

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PK-MERZ® i.v. İnfüzyon Çözeltisi

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etken madde: 200 mg Amantadin sülfat

Yardımcı maddeler: 4500 mg Sodyum klorür

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

PK-MERZ®, intravenöz infüzyon çözeltisi formundadır.

Renksiz, partikül içermeyen çözeltinin pH'ı 4.5 ile 7.5 arasındadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonları

- Parkinson hastalığının şiddetli ve yaşamı tehdit eden vakalarında ve semptomların akut alevlenmesi sırasında acil ve yoğun bakım tedavisi olarak
- Oral tedaviyi geçici olarak bırakma durumunda
- Uyanıklığı ve sensoriyel parlaklığı sağlamak amacıyla (değişik orijinli koma hastalarında adjuvan tedavi ajanı olarak; kraniyoserebral travma / ameliyat, anestezi sonrası gecikmiş uyanma durumunda ve benzer durumlarda)

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Parkinson hastalığı: Parkinson semptomlarının akut alevlenmesi sırasında, özellikle akinetik kriz durumunda 500 ml'lik i.v. çözelti içindeki 200 mg amantadin sülfat günde 1-3 kez i.v. yolla infüze edilmelidir.

Koma sonrası uyanmada zorluk: Değişik etiyojilere bağlı koma sonrası uyanmanın iyileştirilmesi amacıyla, 3-5 gün boyunca 200 mg amantadin sülfat, 500 ml'lik infüzyon çözeltisi içinde i.v. yoldan uygulanabilir (>3 saat).

Klinik gidişe uygun olarak, amantadin tedavisine devam edebilir. Hasta oral beslenmeye geçmişse amantadin tedavisine günde 200 mg tablet formuyla devam edilebilir.

Koma sonrası amantadin sülfat tedavisinin 4 haftayı aşmaması önerilir.

Uygulama şekli:

PK-MERZ®, intravenöz yolla uygulanmalıdır. İnfüzyon hızı dakikada 55 damlayı aşmamalıdır ve bu miktar, 3 saatlik bir infüzyon periyoduna karşılık gelmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

Amantadinin ana itrah yolu böbrekler olduğu için renal fonksiyon bozukluklarında, amantadinin plazmada birikimi söz konusu olur. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda doz azaltılmalıdır.

Renal bozukluğu olan hastalar: Bu hastalarda amantadin sülfat kullanılacaksa, glomerül filtrasyon hızının en iyi göstergesi olan kreatin klirens ölçümleri dikkate alınarak tedavi planlanmalıdır. Bu amaçla aşağıdaki formülün (yalnız erkekler için) kullanımı önerilir:

$$\text{Kreatin Klirensi (ml/dk)} = \frac{(140\text{-yaş}) \times \text{hastanın ağırlığı}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/100ml)}}$$

Bayan hastalar için bu formülle bulunan değerlerin %85'i alınır. Bulunan kreatin klirensi değerine göre aşağıdaki tablo esas alınarak uygulama dozu ve sıklığı belirlenir:

| Kreatin klirens (ml/dk) | Amantadin dozu (200mg/500ml) | Doz intervalı |
|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| 80-60 | 100 mg | Her 12 saatte bir |
| 60-50 | 200 mg veya 100 mg | Gün aşırı |
| 50-30 | 100 mg | Günde bir kez |
| 30-20 | 200 mg | Haftada iki kez |
| 20-10 | 100 mg | Haftada 3 kez |
| <10 ve hemodiyaliz hastaları | 200 mg veya 100 mg | Haftada bir veya iki haftada bir |

Hemodiyaliz kandan amantadinin yeteri kadar uzaklaştırılmasını sağlayamaz.

Kalp yetmezliği:

Aynı şekilde konjestif kalp hastalığı, periferik ödem, ortostatik hipertansiyonu olan hastalarda da doz azaltılmalıdır.

EKG tedavi öncesi ile tedavinin 1. ve 3 haftalarında kaydedilmelidir. Doz azaltılmasından önce ve 2 hafta sonra da EKG kaydedilmelidir. Daha sonraları en azından yılda bir kez EKG kontrolleri yapılmalıdır. Taban QT değerleri 420ms'nin üzerinde olan ve amantadin tedavisi sırasında 60ms'den daha fazla QT değerinde artış gösteren veya amantadin tedavisi altında QT zamanı 480 ms'den daha fazla olan ve negatif U dalgasının ortaya çıktığı hastalara tedavi başlanmamalı veya başlandı ise kesilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaşın üzerindeki hastalarda doz azaltılmalıdır

4.3 Kontrendikasyonlar

PK-MERZ® kullanımı aşağıdaki durumların varlığında kontrendikedir:

- PK-MERZ®'e veya ilacın formülasyonunda bulunan herhangi bir içeriğe karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde
- Şiddetli dekompanse kalp yetmezliği
- Kardiyomiyopati ve miyokardit varlığında
- II. veya III. derece AV blok varlığında
- Dakikada 55 atımdan daha düşük bir kalp atımının (bradikardi) varlığında
- Uzamış QT intervalinin varlığında, konjenital QT sendromu varlığında
- Şiddetli ventriküler aritmi varlığında (torsade de pointes)
- Ciddi böbrek yetmezliği durumunda (kreatinin klirensi <10 ml/dak.)

4.4 Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri

PK-MERZ®'i aşağıdaki durumlara sahip hastalarda dikkatli kullanınız:

- Prostat hipertrofisi
- Dar açılı glakom
- Renal yetmezlik (çeşitli derecelerde; renal filtrasyon performansındaki kötüleşme sebebiyle birikme riski, bakınız bölüm 4.2 ve 4.4)
- Ajitasyon ve konfüzyon durumlarında
- Geçmişinde delirium sendromlarının veya eksojen psikoz varlığında
- Memantin ile eşzamanlı tedavi

Parkinson hastalarının amantadin tedavisini aniden kesmemeleri önerilir. Bu durumda küçük bir hasta gurubunda Parkinson krizinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Atropin benzeri etki ortaya çıkarsa amantadin dozu veya kullanılan antikolinerjiklerin dozu azaltılmalıdır.

Amantadinin ani kesilmesine bağlı olarak sporadik vakalarda nöroleptik malign sendrom ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle amantadin tedavisi aniden sonlandırılacaksa ve hasta özellikle nöroleptikler de kullanılıyorsa, hastanın yakın takibi gerekir.

Palpitasyon, baş dönmesi veya senkop durumunda amantadin tedavisi kesilmeli ve hasta EKG'de QT aralığının uzaması açısından 24 saat kontrol edilmelidir. QT aralığında uzama yoksa tedaviye devam edebilir.

Kardiyak pacemaker taşıyan hastalarda EKG'de QT mesafesinin tayini tam olarak yapılamayacağı için amantadin tedavisi, kişisel değerlendirmenin yapıldığı doktor kararı ile kullanılır.

Diüretiklerle kullanımı, sık kusma veya diyare nedeniyle elektrolit denge bozukluğu olan hastalarda laboratuvar parametreleri moniterize edilmeli ve uygun elektrolit replasmanı (özellikle potasyum ve magnezyum replasmanı) yapılmalıdır.

500 ml'lik infüzyon çözeltilisi 1770 mg sodyum içerir, sodyum kısıtlaması yapılan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

4.5 Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri

EKG'de QT mesafesinin uzamasına neden olduğu bilinen aşağıdaki ilaçlarla beraber amantadin kullanılmamalıdır:

- * Bazı Sınıf I antiaritmikler (kinidin, disopiramid, prokainamid) ve Sınıf III antiaritmikler (amidaron, sotalol)
- * Bazı antipsikotikler (tioridazin, klorpromazin, haloperidol, pimozid)
- * Bazı trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar (amitriptilin)
- * Bazı antihistaminikler (astemizol, terfenadin)
- * Bazı makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin)
- * Bazı giraz inhibitörleri (sparfloksasin)
- * Azol grubu antimikotikler ve diğer ilaçlar (budipin, halofantrin, co-trimoksazol, pentamidin, sisaprid ve bepridil)

Merkezi sinir sistemine uyarıcı olduğu bilinen ilaçlarla beraber kullanılırken özel dikkat gerekir. Antikolinerjikler amantadinin etkisini ve yan etkisini artırabilir. Yaşlı hastalarda tioridazin ile beraber amantadin kullanımı sırasında Parkinsona ait tremorun kötüleştiği rapor edilmiştir. Ancak diğer fenotiyazinlerin benzer bir etki oluşturduğu saptanmamıştır.

Trimetoprim-sulfometaksazol ile beraber amantadin kullanıldığında, amantadinin idrar klirensi azalabilir ve plazma seviyesi artabilir. Benzer şekilde kinin ve kinidinin de amantadinin idrarla atılımının azaldığı rapor edilmiştir.

Benzodiyazepinler, trisiklik timoleptikler ve nöroleptikler yalnızca kan basıncı kontrolü altında kullanılmalı, kullanılırken dikkat gösterilmelidir.

Amantadin kullanımını sırasında başka bir ajanla tedavi durumunda hekime danışılmalıdır.

Amantadin diğer anti-parkinson ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. Kombinasyon durumunda dozların ayarlanması gerekir.

Antikolinergikler: Amantadin ile beraber kullanıldığında antikolinergiklerin (triheksifenidil, benztropin, skopolamin, biperiden, orfenadrin) konfüzyon ve halüsinasyon gibi yan etkileri artabilir.

Dolaylı yoldan SSS'ne etkili aktif semptomimetikler: Amantadinin merkezi etkilerini potansiyelize ederler.

Alkol: Amantadin, alkole karşı toleransı azaltabilir.

Levodopa: Tedavi edici etkiyi karşılıklı olarak artırır. Bu nedenle kombine tedavi önerilir.

Memantin: Amantadinin etkisini ve yan etkisini potansiyelize edebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlarla ilgili olarak herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/ Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Amantadinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Amantadin anne sütüne geçmektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PK-MERZ® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verirken ortaya çıkabilecek semptomlar açısından (deri döküntüsü, idrar retansiyonu, kusma) bebek dikkatlice izlenmeli ve gerekli durumlarda emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amantadin sülfatın üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve Makine Kullanma Yeteneği Üzerindeki Etkiler

PK-MERZ® ile tedavi edilen hasta genellikle yoğun bakım hastasıdır. Bu nedenle araç ve makine kullanması söz konusu değildir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

[Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $\leq 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $\leq 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $\leq 1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor)]

Sinir sistemi rahatsızlıkları:

Yaygın: Baş dönmesi

Çok seyrek: Genellikle önerilen dozun fazlası ile tedaviden sonra epilepsi krizleri, miyoklonus, periferal nöropati semptomları

Psikiyatrik rahatsızlıklar:

Yaygın: Uyku bozuklukları, motor ve psikiyatrik ajitasyon. Özellikle predispozan yaşlı hastalarda görsel halüsinasyonlarla birlikte paranoid ekzojen psikoz tetiklenebilir. Bu tür yan etkiler PK-MERZ®'in diğer anti-parkinson ilaçları (levodopa, bromokriptin gibi) veya memantin ile kombinasyonunda daha yüksek sıklıkta meydana gelmektedir.

Renal ve üriner rahatsızlıklar:

Yaygın: Prostat hipertrofisinde üriner retansiyon

Cilt ve deri altı doku rahatsızlıkları:

Yaygın: Bazen alt bacak veya ayak bileğinde ödem ile birlikte, livedo retikularis (değişik renkte cilt)

Gastrointestinal rahatsızlıklar:

Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu

Kardiyak rahatsızlıklar:

Çok seyrek: Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsade de pointes ve QT uzaması gibi kardiyak aritmiler. Bu vakaların pek çoğu doz aşımı veya diğer ilaçlarla birlikte kullanımda veya kardiyak aritmi için diğer risk faktörleri sonrasında meydana gelir (bakınız bölüm 4.3 ve 4.5). Taşikardi ile kardiyak aritmi.

Vasküler rahatsızlıklar:

Yaygın: Ortostatik disregulasyon

Göz rahatsızlıkları:

Seyrek: Bulanık görme*

Çok seyrek: Geçici görme kaybı*, ışık hassasiyetinde artış

Bilinmiyor: Korneal ödem, ilacın kullanılması bırakıldıktan sonra geri dönüşümlü

* Görüş keskinliğinde kayıp veya bulanık görme meydana geldiğinde, korneal ödem muhtemel riskini ortadan kaldırmak için hasta göz doktoru tarafından muayene edilmelidir (bakınız bölüm 4.4).

Kan ve lenfatik sistem rahatsızlıkları:

Çok seyrek: Lökopeni ve trombositofeni gibi hematolojik yan etkiler

İmmün sistem rahatsızlıkları:

Çok seyrek: İnfüzyon tedavisi sonrasında anafilaktik reaksiyonlar

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Amantadinin yüksek dozu ile ortaya çıkan akut intoksikasyon bulguları arasında bulantı, kusma, hipereksitabilite, tremor, ataksi, bulanık görme, letarji, depresyon, dizartri ve konvülsiyonlar görülebilir.

Bu etkiler çok yüksek amantadin dozu ile birlikte diğer anti-parkinson ilaçlarının kullanımı sırasında görülmüştür.

Önlemler: İntoksikasyonu düzeltmek için bilinen spesifik bir ilaç tedavisi veya antidot yoktur. Amantadin ile intoksikasyon durumunda hastanın kusması sağlanmalı ve gastrik lavaj yapılmalıdır.

Yaşamı tehdit eden intoksikasyon durumunda hastanın yoğun bakımının yapılması gerekir. İlgili terapötik önlemler arasında, sıvı alımının düzenlenmesi, Amantadinin hızlı itrahi için idrarın asitleştirilmesi, hastanın sedasyonu, antikonvülsif önlemler ve antiaritmikler (örneğin, lidokain gibi) yararlı olabilir.

Yukarıda tarif edilen nörotoksik semptomların tedavisi için fizostigminin intravenöz uygulanmasının (yetişkinlerde her 2 saatte bir 1-2 mg, çocuklarda 5-10 dakikalık intervallerle doz toplam 2 mg'a ulaşacak şekilde 0.5 mg'lık dozlar intravenöz olarak verilebilir) amantadinin santral sinir sistemi toksisitesini geri çevirmek için etkili olduğu bildirilmektedir.

Aşırı dozda amantadin alan hastalarda isoproteronol gibi adrenerjik ajanların kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Çünkü amantadinin dopaminerjik aktivite nedeniyle malign aritmi görülme riskinden bahsedilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik grup: Anti-parkinson ilaçlar
ATC kodu: N04BB01

Amantadinin çeşitli farmakolojik etkileri vardır. Striatal dopamin reseptörlerde dolaylı olarak agonistik etkiye sahiptir. Hayvan çalışmalarında, amantadinin hem presinaptik nöronlardan geri alımı azaltarak ve hem de artmış dopamin sentezinden ekstraselüler dopamin konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür. Terapötik konsantrasyonlarda amantadin NMDA reseptörler aracılığıyla asetilkolin serbestlenmesini engeller ve böylece antikolinergik etkisini arttırabilir. Bu madde L-dopa ile sinerjistik etkiye sahiptir.

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

Dağılım

200 mg amantadin sülfat'ın 3 saat boyunca infüzyonu ile ortalama plazma konsantrasyonu 0.54 µg/ml olarak saptanmıştır. Günlük 200 mg tedavi ile 6. günün sonunda ortalama plazma konsantrasyonu 0.76 µg/ml'dir. Ortalama klirensi 3.6 L/saat'dir. Plazma ortalama yarılanma ömrü 7-23 saat arasında değişmekte olup ortalama 10 saattir.

Amantadin, %67 oranında plazma proteinlerine bağlanır. Geri kalanı plazmada serbest halde bulunur. Doyurulabilir transport sistemi ile kan-beyin bariyerini de geçer.

Eliminasyon

60 yaşın üzerindeki hastalarda amantadin klirensi azalmakta, plazma yarılanma ömrü ve plazma konsantrasyonu artmaktadır. Amantadin, primer olarak glomerüler filtrasyon ve

tübüler sekresyon ile idrar yoluyla atılır. Amantadinin neredeyse tamamen (tek dozun %90'ı) metabolize olmamış formda idrar ile çok az bir kısmı da feçes ile atılır.

İdrar pH'sı amantadinin atımını etkilemektedir. İdrar asitleştirildiğinde eliminasyon hızı artmaktadır. Bu nedenle idrarı asitleştirilen gıdalar veya ilaçlar, amantadinin ıtrahımı hızlandırabilirler.

5.3 Klinik Öncesi Güvenilirlik Verileri

Amantadin, repolarize edici potasyum iyonlarının inflüksünün (içeri akımının) inhibisyonu aracılığıyla aksiyon potansiyeli süresinin uzamasını içeren kardiyak elektrofizyoloji üzerine etkilere sahiptir. İnsanlarda, seyrek olarak bu etkiler özel kardiyak aritmi türlerinin görülmesine sebep olabilir (apikal resiprokal taşikardi veya torsade de pointes aritmi).

Kronik toksisite çalışmaları öncelikle MSS uyarıcı etkilerle ortaya çıkarmıştır. Köpekler ve maymunlarda izole vakalarda ekstrasistoller gözlenmiş, köpeklerde miyokartta hafif yağ infiltrasyonu görülmüştür.

In vitro ve in-vivo testler ile gerçekleştirilen mutajenite çalışmasında amantadinin herhangi bir genotoksik potansiyeline dair kanıt bulunmamıştır.

Amantadinle yapılan uzun süreli karsinogenisite çalışması bulunmamaktadır.

Sıçanlar, fareler ve tavşanlarla yapılan embriyotoksisite çalışmalarında, sadece sıçanlarda yüksek dozlarda embriyoletal etkiler ve malformasyonlar gösterilmiştir. Artan sıklıkta ödem, arka bacaklarda malpozisyon ve iskelet anomalileri gözlenmiştir. Üreme üzerine yapılan araştırmalar yetersizdir; sıçanlarda üreme bozukluğuna dair kanıt bulunmaktadır.

Perinatal/postnatal dönemde yapılan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Sodyum klorür
Enjeksiyon için su

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizlik bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'in altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın Niteliği ve İçeriği

Her biri 500 ml'lik infüzyon çözelti içeren 2 plastik şişede, karton kutusunda, kullanma talimatı ile beraber satışı sunulur.

6.6 Tıbbi beşeri üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

ÜMRANİYE 34773, İSTANBUL

Tel: 216 612 9191

Fax: 216 612 9192

8. RUHSAT NUMARASI

13.03.2008, 124/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2008

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ