

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

PK-Merz Infusioonilahus, 0,4 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 infusioonipudel 500 ml infusioonilahusega sisaldab 200 mg (0,4 mg/ml) amantadiinsulfaati. INN. Amantadinum.

Abiained: naatriumkloriid, vt lõik 4.4
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parkinsonism (välja arvatud ravimitest põhjustatud).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enne ravi alustamist ning esimesel ja kolmandal ravinädalal tuleb teha EKG (50 mm/s) ning määrata Bazetti valemi abil sagedus-korrigeeritud QT aeg (QTc). Selline EKG tuleb teha ka enne ja 2 nädalat pärast iga järgnevat annuse suurendamist. Edasised EKG kontrollimised tuleb teostada vähemalt üks kord aastas. Ravi peab vältima või katkestama patsientidel, kellel QTc algväärtus on üle 420 ms, kellel esineb amantadiinravi ajal QTc tõus üle 60 ms või QTc on üle 480 ms ning samuti patsientidel, kellel esinevad eristatavad U-lained. Järgides ülaltoodud ettevaatusabinõusid ning võttes arvesse lõigus 4.3 toodud vastunäidustusi, on võimalik vältida väga harva esinevat, kuid eluohtlikku kõrvaltoimet *torsade de pointes* ventrikulaarset tahhükardiat.

Üksikannus ja päevaannused:

Parkinsonismi sümptomite ägenemisel (akineetiline kriis) manustatakse 1...3 korda päevas intravenoosselt 200 mg amantadiinsulfaati 500 ml lahuses.

Infusioonikiirus ei tohiks ületada 55 tilka minutis, mis vastab ligikaudu 3-tunnisele infusiooniajale.

Annustamine neerupuudulikkusega patsientidele:

Neerupuudulikkuse korral tuleb ravimi annust vähendada järgmise skeemi alusel:

Glomerulaarfiltratsioon (ml/min)	Annus (mg) (amantadiinsulfaat 200 mg/500 ml)	Annustamisintervall
80...60	100	iga 12 tunni järel
60...50	200 ja 100	ülepäeviti manustatakse vaheldumisi 200 mg ja järgmisel päeval 100 mg
50...30	100	1 kord päevas

30...20	200	2 korda nädalas
20...10	100	3 korda nädalas
<10 ja hemodialüüsitavad patsiendid	100 või	1 kord nädalas või
	200	üle nädala

Kreatiniini kliirensi arvutamiseks kasutatakse valemit:

$$Cl = (140 - \text{vanus}) \times \text{kehakaal} / 72 \times \text{kreatiniin}$$

Cl = kreatiniini kliirens (ml/min); kreatiniin = kreatiniin plasmas (mg/100 ml)

Valem võimaldab arvutada kreatiniini kliirensi väärtust, mis on võrdne inuliini kliirensiga.

Täiskasvanud meestel on glomerulaarfiltratsiooni kiirus 120 ml/min, naistel 85% selle väärtusest.

Amantadiin on ainult vähesel määral dialüüsitav (ca' 5%).

Manustamisviis ja kestvus:

Intravenoosne.

PK-Merz Infusioonilahusega ravi järsku lõpetamist tuleb vältida, kuna Parkinsoni tõvega haigetel võib sellisel juhul tekkida ekstrapüramidaalsümptomite tugev ägenemine, mõnikord koos akineetilise kriisiga ning võivad ilmneda ärajätunähud, mõnikord koos deliiriumiga.

Lapsed: Ravimi kasutamise kogemus lastel on ebapiisav.

4.3 Vastunäidustused

PK-Merz Infusioonilahus (amantadiin) on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus amantadiiniühendite või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- raske dekompenseeritud südamepuudulikkus (NYHA IV staadium);
- kardiomüopaatiad ja müokardiit;
- II või III astme AV-blokaad;
- bradükardia alla 55 löögi/minutis;
- teadaolev QT-intervalli pikenemine (Bazetti QTc > 420 ms) või eristatavad U-lained või kaasasündinud QT-sündroom perekonnaanamneesis;
- anamneesis rasked ventrikulaarsed rütmihäired, sealhulgas *torsade de pointes*;
- samaaegne ravi budipiini või teiste QT-intervalli pikendavate ravimitega (vt lõik 4.5);
- vere kaaliumi- või magneesiumisisalduse vähenemine;
- raske neerupuudulikkus (kreatiniini kliirens > 10 ml/min).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

PK-Merz infusioonilahust võib järgmistel juhtudel kasutada vaid erilise ettevaatusega:

- prostata hüpertroofia;
- suletudnurga glaukoom;
- neerupuudulikkus (erineva raskusega; esineb ravimi kuhjumise oht neerude filtratsioonivõime languse tõttu) (vt lõike 4.2 ja 4.4);
- ärevus- või segasusseisundid;
- anamneesis delirioossed seisundid või eksogeensed psühhoosid;
- samaaegne ravi memantiiniga (vt lõik 4.5).

Enne ravi alustamist ning esimesel ja kolmandal ravinädalal tuleb teha EKG (50 mm/s) ning määrata Bazetti valemi abil sagedus-korrigeeritud QT aeg (QTc). Selline EKG tuleb teha ka enne ja 2 nädalat pärast iga järgnevat annuse suurendamist. Edasised EKG kontrollimised tuleb edaspidi teostada vähemalt üks kord aastas. Ravi peab vältima või katkestama patsientidel, kellel QTc algväärtus on üle 420 ms, kellel esineb amantadiinravi ajal QTc tõus üle 60 ms või QTc on üle 480 ms ning samuti patsientidel, kellel esinevad eristatavad U-lained.

Patsientidel, kellel on oht elektrolüütide tasakaaluhäirete tekkeks (nt diureetilise ravi, sagedase oksendamise ja/või kõhulahtisuse järgselt või insuliini kasutamise tõttu erakorralistes olukordades, samuti neeruhaiguste või anorektiliste seisundite tõttu), tuleb kontrollida laboratoorseid näitajaid ning asendada elektrolüüte, eriti kaaliumi ja magneesiumi kaotus.

Kui patsiendil tekib südameklõppimine, peeringlus või minestus, tuleb ravi amantadiiniga kohe lõpetada ja jälgida patsienti 24 tunni jooksul QT-intervalli pikenemise suhtes. Kui QT-intervalli pikenemist ei esine, võib ravi uuesti alustada, võttes arvesse vastunäidustusi ja koostoimeid.

Patsientidel, kellele on paigaldatud südamestimulaator, ei ole QT-intervalli täpne määramine võimalik. Nende patsientide puhul tuleb amantadiini kasutamise üle otsustada individuaalselt pärast konsulteerimist kardioloogiga.

Amantadiini täiendav manustamine A-gripiviiruse poolt põhjustatud infektsiooni profülaktikaks ja raviks ei ole soovitatav ning sellest tuleb hoiduda üleannustamise ohu tõttu.

Ettevaatusabinõud kasutamisel:

Patsientidel, kes saavad üheaegset ravi neuroleptikumide ja amantadiiniga, on oht eluohtliku maliigse neuroleptilise sündroomi tekkeks, kui amantadiini kasutamine järsku lõpetada.

Neerukahjustusega patsientidel võib tekkida mürgistus.

Eriti ettevaatlik peab olema amantadiini määramisel patsientidele, kellel on anamneesis orgaaniline ajukahjustus või krampid, kuna tekkida võivad krampid ja üksikute sümptomite süvenemine (vt 4.8 ning 4.2).

Südameveresoonkonna haigustega patsiendid peavad amantadiini kasutamise ajal olema regulaarsel arstlikul jälgimisel.

Parkinsonismiga patsientidel esinevad sageli sellised haigusnähud nagu madal vererõhk, suurenenud süljeeritus, higistamine, kehatemperatuuri tõus, soojuse akumulatsioon, tursed ja depressioon. Nende patsientide ravimisel tuleb arvesse võtta amantadiini kõrvaltoimeid ja koostoimeid.

Nägemishäirete nagu nägemisteravuse kadumine või ähmane nägemine ilmnemisel peab patsiendi koheselt läbi vaatama oftalmoloog, et välistada võimaliku põhjusena sarvkesta turset. PK Merz infusioonilahuse kasutamine tuleb katkestada kui diagnoositakse sarvkesta turse. PK Merz infusioonilahuse kasutamise tõttu tekkinud sarvkesta turse taandub üldiselt kuu aja jooksul.

Kui patsiendil tekivad urineerimishäired, tuleb konsulteerida arstiga.

500 ml infusioonilahust sisaldab 77 mmol naatriumi (1770 mg naatriumi). Seda tuleb arvesse võtta patsientide puhul, kes on vähendatud naatriumisaldusega dieedil.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Amantadiini ja QT-intervalli pikendavate ravimite samaaegne kasutamine on vastunäidustatud. Sellisteks ravimiteks on näiteks:

- teatud IA klassi (nt kinidiin, disopüramiid, prokaiinamiid) ja III klassi (nt amiodaroon, sotalool) antiarütmikumid;
- teatud antipsühhootikumid (nt tioridasiin, kloorpromasiin, haloperidool, pimosiid);
- teatud tri- ja tetratsükliilised antidepressandid (nt amitriptülliin);
- teatud antihistamiinikumid (nt astemisool, terfenadiin);
- teatud makroliidantibiootikumid (nt erütromütsiin, klaritromütsiin);
- teatud güraasi inhibiitorid (nt sparfloksatsiin);

- asooli tüüpi antimükootikumid ja teised ravimid, nagu näiteks budipiin, halofantriin, ko-trimoksasool, pentamidiin, tsisapriid ja bepridiil.

See loetelu ei pruugi olla täielik. Enne mõne teise ravimi kasutuselevõtmist samaaegselt amantadiiniga tuleb põhjalikult tutvuda ravimi omaduste kokkuvõttega, et leida võimalikke koostoimeid selle ravimi ja amantadiini vahel, mille põhjuseks on QT-intervalli pikenemine.

Võimalik on amantadiini kasutamine koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega. Kõrvaltoimete (nt psühhootiliste reaktsioonide) vältimiseks võib vajalikuks osutuda ravimiannuste vähendamine.

Amantadiini ja teiste parkinsonismivastaste ravimite (nt levodopa, bromokriptiin või triheksüfenidüül jms) või memantiini samaaegsel kasutamisel ilmnevate koostoimete spetsiifilisi uuringuid ei ole läbi viidud (vt lõik 4.8).

PK-Merz infusioonilahuse kasutamine koos allpool loetletud ravimgruppide või toimeainetega võib viia järgmiste koostoimete tekkeni:

Antikoliinergilised ravimid:

Antikoliinergiliste ravimite (nt triheksüfenidüül, benstropiin, skopolamiin, biperideen, orfenadriin jms) kõrvaltoimed (segasus ja hallutsinatsioonid) võivad süveneda.

Kaudselt kesknärvisüsteemi toimivad sümpatomimeetikumid:

Amantadiini tsentraalsete toimete tugevnemine.

Alkohol:

Alkoholitaluvuse vähenemine.

Levodopa (parkinsonismivastane ravim):

Terapeutilise toime vastastikune potentseerimine. Levodopat tohib seetõttu kasutada kombinatsioonis amantadiiniga.

Memantiin (dementsusevastane ravim):

Memantiin võib potentseerida amantadiini toimet ja kõrvaltoimeid (vt 4.3).

Muud ravimid:

Triamtereeni/hüdroklorotiasiidi kombineeritud preparaadi tüüpi diureetikumide samaaegne kasutamine võib põhjustada amantadiini plasmakliirensi vähenemist, viies toksiliste plasmakontsentratsioonide tekkeni. Seetõttu tuleb nende ravimite kooskasutamist vältida.

4.6 Rasedus ja imetamine

Rasedus:

Platsentaarbarjääri läbimise kohta andmed puuduvad. Amantadiini kasutamise kohta rasedatel naistel andmed puuduvad. On olnud mõned juhud, kus sündis terve laps, kuid samuti on esinenud raseduskomplikatsioone ning viiel juhul on teatatud sünnidefektidest (kardiovaskulaarsed defektid, jäsemete anomaaliad). Loomkatsetes on amantadiin olnud embrüotoksiline ja teratogeenne (vt lõik 5.3). Risk inimesel ei ole teada.

Amantadiini ei tohi kasutada raseduse ajal kui see ei ole hädavajalik. Naist tuleb informeerida võimalikest ohtudest lootele.

Kui amantadiini määratakse fertiilses eas naisele, tuleb patsienti teavitada, et rasestumise soovi korral või raseduse kahtlusel peab patsient otsekohe arstiga ühendust võtma.

Imetamine:

Amantadiin eritub rinnapiima. Kui ravimi kasutamine imetamise ajal on hädavajalik, tuleb last jälgida ravimi võimalike kõrvaltoimete suhtes (nahalööve, uriinipeetus, oksendamine) ning vajadusel rinnaga toitmine katkestada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei saa välistada ravimi toimet tähelepanuvõimele ja akommodatsioonile, eriti selle kasutamisel koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega. Lisaks haiguse enda mõjule võib ravi alustamise järgselt veelgi halveneda autojuhtimise ja masinate käsitsemise võime. See toime süveneb veelgi koostoimes alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete hindamise aluseks on järgnevad sagedused:

väga sage	($\geq 1/10$)
sage	($\geq 1/100, < 1/10$)
aeg-ajalt	($\geq 1/1000, < 1/100$)
harv	($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$)
väga harv	(< 1/10 000), ei ole teada (olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik hinnata)

Närvisüsteemi häired:

Sage: peapööritus

Väga harv: epilepsiahood, tavaliselt pärast ravi soovitatust suuremate annustega; müokloonus, perifeerse neuropaatia sümptomite teke

Psühhiaatrilised häired

Sage: unehäired, motoorne ja psüühiline agiteeritus. Vallanduda võivad paranoilised eksogeensed psühhosid koos kaasnevate nägemishallutsinatsioonidega, eriti eelsoodumusega eakatel patsientidel. Sellist tüüpi kõrvaltoimed võivad sagedamini ilmned juhul, kui amantadiini kasutatakse koos teiste parkinsonismivastaste ravimitega (nt levodopa, bromokriptiin) või memantiiniga.

Neerude ja kuseteede häired:

Sage: uriinipeetus eesnäärme suurenemisega patsientidel.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused:

Sage: *livedo reticularis* (laiguline nahk), mõnikord koos säärite ja pahklude tursega

Seedetrakti häired:

Sage: iiveldus, suukuivus

Südame häired:

Väga harv: südame rütmihäired, nagu ventrikulaarne tahhükardia, vatsakeste fibrillatsioon, *torsade de pointes* ja QT-intervalli pikenemine. Enamik neist juhtudest ilmnes pärast üleannustamist või seoses teatud ravimite või südame rütmihäirete teiste riskifaktoritega (vt lõigud 4.3 ja 4.5). Südame rütmihäired koos tahhükardiaga.

Vaskulaarsed häired:

Sage: ortostaatiline hüpotensioon

Silma kahjustused:

Harv: ähmane nägemine*

Väga harv: ajutine nägemise kaotus*, suurenenud valgustundlikkus

Pole teada: sarvkesta turse, taandub ravi lõpetamisel

* Kohe kui ilmnevad sellised sümptomid nagu nägemisteravuse kadumine või ähmane nägemine, peab patsiendi läbi vaatama oftalmoloog, et välistada võimaliku põhjusena sarvkesta turset.

Vere ja lümfisüsteemi häired:

Väga harv: leukopeenia ja trombotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired:

Väga harv: anafülaktilised reaktsioonid.

4.9 Üleannustamine

Alati tuleb arvestada võimalusega, et mürgistus on tingitud mitme ravimi sissevõtmisest, näiteks suitsiidieesmärgil.

a) Üleannustamise sümptomid

Ägedale mürgistusele on iseloomulikud iiveldus, oksendamine, hüperrefleksia, treemor, ataksia, ähmane nägemine, letargia, depressioon ja krambid; ühel juhul on teatatud tõsisest kardiaalsest arütmiasist.

Pärast amantadini ja teiste parkinsonismivastaste ravimite samaaegset manustamist on esinenud akuutset toksilist psühhooosi segasusseisundi ja visuaalsete hallutsinatsioonidega, mõnikord koos kooma ja müokloonusega.

b) Üleannustamise ravi

Spetsiifiline ravi või antidoot puudub.

Eluohtliku mürgistuse korral on vajalik intensiivravi.

Võimalikud ravimeetmed hõlmavad vedeliku asendamist, uriini happesuse suurendamist ravimi kiiremaks eritumiseks ning ka sedatsiooni, krambiravi ja antiarütmikumide (i.v. lidokaiini) kasutamist.

Neurotoksiliste sümptomite (kirjeldatud eespool) raviks võib kasutada füsostigmiini veenisest manustamist täiskasvanutele annuses 1...2 mg iga 2 tunni järel ja lastele annuses 2 x 0,5 mg 5...10-minutiliste intervallidega kuni maksimaalse annuseni 2 mg.

Kuna amantadiin on dialüüsivaid väga vähesel määral (u 5%), siis hemodialüüsi mürgistuse korral ei kasutata.

Soovitav on patsientide eriti hoolikas jälgimine võimaliku QT-intervalli pikenemise ja tegurite suhtes, mis soodustavad *torsade de pointes*'i teket, näiteks elektrolüütide tasakaaluhäired (eriti hüpokaleemia ja hüpomagneseemia) või bradükardia.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Parkinsonismivastased ained, amantadiini derivaadid; ATC-kood. N04BB01

Amantadiinil on mitmeid farmakoloogilisi toimeid. Amantadiin toimib juttkeha dopamiiniretseptorite kaudse agonistina. Loomkatsetest on ilmnunud, et amantadiini toimel suureneb dopamiini ekstratsellulaarne kontsentratsioon, mis on tingitud nii dopamiini suurenenud vabanemisest kui dopamiini tagasihaarde inhibeerimisest presünaptilistesse neuronitesse. Terapeutiliste kontsentratsioonide juures inhibeerib amantadiin atsetüülkoliini NMDA retseptori poolt vahendatud vabanemist, vallandades seeläbi antikoliinergilised toimed.

Levodopaga kombineerimisel täheldatakse sünergistlikke toimeid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast 200 mg amantadiinsulfaadi infusiooni 3 tunni jooksul oli keskmine plasmakontsentratsioon 0,54 µg/ml. Pärast ravi 200 mg annusega päevas saavutati keskmine plasmakontsentratsioon 0,76 µg/ml

infusiooni lõpuks 6. päeval. Keskmise kogukliirens oli 3,6 l/h; plasma poolväärtusaeg jäi vahemikku 7...23 tundi (keskmiselt u 10 tundi).

Amantadiini seondumus plasmavalkudega *in vitro* on ligikaudu 67%; umbes 33% ravimist leidub plasmas seondumata kujul. Amantadiin läbib hematoentsefaalbarjääri küllastatava transportsüsteemi vahendusel.

Eliminatsiooni poolväärtusaeg on 10...30 tundi (keskmiselt u 15 tundi) ja see sõltub suurel määral patsiendi vanusest. Eakatel meespatsientidel (62...72 a) on eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 30 tundi.

Neerukahjustusega patsientidel võib terminaalne poolväärtusaeg oluliselt pikeneda, 68 ± 10 tunnini.

Amantadiin eritub uriiniga peaaegu täielikult muutumatul kujul (90% ühekordsest annusest), väike kogus eritub roojaga.

Amantadiinvesinikkloriidi dialüüsitavus on väike, umbes 5% ühe dialüüsi käigus.

Metabolism:

Amantadiin ei metaboliseeru.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Amantadiin mõjutab südame elektrofüsioloogiat, sealhulgas põhjustab aktsioonipotentsiaali kestuse pikenedamist repolariseerivate kaaliumiioonide sissevoolu pärssimise teel. Ka inimestel võivad need toimed harva põhjustada teatud tüüpi südame rütmihäireid (apikaalne retsiprookne tahhükardia või *torsade de pointes* arütmiaid).

Kroonilise toksilisuse uuringutes ilmnisid eeskätt kesknärvisüsteemi stimuleerivad toimed. Koertel ja ahvidel täheldati isoleeritud ekstrasüstoleid ning koertel ka müokardi vähest rasvfiltratsiooni. Mutageensusuuring *in vitro* ja *in vivo* testidega ei näidanud amantadiini genotoksilist potentsiaali.

Amantadiiniga ei ole pikaajalisi kartsinogeensusuuringuid läbi viidud.

Rottide, hiirte ja küülikutega teostatud embrüotoksilisuse uuringutes täheldati suurte annuste kasutamisel embrüoletaalseid toimeid ja väärarenguid ainult rottidel. Suurema esinemissagedusega täheldati turseid, tagajalgade väärasetust ja skeleti väärarenguid (puuduvad ribid, õndraluu aplaasia). Toimet fertiilsusele ei ole piisavalt uuritud; rottidel on kirjeldatud viljakuse vähenemist.

Peri- ja postnataalse perioodi uuringuid ei ole läbi viidud.

Lokaalne taluvus:

Inimestel on infusioonilahuse lokaalne taluvus hea.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid, süstevesi.

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringuid pole läbi viidud.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

500 ml infusioonilahust plastikpudelis. 10 infusioonipudelit pakendis.

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstr. 100
D-60318 Frankfurt
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

086794

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.04.2000/28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2011