

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМАНТИН
(AMANTIN)

Склад:

діюча речовина: амантадину сульфат;

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, Opadry II White (поліетиленгліколь, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171)).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі двоопуклі таблетки з рискою, вкриті плівковою оболонкою білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Протипаркінсонічні препарати. Допамінергічні засоби. Код АТХ N04B B01.

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.

Після перорального прийому амантадин швидко та повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в плазмі крові (C_{max}) досягається приблизно через 2 – 8 годин після прийому разової дози препарату (100 мг) і становить 0,15 мкг/мл. При прийомі препарату у дозі 200 мг/день стан рівноважної концентрації досягається через 4 – 7 днів при концентрації в плазмі 400 – 900 нг/мл. Плазмовий кліренс визначений як ідентичний нирковому кліренсу і становить $17,7 \pm 10$ л/годину у здорових дорослих добровольців. Умовний об'єм розподілу становить $4,2 \pm 1,9$ л/кг і залежить від віку пацієнта; у дорослих – 6 л/кг.

Період напіввиведення становить 10 – 30 годин (у середньому 15 годин) і значною мірою залежить від віку пацієнта. У пацієнтів літнього віку чоловічої статі (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*); близько 33 % виявляється у плазмі у незв'язаній формі. Проникає через гематоенцефалічний бар'єр, за

допомогою транспортних систем, що насичуються. Виводиться із сечею практично у незміненому вигляді (90 % разової дози), незначна кількість виводиться з калом. Здатність до діалізу у амантадину низька, приблизно 5 % за один діаліз. В організмі людини амантадин не метаболізується.

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 до будь-якого компонента препарату;
- епілепсія та інші судомні напади;
- тяжка ниркова недостатність;
- виразкова хвороба;
- декомпенсована серцева недостатність (стадія NYHA IV);
- кардіоміопатія та міокардит;
- атривентрикулярна 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.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Перед початком прийому інших лікарських засобів сумісно з амантадином необхідно уважно прочитати інструкцію для медичного застосування стосовно можливої взаємодії цих лікарських засобів з амантадином, що може призвести до подовження інтервалу QT. Можлива комбінація амантадину з іншими протипаркінсонічними препаратами. Щоб уникнути побічних дій (таких як психотичні реакції), слід зменшити дозу інших препаратів або їх комбінацій.

Відомо, що спеціальні дослідження взаємодії після одночасного прийому амантадину та інших протипаркінсонічних засобів (таких як леводопа, бромокриптин, мемантин, тригексилфенідил тощо) не проводилися (звертати увагу на побічні дії).

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

Антихолінергічні засоби. Посилення побічних реакцій (сплутаність свідомості і галюцинації, нічні кошмари, порушення з боку травного тракту або інші атропіноподібні побічні ефекти), антихолінергічних засобів (таких як тригексилфенідил, бензатропін, скополамін, біпериден, орфенадрин тощо).

Симптоміметики з прямою дією на ЦНС (у тому числі і спиртвомісні засоби). Посилення основної дії амантадину. У таких випадках рекомендований ретельний нагляд за пацієнтом.

Алкоголь. Зниження переносимості алкоголю.

Леводопа (протипаркінсонічний препарат). Взаємне посилення терапевтичної дії. Отже, леводопу можна призначати одночасно з амантадином.

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

Інші лікарські засоби. Одночасне застосування сечогінних засобів типу тріматерен/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.

Протипоказане одночасне застосування амантадину і лікарських засобів, які подовжують QT-інтервал. 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.

Особливості застосування.

Необхідно дотримуватися особливої обережності при застосуванні препарату пацієнтам з:

- психозами;
- порушенням функції печінки;
- тиреотоксикозом;
- рецидивною екземою;
- гіпертрофією передміхурової залози;
- вузькокутовою глаукомою;
- нирковою недостатністю (різної тяжкості); існує ризик кумуляції амантадину внаслідок порушення ниркової фільтрації (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»);
- ажитациєю 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»);
- при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, які впливають на ЦНС (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти з відомими кардіоваскулярними порушеннями повинні залишатися під постійним наглядом лікаря під час лікування амантадином.

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 разі наявності видимих на ЕКГ U-хвиль.

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 амантадином 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 амантадину 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 застосовувати пацієнтам із закритокутовою глаукомою.

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

У пацієнтів з ураженням нирок можлива інтоксикація.

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 Амантин з іншими лікарськими засобами.

Пацієнти повинні проінформувати лікаря у разі появи труднощів сечовипускання.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Амантадин протипоказано приймати вагітним і жінкам, які планують вагітність. Препарат протипоказаний у період годування груддю, оскільки він проникає у грудне молоко. У разі необхідності застосування препарату годування груддю слід припинити.

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

Амантадин може знижувати концентрацію уваги та швидкість реагування, спричиняти запаморочення, зниження гостроти зору, тому пацієнтів слід попереджати про потенційну небезпеку при керуванні автомобілем або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки необхідно приймати дорослим внутрішньо, з невеликою кількістю рідини, після їди, бажано вранці та/або вдень. У зв'язку з можливим активуючим впливом на центральну нервову систему (ЦНС) останню дозу препарату рекомендовано приймати не пізніше 16-ої години.

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 разі наявності видимих на ЕКГ U-хвиль.

Разова і добова доза.

Дотримуючись вищезазначених застережних заходів і враховуючи протипоказання, можна запобігти загрозовій для життя побічній реакції – 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) препарату Амантин 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 не буде 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,

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 можливе посилення екстрапірамідних симптомів, які іноді включають акінетичний криз, і ефект припинення прийому іноді може проявлятися у вигляді делірію.

Діти.

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

Передозування.

Симптоми. Значне місце при передозуванні амантадином займають симптоми гострого токсичного психозу у вигляді сплутаності свідомості із зоровими галюцинаціями, що іноді включають кому й міоклонію та можуть спостерігатися після одночасного прийому амантадину та інших протипаркінсонічних препаратів. Надмірне збудження, тремор, атаксія, затуманення зору, летаргія, депресія, дизартрія, нервово-м'язові порушення, гіперрефлексія, руховий неспокій, судоми, екстрапірамідні явища, торсійні спазми, розширення зіниць, дисфагія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, делірій, зорові галюцинації, міоклонус, нудота, блювання, сухість у роті, гіпервентиляція, набряк легенів, дихальна недостатність, респіраторний дистрес-синдром, гіпертонія, серцева аритмія, тахікардія, напад стенокардії, зупинка серцевої діяльності.

Можливе порушення функції нирок, у тому числі підвищення азоту сечовини і зниження кліренсу креатиніну, затримка сечі.

Лікування. Спеціальне медикаментозне лікування або антидот невідомі. Для запобігання всмоктуванню препарату необхідно викликати блювання та/або промити шлунок (якщо пацієнт притомний), застосовувати активоване вугілля. Необхідно вжити терапевтичних заходів, забезпечити підтримку життєво важливих функцій організму, адекватну гідратацію, можливо, санацію, заходи проти судом та аритмій. Для швидкого виведення препарату забезпечують кислу реакцію сечі.

Рекомендується ретельний контроль за пацієнтами з ризиком подовження інтервалу QT і виникнення хаотичної поліморфної шлуночкової тахікардії, наприклад з електролітним дисбалансом (зокрема гіпокаліємією й гіпомagneмією) або брадикардією. Через низьку здатність амантадину до діалізу (майже 5%) гемодіаліз не рекомендується.

Для зменшення вираженості симптомів з боку ЦНС дорослим рекомендовано призначати фізостигмін у дозі 1 мг внутрішньовенно, при необхідності повторно, але не більше 2 мг на годину. При затримці сечі необхідно провести катетеризацію сечового міхура.

Побічні реакції.

Побічні реакції на амантадин, що частіше бувають легкого ступеня і мають минулий характер, як правило, з'являються протягом 2 – 4 днів від початку лікування і швидко минають після припинення прийому препарату.

Частоту виникнення побічних реакцій оцінювали за такими критеріями:

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); частота невідома (не можна оцінити за наявними даними).

З боку психіки: часто – порушення сну й психічна ажитация.

У пацієнтів (особливо літніх), схильних до психічних розладів, при сумісному застосуванні з антихолінергічними препаратами можуть розпочатись параноїдні екзогенні психози, які супроводжуються зоровими галюцинаціями. Побічні реакції такого типу можуть спостерігатися частіше, якщо препарат Амантин приймають 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 периферичні нейропатії, тривожність, головний біль, сонливість, безсоння, слабкість, гарячка, атаксія, нечітке мовлення, погіршення концентрації уваги, дратівливість, депресія, парестезія, сплутаність свідомості, дезорієнтація, тремор, дискінезія, ступор, суїцидальні думки та наміри, зловякисний 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: часто – «мармурова» шкіра (поява сітчасто-голубуватого відтінку шкіри), асоційована іноді з набряком гомілковостопного суглоба; може виникати після прийому високих доз препарату або застосування упродовж тривалого періоду; 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»).

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

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

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: може виникати рабдоміоліз. Слід проводити ретельний моніторинг стану пацієнтів. Якщо спостерігаються симптоми, в т. ч. міалгія, відчуття слабкості, підвищений рівень креатинкінази (креатинфосфокінази) або підвищений рівень міоглобіну у крові та сечі, слід припинити застосування цього лікарського засобу та вжити відповідних заходів. Крім того, слід бути обережними через можливість розвитку гострої ниркової недостатності внаслідок рабдоміолізу.

З боку сечостатевої системи: часто – затримка сечі у хворих з гіперплазією передміхурової залози, нетримання сечі, зміна лібідо.

Інші: реакції гіперчутливості при непереносимості будь-якого компонента препарату.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса його місця впровадження діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

Дата останнього перегляду. 30.06.2017

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою: бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124, тел/факс: +38 044 281 2333.