

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ПК-MERЦ (PK-MERZ®)

Склад:

ядро таблетки:

діюча речовина: 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;

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

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. Похідні адамантану. Амантадин.

Код АТС N04B B01.

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 будь-яких інших компонентів препарату;
- декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA IV);
- 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;
- епілепсія та інші судомні напади;
- тяжка ниркова недостатність;
- виразкова хвороба.

Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо дорослим.

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

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 пацієнтів з видимими на ЕКГ U хвилями.

Разова і добова дози.

Дотримуючись вищезазначених застережних заходів і враховуючи протипоказання, можна запобігти загрозливій для життя побічній дії - 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) 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 буде не 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:

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

де

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

креатинін – креатинін сироватки в мг/100 мл.

Кліренс креатиніну, що обчислюється відповідно до даного виразу, 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 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, які іноді включають акінетичний криз, і ефект припинення прийому іноді може проявлятися у вигляді деліріїю.

Побічні реакції.

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, включаючи окремі повідомлення

З боку психіки: 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, якщо таблетки приймаються в комбінації з іншими протипаркінсонічними препаратами (такими як леводопа, бромокриптин або мемантин).

З боку крові та лімфатичної системи: 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 периферичної нейропатії; тривожність, головний біль, сонливість, безсоння, слабкість, гарячка, атаксія, нечітке мовлення, погіршення концентрації уваги, дратівливість, депресія, міалгія, парестезія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, тремор, дискінезія, гупор, суїцидальні думки та наміри, злоякісний нейролептичний синдром, делірій, стан гіпоманії та манії, галюцинації, нічні кошмари.

З боку органів зору: дуже рідко – тимчасова втрата зору, ураження рогівки (точкове субепітеліальне помутніння, яке може бути пов'язане з поверхневим точковим кератитом), набряк епітелію рогівки, зниження гостроти зору, окулогірні кризи, мідріаз.

З боку серцево-судинної 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»); часто – «мармурова» шкіра, що супроводжується набряками нижньої частини гомілки й гомілковостопного суглоба.

З боку травного тракту: нечасто – нудота, сухість у роті, анорексія, блювання, запор, понос, оборотне підвищення активності печінкових ферментів.

З боку шкіри: дуже рідко – підвищена фоточутливість, шкірні висипання, відчуття свербіжжю, підвищене потовиділення, екзематозний дерматит.

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

З боку сечостатевої системи: часто – затримка сечі в пацієнтів із гіпертрофією простати, нетримання сечі, зміна лібідо.

Інші: реакції гіперчутливості.

Передозування.

Симптоми: гостра інтоксикація характеризується нудотою, блюванням, надмірним збудженням, тремором, атаксією, затуманенням зору, летаргією, депресією, дизартрією і судомами; серцева аритмія. Нервово-м'язові порушення, гіперрефлексія, руховий неспокій, екстрапірамідні явища: орсійні спазми, розширення зіниць, дисфагія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, делірій, миоклонус, 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 вигляді 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 та/або промити шлунок.

Необхідно вжити терапевтичних заходів, які включають введення рідини й підкислювання сечі для більш швидкого виведення речовини, можливу седацію, заходи проти судом та аритмій.

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 гіпомагніємії) або брадикардії.

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

Застосування в 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.

Діти.

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

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 з епілептичними нападами, оскільки можливе посилення індивідуальних симптомів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «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 реакції та взаємодію препарату ПК-Мерц з іншими лікарськими засобами.

Пацієнти повинні проінформувати лікаря у разі появи труднощів із сечовипусканням.

Особливості застосування.

Слід дотримуватися особливої обережності при застосуванні препарату пацієнтам з:

- психозами;
- порушенням функції печінки;
- тиреотоксикозом;
- рецидивною екземою;
- гіпертрофією простати;
- вузькокутовою глаукомою;
- нирковою недостатністю (різної тяжкості; існує ризик накопичення амантадину через порушення ниркової фільтрації (див. також розділи «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 пацієнтів з видимими на 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 та взаємодії.

У пацієнтів з електрокардіостимуляторами точне визначення часу QT неможливе, тому рішення про застосування препарату 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 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.

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.

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

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

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 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.

Спеціальні дослідження взаємодії після одночасного прийому препарату ПК-Мерц та інших протипаркінсонічних засобів (таких як леводопа, бромокриптин, мемантин, тригексилфенідил тощо) не проводилися (звертати увагу на побічні дії).

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

Антихолінергічні засоби. Посилення побічних дій (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 препаратом ПК-Мерц.

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

Інші лікарські 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.

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.

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 в плазмі крові (C_{max}) досягається через 2-8 годин після прийому разової дози препарату. При прийомі препарату в 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 мгк/мл. 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 пацієнта; у дорослих 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).

Амантадин зв'язується з білками плазми крові 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 вигляді (90 % разової дози), незначна кількість виводиться з фекаліями.

Здатність до діалізу у амантадину низька, майже 5 % за один діаліз.

В організмі людини амантадин не метаболізується.

Фармацевтичні характеристики.

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

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.

Екенгаймер Ляндштрассе 100, 60318 Франкфурт-на-Майні, Німеччина
Eckenheimer Landstrasse 100, 60318 Frankfurt am Main, Germany.