

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMANTIX, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg siarczanu amantadyny (*Amantadini sulfas*).
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza, żółcień pomarańczowa (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletki koloru pomarańczowego z rowkiem dzielącym po jednej stronie. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawów występujących w chorobie Parkinsona oraz zespołach parkinsonowskich, takich jak sztywność, drżenie, hipokinezyja i akinezyja.
- Pozapiramidowe działania niepożądane neuroleptyków i innych leków o podobnym mechanizmie działania, takie jak wczesne dyskinezy, akatyzja i parkinsonizm.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przed rozpoczęciem leczenia i podczas jego trwania należy wykonać EKG w sposób opisany w punkcie 4.4. Przestrzegając powyższych ostrzeżeń i przeciwwskazań podanych w punkcie 4.3 można zapobiec bardzo rzadkiemu, ale zagrażającemu życiu działaniu niepożądanemu w postaci częstoskurczu komorowego *torsade de pointes*.

Dawka jednorazowa oraz dawka dobową:

Leczenie pacjentów z zespołami parkinsonowskimi oraz polekowymi zaburzeniami ruchowymi należy rozpoczynać od podawania małych dawek leku, stopniowo zwiększając dawki adekwatnie do stanu klinicznego pacjenta.

Leczenie należy rozpocząć od podawania 1 tabletki powlekanej produktu leczniczego AMANTIX (co odpowiada 100 mg siarczanu amantadyny) raz na dobę przez 4 do 7 dni. Następnie dawkę dobową należy zwiększać o 100 mg w odstępach tygodniowych aż do uzyskania dawki podtrzymującej.

Zazwyczaj skuteczną dawką jest 1 do 3 tabletek powlekanych produktu leczniczego AMANTIX podawanych dwa razy na dobę (co odpowiada 200 do 600 mg siarczanu amantadyny na dobę).

Leczenie pacjentów w podeszłym wieku, szczególnie w stanach pobudzenia, splątania lub z objawami majaczenia, należy rozpoczynać od podawania mniejszych dawek.

W przypadku terapii skojarzonej z innymi lekami przeciwparkinsonowskimi dawka produktu leczniczego AMANTIX powinna być dobierana indywidualnie.

W przypadku pacjentów wcześniej leczonych amantadyną w postaci roztworu do infuzji, dawka początkowa może być większa.

W przypadku ostrego nasilenia się objawów parkinsonowskich w postaci przełomu akinetycznego, amantadynę należy podać w postaci roztworu do infuzji.

Dawkowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dawkowanie należy dostosować do wartości klirensu nerkowego (określonego za pomocą wskaźnika przesączania kłębuszkowego – GFR), jak przedstawiono w poniższej tabeli:

GFR (ml/min)	Dawka siarczanu amantadyny	Odstęp między dawkami
80-60	100 mg	co 12 godzin
60-50	200 mg i 100 mg *	naprzemiennie co 24 godziny
50-30	100 mg	co 24 godziny
30-20	200 mg	dwa razy w tygodniu
20-10	100 mg	trzy razy w tygodniu
<10 oraz u pacjentów dializowanych	200 mg lub 100 mg	raz w tygodniu lub co dwa tygodnie

* można uzyskać poprzez naprzemienne podawanie 1 x 1 lub 1 x 2 tabletki 100 mg siarczanu amantadyny

Wskaźnik przesączania kłębuszkowego (GFR) można oszacować wg następującego wzoru:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała}}{72 \times \text{kreatynina}}$$

gdzie:

Cl_{cr} = klirens kreatyniny w ml/min

kreatynina = stężenie kreatyniny w surowicy w mg/100 ml

Klirens kreatyniny wyliczony zgodnie z tym wzorem odnosi się tylko do mężczyzn (odpowiednie wartości u kobiet stanowią w przybliżeniu 85% tych wartości) i może być równoważny z klirensiem inuliny dla określenia GFR (120 ml/min u dorosłych).

Amantadyna jedynie w niewielkim stopniu jest eliminowana w trakcie dializy (około 5%).

Dzieci i młodzież

Brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego AMANTIX u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Tabletki powlekane AMANTIX należy przyjmować doustnie popijając niewielką ilością płynu, najlepiej rano i po południu. Ostatnia dawka nie powinna być przyjęta później niż o godzinie 16.

Czas trwania leczenia zależy od charakteru i ciężkości przebiegu choroby. Czas trwania leczenia określany jest przez lekarza prowadzącego. Pacjenci nie mogą samodzielnie przerywać leczenia.

Należy unikać nagłego przerwania przyjmowania produktu leczniczego AMANTIX, ponieważ u pacjentów z chorobą Parkinsona może to prowadzić do nasilenia objawów pozapiramidowych, włącznie z przełomem akinetycznym oraz wystąpienia objawów odstawiennych, czasami przebiegających z majaczeniem.

4.3 Przeciwwskazania

Nie wolno stosować produktu leczniczego AMANTIX u pacjentów z:

- nadwrażliwością na związki amantadyny, żółcień pomarańczową (E 110) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciężką zastoinową niewydolnością serca (NYHA stopień IV)
- kardiomiopatią lub zapaleniem mięśnia serca
- blokiem przedsionkowo-komorowym II lub III stopnia
- bradykardią (poniżej 55 uderzeń na minutę)
- wydłużonym odstępem QT (Bazett QTc > 420 ms) lub dostrzegalnymi falami U lub wrodzonym zespołem wydłużonego odstępu QT w wywiadzie rodzinnym
- ciężkimi komorowymi zaburzeniami rytmu serca, w tym z zaburzeniami *torsade de pointes* w wywiadzie
- jednocześnie przyjmujących leki, które wydłużają odstęp QT (patrz punkt 4.5)
- zmniejszonym stężeniem potasu lub magnezu we krwi
- u pacjentek w ciąży lub karmiących piersią

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego AMANTIX u pacjentów z:

- rozrostem gruczołu krokowego
- jaskrą z wąskim kątem przesączania
- niewydolnością nerek o różnym stopniu nasilenia (ryzyko kumulacji leku z powodu pogorszenia filtracji nerkowej; patrz punkt 4.2)
- stanami pobudzenia lub splątania
- zespołami majaczeniowymi lub egzogennymi psychozami w wywiadzie
- jednocześnie leczonych memantyną (patrz punkt 4.5)

Środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia oraz po upływie 1 i 3 tygodni od rozpoczęcia terapii należy wykonać EKG oraz określić wartość QT skorygowaną metodą Bazetta (QTc).

EKG powinno być także wykonane przed zwiększeniem dawki oraz dwa tygodnie po każdym zwiększeniu dawki. Kolejne kontrolne badania EKG powinny być wykonywane co najmniej raz w roku. Leczenia należy unikać lub przerwać u pacjentów, u których stwierdzono: początkowe wartości QTc większe niż 420 ms, zwiększenie o więcej niż 60 ms podczas stosowania produktu leczniczego AMANTIX lub czas QTc większy niż 480 ms podczas stosowania produktu leczniczego AMANTIX oraz u pacjentów z dostrzegalnymi falami U.

Pacjenci zagrożeni zaburzeniami równowagi elektrolitowej (np. przyjmujący leki moczopędne, często wymiotujący i/lub z biegunką, stosujący insulinę doraźnie w stanach nagłych, z chorobami nerek lub anoreksją) muszą mieć zapewnione odpowiednie monitorowanie parametrów laboratoryjnych i odpowiednią podaż elektrolitów, szczególnie potasu i magnezu.

W przypadku wystąpienia takich objawów jak kołatanie serca, zawroty głowy lub omdlenie, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu leczniczego AMANTIX, a pacjent powinien być poddany 24-godzinnej obserwacji w celu stwierdzenia ewentualnego wydłużenia odstępu QT. Jeśli nie stwierdza się wydłużenia odstępu QT, przyjmowanie produktu leczniczego AMANTIX można wznowić, biorąc pod uwagę przeciwwskazania i interakcje.

W przypadku pacjentów z rozrusznikami serca nie jest możliwe dokładne określenie odstępu QT, dlatego też decyzję co do zastosowania produktu leczniczego AMANTIX należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta, po konsultacji z kardiologiem.

Podawanie amantadyny w profilaktyce i leczeniu infekcji wirusem grypy typu A jest niewskazane i należy tego unikać ze względu na niebezpieczeństwo przedawkowania.

Pacjenci przyjmujący jednocześnie leki neuroleptyczne i produkt leczniczy AMANTIX są – w przypadku nagłego przerwania podawania produktu leczniczego AMANTIX - narażeni na wystąpienie zagrażającego życiu złośliwego zespołu neuroleptycznego.

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może wystąpić zatrucie lekiem.

Szczególną ostrożność zaleca się przy stosowaniu produktu leczniczego AMANTIX u pacjentów z organicznym zespołem mózgowym lub skłonnością do drgawek, ponieważ może wystąpić nasilenie indywidualnych objawów oraz mogą wystąpić drgawki (patrz punkty 4.2 i 4.8).

Pacjenci z chorobami układu sercowo-naczyniowego muszą w trakcie leczenia produktem leczniczym AMANTIX pozostawać pod stałą kontrolą lekarską.

U pacjentów z chorobą Parkinsona często obserwuje się objawy kliniczne, takie jak: obniżone ciśnienie krwi, ślinotok, pocenie się, podwyższona temperatura ciała, retencja płynów oraz depresja. Stosując produkt leczniczy AMANTIX w tej grupie pacjentów należy szczególnie brać pod uwagę jego działania niepożądane oraz interakcje.

Jeśli wystąpi niewyraźne widzenie lub inne zaburzenia wzroku, należy skontaktować się z okulistą w celu upewnienia się, że nie doszło do obrzęku rogówki. Jeśli stwierdzono obrzęk rogówki, należy przerwać leczenie amantadyną.

Należy poinformować pacjentów o konieczności skontaktowania się z lekarzem jeśli wystąpią trudności w oddawaniu moczu.

Zaburzenia kontrolowania popędów

Należy regularnie sprawdzać, czy u pacjenta nie występują zaburzenia kontrolowania popędów. Pacjentów leczonych produktami o działaniu dopaminergicznym, w tym produktem leczniczym AMANTIX, oraz ich opiekunów należy ostrzec, że u pacjenta mogą wystąpić objawy behawioralne zaburzeń kontrolowania popędów, w tym skłonność do patologicznego hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, przejadanie się i kompulsywne objadanie się. Jeśli takie objawy wystąpią, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leku przez stopniowe zmniejszanie dawki.

Barwnik żółcień pomarańczowa (E 110) może powodować reakcje alergiczne.

Laktoza: produkt leczniczy AMANTIX nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, nietolerancją galaktozy, galaktozemią lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie amantadyny i leków powodujących wydłużenie odstępu QT, jak np.:

- niektóre leki przeciwwarytmiczne klasy I A (np. chinidyna, dizopiramid, prokainamid) oraz klasy III (np. amiodaron, sotalol)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tioridazyna, chloropromazyna, haloperidol, pimozyd)

- niektóre trójpierścieniowe i czteropierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina)
- niektóre leki przeciwhistaminowe (np. astemizol, terfenadyna)
- niektóre antybiotyki makrolidowe (np. erytromycyna, klarytromycyna)
- niektóre inhibitory gyrazy (np. sparfloksacyna)
- azolowe produkty przeciwgrzybicze
- inne produkty lecznicze, jak np. budypina, halofantryna, kotrimoksazol, pentamidyna, cizapryd, bepridyl

Powyższa lista może być niepełna. Przed zastosowaniem amantadyny razem z jakimkolwiek innym lekiem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego tego leku w celu zdobycia informacji dotyczących możliwych interakcji, w szczególności dotyczących możliwości wydłużenia odstępu QT.

Możliwe jest leczenie skojarzone produktem leczniczym AMANTIX i innymi lekami przeciwparkinsonowskimi. W celu wyeliminowania działań niepożądanych (np. reakcji psychotycznych) konieczne może być zmniejszenie dawki podawanego produktu lub obu produktów.

Nie ma specyficznych badań dotyczących występowania interakcji po podaniu produktu leczniczego AMANTIX w skojarzeniu z innymi lekami przeciwparkinsonowskimi (np. lewodopa, bromokryptyna, triheksyfenidyl, itd.) lub z memantyną (patrz punkt 4.8).

Jednoczesne leczenie produktem leczniczym AMANTIX i każdym z typów leków lub substancji czynnych wymienionych poniżej może prowadzić do wystąpienia następujących interakcji:

Leki przeciwwcholinergiczne:

Nasilenie działań niepożądanych (splątanie, omamy) leków przeciwwcholinergicznych (np. triheksyfenidyl, benzatropina, skopolamina, biperyden, orfenadryna itp.).

Sympatykomimetyki pośrednio aktywne wobec ośrodkowego układu nerwowego:

Nasilenie działania ośrodkowego amantadyny.

Alkohol:

Zmniejszenie tolerancji alkoholu.

Lewodopa (lek przeciwparkinsonowski):

Wzajemne nasilenie działania terapeutycznego (dlatego lewodopa może być podawana razem z produktem leczniczym AMANTIX).

Memantyna (lek stosowany w otępieniu):

Memantyna może nasilać działanie i działania niepożądane produktu leczniczego AMANTIX (patrz punkt 4.4).

Inne leki:

Jednoczesne stosowanie leków moczopędnych zawierających triamteren w połączeniu z hydrochłorotiazylem może powodować zmniejszenie klirensu osocznego amantadyny, prowadząc do osiągnięcia toksycznych stężeń w surowicy. Dlatego też należy unikać jednoczesnego stosowania amantadyny i tego typu preparatów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

W badaniach na zwierzętach wykazano, że amantadyna podawana w dużych dawkach ma działanie embriotoksyczne i teratogenne u szczurów. Obserwowano częstsze występowanie obrzęków, nieprawidłowego ustawienia kończyn, nieprawidłowości w budowie szkieletu. Obserwowano negatywny wpływ na płodność. Nie prowadzono badań w okresie okołoporodowym i poporodowym.

Istnieją doniesienia o stosowaniu amantadyny podczas ciąży u ludzi, gdzie obserwowano zarówno urodzenia zdrowych noworodków jak i powikłania ciąży oraz wady wrodzone u płodów (wady układu sercowo-naczyniowego, krótsze kończyny).

Amantadyna stosowana w czasie ciąży może powodować ciężkie wady wrodzone (patrz też punkt 5.3). Produkt AMANTIX 100 mg tabletki powlekane jest przeciwwskazany do stosowania w ciąży (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Amantadyna jest wydzielana do mleka matki. Produkt AMANTIX 100 mg tabletki powlekane jest przeciwwskazany do stosowania przez kobiety karmiące piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie można wykluczyć wpływu produktu AMANTIX na czuwanie i akomodację, szczególnie w połączeniu z działaniem innych leków przeciwparkinsonowskich.

Na początku leczenia może wystąpić dalsze pogorszenie zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn, większe niż upośledzenie spowodowane samą chorobą. Dotyczy to zwłaszcza przypadków jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została zdefiniowana następująco:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$
Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: zawroty głowy.

Bardzo rzadko: napady padaczkowe (występują zazwyczaj po przekroczeniu zalecanych dawek), mioklonie, objawy neuropatii obwodowych.

Zaburzenia psychiczne:

Często: zaburzenia snu, pobudzenie ruchowe i psychiczne, egzogenne psychozy paranoidalne z towarzyszącymi omamami wzrokowymi (szczególnie u predysponowanych pacjentów w podeszłym wieku). Działania niepożądane tego typu mogą występować częściej przy podawaniu amantadyny jednocześnie z innymi lekami przeciwparkinsonowskimi (np. lewodopa, bromokryptyna) lub z memantyną.

Częstość nieznana: U pacjentów leczonych produktami o działaniu dopaminergicznym, w tym produktem leczniczym AMANTIX, może wystąpić skłonność do patologicznego hazardu, zwiększone libido, hiperseksualność, kompulsywne wydawanie pieniędzy lub kupowanie, przejadanie się i kompulsywne objadanie się (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Często: zatrzymanie moczu u pacjentów z rozrostem gruczołu krokowego

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: sinica marmurkowata (*livedo reticularis*), niekiedy z towarzyszącymi obrzękami podudzi i kostek

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często: nudności, suchość w jamie ustnej

Zaburzenia serca:

Bardzo rzadko: zaburzenia czynności serca, takie jak: częstoskurcz komorowy, migotanie komór, *torsade de pointes* oraz wydłużenie odstępu QT.

W większości przypadków zaburzenia te występują po przekroczeniu zalecanych dawek lub w przypadku stosowania amantadyny łącznie z innymi lekami o działaniu proarytmicznym lub też w przypadku występowania innych czynników ryzyka zaburzeń rytmu serca (patrz punkty 4.3 i 4.5)

Zaburzenia naczyńiowe:

Często: niedociśnienie ortostatyczne.

Zaburzenia oka*:

Niezbyt często: niewyraźne widzenie

Rzadko: uszkodzenie rogówki, np. punkcikowate podnabłonkowe zmętnienia, które mogą być związane z punkcikowatym powierzchniowym zapaleniem rogówki, obrzękiem nabłonka rogówki i znaczenie zmniejszoną ostrością widzenia

Bardzo rzadko: tymczasowa utrata wzroku*, zwiększona wrażliwość na światło

Częstość nieznana: obrzęk rogówki (ustępujący po przerwaniu leczenia)

* W przypadku wystąpienia zaburzeń ostrości widzenia lub tymczasowej utraty wzroku pacjent powinien być skonsultowany przez lekarza okulistę w celu wykluczenia obrzęku rogówki jako możliwej przyczyny (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: leukopenia, trombocytopenia

Zgłaszanie działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka związanego ze stosowaniem produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Postępowanie w stanie nagłym, objawy, antidotum

Należy zawsze brać pod uwagę możliwość zatrucia kilkoma produktami (na przykład zażycie więcej niż jednego leku w celach samobójczych).

a) Objawy przedawkowania:

Ostre zatrucie charakteryzuje się nudnościami, wymiotami, nadpobudliwością, drżeniami, ataksją, niewyraźnym widzeniem, letargiem, depresją, zaburzeniami mowy i drgawkami mózgowymi.

W jednym przypadku opisano złośliwą arytmie serca.

Po jednoczesnym podaniu amantadyny i innych leków stosowanych w chorobie Parkinsona obserwowano psychozy w postaci splątania z omamami wzrokowymi, czasami włącznie ze śpiączką oraz mioklonie.

b) Postępowanie w przypadkach przedawkowania:

Nie jest znana żadna specyficzna farmakoterapia ani antidotum.

W przypadku zatrucia tabletkami powlekаныmi AMANTIX należy wywołać wymioty i (lub) wykonać płukanie żołądka.

W przypadku zatrucia zagrażającego życiu konieczna jest intensywna terapia. Postępowanie terapeutyczne powinno obejmować: podawanie płynów i zakwaszenie moczu w celu szybszego wydalania substancji toksycznej, jeśli możliwe sedację, podawanie leków przeciwdrgawkowych i przeciwaritmicznych (lidokaina dożylnie).

W leczeniu objawów neurotoksyczności (takich jak opisano powyżej) można podjąć próbę dożylnego podawania fizostygminy w dawce 1 - 2 mg co 2 godziny u dorosłych oraz $2 \times 0,5$ mg z przerwą 5-10 min, do maksymalnej dawki 2 mg u dzieci.

Ze względu na to, że amantadyna w niewielkim stopniu eliminowana jest podczas dializy (ok. 5%), hemodializa nie jest polecana.

Zaleca się ściśle monitorowanie pacjentów, szczególnie pod kątem wydłużenia odstępu QT oraz czynników, które predysponują do wystąpienia *torsade de pointes*, np. zaburzeń elektrolitowych (szczególnie hipokaliemii i hipomagnezemia) oraz bradykardii.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna:

Leki przeciwparkinsonowskie, leki dopaminergiczne,
kod ATC: N04 BB 01

Amantadyna posiada wielokierunkowe działanie farmakologiczne. Wykazuje pośrednie działanie agonistyczne w stosunku do receptorów dopaminergicznych w prążkowiu.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że amantadyna zwiększa pozakomórkowe stężenie dopaminy poprzez nasilenie jej uwalniania jak również poprzez blokowanie wychwyty zwrotnego przez neurony presynaptyczne. W stężeniach terapeutycznych amantadyna hamuje uwalnianie acetylocholiny za pośrednictwem receptorów NMDA i przez to wykazuje działanie antycholinergiczne (cholinolityczne). Amantadyna ma działanie synergistyczne w stosunku do lewodopy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym amantadyna wchłania się całkowicie z przewodu pokarmowego.

Maksymalne stężenie w osoczu krwi osiągane jest w ciągu 2-8 godzin ($t_{\max}$) po podaniu pojedynczej dawki. Łatwo rozpuszczalny chlorowodorek amantadyny powoduje większe maksymalne stężenia amantadyny niż gorzej rozpuszczalny siarczan amantadyny, który maksymalne stężenie w osoczu krwi ($C_{\max}$) osiąga później niż chlorowodorek. Po podaniu doustnym pojedynczej dawki 250 mg chlorowodoru amantadyny osiągane jest stężenie maksymalne ($C_{\max}$) 0,5 µg/ml.

Przy dawce 200 mg na dobę stan równowagi czynnościowej zostaje osiągnięty po 4-7 dniach a stężenia w osoczu krwi wynoszą 400-900 ng/ml. Po podaniu 100 mg siarczanu amantadyny $C_{\max}$ wynosi 0,15 µg/ml.

Całkowita ilość wchłanianej substancji czynnej (AUC) jest taka sama dla obydwu soli amantadyny.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ($4,2 \pm 1,9$ l/kg) jest zależna od wieku; u starszych pacjentów wynosi 6,0 l/kg.

Amantadyna wiąże się z białkami osocza w około 67% (*in vitro*). Około 33% leku znajduje się w osoczu krwi w postaci niezwiązanej. Lek przenika przez barierę krew-mózg za pomocą ulegającego wysyceniu układu transportującego.

Metabolizm

Amantadyna nie jest metabolizowana u ludzi.

Eliminacja

Amantadyna wydalana jest z moczem w postaci prawie całkowicie niezmienionej (90% pojedynczej dawki). Niewielkie ilości wydalone są z kałem.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi od 10 do 30 godzin, średnio około 15 godzin i w dużym stopniu zależy od wieku pacjenta.

Amantadyna w małym stopniu ulega dializie, około 5% podczas jednej dializy.

Szczególne grupy pacjentów: U mężczyzn w podeszłym wieku (62-72 lata) okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 30 godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek końcowy okres półtrwania w osoczu krwi może być znacznie wydłużony, do 68 ± 10 godz.

Stwierdzono, że klirens osoczowy jest identyczny z klirensem nerkowym i wynosi $17,7 \pm 10$ l/godz. u zdrowych starszych ochotników.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Amantadyna ma wpływ na elektrofizjologię serca, w tym na wydłużenie czasu trwania potencjału czynnościowego poprzez zahamowanie napływu repolaryzujących jonów potasu. W rzadkich przypadkach działania te mogą powodować wystąpienie szczególnych zaburzeń rytmu serca u ludzi (np. arytmia *torsade de pointes*).

Badania przewlekłej toksyczności amantadyny wykazały efekt stymulujący na OUN. W pojedynczych przypadkach u psów i małp obserwowano skurcze dodatkowe serca oraz u psów obserwowano niewielkie stłuszczenie mięśnia serca.

Badania mutagenności w testach *in vitro* i *in vivo* nie wykazały dowodów na jakikolwiek potencjał genotoksyczny amantadyny. Nie przeprowadzono długoterminowych badań dotyczących rakotwórczości amantadyny.

W badaniach embriotoksyczności przeprowadzonych na szczurach, myszach i królikach, tylko u szczurów, przy podawaniu dużych dawek, zaobserwowano letalny wpływ na płód i powodowanie wad rozwojowych. Ze zwiększoną częstością obserwowano obrzęk, nieprawidłowe ustawienie kończyn tylnych, nieprawidłowości w budowie szkieletu.

Wpływ na płodność nie został dostatecznie zbadany, aczkolwiek istnieją dowody na zaburzenia płodności u szczurów.

Nie przeprowadzono badań toksyczności amantadyny w okresie okołoporodowym i poporodowym.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia ziemniaczana
Żelatyna
Powidon
Kroskarmeloza sodowa
Talk
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Skład otoczki:

Talk
Kopolimer metakrylanu butylu zasadowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Magnezu stearynian
Żółcień pomarańczowa (E 110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PP/Aluminium w tekturowym pudełku.

30 sztuk (3 blistry po 10 szt.)
100 sztuk (5 blisterów po 20 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt /Main
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie Nr 16179

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.11.2009

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 09.06.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO