

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

PK-Merz 0,4 mg/ml infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 0,4 mg amantadínium-sulfátu.

Jedna infúzna fľaša s objemom 500 ml infúzneho roztoku obsahuje 200 mg amantadínium-sulfátu.

Pomocná látka so známym účinkom: 1 770 mg sodíka v 500 ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok.

Opis lieku: Číra, bezfarebná tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Intenzívna starostlivosť a začiatková liečba akinetickej krízy pri akútnych exacerbáciách symptómov parkinsonizmu.

Znížená vigilita u postkomatóznych stavov rôznej etiológie v rámci celkovej liečby v nemocničných podmienkach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Jednorazové a denné dávkovanie

- Parkinsonský syndróm:

V prípade akútnej exacerbácie parkinsonských symptómov, v zmysle akinetickej krízy, sa má intravenózne podať 1-3 krát denne 200 mg amantadínium-sulfátu v 500 ml roztoku.

Rýchlosť infúzie nemá prekročiť 55 kvapiek/min, čo zodpovedá infúznemu času (trvaniu infúzie) približne 3 hodiny.

- Znížená vigilita:

Na zlepšenie vigility u postkomatóznych stavov rôznej etiológie, je možné skúsiť liečbu dennou dávkou 200 mg amantadínium-sulfátu podanej v pomalejšej infúzii (>3 hodiny), v začiatkovom období 3-5 dní. V závislosti od klinického priebehu je možné v liečbe pokračovať ak je to možné v perorálnej forme až po dobu 4 týždňov pri dávke 200 mg amantadínium-sulfátu denne.

Dávkovanie u pacientov s renálnou poruchou

U pacientov s renálnou poruchou je potrebné dávku prispôbiť v závislosti od rozsahu poklesu obličkového klírensu (vyjadreného rýchlosťou glomerulárnej filtrácie: *Glomerular Filtration Rate*, GFR), ako uvádza nasledujúca tabuľka:

GFR (ml/min)	Dávka (amantadíni-um-sulfát 200 mg/500 ml)	Interval medzi dávkami
80 – 60	100 mg	každých 12 hodín
60 – 50	200 mg a 100 mg	každý druhý deň
50 – 30	100 mg	raz denne
30 – 20	200 mg	dvakrát týždenne
20 – 10	100 mg	trikrát týždenne
< 10 a hemodialyzovaní pacienti	200 mg a 100 mg	raz týždenne alebo raz za dva týždne

Rýchlosť glomerulárnej filtrácie (GFR) sa môže určiť podľa nasledujúcej približnej hodnoty:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}}{72 \times \text{kreatinín (}\mu\text{mol/l)}}$$

kde:

Cl_{cr} = klírens kreatinínu v ml/min

kreatinín = sérový kreatinín v $\mu\text{mol/l}$

Klírens kreatinínu vypočítaný podľa tohto vyjadrenia platí iba pre mužov, zodpovedajúca hodnota u žien je približne 85 % a zhoduje sa s klírensom inulínu na určenie rýchlosti glomerulárnej filtrácie (120 ml/min u dospelých).

Amantadín sa dialyzuje iba nepatrne (pribl. 5 %).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku u detí nebola stanovená pre nedostatok údajov.

Spôsob a dĺžka podávania

Intravenózne použitie.

Treba sa vyvarovať náhleho prerušenia liečby PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom, pretože pacienti s Parkinsonovou chorobou môžu inak zaznamenať závažné zhoršenie extrapyramídových symptómov, niekedy aj vrátane akinetickej krízy a delíria.

Dĺžka podávania lieku, pri pokračovaní perorálnej formy liečby, nemá u pacientov so zníženou vigilitou (pozri časti 4.1 a 4.2) prekročiť 4 týždne.

4.3 Kontraindikácie

PK-Merz 0,4 mg/ml infúzny roztok sa nesmie podávať pacientom:

- s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- so závažnou nekompenzovanou kardiálnou insuficienciou (stupeň NYHA IV),
- s kardiomyopatiou a myokarditídou,
- s AV blokom II. alebo III. stupňa,
- s existujúcou bradykardiou pod 55 úderov/min,
- so zisteným predĺženým QT intervalom (Bazettov QTc > 420 ms) alebo so zrejmych vlnami U, či s vrodeným QT syndrómom v rodinnej anamnéze,
- so závažnými komorovými arytmiou v anamnéze, vrátane *torsades de pointes*,
- so súbežnou liečbou budipínom alebo inými liekmi predlžujúcimi QT interval (pozri 4.5),
- so zníženými hladinami draslíka alebo horčíka v krvi,
- pri závažnej renálnej insuficiencii (klírens kreatinínu < 10 ml/min).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

PK-Merz 0,4 mg/ml infúzny roztok môžu užívať s mimoriadnou opatrnosťou pacienti:

- s hypertrofiou prostaty,
- s glaukómom s úzkym uhlom,
- s renálnou insuficienciou (rozličnej závažnosti; je tu riziko akumulácie vzhľadom na zhoršenie renálnej filtrácie, pozri časti 4.2 a 4.4),
- so stavmi agitovanosti alebo zmätenosti,
- s delirantnými syndrómami alebo s exogénnymi psychózami v anamnéze,
- so súbežnou liečbou memantínom (pozri časť 4.5).

Pred začatím liečby a 1 týždeň a 3 týždne po začatí liečby je potrebné zaznamenať EKG (50 mm/s) a určiť QT interval (QTc) na základe srdcovej frekvencie podľa Bazetta. Takýto EKG záznam je potrebné vykonať pred zvýšením dávky a tiež 2 týždne po každom ďalšom zvýšení dávky. Ďalšie kontroly EKG sa majú vykonať najmenej raz ročne. Liečbe sa musia vyhnúť, alebo musí byť prerušená u pacientov, ktorí majú hodnoty QTc pred liečbou nad 420 ms, ktorým sa počas liečby PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom, predĺžil QTc interval o viac ako 60 ms, alebo ktorí majú počas liečby PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom, QTc interval nad 480 ms, alebo majú zrejme vlny U.

Po dodržaní vyššie uvedených bezpečnostných opatrení a s prihliadnutím na kontraindikácie uvedené v časti 4.3, môžeme predísť veľmi zriedkavému, ale život ohrozujúcemu nežiaducemu účinku – komorovej tachyarytmii *torsades de pointes*.

Pacienti s rizikom nerovnováhy elektrolytov, napríklad následkom diuretickej liečby, častého vracania a/alebo hnačky, po podaní inzulínu v naliehavých situáciách, pacienti s obličkovým ochorením alebo s anorexiou, sa musia podrobiť primeranému monitorovaniu laboratórnych parametrov a vhodnej náhrade elektrolytov, najmä draslíka a horčíka.

V prípade výskytu takých príznakov ako palpitácie, vertigo alebo synkopy, sa musí liečba PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom okamžite prerušiť a overiť si, či sa u pacienta nevyskytne počas nasledujúcich 24 hodín predĺženie QT intervalu. Ak k predĺženiu QT intervalu nedošlo, môže sa s liečbou PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom znovu začať s ohľadom na kontraindikácie a interakcie.

V prípade pacientov s kardiostimulátormi nie je možné presné stanovenie QT intervalu, preto sa musí rozhodnutie o liečbe PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom prijať individuálne na základe konzultácie s kardiológom pacienta.

Doplňkové podávanie amantadínu na profylaxiu a liečbu infekcie vírusom chrípky typu A je nevhodné a je nutné sa mu vyvarovať, vzhľadom na nebezpečenstvo predávkovania.

Osobitné upozornenia

Ak sa PK-Merz 0,4 mg/ml infúzny roztok náhle vysadí, pacienti liečení súčasne neuroleptikami a PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom sú v nebezpečenstve rozvoja život ohrozujúceho malígneho neuroleptického syndrómu.

U pacientov s poruchou činnosti obličiek môže dôjsť k intoxikácii.

Zvláštna opatrnosť sa odporúča pri predpisovaní PK-Merzu 0,4 mg/ml infúzneho roztoku pacientom s organickým mozgovým syndrómom, ktorí majú sklon ku kŕčom, pretože môžu nastať kŕče a môže dôjsť k zvýrazneniu jednotlivých symptómov (pozri časti 4.2 a 4.8).

Pacienti so známym kardiovaskulárnym ochorením musia byť počas liečby PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom pod pravidelným lekársym dohľadom.

U pacientov s Parkinsonovou chorobou sa často prejavujú klinické príznaky, ako nízky tlak krvi, slinenie, potenie, zvýšená teplota, akumulácia tepla, edém a depresia. Títo pacienti majú byť liečení iba po náležitom zvážení nežiaducich účinkov a interakcií.

Ak sa vyskytne rozmazané videnie alebo iné problémy s videním, je potrebné kontaktovať oftalmológa, aby sa vylúčil edém rohovky. V prípade, že edém rohovky bol diagnostikovaný, liečba amantadínom sa má ukončiť.

Pacientov treba požiadať, aby sa poradili so svojim lekárom, ak pociťujú problémy pri močení.

Počas liečby amantadínom boli hlásené prípady samovražedných myšlienok a samovražedného správania. U pacientov sa majú sledovať prejavy samovražedných myšlienok a samovražedného správania a podľa potreby sa má začať liečba. Pacientov (a opatrovateľov pacientov) treba poučiť, aby v prípade výskytu akýchkoľvek prejavov samovražedných myšlienok alebo samovražedného správania vyhľadali lekársku pomoc.

Porucha impulzívneho správania

Pacientov je potrebné pravidelne sledovať ohľadne rozvoja poruchy impulzívneho správania. Pacientov a ošetrovateľov je potrebné upozorniť, že u pacientov liečených liekmi s dopaminergným účinkom, vrátane PK-Merzu 0,4 mg/ml infúzneho roztoku, sa môžu vyskytnúť príznaky poruchy impulzívneho správania, vrátane patologického hráčstva, zvýšeného libida, hypersexuality, nutkavého mňania alebo nakupovania, prejedania sa a nutkavého jedenia. Ak sa vyskytnú tieto príznaky, má sa zvážiť zníženie dávky alebo postupné ukončenie liečby.

Tento liek obsahuje 1 770 mg (77 mmol) mg sodíka na infúznu fľašu (500 ml), čo zodpovedá 88,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné užívanie amantadínu a liekov, o ktorých je známe, že predlžujú QT interval je kontraindikované. Príkladmi sú:

- niektoré antiarytmiká skupina IA (napr. chinidín, disopyramid, prokaínamid) a skupina III (napr. amiodarón, sotalol),
- niektoré antipsychotiká (napr. tioridazín, chlórpromazín, haloperidol, pimozid),
- niektoré tricyklické a tetracyklické antidepresíva (napr. amitriptylín),
- niektoré antihistaminiká (napr. astemizol, terfenadín),
- niektoré makrolidové antibiotiká (napr. erytromycín, klaritromycín),
- niektoré inhibítory gyrázy (napr. sparfloxacín),
- azolové antimykotiká a iné lieky ako budipín, halofantrín, kotrimoxazol, pentamidín, cisaprid a bepridil.

Tento zoznam môže byť neúplný. Pred začatím užívania iného lieku súčasne s amantadínom, je potrebné starostlivo preveriť súhrn charakteristických vlastností lieku na možné interakcie medzi liekom a amantadínom s prihliadnutím na predĺženie QT intervalu.

Užívanie PK-Merzu 0,4 mg/ml infúzneho roztoku s inými antiparkinsonikami je možné. Aby sa zamedzilo nežiaducim účinkom (ako sú psychotické reakcie), môže byť potrebné zníženie dávky ďalšieho lieku alebo kombinácie liekov.

Neboli vykonané špecifické skúšky výskytu interakcií po podaní PK-Merzu 0,4 mg/ml infúzneho roztoku s inými antiparkinsonikami (napr. levodopa, bromokriptín, trihexyfenidil, atď.) alebo s memantínom (pozri časť 4.8).

Súbežná liečba PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom a ktorýmkoľvek z typov liekov alebo účinných látok vymenovaných nižšie, môže viesť k nasledujúcim interakciám:

Anticholinergiká

Nežiaduce účinky (zmätenosť a halucinácie) anticholinergík (napr. trihexyfenidyl benzatropín, skopolamín, biperidén, orfenadrín, atď.) sa môžu zosilniť, ak sa podávajú súbežne s PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom.

Sympatomimetiká nepriamo pôsobiace na CNS

Zosilnenie centrálnych účinkov amantadínu.

Alkohol

Zníženie tolerancie alkoholu.

Levodopa (antiparkinsonikum)

Vzájomné zosilnenie liečebného účinku. Levodopa sa preto môže podávať súbežne s PK-Merzom 0,4 mg/ml infúznym roztokom.

Memantín

Memantín môže zosilniť účinok aj nežiaduce účinky PK-Merzu 0,4 mg/ml infúzneho roztoku (pozri časť 4.3).

Ďalšie lieky

Súbežné užívanie diuretik typu triamterén/hydrochlorotiazid môže vyústiť do poklesu plazmatického klírensu amantadínu, čo vedie k toxickým koncentráciám v plazme. Treba sa preto vyvarovať ich súbežného užívania.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o prechode placentou. Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití amantadínu u gravidných žien. Kazuistiky o užívaní amantadínu počas gravidity informujú rovnako o zdravých novorodencoch, ako aj o komplikáciách gravidity a piatich malformáciách (srdcové chyby, anomálie končatín). Štúdie na zvieratách preukázali embryotoxicitu a teratogenitu amantadínu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí.

Amantadín sa má užívať počas gravidity, iba ak je to absolútne nevyhnutné. Ak je terapia uskutočnená v prvom trimestri, je potrebné vykonať ultrasonografiu.

Dojčenie

Amantadín sa vylučuje do materského mlieka. Ak je užívanie počas dojčenia nevyhnutné, je potrebné u dojčaťa sledovať možné nežiaduce účinky lieku (vyrážka na koži, retencia moču, vracanie) a ak je to potrebné, dojčenie prerušiť.

Fertilita

Ak je amantadín predpísaný žene v reprodukčnom veku, pacientka musí byť informovaná o tom, že musí ihneď oznámiť svojmu lekárovi, že plánuje tehotenstvo, alebo predpokladá, že je tehotná.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinky na pozornosť a akomodáciu, najmä v spojení s účinkami iných liekov používaných na liečbu Parkinsonského syndrómu, nie je možné vylúčiť. Na začiatku liečby môže nastať ďalšie zhoršenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje, ktoré je výraznejšie, než zníženie týchto schopností zapríčinené samotným ochorením.

Toto zhoršenie sa ešte zosilní v kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov sa uvádza nasledovne:

Veľmi časté:	$\geq 1/10$
Časté:	$\geq 1/100$ až $< 1/10$
Menej časté:	$\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$
Zriedkavé:	$\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$
Veľmi zriedkavé:	$< 1/10\ 000$
Neznáme	z dostupných údajov

Poruchy nervového systému

Časté: závraty.

Veľmi zriedkavé: epileptické záchvaty zvyčajne po liečbe vyššími dávkami ako sú odporúčané, myoklónia, symptómy periférnej neuropatie.

Psychické poruchy

Časté: poruchy spánku, motorický a psychický nepokoj, najmä u starších pacientov sa môžu spustiť paranoidné exogénne psychózy sprevádzané vizuálnymi halucináciami. Nežiaduce reakcie tohto typu sa môžu vyskytnúť častejšie, ak sa PK-Merz 0,4 mg infúzny roztok podáva v kombinácii s ďalšími antiparkinsonikami (napr. levodopa, bromokriptín) alebo s memantínom.

Neznáme: Porucha impulzívneho správania: u pacientov liečených liekmi s dopaminergným účinkom, vrátane PK-Merzu 0,4 mg/ml infúzneho roztoku, sa môže vyskytnúť patologické hráčstvo, zvýšené libido, hypersexualita, nutkavé mňanie alebo nakupovanie, prejedanie sa a nutkavé jedenie (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: retencia moču u pacientov s hypertrofiou prostaty.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Zriedkavé: *livedo reticularis* (charakterizované škvrnitou mramorovanou kožou) a sprevádzané edémom dolnej časti nohy a členka.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Časté: nauzea, sucho v ústach.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Veľmi zriedkavé: poruchy srdcového rytmu ako je komorová tachykardia, fibrilácia komôr, *torsades de pointes* a predĺženie QT intervalu. K väčšine týchto prípadov došlo po predávkovaní alebo v spojení s niektorými liekmi alebo s inými rizikovými faktormi srdcových arytmií (pozri časti 4.3 a 4.5). Veľmi zriedkavo boli zaznamenané poruchy srdcového rytmu a tachykardia.

Poruchy ciev

Časté: ortostatická dysregulácia.

Poruchy oka

Menej časté: rozmazané videnie

Zriedkavé: lézia rohovky, napr. bodkovitý subepiteliálny zákal, ktorý sa môže spájať s povrchovou bodkovitou keratitídou, epiteliálny edém rohovky a výrazne znížená zraková ostrosť.

Veľmi zriedkavé: dočasná strata zraku*, zvýšená fotosenzitivita.

* Ak sa objavia príznaky ako je strata zrakovéj ostrosti alebo rozmazané videnie, pacienta má čo najskôr vyšetriť očný lekár, aby sa vylúčil edém rohovky, ako možná príčina (pozri časť 4.4).

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: leukopénia, trombocytopénia.

Vyššie spomenuté nežiaduce účinky boli po infúznej liečbe zaznamenané s nižšou frekvenciou.

Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé: Anafylaktické reakcie po infúznej liečbe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Mimoriadne opatrenia, symptómy a antidota

Vždy treba vziať do úvahy možnosť viacnásobnej intoxikácie, napríklad užitie viac ako jedného lieku so samovraždovým úmyslom.

a) Príznaky predávkovania

Akútna intoxikácia je charakterizovaná nevoľnosťou, vracaním, hyperexcitabilitou, tremorom, ataxiou, ostrým videním, letargiou, depresiou, dysartriou a konvulziami; v jednom prípade bola hlásená malígna arytmia.

Po simultánnom podaní amantadínu a iných antiparkinsoník sa pozorovali akútne toxické psychózy vo forme stavov zmätenosti s vizuálnymi halucináciami, až po bezvedomie a myoklonus.

b) Opatrenia v prípade predávkovania

Špecifická liečba ani antidotum nie sú známe.

V prípade život ohrozujúcej intoxikácie je nevyhnutná intenzívna starostlivosť. Medzi terapeutické opatrenia patrí dostatočný príjem tekutín a acidifikácia moču pre rýchlejšie vylúčenie účinnej látky, ďalej je možná sedácia, antikonvulzívne opatrenia a podanie antiarytmík (lidokaín i.v.).

V liečbe neurotoxických symptómov (popísaných vyššie) je možné skúsiť intravenózne podanie fyzostigmínu v dávke 1 – 2 mg každé 2 hodiny u dospelých a 2-krát 0,5 mg v 5 – 10 minútových intervaloch u detí, do maximálnej dávky 2 mg.

Vzhľadom na nízku dialyzovateľnosť amantadínu (pribl. 5 %), hemodialýza nepatrí medzi možnosti liečby.

Odporúča sa starostlivo sledovať pacientov pre možné predĺženie QT intervalu a možný výskyt faktorov podporujúcich výskyt *torsades de pointes*, napríklad nerovnováha elektrolytov (najmä hypokaliémia a hypomagneziémia) a bradykardia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiparkinsoniká, dopamínergické liečivá

ATC kód: N04BB01

Amantadín má rôzne farmakologické účinky. Látka má nepriamy agonistický účinok na dopamínový receptor v striate.

Štúdie na zvieratách ukazujú, že amantadín zvyšuje extracelulárnu koncentráciu dopamínu zvýšením uvoľňovania dopamínu a blokadou spätného vychytávania (re-uptake) do presynaptických neurónov.

V terapeutických koncentráciách amantadín inhibuje uvoľnenie acetylcholínu sprostredkovaného NMDA receptormi a môže tak spustiť anticholinergické účinky. Látka má synergický účinok s L- dopa.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia, eliminácia perorálna forma

Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosiahnu približne za 2 – 8 hodín ($t_{\max}$) po podaní jednotlivej dávky.

Voľne rozpustný amantadínium-chlorid dosahuje vyššie maximálne plazmatické koncentrácie amantadínu, než menej rozpustný amantadínium-sulfát, ktorý dosiahne maximálnu plazmatickú koncentráciu ($C_{\max}$) neskôr ako chlorid. Po jednorazovej perorálnej dávke 250 mg amantadínium-chloridu, sa dosiahne $C_{\max}$ 0,5 µg/ml.

Pri dávke 200 mg/deň sa rovnovážny stav dosiahne po 4 – 7 dňoch, s plazmatickými koncentraciami 400 – 900 ng/ml. Po podaní 100 mg amantadínium-sulfátu je $C_{\max}$ 0,15 µg/ml.

Celkové množstvo absorbovanej účinnej látky (AUC) je u oboch solí amantadínu rovnaké. Zistilo sa, že u zdravých starších dobrovoľníkov je plazmatický klírens identický s renálnym klírensom a je 17,7±10 l/hod.

Zdanlivý distribučný objem (4,2±1,9 l/kg) závisí od veku; u starších je 6,0 l/kg.

Polčas eliminácie sa pohybuje medzi 10 a 30 hodinami s priemerom okolo 15 hodín a výrazne závisí od veku pacienta. Starší muži (62 – 72 rokov) majú polčas eliminácie 30 hodín. U pacientov s renálnou insuficienciou môže byť terminálny plazmatický polčas podstatne predĺžený, až na 68±10 hodín.

Podanie v infúzii

Infúzia 200 mg amantadínium-sulfátu počas 3 hodín viedla ku strednej plazmatickej koncentrácii 0,54 µg/ml. Po liečbe dávkou 200 mg/deň sa dosiahla stredná plazmatická koncentrácia 0,76 µg/ml na konci infúzie na 6. deň liečby. Priemerný celkový stredný klírens bol vyrátaný na 3,6 l/hod; plazmatický polčas sa pohyboval od 7 do 23 hodín a v priemere bol približne 10 hodín.

Amantadín sa viaže na plazmatické bielkoviny približne zo 67 % (*in vitro*); približne 33 % sa nachádza v plazme v neviazanej forme. Hematoencefalickú bariéru prekonáva na základe nasýtitel'ného transportného systému.

Amantadín sa vylučuje močom temer úplne nezmenený (90 % jednotlivej dávky), malé množstvo sa vylučujú stolicou.

Dialyzovateľnosť amantadínium-chloridu je nízka, okolo 5 % pre jednu dialýzu.

Biotransformácia

Amantadín sa u ľudí nemetabolizuje.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Amantadín má účinky na elektrofyziológiu srdca, vrátane predĺženia trvania akčného potenciálu inhibíciou vtoku repolarizujúcich káliových iónov. Tieto účinky môžu mať aj u ľudí v zriedkavých prípadoch za následok špecifické poruchy rytmu (apikálna recipročná tachykardia, alebo arytmia *torsades de pointes*).

Štúdie chronickej toxicity primárne odhalili stimulačné účinky na CNS. U psov a opíc boli v ojedinelých prípadoch pozorované extrasystoly, u psov sa tiež zistila ľahká tuková infiltrácia myokardu.

Štúdie mutagenity založené na testoch *in vitro* a *in vivo* neodhalili dôkaz žiadneho genotoxického potenciálu amantadínu.

Dlhodobé štúdie karcinogenity amantadínu neboli vykonané.

V štúdiách embryotoxicity na potkanoch, myšiach a králikoch boli zistené účinky na embryá a plody iba u potkanov pri vysokých dávkach. V stúpajúcej frekvencii bol pozorovaný edém, malpozícia zadných končatín a abnormality kostry. Účinky na fertilitu sa skúmali nedostatočne; jestvuje dôkaz poruchy fertility u potkanov.

Štúdie perinatálneho a postnatálneho obdobia neboli vykonané.

Lokálna znášanlivosť

Lokálna znášanlivosť infúzneho roztoku u ľudí je dobrá.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa štúdie kompatibility.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PK-Merz 0,4 mg/ml infúzny roztok je balený v infúznej fľaši z plastickej hmoty so štítkom, závesné zariadenie.

Balenie: 2 a 10 fliaš s objemom 500 ml.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstrasse 100
60318 Frankfurt nad Mohanom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

27/0179/95-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 19. apríla 1995

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. novembra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025