SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

PK-Merz®, 100 mg, film tablete

INN: amantadin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg amantadin-sulfata.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: laktoza, monohidrat; boja *Yellow orange lacquer* (E110).
Jedna film tableta sadrži 108,4 mg laktoze, monohidrata.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Okrugle, bikonveksne film tablete, narandžaste boje, sa usekom na jednoj strani.
Tableta nije namenjena za deljenje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek PK-Merz, film tablete, je indikovan kod:

- Parkinsonovog sindroma
  Terapija simptoma Parkinsonove bolesti kao što su: rigor, tremor, hipokinezija i akinezija.
- Neželjenih ekstrapiramidalnih dejstava neuroleptika i drugih lekova sa sličnim mehanizmom dejstva, kao što su: rana diskinezija, akatizija i parkinsonizam.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pre početka terapije, a zatim posle 1. i 3. nedelje nakon započinjanja terapije, kao i nakon promene doze, potrebno je snimiti EKG (50 mm/s) (Oprez! Ventrikularna tahikardija, videti odeljak 4.4).

Kod Parkinsonove bolesti i poremećaja pokreta uzrokovanih lekovima, terapija se uvodi postepeno, pri čemu se doza prilagođava prema postignutom terapijskom efektu.

Terapiju treba započeti dozom od 1 film tablete od 100 mg leka PK-Merz jednom dnevno (što odgovara 100 mg amantadin-sulfata dnevno) tokom prvih 4 do 7 dana, a zatim se doza povećava nedeljno sa po 1 tabletom, do postizanja doze održavanja.
Uobičajena efektivna doza je 1 do 3 film tablete od 100 mg leka PK-Merz, dva puta dnevno (što odgovara 200 – 600 mg amantadin-sulfata dnevno).

Stariji pacijenti
Kod starijih pacijenata, posebno onih sa stanjem agitacije i konfuzije ili sindromom delirijuma, lečenje treba započeti manjom dozom*.
*Tabletama leka PK-Merz se ne mogu postići fiksne doze manje od 100 mg, uzimajući u obzir da se tableta ne može podeliti na jednake doze.

Kombinovana terapija
Ukoliko se uzima u kombinovanoj terapiji sa drugim antiparkinsonicima, doziranje se prilagođava individualno.

Kod pacijenata koji su prethodno primali amantadin u obliku rastvora za infuziju, može se odabrati veća početna doza.

Kod akutnog pogoršanja simptoma parkinsonizma, u obliku akinetičke krize, treba primeniti infuzioni rastvor amantadina.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega
Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega doziranje se mora prilagoditi stepenu smanjenja bubrežnog klirensa (merenom kao brzina glomerularne filtracije, GFR), kao što je prikazano u tabeli u nastavku:

GFR (mL/min)	Doza (amantadin-sulfat)	Interval doziranja
80 – 60	100 mg	svakih 12 sati
60 – 50	200 mg i 100 mg*	naizmenično svakog drugog dana*
50 – 30	100 mg	jednom dnevno
30 – 20	200 mg	dvaput nedeljno
20 – 10	100 mg	triput nedeljno
< 10 i pacijenti na hemodijalizi	200 mg i 100 mg	jednom nedeljno ili svake druge nedelje

*postignuto naizmeničnom primenom 1 x 1 i 1 x 2 film tablete od 100 mg amantadin-sulfata

Za procenu GFR može da se primeni sledeća formula:

$$Cl_{Kr} = \frac{(140 - \text{godine starosti}) \times \text{telesna masa}}{72 \times \text{kreatinin}}$$

gde je:
Cl_{Kr} = klirens kreatinina u mL/min
kreatinin = koncentracija kreatinina u serumu u mg/100 mL

Tako izračunat klirens kreatinina odnosi se na muškarce, dok odgovarajuća vrednost kod žena iznosi oko 85% izračunate vrednosti za muškarce. Takva vrednost se može smatrati ekvivalentnom sa klirensom inulina za određivanje GFR (normalna vrednost kod odraslih je 120 mL/min).

Amantadin se slabo dijalizuje (približno 5%).

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost primene leka PK-Merz, film tableta od 100 mg kod dece nije ustanovljena.
Nema dostupnih podataka.

Način primene

Film tablete treba uzeti sa malo tečnosti, najbolje ujutro i posle podne. Poslednju dozu u toku dana ne treba uzimati posle 16 časova.
Trajanje terapije, koje zavisi od karakteristika i težine bolesti, određuje lekar. Pacijent ne sme samovoljno da obustavi primenu leka.
Nagli prekid uzimanja leka PK-Merz, film tablete od 100 mg, se mora izbegavati, jer kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću u tom slučaju može doći do ozbiljnog pogoršanja ekstrapiramidalnih simptoma, koji ponekad uključuju akinetičku krizu i simptome obustave, koji ponekad uključuju i delirijum.

4.3. Kontraindikacije

Lek PK-Merz, film tablete **ne smeju** se koristiti kod pacijenata sa:
- preosetljivošću na amantadin, boju *Yellow orange lacquer* (E110) ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka, navedenih u odeljku 6.1
- teškom dekompenzovanom insuficijencijom srca (NYHA stadijum IV)
- kardiomiopatijama i miokarditisom
- AV blokom 2. i 3. stepena
- postojećom bradikardijom sa manje od 55 otkucaja u minuti
- poznatim produženim QT intervalom (Bazett QTc > 420 ms) ili uočljivim U talasima ili kongenitalnim QT sindromom u porodičnoj anamnezi
- ozbiljnim ventrikularnim aritmijama, uključujući *torsade de pointes* u anamnezi
- Istovremenom terapijom budipinom ili drugim lekovima koji produžuju QT interval (videti odeljak 4.5)
- smanjenim koncentracijama kalijuma ili magnezijuma u krvi

Lek PK-Merz, film tablete se **samo sa posebnim oprezom** mogu koristiti kod pacijenata sa:
- hipertrofijom prostate
- glaukomom zatvorenog ugla
- bubrežnom insuficijencijom (različite težine; postoji rizik od akumulacije leka usled pogoršanja filtracione funkcije bubrega, videti odeljke 4.2 i 4.4)
- stanjima agitacije ili konfuzije
- delirijumskim sindromima ili egzogenim psihozama u anamnezi
- istovremenom primenom memantina (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pre početka terapije, a zatim posle 1. i 3. nedelje od započinjanja terapije, potrebno je snimiti EKG (50 mm/s) i ručno odrediti korigovani QT interval (QTc interval po *Bazett*-u). Takav EKG treba takođe snimiti i pre svakog naknadnog povećanja doze, kao i dve nedelje posle svakog naknadnog povećanja doze. Kasnije, potrebno je najmanje jednom godišnje kontrolisati EKG.
Lečenje treba izbegavati ili se mora prekinuti kod pacijenata kod kojih je početni QTc interval veći od 420 ms, kod povećanja za više od 60 ms tokom terapije sa lekom PK-Merz, film tablete od 100 mg ili ako u toku terapije lekom PK-Merz, film tablete od 100 mg QTc pređe 480 ms, kao i kod pacijenata sa uočljivim U talasima. Ovo, zajedno sa pridržavanjem kontraindikacija navedenih u odeljku 4.3, može sprečiti veoma retku, ali životno ugrožavajuću neželjenu reakciju *torsades de pointes*, ventrikularnu tahikardiju.

Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od narušavanja ravnoteže elektrolita (koje može biti izazvano npr. terapijom diureticima, učestalim povraćanjima i/ili prolivima, primenom insulina u hitnim situacijama, oboljenjima bubrega ili anoreksičnim stanjima) neophodno je adekvatno praćenje laboratorijskih parametara i odgovarajuća nadoknada elektrolita, naročito kalijuma i magnezijuma.

Ukoliko se jave simptomi kao što su palpitacije, vrtoglavica ili sinkopa, treba odmah obustaviti terapiju lekom PK-Merz, film tablete od 100 mg, i u periodu od 24 sata kontrolisati pacijenta radi uočavanja produženja QT intervala. Ukoliko nema produženja QT intervala, a interakcije sa drugim lekovima nisu prisutne i lek nije kontraindikovan iz drugih razloga, primena leka PK-Merz, film tablete od 100 mg, može da se nastavi.

Kod pacijenata sa ugrađenim elektrostimulatorom srca (pejsmejkerom) nije moguće precizno odrediti QT interval. Zato se odluka o primeni leka PK-Merz, film tablete od 100 mg mora doneti individualno, za svakog pacijenta, uz konsultaciju sa njegovim kardiologom.

Dodatna primena amantadina za prevenciju i terapiju infekcije izazvane virusom influence tipa A se ne preporučuje i treba je izbegavati zbog opasnosti od predoziranja.

Posebne mere opreza:
U slučaju nagle obustave terapije lekom PK-Merz, film tablete, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju neuroleptike i lek PK-Merz, film tablete, postoji opasnost od pojave životno ugrožavajućeg neuroleptičkog malignog sindroma.

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može doći do trovanja.

Potreban je poseban oprez pri propisivanju terapije lekom PK-Merz, film-tablete od 100 mg, kod pacijenata sa organskim moždanim sindromom ili povećanim rizikom od epileptičnih napada, jer može doći do pogoršanja pojedinih simptoma oboljenja i pojave konvulzija (videti odeljak 4.2).

Pacijenti sa poznatim kardiovaskularnim oboljenjima moraju biti pod redovnim lekarskim nadzorom tokom terapije lekom PK-Merz, film tablete.

Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću često se javljaju simptomi poput sniženog krvnog pritiska, salivacije, pojačanog znojenja, povišene telesne temperature, akumulacije toplote, retencije tečnosti i depresije. Ove simptome je potrebno sagledavati uzimajući u obzir neželjena dejstva i interakcije leka PK-Merz, film tablete.

Ukoliko se tokom primene leka jave zamagljen vid ili drugi problemi sa vidom, treba se obratiti oftalmologu da bi se isključio edem kornee. U slučaju da se dijagnostifikuje edem kornee, terapiju lekom PK-Merz, film tablete treba obustaviti.

Pacijenti treba da se konsultuju sa svojim lekarom ukoliko uoče probleme pri mokrenju.

Prijavljeni su slučajevi suicidnih misli i ponašanja tokom lečenja amantadinom. Potrebno je pratiti pacijente kako bi se uočili znakovi suicidalnih misli i ponašanja, i po potrebi započeti terapiju. Pacijentima (i njihovim negovateljima) treba savetovati da potraže medicinski savet ukoliko se pojave bilo kakvi znaci suicidnih misli ili ponašanja.

Poremećaji kontrole nagona
Pacijente treba redovno pratiti jer može doći do razvoja poremećaja kontrole nagona. Pacijenti i njihovi negovatelji treba da budu informisani da se kod pacijenata koji su na terapiji lekovima sa dopaminergičkim dejstvom, uključujući i lek PK-Merz, film tablete mogu javiti simptomi vezani za ponašanje kod poremećaja kontrole nagona, koji uključuju patološko kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, unošenje prekomerne količine hrane i kompulzivni način ishrane. Ukoliko se takvi simptomi jave kod pacijenta, treba razmotriti smanjenje doze ili postepenu obustavu primene leka.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek PK-Merz, film tablete sadrži boju *Yellow orange lacquer* (E 110), koja može izazvati alergijske reakcije.

Lek PK-Merz, film tablete sadrži laktozu, monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu, nedostatkom laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Kontraindikovana je istovremena primena amantadina sa drugim lekovima za koje je poznato da mogu da produže QT interval kao što su:

- pojedini antiaritmici klase IA (npr. hinidin, dizopiramid, prokainamid) i klase III (npr. amjodaron, sotalol)
- pojedini antipsihotici (npr. tioridazin, hlorpromazin, haloperidol, pimozid)
- pojedini triciklični i tetraciklični antidepresivi (npr. amitriptilin)
- pojedini antihistaminici (npr. astemizol, terfenadin)
- pojedini makrolidni antibiotici (npr. ertitromicin, klaritromicin)
- pojedini inhibitori giraze (npr. sparfloksacin)
- antimikotici (derivati azola), kao i drugi lekovi, kao što su budipin, halofantrin, kotrimoksazol, pentamidin, cisaprid ili bepridil.

Ovaj spisak nije sveobuhvatan. Pre započinjanja primene amantadina istovremeno sa drugim lekom, neophodno je proveriti u Sažetku karakteristika leka da li postoji mogućnost interakcija istovremeno primenjenog leka i amantadina zbog produženja QT intervala.
Primena leka PK-Merz, film tableta u kombinaciji sa drugim antiparkinsonicima je moguća. U cilju izbegavanja neželjenih dejstava (npr. psihotičkih reakcija) može biti neophodno smanjenje doze drugih lekova ili svih lekova u kombinaciji.

Nisu sprovedena posebna ispitivanja interakcija nakon primene leka PK-Merz, film tablete sa drugim antiparkinsonicima (npr. levodopom, bromokriptinom, triheksifenidilom, itd.) ili memantinom (videti odeljak 4.8).

Istovremena primena leka PK-Merz, film tablete sa drugim lekovima ili aktivnim supstancama iz navedene liste u nastavku može dovesti do sledećih interakcija:

Antiholinergici:
Istovremena primena sa antiholinergicima (npr. triheksifenidil, benzatropin, skopolamin, biperiden, orfenadrin, itd.) može dovesti do pojačanja neželjenog dejstva antiholinergika (stanje konfuzije i halucinacije).

Simpatomimetici koji indirektno aktiviraju CNS:
Pojačavanje centralnih dejstava amantadina.

Alkohol:
Smanjena tolerancija na alkohol.

Levodopa (antiparkinsonik):
Uzajamno pojačanje terapijskog dejstva. Stoga se levodopa može koristiti u kombinaciji sa lekom PK-Merz, film tablete.

Memantin (lek za terapiju demencije):
Memantin može pojačati terapijsko dejstvo, ali i neželjena dejstva leka PK-Merz, film tablete (videti odeljak 4.4).

Ostali lekovi:
Istovremena primena kombinacije diuretika triamteren/hidrohlortiazid može smanjiti plazma klirens amantadina, što može dovesti do toksične koncentracije leka u plazmi. Stoga istovremenu primenu ovih lekova treba izbegavati.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća
Nema dostupnih podataka o prolasku leka PK-Merz kroz placentu. Nema odgovarajućih podataka o primeni amantadina kod trudnica. Bilo je prijavljenih slučajeva zdravo rođene dece, ali i slučajeva sa komplikacijama u toku trudnoće, kao i pet slučajeva sa urođenim malformacijama (kardiovaskularni defekti, anomalije ekstremiteta). U ispitivanjima na životinjama dokazana je embriotoksičnost i teratogenost (videti odeljak 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.
Amantadin se prema tome može primenjivati tokom trudnoće samo ako je to apsolutno neophodno. Ako se terapija sprovodi tokom prvog trimestra trudnoće, neophodno je vršiti pregled ultrazvukom.

Dojenje:
Amantadin se izlučuje u majčino mleko. Ako se primena leka u periodu dojenja smatra apsolutno neophodnom, odojče treba da bude pod nadzorom lekara zbog moguće pojave simptoma usled primene leka (osip, retencija urina, povraćanje) i ukoliko je potrebno, dojenje treba prekinuti.

Plodnost:
Ukoliko se lek propisuje pacijentkinji u reproduktivnom periodu, treba je posavetovati da se odmah javi lekaru u slučaju da planira trudnoću ili sumnja da je trudna.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Uticaj amantadina na pažnju i akomodaciju, naročito udružen sa efektima drugih lekova koji se primenjuju u terapiji Parkinsonove bolesti, se ne može isključiti. Stoga, na početku terapije, može doći do dodatnog smanjenja sposobnosti upravljanja vozilima ili rukovanja mašinama - većeg nego što je smanjenje sposobnosti upravljanja vozilima i rukovanja mašinama usled same bolesti.
Ova smanjena sposobnost se još više smanjuje konzumiranjem alkohola.

4.8. Neželjena dejstva

Procena učestalosti neželjenih dejstava je izražena na sledeći način:
Veoma česta (≥ 1/10)
Česta (≥ 1/100, < 1/10)
Povremena (≥ 1/1000, < 1/100)
Retka (≥ 1/10000, < 1/1000)
Veoma retka (< 1/10000)
Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

<u>Poremećaji nervnog sistema</u>
Česta: vrtoglavica
Veoma retka: epileptički napadi, uglavnom nakon primene veće doze od preporučene; mioklonus, simptomi periferne neuropatije.

<u>Psihijatrijski poremećaji</u>
Česta: poremećaj spavanja, motorna i psihička agitacija. Naročito kod predisponiranih, starijih pacijenata, mogu se javiti paranoidne egzogene psihoze, praćene vizuelnim halucinacijama. Ove neželjene reakcije se češće javljaju tokom kombinovane terapije amantadinom sa drugim antiparkinsonicima (npr. levodopom, bromokriptinom) ili memantinom.
Nepoznata učestalost: poremećaji kontrole nagona npr. patološko kockanje, pojačan libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, unošenje prekomerne količine hrane i kompulzivni način ishrane se mogu javiti kod pacijenata koji su na terapiji lekovima sa dopaminergičkim dejstvom, uključujući i lek PK-Merz, film tablete (videti odeljak 4.4).

<u>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</u>
Česta: retencija urina kod pacijenata sa hipertrofijom prostate.

<u>Poremećaji kože i potkožnog tkiva:</u>

Česta: *livedo reticularis* (*cutis marmorata*), ponekad udružen sa edemima u predelu potkolenica i članaka.

Gastrointestinalni poremećaji:
Česta: mučnina, suva usta.

Kardiološki poremećaji:
Veoma retka: srčane aritmije kao što su ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, *torsade de pointes* i produženje QT intervala. Većina ovih slučajeva se pojavljuje posle predoziranja ili su povezani sa primenom drugih lekova ili prisustvom faktora rizika za srčane aritmije (videti odeljke 4.3 i 4.5). Srčane aritmije sa tahikardijom.

Vaskularni poremećaji:
Česta: ortostatska disregulacija.

Poremećaji oka*:
Povremena: zamagljen vid
Retka: Lezija kornee npr. subepitelni tačkasti neprozirni infiltrati koji mogu biti povezani sa površinskim tačkastim keratitisom, edemom epitela kornee i vidno smanjenom oštrinom vida.
Veoma retka: privremen gubitak vida*, povećana fotosenzitivnost.
*Pacijente treba da pregleda oftalmolog čim se pojave simptomi poput gubitka oštrine vida ili zamagljenog vida, da bi se isključio edem kornee kao mogući uzrok (videti odeljak 4.4).

Poremećaji krvi i limfnog sistema:
Veoma retka: hematološki poremećaji kao što su leukopenija i trombocitopenija.

Boja Yellow orange lacquer (E 110) može izazvati alergijske reakcije.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Mere prve pomoći, simptomi i antidoti

Mogućnost višestrukog trovanja se uvek mora uzeti u obzir, kao na primer uzimanje više od jednog leka kod suicidalnih namera.

a) Simptomi predoziranja
Akutna intoksikacija se manifestuje mučninom, povraćanjem, razdražljivošću, tremorom, ataksijom, zamagljenim vidom, letargijom, depresijom, dizartrijom i konvulzijama; prijavljen je jedan slučaj maligne srčane aritmije.
U slučaju istovremene primene amantadina i drugih antiparkinsonika zabeležene su akutne toksične psihoze u obliku stanja konfuzije, sa vizuelnim halucinacijama, ponekad uključujući komu i mioklonus.

b) Terapija predoziranja
Specifična terapija lekovima ili antidot nisu poznati. U slučaju predoziranja film tabletama treba indukovati povraćanje i/ili uraditi lavažu želuca.
U slučaju životno ugrožavajućeg trovanja dodatno je potrebna intenzivna nega. Terapijske mere koje treba primeniti podrazumevaju nadoknadu tečnosti, acidifikaciju urina radi bržeg izlučivanja leka, po potrebi sedaciju, antikonvulzivne mere i antiaritmike (lidokain i.v.).

Za terapiju neurotoksičnih simptoma (opisanih ranije) može da se primeni fizostigmin intravenski (kod odraslih u dozi od 1 - 2 mg na svaka 2 sata, kod dece u dozi od 2 x 0,5 mg u intervalima od 5 – 10 minuta, do maksimalne doze od 2 mg).

S obzirom na to da se amantadin slabo dijalizuje (oko 5%), primena hemodijalize nije svrsishodna.

Savetuje se praćenje pacijenta, zbog mogućeg produženja QT intervala i pojave faktora koji olakšavaju nastup ventrikularne aritmije tipa *torsade de pointes*, poput elektrolitnog disbalansa (naročito hipokalemije i hipomagnezemije) ili bradikardije.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiparkinsonici; derivati adamantana

ATC šifra: N04BB01

Amantadin ima različita farmakološka dejstva. Ima indirektno agonističko dejstvo na strijatalne dopaminske receptore. Ispitivanja na životinjama su pokazala da amantadin povećava ekstracelularnu koncentraciju dopamina, kako povećanim oslobađanjem dopamina, tako i blokadom ponovnog preuzimanja u presinaptičke neurone. Pri terapijskim koncentracijama amantadin inhibira oslobađanje acetilholina posredovano NMDA receptorima i na taj način može izazvati antiholinergički efekat. Amantadin deluje sinergistički sa L-dopom.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija:
Nakon oralne primene, amantadin-hidrohlorid se brzo i kompletno resorbuje iz gastrointestinalnog trakta.

Koncentracija u plazmi, eliminacija:
Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za 2 do 8 sati (t_{max}) nakon primene pojedinačne doze.

Lako rastvoran amantadin-hidrohlorid daje veće maksimalne koncentracije amantadina u plazmi nego slabije rastvoran amantadin-sulfat, koji maksimalnu koncentraciju u plazmi (C_{max}) postiže kasnije nego hidrohlorid. Nakon pojedinačne oralne doze od 250 mg amantadin–hidrohlorida postiže se C_{max} od 0,5 mikrograma/mL. Pri dozi od 200 mg na dan, stanje ravnoteže se dostiže nakon 4 do 7 dana, sa koncentracijom u plazmi 400 – 900 nanograma/mL. Nakon primene 100 mg amantadin–sulfata, C_{max} je 0,15 mikrograma/mL.

Ukupna količina resorbovane aktivne supstance izražena preko vrednosti AUC (engl. *area under the curve*, AUC) je ista za obe soli amantadina. Plazma klirens je identičan bubrežnom klirensu i kod starijih zdravih ispitanika iznosi 17,7 ± 10 L/sat. Prividni volumen distribucije (4,2 ± 1,9 L/kg) zavisi od životne dobi; kod starijih pacijenata iznosi 6,0 L/kg.

Poluvreme eliminacije iznosi između 10 i 30 sati, sa srednjom vrednošću od oko 15 sati, a u velikoj meri zavisi od starosti pacijenta. Stariji pacijenti muškog pola (starosti 62 – 72 godine) pokazuju poluvreme eliminacije od 30 sati. Kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, terminalno poluvreme eliminacije u plazmi može biti znatno produženo, do 68 ± 10 sati).

In vitro, oko 67% amantadina je vezano za proteine plazme, i dok se oko 33% nalazi u nevezanom obliku u plazmi. Amantadin prolazi krvno-moždanu barijeru mehanizmom saturabilnog transporta.
Amantadin se izlučuje urinom gotovo potpuno u nepromenjenom obliku (90 % od pojedinačne doze), mali deo se izlučuje preko fecesa.
Amantadin-hidrohlorid u maloj meri podleže dijalizi, svega oko 5% jednom dijalizom.

Metabolizam:
Amantadin se ne metaboliše kod ljudi.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Amantadin utiče na srčanu elektrofiziologiju, uključujući produženje trajanja akcionog potencijala tako što inhibira influks jona kalijuma koji izazivaju repolarizaciju ćelijske membrane. Kod ljudi, u retkim slučajevima, ovi efekti mogu dovesti do određenih tipova srčane aritmije (apikalna naizmenična tahikardija ili aritmija *torsade de pointes*).
Ispitivanje hronične toksičnosti su prvenstveno otkrila stimulativno dejstvo na CNS. Kod pasa i majmuna primećene su ekstrasistole u izolovanim slučajevima, a kod pasa i blaga masna infiltracija u miokardu.

Ispitivanje mutagenosti sprovedeno utvrđenim *in vitro* i *in vivo* testovima nije pokazalo genotoksični potencijal amantadina.

Dugoročna ispitivanja karcinogenosti amantadina nisu sprovedena.

Studije embriotoksičnosti na pacovima, miševima i kunićima pokazale su samo kod pacova embrioletalno dejstvo i malformacije pri velikim dozama. Edem, malpozicija zadnjih nogu i deformacije skeleta zabeleženi su sa povećanom učestalošću. Uticaj na plodnost je nedovoljno istražen; postoje dokazi o oštećenju plodnosti kod pacova.

Ispitivanja u prenatalnom/postanatalnom periodu nisu sprovedena.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Laktoza, monohidrat
Celuloza, mikrokristalna
Skrob, krompirov
Želatin
Povidon
Kroskarmeloza-natrijum
Talk
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
Magnezijum-stearat.

Film obloga tablete:
Talk
Butilmetakrilat kopolimer, bazni (Eudragit E 100)
Titan-dioksid (E 171)
Magnezijum-stearat
Yellow orange lacquer (E 110).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 25 °C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je PP/Al blister. Jedan blister sadrži 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

SALVEO DOO BEOGRAD
Milutina Milankovića 3V, sprat 7
Beograd-Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 001136595 2025

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 07.06.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 09.01.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2026.