

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Име на лекарствения продукт
PK-MERZ 0.4 mg/ml solution for infusion
ПК-Мерц 0.4 mg/ml инфузионен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Активно вещество : Амантадинов сулфат (*Amantadine sulphate*)

1 опаковка от 500 ml инфузионен разтвор съдържа: амантадинов сулфат (*amantadine sulfate*) 200 mg

За пълния списък на помощните вещества, вж точка 6.1.

3. Лекарствена форма

Инфузионен разтвор

4. Клинични данни

4.1 Терапевтични показания

За интензивно лечение и начално лечение на акинетични кризи при остро влошаване на паркинсонови симптоми.

Намалено състояние на будност (вижиланс) и внимание при пост-коматозни състояния с различна етиология в рамките на цялостното лечение в болнични условия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

За интравенозно приложение.

Необходимо е провеждане на ЕКГ изследване (50 mm/s) преди, 1 и 3 седмици след започване на лечение и мануално определяне на Bazett интервал на QT време (QTc). Такова 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 инфузия, или повишаване на QTc над 480 ms по време на лечение с PK-Merz инфузия, и при пациенти, при които се установяват забележими U вълни. Следвайки горе-посочените предпазни мерки и имайки предвид изброените противопоказания в раздел 4.3, може да се избегне много рядката, но живото-застрашаваща нежелана реакция камерна тахикардия тип torsades de pointes .

Паркинсонов синдром:

В случай на остро влошаване на паркинсоновите симптоми в смисъл на акинетична криза, трябва да се приложат интравенозни дози от 200 mg amantadine sulfate в 500 ml разтвор, 1-3 дневно.

Скоростта на инфузия не трябва да превишава 55 капки/минута, еквивалентно на инфузионно време от около 3 часа.

Намалено състояние на будност (вижиланс) и внимание:

За подобряване на вижиланса при пост-коматозни състояния с различна етиология може да се опита лечение с дневна доза от 200 mg amantadine sulfate, назначено като бавна инфузия (> 3 часа) за начален период от 3-5 дни. В зависимост от клиничното

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към РУ № 4320 / 24.02.09

Одобрено: 31 / 10.02.09



протичане, лечението след това може да продължи при възможност с перорални форми – до 4 седмици при дозировка от 200 mg amantadine sulfate дневно.

Дозировка при пациенти с бъбречно нарушение:

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

GFR [ml/min]	Дозировка (Amantadine sulfate 200 mg/500 ml)	Интервал на дозиране
80-60	100 mg	на всеки 12 часа
60-50	200 mg и 100 mg	през ден
50-30	100 mg	веднъж дневно
30-20	200 mg	2 пъти седмично
20-10	100 mg	3 пъти седмично
< 10 и пациенти на хемодиализа	200 mg и 100 mg	1 път седмично или веднъж на две седмици

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, съответната стойност при жените е приблизително 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 %).

Рязко прекъсване на лечението с РК-Merz инфузия трябва да се избягва, защото в противен случай пациентите с Паркинсонова болест могат да претърпят тежко влошаване на екстрапирамидните симптоми до акинетични кризи и до делириум.

Продължителността на употреба при последващо лечение с перорални форми при пациенти с намален вижиланс (състояние на будност и внимание) не трябва да превишава 4 седмици.



Дозировка при деца:

Опитът с употреба при деца е недостатъчен.

4.3 Противопоказания

PK-Merz инфузия не трябва да се прилага при пациенти с:

- свръхчувствителност към amantadine 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 budipine или други лекарства, които удължават QT интервала (виж 4.5)
- намалени нива на калий и магнезий в кръвта
- бременност

PK-Merz инфузия не трябва да се използва при:

- тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс < 10 ml/min)

PK-Merz инфузия може да бъде използван 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 4.3 и 4.4)
- състояния на възбуда или обърканост
- делирни синдроми или екзогенни психози в анамнезата
- комбинирано лечение с memantine (виж 4.5)

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки 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 интервал на QT време (QTc). Такова 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 инфузия, или повишаване на QTc над 480 ms по време на лечение с PK-Merz инфузия, и при пациенти, при които се установяват забележими U вълни.

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



В случаи на симптоми като сърцебиене, замайване, или синкоп, лечението с РК-Merz инфузия трябва незабавно да се преустанови и пациентът да се проследи за 24 часа за удължаване на QT. Ако няма налице QT удължаване, лечението с РК-Merz инфузия 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 РК-Merz инфузия се взема 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.

Специални предпазни мерки при употреба:

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

При пациенти с бъбречно нарушение може да настъпи интоксикация.

Специално внимание е препоръчително, когато се предписва РК-Merz инфузия 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 клинично наблюдение по време на лечението с РК-Merz инфузия.

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 и нежеланите лекарствени реакции. (виж раздел 4.8).

При пациентите с Паркинсонова болест често се наблюдават клинични симптоми като ниско артериално налягане, повишено 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 инфузия.

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

Една опаковка от 500 ml инфузионен разтвор съдържа 77 натрий (1770 mg натрий)
Това трябва да се има предвид при пациенти на ограничаващ солта* режим на хранене.



4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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 антимикотици 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 инфузия в комбинация с други антипаркинсонови лекарствени продукти е възможна. За да се избегнат странични ефекти (като психотични реакции) може да се наложи да се намали дозата на другия лекарствен продукт или на комбинацията.

Няма проведени специфични проучвания за появата на взаимодействия след приложението на РК-Merz инфузия съвместно с други антипаркинсонови лекарствени продукти (т. е. levodopa, bromocriptine, trihexyphenidyl и т. н.) или memantine (виж 4.8)

Комбинирано лечение на РК-Merz инфузия и някой от видовете лекарствени продукти или лекарствени вещества, изброени по-долу, може да доведе от следните взаимодействия:

Антихолинергични:

Нежеланите лекарствени реакции (объркване и халюцинации) при антихолинергичите (т. е. trihexyphenidyl, benztropine, scopolamine, biperiden, orphenadrine, и т. н.) могат да се засилят при едновременно прилагане.

Симпатомиметици с индиректно действие върху ЦНС:

Потенцират се централните действия на amantadine.

Алкохол:

Намалява се поносимостта към алкохол.

Леводопа (антипаркинсонов лекарствен продукт):

Взаимно потенциране на терапевтичното действие. Следователно леводопа може да се дава съвместно с РК-Merz инфузия.

Memantine:

Memantine може да потенцира действието и нежеланите лекарствени реакции на РК-Merz инфузия (виж 4.3).

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:

Няма данни за преминаване на продукта през плацентата. Няма адекватни данни за употребата на амантадин при бременни жени. 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 5 случая на малформации (сърдечно-съдови дефекти, скъсени крайници).

При проучвания върху животни е установено, че amantadine е ембриотоксичен и тератогенен (виж 5.3). Потенциалния риск при хора е неизвестен.

Амантадин може да се прилага по време на бременност само ако това е абсолютно необходимо. Ако терапията е проведена по време на първия триместър на бременността, трябва да бъде направена ехография.

Ако амантадин е предписан на жена в детеродна възраст, тя трябва да бъде предупредена да се свърже с лекуващия си лекар веднага при подозирана бременност или желание за забременяване.

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 при необходимост.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не може да бъде изключено влияние върху вижиланса 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

Нарушения в кръвните показатели и лимфната система

Много рядко по време на лечение с амантадин, са наблюдавани хематологични нежелани реакции като левкопения и тромбопения

Психични нарушения

Често наблюдавани са нарушения в съня и нервна 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 инфузия се дават в комбинация с други антипаркинсонови лекарствени продукти (т. е. levodopa, bromocriptine или memantine).

Нервна система

Често наблюдавана е моторна възбуда.

Често могат да се появят безпокойство, ортостатична дисрегулация и 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

Често се наблюдава гадене, сухота в устата.

Нарушения в Пикочо-половата система

Често може да се наблюдава задръжка на урина, понякога с хипертрофия на простатата.

Кожа и подкожни тъкани:

В много редки случаи е докладвана повишена фоточувствителност.

Горепосочените нежелани лекарствени реакции са по-редки след инфузионно лечение.

Много рядко има съобщения за анафилактични реакции след приложение на инфузионната терапия.

4.9 Предозиране

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

а) 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 животозастрашаваща 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 седиране, 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 мониторират 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 (Допаминергичен 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:

След перорално приложение Amantadine се абсорбира бързо и напълно в интестиналния тракт.

Плазмена концентрация, елиминиране:



Максималните плазмени концентрации 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.

Приложение като инфузия:

Инфузия от 200 mg amantadine sulfate за период над 3 часа дава средна плазмена концентрация от 0.54 $\mu\text{g/ml}$. След лечение с доза от 200 mg/дневно се достига средна плазмена концентрация от 0.76 $\mu\text{g/ml}$ в края на инфузията на 6-ия ден. Средният пълен клирънс беше изчислен на 3.6 l/час; плазменият полуживот варира от 7 до 23 часа и беше средно около 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 на реполаризиращите калиеви йони. И при хора тези ефекти могат в редки случаи да доведат до определени видове сърдечни ритъмни нарушения (върхова възбуждане 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 мутагенност 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 високи дози. Наблюдавано е зачестяване появата на едем, малпозиция на задните крака и скелетни аномалии. Въздействието върху фертилността е недостатъчно проучено; има доказателства при плъхове за нарушения във фертилността.

Не са правени проучвания по време на перинаталния/постнаталния период.

Локална поносимост:

При хора има добра локална поносимост към инфузионния разтвор.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо

6.3 Срок на годност

Срокът на годност на РК-Merz инфузия е 5 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Няма.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка с 500 ml инфузионен разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне/ и работа

Няма.

7. Притежател на разрешението за употреба

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

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

Рег. № 9800024



**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

