

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg amantadinsulfata.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: jedna filmom obložena tableta sadrži 108,4 mg laktoza hidrata i 0,917 mg boje sunset yellow FCF (E 110); vidjeti također dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Narančaste i okrugle filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani, promjera 10,0-10,3 mm.. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete indicirane su za liječenje simptoma Parkinsonove bolesti kao što su rigor, tremor, hipokinezija i akinezija.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije početka liječenja i za vrijeme liječenja potrebno je snimiti EKG kako je opisano u dijelu 4.4. Ovime i uzimanjem u obzir kontraindikacije navedene u dijelu 4.3., može se spriječiti vrlo rijetka, ali po život opasna nuspojava ventrikularna tahikardija *torsade de pointes*.

Doziranje s pojedinačnim i dnevnim dozama:

Liječenje odraslih bolesnika sa simptomima Parkinsonove bolesti treba uvoditi postupno, određujući dozu u skladu s terapijskim učinkom.

Liječenje se može započeti dozom od 1 PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete (što odgovara 100 mg amantadinsulfata dnevno) jednom dnevno prvih 4 do 7 dana. Nakon toga se doza može povećavati za najviše 1 tabletu tjedno dok se ne dosegne doza održavanja.

Uobičajena efektivna doza je 1 do 2 PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete dva puta dnevno (odgovara 200-400 mg amantadinsulfata na dan). Maksimalna dnevna doza je 400 mg amantadinsulfata.

U *starijih bolesnika*, posebno onih sa stanjem agitacije i konfuzije ili sindromom delirija, liječenje je potrebno početi nižom dozom.

Ako se daje u kombinaciji s drugim antiparkinsonicima, dozu je potrebno odrediti individualno. U bolesnika koji su prethodno liječeni infuzijskom otopinom amantadina, mogu se odabrati više početne doze.

U slučaju akutnog pogoršanja simptoma parkinsonizma u obliku akinetske krize, potrebno je primijeniti liječenje infuzijom amantadina.

Doziranje u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega dozu je potrebno prilagoditi prema stupnju smanjenja bubrežnog klirensa kreatinina (izražene glomerularnom filtracijom: GFR), kao što je prikazano u tablici ispod.

Tako izračunat klirens kreatinina odnosi se na muškarce, dok su vrijednosti za žene 85% izračunate vrijednosti i može biti izjednačen s klirensom inulina za određivanje GFR-a (120 ml/min. u odraslih).

GFR (ml/min.) (vrijednosti za žene su 85% izračunate vrijednosti)	Doza (mg amantadinsulfata)	Interval doze
80 - 60	100	svakih 12 sati na naizmjenične dane* jedanput dnevno dvaput tjedno triput tjedno jedanput tjedno ili jedanput svaka dva tjedna
60 - 50	200 i 100*	
50 - 30	100	
30 - 20	200	
20 - 10	100	
< 10 i bolesnici na hemodijalizi	200 i 100	

* doza postignuta naizmjeničnim davanjem 1x1 i 1x2 tablete od 100 mg amantadinsulfata
Stupanj glomerularne filtracije (GFR) može se utvrditi na osnovi sljedeće jednadžbe:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{godine}) \times \text{težina}}{72 \times \text{kreatinin}}$$

pri čemu je:

Cl_{cr} = klirens kreatinina u ml/min.

kreatinin = serumski kreatinin u mg/100 ml.

Amantadin se slabo dijalizira (oko 5%).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost korištenja PK-Merz 100 mg filmom obloženih tableta u djece nije utvrđena. Nema dostupnih podataka.

Način i trajanje primjene

Filmom obložene tablete treba uzeti s malo tekućine, po mogućnosti ujutro i poslijepodne. Posljednju dnevnu dozu ne smije se uzimati nakon 16 sati.

Trajanje liječenja, ovisno o prirodi i težini bolesti, određuje liječnik. Bolesnik ne smije prekidati liječenje.

Nagli prekid uzimanja PK-Merz 100 mg filmom obloženih tableta mora se izbjegavati, jer bolesnici koji boluju od Parkinsonove bolesti u tom slučaju mogu iskusiti snažno pojačanje ekstrapiramidalnih simptoma ponekad uključujući akinetsku krizu, kao i simptome ustezanja koji ponekad uključuju delirij.

4.3. Kontraindikacije

PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete ne smiju koristiti bolesnici s:

- preosjetljivosti na amantadin, laktozu, boju sunset yellow FCF (E 110) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- teškim dekompenziranim srčanim zatajenjem (NYHA IV)
- kardiomiopatijama i miokarditisom
- AV-bloka 2. ili 3. stupnja
- postojećom bradikardijom s manje od 55 otkucaja/min.
- poznatim produljenim QT intervalom (Bazett QTc > 420 ms), vidljivim U-valovima ili sindromom prirodnog produljenja QT intervala u obiteljskoj povijesti bolesti
- povijesti ozbiljnih ventrikularnih aritmija, uključujući *torsade de pointes*
- koji se istodobno liječe budipinom ili drugim lijekovima koji produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5.)
- sa sniženom razinom kalija ili magnezija u krvi

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete mogu uzimati samo uz poseban oprez u bolesnika sa:

- hipertrofijom prostate
- glaukomom zatvorenog kuta
- insuficijencijom bubrega (različite težine; postoji rizik od nakupljanja zbog pogoršanja bubrežne filtracije - vidjeti dijelove 4.2.)
- stanjima agitacije ili konfuzije
- sindromima delirija ili egzogenih psihoza u anamnezi
- usporednim liječenjem memantinom (vidjeti dio 4.5.)

Mjere opreza pri uporabi:

EKG (50 mm/s) potrebno je snimiti prije početka liječenja te prvi i treći tjedan nakon početka liječenja i odrediti korigirani QT interval (QTc interval po Bazettu). EKG treba također snimiti prije i dva tjedna nakon svakoga sljedećeg povećanja doze. Daljnje EKG kontrole trebaju se provoditi najmanje jednom godišnje. Liječenje se ne smije provoditi ili se mora prekinuti u bolesnika kod kojih je početni QTc interval iznad 420 ms, ili se QTc interval tijekom liječenja sa PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama poveća za više od 60 ms ili ako je QTc interval veći od 480 ms tijekom liječenja PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama, te u bolesnika koji pokazuju vidljive U-valove.

Kod bolesnika u kojih postoji rizik od poremećaja elektrolita, primjerice zbog liječenja diureticima, učestalog povraćanja i/ili proljeva, korištenja inzulina u hitnim slučajevima ili kod problema s bubrezima ili anorektičnim stanjima, potrebno je odgovarajuće praćenje laboratorijskih parametara i po potrebi korekcija koncentracije elektrolita, posebice kalija i magnezija.

Jave li se simptomi kao što su palpitacije, omaglica ili sinkopa liječenje PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama potrebno je odmah prekinuti i u bolesnika sljedeća 24 sata kontrolirati QT interval. Ako nema produljenja QT-a, liječenje PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama može se ponoviti, uzevši u obzir kontraindikacije i interakcije.

U bolesnika sa srčanim elektrostimulatorom pravilno određivanje QT intervala nije moguće, pa se stoga odluka o liječenju PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama mora donijeti individualno za svakog bolesnika, uz savjetovanje s njegovim kardiologom.

Zbog mogućeg predoziranja potrebno je izbjegavati dodatno uzimanje amantadina za prevenciju i liječenje infekcije virusom gripe tipa A.

Ako bi se naglo prekinulo uzimanje PK-Merz 100 mg filmom obloženih tableta u bolesnika istodobno liječenih neuroleptičkim lijekovima, postoji rizik od razvoja po život opasnog neuroleptičkog malignog sindroma.

U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega moguća je pojava intoksikacije.

U bolesnika s organskim oštećenjem mozga ili onih sklonih epileptičkim napadajima preporučuje se osobit oprez pri propisivanju PK-Merz 100 mg filmom obloženih tableta (vidjeti dijelove 4.2. i 4.8.) jer može doći do napadaja i pojačanja simptoma organskog oštećenja mozga.

Bolesnici s poznatim kardiovaskularnim bolestima tijekom liječenja PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama moraju biti pod stalnim medicinskim nadzorom.

Bolesnici koji boluju od Parkinsonove bolesti često pokazuju simptome poput niskoga krvnog tlaka, salivacije, znojenja, povišene tjelesne temperature, akumulacije topline, retencije tekućine i depresije. Oni se PK-Merz 100 mg film obloženim tabletama trebaju liječiti uzevši u obzir nuspojave i interakcije.

Ako se javi zamućen vid ili drugi problemi s vidom, potrebno je obratiti se oftalmologu kako bi se isključilo postojanje edema rožnice. U slučaju dijagnosticiranog edema rožnice, potrebno je prekinuti liječenje amantadinom.

Ako bolesnici imaju problema s mokrenjem, trebaju se savjetovati sa svojim liječnikom.

Poremećaji kontrole impulsa

Potrebno je redovito pratiti razvijaju li se u bolesnika poremećaji kontrole impulsa. Potrebno je upozoriti bolesnike i njegovatelje da se u bolesnika liječenih lijekovima s dopaminergičnim učinkom, uključujući PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama, mogu javiti bihevioralni simptomi poremećaja kontrole impulsa, uključujući patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje (engl. binge eating) i kompulzivno jedenje. Ako se takvi simptomi razviju, potrebno je razmotriti smanjenje doze ili postepeni prekid liječenja.

Boja sunset yellow FCF (E110) može izazvati alergijske reakcije.

Laktoza: Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kontraindicirano je istodobno uzimanje amantadina i lijekova za koje je poznato da uzrokuju produljenje QT intervala. Primjeri su:

- određeni antiaritmiци grupe IA (primjerice kinidin, dizopiramid, prokainamid) i grupe III (primjerice amjodaron, sotalol)
- određeni antipsihotici (primjerice tioridazin, klorpromazin, haloperidol, pimozid)
- određeni triciklički i tetraciklički antidepresivi (primjerice, amitriptilin)
- određeni antihistaminici (primjerice astemizol, terfenadin)
- određeni makrolidni antibiotici (primjerice eritromicin, klaritromicin)
- određeni inhibitori giraze (primjerice sparfloksacin)
- azolni antimikotici i drugi lijekovi kao što su budipin, halofantrin, kotrimoksazol, pentamidin, cisaprid i bepridil.

Ova lista nije potpuna. Zbog rizika produženja QT intervala, prije početka uzimanja amantadina s drugim lijekom, potrebno je provjeriti sažetak opisa svojstava toga lijeka, kako bi se utvrdile potencijalne interakcije.

PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete mogu se koristiti s drugim lijekovima za liječenje Parkinsonove bolesti. Da bi se izbjegle nuspojave (poput psihotičnih reakcija), možda će trebati smanjiti dozu drugog lijeka ili kombinacije.

Nema posebnih studija o interakcijama PK-Merz 100 mg filmom obloženih tableta s drugim lijekovima za liječenje Parkinsonove bolesti (primjerice levodopa, bromkriptin, memantin, triheksifenidil itd.) (vidjeti dio 4.8.).

Istodobno liječenje PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama s bilo kojim od niže navedenih tipova lijekova ili djelatnih tvari može dovesti do sljedećih interakcija:

Antikolinergici

Pojačanje nuspojava (konfuzija, halucinacije) antikolinergika (primjerice, triheksifenidil, benzatropin, skopolamin, biperiden, orfenadrin itd.)

Simpatomimetici koji indirektno aktiviraju središnji živčani sustav

Pojačavanje centralnih učinaka amantadina

Alkohol

Sniženje tolerancije na alkohol

Levodopa (antiparkinsonik)

Obostrano pojačanje terapijskog djelovanja, levodopa se prema tome može davati s PK-Merz 100 mg filmom obloženim tabletama.

Ostali antiparkinsonici

Memantin može pojačati učinak i nuspojave PK-Merz 100 mg filmom obloženih tableta (vidjeti dio 4.4 Kontraindikacije).

Ostali lijekovi

Istodobno korištenje diuretika triamterenskog / hidroklorotiazidnog tipa može rezultirati smanjenom eliminacijom amantadina iz plazme, što može dovesti do toksičnih koncentracija u plazmi. Zbog toga treba izbjegavati istodobno korištenje.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o prolasku kroz placentu. Nema odgovarajućih podataka o primjeni amantadina u trudnica. Postoje izvješća o slučajevima rađanja zdrave djece, ali i o komplikacijama u trudnoći i pet slučajeva malformacija (kardiovaskularni defekti, anomalije udova). Studije na životinjama su pokazale da amantadin ima embriotoksično i teratogeno djelovanje (vidjeti dio 5.3.). Nije poznat potencijalni rizik za ljude.

Amantadin se prema tome može uzimati tijekom trudnoće samo ako je to apsolutno nužno. Ako se liječenje provodi tijekom prvog tromjesečja, treba napraviti ultrazvuk.

Ako se amantadin propisuje ženi u plodnoj dobi, treba je uputiti da se odmah obrati svom liječniku ako planira trudnoću ili sumnja da je trudna.

Dojenje

Amantadin se izlučuje u majčino mlijeko. Ako je korištenje tijekom dojenja apsolutno nužno, dojenče je potrebno pratiti zbog mogućih nuspojava lijeka (osip na koži, zadržavanje urina, povraćanje) te po potrebi dojenje prekinuti.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rad na strojevima

PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne mogu se isključiti učinci na budnost i akomodaciju, koji su osobito povezani s

djelovanjem drugih lijekova za liječenje Parkinsonova sindroma. Na početku liječenja, posljedično može doći do daljnjeg pogoršanja sposobnosti upravljanja vozilima i strojevima, neovisno o samoj bolesti. Konzumiranje alkohola pogoršava opisane tegobe.

4.8. Nuspojave

Vezano za učestalost nuspojava, koriste se sljedeći kategorije:

Vrlo često	($\geq 1/10$)
Često	($\geq 1/100, < 1/10$)
Manje često	($\geq 1/1000, < 1/100$)
Rijetko	($\geq 1/10000, < 1/1000$)
Vrlo rijetko	(<1/10000)
Nepoznato	(ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji živčanog sustava

Često: omaglica

Vrlo rijetko: epileptički napadi, obično u slučaju prekoračenja propisanih doza, mioklonus i simptomi periferne neuropatije

Psihijatrijski poremećaji

Često: poremećaji spavanja, motorna i psihijatrijska agitacija. Posebno u predisponiranih starijih bolesnika, mogu se javiti paranoidne egzogene psihoze praćene vizualnim halucinacijama. Takve nuspojave su učestalije kad se PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete daju u kombinaciji s drugim antiparkinsonicima (primjerice, levodopa, bromokriptin) ili memantinom

Nepoznato: poremećaji kontrole impulsa: u bolesnika koji se liječe lijekovima s dopaminergičnim učinkom, uključujući PK-Merz 100 mg filmom obložene tablete, mogu se javiti patološko kockanje, povećani libido, hiperseksualnost, kompulzivno trošenje ili kupovanje, prejedanje i kompulzivno jedenje (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Često: urinarna retencija u slučaju hipertrofije prostate

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često: *Livedo reticularis* (mramorna koža), ponekad povezano s edemom donjih dijelova nogu i zglobova

Poremećaji probavnog sustava

Često: mučnina, suha usta

Srčani poremećaji

Vrlo rijetko: srčane aritmije poput ventrikularne tahikardije, ventrikularne fibrilacije, *torsade de pointes* i produljenog QT intervala. Većina tih slučajeva se pojavila nakon predoziranja ili je povezana s drugim lijekovima ili drugim čimbenicima rizika srčanih aritmija (vidjeti dijelove 4.3. i 4.5.).

Krvožilni poremećaji

Često: Ortostatska disregulacija

Poremećaji oka*

Manje često: zamućen vid

Rijetko: lezija rožnice, npr. točkasti subepitelni opaciteti koji mogu biti povezani s

površinskim točkastim keratitisom, epitelni edem rožnice i značajno smanjena oštrina vida

Vrlo rijetko: Privremeni gubitak vida*, povećana fotosjetljivost

* Bolesnika treba pregledati oftalmolog čim se pojavi gubitak oštrine vida ili zamućen vid da bi se isključio kornealni edem kao mogući uzrok (vidjeti dio 4.4.)

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: hematološke nuspojave kao što su leukopenija i trombocitopenija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Mjere prve pomoći, simptomi i antidoti

Mogućnost višestruke intoksikacije uvijek se mora uzeti u obzir, primjerice u slučajevima uzimanja više od jednog lijeka radi suicidalnih namjera.

a) Simptomi predoziranja

Akutnu intoksikaciju karakterizira mučnina, povraćanje, hiperekscitabilnost, tremor, ataksija, zamućen vid, letargija, depresija, dizartrija i epileptički napadaji; maligna srčana aritmija zabilježena je u jednom slučaju.

Akutne toksičke psihoze u obliku konfuznog stanja s vizualnim halucinacijama, ponekad uključuju komu i mioklonus, zabilježeni su nakon usporednog davanja amantadina i drugih antiparkinsonika.

b) Liječenje predoziranja

Nije poznat specifičan tretman lijekovima ili antidoti. U slučaju intoksikacije s filmom obloženim tabletama treba izazvati povraćanje i/ili izvesti gastričnu lavažu.

U slučaju po život opasne intoksikacije, potrebna je intenzivna njega. Terapijske mjere uključuju uzimanje tekućine i zakiseljavanje urina radi bržeg izlučivanja tvari i moguće davanje sedativa, antikonvulziva i davanje antiaritmika (lidokain u venu).

U liječenju neurotoksičnih simptoma (poput onih gore opisanih) može se primijeniti fizostigmin u venu, u odraslih s dozom 1 do 2 mg svaka dva sata i u djece 2 x 0,5 mg u razmacima od 5 do 10 minuta do maksimalne doze od 2 mg.

Zbog slabe dijalizabilnosti amantadina (otprilike 5%), nema smisla provoditi hemodijalizu.

Preporučuje se praćenje bolesnika, osobito zbog mogućeg produljenja QT intervala i zbog činitelja koji izazivaju pojavu *torsade de pointes*, primjerice poremećaj elektrolita (osobito hipokalemija i hipomagnezija) ili bradikardiju.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiparkinsonici, dopaminergici, derivati adamantana
ATK oznaka: N04BB01

Amantadin ima različite farmakološke učinke. Tvar ima indirektni agonistički učinak na striatalne dopaminergičke receptore. Studije na životinjama su pokazale da amantadin povisuje ekstracelularnu koncentraciju dopamina dvojakom, povećanim otpuštanjem dopamina i preko blokade ponovne pohrane u presinaptičke neurone. U terapijskim koncentracijama, amantadin inhibira oslobađanje acetilkolina posredovanjem NMDA receptora i može tako izazvati antikolinergički učinak. Tvar ima sinergistički učinak sa levodopom (L-DOPA).

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon oralne primjene amantadin se potpuno apsorbira iz probavnog sustava.

Vršne koncentracije u plazmi dosežu se približno 2 - 8 sati (t_{max}) nakon davanja jedne doze. Slobodan topivi amantadinklorid daje viši vrh koncentracije amantadina u plazmi od teže topivog amantadinsulfata, kod kojeg se vrh koncentracije u plazmi (C_{max}) doseže kasnije od amantadinklorida. C_{max} od 500 ng/ml doseže se nakon jedne oralne doze od 250 mg amantadinklorida.

Kod doze od 200 mg/dan stanje dinamičke ravnoteže doseže se nakon 4 - 7 dana, s koncentracijama u plazmi od 400 - 900 ng/ml. Nakon davanja 100 mg amantadinsulfata C_{max} je 150 ng/ml.

Ukupna količina apsorbirane djelatne tvari (AUC) ista je za obje amantadinske soli.

Distribucija

Volumen distribucije ($4,2 \pm 1,9$ L/kg) je ovisan o dobi; u starijih je 6,0 L/kg.

In vitro, približno 67% amantadina je vezano za proteine plazme; prosječno oko 33% nalazi se u plazmi u nevezanom obliku. Prolazi kroz krvno-moždanu barijeru zasićenim transportnim sustavom.

Biotransformacija

Amantadin se metabolizira u manjoj mjeri, prvenstveno N-acetilacijom.

Eliminacija

Amantadin se izlučuje urinom gotovo potpuno u nemetaboliziranom obliku (90% od pojedinačne doze), a mala količina izlučuje se stolicom.

Poluvrijeme eliminacije je između 10 i 30 sati, sa srednjom vrijednosti oko 15 sati i većim dijelom ovisan je o dobi bolesnika.

Dijalizabilnost amantadina je slaba, otprilike 5% jednom dijalizom.

Posebna populacija: Stariji muškarci (67-72) godine pokazuju poluvrijeme eliminacije od 30 sati. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom terminalni poluživot u plazmi može biti znatno produljen, do 68 ± 10 sati.

Utvrđeno je da je klirens plazme jednak bubrežnom klirensu od $17,7 \pm 10$ L/satu u zdravih starijih dobrovoljaca.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Amantadin djeluje na srčanu elektrofiziologiju. Blokirajući kalijeve kanale usporava repolarizaciju stanica miokarda čime se produljuje trajanje akcijskog potencijala. U ljudi ti učinci u rijetkim

slučajevima rezultiraju posebnim vrstama kardijalne aritmije (apikalna izmjenična tahikardija ili aritmija *torsade de pointes*).

Studije kronične toksičnosti prvenstveno su otkrile stimulirajuće učinke na središnji živčani sustav. U izoliranim slučajevima primijećene su ekstrasistole u pasa i majmuna. U pasa je primijećena lagana infiltracija miokarda masnim tkivom.

Studije mutagenosti s testovima *in vitro* i *in vivo* nisu pokazale nikakav genotoksični potencijal amantadina.

Nisu izvedene dugotrajne studije kancerogenosti amantadina.

U studijama embriotoksičnosti u štakora, miševa i zečeva zabilježeni su letalni učinci i malformacije samo u štakora, kod većih doza. Zabilježena je povećana učestalost edema, anomalija stražnjih nogu, te abnormalnosti kostura. Učinci na plodnost nisu dovoljno istraženi; postoje dokazi o oštećenju plodnosti u štakora.

Nisu provedene studije perinatalnog i postnatalnog razdoblja. Smatra se da se male količine amantadina izlučuju u majčino mlijeko. Nema dostupnih podataka o prolasku kroz placentu.

Nema dovoljno iskustva s uzimanjem amantadina tijekom trudnoće. Postoje izvješća o slučajevima rađanja zdrave djece, komplikacijama u trudnoći i pet slučajeva malformacija. Sigurnost uzimanja tijekom trudnoće u ljudi ne može se potvrditi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

laktoza hidrat,
celuloza, mikrokristalična,
krumpirov škrob,
želatina,
povidon K25,
talk,
silicijev dioksid, koloidni,
magnezijev stearat,
karmelozanatrij, umrežena,
butilmetakrilat-(2-dimetilaminoetil)-metakrilat-metilmetakrilat kopolimer 1:2:1 (Eudragit E),
boja sunset yellow FCF (E 110),
titanijev dioksid (E 171)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina.

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

30 (3x10) filmom obloženih tableta u PP/Al blisteru.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Njemačka

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-688499731

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA//DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 10. studenoga 2008.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. studenoga 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

12. studenoga 2020.