

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PK-MERZ® 100 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

1 film kaplı tablet 100 mg Amantadin sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (İnek sütünden elde edilmiştir)108,4 mg

Gün batımı sarısı (E 110).....0,917 mg

Kroskarmelloz sodyum6,600 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için tablet.

Turuncu renkli, ortasında çentik bulunan, bikonveks yuvarlak film kaplı tablet.

Çentik çizgisi, tableti eşit dozlara bölmek için değil, sadece tabletin daha kolay yutulması amacıyla bölmek içindir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

✓ Parkinson sendromu:

Parkinson semptomlarının tedavisi, örneğin rigor, tremor ve hipo veya akinezi

✓ Nöroleptikler ve benzer etkiye sahip ilaçların neden olduğu erken diskinezi, akatizi, gibi ekstrapiramidal semptomların ilaç kaynaklı parkinsonizm (parkinsonoid) tedavisi

4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye başlamadan önce, tedavi sırasında ve doz değiştirildiğinde (dikkat ventriküler taşikardi) EKG değerlendirmesi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Parkinson sendromu ve ilaca bağlı hareket bozukluklarında, tedavi genellikle kademeli olarak yapılır; ilgili doz terapötik etkiye göre ayarlanmalıdır.

Ayarlama yapmak için, ilk 4-7 gün boyunca günde 1 kez 1 tablet (günde 100 mg amantadin sülfata eşdeğer) uygulanmalı ve daha sonra idame dozuna ulaşılan kadar haftalık olarak aynı dozda arttırılmalıdır.

Etkili dozlar günde 2 kez 1 ila 3 tablettir (günde 200 ila 600 mg amantadin sülfata eşdeğerdir).

Kombine tedavi:

Antiparkinson etkili diğer ilaçlarla kombine kullanılacak ise doz ayarlaması yapılmalıdır.

Hali hazırda bir amantadin infüzyon solüsyonu ile tedavi görüldüyse başlangıç dozu daha yüksek seçilebilir.

Parkinson semptomlarının akinetik kriz şeklindeki akut kötüleşmesinde Amantadin infüzyon tedavisi kullanılır.

Uygulama şekli:

Tabletler tercihen sabah ve öğleden sonra bir miktar sıvı ile alınır. Günün son dozu saat 16:00'dan sonra alınmamalıdır.

Tedavinin süresi klinik tablonun tipine ve şiddetine göre ilgili hekim tarafından düzenlenmelidir. Hasta kendi kararı ile ilacı bırakmamalıdır.

PK-MERZ® tedavisi ani olarak kesilmemelidir. Aksi takdirde Parkinson hastalarında ekstrapiramidal semptomlarda akinetik krize kadar gidebilen ciddi bir kötüleşmeye yol açabilir ve deliryuma kadar varabilecek yoksunluk-semptomları ortaya çıkabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Temel olarak, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda doz seviyesi, azalan renal klirens derecesine göre (glomerüler filtrasyon hızı = GFR ile ölçülen) aşağıdaki şekilde ayarlanmalıdır:

GFR (mL/dak)	Dozaj (amantadin sülfat)	Dozaj aralığı
80-60	100 mg	Her 12 saat
60-50	200 mg ve 100*mg	Alternatif günlerde*
50-30	100 mg	Günde bir kez
30-20	200 mg	Haftada iki kez
20-10	100 mg	Haftada üç kez
< 10 ve hemodiyaliz hastaları	200 mg ve 100 mg	Haftada bir kez veya her iki haftada bir kez

* 1x1 ve 1x2 tablet 100 mg amantadin sülfatın dönüşümlü olarak uygulanmasıyla elde edildi.

Glomerüler filtrasyon oranını (GFR) tahmin etmek için aşağıdaki yaklaşım kullanılabilir:

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

Cl_{Kr} = mL/dak cinsinden kreatinin klirensi

Kreatinin = mg/100 mL cinsinden serum kreatinin

Bu şekilde hesaplanan kreatinin klirensi değeri erkekler için geçerlidir. Kadınlar için bu formülle bulunan değerin %85'i alınır ve GFR'yi belirlemek için inülin klirensi ile eşitlenebilir (yetişkinlerde 120 mL/dak).

Amantadin sadece kısmen diyaliz edilebilir (yaklaşık %5).

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bir veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda, özellikle ajitasyon, konfüzyon ve deliryum sendromlarına sahip olanlarda daha düşük doz ile başlanmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

PK-MERZ® kullanımı aşağıdaki durumların varlığında kontrendikedir:

- ✓ Amantadine, gün batımı sarısına (E110) ve/veya Bölüm 6.1’de bulunan herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.
- ✓ 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 aile anamnezinde konjenital QT sendromu varlığında
- ✓ Ciddi uzamış ventriküler aritmi (Torsades de Pointes dahil) varlığında
- ✓ Kanda düşük potasyum veya magnezyum seviyesi durumunda
- ✓ Budipin veya QT aralığını uzatan diğer ilaçlar ile eş zamanlı tedavi (Bkz. Bölüm 4.5)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

PK-MERZ® aşağıdaki durumların varlığında dikkatle kullanılmalıdır:

- ✓ Prostat hipertrofisi
- ✓ Dar açılı glokom
- ✓ Böbrek yetmezliği (çeşitli derecelerde; renal filtrasyon performansındaki kötüleşme sebebiyle birikme riski) (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4)
- ✓ Ajitasyon veya konfüzyon varlığında
- ✓ Anamnezde eksojen psikoz veya deliryum sendromlarının varlığında
- ✓ Memantin ile beraber kullanımda (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 veya 100 mg amantadin tedavisi sırasında QT_c değeri 60 ms’den daha fazla artış gösteren veya 100 mg amantadin tedavisi altında QT_c zamanı 480 ms’den daha fazla olan veya tanınabilir U dalgası gösteren hastalara tedavi başlanmamalı veya başlandı ise kesilmelidir. Böylece Bölüm 4.3’te yer alan kontrendikasyonlar da göz önünde bulundurularak seyrek görülen ancak önemli bir yan etki olan Torsades de Pointes ventriküler taşikardi önlenabilir.

Elektrolit dengesizliği riski olan hastalarda (örn. Diüretik tedavisi alan, sık kusma ve /veya diyare, acil durumlarda insulin kullanımı, renal hastalıklar veya anorektik durumlar) yeterli laboratuvar parametreleri 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 süresinin tayini tam olarak yapılamayacağı için amantadin tedavisi hakkındaki karar, kişisel değerlendirmeyi yapan doktorun kararı ile olmalıdır.

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

Gün batımı sarısı (E110) alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Bu ilaç her 1 tablet başına 1 mmol sodyum (23 mg) dan daha az sodyum içerir yani aslında “sodyum içermez”.

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 ortaya çıkar.

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda toksisiteye yol açabilir.

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

Bilinen kardiovasküler hastalığı 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 hastalarda sıklıkla düşük kan basıncı, tükürükte artma, terleme, vücut ısısında yükselme, ısı artışı, sıvı tutulumu ve depresyon gibi klinik semptomlar gözlemlenebilir. Bu hastalarda bahsi geçen 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.

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.

Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Dürtü kontrolü bozukluğu

Hastalar dürtü kontrol bozukluğu oluşumu için düzenli olarak izlenmelidir. Hastalar ve bakıcıları 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 bozukluğunun davranış semptomları konusunda bilinçli olmalıdır. Bu tür semptomlar gelişirse doz azaltımı veya azaltılarak kesilmesi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amantadin, EKG’de QT aralığının uzamasına neden olduğu bilinen aşağıdaki ilaçlarla beraber 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 tüm verileri kapsamayabilir. Bu nedenle amantadini başka bir ilaç ile eşzamanlı kullanmaya başlamadan önce, kullanılacak ilaç ve amantadin arasında QT uzaması açısından KÜB’leri, potansiyel etkileşimler için kontrol edilmelidir.

PK-MERZ® diğer antiparkinson ilaçlarla beraber kullanılabilir. Psikotik reaksiyonlar gibi yan etkilerinden kaçınmak için diğer ilaçların veya kombinasyonun dozunun azaltılması gerekebilir.

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

Antikolinerjik ilaçların (triheksifenidil, benzotropin, skopolamin, biperidin, orfenadrin gibi) yan etkileri (konfüzyon veya halüsinasyonlar gibi), amantadin ile beraber verildiğinde 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 artırır. Bu nedenle, PK-MERZ® ile kombine kullanılabilir.

Memantin (anti-demans ilacı):

Memantin, 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 popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan 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 üzerine 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 anormallikleri) 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

Amantadinin üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili bir veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)]

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Çok seyrek: Lökopeni ve trombositopeni gibi hematolojik yan etkiler

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 antiparkinson ilaçları (levodopa, bromokriptin gibi) veya memantin ile kombinasyonunda daha yüksek sıklıkta meydana gelmektedir.

Bilinmiyor: Patolojik kumar oynama, artmış libido, hiperseksüalite, kompulsif harcama veya satın alma, aşırı yemek ve kompulsif yeme gibi dürtü kontrol bozukluğu PK-MERZ® dahil olmak üzere dopaminerjik bir 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, periferik 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 hastalıklar:

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 (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5). Taşikardi ile kardiyak aritmi.

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Ortostatik disregulasyon

Gastrointestinal hastalıklar:

Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Bazen alt bacak veya ayak bileğinde ödem ile birlikte, livedo retikularis (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:

Amantadin yüksek dozu ile ortaya çıkan akut intoksikasyon bulguları arasında bulantı, kusma, hipereksitabilite, tremor, ataksi, bulanık görme, letarji, depresyon, dizatri 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. Amantadin ile intoksikasyon durumunda hastanın kusması sağlanmalı ve gastrik lavaj yapılmalıdır.

Yaşamı tehdit eden intoksikasyon durumunda hastanın yoğun bakımının yapılması gerekir. İlgili terapötik önlemler arasında, sıvı alımının düzenlenmesi, amantadinin hızlı itrahi için idrarın asitleştirilmesi, ihtiyaç halinde 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, Adamantin 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 konsantrasyonunu artırdığı görülmüştür. Terapötik konsantrasyonlarda amantadin NMDA reseptörler aracılığıyla asetilkolin salınımını inhibe eder ve böylece antikolinergik etkileri tetikleyebilir. Bu madde L-dopa ile sinerjistik etkiye sahiptir.

5.2. Farmakokinetik Özellikleri

Emilim:

Oral uygulamadan sonra amantadin hidroklorür, gastrointestinal sistemden hızla ve tamamen emilir.

Tek bir dozun uygulanmasından sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına yaklaşık 2 ila 8 saatte (t_{maks}) ulaşılır. Kolay çözünen amantadin hidroklorür zor çözünen amantadin sülfattan daha yüksek bir maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) sağlar. Amantadin sülfatın maksimum 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. 100 mg amantadin sülfat alımından sonra C_{maks} 0,15 mcg/mL'dir.

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 $17,7 \pm 10$ L/saat olarak gözlemlenmiştir.

Dağılım:

Görünür dağılım hacmi ($4,2 \pm 1,9$ L/kg) yaşa bağlıdır; yaşlılarda 6,0 L/kg'dır. Amantadinin yaklaşık %67'si (in vitro) plazma proteinlerine bağlanır, yaklaşık %33'ü plazmada serbest fraksiyon olarak bulunur. Kan-beyin bariyeri, doyurulabilir bir taşıma sistemi yardımıyla geçilir.

Biyotransformasyon:

Amantadin insanlarda metabolize olmamaktadır.

Eliminasyon:

Eliminasyon yarılanma ömrü 10 ila 30 saat arasındadır ve ortalama 15 saattir ve çoğunlukla hastanın yaşına bağlıdır. Yaşlı erkek hastalarda (62-72 yaş) yarılanma ömrü yaklaşık 30 saattir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda terminal yarılanma ömrü önemli ölçüde artarak 68 ± 10 saate çıkar.

Amantadinin neredeyse tamamı (tek dozun %90'ı) metabolize olmamış formda idrar ile ve 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 karşıt taşikardi veya Torsades de Pointes aritmi).

Kronik toksisite çalışmalarında, ilk olarak 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 bulunmamıştır.

Amantadinle yapılan uzun süreli karsinogenisite 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Laktoz monohidrat (İnek sütünden elde edilmiştir.)

Mikrokristalize selüloz

Patates nişastası

Jelatin (sığır jelatini)

Polivinilpirolidon (Povidon K25)

Kroskarmeloz sodyum

Talk

Koloidal anhidroz silika

Magnezyum stearat

Titanyum-IV-oksit

Gün batımı sarısı (E110)

Butilmetakrilat-(2-dimetil-aminoetil)-metakrilat-metilmetakrilat-kopolimer

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 90 ve 180 tablet bulunan kutularda kullanma talimatı ile birlikte satışa sunulmaktadır.

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

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

121/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ