

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Parkadin 100 mg kapselit, kovat.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää 100 mg amantadiinihydrokloridia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää myös 15,20 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, kova.

Kova gelatiinikapseli (koko ”4”, 14 mm), jossa on ruskehtavan vaaleanpunainen päällysosa, johon on painettu mustalla teksti ”RENATA” ja ruskehtavan vaaleanpunainen runko-osa, johon on painettu mustalla teksti ”ACML”. Kapseli sisältää valkoista kiteistä jauhetta.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parkinsonin taudin oireenmukainen hoito

Parkadin voidaan antaa monoterapiana Parkinsonin taudin hoidon alussa tai yhdessä levodopan kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos: 100 mg kerran vuorokaudessa aterian jälkeen, mieluiten aamulla.

Ylläpitoannos: 100 mg kahdesti vuorokaudessa aterioiden jälkeen.

Aloitusannoksen ja ylläpitoannoksen välisen ajan on oltava vähintään 7 vuorokautta.

Yksittäisissä tapauksissa annosta voidaan lisätä edelleen kliinisen oirekuvan perusteella.

Tämä on suositeltavaa tehdä vähitellen vähintään 1 viikon välein.

Lääkkeenantoa ei saa keskeyttää äkillisesti (ks. kohta 4.4).

Yhdistelmähoito: Jos Parkadin käytetään olemassa olevan Parkinsonin taudin hoidon lisänä, hoito on aloitettava pienimmällä mahdollisella annoksella ja annosta on titrattava huolellisesti ja hitaasti.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Parkadin ei ole tarkoitettu käytettäväksi lapsille.

Iäkkäät (vähintään 65-vuotiaat)

Munuaisten toiminta vaikuttaa plasman amantadiinipitoisuuksiin. Iäkkäillä eliminaation puoliintumisaika on pidempi ja munuaispuhdistuma pienempi kuin nuoremmilla potilailla. Siksi iäkkäille potilaille, joilla ei ole munuaissairautta, suositellaan ylläpitoannosta, joka on enintään 100 mg vuorokaudessa. Jos potilaalla on munuaisten vajaatoiminta, annostusväliä on muutettava (ks. jäljempänä kohta *Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta*).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden puhdistuma vähenee merkittävästi, mikä johtaa plasman amantadiinipitoisuuksien suurenemiseen. Näillä potilailla annostusta on muutettava varoen pidentämällä annostusväliä kreatiniinipuhdistuman mukaan (ks. taulukko 1) aloitusannoksen jälkeen hoitopäivänä 1.

Jos Parkinsonin tauti diagnosoidaan potilaalla, jolla on jo munuaisten vajaatoiminta (hemodialyysin kanssa tai ilman sitä), hoito on aloitettava aloitusannoksella 100 mg/vrk hoitopäivänä 1. Ensimmäisen annoksen jälkeen annostusväliä on seurattava kreatiniinipuhdistuman mukaisesti (ks. taulukko 1).

Jos Parkinsonin tautia sairastavalla potilaalla havaitaan munuaisten vajaatoimintaa, kun hän saa jo ylläpitoannoksen Parkadin (100 mg kahdesti vuorokaudessa), annostusväli voidaan vaihtaa välittömästi kreatiniinipuhdistumaan perustuvaan annostusohjelmaan (ks. taulukko 1) ilman aloitusannosta.

Taulukko 1. 100 mg:n annostusväli kreatiinipuhdistuman perusteella

Kreatiniinipuhdistuma	Annostusväli
(ml/min/1,73 m ²)	100 mg
< 15	7 vrk
15–25	3 vrk
25–35	2 vrk
35–75	1 vrk
> 75	12 tuntia

Plasmapitoisuuksien seuranta on suositeltavaa. Potilaan huolellista seurantaa suositellaan (ks. kohdat 4.4 ja 5.2 *Potilaan ominaisuudet*).

Antotapa

Suun kautta.

Kapselit on otettava ruoan kanssa vatsavaivojen välttämiseksi.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Refraktorinen epilepsia.
- Psykoosit.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Potilailla, joilla on aiemmin todettu epilepsia ja kohtauksia, on raportoitu voivan esiintyä enemmän voimakkaita motorisia kouristuskohhtauksia amantadiinihoidon aikana. Annoksen pienentäminen voi minimoida tämän riskin. Näitä potilaita on seurattava huolellisesti. Parkadin on vasta-aiheinen refraktorisen epilepsian hoidossa.

Yliannostuksen haittavaikutusten vakavuuden vuoksi on noudatettava varovaisuutta Parkadin määräämisessä potilaille, joilla on suurempi itsetuhoisen käyttäytymisen riski. Näille potilaille tulee määrätä pienin mahdollinen määrä hyvän potilaan hoidon mukaisesti.

Amantadiinihoidon aikana voi esiintyä perifeeristä turvotusta, joka johtuu todennäköisesti paikallisesta verisuonten toiminnan häiriintymisestä. Tämä on otettava huomioon potilailla, joilla on aiemmin ollut sydämen vajaatoiminta.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on tällä hetkellä tai on aiemmin ollut toistuva ihottuma, mahahaava tai sydän- ja verisuonisairaus.

Parkadin on käytettävä varoen potilaille, joilla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Jos munuaisten toiminta on heikentynyt, annosta on muutettava vastaavasti, ja amantadiinipitoisuuksia plasmassa on mieluiten seurattava. Koska hemodialyysillä poistetaan vain pieniä määriä Parkadin, annosta on muutettava tarkasti munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille haittavaikutusten välttämiseksi (ks. kohdat 4.2 ja 4.9).

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on hypotensiota, sydämen rytmihäiriöitä tai dopamiiniin liittyviä endokriinisia häiriöitä.

Koska Parkadin on antikolinergisiä vaikutuksia, Parkadin ei pidä antaa potilaille, joilla on hoitamaton ahdaskulmaglaukooma.

Aistiharhat, sekavuus ja painajaiset voivat lisääntyä. Näissä tapauksissa Parkadin on annettava varoen. Aistiharhat, sekavuus ja painajaiset ovat yleisempiä, kun Parkadin annetaan samanaikaisesti antikolinergisten aineiden kanssa tai kun potilaalla on taustalla oleva psyykkinen sairaus.

Muutama pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän (NMS) tapaus on raportoitu Parkinsonin tautia sairastavilla potilailla, jotka ovat käyttäneet Parkadin, sekä käytön aikana että jonkin aikaa Parkadin lopettamisen jälkeen. Syy-yhteys Parkadin käyttöön ei ole selvä.

Jos näön hämärtymistä tai muita näköongelmia ilmenee, on otettava yhteyttä silmälääkəriin sarveiskalvon turvotuksen poissulkemiseksi. Jos sarveiskalvon turvotus todetaan, amantadiinihoito on keskeytettävä.

Hoidon keskeyttäminen

Amantadiinihoitoa ei pidä keskeyttää äkillisesti. Amantadiinihoidon lopettaminen voi johtaa Parkinsonin taudin oireiden pahenemiseen, pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän (NMS) kaltaisiin oireisiin (ks. myös edellä), katatoniaan sekä kognitiivisiin oireisiin (esim. sekavuus, desorientaatio, psyykkisen tilan heikentyminen, delirium).

Impulssikontrollin häiriöt

Potilaita on seurattava säännöllisesti impulssikontrollin häiriöiden kehittymisen varalta. Potilaiden ja heitä hoitavien henkilöiden on oltava tietoisia siitä, että dopaminergisellä lääkkeellä hoidettujen potilaiden, mukaan lukien Parkadin, käyttöön voi liittyä impulssikontrollin häiriön oireita, kuten patologista uhkapelaamista, libidon lisääntymistä, hyperseksuaalisuutta, pakkomielteistä rahankäyttöä tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömistä. Annoksen pienentämistä tai hoidon asteittaista vähentämistä ja lopettamista on harkittava, jos tällaisia oireita ilmenee.

Apuaineet

Parkadin sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Parkadin ja antikolinergisten lääkkeiden tai levodopan samanaikainen käyttö voi lisätä sekavuutta, aistiharhoja, painajaisia, ruoansulatuskanavan epämukavuutta tai muita antikolinergisiä haittavaikutuksia, kuten häiriintynyttä akkomodaatiota, suun kuivumista ja virtsaumpea. Tämä on otettava huomioon samanaikaisessa käytössä.

Yksittäistapauksissa on raportoitu psyykkistä dekompensoitua potilailla, jotka saavat samanaikaisesti Parkadin ja psykoosilääkkeitä tai levodopaa. Siksi samanaikaista käyttöä ei suositella.

Parkadin ja keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden tai muiden aineiden (esim. alkoholin) samanaikainen käyttö voi aiheuttaa additiivista keskushermostotoksisuutta. Huolellista seurantaa suositellaan (ks. kohta 4.9).

Parkadin ja yhdistelmädiureettien (hydroklooritiatsidi + kaliumia säästävät diureetit) välisestä epäilystä yhteisvaikutuksesta on tehty yksittäisiä raportteja. Yksi komponentti tai molemmat komponentit ilmeisesti vähentää/vähentävät Parkadin puhdistumaa, mikä johtaa suurempiin plasmapitoisuuksiin ja toksisiin vaikutuksiin (sekavuus, hallusinaatiot, ataksia, myoklonus). **Siksi samanaikaista käyttöä ei suositella.**

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Parkadin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Ihmisillä tehdyt havainnot ovat osoittaneet, että tämä lääkeaine voi olla haitallinen raskaudelle (mukaan lukien keskenmenot, molaarinen raskaus, sydänviat). Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja viiden päivän ajan viimeisen amantadiiniannoksen jälkeen.

Parkadin ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Tarkkaa ultraääniseurantaa voidaan harkita altistumisen jälkeen ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana.

Imetys

Parkadin erittyä ihmisillä äidinmaitoon. Imetettävillä vauvoilla on raportoitu haittavaikutuksia.

Imettävien äitien ei pidä käyttää Parkadin.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa riittävästi hedelmällisyyttä koskevia tietoja, jotta voitaisiin arvioida mahdollista riskiä ihmisille (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Parkadin käyttäviä potilaita on varoitettava siitä, että heitehuimausta, näköhäiriöitä ja muita keskushermoston oireita (ks. kohta 4.8) voi esiintyä ja että potilaan reagoitokyky voi heikentyä. Parkadin voi siten vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Parkadin haittavaikutukset ovat usein lieviä ja ohimeneviä, ja ne ilmaantuvat yleensä ensimmäisten 2–4 hoitopäivän aikana ja häviävät usein 24–48 tunnin kuluessa hoidon lopettamisesta. Suoraa suhdetta annoksen ja haittavaikutusten esiintyvyyden välillä ei ole osoitettu, vaikka suureneviin annoksiin vaikuttaakin liittyvän suuntaus haittavaikutusten (erityisesti keskushermoston haittavaikutusten) yleistymiseen.

Haittavaikutusten luettelo

Kliinisissä tutkimuksissa, markkinoille tulon jälkeisessä käytössä ja kirjallisuudessa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmän/elinluokitusten mukaisesti. Kussakin elinjärjestelmässä/elinluokassa haittavaikutukset on lueteltu esiintyvyyden mukaisesti, yleisimmät ensin, käyttäen seuraavaa jakaumaa: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Kussakin esiintyvyyssryhmässä haittavaikutukset esitetään pienenevän vaikeusasteen järjestyksessä.

Veri ja imukudos	
Hyvin harvinainen:	Leukopenia.
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen:	Ruokahalun väheneminen.
Psykkiset häiriöt:	
Yleinen:	Masennus, ahdistuneisuus, mielialan paraneminen, kiihtyneisyys, hermostuneisuus, unettomuus, aistiharhat, painajaiset, tarkkaavaisuuden häiriöt.
Harvinainen:	Sekavuustila, desorientaatio, psykoottinen häiriö.

Tuntematon:	Impulssikontrollin häiriöt ¹ , delirium, hypomania, mania.
Hermosto	
Yleinen:	Huimaus, pyöräytyksen tunne, päänsärky, letargia, ataksia, dysartria.
Harvinainen:	Vapina, dyskinesia, kouristukset.
Hyvin harvinainen:	Pahanlaatuisen neuroleptioireyhtymän (NMS) kaltaiset oireet (ks. kohta 4.4).
Silmät	
Melko harvinainen:	Näön hämärtyminen.
Harvinainen:	Sarveiskalvon leesiot, esim. pilkukas subepiteliaalinen samentuminen, joka voi johtua pinnallisesta punktaattikeratiitista, sarveiskalvon epiteelin edeema, ja merkittävä näöntarkkuuden heikentyminen.
Sydän	
Yleinen:	Sydämentykytys.
Hyvin harvinainen:	Sydämen vajaatoiminta.
Verisuonisto	
Yleinen:	Ortostaattinen hypotensio.
Ruoansulatuselimistö	
Yleinen:	Suun kuivuminen, pahoinvointi, oksentelu, ummetus.
Harvinainen:	Ripuli.
Iho ja ihonalainen kudokset	
Hyvin yleinen:	Livedo reticularis
Yleinen:	Liikahikoilu.
Harvinainen:	Ihottuma.
Hyvin harvinainen:	Valoherkkyysreaktio.
Munuaiset ja virtsatiet	
Harvinainen:	Virtsauampi, virtsainkontinenssi.
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen:	Perifeerinen turvotus.
Tuntematon:	Hypotermia.
Tutkimukset	
Hyvin harvinainen:	Maksaentsyymien palautuva lisääntyminen.

Muut haittavaikutukset, joita on raportoitu markkinoille tulon jälkeen ja kirjallisuudessa (esiintyvyys tuntematon)

¹ Impulssikontrollin häiriöt

Patologista uhkapelaamista, lisääntynyttä libidoa, hyperseksuaalisuutta, pakkomielteistä rahankäyttöä tai ostokäyttäytymistä, ahmimista ja pakonomaista syömiskäyttäytymistä voi esiintyä potilailla, joita hoidetaan dopaminergisillä lääkkeillä, mukaan lukien Parkadin (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostuksella (akuutilla yliannostuksella useiden suositeltujen enimmäisannosten vuoksi tai suurista annoksista johtuvalla yliantistumisella iäkkäillä ja/tai munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla) voi olla kuolemaan johtavia seurauksia (ks. kohta 4.4).

Oireet

Neuromuskulaariset häiriöt ja akuutin psykoosin oireet ovat keskeisiä akuutin amantadiinimyrkytyksen piirteitä.

Psyykkiset häiriöt

Sekavuus, desorientaatio, delirium, näköharhat, aggressiivisuus/vihamielisyys.

Hermosto

Hyperrefleksia, motorinen levottomuus, kouristukset, ekstrapyramidaaliset oireet (vääntökouristukset, dystoninen asento), myoklonus, heikentynyt tajunnan taso ja kooma.

Silmät

Laajentuneet pupillit.

Sydän

Sydämenpysähdystä ja äkillistä sydänperäistä kuolemaa on raportoitu. Sinustakykardia, rytmihäiriö. Ventrikulaarinen ektopiaa, kammiovärinää ja kääntyvien kärkien takykardiaa on kuvattu.

Verisuonisto

Hypertensio.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Hyperventilaatio, keuhkoedeema, hengitysvaikeudet, mukaan lukien ”aikuisten hengitysvaikeusoireyhtymä”.

Ruoansulatuselimistö

Pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, ummetus.

Munuaiset ja virtsatiet

Virtsauampi, munuaisten toimintahäiriö, mukaan lukien veren ureatyyppipitoisuuden lisääntyminen ja vähentynyt kreatiniinipuhdistuma.

Yhdistelmämyrkytys

Antikolinergisten lääkevalmisteiden perifeeriset ja sentraaliset haittavaikutukset voimistuvat, kun samanaikaisesti käytetään Parkadin. Akuutteja psykoottisia reaktioita, jotka voivat olla identtisiä atropiini- ja anticholinergisten aineiden myrkytyksen aiheuttamien reaktioiden kanssa, voi esiintyä, jos käytetään suuria antikolinergisten valmisteiden annoksia. Jos alkoholia tai aineita, joilla on stimuloiva vaikutus keskushermostoon, on otettu samanaikaisesti, akuutin amantadiinimyrkytyksen oireet voivat pahentua tai muuttua.

Hoito

Erityistä vastalääkettä ei ole.

- *Myrkytyksen aiheuttaneen aineen (aineiden) poistaminen ja/tai inaktivointi:* oksentelun indusointi ja/tai mahan aspiraatio tai huuhtelu, aktiivihäili, suolalaksatiivi, jos se katsotaan tarpeelliseksi. Koska Parkadin erittyy enimmäkseen muuttumattomana virtsaan, munuaisten eritystoiminnan stimulointi voi poistaa sen tehokkaasti verenkierrosta. Virtsan happamoittaminen edistää Parkadin erittymistä virtsaan. Hemodialyysi ei poista merkittäviä määriä Parkadin: munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla 300 mg:n ottamisen jälkeen vain 7–15 mg poistui 4 tunnin hemodialyysin aikana.

- Verenpainetta, sykettä, EKG:tä, hengitystä ja ruumiinlämpöä seurataan ja hoidetaan mahdollista hypotensiota ja sydämen rytmihäiriöitä tarpeen mukaan. Adrenergisia komponentteja annettaessa on noudatettava varovaisuutta sydämen rytmihäiriöiden ja hypotension yhteydessä, sillä potilaan kliininen tila voi heiketä adrenergisten komponenttien rytmihäiriöitä edistävän taipumuksen takia.
- *Kouristukset ja liiallinen motorinen kiihtyneisyys*: annettaessa kouristuslääkkeitä, kuten diatsepaamia laskimoon, paraldehydiä lihakseen tai peräsuoleen tai fenobarbitaalia lihakseen.
- *Akutteja psykoottisia oireita, deliriumia, dystonista asentoa, myoklonisia ilmentymiä*: fysostigmiinin antoa hitaasti infuusiona laskimoon (1 mg:n annokset aikuisille ja 0,5 mg:n annokset lapsille) toistuvalla annolla alkuperäisen vasteen ja sitä seuraavan tarpeen mukaan on raportoitu.
- *Virtsauampi*: virtsarakko on katetroitava; sisäinen katetri voi olla paikallaan tarvittavan ajan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Adamantaanijohdokset, Parkadin.
ATC-koodi: N04BB01.

Parkadin uskotaan vaikuttavan tehostamalla dopamiinin vapautumista keskushermostosta ja viivästyttämällä sen takaisinottoa synaptisiin rakkuloihin. Lisäksi sillä voi olla jonkin verran antikolinergistä aktiivisuutta.

Kun Parkadin annetaan yksin tai yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa, se lievittää Parkinsonin taudin tärkeimpiä oireita ja löydöksiä.

Vaikutus ilmenee yleensä 2–5 päivää hoidon aloittamisen jälkeen. Sillä on erityisen positiivinen vaikutus akinesiaan, jäykkyyteen ja vapinaan. Hoidon jatkuessa Parkadin menettää tehonsa pidemmän tai lyhyemmän ajan jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Parkadin imeytyy hitaasti, mutta lähes kokonaan. Enimmäispitoisuus plasmassa on noin 250 ng/ml tai 500 ng/ml 3–4 tunnin kuluessa yhden 100 mg:n tai 200 mg:n amantadiiniannoksen jälkeen. Toistuvan 25, 100 tai 150 mg:n annoksen kahdesti vuorokaudessa annon jälkeen vakaan tilan pitoisuudet 110, 302 tai 588 ng/ml plasmassa saavutetaan 3 vuorokauden kuluessa.

Jakautuminen

In vitro 67 % amantadiinista sitoutuu plasman proteiineihin. Merkittävä osa amantadiinista sitoutuu veren punasoluihin. Terveiden vapaaehtoisten amantadiinipitoisuus erytrosyyteissä on 2,66-kertainen plasmapitoisuuteen nähden.

Näennäinen jakautumistilavuus (V_D) on 5–10 l/kg, mikä viittaa vahvaan kudokseen sitoutumiseen. V_D pienenee annosten kasvaessa. Parkadin pitoisuus keuhkoissa, sydämessä, munuaisissa, maksassa ja pernassa on suurempi kuin veressä. Parkadin kertyy nenäeritteisiin useiden tuntien kuluttua. Parkadin läpäisee veri-aivoesteet. Aivo-selkäydinnesteen (CSF) keskimääräinen suhde seerumin kokonaisamantadiiniin on noin 0,76.

Biotransformaatio

Parkadin metaboloituu vähäisessä määrin, ja amantadiinilla on kahdeksan tunnistettua metaboliittia. Päämetaboliitti, N-asetyyylimetaboliitti, muodostaa 5–15 % annetusta annoksesta. Metaboliittien farmakologista aktiivisuutta ei tunneta.

Eliminaatio

Parkadin eliminoituu terveiltä nuorilta aikuisilta siten, että keskimääräinen plasman eliminaation puoliintumisaika on 15 tuntia (10–31 tuntia).

Parkadin eliminaation puoliintumisaika aivokudoksessa (6,5 vuorokautta) on paljon pidempi kuin veressä.

Plasman kokonaispuhdistuma on suunnilleen yhtä suuri kuin munuaispuhdistuma (250 ml/min).

Parkadin munuaispuhdistuma on paljon suurempi kuin kreatiniinipuhdistuma, mikä viittaa

erittymiseen munuaistiehyiden kautta. Virtsan pH-arvolla on suuri vaikutus eliminaationopeuteen. Virtsan pH:n nostaminen voi johtaa Parkadin eliminaationopeuden merkittävään laskuun.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Parkadin farmakokinetiikka on annossuhteista annosalueella 100–200 mg.

Ominaisuudet erityisissä potilasryhmissä

Iäkkäät potilaat

Verrattuna terveiltä nuorilta aikuisilta saatuihin tietoihin puoliintumisaika kaksinkertaistuu ja munuaispuhdistuma vähenee. Munuaispuhdistuman suhde kreatiniinipuhdistumaan on iäkkäillä henkilöillä pienempi kuin nuorilla. Yleisesti ottaen munuaistiehyiden kautta erittyminen vähenee iäkkäillä enemmän kuin glomerulussuodatus. Iäkkäillä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla toistuva 100 mg:n vuorokausiannos 14 vuorokauden ajan johti toksisen alueen plasmapitoisuuksiin.

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska Parkadin erittyy pääasiassa munuaisten kautta, amantadiinin kertymistä voi esiintyä potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt, mikä johtaa vakaviin haittavaikutuksiin. Alle 40 ml/min kreatiniinipuhdistuma [$1,73 \text{ m}^2$] aiheuttaa 3–5 kertaa pidemmän puoliintumisaikan ja viisi kertaa pienemmän kokonaispuhdistuman ja munuaispuhdistuman. Munuaisten kautta eliminaatio on hallitsevaa jopa munuaisten vajaatoiminnassa. Iäkkäiden tai munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden on saatava riittävästi pienennetty annos. Saavutettavan amantadiinin plasmapitoisuuden ei pidä ylittää maksimia 300 ng/ml.

Hemodialyysipotilaat

Hemodialyysi poistaa vähän Parkadin. Tämä tehottomuus voi liittyä sen vahvaan sitoutumiseen kudoksiin. Alle 5 % annoksesta poistuu 4 tunnin hemodialyysin aikana. Keskimääräinen puoliintumisaika saavuttaa 24 tunnin dialyysiajan.

Potilaat, joiden maksan toiminta on heikentynyt

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta amantadiinin farmakokinetiikkaan ei tunneta. Vain pieni osa amantadiinista metaboloituu maksassa (ks. kohta 5.2 *Biotransformaatio*).

Vaikutus ravitsemukseen

Ruoalla ei ole merkittävää vaikutusta amantadiinin farmakokinetiikkaan.

Etninen alkuperä

Ei tiedetä, kontrolloivatko geneettiset tekijät amantadiinin farmakokinetiikkaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Amantadiinihydrokloridilla havaittiin vähäinen akuutin toksisuuden taso useissa eläimillä tehdyissä tutkimuksissa. Subkroonista oraalista toksisuutta on tutkittu rotilla, koirilla ja apinoilla. Spesifisestä toksisuudesta ei ollut näyttöä. Rotilla ja koirilla enintään kahden vuoden ajan tehdyt krooniset toksisuustutkimukset eivät osoittaneet mitään erityistä toksisuutta.

In vitro- ja *in vivo* -tutkimukset osoittivat, että Parkadin ei ole mutageeninen.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Rotilla tehdyssä kahden vuoden pituisessa oraaliosassa toksisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä karsinogeenisesta vaikutuksesta. Eläinten määrä annosryhmää kohti tässä tutkimuksessa ei kuitenkaan riittänyt karsinogeenisuuden täydelliseen arviointiin.

Rotilla, hiirillä ja kaneilla tehdyissä alkiotoksisuustutkimuksissa rotilla on havaittu vain alkioleetaalisia vaikutuksia ja epämuodostumia. Vaikutuksena ilmeni edeeman lisääntymistä, takajalkojen väärää sijoittumista ja luuston poikkeavuuksia (puuttuvat kylkiluut, kaudaalisen nikaman aplasia). Pienin

annos, jolla vaikutuksia esiintyi rotilla, oli 15 kertaa suurempi kuin ihmisen enimmäisannos. Sen merkitystä ihmisille ei tunneta.

Vaikka vaikutuksia lisääntymiskykyisillä rotilla ei ole tutkittu riittävästi, rottien osalta on näyttöä heikentyneestä hedelmällisyydestä yhtä suurilla annoksilla kuin millä lisääntymistoksisuutta havaittiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin jauhe

Laktoosimonohydraatti

Povidoni

Magnesiumstearaatti

Kapselin kuori

Gelatiini

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Titaanidioksidi (E171)

Painomuste

Sellakka

Musta rautaoksidi (E172)

Kaliumhydroksidi (E525)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Alu-PVC/PVdC-läpipainopakkaus, joka sisältää 12 (1 x 12 läpipainoliuskaa), 14 (1 x 14 läpipainoliuskaa), 24 (2 x 12 läpipainoliuskaa), 28 (2 x 14 läpipainoliuskaa) ja 56 (4 x 14 läpipainoliuskaa) kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Renata Pharmaceuticals (Ireland) Limited

12 Crowe Street

Dundalk

Co. Louth

Irlanti
A91 NN29

8. MYYNTILUVAN NUMERO

43900

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.03.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Parkadin 100 mg hårda kapslar.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel innehåller 100 mg amantadinhydroklorid.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Varje kapsel innehåller också 15,20 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård kapsel.

Hård gelatinkapsel (storlek "4", 14 mm), en mörkrosa överdel med "RENATA" tryckt i svart och en mörkrosa underdel med "AMCL" tryckt i svart, innehållande vitt kristallint pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av Parkinsons sjukdom

Parkadin kan ges som monoterapi i början av bändlingen för Parkinsons sjukdom eller i kombination med levodopa.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Startdos: 100 mg en gång dagligen efter måltid, helst på morgonen.

Underhållsdos: 100 mg två gånger dagligen efter måltid.

Tidsintervallet mellan startdosen och underhållsdosen ska vara minst 7 dagar.

I enskilda fall kan dosen ökas ytterligare baserat på den kliniska bilden.

Det rekommenderas att göra detta gradvis med intervall på minst 1 vecka.

Administreringen får inte avbrytas abrupt (se avsnitt 4.4).

Kombinerad behandling: Om amantadin läggs till befintlig Parkinsons behandling ska lägsta möjliga dos sättas in som startdos varefter dosen ska titreras försiktigt och långsamt.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Parkadin är inte avsett för användning hos barn.

Äldre (65 år och äldre)

Plasmakoncentrationer av amantadin påverkas av njurfunktionen. Hos äldre är eliminationshalveringstiden längre och njurclearance lägre än hos yngre patienter. Därför rekommenderas en underhållsdos på högst 100 mg per dag till äldre patienter utan njursjukdom. Om patienten har nedsatt njurfunktion ska doseringsintervallet justeras (se nedan "*Patienter med nedsatt njurfunktion*").

Patienter med nedsatt njurfunktion

Clearance minskar signifikant hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilket leder till ökade plasmakoncentrationer av amantadin. Hos dessa patienter ska dosen justeras med försiktighet genom

att förlänga doseringsintervallet i förhållande till kreatininclearance (se tabell 1) efter en laddningsdos dag 1 av behandlingen.

Om Parkinsons sjukdom diagnostiseras hos en patient som redan har nedsatt njurfunktion (med eller utan hemodialys) ska behandlingen påbörjas med en laddningsdos på 100 mg/dag dag 1 av behandlingen. Efter den inledande dosen ska doseringsintervallet följas i förhållande till kreatininclearance (se tabell 1).

Om nedsatt njurfunktion observeras hos patienter med Parkinsons sjukdom som redan får underhållsdosen av Parkadin (100 mg två gånger dagligen), kan doseringsintervallet omedelbart växlas till den kreatininclearancebaserade doseringsregimen (se tabell 1), utan laddningsdos.

Tabell 1. 100 mg doseringsintervall baserat på kreatininclearance

Kreatininclearance	Doseringsintervall
(ml/min/1,73 m ²)	100 mg
< 15	7 dagar
15-25	3 dagar
25-35	2 dagar
35-75	1 dag
> 75	12 timmar

Övervakning av plasmanivåer är önskvärt. Noggrann övervakning av patienten rekommenderas (se avsnitten 4.4 och 5.2 ”Egenskaper hos patienter”).

Administreringssätt

För oral användning.

Kapslarna ska tas tillsammans med mat för att förhindra magbesvär.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Refraktär epilepsi.
- Psykoser.

4.4 Varningar och försiktighet

Det har rapporterats att patienter med befintlig epilepsi med anfall kan utveckla en ökning av frekvensen av kraftiga motoriska anfall under behandling med amantadin. En dosminskning kan minimera denna risk. Dessa patienter ska övervakas noggrant. Parkadin är kontraindicerat vid refraktär epilepsi.

På grund av svårighetsgraden av biverkningar vid överdosering ska försiktighet iakttas vid förskrivning av Parkadin till patienter med ökad risk för självmordsbeteende. Dessa patienter ska förskrivas så liten mängd som möjligt i enlighet med god patientbehandling.

Perifert ödem kan uppstå under behandling med amantadin, troligen på grund av lokala vaskulära störningar. Detta bör beaktas hos patienter med en anamnes på hjärtsvikt.

Särskild försiktighet är nödvändig för patienter som lider av eller har lidit av återkommande eksem, magsår eller kardiovaskulära sjukdomar.

Parkadin ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion. Vid nedsatt njurfunktion ska dosen justeras i enlighet med detta och helst ska plasmakoncentrationerna av amantadin övervakas. Eftersom endast små mängder amantadin avlägsnas genom hemodialys, ska

dosen justeras noggrant hos patienter med njursvikt för att undvika biverkningar (se avsnitten 4.2 och 4.9).

Försiktighet krävs hos patienter med hypotoni och hjärtarytmier samt dopaminrelaterade endokrina sjukdomar.

Eftersom amantadin har antikolinerga effekter ska amantadin inte ges till patienter med obehandlat trångvinkelglaukom.

En ökning av hallucinationer, förvirring och mardrömmar kan förekomma. I dessa fall bör amantadin ges med försiktighet. Hallucinationer, förvirring och mardrömmar är vanligare när amantadin administreras samtidigt med antikolinerga medel eller när patienten har en underliggande psykiatrisk störning.

Några fall av neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) har rapporterats hos Parkinsons-patienter som tar amantadin, både under användningen och ibland efter att ha slutat ta amantadin. Något orsakssamband med användningen av Parkadin är inte tydligt.

Om dimsyn eller andra synproblem uppstår, bör en ögonläkare konsulteras för att utesluta hornhinneödem. Om hornhinneödem diagnostiseras ska amantadinbehandlingen sättas ut.

Utsättning av behandling

Behandling med amantadin ska inte sättas ut abrupt. Utsättning av amantadinbehandling kan leda till försämring av symtomen på Parkinsons sjukdom, symtom som liknar neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) (se även ovan), katatoni liksom en kognitiv manifestation (t.ex. förvirring, desorientering, försämrade mental status, delirium).

Impulskontrollstörningar

Patienter bör övervakas regelbundet för utveckling av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdare bör vara medvetna om att beteendet hos patienter som behandlas med läkemedel med dopaminerg effekt, inklusive amantadin, kan utveckla symtom på impulskontrollstörning, inklusive patologiskt spelande, ökat libido, hypersexualitet, tvångsmässigt behov av att spendera pengar eller köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende. En dosminskning eller gradvis nedtrappning och utsättning av behandlingen bör övervägas om sådana symtom utvecklas.

Hjälpämnen

Parkadin innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig administrering av amantadin och antikolinerga läkemedel eller levodopa kan öka förvirring, hallucinationer, mardrömmar, magtarmsbesvär eller andra antikolinerga biverkningar, såsom störd ackommodation, muntorrhet och urinretention. Detta bör beaktas vid samtidig användning.

I enstaka fall har försämring av psykiska symtom rapporterats hos patienter som samtidigt får amantadin och antipsykotika eller levodopa. Samtidig användning rekommenderas därför inte.

Samtidig administrering av amantadin och läkemedel eller substanser (t.ex. alkohol) som verkar på centrala nervsystemet kan leda till additiv toxicitet i centrala nervsystemet. Noggrann övervakning rekommenderas (se avsnitt 4.9).

Det har förekommit enstaka rapporter om misstänkt interaktion mellan amantadin och kombinationsdiuretika (hydroklortiazid + kaliumsparande diuretika). En av eller båda komponenterna minskar tydligen clearance av amantadin, vilket leder till högre plasmakoncentrationer och toxiska effekter (förvirring, hallucinationer, ataxi, myoklonus). **Samtidig användning rekommenderas därför inte.**

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och fertila kvinnor

Det finns otillräckliga data från användningen av amantadin under graviditet. Observationer hos människor tyder på att ämnet kan ha skadliga effekter under graviditet (inklusive missfall, hydatidmola, hjärtfel). Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se 5.3). Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i 5 dagar efter den sista dosen av amantadin.

Parkadin ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Detaljerad ultraljudsövervakning kan övervägas efter exponering under första trimestern.

Amning

Amantadin utsöndras i bröstmjolk. Biverkningar har rapporterats hos ammade spädbarn. Ammande mödrar ska inte ta Parkadin.

Fertilitet

Det finns inte tillräckliga data om fertilitet för att uppskatta eventuella risker för människor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter som tar Parkadin ska varnas för att yrsel, synstörningar och andra symtom i centrala nervsystemet (se avsnitt 4.8) kan förekomma och att patientens reaktionsförmåga kan försämrats. Parkadin kan därför ha effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Amantadins biverkningar är ofta lindriga och övergående, uppträder vanligtvis inom de första 2 till 4 dagarna av behandlingen och försvinner ofta 24 till 48 timmar efter utsättning. Något direkt samband mellan dos och biverkningsincidens har inte påvisats, även om det verkar finnas en tendens till mer frekventa biverkningar (särskilt sådana som påverkar CNS) med ökande doser.

Lista över biverkningar

Biverkningar som rapporterats under kliniska prövningar, användning efter godkännande för försäljning och i litteraturen listas enligt MedDRA:s klassificering av organsystem. Inom varje klass av organsystem anges biverkningar efter frekvens, den vanligaste först, med följande fördelning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgruppering redovisas biverkningar i fallande svårighetsgrad.

<i>Blodet och lymfsystemet</i>	
Mycket sällsynta:	Leukopeni.
<i>Metabolism och nutrition</i>	
Vanliga:	Minskad aptit.
<i>Psykiatriska tillstånd:</i>	
Vanliga:	Depression, ångest, upprymdhet, agitation, nervositet, sömnlöshet, hallucinationer, mardrömmar, uppmärksamhetsstörning.
Sällsynta:	Förvirrat tillstånd, desorientering, psykotisk störning.
Ingen känd frekvens:	Impulskontrollstörningar ¹ , delirium, hypomani, mani.
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Vanliga:	Yrsel, svimningskänsla, huvudvärk, letargi, ataxi, dysartri.
Sällsynta:	Tremor, dyskinesi, kramper.
Mycket sällsynta:	Symtom som liknar neuroleptiskt malignt syndrom (NMS) (se avsnitt 4.4).

Ögon	
Mindre vanliga:	Dimsyn.
Sällsynta:	Hornhinnelesioner, t.ex. subepitelial punktgrumling som kan bero på ytlig punktkeratit, kornealt epitelödem och markant minskad synskärpa.
Hjärtat	
Vanliga:	Hjärtklappning.
Mycket sällsynta:	Hjärtsvikt.
Blodkärl	
Vanliga:	Ortostatisk hypotoni.
Magtarmkanalen	
Vanliga:	Muntorrhet, illamående, kräkningar, förstoppning.
Sällsynta:	Diarré.
Hud och subkutan vävnad	
Mycket vanliga:	Livedo reticularis.
Vanliga:	Hyperhidros.
Sällsynta:	Utslag.
Mycket sällsynta:	Ljuskänslighetsreaktion.
Njurar och urinvägar	
Sällsynta:	Urinretention, urininkontinens.
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mycket vanliga:	Perifert ödem.
Ingen känd frekvens:	Hypotermi.
Undersökningar och provtagningar	
Mycket sällsynta:	Reversibel ökning av leverenzymmer.

Ytterligare biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning och i litteraturen (ingen känd frekvens)

¹ Impulskontrollstörningar

Patologiskt spelande, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt behov av att spendera pengar, hetsätning och tvångsmässigt ätbeteende kan förekomma hos patienter som behandlas med läkemedel med dopaminerga effekter, inklusive Parkadin (se avsnitt 4.4).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera alla misstänkta biverkningar via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser (akut överdosering på grund av flera maximala rekommenderade doser eller överexponering på grund av höga doser hos äldre och/eller hos patienter med nedsatt njurfunktion) med amantadin kan få dödliga konsekvenser (se avsnitt 4.4).

Symtom

Neuromuskulära störningar och symtom på akut psykos är påtagliga tecken vid akut amantadinförgiftning.

Psykiatriska tillstånd

Förvirring, desorientering, delirium, visuella hallucinationer, aggression/fientlighet.

Centrala och perifera nervsystemet

Hyperreflexi, motorisk rastlöshet, konvulsioner, extrapyramidala symtom (vanställande muskelspänning, dystonisk kroppshållning), myoklonus, sänkt medvetandegrad och koma.

Ögon

Dilaterade pupiller.

Hjärtat

Hjärtstillestånd och plötslig hjärtdöd har rapporterats. Sinustakykardi, arytmi. Ventrikulär ektopi, ventrikelflimmer och torsade de pointes har beskrivits.

Blodkärl

Hypertoni.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Hyperventilering, lungödem, andningssvårigheter inklusive "andnödssyndrom hos vuxna".

Magtarmkanalen

Illamående, kräkningar, muntorrhet, förstoppning.

Njurar och urinvägar

Urinretention, nedsatt njurfunktion, inklusive en ökning av BUN och minskad kreatininclearance.

Överdoser vid kombinationsbehandling

De perifera och centrala biverkningarna av antikolinerga läkemedel förstärks av samtidig användning av amantadin. Akuta psykotiska reaktioner, som kan vara identiska med de som orsakas av atropinförgiftning, kan uppstå om höga doser av antikolinergika används. Om alkohol eller substanser med stimulerande effekt på centrala nervsystemet har tagits samtidigt kan symtomen på akut förgiftning med amantadin förvärras eller ändras.

Behandling

Det finns ingen specifik antidot.

- *Avlägsnande och/eller inaktivering av substansen/substanserna bakom förgiftningen:* inducerad kräkning och/eller tömning av magsäcken eller spolning, aktivt kol, saltlaxermedel, om det anses lämpligt. Eftersom amantadin till stor del utsöndras oförändrat i urinen kan det vara effektivt att stimulera njurens utsöndringsfunktion när det gäller att avlägsna det från blodcirkulationen. Att göra urinen mer sur främjar utsöndringen av amantadin i urinen. Hemodialys avlägsnar inte signifikanta mängder amantadin; hos patienter med njursvikt avlägsnades, efter att ha tagit 300 mg, endast 7 till 15 mg under 4 timmars hemodialys.
- Övervaka blodtryck, puls, EKG, andning och kroppstemperatur och behandla eventuell hypotoni och hjärtarytmi vid behov. Försiktighet krävs vid administrering av adrenerga komponenter vid hjärtarytmi och hypotoni, eftersom den kliniska statusen kan försämrats på grund av den arytmogena egenskapen hos adrenerga komponenter.
- *Konvulsioner och överdriven motorisk agitation:* administrera antikonvulsiva medel såsom diazepam intravenöst, paraldehyd intramuskulärt eller rektalt, eller fenobarbital intramuskulärt.

- Akuta psykotiska symtom, delirium, dystonisk kroppshållning, myokloniska manifestationer har rapporterats: fysostigmin genom långsam intravenös infusion (doser på 1 mg hos vuxna och 0,5 mg hos barn) med upprepad administrering enligt initial respons och efterföljande behov.
- Urinretention: urinblåsan ska kateteriseras; en inre kateter kan sitta kvar så länge som det krävs.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Adamantanderivat, dopaminerga medel.
ATC-kod: N04BB01.

Parkadin tros verka genom att förbättra frisättningen av dopamin från centrala neuroner och fördröja dess återupptagning till synaptiska vesiklar. Dessutom kan det ha viss antikolinerg aktivitet. När det administreras ensamt eller i kombination med andra läkemedel förbättrar amantadin de främsta tecknen och symtomen på Parkinsons sjukdom. Effekten uppträder i allmänhet två till fem dagar efter behandlingsstart. Det har i synnerhet en positiv effekt på akinesi, stelhet och tremor. Med fortsatt behandling förlorar Parkadin sin effekt efter en längre eller kortare tid.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Amantadin absorberas långsamt men nästan helt. Maximala plasmanivåer på cirka 250 ng/ml respektive 500 ng/ml uppnås inom 3 till 4 timmar efter en enda administrering av 100 mg eller 200 mg amantadin. Efter upprepad administrering av 25 mg, 100 mg eller 150 mg två gånger dagligen uppnås steady-state plasmakoncentrationer på 110 ng/ml, 302 ng/ml respektive 588 ng/ml inom 3 dagar.

Distribution

In vitro är 67 % av amantadin bundet till plasmaproteiner. En väsentlig del av amantadin är bunden till röda blodkroppar. Amantadinkoncentrationen i erythrocyter hos friska frivilliga forskningspersoner är 2,66 gånger plasmakoncentrationen.

Den skenbara distributionsvolymen (V_D) är 5 till 10 l/kg, vilket tyder på stark vävnadsbindning. V_D minskar med ökande doser. Koncentrationen av amantadin i lunga, hjärta, njure, lever och mjälte är högre än i blodet. Amantadin ackumuleras i nässekt efter flera timmar. Amantadin passerar blod-hjärnbarriären. Det genomsnittliga förhållandet mellan cerebrospinalvätska (CSV) och serum totalt för amantadin är cirka 0,76.

Metabolism

Amantadin metaboliseras i mindre utsträckning och åtta metaboliter av amantadin har identifierats. Huvudmetaboliten, N-acetylm metaboliten, står för 5-15 % av den administrerade dosen. Metaboliternas farmakologiska aktivitet är okänd.

Eliminering

Amantadin elimineras hos friska unga vuxna med en genomsnittlig halveringstid för plasmaeliminering på 15 timmar (10 till 31 timmar).

Elimineringshalveringstiden för amantadin i hjärnvävnad (6,5 dagar) är mycket längre än i blod. Total plasmaclearance är ungefär lika med njurclearance (250 ml/min). Njurclearance av amantadin är mycket högre än kreatininclearance, vilket tyder på renal tubulär sekretion. Urinens pH-värde har en stor inverkan på elimineringshastigheten. En ökning av pH-värdet i urinen kan leda till en signifikant minskad elimineringshastighet för amantadin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Amantadin uppvisar dosproportionell farmakokinetik vid ett dosintervall på 100 till 200 mg.

Egenskaper hos särskilda patientpopulationer

Äldre patienter

Jämfört med data från friska unga vuxna fördubblas halveringstiden och njurclearance minskas. Förhållandet mellan njurclearance och kreatininclearance är lägre hos äldre än hos unga. I allmänhet är tubulär sekretion mer reducerad än glomerulär filtrering hos äldre. Hos äldre patienter med nedsatt njurfunktion ledde upprepad administrering av 100 mg dagligen i 14 dagar till plasmakoncentrationer inom det toxiska intervallet.

Patienter med nedsatt njurfunktion

Eftersom amantadin huvudsakligen utsöndras via njurarna kan amantadin ansamlas hos patienter med nedsatt njurfunktion, vilket leder till allvarliga biverkningar. Ett kreatininclearance på mindre än 40 ml/min [$1,73 \text{ m}^2$] orsakar en tre till fem gånger längre halveringstid och en fem gånger lägre total clearance och njurclearance. Njureliminering är dominerande även vid njurinsufficiens. Äldre patienter eller patienter med njurinsufficiens bör få en adekvat minskad dos. Den plasmakoncentration av amantadin som ska uppnås får inte överstiga 300 ng/ml.

Hemodialyspatienter

Hemodialys avlägsnar inte mycket amantadin. Denna ineffektivitet kan vara relaterad till dess starka vävnadsbindning. Mindre än 5 % av en dos tas bort under 4 timmars hemodialys. Den genomsnittliga halveringstiden når 24 timmars dialys.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Påverkan av nedsatt leverfunktion på amantadins farmakokinetik är okänd. Endast en liten del av amantadin genomgår levermetabolism (se "Metabolism" i avsnitt 5.2).

Näringseffekt

Mat har ingen större inverkan på amantadins farmakokinetik.

Etnicitet

Det är inte känt om amantadins farmakokinetik kontrolleras av genetiska faktorer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Amantadinhydroklorid visade en låg nivå av akut toxicitet i olika djurstudier. Subkroniska orala toxicitetsstudier har utförts på råttor, hundar och apor. Det fanns inga tecken på specifik toxicitet. Kroniska toxicitetsstudier som utförts på råttor och hundar i upp till två år visade ingen specifik toxicitet.

In vitro- och *in vivo*-studier visade att amantadin inte är mutagen. Inga karcinogenicitetsstudier har utförts. Inga tecken på någon karcinogen effekt hittades i en 2-årig oral toxicitetsstudie på råttor. Antalet djur per dosgrupp i denna studie var dock inte tillräckligt för att fullt ut utvärdera den karcinogena potentialen.

I embryotoxicitetsstudier på råttor, möss och kaniner har endast embryoletala effekter och missbildningar observerats hos råttor. Det fanns en ökning av ödem, felplacering av bakbenen, benavvikelser (saknade revben, aplasi i kaudalkotan). Den lägsta dosen vid vilken effekter förekom hos råttor var 15 gånger högre än den maximala dosen hos människa. Dess relevans för människor är okänd.

Effekter på fertiliteten hos honor har visserligen inte studerats tillräckligt, men det finns tecken på nedsatt fertilitet hos råttor av honkön vid samma doser som där reproduktionstoxikologiska effekter observerades.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns pulver

Laktosmonohydrat

Povidon
Magnesiumstearat

Kapselns skal

Gelatin
Svart järnoxid (E172)
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)

Tryckbläck

Shellack
Svart järnoxid (E172)
Kaliumhydroxid (E525)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning av Alu–PVC/PVdC innehållande 12 (1 x 12 blisterstrips), 14 (1 x 14 blisterstrips), 24 (2 x 12 blisterstrips), 28 (2 x 14 blisterstrips) och 56 (4 x 14 blisterstrips) kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Renata Pharmaceuticals (Ireland) Limited
12 Crowe Street
Dundalk
Co. Louth
Irland
A91 NN29

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 43900

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.03.2025