

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PK-MERZ® 100 mg Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etken madde:

1 tablet 100 mg Amantadin sülfat içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat108,4 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral kullanım için tablet.

Turuncu renkli, ortasında çentik bulunan, bikonveks yuvarlak tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik Endikasyonları

- ✓ Parkinson tedavisi ile ilaçlara bağlı oluşmuş ekstrapramidal reaksiyonların (rijidite, tremor, diskinezi, hipo veya akinezi) tedavisi,
- ✓ Sterotaksik ameliyatlardan sonra ortaya çıkan semptomların (tremor gibi motor fonksiyon bozukluklarının) tedavisi.

4.2 Pozoloji ve Uygulama Şekli

Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Parkinson hastalığı: İlk kez PK-MERZ® monoterapisine başlanacaksa, günde 2 tablet ile tedaviye başlanmalıdır. Tam etkinlik 48 saat içinde görülmeye başlanır.

Aynı zamanda başka bir tıbbi hastalığı olan veya diğer antiparkinson ilaçlarını yüksek dozda alan hastalarda tedaviye günde 1 tablet (100 mg/gün) ile başlanmalıdır. Bir veya birkaç haftalık tedavi sonrası, doz, standart seviye olan günde 2 kez alınacak 1'er tablet seviyesine (200 mg/gün) artırılabilir.

Günlük 2 tablet (200 mg) dozuna cevap vermeyen hastalarda doz, gün içinde bölünmüş halde alınan 4 tablete (400 mg) çıkarılabilir. Doz günde 6 tableti (600 mg) geçmemelidir.

Başlangıçta amantadin tedavisinden fayda gören hastalarda tedavinin etkisi zamanla azalmaz. İlacın bırakılması ile semptomların ortaya çıkması durumunda, tedavinin yeniden başlaması ile daha önce elde edilen iyilik hali yeniden geri döner.

Antiparkinson etkili diğer ilaçlarla kombine kullanılacak ise doz ayarlaması yapılmalıdır.

Antikolinerjik tedavilere cevap vermeyen hastalar amantadine cevap verebilir.

Antikolinerjik ilaçlar veya amantadin etkilerini artırmak amacıyla birlikte de kullanılabilir. Amantadin ve levodopa tedavisi beraber uygulandığında hasta tedaviye hızla cevap verir. Levodopa tedavisinde doz artırımı yapılırken amantadinin de günde

100 mg veya gün aşırı 100 mg'lık uygulanması yeterli olur. Optimal levodopa tedavisine ulaşıldıktan sonra ihtiyaca göre düzenlenecek amantadin tedavisi ile tek başına levodopa tedavisinde görülemeyecek faydalar da eklenerek istenen maksimum etkinlik sağlanabilir.

İlaçlarla oluşan ekstrapiramidal reaksiyonların tedavisi: Standart doz günde 2 kez uygulanan 100 mg'dır. Sıklıkla hastalar bu dozun artırılmasına ihtiyaç duyabilirler. O zaman optimal doz günlük 300 mg'dır.

Genel olarak eğer, daha önceden PK-MERZ® İnfüzyon ile yapılmış bir tedavi varsa, tablet ile başlangıç dozu daha yüksek olabilir.

PK-MERZ® tedavisi ani olarak kesilmemelidir. Aksi takdirde hastalık bulguları ağır olarak ortaya çıkabilir.

Uygulama şekli:

PK-MERZ® ağız yoluyla alınır. Bir tablet bir miktar su ile yutulur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Konjestif kalp hastalığı, periferik ödem, ortostatik hipertansiyonu olan hastalarda doz azaltılmalıdır.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Amantadinin ana eliminasyon yolu böbrekler olduğu için renal fonksiyon bozukluklarında, amantadinin plazmada birikimi söz konusu olur. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda ve 65 yaşın üzerindeki hastalarda doz azaltılmalıdır. Hemodiyaliz kandan amantadinin yeteri kadar uzaklaştırılmasını sağlayamaz.

Renal bozukluğu olan hastalar: Bu hastalarda amantadin sülfat kullanılacaksa, glomerül filtrasyon hızının en iyi göstergesi olan kreatin klirens ölçümleri dikkate alınarak tedavi planlanmalıdır. Bu amaçla aşağıdaki formülün (yalnız erkekler için) kullanımı önerilir:

$$\text{Kreatin Klirensi (ml/dk)} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{hastanın ağırlığı}}{72 \times \text{serum kreatinin (mg/100ml)}}$$

Bayan hastalar için bu formülle bulunan değerin %85'i alınır. Bulunan kreatin klirensi değerine göre aşağıdaki tablo esas alınarak uygulama dozu ve sıklığı belirlenir:

Kreatin klirens (ml/dk)	Amantadin dozu (200mg/500ml)	Doz intervali
80-60	100 mg	Her 12 saatte bir
60-50	200 mg veya 100 mg	Gün aşırı
50-30	100 mg	Günde bir kez
30-20	200 mg	Haftada iki kez
20-10	100 mg	Haftada 3 kez
<10 ve hemodiyaliz hastaları	200 mg veya 100 mg	Haftada bir veya iki haftada bir

Hemodiyaliz kandan amantadinin yeteri kadar uzaklaştırılmasını sağlayamaz.

Kalp yetmezliği:

Aynı şekilde konjestif kalp hastalığı, periferik ödem, ortostatik hipertansiyonu olan hastalarda da doz azaltılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Amantadinin çocuklarda kullanımı konusunda yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Parkinson tedavisinde: Yaşlı hastalarda, özellikle ajitasyonlu ve konfüzyonlu hastalarda, predeliryum veya deliryum durumlarında, stabil doz kullanılmalıdır.

PK-MERZ® hastanın durumunun kötüleşmemesi için aniden bırakılmamalı, doz azaltılması haftalık aralarla tedrici olarak yapılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

PK-MERZ® kullanımı aşağıdaki durumların varlığında kontrendikedir:

- ✓ PK-MERZ®'e veya ilacın formülasyonunda bulunan herhangi bir içeriğe karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.
- ✓ Şiddetli kompanse olmayan kalp yetmezliği
- ✓ Kardiyomiyopati ve miyokardit varlığında
- ✓ II. veya III. Derece AV Blok varlığında
- ✓ Dakikada 55 atımdan daha düşük bir kalp atımının (bradikardi) varlığında
- ✓ Uzun QT intervalinin varlığında, konjenital QT sendromu varlığında
- ✓ Ciddi uzun QT intervali aritmi varlığında (torsade de pointes)
- ✓ Potasyum ve magnezyum kan seviyelerinin düşük olması durumunda
- ✓ Budipin veya QT intervalini uzatabilecek başka bir ilaç kullanımı mevcutsa

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)
- ✓ Ajitasyon veya konfüzyon varlığında
- ✓ Anamnezde eksojen psikoz veya delirium sendromlarının varlığında
- ✓ Memantin ile beraber kullanımda

Parkinson hastalarının amantadin tedavisini aniden kesmemeleri önerilir. Bu durumda küçük bir hasta grubunda Parkinson krizinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Atropin benzeri etki ortaya çıkarsa amantadin dozu veya kullanılan antikolinergiklerin dozu azaltılmalıdır.

Sporadik vakalarda, amantadinin aniden kesilmesi ile nöroleptik malign sendrom ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle amantadin dozu aniden kesileceği zaman ve özellikle nöroleptikler de kullanılıyorsa, hastanın yakın takibi gerekir.

Tedavi öncesi ile tedavinin 1. ve 3. haftalarında EKG çekilmelidir. Doz azaltılmasından önce ve 2 hafta sonra da EKG çekilmelidir. Daha sonraları en azından yılda bir kez EKG kontrolleri yapılmalıdır. Taban QT değerleri 420 ms'nin üzerinde olan ve amantadin tedavisi sırasında QT intervali 60 ms'den daha fazla artış gösteren veya amantadin tedavisi altında QT intervali 480 ms'den daha fazla olan ve negatif U dalgasının ortaya çıktığı hastalara tedavi başlanmamalı veya başlandı ise tedavi sonlandırılmalıdır.

Palpitasyon, baş dönmesi veya senkop durumunda amantadin tedavisi kesilmeli ve hasta EKG'de QT intervalinin uzaması açısından 24 saat kontrol edilmelidir. QT mesafesinde uzama yoksa tedavi devam edebilir.

Kalp pili (kardiyak pacemaker) taşıyan hastalarda EKG’de QT intervalinin tayini tam olarak yapılamayacağı için amantadin tedavisi, kişisel değerlendirmenin yapıldığı doktor kararı ile kullanılır.

Diüretik kullanımı veya sık kusma veya diyare nedeniyle elektrolit denge bozukluğu olan hastalarda laboratuvar parametrelerinin yeterli moniterizasyonu ve uygun elektrolit replasmanı (özellikle potasyum ve magnezyum replasmanı) yapılmalıdır.

Ajitasyon, konfüzyon veya deliryum durumlarında ilacın dozu çok dikkatle belirlenmelidir.

Aynı şekilde konjestif kalp hastalığı, periferik ödem, ortostatik hipotansiyonu olan hastalarda da doz azaltılmalıdır.

PK-MERZ®’in laktoz monohidrat içermesinden dolayı nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Amantadin, EKG’de QT mesafesinin uzamasına neden olduğu bilinen aşağıdaki ilaçlarla beraber kullanılmamalıdır:

- ✓ Bazı Sınıf I antiaritmikler (kinidin, disopiramid, prokainamid) ve Sınıf III antiaritmikler (amidaron, sotalol)
- ✓ Bazı antipsikotikler (tioridazin, klorpromazin, haloperidol, pimozid)
- ✓ Bazı trisiklik ve tetrasiklik antidepresanlar (amitriptilin)
- ✓ Bazı antihistaminikler (astemizol, terfenadin)
- ✓ Bazı makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin)
- ✓ Bazı giraz inhibitörleri (sparfloxacin)
- ✓ Azol grubu antimikotikler ve diğer ilaçlar (budipin, halofantrin, co-trimoksazol, pentamidin, sisaprid ve bepridil)

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

PK-MERZ® aşağıdaki ilaçlarla beraber kullanıldığında aşağıda belirtilen reaksiyonlar beklenebilir:

Merkezi sinir sistemi üzerinde etkili sempatomimetikler: Dolaylı olarak, amantadinin etkisini artırabilir. Merkezi sinir sistemine uyarıcı olduğu bilinen ilaçlarla beraber kullanılırken özel dikkat gerekir.

Antikolinerjikler: Antikolinerjik ilaçların (triheksifenidil, benzotropin, skopolamin, biperidin, orfenadrin gibi) yan etkileri (konfüzyon veya halüsinasyonlar gibi), amantadin ile beraber verildiğinde artabilir.

Tioridazin: Yaşlı hastalarda tioridazin ile birlikte amantadin kullanımı sırasında parkinsona ait tremorun kötüleştiği rapor edilmiştir. Ancak diğer fenotiyazinlerin benzer bir etki oluşturduğu saptanmamıştır.

Triamteren/hidroklorotiazid türü diüretikler: Amantadinin plazma klerensini düşürebilir ve toksik plazma seviyesine ulaştırabilir. Bu nedenle bu kombinasyondan kaçınılmalıdır.

Trimetoprim-sulfometoksazol: Amantadin ile beraber kullanıldığında, amantadinin idrar klerensini azaltabilir ve plazma seviyesini artırabilir. Benzer şekilde kinin ve kinidin’in de amantadinin idrarla atılımını azalttığı rapor edilmiştir.

Benzodiyazepinler, trisiklik timoleptikler ve nöroleptikler: Yalnızca kan basıncı kontrolü altında kullanılmalı, kullanılırken dikkat gösterilmelidir.

Dolaylı yoldan SSS'ne etkili aktif sempatomimetikler: Amantadinin merkezi etkilerini potansiyelize ederler.

Alkol: Amantadin, alkole karşı toleransı azaltabilir.

Levodopa: Tedavi edici etkiyi karşılıklı olarak artırır. Bu nedenle kombinasyonu önerilir.

Memantin: Memantin, amantadinin etkisini ve yan etkisini potansiyelize edebilir.

Amantadin kullanımı sırasında başka bir ajanla tedavi durumunda hekime danışılmalıdır. Diğer antiparkinson ilaçları ile beraber amantadinin kombinasyonu mümkündür. Kombinasyon durumunda doz ayarlaması gerekir.

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)

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve-veya embriyonal/fetal gelişim ve-veya doğum ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

Amantadinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerine yapılan araştırmalar üreme toksisitenin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

Amantadin anne sütünde atılmaktadır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PK-MERZ® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verirken ortaya çıkabilecek semptomlar açısından (deri döküntüsü, idrar retansiyonu, kusma) bebek dikkatlice izlenmeli ve gerekli durumlarda emzirme bırakılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Amantadinin üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Amantadinin doğrudan araç ve makine kullanmaya etkisi yoktur. Ancak Parkinson hastalığının kendisi ve bu hastalık için kullanılan ilaçların bazıları araç ve makine kullanmayı etkilediği için genel anlamda bu hastaların araç ve makine kullanımlarında dikkatli olmaları gerekir. Alkol kullanılması durumunda bu risk daha fazla artar.

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 verilerle tahmin edilemiyor)]

Sinir sistemi rahatsızlıkları:

Yaygın: Baş dönmesi
Çok seyrek: Genellikle önerilen dozun fazlası ile tedaviden sonra epilepsi krizleri, miyoklonus, periferik nöropati semptomları

Psikiyatrik rahatsızlıklar:

Yaygın: Uyku bozuklukları, motor ve psikiyatrik ajitasyon. Özellikle predispozan yaşlı hastalarda görsel halüsinasyonlarla birlikte paranoid ekzojen psikoz tetiklenebilir. Bu tür yan etkiler PK-MERZ® infüzyonun diğer antiparkinson ilaçları (levodopa, bromokriptin gibi) veya memantin ile kombinasyonunda daha yüksek sıklıkta meydana gelmektedir.

Renal ve üriner rahatsızlıklar:

Yaygın: Prostat hipertrofisinde üriner retansiyon

Cilt ve deri altı doku rahatsızlıkları

Yaygın: Bazen alt bacak veya ayak bileğinde ödem ile birlikte, livedo retikularis (değişik renkte cilt)

Gastrointestinal rahatsızlıklar:

Yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu

Kardiyak rahatsızlıklar:

Çok seyrek: Ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon, torsade 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 (bakınız bölüm 4.3 ve 4.5). Taşikardi ile kardiyak aritmi.

Vasküler rahatsızlıklar:

Yaygın: Ortostatik disregulasyon

Göz rahatsızlıkları:

Seyrek: Bulanık görme*

Çok seyrek: Geçici görme kaybı*, ışık hassasiyetinde artış

Bilinmiyor: Korneal ödem, ilacın kullanılması bırakıldıktan sonra geri dönüşümlü

* 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).

Kan ve lenfatik sistem rahatsızlıkları:

Çok seyrek: Lökopeni ve trombositofeni gibi hematolojik yan etkiler

İmmün sistem rahatsızlıkları:

Çok seyrek: İnfüzyon tedavisi sonrasında anafilaktik reaksiyonlar.

Yellow orange S (E110) alerjik reaksiyonları tetikleyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda ilaç, seyrek olarak görsel halüsinasyonlarla birlikte paranoid ekzojen psikozu aktifleştirebilir. Bu tür yan etkiler, daha çok diğer antiparkinson ilaçlarla (levodopa, bromokriptin, memantin) beraber kombine kullanım durumunda ortaya çıkabilir.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Amantadin yüksek dozu ile ortaya çıkan akut intoksikasyon bulguları arasında bulantı, kusma, hipereksitabilite, tremor, ataksi, bulanıklaşmış görme, letarji, depresyon, dizartri ve konvülsiyonlar görülebilir. Doz aşımı durumunda epileptik atakların tetiklenebileceği bildirilmiştir.

Bu etkiler çok yüksek amantadin dozu ile birlikte diğer antiparkinson ilaçlarının kullanımı sırasında görülmüştür.

Önlemler: İntoksikasyonu düzeltmek için 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, hastanın sedasyonu, antikonvülsif önlemler ve antiaritmikler (örneğin, lidokain gibi) yararlı olabilir.

Yukarıda tarif edilen nörotoksik semptomların tedavisi için fizostigminin intravenöz uygulanmasının (yetişkinlerde, her 2 saatte bir 1-2 mg, çocuklarda, 5-10 dakikalık intervallerle doz toplam 2 mg'a ulaşacak şekilde 0.5 mg'lık dozlar intravenöz olarak verilebilir) amantadinin santral sinir sistemi toksisitesini geri çevirmek için etkili olduğu bildirilmektedir.

Aşırı dozda amantadin alan hastalarda isoproteronel gibi adrenerjik ajanların kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Çünkü amantadinin dopaminerjik aktivite nedeniyle malign aritmi görülme riskinden bahsedilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Antiparkinson İlaçlar
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 serbestlenmesini engeller ve böylece antikolinergik etkisini arttırabilir. Bu madde L-dopa ile sinerjistik etkiye sahiptir.

5.2 Farmakokinetik Özellikleri

Emilim:

Amantadin oral yolla iyi olarak absorbe edilmektedir. Doruk plazma konsantrasyonları kullanılan 200 mg doza doğrudan bağlıdır. Bu dozun üzerindeki dozlarda plazma konsantrasyonu doğrusal olarak artar.

Dağılım:

Amantadinin farmakokinetiğini belirlemek için yapılan çalışmalarda, 100 mg'lık tek doz uygulamasını takiben maksimum plazma konsantrasyonu $0.22 \pm 0.03 \mu\text{g/ml}$ olmuştur. 250mg'lık tek dozdan sonra plazma maksimum plazma konsantrasyonu $0.5 \mu\text{g/ml}$ olarak saptanmıştır. Maksimum plazma konsantrasyonuna erişme zamanı tek doz uygulamadan sonra 2-8 saattir. Plazma yarılanma ömrü, 17 ± 4 saat'tir. Dağılım

hacmi, 3-8 L/kg olup dokuya bağlanma oranının yüksek olduğunu göstermektedir. Amantadin, plazma proteinlerine %67 oranında bağlanır. 200mg/günlük dozdan sonra sabit plazma konsantrasyonuna erişme zamanı 4-7 gündür ve bu esnada sabit plazma konsantrasyonu 400-900 ng/ml'dir. Plazma amantadin konsantrasyonu ile toksik etki arasında bir korelasyon bulunmaktadır.

Eliminasyon ve İtrah:

Amantadin primer olarak glomerüler filtrasyon ve tübüler sekresyon ile idrar yoluyla atılır. İdrarda amantadinin 8 metaboliti saptanmıştır. Amantadinin neredeyse tamamen (tek dozun %90'ı) metabolize olmamış formda idrar ile çok az bir kısmı da feçes ile atılır.

İdrar pH'sı amantadinin ıtrahını etkilemektedir. İdrar asitleştirildiğinde ıtrah hızı artmaktadır. Bu nedenle idrarı asitleştiren gıdalar veya ilaçlar, amantadinin ıtrahını hızlandırabilirler.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Plazmanın amantadinden temizlenme hızı 60 yaşın üzerindeki hastalarda azalmakta, plazma yarılanma ömrü ve plazma konsantrasyonu artmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Amantadin, potasyum iyonlarının repolarizasyon inflüksünün inhibisyonu aracılığıyla aksiyon potansiyeli süresinin uzamasını içeren kardiyak elektrofizyoloji üzerine etkilere sahiptir. Seyrek vakada insanlarda da bu etkiler özel kardiyak aritmi türlerinin görülmesine sebep olmuştur (apikal karşıt taşikardi veya torsade de pointes aritmi).

Kronik toksisite çalışmaları ilk olarak MSS uyarıcı etkilerle ortaya çıkar. 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 bulunamamıştır.

Amantadinle yapılan uzun süreli karsinogenesisite 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

Mikrokristalize selüloz

Patates nişastası

Jelatin

Polivinilpirolidon (Povidon K25)

Kroskarmeloz sodyum

Talk

Koloidal anhidroz silika

Magnezyum stearat

Tablet Kaplama maddeleri

Titanyum-IV-oksit

Talk

Magnezyum stearat

Yellow Orange

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'ın altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 10 tablet içeren 3 adet blisterde, toplam 30 tablet bulunan kutuda, kullanma talimatı ile birlikte satışa sunulmaktadır.

6.6 Tıbbi beşeri üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

“Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

Ümraniye 34773, İSTANBUL

Tel: 216 612 9191

Fax: 216 612 9192

8. RUHSAT NUMARASI

24.11.2006, 121/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.11.2006

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-