

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AMANTIX, 200 mg/500 mL, roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna butelka z 500 mL roztworu do infuzji zawiera 200 mg siarczanu amantadyny (*Amantadini sulfas*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Produkt zawiera 4500 mg sodu chlorku w 500 mL roztworu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Roztwór bezbarwny, przezroczysty.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Początkowe oraz intensywne leczenie ciężkich i zagrażających życiu objawów choroby Parkinsona.

Leczenie zaburzeń świadomości i stanu czuwania o różnej etiologii (jako element kompleksowej terapii w warunkach szpitalnych).

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:

Choroba Parkinsona:

Przy nasileniu objawów choroby Parkinsona oraz w przełomie akinetycznym: 200 mg siarczanu amantadyny w 500 mL roztworu 1-3 razy na dobę w dożylnym wlewie kroplowym.

Szybkość wlewu nie powinna przekraczać 55 kropli/min., co jest równoznaczne z czasem przeprowadzenia wlewu, który powinien wynosić ok. 3 godzin.

Zaburzenia świadomości:

W celu poprawy świadomości u pacjentów śpiączce o różnej etiologii początkowo w dawce 200 mg na dobę w powolnym wlewie kroplowym (> 3 godzin) przez 3-5 dni. W zależności od stanu klinicznego leczenie może być kontynuowane (jeśli to możliwe tym produktem leczniczym w postaci doustnej) do

4 tygodni w dawce 200 mg siarczanu amantadyny na dobę.
W razie potrzeby dawkę dobową można zwiększyć do 600 mg.

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 (200 mg/500 mL)	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

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

Podanie dożylnie.

Należy unikać nagłego przerwania podawania produktu 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 majaczeniami.

W przypadku terapii zaburzeń świadomości kontynuacja leczenia tym produktem leczniczym w postaci doustnej nie powinna trwać dłużej niż 4 tygodnie (patrz punkty 4.1 i 4.2).

4.3. Przeciwwskazania

Nie stosować produktu AMANTIX u pacjentów z:

- nadwrażliwością na związki amantadyny lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- ciężką niewyrównaną niewydolnością serca (stopień IV wg NYHA)

- 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.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

- ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 10 mL/min);
- rozrostem gruczołu krokowego;
- jaskrą z wąskim kątem przesączania;
- niewydolnością nerek o różnym stopniu nasilenia (ryzyko kumulacji leku z powodu pogorszenia zdolności 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 2 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 wartości QTc o więcej niż 60 ms podczas stosowania produktu AMANTIX lub czas QTc większy niż 480 ms podczas stosowania produktu 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 podawanie produktu AMANTIX, a pacjent powinien być poddany 24-godzinnej obserwacji w celu stwierdzenia ewentualnego wydłużenia odstępu QT. Jeśli nie stwierdza się wydłużenia odstępu QT, podawanie produktu AMANTIX można wznowić, biorąc pod uwagę przeciwwskazania i interakcje.

W przypadku pacjentów z rozrusznikami serca nie jest możliwe dokładne określenie odstępu QT, dlatego decyzję o stosowaniu produktu 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.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania:

Pacjenci przyjmujący jednocześnie leki neuroleptyczne i produkt AMANTIX są - w przypadku nagłego przerwania podawania produktu 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 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 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 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.

Podczas leczenia amantadyną notowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Należy kontrolować, czy u pacjenta nie pojawiają się myśli i zachowania samobójcze oraz w razie konieczności wdrożyć leczenie. Pacjenta (oraz jego opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia przejawów myśli lub zachowań samobójczych należy niezwłocznie poradzić się lekarza.

U osób starszych, dawka powinna być dobierana ostrożnie, szczególnie w przypadku występowania stanów pobudzenia i splątania lub zespołu majaczeniowego.

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 impulsów, 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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera 1770 mg sodu na każdą 500 mL butelkę, co odpowiada 88,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Maksymalna dobową dawkę tego produktu odpowiada 265,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Produkt leczniczy AMANTIX jest uważany za produkt o wysokiej zawartości sodu. Należy to wziąć pod uwagę w szczególności w przypadku osób stosujących dietę o niskiej zawartości sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

- niektóre leki przeciwartymiczne klasy I A (np. chinidyna, dizopiramid, prokainamid) oraz klasy III (np. amiodaron, sotalol)
- niektóre leki przeciwpsychotyczne (np. tiorydazyna, chloropromazyna, haloperydol, 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, cyzapryd, beprydyl

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 AMANTIX i innymi lekami stosowanymi w chorobie Parkinsona. 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 AMANTIX w skojarzeniu z innymi lekami przeciwparkinsonowskimi (np. lewodopa, bromokryptyna, triheksyfenidyl itd.) lub z memantyną (patrz punkt 4.8).

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

Leki przeciwocholinergiczne:

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

Sympatykomimetyki pośrednio aktywne wobec ośrodkowego układu nerwowego:

Nasilenie działania ośrodkowego amantadyny.

Alkohol:

Zmniejszenie tolerancji alkoholu.

Lewodopa (lek stosowany w chorobie Parkinsona):

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

Memantyna (lek stosowany w otępieniu):

Memantyna może nasilać działanie i działania niepożądane produktu AMANTIX (patrz punkt 4.3).

Inne leki:

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących przenikania amantadyny przez łożysko. Brak wystarczających danych dotyczących stosowania amantadyny u kobiet w ciąży. Istnieją doniesienia o zdrowych urodzeniach, jak również o występowaniu komplikacji w czasie ciąży. Istnieje pięć doniesień o wadach płodów (wady układu sercowo-naczyniowego, anomalie kończyn).

W badaniach na zwierzętach wykazano embriotoksyczny i teratogeny wpływ amantadyny (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi nie jest znane.

Amantadyna podczas ciąży może być stosowana tylko wówczas, gdy jest to absolutnie konieczne. Podczas stosowania amantadyny w pierwszym trymestrze należy wykonywać badania ultrasonograficzne.

Karmienie piersią

Amantadyna przenika do mleka matki. Jeśli jej stosowanie jest absolutnie konieczne podczas karmienia piersią, należy obserwować dziecko w kierunku objawów, które mogą wystąpić w związku ze stosowaniem leku (wysypka skórna, zatrzymanie moczu, wymioty), a karmienie piersią należy przerwać, jeśli jest to konieczne.

Płodność

Kobiety w wieku rozrodczym, u których stosowana jest amantadyna, powinny być poinformowane o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku planowania ciąży lub w przypadku, gdy istnieje podejrzenie ciąży.

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 najczęściej po przekroczeniu dawek), mioklonie, objawy neuropatii obwodowych

Zaburzenia psychiczne:

Często: zaburzenia snu, pobudzenie ruchowe i psychiczne, egzogenne psychozy paranoidalne z towarzyszącymi omamami wzrokowymi (szczególnie u predysponowanych starszych pacjentów). 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 rytmu serca, takie jak: częstoskurcz komorowy, *torsade de pointes*, migotanie komór 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 naczyń:

Często: niedociśnienie ortostatyczne

Zaburzenia oka:

Niezbędnie 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

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

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Bardzo rzadko: leukopenia, trombocytopenia (występują rzadziej podczas dożylnego podawania amantadyny)

Zaburzenia układu immunologicznego:

Bardzo rzadko: reakcje anafilaktyczne po podaniu dożylnym

Zgłoszenia podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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).

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.

Postępowanie w przypadkach przedawkowania:

Nie jest znana żadna specyficzna farmakoterapia ani antidotum. W przypadku zatrucia zagrażającego życiu konieczna jest intensywna terapia. Postępowanie terapeutyczne powinno obejmować: podawanie płynów i zakwaszenie moczu w celu szybszego wydalenia substancji toksycznej, jeśli możliwe sedację, podawanie leków przeciwdrgawkowych i przeciwartmicyjnych (lidokaina iv.).

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 ze względu na wydłużenie odstępu QT oraz czynników, które predysponują do wystąpienia *torsade de pointes*, np. zaburzeń elektrolitowych (szczególnie hipokaliemii i hipomagnezarii) 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 prążkowie.

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 acetylocholino za pośrednictwem receptorów NMDA i przez to wykazuje działanie przeciwocholinergiczne (cholinolityczne). Amantadyna ma działanie synergistyczne w stosunku do lewodopy.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po jednorazowym podaniu 200 mg siarczanu amantadyny we wlewie dożylnym w ciągu 3 godzin osiągnięte jest średnie stężenie w osoczu krwi wynoszące 0,54 µg/mL. Podczas leczenia dawką 200 mg

na dobę osiągnięte jest średnie stężenie w osoczu krwi 0,76 µg/mL pod koniec wlewu w 6. dobie. Średni całkowity klirens wyliczono na 3,6 L/godzinę; okres półtrwania w osoczu krwi wynosił od 7 do 23 godzin, średnio około 10 godzin.

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 niezmetabolizowanej (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.

Chlorowodorek amantadyny 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 klirensiem 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 przeprowadzano 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

Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki o pojemności 500 mL w tekturowym pudełku.
2 butelki po 500 mL, 10 butelek po 500 mL.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania 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 8057

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26.11.1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.01.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO