SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

PK-Merz®, 200 mg/500 mL, rastvor za infuziju

INN: amantadin

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna boca sa 500 mL rastvora za infuziju sadrži 200 mg amantadin-sulfata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: natrijum-hlorid.
Jedna boca sa 500 mL rastvora za infuziju sadrži 77 mmol natrijuma (1770 mg natrijuma), videti odeljak 4.4.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za infuziju.
Bistar rastvor, bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek PK-Merz, rastvor za infuziju, je indikovan:
- za intenzivnu i inicijalnu terapiju akinetičke krize kod akutnih pogoršanja simptoma parkinsonizma.
- kod smanjene budnosti kod postkomatoznih stanja različite geneze, u okviru ukupnog terapijskog pristupa u uslovima stacionarnog lečenja.

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).

Parkinsonov sindrom
Kod akutnog pogoršanja simptoma parkinsonizma, u vidu akinetičke krize, treba intravenski primeniti dozu od 200 mg amantadin-sulfata u 500 mL infuzionog rastvora, 1-3 puta dnevno.
Brzina infuzije ne treba da bude veća od 55 kapi/min, što odgovara trajanju infuzije od oko 3 sata.

Stanja smanjene budnosti
Za povećanje budnosti u postkomatoznim stanjima različite geneze može se pokušati sa dnevnom dozom od 200 mg amantadin-sulfata datom u vidu spore infuzije (> 3 sata) tokom inicijalnog perioda od 3-5 dana. U zavisnosti od kliničke slike, terapija se može nastaviti sa, ukoliko je moguće, primenom oralnih oblika, dozom od 200 mg amantadin-sulfata dnevno u periodu do 4 nedelje.

Doziranje kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega:
Kod pacijenata sa oštećenjem bubrežne funkcije 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 200 mg/500 mL)	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

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:
Nema dostupnih podataka (videti odeljak 4.4).

Način i trajanje primene

Intravenska upotreba.

Nagli prekid primene leka PK-Merz, rastvor za infuziju, 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 mogu se javiti simptomi obustave koji ponekad uključuju i delirijum.

Trajanje primene kod nastavka terapije oralnim oblicima kod pacijenata sa smanjenom budnošću (videti odeljke 4.1 i 4.2) ne treba da bude duže od 4 nedelje.

4.3. Kontraindikacije

Lek PK-Merz, rastvor za infuziju, se **ne sme** primenjivati kod pacijenata sa:
- preosetljivošću na amantadin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci 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, rastvor za infuziju, se **ne sme** primenjivati kod pacijenata sa:
- teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <10 mL/min)

Lek PK-Merz, rastvor za infuziju, se **samo sa posebnim oprezom** može primenjivati 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 ekscitacije 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 takođe treba 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 lekom PK-Merz, rastvor za infuziju, ili ako u toku terapije lekom PK-Merz, rastvor za infuziju, 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, rastvor za infuziju, 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, rastvora za infuziju, 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, rastvor za infuziju, mora doneti individualno, za svakog pacijenta, uz konsultacije 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 primene leka PK-Merz, rastvora za infuziju, kod pacijenata koji istovremeno uzimaju neuroleptike i lek PK-Merz, 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, rastvor za infuziju, 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, rastvora za infuziju.

Kod pacijenata sa Parkinsonovom bolešću često se javljaju klinički 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, rastvora za infuziju.

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, primenu leka PK-Merz, rastvor za infuziju treba obustaviti.

Pacijenti treba da se konsultuju sa svojim lekarom ukoliko imaju problema 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, rastvor za infuziju 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.

Pedijatrijska populacija
Bezbednost i efikasnost primene leka PK-Merz, rastvor za infuziju kod dece nije ustanovljena.
Nema dostupnih podataka.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek PK-Merz, rastvor za infuziju sadrži 77 mmol (1770 mg) natrijuma u jednoj boci sa 500 mL rastvora za infuziju. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

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 tog leka da li postoji mogućnost interakcija istovremeno primenjenog leka i amantadina zbog produženja QT intervala.
Primena leka PK-Merz, rastvora za infuziju 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, rastvor za infuziju sa drugim antiparkinsonicima (npr. levodopom, bromokriptinom, triheksifenidilom, itd) ili memantinom (videti odeljak 4.8).
Istovremena primena leka PK-Merz, rastvora za infuziju 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 neželjenih dejstava 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, rastvor za infuziju.

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

Ostali lekovi:
Istovremena primena kombinacije diuretika triamterena i hidrihlortiazida 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, rastvora za infuziju, 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 malformacija (kardiovaskularni defekti, anomalije ekstremiteta). Ispitivanja na životinjama pokazala su 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 tromesečja, neophodan je pregled ultrazvukom.
Ukoliko se lek propisuje pacijentkinji u reproduktivnom periodu, treba je posavetovati da se odmah obrati lekaru u slučaju da planira trudnoću ili sumnja da je trudna.

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:
Nema dostupnih podataka.

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 i 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)

Poremećaji nervnog sistema
Česta: vrtoglavica;
Veoma retka: epileptični napadi, uglavnom nakon primene veće doze od preporučene, mioklonus, simptomi periferne neuropatije.

Psihijatrijski poremećaji
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 amantadina 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, koji se mogu javiti kod pacijenata koji su na terapiji lekovima sa dopaminergičkim dejstvom, uključujući i lek PK-Merz, rastvor za infuziju (videti odeljak 4.4).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema
Česta: retencija urina kod pacijenata sa hipertrofijom prostate.

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

Gastrointestinalni poremećaji:
Česti: mučnina, suva usta.

Kardiološki poremećaji:
Veoma retka: srčane aritmije kao što su ventrikularna tahikardija, ventrikularna fibrilacija, *torsade de pointes* i produženje QT intervala. U najvećem broju slučajeva ovi poremećaji su povezani sa predoziranjem, primenom drugih lekova ili prisustvom faktora rizika za nastanak srčanih

aritmija (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).

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

Navedena neželjena dejstva su ređe prijavljivana kod primene infuzione terapije.

Poremećaji imunskog sistema:
Veoma retka: anafilaktičke reakcije nakon infuzione terapije.

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 mora uvek 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 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 pacijenata, 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

Koncentracija u plazmi, eliminacija:
Maksimalne koncentracije u plazmi se postižu za oko 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/h.
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 (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.

Primena infuzije:
Nakon primene doze od 200 mg amantadin-sulfata putem infuzije u toku 3 sata, postignuta je srednja koncentracija u plazmi od 0,54 mikrograma/mL. Nakon primene doza od 200 mg/ dan, na kraju infuzije 6-og dana postignuta je srednja koncentracija u plazmi od 0,76 mikrograma/mL. Izračunato je da je srednja vrednost ukupnog klirensa 3,6 L/h; poluvreme eliminacije je bilo u opsegu od 7 do 23 sata sa srednjom vrednošću od približno 10 sati.

In vitro, oko 67% amantadina je vezano za proteine plazme, 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 ima uticaja 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*).

Ispitivanja 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/postnatalnom periodu nisu sprovedena.

Lokalna podnošljivost:
Lokalna podnošljivost leka PK-Merz. rastvora za infuziju kod ljudi je dobra.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

5 godina.

Nakon prvog otvaranja boce lek je fizičko-hemijski stabilan 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C i na temperaturi do 25 °C.
Sa mikrobiološke tačke gledišta lek treba iskoristiti odmah. Ako se ne iskoristi odmah, uslovi čuvanja nakon prvog otvaranja su odgovornost korisnika.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je plastična boca od polietilena niske gustine (LDPE) zatvorena dvostrukom kapicom od polietilena visoke gustine (HDPE). Jedna boca sadrži 500 mL rastvora za infuziju.
Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija koja sadrži 10 plastičnih boca od po 500 mL 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: 001136897 2025

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

Datum prve dozvole: 07.06.2004.
Datum poslednje obnove dozvole: 29.12.2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2025.