічні дії й взаємодію препарату ПК-Мерц з іншими лікарськими засобами.

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 у пацієнтів, що знаходяться на низько-сольовій дієті.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися особливої обережності при застосуванні препарату у пацієнтів з:

- 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 мепантином (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 становить більше 420 мс, при збільшенні QT більше ніж на 60 мс під час лікування препаратом або якщо значення QTc становить більше 480 мс, а також у пацієнтів з видимими ЕКГ – U-хвилями.

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 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 й взаємодії.

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

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

Враховуючи можливі побічні дії препарату з боку центральної нервової системи, рекомендовано утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами під час лікування препаратом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Перед початком прийому інших лікарських засобів сумісно з препаратом ПК-Мерц необхідно уважно прочитати інструкцію для медичного застосування на предмет 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.

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

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

Антихолінергічні засоби. Посилення побічних дій (сплутаність свідомості і галюцинації) антихолінергічних засобів (наприклад, 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 препаратом ПК-Мерц.

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

Інші лікарські засоби. Одночасне застосування сечогінних засобів, таких як триамтерен/гідрохлоротіазид, може призвести до зниження виведення амантадину з плазми, що призводить до утворення токсичної концентрації останнього в плазмі. Отже, слід уникати одночасного застосування цієї комбінації.

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

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

Алкоголь посилює побічні дії препарату.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амантадин має різні фармакологічні властивості. Він має непряму властивість агоніста α -тріарного 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, і в 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 в плазмі ($C_{\max}$) досягається через 2-8 годин після прийому разової дози препарату. При прийомі препарату в дозі 200 мг/добу 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. Плазматичний 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 літніх чоловіків (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 в 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 в 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.

Фармацевтичні характеристики.

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

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

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 (и) лікарського засобу.

Виробник in bulk, первинне та вторинне пакування:

Б. Браун Медикал С.А.

Ктра. Де Терраса 121,

08191 РУБІ (Барселона), Іспанія

B. Braun Medical S.A.

Ctra. De Terrassa 121,

08191 RUBI (Barcelona), Spain

Виробник, відповідальний за випуск серії:

Мерц Фарма ГмбХ і Ко. КГаА Екенгаймер Ляндштрассе 100,

60318 Франкфурт-на-Майні, Німеччина

Merz Pharma GmbH & Co. KGaA

Eckenheimer Landstrasse 100,

60318 Frankfurt am Main, Germany