KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PK-MERZ® 200 mg/500 mL i.v. infüzyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin 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 çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonları

- Parkinson semptomlarının akut alevlenme sırasındaki akinetik krizin başlangıç ve yoğun bakım tedavisinde
- Hastane şartlarında bütüncül tedavi kapsamında farklı kaynaklı koma sonrası gecikmiş uyanma durumunda kullanılır.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye başlamadan önce ve sonra, ayrıca doz değişiminde (dikkat ventriküler taşikardi) EKG kayıt altına alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Parkinson hastalığı: Akinetik kriz bağlamındaki Parkinson semptomlarının akut alevlenmesi durumunda 500 mL'lik i.v. çözelti içindeki 200 mg amantadin sülfat günde 1-3 kez i.v. yolla uygulanmalıdır.

İnfüzyon hızı dakikada 55 damlayı aşmamalıdır ve bu miktar, 3 saatlik bir infüzyon periyoduna karşılık gelmektedir.

Koma sonrası uyanmada zorluk: Değişik etiyolojilere bağlı koma sonrası gecikmiş uyanma durumunda, başlangıçta 3-5 gün boyunca günde 200 mg amantadin sülfat, 500 mL'lik infüzyon çözeltisi içinde i.v. yoldan yavaş hızda uygulanabilir (>3 saat).

Klinik gidişe uygun olarak, uygulamaya, hasta oral beslenmeye geçmişse, olabildiğince tablet formunda günde 200 mg amantadin sülfat ile 4 haftaya kadar devam edilebilir.

Uygulama şekli:
PK-MERZ®, intravenöz yolla uygulanmalıdır.
PK-MERZ® aniden kesilmemelidir, çünkü Parkinson hastalığı olan hastalarda, bazen akinetik kriz de dahil olmak üzere ekstrapiramidal semptomlarda ciddi bir artış olabilir ve bazen deliryum da dahil olmak üzere yoksunluk etkileri ortaya çıkabilir.
Gecikmiş uyanma durumunda olan hastalarda oral doz formu ile tedavinin devamında da toplam amantadin sülfat tedavisi 4 haftayı aşmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.1 ve 4.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda zehirlenme meydana gelebilir.

Renal bozukluğu olan hastalarda doz aşağıdaki tabloda yer alan renal klirensteki azalma derecesine göre ayarlanmalıdır (glomerüler filtrasyon oranı: GFR olarak ölçülür):

Kreatin klirens (GFR) (mL/dak.)	**Amantadin dozu (200mg/500 mL)**	**Doz intervali**
80-60	100 mg	Her 12 saatte bir
60-50	200 mg ve 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 ve 100 mg	Haftada bir veya iki haftada bir

Glomerül filtrasyon hızı (GFR) aşağıdaki açıklamaya göre tahmin edilebilir:

$$Cl_{Kr}\,(mL/dak) = \frac{(140\text{-yaş}) \times \text{hastanın ağırlığı}}{72 \times \text{kreatinin}}$$

Cl_{Kr} = mL/dak cinsinden kreatinin klirensi Kreatinin = mg/100 mL cinsinden serum kreatinin

Bu açıklamaya göre hesaplanan kreatinin klirensi sadece erkekler için geçerlidir, kadınlardaki değer yaklaşık olarak bu değerin %85'idir ve GFR'nin (yetişkinlerde 120 mL /dak.) tayini için inülin klirensine eşit olduğu varsayılır.

Amantadin sadece kısmen diyaliz edilir (yaklaşık %5).

Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:
Özellikle ajitasyon, kafa karışıklığı veya hezeyan sendromları olan yaşlı hastalarda doz azaltılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar
PK-MERZ® kullanımı aşağıdaki durumların varlığında kontrendikedir:

- Amantadin bileşenlerine ve Bölüm 6.1'de bulunan herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde
- Şiddetli dekompanse kalp yetmezliği (NYHA sınıf IV)
- Kardiyomiyopati ve miyokardit varlığında

- II. veya III. derece AV blok varlığında
- Dakikada 55 atımdan daha düşük bir kalp atımının (bradikardi) varlığında
- Tanısı konulmuş uzamış QT intervalinin varlığında (Bazett QTc>420 ms) veya fark edilebilir U dalgaları veya ailesinde konjenital QT sendromu varlığında
- Torsades de Pointes dahil şiddetli ventriküler aritmi varlığında
- Budipin veya QT aralığını uzatan diğer ilaçlar ile eş zamanlı tedavi (Bkz. Bölüm 4.5)
- Kanda düşük potasyum veya magnezyum seviyesi
- 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 glokom
- Renal yetmezlik (çeşitli derecelerde; renal filtrasyon performansındaki kötüleşme sebebiyle birikme riski, bakınız bölüm 4.2 ve 4.4)
- Ajitasyon ve konfüzyon durumlarında
- Geçmişinde deliryum sendromlarının veya eksojen psikoz varlığında
- Memantin ile eşzamanlı tedavi (Bkz. Bölüm 4.5)

EKG (50 mm/s), tedavi öncesi ile tedavinin 1. ve 3. haftalarında kaydedilmelidir ve Bazett'e göre frekansı düzeltilmiş QT zamanı (QTc) manuel olarak belirlenmelidir. Doz arttırma durumlarında, doz arttırımı öncesi ve arttırımından 2 hafta sonrasına kadar EKG izlenmelidir. Daha sonraları en azından yılda bir kez EKG kontrolleri yapılmalıdır. Taban QT_c değerleri 420 ms'nin üzerinde olan ve amantadin tedavisi sırasında QTc değeri 60 ms'den daha fazla artış gösteren veya amantadin tedavisi altında QT_c zamanı 480 ms'den daha fazla olan ve tanınabilir U dalgasının ortaya çıktığı hastalara tedavi başlanmamalı veya başlandı ise kesilmelidir. Bölüm 4.3'te yer alan kontrendikasyonlar da göz önünde bulundurularak seyrek görülen ancak önemli bir yan etki olan Torsades de Pointes ventriküler taşikardi önlenebilir.

Örnek olarak diüretikler ile tedavi, sık kusma ve/veya diyare, acil durumlarda insülin kullanımı, renal hastalıklar veya anorektik koşullar nedeniyle elektrolit dengesizlik riski olan hastalarda, yeterli laboratuvar parametreler i izlenmeli ve özellikle potasyum ve magnezyum için uygun elektrolit replasmanı yapılmalıdır.

Palpitasyon, baş dönmesi veya senkop durumunda PK-MERZ® tedavisi kesilmeli ve hasta EKG'de QT aralığının uzaması açısından 24 saat içinde kontrol edilmelidir. QT aralığında uzama yoksa kontrendikasyonlar ve karşılıklı etkileşim durumu dikkate alınarak tedaviye devam edebilir.

Kalp pili (kardiyak pacemaker) taşıyan hastalarda EKG'de QT mesafesinin tayini tam olarak yapılamayacağı için amantadin tedavisi, kişisel değerlendirmeyi yapan doktor kararı ile kullanılır.

Aşırı doz tehlikesi nedeniyle influenza A'dan korunma ve tedavi için takviye amantadin uygulaması önerilmez.

Özel kullanım tedbirleri:
PK-MERZ®'in aniden kesilmesi sonucu nöroleptik ilaçlar ve PK-MERZ® ile eşzamanlı olarak tedavi edilen hastalarda hayatı tehdit eden nöroleptik malign sendrom riski otaya çıkar.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksisiteye yol açabilir.

PK-MERZ®, özellikle anamnezinde organik beyin sendromu olan veya serebral nöbet yatkınlığı olan hastalara reçete edilirken bireysel sendromların kuvvetlenmesi ve nöbet oluşma ihtimaline karşı dikkatli kullanılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Bilinen kardiovasküler durumları olan hastalarda PK-MERZ® ile tedavi sırasında düzenli klinik izleme yapılmalıdır. Palpitasyon, baş dönmesi veya senkop durumunda amantadin tedavisi kesilmeli ve hasta EKG'de QT aralığının uzaması açısından 24 saat boyunca kontrol edilmelidir. Eğer QT aralığında uzama yoksa, kontrendikasyonlar ve etkileşimler dikkate alınarak amantadin ile tedaviye devam edilebilir (Bkz. Bölüm 4.8).

Parkinsonu olan hastalar sıklıkla düşük kan basıncı, tükürükte artma, terleme, vücut ısısında yükselme, ısı artışı, sıvı tutulumu ve depresyon gibi klinik semptomlar gösterirler. Bu hastalarda bu semptomlar, PK-MERZ®'in istenmeyen etkileri ve etkileşimleri dikkate alınarak tedavi edilmelidir.

Eğer bulanık görme veya diğer görme problemleri oluşursa kornea ödemi gelişmiş olma ihtimaline karşı bir göz doktoruna danışılmalıdır. Kornea ödemi teşhis edilmesi durumunda amantadin tedavisi kesilmelidir.

İdrar yapmada sorun yaşamaları halinde hastalardan hekimlerine danışmaları istenmelidir.

Bu tıbbi ürün, doz başına 77 mmol sodyum (1770 mg sodyum) içermektedir. Bu miktar, **Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)** tarafından önerilen **günlük maksimum 2 g sodyum alımının %91'ine** eşdeğerdir.
Bu ürünün **maksimum günlük dozu**, DSÖ'nün önerdiği **günlük maksimum 2 g sodyum alımının <%91>' ine** karşılık gelmektedir.
PK-MERZ®, **yüksek sodyum içeriğine sahip** olarak değerlendirilir. Bu durum, **düşük tuz diyeti** uygulayan hastalar için özellikle dikkate alınmalıdır.

Amantadin tedavisi sırasında intihar düşünceleri ve davranışları bildirilmiştir. Hastalar, intihar düşüncesi ve davranışlarının belirtileri için izlenmeli ve gerektiğinde tedavi başlanmalıdır. Hastalara (ve hastaların bakım verenlerine) intihar düşüncesi veya davranışının herhangi bir belirtisi ortaya çıkarsa tıbbi yardım almaları tavsiye edilmelidir.

Dürtü kontrolü bozukluğu
Hastalar dürtü kontrol bozukluğu oluşumu için düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve bakıcılar PK- MERZ® dahil dopaaminerjik etkisi olan ilaçlar ile tedavi edilirken, patolojik kumar oynama, artmış libido, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yemek ve kompulsif yeme gibi dürtü kontrol bozukluğu davranış semptomları konusunda bilinçli olmalıdır. Bu tür semptomlar gelişirse doz azaltımı veya azaltılarak kesilmesi düşünülmelidir.

4.5 Diğer Tıbbi Ürünlerle Etkileşim ve Diğer Etkileşim Biçimleri

EKG'de QT aralığının uzamasına neden olduğu bilinen aşağıdaki ilaçlarla beraber amantadin kullanılmamalıdır: Örneğin;

- Bazı Sınıf IA Antiaritmikler (kinidin, disopiramid, prokainamid gibi) ve Sınıf III antiaritmikler (amiodaron, sotalol gibi)
- Bazı antipsikotikler (tioridazin, klorpromazin, haloperidol, pimozid gibi)
- Bazı trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar (amitriptilin gibi)

- Bazı antihistaminikler (astemizol, terfenadin gibi)
- Bazı makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin gibi)
- Bazı giraz inhibitörleri (sparfloksasin gibi)
- Azol grubu antimikotikler ve diğer ilaçlar (budipin, halofantrin, kotrimoksazol, pentamidin, sisaprid ve bepridil gibi)

Bu liste gerekli tüm verileri kapsamayabilir. Amantadini başka bir ilaç ile eşzamanlı kullanmaya başlamadan önce, kullanılacak ilaç ve amantadin arasında QT uzaması nedeniyle KÜB, potansiyel etkileşimler için kontrol edilmelidir.

PK-MERZ® diğer anti-parkinson ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir. Yan etkilerden kaçınmak için (psikotik reaksiyonlar gibi), gerekli durumlarda diğer ilaçların veya kombinasyonun dozunun azaltılması gerekebilir.

PK-MERZ®'in diğer anti-parkinson ilaçları (levodopa, bromokriptin veya triheksifenidil vb.) veya memantin ile eşzamanlı uygulanmasından sonra etkileşimlerin gerçekleşeceğine dair spesifik bir çalışma yoktur (Bkz. Bölüm 4.8).

PK-MERZ® ve aşağıda listelenmiş diğer ilaçlar veya etkin maddeler ile eşzamanlı tedavi durumunda aşağıdaki listede yer alan etkileşimler görülebilir:

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

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

Alkol:
Amantadin, alkole karşı toleransı azaltabilir.

Levodopa (anti-parkinson ilacı):
Tedavi edici etkiyi karşılıklı olarak artırırlar. Bu nedenle, PK-MERZ® ile kombine kullanılabilir.

Memantin (anti-demans ilacı):
Amantadinin etkisini ve yan etkisini potansiyelize edebilir (Bkz. Bölüm 4.3).

Diğer ilaçlar:
Triamteren/hidroklorotiazit kombinasyon tipindeki ilaçlar ile eşzamanlı kullanımı, toksik plazma konsantrasyonuna neden olacak şekilde amantadinin plazma klirensini düşürebilir. Bu nedenle eşzamanlı kullanımdan kaçınılmalıdır.

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)

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

Gebelik dönemi

Amantadinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar embriyotoksik ve teratojenik etkisinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz.Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Bu nedenle amantadin gebelik döneminde eğer kesinlikle gerekli görülüyorsa kullanılmalıdır. Eğer tedavi ilk trimesterde uygulanacak ise ileri seviye ultrason yapılmalıdır.

Amantadinin plasentadan geçişi hakkında veri yoktur. Gebelerde kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Sağlıklı doğumların yanı sıra gebelik komplikasyonları ve beş doğum kusuru vakası (kardiovasküler, uzuv anormaliteleri) rapor edilmiştir.

Laktasyon dönemi

Amantadin anne sütüne geçmektedir. Emzirme döneminde amantadin kullanımı kesinlikle gerekli görüldüğünde, bebek ilaca bağlı olası semptomlar (deri döküntüsü, üriner retansiyon, kusma) açısından dikkatle izlenmeli ve gerekli durumlarda emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amantadin sülfatın üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve Makine Kullanma Yeteneği Üzerindeki Etkiler

Dikkat ve odaklanma üzerindeki etkiler, özellikle parkinson sendromlarının tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar ile kombinasyonu halinde göz ardı edilemez.
Tedavinin başlangıcında, araç ve makine kullanımında kötüleşme olabilir. Bu azalma alkol ile birlikte daha da şiddetlenebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

[Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)]

<u>Kan ve lenf sistemi hastalıkları:</u>
Çok seyrek: Lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler

Yukarıdaki istenmeyen etkiler infüzyon tedavisini takiben daha az sıklıkla rapor edilmiştir.

<u>Bağışıklık sistemi hastalıkları:</u>
Çok seyrek: İnfüzyon tedavisi sonrasında anafilaktik reaksiyonlar

Psikiyatrik hastalıkları:
Yaygın: Uyku bozuklukları, psikomotor 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.

Bilinmiyor: Patolojik kumar oynama, artmış libido, hiperseksüalite, kompülsif harcama veya satın alma, aşırı yemek ve kompülsif yeme gibi dürtü kontrol bozukluğu PK-MERZ® dahil bir dopaminerjik ilaç ile tedavi olan hastalarda görülebilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş dönmesi
Çok seyrek: Genellikle önerilen dozun fazlası kullanıldığında epilepsi krizleri, miyoklonus, periferal nöropati semptomları

Göz hastalıkları*:
Yaygın olmayan: Bulanık görme
Seyrek: Korneal lezyon, örneğin süperfisiyal noktalı keratitis ile ilişkili noktalı subepitel opasite, korneal epitel ödem ve görme keskinliğinin önemli derecede azalması
Çok seyrek: Geçici görme kaybı*, ışık hassasiyetinde artış
* 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).

Kardiyak hastalıkları:
Çok seyrek: Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, Torsades 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 (Bölüm 4.3 ve 4.5). Taşikardi ile kardiyak aritmi.

Vasküler hastalıkları:
Yaygın: Ortostatik disregulasyon

Gastrointestinal hastalıkları:
Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Yaygın: Bazen alt bacak veya ayak bileğinde ödem ile birlikte, livedo retikülaris (değişik renkte cilt)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın: Prostat hipertrofisinde üriner retansiyon

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Acil durum önlemleri, semptomlar ve antidotlar

Çoklu zehirlenme olasılığı daima göz önünde bulundurulmalıdır, örneğin birden fazla ilacın intihar niyetiyle alınması.

a) Aşırı doz semptomları:
Amantadinin yüksek dozu ile ortaya çıkan akut intoksikasyon bulguları arasında bulantı, kusma, hipereksitabilite, tremor, ataksi, bulanık görme, letarji, depresyon, dizartri ve serebral nöbetler görülebilir; bir vakada malign kardiyak aritmi bildirilmiştir.

Amantadin ve diğer anti-parkinson ilaçlarının eşzamanlı uygulanmasından sonra koma ve miyoklonus da dahil olmak üzere bazen görsel halüsinasyonlar gibi konfüzyon durumları şeklinde akut toksik psikozlar görülmüştür.

b) Doz aşımı durumunda terapötik önlemler:
Bilinen spesifik bir ilaç tedavisi veya antidot yoktur. Yaşamı tehdit eden intoksikasyon durumunda ek olarak yoğun bakım tedavisi gereklidir. İlgili terapötik önlemler arasında, sıvı alımının düzenlenmesi, Amantadinin hızlı ıtrahı için idrarın asitleştirilmesi, hastanın sedasyonu, antikonvülsif önlemler ve antiaritmikler (lidokain i.v) yararlı olabilir.

Nörotoksik semptomların tedavisi için fizostigmin intravenöz olarak yetişkinlerde her 2 saatte bir 1-2 mg, çocuklarda 5-10 dakikalık intervallerle doz toplam 2 mg'a ulaşacak şekilde 0,5 mg'lık dozlarda verilebilir.
Amantadinin düşük orandaki diyalizi nedeniyle (yaklaşık %5), hemodiyaliz bir seçenek değildir.

Olası bir QT uzaması ve Torsades de Pointesi tetikleyen faktörler, örneğin elektrolit dengesizlikleri (özellikle hipopotasemi ve hipomagnezemi) ve bradikardi- açısından hastaların yakından izlenmesi tavsiye edilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik Özellikleri

Farmakoterapötik grup: Anti-parkinson ilaçlar, Dopaminerjik ajanlar, Adamantan türevleri
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 konstrasyonunu artırdığı görülmüştür. Terapötik konsantrasyonlarda amantadin NMDA reseptörler aracılığıyla asetilkolin salınımını inhibe eder ve böylece antikolinerjik etkileri tetikleyebilir. Bu madde L-dopa ile sinerjistik etkiye sahiptir.

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

Emilim
In vitro, amantadin, %67 oranında plazma proteinlerine bağlanır, yaklaşık %33'ü plazmada bağlanmamış formda bulunur. Geri kalanı plazmada serbest halde bulunur. Doyurulabilir transport sistemi ile kan-beyin bariyerini de geçer.

Dağılım
2 ila 8 saat arasında (t_{maks}) plazmada pik konsantrasyona ulaşır.
Kolay çözünen amantadin hidroklorür zor çözünen amantadin sülfattan daha yüksek bir maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) sağlar. Amantadin sülfatın maksiumum plazma konsantrasyonuna ulaşması amantadin hidroklorürün maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşmasından daha geç gerçekleşir. 250 mg amantadin hidroklorürün tek bir oral dozundan sonra, C_{maks} 0,5 mcg/mL değerine ulaşır.
200 mg/gün dozunda, kararlı durum 4-7 gün sonra ortaya çıkar ve plazma seviyeleri 400-900 ng/mL değerine ulaşır.
Emilen toplam aktif madde miktarı (AUC değeri), iki amantadin tuzu için farklılık göstermez.
Plazma klirensi, böbrek klirensi ile aynı olup, sağlıklı yaşlı deneklerde 17,7±10 L/saat olarak gözlemlenmiştir.
Görünür dağılım hacmi (4,2±1,9 L/kg) yaşa bağlıdır; yaşlı hastalarda bu 6,0 L/kg'dır.

İnfüzyon olarak uygulama: 200 mg amantadin sülfat'ın 3 saat boyunca infüzyonu ile ortalama plazma konsantrasyonu 0,54 mcg/mL olarak saptanmıştır. Günlük 200 mg tedavi ile 6. günün sonunda ortalama plazma konsantrasyonu 0,76 mcg/mL'dir. Total klirensi ortalama 3,6 L/saat'dir. Plazma ortalama yarılanma ömrü 7-23 saat arasında değişmekte olup ortalama 10 saattir.

Biyotransformasyon
Amantadin insanlarda metabolize olmamaktadır.

Eliminasyon
Eliminasyon yarı ömrü 10 ila 30 saat arasında yaklaşık 15 saattir ve çoğunlukla hastanın yaşına bağlıdır. Yaşlı erkek hastalarda (62-72 yaş) 30 saatlik bir eliminasyon yarılanma ömrü gösterir. Renal yetmezlik olan hastalarda, terminal plazma yarı ömrü büyük oranda 68±10 saate uzar.

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

Amantadin hidroklorürün diyalizlenme oranı düşüktür, tek diyaliz ile yaklaşık %5'tir.

Doğrusallık / Doğrusal Olmayan Durum**:**
Özel bir bilgi bulunmamaktadır.

5.3 Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri

Amantadin kalbin elektrofizyolojisi üzerine etkisi bulunur; bunlara yanı sıra repolarizasyonu sağlayan potasyum iyonlarının inflüksünü önleyerek aksiyon potansiyel süresini uzatır.
İnsanlarda, seyrek olarak bu etkiler özel kardiyak aritmi türlerinin görülmesine sebep olabilir (apikal resiprokal taşikardi veya Torsades de Pointes aritmi).

Kronik toksisite çalışmalarında öncelikle MSS uyarıcı etkiler gözlemlenmiştir. 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 bulunamamıştır.

Amantadinle yapılan uzun süreli karsinojenisite 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.

Lokal tolerabilite:
İnsanlarda çözeltinin lokal tolerabilitesi iyidir.

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'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Açıldıktan sonra kalan çözelti atılmalıdır.

6.5 Ambalajın Niteliği ve İçeriği

Her biri 500 mL'lik infüzyon çözelti içeren 2 plastik şişede, karton kutusunda, kullanma talimatı ile beraber satışa 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. Ümraniye, İstanbul, Türkiye
Tel: (0216) 612 91 91
Faks: (0216) 612 91 92

8. RUHSAT NUMARASI

124/21

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.08.2008
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ