

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Dinetrel 100 mg hårda kapslar

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård gelatinkapsel innehåller 100 mg amantadinhydroklorid vilket motsvarar 80,6 mg amantadin.

#### Hjälpämne med känd effekt

En hård gelatinkapsel innehåller 45 mg laktos (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, hård.

Brunröd, hård gelatinkapsel av storlek 3 (längd ca 15,8 mm och diameter ca 5,85 mm) med vit prägling AM100 på både kapselns över- och underdel.

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

*Parkinsons sjukdom.*

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

##### **Parkinsons sjukdom:**

I början 100 mg dagligen under den första veckan, varefter dosen höjs till 100 mg två gånger dagligen. Dosen kan titreras enligt tecken och symtom. Doser som överskrider 200 mg dagligen kan ge ytterligare symtomlindring men också medföra tilltagande toxicitet. Den dagliga dosen ska inte överstiga 400 mg. Dosen ska höjas gradvis med minst en veckas intervall. Eftersom patienter över 65 år tenderar ha lägre njurclearance och följaktligen högre plasmakoncentrationer, ska den lägsta effektiva dosen användas.

Dinetrel börjar verka inom några dagar men kan verka förlora sin effekt efter några månaders kontinuerlig behandling. Effektens varaktighet kan förlängas genom en 3–4 veckors behandlingspaus vilket verkar återställa aktiviteten. Under den här tiden ska andra samtidiga behandlingar mot Parkinsons sjukdom fortsätta eller behandling med lågdos levodopa sättas in om det är kliniskt nödvändigt.

Amantadin ska sättas ut gradvis, t.ex. genom att halvera dosen med veckovisa intervall. Plötsligt avbrytande av behandlingen kan orsaka förvärrad parkinsonism, oberoende av hur patienten har svarat på behandlingen (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Kombinationsbehandling: Vid insättning av amantadinbehandling ska patienten fortsätta ta de läkemedel mot Parkinsons sjukdom som redan är i bruk. Senare kan det vara möjligt att gradvis minska dosen för det andra läkemedlet. Vid tilltagande biverkningar ska dosen minskas snabbare. Hos patienter som får stora doser av antikolinerga medel eller levodopa ska den initiala behandlingsfasen för amantadin förlängas till 15 dagar.

Särskilda patientgrupper:

Hos patienter med **nedsett njurfunktion** ska amantadindosen minskas. Detta kan uppnås genom minskning av den totala dagliga dosen eller genom förlängning av dosintervallet i enlighet med kreatininclearance. Till exempel:

| Kreatininclearance ml/(min) | Dos                                       |
|-----------------------------|-------------------------------------------|
| < 15                        | Amantadin kontraindicerat.                |
| 15–35                       | 100 mg varannan dag eller var tredje dag. |
| > 35                        | 100 mg dagligen.                          |

Rekommendationerna ovan är endast riktgivande och läkaren ska fortsätta följa upp patienten avseende tecken på önskade effekter.

### **Administreringssätt**

Oral administrering.

#### **4.3. Kontraindikationer**

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Personer med krampanfall
- Tidigare magsår
- Svår njursjukdom
- Graviditet

#### **4.4. Varningar och försiktighet**

Dinetrel ska användas med försiktighet hos patienter med förvirring eller hallucinationer eller underliggande psykiska störningar, hos patienter med lever- eller njursjukdomar och hos patienter som har eller som tidigare har haft hjärt-kärlsjukdomar. Försiktighet ska iakttas vid samtidig behandling med amantadin och andra läkemedel som påverkar det centrala nervsystemet (se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner).

Utsättning av amantadin

Plötsligt utsättande av amantadin kan leda till förvärrad parkinsonism eller förvärrade symtom som liknar neuroleptiskt malignt syndrom och kognitiva tecken (t.ex. katatoni, förvirring, desorientering, förvärrat mentalt tillstånd, delirium). Amantadin ska inte sättas ut plötsligt hos patienter som samtidigt behandlas med neuroleptika. Det finns enstaka rapporter om utveckling eller försämring av neuroleptiskt malignt syndrom eller neuroleptikainducerad katatoni till följd av utsättning av amantadin hos patienter som tar neuroleptika. I sällsynta fall har liknande syndrom också rapporterats till följd av utsättning av Dinetrel eller andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter som inte har tagit psykoaktiva läkemedel samtidigt.

Fall av suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats under behandling med amantadin. Patienter bör övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och behandling ska inledas vid behov. Patienter (och vårdgivare) bör rekommenderas att söka medicinsk rådgivning om det uppstår några tecken på suicidtankar eller självmordsbeteende.

Eftersom vissa patienter har försökt begå självmord under behandling med amantadin ska lägsta amantadindos som krävs för god behandling ordineras.

#### Perifert ödem

Perifert ödem (antas bero på förändrad känslighet i perifera blodkärl) kan uppstå hos vissa patienter under långvarig behandling (vanligtvis tidigast efter fyra veckor) med amantadin. Detta ska tas i beaktande hos patienter med hjärtsvikt.

#### Antikolinerga effekter

Amantadin har antikolinerga effekter och ska inte ges till patienter med obehandlat trångvinkelglaukom.

Om dimsyn eller andra synproblem uppstår ska en ögonläkare kontaktas för att utesluta hornhinneödem. Om hornhinneödem diagnostiseras ska behandling med Dinetrel avbrytas.

#### Impulskontrollstörningar

Patienter ska regelbundet följas upp avseende utveckling av impulskontrollstörningar. Patienter och vårdgivare ska uppmärksammas på beteendemässiga symtom på impulskontrollstörningar, inklusive patologiskt spelande, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande som kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminerga läkemedel, inklusive amantadin. Dosreduktion eller gradvis utsättning ska övervägas om sådana symtom utvecklas.

#### Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

### 4.5. Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

#### *Särskilda försiktighetsåtgärder*

Samtidig administrering av Dinetrel och antikolinerga medel eller levodopa kan orsaka tilltagande förvirring, hallucinationer, mardrömmar, gastrointestinala störningar eller andra atropinliknande biverkningar (se avsnitt 4.9 Överdoser). Psykotiska reaktioner har observerats hos patienter som behandlas med amantadin och levodopa.

Enstaka fall av förvärrade psykotiska symtom har rapporterats hos patienter som samtidigt behandlats med amantadin och neuroleptika.

Samtidig administrering av amantadin och läkemedel eller medel (t.ex. alkohol) som påverkar det centrala nervsystemet kan resultera i additiv CNS-toxicitet. Samtidig administrering med alkohol kan förvärra tecken och symtom på akut amantadinförgiftning. Noggrann övervakning rekommenderas (se avsnitt 4.9 Överdoser).

Det finns enstaka rapporter om misstänkt interaktion mellan amantadin och en kombination av diuretika (hydroklortiazid + kaliumbevarande diuretika). Uppenbarligen minskar en av komponenterna eller båda amantadinclearance vilket leder till högre plasmakoncentrationer och toxiska effekter (förvirring, hallucinationer, ataxi, myoklonus).

### 4.6. Fertilitet, graviditet och amning

#### Graviditet

Amantadinrelaterade komplikationer under graviditet har rapporterats. Dinetrelkapslar är kontraindicerade under graviditet och hos kvinnor som försöker bli gravida.

#### Amning

Amantadin utsöndras i bröstmjölk. Biverkningar har rapporterats hos ammade spädbarn. Ammande kvinnor ska inte ta Dinetrelkapslar.

#### Fertilitet

Det finns inga data om effekten av amantadin på fertilitet.

#### 4.7. Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter ska varnas för potentiella risker vid bilkörning eller användning av maskiner vid biverkningar, såsom yrsel eller dimsyn.

#### 4.8. Biverkningar

Biverkningar som amantadin orsakar är ofta lindriga och övergående. Biverkningar uppstår vanligtvis under de 2–4 första behandlingsdagarna och går snabbt över 24–48 timmar efter utsättning. Ett direkt samband mellan dos och incidens av biverkningar har inte påvisats, även om högre doser tenderar innebära en högre biverkningsfrekvens (framför allt biverkningar som påverkar det centrala nervsystemet).

Lista över biverkningar

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).

| Organsystem                           | Frekvens            | Biverkning                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Blodet och lymfsystemet               | Mycket sällsynta    | Leukopeni, reversibel förhöjning av leverenzymmer                                                                                                                       |
| Psykiska störningar                   |                     |                                                                                                                                                                         |
|                                       | Vanliga             | Ångest, förhöjd sinnesstämning, hallucinationer, depression, sömnlöshet, förvirring och mardrömmar <sup>2</sup> , nervositet                                            |
|                                       | Sällsynta           | Desorientering och psykos                                                                                                                                               |
|                                       | Ingen känd frekvens | Impulskontrollstörningar <sup>1</sup> , delirium, hypomani och mani <sup>3</sup>                                                                                        |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Vanliga             | Myalgi                                                                                                                                                                  |
| Centrala och perifera nervsystemet    | Vanliga             | Virrighet, huvudvärk, letargi, ataxi, otydligt tal, koncentrationssvårigheter                                                                                           |
|                                       | Sällsynta           | Darrning, dyskinesi, krampanfall, tillstånd som liknar neuroleptiskt malignt syndrom                                                                                    |
| Ögon                                  | Mindre vanliga      | Dimsyn                                                                                                                                                                  |
|                                       | Sällsynta           | Hornhinnescår, t.ex. fläckvisa grumlingar under epitelet vilka kan vara förknippade med ytlig punktatkeratit, ödem på hornhinnans epitel och avsevärt nedsatt synskärpa |
|                                       |                     |                                                                                                                                                                         |
| Hjärtat                               | Mycket vanliga      | Svullnad i vrister, livedo reticularis <sup>4</sup>                                                                                                                     |
|                                       | Vanliga             | Palpitationer, ortostatisk hypotension                                                                                                                                  |
|                                       | Mycket sällsynta    | Hjärtinsufficiens/hjärtsvikt                                                                                                                                            |
| Magtarmkanalen                        | Vanliga             | Muntorrhet, anorexi, illamående, kräkningar, förstoppning                                                                                                               |
|                                       | Sällsynta           | Diarré                                                                                                                                                                  |
| Hud och subkutan vävnad               | Vanliga             | Diafores                                                                                                                                                                |
|                                       | Sällsynta           | Exantem                                                                                                                                                                 |
|                                       | Mycket sällsynta    | Fotosensibilisering                                                                                                                                                     |
| Njurar och urinvägar                  | Sällsynta           | Urinretention, urininkontinens                                                                                                                                          |

<sup>1</sup>Patologiskt spelande, ökad libido, hypersexualitet, tvångsmässigt köpbeteende, hetsätning och tvångsmässigt ätande kan förekomma hos patienter som behandlas med dopaminerga läkemedel, inklusive Dinetrel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

<sup>2</sup>Vanligare vid samtidig administrering av Dinetrel och antikolinerga medel eller om patienten har en underliggande psykisk störning.

<sup>3</sup>Har rapporterats men incidensen kan inte enkelt bestämmas på basis av litteraturen.

<sup>4</sup>Vanligtvis vid mycket höga doser eller efter flera månaders behandling.

### **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 varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9. Överdoser**

Överdoser av Dinetrelkapslar kan ha dödlig utgång.

**Tecken och symtom:** Neuromuskulära störningar och symtom på akut psykos är påtagliga. Centrala nervsystemet: hyperreflexi, motorisk rastlöshet, krampanfall, extrapyramidala tecken, vanställande muskelspänning, dystonisk kroppshållning, pupilldilatation, dysfagi, förvirring, desorientering, delirium, visuella hallucinationer, myoklonus. Andningsvägar: hyperventilering, pulmonellt ödem, andnöd, inklusive andnödssyndrom hos vuxna. Hjärtat och blodkärl: hjärtstillestånd och plötslig hjärtdöd har rapporterats. Sinustakykardi, arytmier, hypertension. Magtarmkanalen: illamående, kräkningar, muntorrhet. Njurfunktionen: urinretention, nedsatt njurfunktion, inklusive förhöjd blodurea (BUN) och minskad kreatininclearance.

Överdoser vid kombinationsbehandling: amantadin förstärker effekten av antikolinerga läkemedel. Akuta psykotiska reaktioner (som kan vara identiska med reaktioner vid atropinförgiftning) kan förekomma vid användning av höga doser av antikolinerga medel. Vid samtidigt intag av alkohol eller centralstimulerande medel kan tecken och symtom på akut amantadinförgiftning bli svårare och/eller förändras.

**Behandling:** Det finns ingen specifik antidot. Om det anses lämpligt, kan provocerad kräkning och/eller tömning av magsäcken (och magsköljning om patienten är vid medvetande), aktivt kol eller salter med laxerande effekt användas. Eftersom amantadin utsöndras huvudsakligen oförändrat i urinen är upprätthållande av njurfunktionen och riklig diures (forcerad diures vid behov) effektiva sätt att avlägsna det från blodomloppet. Sörgörning av urinen medför ökad utsöndring. Hemodialys avlägsnar inte signifikanta mängder amantadin.

Monitorera blodtryck, puls, EKG, andning och kroppstemperatur och vid behov behandla eventuell hypotension och hjärtarytmi. Krampanfall och överflödigt motorisk rastlöshet: administrera antikonvulsiva medel, såsom diazepam i.v., paraldehyd i.m. eller per rectum eller fenobarbital i.m. Akuta psykotiska symtom, delirium, dystonisk kroppshållning, myoklonus: behandling med fysostigmin som långsam i.v. infusion (doser om 1 mg hos vuxna, 0,5 mg hos barn), upprepad administrering enligt initialt svar och senare behov har rapporterats. Urinretention: urinblåsan kräver katetrisering och kvarkateter ska användas så länge som nödvändigt.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1. Farmakodynamiska egenskaper

#### Farmakoterapeutisk grupp

Medel vid parkinsonism

ATC-kod: N04B B01.

#### Verkningsmekanism

*Parkinsons sjukdom:* Amantadin har visats vara en hämmare med låg affinitet för glutamatreceptorsubtypen N-metyl-D-aspartat (NMDA). Överaktivitet av glutamaterg neurotransmission har påvisats i samband med parkinsonsymtom. Det antas att den kliniska effekten av amantadin förmedlas genom hämning av glutamatreceptorsubtypen NMDA. Därtill kan amantadin också ha viss antikolinerg aktivitet.

### 5.2. Farmakokinetiska egenskaper

#### *Absorption:*

Amantadin absorberas långsamt men nästan fullständigt. Maximala plasmakoncentrationer på ungefär 250 ng/ml och 500 ng/ml uppnås inom 3–4 timmar efter oral administrering av en enkeldos på 100 mg respektive 200 mg amantadin. Efter upprepad administrering av 200 mg amantadin dagligen uppnås steady-state med en plasmakoncentration på 300 ng/ml inom 3 dagar.

#### *Distribution:*

Efter flera timmar ansamlas amantadin i sekret i näsan och passerar blod-hjärnbarriären (detta har inte kvantifierats). *In vitro* är 67 % bundet till plasmaproteiner med en avsevärd andel bundet till röda blodkroppar. Erytrocytkoncentrationen hos friska frivilliga är 2,66 gånger plasmakoncentrationen. Den uppenbara distributionsvolymen är 5–10 l/kg, vilket pekar på omfattande bindning till vävnaderna. Detta minskar med ökad dosering. Koncentrationer i lungor, hjärta, njurar, lever och mjälte är högre än i blodet.

#### *Metabolism:*

Amantadin metaboliseras i mindre grad, i huvudsak genom N-acetylering.

#### *Eliminering:*

Hos friska unga vuxna elimineras läkemedlet med en genomsnittlig halveringstid för eliminering på 15 timmar (10–31 timmar). Total plasmaclearance är ungefär samma som njurclearance (250 ml/min). Njurclearance av amantadin är mycket högre än kreatininclearance, vilket pekar på utsöndring i njurtubuli. Efter 4–5 dagar förekommer 90 % av dosen oförändrat i urinen. Andelen påverkas avsevärt av urinens pH: högre pH medför lägre utsöndring.

#### *Särdrag hos särskilda patientgrupper:*

*Äldre:* jämfört med friska unga vuxna kan halveringstiden fördubblas och njurclearance minskas. Hos äldre minskar utsöndring i tubuli i högre grad än den glomerulära filtrationen. Hos äldre patienter med njursvikt orsakade upprepad administrering av 100 mg dagligen under 14 dagar i en ökning av plasmakoncentrationen till toxisk nivå.

*Njursvikt:* Amantadin kan ansamlas vid njursvikt och orsaka svåra biverkningar. Graden av eliminering från plasma korrelerar med kreatininclearance dividerat med kroppsytan, även om den totala elimineringen via njurarna överstiger detta värde (eventuellt till följd av utsöndring i tubuli). Effekterna av nedsatt njurfunktion är dramatiska: om kreatininclearance minskar till 40 ml/min kan det leda till fem gånger längre halveringstid för eliminering. Utsöndring sker nästan fullständigt i urinen,

även vid njursvikt, och amantadin kan finnas kvar i plasma i flera dagar. Hemodialys avlägsnar inte amantadin i signifikanta mängder, eventuellt beror detta på omfattande bindning till vävnaderna.

### **5.3. Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Studier på reproduktionstoxicitet genomfördes med råttor och kaniner. Hos råttor visade sig orala doser på 50 och 100 mg/kg vara teratogena. Den maximala rekommenderade dosen på 400 mg är mindre än 6 mg/kg.

Det finns inga andra prekliniska data av relevans för förskrivaren utöver vad som redan beaktats i övriga avsnitt av produktresumén.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1. Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselns innehåll:

Laktosmonohydrat

Povidon (E1201)

Magnesiumstearat (E470b)

#### Kapselskal:

Gelatin

Titandioxid (E171)

Natriumlaurilsulfat

Röd järnoxid (E172).

#### Tryckfärg - vit

Shellack (E904)

Titandioxid (E171)

Propylenglykol (E1520)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3. Hållbarhet**

36 månader.

### **6.4. Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5. Förpackningstyp och innehåll**

Förpackningar som innehåller PVC/PVdC-aluminiumblister med 5, 7, 10, 14, 28, 30 och 56 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Aspire Pharma (Malta) Limited

Trident Park, Notabile Gardens  
No. 2, Level 3, Mdina Road  
Central Business District  
Birkirkara CBD2010  
Malta

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

59320

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2019-11-04 / 2023-11-16

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-03-11