

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEOMİDANTAN® 100 mg sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Amantadin hidroklorür

Her bir sert kapsül 100 mg amantadin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Her bir sert kapsül 105,0 mg laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmektedir) içerir.

“Diğer yardımcı maddeler için Bölüm 6.1’e bakınız”.

3. FARMASÖTİK FORM

Sert kapsül.

Beyaz veya beyazımsı toz içeren sert, beyaz/beyaz jelatin kapsüller No.0.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Parkinson sendromu

Yetişkinlerde Parkinson hastalığı (paralysis agitans), semptomatik (postensefalitik, serebrovasküler) ve ilaca bağlı parkinsonizm.

Viral influenza tip A

Enfeksiyon riski varsa bireysel ve grup profilaksisi, yetişkinlerde ve 10 yaşından büyük çocuklarda erken evrelerde (hastalığın 1.-2. günü) tedavi.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Parkinson sendromu

Başlangıç dozu 4-7 gün (maksimum 15 gün): günde 100 mg’dır (bireysel tepkiyi netleştirmek için).

Uzun süreli tedavi (normal doz): doz günde iki kez 100 mg'dır.

İstisnai dozaj (iyi tolere edilebilirlik ile terapötik etkide bir artış bekleniyorsa): günde 3 kez 100 mg'dır.

Bu standart dozlar hem tedavi görmemiş hem de tedavi görmüş hastalar için önerilmektedir. Başlangıçtaki düşük doz bireysel etkinliği netleştirmeye yarar. Normal doza genellikle 4-7 gün sonra geçilebilir. İstisnai dozaj da iyileşme sağlayabilir, ancak artan toksisite ile de ilişkili olabilir. Bu durumlarda doz kademeli olarak ve bir haftadan az olmayan aralıklarla artırılmalıdır.

Amantadinin etkileri birkaç gün içinde gözlenir, ancak genellikle uygulamaya devam edildiğinde etki birkaç ay içinde geçer. Amantadinin etkinliği geçici olarak durdurularak uzatılabilir. Böyle bir aradan sonra ilacın etkisi geri döner.

NEOMİDANTAN, tedavinin başarısını etkilememek amacıyla, yavaşça azaltılmalıdır, aniden kesilmesi Parkinson sendromunun şiddetlenmesine yol açabilir.

İlaça bağlı parkinsonizm

İlaça bağlı parkinsonizmi tedavi ederken, neden olan ilacın dozu mümkün olduğunca azaltılmalıdır. Parkinson sendromunda olduğu gibi, NEOMİDANTAN ile tedavi günde 100 mg ile 4 ila 7 gün boyunca kademeli olarak artırılır ve iyi tolere edilirse günde iki kez 100 mg'a çıkarılabilir. Ekstrapiramidal semptomlar bir süre kontrol altına alındıktan sonra NEOMİDANTAN dozu azaltılabilir.

Parkinson tedavisinde kombine tedavi

NEOMİDANTAN ile tedaviye başlandığı sırada kullanılmakta olan antiparkinson ilaçların hepsine devam edilmelidir. Daha sonra doz kademeli olarak azaltılabilir. Eğer yan etkiler daha belirginleşirse, dozaj daha hızlı azaltılmalıdır. Yüksek dozlarda antikolinerjik ajan veya levodopa alan hastalarda NEOMİDANTAN başlangıç dozu 15 güne uzatılmalıdır.

Viral influenza tip A tedavisi

NEOMİDANTAN tedavisine olabildiğince erken başlanmalı ve 4-5 gün boyunca uzatılmalıdır. Amantadin semptomların başlamasından sonraki 48 saat içinde verilirse, ateş ve diğer semptomlar bir gün içinde azalacak ve genellikle viral gribe eşlik eden bronş ağacının küçük dallarındaki iltihaplanma daha hızlı azalacaktır.

On yaşından büyük çocuklar, gençler ve altmış beş yaşına kadar yetişkinler: Günde 2 kez 100 mg.

Altmış beş yaş üstü yetişkinler: Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler bölümüne bakınız.

Viral influenza tip A profilaksisi

Günde 100 mg ile viral influenza tip A'nın etkili profilaksisi ve tedavisi gözlenmiştir. Bu doz, günde 200 mg NEOMİDANTAN'a karşı tolere edilemeyen bir reaksiyon gösteren hastalar için

endike olabilir.

Profilaksi için, bu rejim, patojenle temas yakın olduğu anda başlatılmalıdır; tedaviye, viral influenza tip A epidemisi süresince, genellikle yaklaşık 6 hafta devam edilmelidir. NEOMİDANTAN inaktif influenza A aşısı ile birlikte verildiğinde, aşılardan sonraki 2 veya 3 hafta boyunca verilmelidir.

Uygulama şekli:

Kapsüller, mide rahatsızlığını önlemek için tercihen sabah ve öğleden sonra yiyeceklerle birlikte ağızdan alınmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan ve hemodiyalize giren hastalarda, amantadinin eliminasyon yarı ömrü önemli ölçüde uzar ve plazma konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Bu hastalarda NEOMİDANTAN dozu, birinci gün başlangıç yükleme dozundan sonra kreatinin klirensine göre doz aralığını uzatarak dikkatlice ayarlanmalıdır (aşağıdaki tabloya bakınız).

Başlangıç dozu:

- İnfluenza A enfeksiyonu için tedavi gören böbrek yetmezliği olan hastalarda NEOMİDANTAN ilk gün 200 mg yükleme dozunda verilir, daha sonra kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılır (tabloya bakınız).
- Parkinson hastalığı için tedaviye başlayan böbrek yetmezliği olan hastalarda, NEOMİDANTAN ilk gün 100 mg yükleme dozunda uygulanmalı, ardından kreatinin klirensine göre doz ayarlaması yapılmalıdır (tabloya bakınız).
- Parkinson hastalığı için idame tedavisi gören ve yeni böbrek yetmezliği tanısı konan hastalar için başlangıç dozu gerekli değildir, kreatinin klirensine göre hemen doz verilebilir (tabloya bakınız).

Kreatinin klirensi mL/dk	100 mg'lık dozlar arasındaki süre
< 15	7 gün
15-25	3 gün
25-35	2 gün
35-75	1 gün
>75	12 saat

Hemodiyaliz hastalarında, genellikle haftada 100 mg verilir ve iyi tolere edilirse haftada 200 mg'a çıkarılabilir (ayrıca bakınız Bölüm 4.2 ve 4.4).

İdeal olarak, amantadinin plazma konsantrasyonları izlenmelidir. Hastanın dikkatle izlenmesi önerilir (bakınız Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalara amantadin uygulanırken dikkatli olunmalıdır (bakınız Bölüm 4.4). Karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması hakkında hiçbir bilgi mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

NEOMİDANTAN, 10 yaşına kadar olan çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Amantadinin plazma konsantrasyonu böbrek fonksiyonlarına bağlıdır. Yaşlı hastalar, genç yetişkinlere göre daha uzun plazma eliminasyon yarı ömürlerine ve daha küçük renal klirenslere sahip olma eğilimindedir. Bu nedenle, böbrek hastalığı olmayan yaşlı hastalar için günde 100 mg'ı aşmayan bir doz önerilir. Eğer hastada böbrek yetmezliği varsa, doz aralığı ayarlanmalıdır (bakınız Bölüm 4.2 “Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler, Böbrek yetmezliği”).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya Bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelere aşırı duyarlılık,
- Tedaviye dirençli epilepsi,
- Psikozlar veya deliryum sendromları,
- Heyecan ve kafa karışıklığı durumları,
- Fıstık veya soyaya karşı aşırı duyarlılık,
- Gebelik ve emzirme.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Beyin-organik psikosendromu olan ve önceden nöbet bozukluğu bulunan hastalarda, amantadin ile tedavi altında daha fazla epileptik nöbet meydana geldiği veya hastalığın semptomlarının kötüleşebileceği bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.2 ve 4.8). Doz azaltılarak risk azaltılabilir. Bu hastalar yakından izlenmelidir.

Altta yatan ruhsal bozukluğu olan hastalarda halüsinasyonlar, konfüzyon ve kabuslar artabilir.

Tüm Parkinson hastalarının %50'si depresif semptomlar gösterir, bu da intihar düşünceleri ve intihar girişimleri riskini daha olası hale getirir. Amantadin tedavisi ile bazıları ölümcül olmak üzere az sayıda intihar girişimi bildirilmiştir. Bu nedenle reçeteler, iyi hasta bakımı ile tutarlı olan en düşük doz için yazılmalıdır.

Şiddetli karaciğer yetmezliği, miyastenia gravis, tekrarlayan egzama, mide ülseri, prostat hiperplazisi veya kardiyovasküler rahatsızlıkları olan veya bundan muzdarip olan hastalarda özel dikkat gösterilmelidir. Antikolinerjikler veya levodopa ile kombine tedavi durumunda, kontrendikasyonlar da dikkate alınmalıdır.

Kardiyak yetmezlik öyküsü olan hastalarda tedavi sırasında muhtemelen lokal vasküler bozukluklara bağlı olarak periferik ödem oluşabilir.

Böbrek yetmezliği olan hastada intoksikasyon gelişebilir, bu nedenle dikkatli dozlama gereklidir (bakınız Bölüm 4.2 ve 4.9).

İki-sekiz haftalık tedaviden sonra, NEOMİDANTAN ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %20'sinde kısmi bir etkinlik kaybı meydana gelebilir.

Viral influenza tip A'nın profilaksisi ve tedavisi için ek amantadin uygulaması yararlı değildir ve aşırı doz riski nedeniyle kaçınılmalıdır.

Çocuklarda hipotermi gözlenmiştir. Bu nedenle, influenza profilaksisi için kullanırken özel dikkat gereklidir. Amantadin 10 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Amantadinin antikolinergik etkilere sahip olduğundan ve midriyazise neden olabileceğinden, tedavi edilmemiş dar açılı glokomu olan hastalara verilmemelidir.

Bulanık görme veya diğer görme bozuklukları durumunda, kornea ödemi ekarte etmek için bir göz doktoruna danışılmalıdır. Kornea ödemi teşhis edilirse, amantadin ile tedavi kesilmelidir.

Dürtü kontrolü bozuklukları

Hastalar dürtü kontrol bozukluklarının gelişimi açısından düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve bakıcılar, patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama ve satın alma, aşırma ve kompulsif yeme gibi dürtü kontrol bozukluklarının davranışsal semptomlarının ortaya çıkabileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Bu tür semptomlar gelişirse, dozun azaltılması veya kademeli olarak kesilmesi düşünülmelidir.

Tedavinin kesilmesi

Amantadinin aniden kesilmesi Parkinson hastalığı semptomlarının kötüleşmesine veya nöroleptik malign sendrom (NMS) benzeri semptomlara, katatoniye veya bilişsel belirtilere (örn. konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, zihinsel durumda bozulma veya deliryuma) neden olabilir.

Nöroleptikler ve amantadin ile birlikte tedavi edilen hastalarda, nöroleptik malign sendrom veya nöroleptik kaynaklı katatoni şiddetlenmesi ile amantadinin kesilmesi arasında olası bir ilişki olduğunu gösteren bireysel raporlar vardır.

Bu nedenle, amantadin ile tedavi aniden kesilmemelidir.

Direnç

Amantadin ve rimantadin, influenza virüsü suşlarıyla *in vitro* ve *in vivo* olarak tekrarlanan temastan sonra nispeten hızlı bir şekilde direnç geliştirir. Amantadin veya rimantadine dirençli influenza A virüsleri, bu ilaçların tedavi için kullanılması halinde yaygınlaşabilir. Bu nedenle dirençli virüslerin bulaşmasının evlerde profilaksinin başarısız olmasına neden olması mümkündür. Bununla birlikte, dirençli bir virüsle enfeksiyonun duyarlı bir virüsle enfeksiyondan farklı olacağına dair bir kanıt yoktur.

Yardımcı Maddeler

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amantadin ve antikolinergik, dopaminerjik ajanların veya levodopan eş zamanlı uygulanması konfüzyon, halüsinasyon, kabus, gastrointestinal rahatsızlıklar veya diğer kolinerjik yan etkileri artırabilir (bakınız Bölüm 4.9).

Amantadin ve nöroleptiklerin veya levodopan eş zamanlı kullanımı ile psikotik dekompanseasyonun münferit bildirimleri vardır.

MSS üzerine etkili ilaçlarla veya maddelerle (örneğin alkol) amantadinin birlikte kullanımı MSS toksisitesini artırabilir. Yakın gözlem önerilir (bakınız Bölüm 4.9).

Amantadin ve diüretik kombinasyonlarının (hidroklorotiyazid ve potasyum tutucu diüretik) birlikte uygulanması amantadin klirensini azaltarak daha yüksek plazma konsantrasyonlarına yol açar ve toksisiteyi artırabilir (konfüzyon, halüsinasyonlar, ataksi, miyoklonus).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin klinik etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Tedavi sırasında ve son amantadin dozundan sonraki 5 gün boyunca çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar etkili bir doğum kontrolü (kontrasepsiyon) yöntemi kullanmalıdır.

Gebelik döneminde ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda NEOMİDANTAN kontrendikedir.

Gebelik dönemi

NEOMİDANTAN'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

İnsan deneyimlerine dayanarak, riskin potansiyel faydalı terapötik etkilerden çok daha ağır bastığı fetal risk kanıtları vardır. Sağlıklı çocuklar, gebelik komplikasyonları ve beş malformasyon hakkında rapor veren bazı vaka çalışmaları vardır.

Gebelik döneminde ve gebe kalmaya çalışan kadınlarda NEOMİDANTAN kontrendikedir.

Laktasyon dönemi

Etkin madde anne sütüne geçer. Anne sütü ile beslenen bebeklerde istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Emziren kadınlar NEOMİDANTAN almamalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

Amantadinin üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar araç veya tehlikeli olabilecek makineleri kullanımı sırasında sersemlik, konsantrasyon bozukluğu ve bulanık görme gibi olası etkilerle ilgili uyarılmalıdır (bakınız Bölüm 4.8). Ayrıca, hastanın tepki verme yeteneği bozulabilir. Bu durumda hasta araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

İstenmeyen etkilerin sıklığına göre sınıflandırması aşağıdaki kurala göre gerçekleştirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100 - < 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İstenmeyen etkiler sıklıkla hafif ve geçicidir, genellikle tedavinin ilk 2-4 gününde ortaya çıkar tedaviyi kestikten sonraki 1-2 gün içinde kaybolur.

Doz ile advers olayların insidansı arasında doğrudan bir ilişki kurulmamıştır. Bununla birlikte, özellikle MSS'yi etkileyenler olmak üzere, doz arttıkça istenmeyen etkilerin daha yaygın hale gelme eğilimi var gibi görünmektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: lökopeni, karaciğer enzimlerinde geri dönüşümlü yükselme.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: depresyon, anksiyete, coşkulu ruh hali.

Seyrek: psikotik bozukluk.

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: tedirginlik, gerginlik, konsantrasyon bozukluğu, baş dönmesi, sersemlik, baş ağrısı, uykusuzluk, uyuşukluk, halüsinasyonlar, kabuslar, ataksi, dizartri.

Seyrek: kafa karışıklığı, oryantasyon bozukluğu, titreme, diskinezi, konvülsiyonlar, malign nöroleptik benzeri sendrom belirtileri (tedavi kesintisi olmasa bile, bakınız “Tedavinin kesilmesi”).

Amantadin antikolinergiklerle birlikte uygulandığında veya hastada zihinsel bir bozukluk olduğunda halüsinasyonlar, konfüzyon ve kabuslar daha sık görülür.

Göz hastalıkları

Yaygın: bulanık görme.

Seyrek: kornea lezyonları, örneğin noktalı subepitelyal opasiteler, muhtemelen yüzeysel noktalı keratit ile ilişkili, korneal epitelyal ödem ve ciddi görme keskinliği kaybı.

Kardiyak hastalıkları

Yaygın: palpasyonlar.

Çok seyrek: kardiyak aritmiler.

Vasküler hastalıklar

Yaygın: ortostatik hipotansiyon.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: bulantı, kusma, kabızlık, ağız kuruluğu, iştah azalması.

Seyrek: diyare.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: *livedo reticularis* (“mermer görünümlü deri”), aşırı terleme.

Seyrek: döküntü, fotosensitivite reaksiyonları.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: idrar retansiyonu, idrar inkontinensi.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: periferik ödem.

Literatürdeki spot raporların ve vakaların diğer istenmeyen etkileri (sıklığı bilinmiyor): Kan ve

lenfatik sistem hastalıkları: lökositoz.

Sinir Sistemi hastalıkları /Psikiyatrik hastalıklar: koma, sersemlik, hipokinezi, hipertansiyon, sanrılar, agresif davranışlar, paranoid reaksiyonlar, istemsiz kas kasılmaları, anormal yürüme, paraestezi, EEG değişiklikleri ve titreme.

Deliryum, hipomani ve mani bildirilmiştir. Ancak bunların görülme sıklığı literatürden kolaylıkla anlaşılamamaktadır. Parkinson hastalığı olan hastalarda amantadinin kesilmesi üzerine deliryum, katatoni, halüsinasyon, konfüzyon ve oryantasyon bozukluğu vakaları da bildirilmiştir.

Dürtü Kontrol Bozuklukları: NEOMİDANTAN dahil dopamin agonistleri ile tedavi edilen hastalarda patolojik kumar oynama, libido artışı, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırma ve kompulsif yeme görülebilir.

Aniden kesilmesi ayrıca deliryum, tedirginlik, sanrılar, halüsinasyonlar, paranoid reaksiyonlar, sersemlik, anksiyete, depresyon ve konuşma bozukluğuna neden olabilir.

Göz hastalıkları: keratit ve midriyazis.

Kalp hastalıkları/vasküler hastalıklar: kalp yetmezliği, malign aritmiler dahil aritmiler, hipotansiyon ve taşikardi.

Solunum, torasik ve mediastinal hastalıklar: akut solunum yetmezliği, pulmoner ödem, taşipne.

Gastrointestinal hastalıklar: disfaji.

Deri ve subkütan doku hastalıkları: pruritus.

Genel bozukluklar: nöroleptik malign sendrom (bakınız Bölüm 4.4), anafilaktik reaksiyonlar, ödem ve ateş dahil alerjik reaksiyonlar.

Laboratuvar değerleri: CPK, kan üre, serum kreatinin, alkalın fosfataz, LDH, bilirübin, GGT, SGOT ve SGPT yüksekliği.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlanması 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: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı (ya da akut doz aşımı, önerilen birkaç maksimum dozun alınması durumunda veya yaşlı hastalarda ve/veya böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek dozların alınması durumunda) ölümcül olabilir.

Semptomlar:

Nöromusküler rahatsızlıklar ve akut psikoz semptomları, amantadin ile akut intoksikasyonun belirgin özellikleridir.

Merkezi Sinir Sistemi: hiperrefleksi, tedirginlik, konvülsiyonlar, torsiyonel spazmlar ve distonik duruş gibi ekstrapiramidal semptomlar, genişlemiş göz bebekleri, disfaji, konfüzyon, oryantasyon bozukluğu, deliryum, görsel halüsinasyonlar, miyoklonus, saldırganlık/düşmanlık, bilinç bozukluğu ve koma.

Solunum sistemi: hiperventilasyon, pulmoner ödem, akut solunum yetmezliği dahil solunum sıkıntısı.

Kardiyovasküler sistem: kardiyak arrest ve ani kardiyak ölüm gözlenmiştir, sinüs taşikardisi, aritmiler, ventriküler fibrilasyon, Torsades de Pointes, QTc uzaması, ventriküler ekstrasistoller, yüksek tansiyon.

Gastrointestinal hastalıklar: bulantı, kusma, ağız kuruluğu.

Böbrek fonksiyonu: idrar retansiyonu, üre nitrojeninde artış ve kreatinin klirensinde azalma dahil böbrek fonksiyon bozukluğu.

Kombine tedavi ile doz aşımı: Antikolinerjik ilaçların periferik ve merkezi istenmeyen etkileri, amantadinin eş zamanlı uygulanmasıyla artar. Yüksek doz antikolinerjiklerin kullanımı, atropin zehirlenmesine karşılık gelebilecek akut psikotik reaksiyonlara yol açabilir.

Akut amantadin zehirlenmesinin semptomları, eş zamanlı olarak alkol veya merkezi sinir uyarıcılarının alınmasıyla yoğunlaşabilir veya değişebilir.

Tedavi: Spesifik antidotu bilinmemektedir.

Zehirlenmeye neden olan madde(ler)in ortamdan uzaklaştırılması veya etkisiz hale getirilmesi: hastanın bilinci yerindeyse kusturun veya gastrik lavaj uygulayın; Uygunsa, aktif kömür veya tuzlu laksatiflerin uygulanması.

Amantadin büyük ölçüde değişmeden idrarla atıldığından, böbrek boşaltım fonksiyonunun sürdürülmesi ve kapsamlı ve gerekirse zorlu diürez, maddenin kan dolaşımından uzaklaştırılması için uygundur. İdrar asiditesindeki bir artış, idrarla amantadin atılımını kolaylaştırır.

Hemodiyaliz önemli miktarlarda NEOMİDANTAN klirensi sağlamaz; böbrek yetmezliği olan hastalarda, 300 mg'lık tek bir oral dozdan sonra, 4 saatlik hemodiyalizde 7-15 mg atılır.

Hipotansiyon veya kardiyak aritmi durumunda ölçümlerin yapılmasının yanı sıra kan basıncı, kalp atış hızı, EKG, solunum ve vücut sıcaklığı izlenmelidir. NEOMİDANTAN'ın dopaminerjik etkileri malign aritmilere neden olabileceğinden adrenerjik ilaçlar doz aşımında dikkatli kullanılmalıdır.

Konvülsiyonlar veya aşırı motor huzursuzluk durumunda: antikonvülsanların uygulanması, örneğin diazepam i.v. veya fenobarbital i.m.

Akut psikotik semptomlar, deliryum, distonik duruş ve miyoklonik belirtiler için: fizostigminin yavaş iv infüzyonu (yetişkinlerde 1 mg, çocuklarda 0,5 mg dozlarda), başlangıç başarısına ve sonraki ihtiyaçlara göre tekrarlanan uygulama bildirilmiştir.

İdrar retansiyonu durumunda, kateterizasyon: gerekli olduğu sürece kalıcı kateter.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Anti-Parkinson ilaçlar, Dopaminerjik ajanlar, Adamantan türevleri

ATC kodu: N04BB01

Antiparkinson: Amantadinin etkisinin, merkezi nöronlardan dopamin salıverilmesini teşvik ederek ve sinaptik veziküllere geri alımını geciktirerek olduğuna inanılmaktadır. Ayrıca antikolinerjik bir etkiye de sahip olabilir.

NEOMİDANTAN, tek başına veya kombinasyon halinde kullanıldığında, Parkinson

hastalığının ana semptomlarını önemli ölçüde iyileştirir. Hastanın yaşı ve cinsiyeti ile hastalığın süresi ve şiddetinden büyük ölçüde bağımsızdır. Amantadin akinezi, rijidite, titreme ve bradifreni üzerinde faydalı bir etkiye sahiptir. Genellikle ruh halinde bir iyileşme, yüz ifadesinde gevşeme, sebum hipersekresyonunda ve hipersalivasyonda azalma vardır.

İnfluenza antiviral: Düşük konsantrasyonlarda amantadin, influenza tip A virüslerinin replikasyonu üzerinde spesifik bir inhibitör etkiye sahiptir. Hassas bir plak testinde, H₁N₁, H₂N₂ ve H₃N₂ alt tipleri dahil olmak üzere insan influenza tip A virüsleri, 0,4 µg/mL veya altındaki konsantrasyonlarda amantadin tarafından inhibe edilir. Allosterik inhibisyon yoluyla amantadin, influenza virüslerinin M2 proteininin iyon kanalı aktivitesini bloke eder ve böylece virüsün kaplamasının açılmasını engeller. Bu, virüs replikasyonunun inhibisyonuna yol açabilir.

Bazı kuş gribi virüslerinin, virüs bileşiminin bozulmasıyla replikasyonun sonraki aşamalarını etkilediği gözlemlenmiştir.

Antiparkinson: Genel olarak, iyileşme tedavinin başlamasından 24-48 saat sonra, en geç 1 hafta sonra ortaya çıkar. Optimum etkiye birkaç hafta sonra ulaşılır.

İnfluenza antiviral: Antiviral etki amantadin alındıktan 1-2 saat sonra başlarken, influenza aşısının etkisi ancak 8-14 gün sonra gelişir.

Klinik Etkinlik:
Belirtilmemiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Amantadin yavaş ama tamamen emilir. Tek seferde 100 mg veya 200 mg dozun oral uygulanmasını takiben aktif madde maksimum plazma konsantrasyonu olan 250 ng/mL veya 500 ng/mL'ye 3-4 saat içinde ulaşır.

Kararlı durumda günde iki kez 25, 100 veya 150 mg tekrarlanan uygulama ile, 110, 302 veya 588 ng/mL plazma konsantrasyonuna 3 gün içinde ulaşılır.

Dağılım

In vitro olarak, uygulanan dozun yaklaşık %67'si plazma proteinlerine bağlanır. Maddenin önemli bir kısmı kırmızı kan hücrelerine bağlanır. Sağlıklı gönüllülerde eritrositlerdeki amantadin konsantrasyonu plazma konsantrasyonundan 2,66 kat daha yüksektir.

Dağılım hacmi 5-10 L/kg'dır, yüksek doku bağlanmasına işaret eder. Artan dozla azalır. Amantadin konsantrasyonları, akciğer, kalp, böbrek, karaciğer ve dalakta kandakinden daha yüksektir. Birkaç saat sonra, etkin madde burun mukusunda birikir.

Amantadin kan beyin bariyerini geçer. Amantadinin beyin dokusundaki yarılanma ömrü 6,5 gündür, kandakinden çok daha uzundur. Total amantadin için beyin omurilik sıvısının serumu

oranı yaklaşık 0,76'dır.

Anne sütüne geçer ve plasentaya geçer.

Biyotransformasyon

Amantadin vücutta çok az metabolize edilir. Sekiz amantadin metaboliti tanımlanmıştır. Majör metabolit olan N-asetillenmiş metabolit, uygulanan dozun %5-15'ini oluşturur. Metabolitin farmakolojik aktivitesi bilinmemektedir. Bireysel asetilatör durumunun amantadin metabolizması üzerindeki etkisi ayrıntılı olarak incelenmemiştir.

Eliminasyon

Eliminasyon yarılanma ömrü sağlıklı, genç yetişkinlerde yaklaşık 15 saattir (10-31 saat aralığında). Toplam plazma klirensi yaklaşık olarak renal klirens (250 mL/dk) karşılık gelir. Amantadinin renal klirensi, kreatinin klirensinden çok daha yüksektir, bu da maddenin tübüler sekresyonunu gösterir.

Tek bir doz amantadin 72 saat içinde aşağıdaki şekilde atılır: 65-85'i değişmeden, %5-15'i asetil metaboliti olarak idrarla ve %1'i feçesle. 4-5 gün sonra, dozun %90'ı idrarda değişmeden bulunur. Eliminasyon hızı idrarın pH değerinden önemli ölçüde etkilenir. Artan pH, amantadin atılımında önemli bir azalmaya yol açabilir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:

Amantadin, 100 ila 200 mg arasındaki dozlarda doza bağlı farmakokinetik gösterir.

Özel hasta grupları

Karaciğer fonksiyon bozuklukları

Karaciğer yetmezliğinin amantadinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Uygulanan amantadin dozunun çoğu idrarla değişmeden atılır. Etkin maddenin küçük bir kısmı karaciğer yoluyla metabolize olur (bakınız "Farmakokinetik", "Biyotransformasyon").

Böbrek yetmezliği

Amantadin esas olarak böbrekler yoluyla atıldığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda amantadin birikimi meydana gelebilir. Bu durum ciddi istenmeyen etkilere yol açabilir. Kreatinin klirensinin 40 mL/dak. x $[1,73 \text{ m}^2]$ altında olması, yarılanma ömründe 3-5 kat artışa ve toplam ve renal klirenste 5 kat azalmaya yol açar. Böbrek yetmezliği durumunda bile, madde esas olarak böbrekler yoluyla atılır.

Yaşlı hastalarda veya böbrek yetmezliği olan hastalarda doz, bireysel kreatinin klirensine göre azaltılmalıdır. Amantadin plazma konsantrasyonları maksimum 300 ng/mL'yi aşmamalıdır.

Hemodiyaliz

Hemodiyaliz ile sadece küçük miktarlarda amantadin elimine edilir. Bu durum maddenin dokulara yüksek oranda bağlanmasıyla ilişkili olabilir. Dört saatlik hemodiyaliz ile dozun %5'inden daha azı elimine edilir. Ortalama yarılanma ömrü diyalizle 24 saate ulaşır.

Yaşlı hastalar

Sağlıklı genç yetişkinlerden elde edilen verilerle karşılaştırıldığında, yarılanma ömrü iki katına çıkmış ve renal klirens azalmıştır. Amantadinin renal klirensi ile kreatinin klirensi arasındaki ilişki yaşlılarda gençlere göre daha düşüktür. Yaşlılarda tübüler sekresyon glomerüler filtrasyondan daha fazla azalır.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda, 14 günlük bir süre boyunca günde 100 mg uygulanması, plazma konsantrasyonlarının toksik aralığa yükselmesine neden olabilir.

Beslenme

Diyetin amantadinin farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi yoktur. Amantadin yemekle birlikte alınırsa, emilimde kısa bir gecikme olabilir.

Etnik köken

Genetik faktörlerin amantadin dispozisyonunu etkileyip etkilemediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, etnik köken ve ırkın amantadinin farmakokinetiği üzerindeki etkilerine ilişkin ayrıntılı bir çalışma bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinojenisite

Amantadinin karsinojenitesi üzerine uzun vadeli çalışmalar mevcut değildir.

Mutajenisite

Berlirlenen *in vitro* ve *in vivo* testlerle yapılan bir mutajenite testinde, amantadin için genotoksik bir potansiyele dair herhangi bir gösterge bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi

Sıçanlarda, farelerde ve tavşanlarda yapılan embriyotoksisite çalışmaları sadece sıçanlarda günde 50 mg/kg dozundan itibaren embriyo-fötal etkiler ve malformasyonlar göstermiştir. Ödem, arka bacakların yanlış pozisyonu ve iskelet anomalileri (eksik kaburgalar, kaudal omurganın aplazisi) görülme sıklığı artmıştır.

Fertilite üzerindeki etkileri yeterince araştırılmamıştır. Bir sıçan üreme çalışmasında, erkek ve dişi sıçanlara 32 mg/kg/gün dozunda uygulanan amantadin fertiliteyi bozmuştur. Fertilite üzerinde 10 mg/kg/gün dozunda herhangi bir etki görülmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmektedir)

Patates nişastası

Stearik asit

Kaplamayı oluşturan maddeler: Titanyum dioksit (E171), jelatin (sığır kemiğinden türetilen)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin üzerinde saklamayınız.

Işıktan ve nemden koruyabilmek için kendi ambalajı içerisinde saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Polivinil klorid (PVC) film ve alüminyum folyo blisterler içinde 10 kapsül. Karton kutuda

5 blister (50 kapsül) kullanma talimatı ile birlikte paketlenmiştir.

6.6 Beşeri tıbbi 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

Olpha İlaç ve Tıbbi Ürünler Sanayi ve Tic. Ltd. Şti.

Sarıyer/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2020/47

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.03.2020

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ