

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 15095/04.12.06	
707/21.11.06	<i>Менц</i>

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

PK-MERZ® – ПК-Мерц

2. Количествен и качествен състав

1 таблетка филмирана съдържа: Amantadine sulfate 100 mg

3. Лекарствена форма

Таблетки филмирани

4. Клинични данни

4.1 Показания

Паркинсонов синдром: лечение симптомите при Болест на Паркинсон като скованост, тремор, хипокинезия и акинезия.

Екстрапирамидни нежелани лекарствени реакции при невролептици и други продукти с подобен начин на действие, като ранна дискинезия, акинезия и паркинсоноподобни симптоми.

4.2 Дозировка и начин на употреба

За перорално приложение.

Необходимо е провеждане на ЕКГ изследване (50 mm/s) преди, 1 и 3 седмици след започване на лечение и мануално определяне на Bazett честота на QT време (QTc). ЕКГ изследване трябва да се проведе преди и 2 седмици след всяко следващо увеличаване на дозата. В последствие ЕКГ контроли трябва да се провеждат поне веднъж годишно. Лечението трябва да се избягва или да се преустанови при пациенти, при които има основни QTc стойности над 420 ms, увеличаване на QTc с повече от 60 ms при лечение с PK-Merz 100 mg филмирани таблетки, или удължен QTc над 480 ms по време на лечение с PK-Merz 100 mg филмирани таблетки, и при пациенти, при които се установяват забележими U вълни.

Следвайки горепосочените предпазни мерки и имайки предвид изброените противопоказания в раздел 4.3, може да бъде избегната появата на много рядката, но живото-застрашаваща камерна тахикардия тип "torsades de pointes" като нежелана лекарствена реакция.

Лечението на пациенти с Паркинсонов синдром и лекарствено-зависими двигателни нарушения се въвежда обикновено постепенно, като дозировката се определя от терапевтичния ефект.



Лечението трябва да се започне с доза от една РК-Merz 100 mg филмирана таблетка (отговаря на 100 mg amantadine sulfate дневно) веднъж дневно за първите 4 до 7 дни, последвано от увеличаване на дневната доза с една таблетка седмично, до достигане на поддържащата доза.

Обичайната ефективна доза е една до три РК-Merz 100 mg филмирани таблетки два пъти дневно (отговаря на 200-600 mg amantadine sulphate дневно).

При възрастни пациенти, особено тези със състояния на възбуда и обърканост или делирни синдроми, лечението трябва да започне с по-ниски дози.

При комбинирано лечение с други антипаркинсонови лекарства, дозировката трябва да се определя индивидуално.

При пациенти предварително лекувани с инфузионен разтвор на amantadine sulphate може да се избере по-висока начална дозировка.

В случаи на остро влошаване на паркинсоновите симптоми в смисъл на акинетична криза, трябва да се приложи инфузионно лечение с amantadine sulphate.

Дозировка при пациенти с бъбречно нарушение:

При пациенти с бъбречно нарушение дозировката трябва адаптира според степента на намаляване на бъбречния клирънс (измерено като скорост на гломерулна филтрация: GFR), както е показано в таблицата:

GFR [ml/min]	Дозировка (mg amantadine sulphate)	Интервал на дозиране
80-60	100	на всеки 12 часа
60-50	200 и 100* или 150**	през ден* или веднъж дневно**
50-30	100	веднъж дневно
30-20	200	2 пъти седмично
20-10	100	3 пъти седмично
< 10 и пациенти на хемодиализа	200 и 100	1 път седмично или веднъж на две седмици

* постига се с приложение през ден от 1 x 1 и 1 x 2 РК-Merz 100 mg филмирани таблетки

** постига се с приложение на 1 1/2 РК-Merz 100 mg филмирани таблетки (отговаря на 150 mg amantadine sulphate)



Скоростта на гломерулната филтрация (GFR) може приблизително да се пресметне по следната формула:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{възраст}) \times \text{тегло}}{72 \times \text{креатинин}}$$

където:

Cl_{cr} = креатининов клирънс в ml/min и
креатинин = серумен креатинин в mg/100ml.

Изчислената по тази формула стойност за креатининов клирънс е приложима само за мъже (съответно за жените е 85 % от тази стойност) и може да се приравни към инулиновия клирънс за определяне на GFR (при възрастни 120 ml/min).

Амантадин се диализира ограничено (около 5 %).

Начин и продължителност на употреба

За перорално приложение.

PK-Merz 100 mg филмирани таблетки са с резка и могат да се делят.

Филмираните таблетки се приемат с малко течност, за предпочитане сутрин и следобед. Последната дневна доза не трябва да се приема по-късно от 16 часа.

Продължителността на лечението зависи от естеството и тежестта на протичане на заболяването и се определя от лекуващия лекар, назначил лечението. Пациентите не трябва да прекратяват лечението едностранно.

Рязко прекъсване на лечението с PK-Merz 100 mg филмирани таблетки трябва да се избягва, защото в противен случай пациентите с Паркинсонова болест могат да претърпят тежко влошаване на екстрапирамидните симптоми до акинетични кризи, и е възможна появата на ефекти на рязко прекратяване на лечението, достигащи до делириум.

4.3 Противопоказания

PK-Merz 100 mg филмирани таблетки не трябва да се прилагат при пациенти с:

- свръхчувствителност към Amantadine, оцветител Е 110 (жълто-оранжево S) или към някоя от другите съставки на лекарствения продукт
- тежка некомпенсирана сърдечна недостатъчност (NYHA IV степен)
- кардиомиопатии и миокардити
- AV блок II или III степен
- налична брадикардия под 55 удара/минута
- наличен удължен QT интервал (Bazett QTc > 420 ms) или забележими U вълни или конгенитален QT синдром във фамилната анамнеза
- анамнеза за сериозни камерни аритмии, включително torsades de pointes
- комбинирано лечение с bupirine или други лекарства, които удължават QT интервала (виж 4.5)
- намалени концентрации на калий и магнезий в кръвта



PK-Merz 100 mg филмирани таблетки могат да бъдат използвани само с повишено внимание при пациенти с:

- хипертрофия на простатата
- глаукома при стеснение на ъгъла (закритоъгълна глаукома)
- бъбречна недостатъчност (с различна тежест; съществува риск от акумулация при нарушена бъбречната филтрация (виж 4.2 и 4.4)
- състояния на възбуда или обърканост
- делирни синдроми или екзогенни психози в анамнезата
- комбинирано лечение с memantine (виж 4.5)

Приложение при деца:

Опитът с употреба при деца е недостатъчен.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Предупреждения:

Необходимо е провеждане на ЕКГ изследване (50 mm/s) преди, 1 и 3 седмици след започване на лечение и мануално определяне на Bazett честота на QT време (QTc). ЕКГ изследване трябва да се проведе преди и 2 седмици след всяко следващо увеличаване на дозата. В последствие ЕКГ контроли трябва да се провеждат поне веднъж годишно. Лечението трябва да се избягва или да се преустанови при пациенти, при които има основни QTc стойности над 420 ms, увеличаване на QTc с повече от 60 ms при лечение с PK-Merz 100 mg филмирани таблетки, или повишаване на QTc над 480 ms по време на лечение с PK-Merz 100 mg филмирани таблетки, и при пациенти, при които се установяват забележими U вълни.

Пациенти с риск за електролитен дисбаланс, в резултат на лечение напр. с диуретици, често повръщане и/или диария, употреба на инсулин в спешни ситуации, или бъбречни или анорексични състояния трябва да проведат съответно проследяване на лабораторните параметри и подходящо електролитно заместване, по-специално за калий и магнезий.

В случаи на симптоми като сърцебиене, замайване, или синкоп, лечението с PK-Merz 100 mg филмирани таблетки трябва незабавно да се преустанови и пациентът да се проследи за 24 часа за удължаване на QT. Ако няма налице QT удължаване, лечението с PK-Merz 100 mg филмирани таблетки може да се поднови, като се имат предвид противопоказанията и взаимодействията.

При пациенти с пейсмейкър точно определяне на QT времената не е възможно, следователно решението за употреба на PK-Merz 100 mg филмирани таблетки се взима индивидуално, след консултация с кардиолога на пациента.

Допълнително прилагане на amantadine за профилактика и лечение на инфекции, причинени от грипен вирус А, не се препоръчва и трябва да се избягва, поради риск от предозиране.

Този продукт съдържа оцветител Е 110 (жълто-оранжево S), който при свръхчувствителни пациенти може да провокира алергични реакции, включително астма. Тази алергия е по-честа при индивиди, алергични към ацетилсалицилова киселина.



Специални предпазни мерки при употреба:

При пациенти, лекувани едновременно с невролептични лекарства и РК-Merz 100 mg филмирани таблетки има риск от развитие на животозастрашаващ злокачествен невролептичен синдром при рязко спиране на РК-Merz 100 mg филмирани таблетки.

При пациенти с бъбречно нарушение може да настъпи интоксикация.

Специално внимание е препоръчително, когато се предписва РК-Merz 100 mg филмирани таблетки на пациенти с органичен мозъчен синдром или които получават припадъци, поради вероятност от поява на припадъци или засилване на индивидуалните симптоми (виж 4.2 и 4.8).

Пациенти, при които има известни сърдечно-съдови състояния, трябва да останат на системно медицинско наблюдение по време на лечението с РК-Merz 100 mg филмирани таблетки.

В случай на симптоми като сърцебиене, световъртеж или синкоп, лечението с amantadine трябва веднага да се преустанови и пациентът да се проследи в продължение на 24 часа за QT удължаване. Ако няма налице QT удължаване, лечението с amantadine може да се поднови, като се имат предвид противопоказанията и взаимодействията.

При пациентите с Паркинсонова болест често се наблюдават симптоми на болестта като ниско артериално налягане, обилно слюноотделяне, потене, повишена телесна температура, акумулиране на топлина, едем и депресия. Тези пациенти трябва да се лекуват като се отчитат нежеланите лекарствени реакции и взаимодействия на РК-Merz 100 mg филмирани таблетки.

Пациентите трябва да бъдат уведомявани за необходимостта от консултация с лекар, ако установят проблеми с уринирането.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Едновременната употреба на amantadine и лекарствени продукти, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала е противопоказано. Примери са:

- определен клас IA антиаритмични (т. е. quinidine, disopyramide, procainamide) и клас III (т. е. amiodarone, sotalol)
- определени антипсихотици (т. е. thioridazine, chlorpromazine, haloperidol, pimozide)
- определени трициклични и тетрациклични антидепресанти (т. е. amitriptyline)
- определени антихистамини (т. е. astemizole, terfenadine)
- определени макролидни антибиотици (т. е. erythromycin, clarithromycin)
- определени гираза инхибитори (т.е. sparfloxacin)
- азолни антимиотици и други лекарства, като budipine, halofantrine, co-trimoxazole, pentamidine, cisapride и bepridil.

Този списък може да бъде неизчерпателен. Преди да се започне употреба на друг лекарствен продукт едновременно с amantadine, тази кратка характеристика на продукта трябва внимателно да се прегледа за потенциални взаимодействия между други лекарства и amantadine, причиняващи QT удължаване.



Употребата на РК-Merz 100 mg филмирани таблетки в комбинация с други антипаркинсонови продукти е възможна. За да се избегнат нежелани лекарствени реакции (като психотични реакции), може да се наложи да се намали дозировката на другия лекарствен продукт или на комбинацията.

Няма проведени специфични проучвания върху появата на взаимодействия след прилагането на РК-Merz 100 mg филмирани таблетки в комбинация с други антипаркинсонови лекарствени продукти (т. е. levodopa, bromocriptine, trihexyphenidyl, и т. н.) или memantine (да се обърне внимание на нежеланите лекарствени реакции).

Едновременно прилагане на РК-Merz 100 mg филмирани таблетки и някои от видовете лекарствени продукти или лекарствени вещества, изброени по-долу, може да доведе от следните взаимодействия:

Антихолинергични:

Нежеланите лекарствени реакции (объркване и халюцинации) при антихолинергиците (т. е. trihexyphenidyl, benztropine, scopolamine, biperiden, orphenadrine, и т. н.) могат да се засилят при едновременното им прилагане с РК-Merz 100 mg филмирани таблетки.

Симпатикомиметици с индиректно действие върху ЦНС:

Потенцират се централните действия на amantadine.

Алкохол:

Намаляване поносимостта към алкохол.

Леводопа (антипаркинсонов лекарствен продукт):

Взаимно потенциране на терапевтичното действие. Следователно леводопа може да се дава съвместно с РК-Merz 100 mg филмирани таблетки.

Други антипаркинсонови лекарствени продукти:

Memantine може да потенцира действието и нежеланите лекарствени реакции на РК-Merz 100 mg филмирани таблетки (виж 4.8).

Други лекарствени продукти:

Комбинирана употреба с диуретици от вида triamterene/ hydrochlorothiazide намалява плазменият клирънс на amantadine, като това води до токсични плазмени концентрации. Следователно комбинирана употреба с диуретици трябва да се избягва.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност:

При предклинични проучвания върху плъхове е установено, че при високи дози amantadine е ембриотоксичен и тератогенен. Наблюдавана е голяма честота на едем, костни и скелетни аномалии. Нарушава се и фертилността. Проучвания върху перипостнаталния период не са провеждани.



Описани са случаи на употреба на amantadine по време на бременност при хора, при което се съобщава и за здрави бебета, и за усложнения на бременността и малформации (сърдечно-съдови дефекти, скъсени крайници).

Да не се прилага по време на бременност, без внимателна оценка на съотношението риск/полза от лекуващия лекар.

Лактация:

Amantadine преминава в майчиното мляко. Ако употребата на амантадин по време на кърмене е абсолютно необходима, е необходимо провеждането на постоянно наблюдение на детето, поради възможните нежелани лекарствени реакции към лекарственото вещество (обрив, задържане на урина, повръщане) и преустановяване на кърменето, ако се наложи.

4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не може да бъде изключено влияние върху вижиланса (състоянието на будност и внимание) и акомодацията, особено във връзка с нежелани реакции на други лекарства, използвани за лечение на Паркинсонов синдром. При започване на лечение може да има допълнително влошаване на способността за шофиране и работа с машини, в повече от това, причинено от самото заболяване. Това нарушение се засилва още повече при комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нови (според SPC-Guideline)	
Много чести	> от 1 на 10 пациента
Чести	< от 1 на 10 пациента и > от 1 на 100 пациента
Не чести	< от 1 на 100 пациента и > от 1 на 1000 пациента
Редки	< от 1 на 1000 пациента и > от 1 на 10000 пациента
Много редки	< от 1 на 10000 пациента и изолирани случаи

Психични нарушения

Чести прояви са нарушения в съня и психична възбуда.

Възможно е да се провокират параноидни екзогенни психози, придружени със зрителни халюцинации, особено при предразположени възрастни пациенти. Нежелани реакции от този вид могат да се появят с по-голяма честота, когато РК-Merz 100 mg филмирани таблетки се дават в комбинация с други антипаркинсонови лекарствени продукти (т. е. levodopa, bromocriptine или memantine).

Нервна система

Често може да се прояви моторна възбуда.

Не често до често могат да се появят безпокойство, ортостатична дисрегулация и много рядко до рядко - замъглено зрение.

В много редки случаи са провокирани и епилептични припадъци, обикновено при лечение с дозировка над препоръчаната.

Миоклония и симптоми на периферна невропатия са докладвани много рядко.

Нарушения в зрението

В много редки случаи е докладвано за временна загуба на зрение.



Сърдечни нарушения

Има много рядко съобщения за сърдечни аритмии, като камерна тахикардия, камерни фибрилации, torsades de pointes и QT удължаване. Повечето от тези случаи са след предозиране или във връзка с определени лекарствени продукти или други рискови фактори за сърдечни аритмии (виж 4.3 и 4.5).

Нарушения на сърдечния ритъм и тахикардия са докладвани много рядко.

Съдови нарушения

Често се наблюдава развитие на livedo reticularis (характеризира се с петниста кожа), понякога придружено с оток на подбедрицата и глезена.

Храносмилателни нарушения

Не чести до чести прояви са гадене и сухота в устата.

Кожа и подкожни тъкани:

В много редки случаи е докладвана повишена фоточувствителност.

Оцветителя жълто-оранжево S (E110) може да предизвика алергични реакции.

Пикочо-полова система

Често може да се наблюдава задръжка на урина във връзка с хипертрофия на простатата.

4.9 Предозиране

Възможността от множествена интоксикация трябва винаги да се има предвид, например при поглъщане на повече от една таблетка със суицидни намерения.

a) Симптоми на интоксикация

Острата интоксикация се характеризира с гадене, повръщане, свръхвъзбуда, тремор, атаксия, замъглено зрение, летаргия, депресия, дизартрия и конвулсии; в един случай е докладвана злокачествена сърдечна аритмия.

Остра токсична психоза под формата на състояния на обърканост със зрителни халюцинации до и включително кома и миоклонус са наблюдавани след едновременно приложение на amantadine и други антипаркинсонови лекарства.

b) Мерки в случай на интоксикация

Няма известно специфично лекарствено лечение или антидот. В случай на интоксикация с РК-Merz 100 mg филмирани таблетки трябва да се предизвика повръщане и/или да се направи стомашна промивка.

В случай на живото-застрашаваща интоксикация е необходимо интензивно лечение. Терапевтичните мерки, които трябва да се имат предвид включват приемане на течности и повишаване киселинността на урината за ускорено отделяне на веществото, и по възможност седирание, антиконвулсивни мерки и антиаритмични медикаменти (lidocaine i. v.).

За лечение на невротоксични симптоми (като описаните по-горе) може да се опита интравенозно приложение на physostigmine, при възрастни с доза 1-2 mg на всеки 2 часа и при деца 2 x 0.5 mg на интервали от 5-10 минути до максимална доза от 2 mg.



Поради ниската диализабилност на amantadine (приблизително 5%), хемодиализата не е избор.

Препоръчително е пациентите да се мониторира отблизо за възможно QT удължаване и за фактори, които провокират появата на torsades de pointes, т. е. електролитен дисбаланс (по-специално хипокалиемия и хипомагнезиемия) и брадикардия.

5. Фармакологични свойства

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антипаркинсонов лекарствен продукт (Допаминаргичен агент)

АТС код: N04BB01

Фармакологични свойства:

Амантадин има различни фармакологични ефекти. Той проявява индиректен агонистичен ефект върху допаминовите рецептори в corpus striatum. Проучвания с животни показват, че амантадин увеличава екстрацелуларната концентрация на допамин чрез увеличаване на освобождаването на допамин и чрез блокада на обратното захващане в пресинаптичните неврони. При терапевтични концентрации, амантадин инхибира освобождаването на ацетилхолин, медирано от NMDA рецепторите и по този начин проявява антихолинергичен ефект. Амантадин има синергичен ефект с L-допа.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция:

Amantadine hydrochloride след перорално приложение се абсорбира бързо и напълно в гастро-интестиналния тракт.

Плазмена концентрация, елиминирание:

Максималните плазмени концентрации след се достигат за около 2-8 часа (t_{max}) след перорално приложение на еднократна доза. Свободно разтворимият amantadine hydrochloride достига по-висок пик на плазмени amantadine концентрации в сравнение с по-умерено разтворимия amantadine sulfate, при който върховата плазмена концентрация (C_{max}) се достига по-късно от тази на hydrochloride. След еднократна перорална доза от 250 mg amantadine hydrochloride се достига C_{max} от 0.5 $\mu\text{g/ml}$.

При дозировка 200 mg/дневно стабилно състояние се достига след 4-7 дни, с плазмени концентрации от 400-900 ng/ml. След приложение на 100 mg amantadine sulfate C_{max} е 0.15 $\mu\text{g/ml}$.

Пълното количество абсорбирано активно вещество (AUC) е еднакво за двете амантадинови соли. Установено е, че плазменият клирънс е идентичен с бъбречния клирънс, 17.7 ± 10 l/час при здрави възрастни доброволци. Действителният обем на разпределение (4.2 ± 1.9 l/kg) зависи от възрастта; при възрастни е 6.0 l/kg.

Времето на полуживот е между 10 и 30 часа, средно около 15 часа, и зависи главно от възрастта на пациента. При възрастни пациенти, мъже (62-72 години) времето на



полуживот е 30 часа. При пациенти с бъбречна недостатъчност крайният плазмен полуживот може значително да се удължи, до 68 ± 10 часа.

Amantadine се свързва с плазмените протеини приблизително 67 % (in vitro); приблизително 33 % се намират в плазмата в несвързан вид. Преминава кръвно-мозъчната бариера с помощта на наситена транспортна система.

Amantadine се отделя с урината почти напълно непроменен (90 % от еднократната доза), малки количества се отделят с изпражненията.

Диализабилността на amantadine hydrochloride е ниска, 5 % за еднократна диализа.

Метаболизъм:

Amantadine не се метаболизира при хора.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Amantadine има въздействие върху сърдечната електрофизиология, включително удължаване продължителността на акционния потенциал чрез потискане инфлукса на реполяризиращите калиеви йони. И при хора тези ефекти могат в редки случаи да доведат до определени видове сърдечни ритъмни нарушения (върхова възвратна тахикардия или torsades de pointes-аритмия).

Проучвания върху хронична токсичност първоначално показват стимулиращо действие върху ЦНС. При кучета и маймуни, в изолирани случаи са наблюдавани екстрасистоли и при кучета е установена и лека мастна инфилтрация на миокарда.

Проучвания за мутогенност с установени in-vitro и in-vivo тестове не дават никакви доказателства за генотоксичен потенциал на amantadine.

Дългосрочни проучвания за канцерогенност на amantadine не са провеждани.

В проучвания за ембриотоксичност при плъхове, мишки и зайци ембриофетални въздействия и малформации са наблюдавани само при плъхове, при дози над 50mg/kg телесно тегло (BW)/дневно. Наблюдано е зачестяване появата на едем, малпозиция на задните крака и скелетни аномалии (липсващи ребра, аплазия на коксигеалния гръбнак). Въздействието върху фертилността е недостатъчно проучено; има доказателства при плъхове за нарушения във фертилността при дози над 32 mg/kg телесно тегло/дневно.

Проучвания в пери- и постнаталния период не са провеждани. Счита се, че малки количества amantadine преминават в майчиното мляко. Няма налични данни за преминаване през плацентата.

Има недостатъчен опит за използването на amantadine при бременност. Има съобщени случаи за здрави бебета, усложнения на бременността и пет случая на малформации. На базата на тези данни не е възможно да се установи дали използването на amantadine по време на бременност при хора е безопасно.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества



Lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, potato starch, gelatin, povidone 25, talc, colloidal silicon dioxide, magnesium stearate, croscarmellose sodium, eudragit E100, colouring agents E110 и E 171.

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на РК-Merz 100 mg филмирани таблетки е 5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25° С. Да не се използва след изтичане на срока на годност!

6.5 Данни за опаковката

Блистери, 30 , 90 и 120 таблетки филмирани в опаковка.

6.6 Препоръки при употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
D-60318 Frankfurt am Main
Germany

Медицинско представителство в България : Либра АД

8. Регистрационен № в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ

Reg. № 9800025

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

26.01.1998

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Юни 2006

