

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ
SYMMETREL κάψουλες μαλακές των 100 mg

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

®Symmetrel καψάκιο μαλακό των 100 mg

Amantadine hydrochloride (Υδροχλωρική αμανταδίνη)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΑ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ

κάθε καψάκιο μαλακό περιέχει Amantadine hydrochloride (=amantadine hydrochloride): 100 mg

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο μαλακό.

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Παρкинсонισμός

Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με άλλα αντιπαρκινσονικά φάρμακα και επιδρά κυρίως στη βραδυκίνηση και την υπέρτονία (βλέπε 4.5 “Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης”).

Προφύλαξη από τον ιό Α της γρίππης

Η χορήγηση του Symmetrel, πρέπει να γίνεται κάτω από ιατρική παρακολούθηση.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Παρкинсонισμός

Αρχικώς 1 καψάκιο την ημέρα, που αυξάνεται μετά από μία εβδομάδα σε 1 καψάκιο δύο φορές την ημέρα. Η δόση μπορεί να τιτλοποιηθεί ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Δόσεις που υπερβαίνουν τα 200 mg την ημέρα (μέγιστη ημερήσια δόση 400 mg) μπορεί να παρέχουν κάποια επιπρόσθετη ανακούφιση, αλλά ενδέχεται να προκαλέσουν τοξικότητα. Γι' αυτόν το λόγο θα πρέπει η δόση να αυξάνεται σταδιακά, σε διαστήματα όχι μικρότερα της 1 εβδομάδας.

Η αμανταδίνη δρα μέσα σε λίγες ημέρες, αλλά συχνά παρατηρείται ότι χάνει μέρος της αποτελεσματικότητάς της μετά από λίγους μήνες συνεχούς θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα της αμανταδίνης μπορεί να παραταθεί μετά από προσωρινή διακοπή, που φαίνεται ότι αποκαθιστά τη δραστηριότητα.

Η θεραπεία με Symmetrel πρέπει να μειώνεται σταδιακά, γιατί η απότομη διακοπή μπορεί να προκαλέσει έξαρση του συνδρόμου του Parkinson, ανεξάρτητα από την ανταπόκριση του ασθενή στη θεραπεία (βλέπε 4.4 “Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση”).

Συνδυασμένη Θεραπεία: κατά το πρώτο στάδιο θεραπείας με Symmetrel πρέπει να εξακολουθήσει να χορηγείται κάποιο αντιπαρκινσονικό φάρμακο, με το οποίο ο ασθενής υποβάλλεται ήδη σε θεραπεία. Σε πολλές περιπτώσεις καθίσταται αργότερα δυνατή η σταδιακή μείωση της δοσολογίας του άλλου φαρμάκου, χωρίς να επηρεασθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία. Εάν όμως

εμφανισθούν νέες ανεπιθύμητες ενέργειες, η δοσολογία του πρέπει να μειωθεί ταχύτερα. Σε ασθενείς, που παίρνουν ήδη μεγάλες δόσεις αντιχολινεργικών φαρμάκων ή L-dopa, η αρχική φάση θεραπείας με χαμηλή δοσολογία Symmetrel πρέπει να παραταθεί μέχρι 15 ημέρες.

Προφύλαξη από τον ιό A της γρίπης:

Παιδιά ηλικίας 5 - 9 χρόνων : 1 καψάκιο μία φορά την ημέρα.

Παιδιά και ενήλικες ηλικίας 10 - 65 χρόνων: 1 κάψουλα δύο φορές την ημέρα. Αποτελεσματική προφύλαξη από τον ιό γρίπης A έχει αναφερθεί με δοσολογία 100 mg την ημέρα. Η δοσολογία αυτή ενδείκνυται για άτομα, που δεν ανέχονται 200 mg Symmetrel την ημέρα.

Ενήλικες ηλικίας άνω των 65 ετών: βλ. 4.2 "Δοσολογία και τρόπος χορήγησης - Χρήση σε ηλικιωμένους" Προφύλαξη: Για προφύλαξη πρέπει να γίνει έναρξη αυτού του δοσολογικού σχήματος πριν από την επαφή και να συνεχισθεί κατά τη διάρκεια της επιδημίας γρίπης του τύπου A, συνήθως για έως 6 εβδομάδες. Όταν χρησιμοποιείται με αδρανοποιημένο εμβόλιο γρίπης A, η αμανταδίνη συνεχίζεται για 2 έως 3 εβδομάδες μετά τη χορήγηση του εμβολίου.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς

Η συγκέντρωση της αμανταδίνης στο πλάσμα επηρεάζεται από τη νεφρική λειτουργία. Στους ηλικιωμένους η ημιζωή αποβολής τείνει να είναι μεγαλύτερη και η νεφρική κάθαρση μικρότερη από ότι στους νεώτερους ασθενείς. Επομένως στους ηλικιωμένους ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο, συνιστάται μια δόση που να μην υπερβαίνει τα 100 mg ημερησίως (13, 20, 24, 28). Εάν ο ασθενής έχει επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία, η δόση μπορεί επιπλέον να μειωθεί.

Δοσολογία στη νεφρική ανεπάρκεια

Σε ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία και υπό από αιμοδιύλιση η ημιπερίοδος αποβολής της αμανταδίνης παρατείνεται σημαντικά με αποτέλεσμα να αυξάνονται οι συγκεντρώσεις της στο πλάσμα. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται προσεκτική προσαρμογή της δοσολογίας του Symmetrel, αυξάνοντας τα δοσολογικά διαστήματα ανάλογα με την κάθαρση της κρεατινίνης (βλέπε πίνακα), μετά από δόση φόρτισης 200 mg την πρώτη ημέρα.

Κάθαρση κρεατινίνης [ml/(min 1.73 m ²)]	Δοσολογικό διάστημα 100 mg
<15	κάθε 7 ημέρες
15 -25	κάθε 3 ημέρες
25 - 35	κάθε 2 ημέρες
35 - 75	κάθε 1 ημέρα
>75	κάθε 12 ώρες

Ιδανικό θα ήταν εάν ελέγχονταν οι συγκεντρώσεις αμανταδίνης στο πλάσμα. Συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση του ασθενή (βλέπε 5.2 "Φαρμακοκινητικές ιδιότητες").

4.3 Αντενδείξεις

Κύηση, γαλουχία, γνωστή υπερευαισθησία στην αμανταδίνη.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ασθενείς με ιστορικό επιληψίας ή σπασμών χρειάζονται ιδιαίτερη παρακολούθηση, γιατί υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κρίσεων κατά τη θεραπεία με αμανταδίνη. Η μείωση της δόσης μειώνει αυτόν τον κίνδυνο.

Σε ασθενείς με ψύχωση ή ψυχονεύρωση αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης παραισθησιών, σύγχυσης και εφιαλτικών ονείρων.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς, που λαμβάνουν φάρμακα, που δρουν στο ΚΝΣ και κυρίως αναληπτικά και αντιχολινεργικά. Προσοχή επίσης απαιτείται σε ασθενείς με οιδήματα, καρδιακή ανεπάρκεια, υπόταση, υποτροπιάζον έκζεμα και γαστρικές εξελκώσεις. Επειδή έχουν αναφερθεί περιπτώσεις απόπειρας αυτοκτονίας με λήψη Symmetrel συνιστάται να συνταγογραφείται τακτικά η εκάστοτε αναγκαία ποσότητα του φαρμάκου.

Το Symmetrel πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια. Σε περιπτώσεις μειωμένης νεφρικής λειτουργίας, η δοσολογία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης του κάθε ασθενή και εάν είναι δυνατόν να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις της αμανταδίνης στο πλάσμα. Επειδή μόνο μικρές ποσότητες αμανταδίνης αποβάλλονται από ασθενείς, που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση για νεφρική ανεπάρκεια, πρέπει να προσαρμόζονται προσεκτικά οι δόσεις αυτών των ασθενών για την αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις παθολογική έξης προς τυχερά παίγνια και αυξημένης γενετήσιας/σεξουαλικής επιθυμίας σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με αγωνιστές ντοπαμίνης για την θεραπεία της νόσου του Parkinson, συμπεριλαμβανομένου και του Symmetrel.

Διακοπή της θεραπείας

Η απότομη διακοπή της αμανταδίνης ενδέχεται να έχει σαν αποτέλεσμα την επιδείνωση των συμπτωμάτων της νόσου Parkinson ή συμπτωμάτων ομοιαζόντων με αυτά του κακοήθους νευροληπτικού συνδρόμου (ΚΝΣ) (92,93). Υπάρχουν μεμωνομένες αναφορές πιθανής συσχέτισης της εμφάνισης συμπτωμάτων παρόμοιων του ΚΝΣ και της απότομης διακοπής της αμανταδίνης. Επιπλέον υπάρχουν μεμωνομένες αναφορές πιθανής συσχέτισης της επιδείνωσης του ΚΝΣ ή της κατατονίας που οφείλεται στη λήψη νευροληπτικών και την απόσυρση της αμανταδίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνως νευροληπτικούς παράγοντες (90, 91). Επομένως η θεραπεία με αμανταδίνη πρέπει να μην διακόπτεται απότομα.

Ανθεκτικότητα

Ανθεκτικότητα στην αμανταδίνη και ριμανταδίνη επιτυγχάνεται εύκολα με την κατά σειρά διέλευση στελεχών ιών της γρίππης in vitro ή in vivo σε παρουσία του φαρμάκου. Ιοί γρίππης Α με διασταυρούμενη ανθεκτικότητα στην αμανταδίνη και ριμανταδίνη μπορεί να εμφανισθούν, όταν χρησιμοποιούνται αυτά τα φάρμακα για τη θεραπεία λοιμώξεων γρίππης. Μετάδοση ιών ανθεκτικών στο φάρμακο μπορεί να ήταν η αιτία της αποτυχίας της προφύλαξης και της θεραπείας οικογενειακών επαφών και ασθενών σε ιδρύματα. Ομως, δεν υπάρχει μέχρι σήμερα ένδειξη ότι ο ανθεκτικός ιός

προκαλεί νόσο, που είναι καθ'οιονδήποτε τρόπο διαφορετική από αυτήν, που προκαλείται από ευαίσθητους ιούς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιτείνει τη δράση των διεγερτικών του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Ταυτόχρονη χορήγηση αμανταδίνης και αντιχολινεργικών παραγόντων ή levodopa μπορεί να αυξήσει τη σύγχυση, τις ψευδαισθήσεις, τους εφιάλτες, τις γαστρεντερικές διαταραχές ή άλλες παρενέργειες τύπου ατροπίνης (βλέπε 4.9 "Υπερδοσολογία").

Ταυτόχρονη χορήγηση αμανταδίνης και φαρμάκων ή ουσιών (π.χ. οινόπνευμα), που δρουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενδέχεται να έχουν σαν αποτέλεσμα αθροιστική τοξικότητα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Συνιστάται στενή παρακολούθηση (βλέπε 4.9 "Υπερδοσολογία").

Υπήρξαν μεμονωμένες αναφορές πιθανής αλληλεπίδρασης μεταξύ αμανταδίνης και συνδυασμού των διουρητικών υδροχλωροθειαζίδη + τριαμερένη. Το ένα ή και τα δύο συστατικά μειώνουν εμφανώς την κάθαρση της αμανταδίνης, οδηγώντας σε υψηλότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα και τοξικές επιδράσεις (σύγχυση, ψευδαισθήσεις, αταξία, μυόκλονος).

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση

Έγιναν μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε αρουραίους και κουνέλια. Στους αρουραίους οι από το στόμα δόσεις 50 και 100 mg/kg απέβησαν τερατογόνοι.

Αναφέρθηκαν επιπλοκές, που είχαν σχέση με την αμανταδίνη κατά τη διάρκεια της κύησης. Το Symmetrel αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες, που επιθυμούν να μείνουν έγκυες.

Χρήση κατά τη γαλουχία

Η αμανταδίνη περνά στο μητρικό γάλα. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες σε βρέφη που θηλάζαν. Μητέρες που θηλάζουν δεν πρέπει να παίρνουν Symmetrel.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς που λαμβάνουν Symmetrel πρέπει να είναι ενημερωμένοι ότι μπορεί να τους παρουσιαστεί ζάλη, θολή όραση και άλλα συμπτώματα του κεντρικού νευρικού συστήματος (βλ. "Ανεπιθύμητες ενέργειες") που εξασθενίζουν την ικανότητα αντίδρασης τους. Σε αυτή την περίπτωση δεν πρέπει ο ασθενής να οδηγεί ή να χειρίζεται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της αμανταδίνης είναι συνήθως ήπιες και παροδικής φύσης. Συνήθως εμφανίζονται μέσα στις πρώτες 2 - 4 ημέρες της θεραπείας και εξαφανίζονται αμέσως μέσα σε 24 - 48 ώρες με τη διακοπή της αμανταδίνης.

Δεν έχει αποδειχθεί άμεση σχέση μεταξύ της δόσης και συχνότητας παρενεργειών. Όμως, φαίνεται να υπάρχει τάση προς συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (ιδιαίτερα αυτές που επηρεάζουν το ΚΝΣ) με αυξημένες δόσεις.

Σε ασθενείς που έλαβαν αγωνιστές ντοπαμίνης για την θεραπεία της νόσου

του Parkinson, συμπεριλαμβανομένου και του Symmetrel, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις, έχει αναφερθεί πως εκδηλώθηκαν σημεία παθολογικής έξισης προς τυχερά παίγνια και αυξημένη γενετήσια/σεξουαλική επιθυμία, οι οποίες ήταν γενικά αναστρέψιμες με την μείωση της δόσης ή την διακοπή της αγωγής.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: περιστασιακά: κατάθλιψη, άγχος, διαταραχές του θυμικού, ανησυχία, νευρικότητα, δυσκολία συγκέντρωσης, ίλιγγος, θόλωση της διάνοιας, πονοκέφαλος, αϋπνία, λήθαργος, παραισθησίες, εφιάλτες, αταξία, δυσαρθρία, θολή όραση.

Παραισθησίες, σύγχυση και εφιάλτες είναι πιο κοινές όταν χορηγείται αμανταδίνη ταυτόχρονα με αντιχολινεργικούς παράγοντες ή όταν ο ασθενής έχει μία υποκείμενη ψυχιατρική διαταραχή.

Σπάνια: σύγχυση, αποπροσανατολισμός, ψύχωση, τρόμος, δυσκινησία, σπασμοί.

Μεμονωμένες περιπτώσεις: συμπτώματα όμοια του Κακοήθους Νευροληπτικού Συνδρόμου (ΚΝΣ)

Παραλήρημα, υπομανιακή κατάσταση και μανία έχουν αναφερθεί.

Καρδιαγγειακό σύστημα: συχνά: οίδημα (π.χ. οίδημα των σφυρών), δικτυωτή πελίωση του δέρματος.

Περιστασιακά: παλμοί, ορθοστατική υπόταση.

Μεμονωμένα περιστατικά: καρδιακή ανεπάρκεια.

Αίμα: μεμονωμένα περιστατικά: λευκοπενία, αναστρέψιμη αύξηση των ηπατικών ενζύμων.

Γαστρεντερικό σύστημα: περιστασιακά: ξηροστομία, ανορεξία, ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα.

Σπάνια: διάρροια.

Δέρμα και εξαρτήματα: περιστασιακά: εφίδρωση.

Σπάνια: εξάνθημα, αποχρωματισμός του δέρματος.

Μεμονωμένα περιστατικά, φωτοευαισθησία.

Αισθητήρια όργανα: σπάνια: διαταραχές της όρασης, βλάβες του κερατοειδούς π.χ. διάστικτη υπο-επιθηλιακή θολερότητα, που μπορεί να συσχετισθεί με επιφανειακή διάστικτη κερατίτιδα, οίδημα του επιθηλίου του κερατοειδούς και έντονα μειωμένη οξύτητα της όρασης.

Ουροποιογεννητικό σύστημα: σπάνια: κατακράτηση ούρων, ακράτεια ούρων.

4.9 Υπερδοσολογία

Σημεία και συμπτώματα:

Νευρομυικές διαταραχές και συμπτώματα οξείας ψύχωσης είναι τα προεξάρχοντα χαρακτηριστικά της οξείας δηλητηρίασης με αμανταδίνη.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα: Ευερεθιστότης, τρόμος, σπασμοί, εξωπυραμιδικά σημεία: συστροφικοί σπασμοί, δυστονική στάση, μυδρίαση, θάμβος οράσεως, αταξία.

Σύγχυση, αποπροσανατολισμός, παραλήρημα, οπτικές ψευδαισθήσεις.

Αναπνευστικό σύστημα: υπέρπνοια, πνευμονικό οίδημα, αναπνευστική δυσφορία, περιλαμβανόμενου του συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων.

Καρδιαγγειακό σύστημα: κολπική ταχυκαρδία, αρρυθμία με τη μορφή torsade de pointes.

Γαστρεντερικό σύστημα: ναυτία, έμετος, ξηροστομία, ανορεξία.

Νεφρική λειτουργία: κατακράτηση ούρων, νεφρική δυσλειτουργία, περιλαμβανόμενης της αύξησης της ουρίας και μείωσης της κάθαρσης κρεατινίνης.

Υπερδοσολογία από συνδυασμένη θεραπεία φαρμάκων: οι περιφερικές και κεντρικές ανεπιθύμητες ενέργειες αντιχολινεργικών φαρμάκων αυξάνονται από την ταυτόχρονη χρήση αμανταδίνης και οξείες ψυχωσικές αντιδράσεις, που μπορεί να είναι ταυτόσημες με εκείνες, που προκαλούνται από δηλητηρίαση με ατροπίνη, μπορεί να συμβούν όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις αντιχολινεργικών παραγόντων. Όταν έχουν ληφθεί συγχρόνως οιοπνευματώδη ή διεγερτικά του ΚΝΣ, τα σημεία και συμπτώματα οξείας δηλητηρίασης με αμανταδίνη μπορεί να επιδεινωθούν ή/και να μεταβληθούν.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο.

Απομάκρυνση ή/και αδρανοποίηση των παραγόντων, που προκάλεσαν τη δηλητηρίαση: Πρόκληση εμέτου ή πλύση του στομάχου εάν ο ασθενής έχει τις αισθήσεις του, χορήγηση ενεργοποιημένου ξυλάνθρακα ή αλατούχου καθαρτικού, εάν κρίνονται κατάλληλα. Επειδή η αμανταδίνη απεκκρίνεται εκτενώς αναλλοίωτη από τα ούρα, η διατήρηση της νεφρικής απεκκριτικής λειτουργίας, η έντονη διούρηση και η προκλητή διούρηση, εάν είναι ανάγκη, είναι αποτελεσματικές στην απομάκρυνση της αμανταδίνης από την κυκλοφορία του αίματος. Οξύνιση των ούρων ευνοεί την απέκκριση της αμανταδίνης από τα ούρα.

Η αιμοδιύλιση δεν αφαιρεί σημαντικά ποσά Symmetrel. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια αιμοδιύλιση 4 ωρών αφαίρεσε 7 έως 15 mg μετά από εφάπαξ δόση 300 mg από το στόμα.

Έλεγχος της αρτηριακής πίεσης, του καρδιακού ρυθμού, του ΗΚΓ, της αναπνοής, της θερμοκρασίας του σώματος και θεραπεία για πιθανή υπόταση και καρδιακές αρρυθμίες, όπου απαιτείται.

Σπασμοί και υπερκινησία : χορηγήστε αντισπασμωδικά, όπως διαζεπάμη ενδοφλέβια, παραλδεύδη ενδομυϊκά ή από το ορθό ή φαινοβαρβιτάλη ενδομυϊκά.

Οξέα ψυχωσικά συμπτώματα, παραλήρημα, δυστονική στάση, μυοκλονικές εκδηλώσεις: φυσοστιγμίνη σε αργή ενδοφλέβια έγχυση (Δοσολογίες του 1 mg σε ενήλικες, 0.5 mg σε παιδιά) σε επαναλαμβανόμενη χορήγηση σύμφωνα με την αρχική ανταπόκριση και την προκύπτουσα ανάγκη έχει αναφερθεί.

Κατακράτηση ούρων: Η ουροδόχος κύστη πρέπει να καθετηριασθεί και να παραμείνει ο καθετήρας για όσο χρόνο απαιτείται.

Προσοχή! Επιβάλλεται η φύλαξη όλων των φαρμάκων μακριά από τα παιδιά .

Τηλ. του “Κέντρου Δηλητηριάσεων”: 7793777.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Αντιπαρκινσονικός παράγοντας και ιστατικό αντιγριππικό. (κωδικός ATC N04B B01)

Ως αντιπαρκινσονικό: Ο ακριβής τρόπος δράσεως της αμανταδίνης δεν είναι γνωστός. Φαίνεται ότι ενισχύει την δράση των κατεχολαμινεργικών, συμπεριλαμβανόμενων και των ντοπαμινεργικών νευρομεταβιβαστών στο ΚΝΣ, δεν έχει ιδιαίτερη αντιχολινεργική δράση. Υποστηρίζεται ότι απελευθερώνει την ντοπαμίνη από τα συναπτοσώμια και εμποδίζει την επαναπρόσληψή της στον προσυναπτικό νευρώνα και έτσι αυξάνει τη συγκέντρωσή της στην προσυναπτική σχισμή των ντοπαμινεργικών νευρώνων των βασικών γαγγλίων. Μπορεί επίσης να διεγείρει απ'ευθείας τους μετασυναπτικούς υποδοχείς.

Ως αντιικό: Ο μηχανισμός δράσης της δεν έχει κατανοηθεί. Φαίνεται ότι έχει διάφορες δράσεις ανάλογα με τις συγκεντρώσεις της και το στέλεχος του ιού. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι προλαμβάνει την διείσδυση και την αποκάλυψη των ιών τύπου Α της γρίππης, εμποδίζει τη συγκέντρωση των ιών αντιδρώντας με την αιμοσυγκολλητίνη που παράγουν, αναστέλλει την σύντηξη του περιβλήματος του ιού με την μεμβράνη των δευτερογενών λυσοσωμίων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η αμανταδίνη απορροφάται αργά, αλλά σχεδόν πλήρως. Μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα περίπου 250 ng/mL και 500 ng/mL επιτυγχάνονται μέσα σε 3 - 4 ώρες μετά από εφάπαξ χορήγηση από το στόμα 100 mg και 200 mg αμανταδίνης, αντίστοιχα.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 200 mg την ημέρα επιτυγχάνονται σταθερές συγκεντρώσεις στο πλάσμα 300 ng/mL μέσα σε 3 ημέρες.

Κατανομή

In vitro, το 67% της αμανταδίνης δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του πλάσματος. Σημαντική ποσότητα αμανταδίνης δεσμεύεται στα ερυθροκύτταρα του αίματος. Οι συγκεντρώσεις της αμανταδίνης στα ερυθροκύτταρα φυσιολογικών υγιών εθελοντών είναι 2.66 φορές μεγαλύτερη των συγκεντρώσεων στο πλάσμα.

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής (V_D) του φαρμάκου είναι 5 - 10 L/kg, ενδεικτικό εκτενούς δέσμευσης στους ιστούς.

Η συγκέντρωση της αμανταδίνης στους πνεύμονες, την καρδιά, τα νεφρά, το ήπαρ και τη σπλήνα είναι υψηλότερη από ό,τι στο αίμα.

Μετά από μερικές ώρες το φάρμακο συσσωρεύεται στις ρινικές εκκρίσεις.

Η αμανταδίνη διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, όμως δεν είναι δυνατός ο ποσοτικός προσδιορισμός της στον εγκέφαλο.

Βιομετασχηματισμός

Η αμανταδίνη μεταβολίζεται σε ελάχιστο ποσοστό, κύρια με N-ακετυλίωση. Εάν επηρεάζεται αυτή η οδός μεταβολισμού από το φαινότυπο ακετυλιωτή δεν έχει προσδιορισθεί ακόμη.

Αποβολή

Το φάρμακο αποβάλλεται σε υγιείς νέους ενήλικες με μέση ημιπερίοδο αποβολής στο πλάσμα 15 ώρες (10 - 31 ώρες).

Η συνολική κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου η ίδια με τη νεφρική κάθαρση (250 mL/min.). Η κάθαρση της αμανταδίνης στα νεφρά είναι πολύ υψηλότερη από την κάθαρση κρεατινίνης, γεγονός, που υποδηλοί σωληναριακή έκκριση

από τα νεφρά.

Εφάπαξ δόση αμανταδίνης απεκκρίνεται σε 72 ώρες, ως εξής: 65 - 85% αναλλοίωτη, 5 - 15% σαν ακετυλομεταβολίτης στα ούρα και 1% στα κόπρανα. Το 90% της δόσης συλλέγεται αναλλοίωτο στα ούρα 4 - 5 ημερών. Ο ρυθμός επηρεάζεται σημαντικά από το pH των ούρων. Αύξηση του pH επιφέρει μείωση της απέκκρισης.

Ιδιαίτερες κατηγορίες ασθενών

Υπερήλικες ασθενείς: σε σύγκριση με στοιχεία από υγιείς νέους ενήλικες, διπλασιάζεται ο $t_{1/2}$ και ελαττώνεται η νεφρική κάθαρση. Η κάθαρση της κρεατινίνης στους υπερήλικες είναι μικρότερη από ό,τι σε νεαρά άτομα. Η σωληναριακή έκκριση μειώνεται περισσότερο από ό,τι η διήθηση στα σπειράματα.

Στους υπερήλικες ασθενείς με επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία, η επαναλαμβανόμενη χορήγηση 100 mg την ημέρα για 14 ημέρες αύξησε τις συγκεντρώσεις του πλάσματος σε τοξικά επίπεδα (87).

Νεφρική ανεπάρκεια: συσσώρευση αμανταδίνης μπορεί να συμβεί σε νεφρική ανεπάρκεια, προκαλώντας σοβαρές φαρμακευτικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Κάθαρση κρεατινίνης μικρότερη των 40 mL/[min. 1.73 m²] προκαλεί τριπλάσια έως πενταπλάσια αύξηση του $t_{1/2}$ και πενταπλάσια μείωση της ολικής και νεφρικής κάθαρσης. Η αποβολή από τα νεφρά είναι η κύρια οδός απομάκρυνσης ακόμη και σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας.

Υπερήλικες ασθενείς ή ασθενείς, που υποφέρουν από νεφρική ανεπάρκεια πρέπει να παίρνουν επαρκώς μειωμένη δοσολογία, ανάλογα με την κάθαρση κρεατινίνης του ατόμου.

Η συγκέντρωση της αμανταδίνης στο πλάσμα δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 300 ng/mL.

Αιμοδιύλιση: μικρή ποσότητα αμανταδίνης αφαιρείται με αιμοδιύλιση. Το γεγονός μπορεί να συσχετισθεί με την εκτενή δέσμευσή της στους ιστούς. Λιγότερο από 5% μίας δόσης απομακρύνεται μετά από αιμοδιύλιση 4 ωρών. Ο μέσος $t_{1/2}$ φθάνει τις 24 ώρες διύλισης.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Η υδροχλωρική αμανταδίνη εμφάνισε μικρό βαθμό οξείας τοξικότητας σε διάφορα είδη ζώων. Εγιναν μελέτες υποχρόνιας από το στόμα τοξικότητας σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους με δοσολογίες μέχρι 160, 30 και 100 mg/kg αντίστοιχα. Δεν υπήρξε μαρτυρία ειδικής τοξικότητας. Μελέτες χρόνιας τοξικότητας με χορήγηση σε αρουραίους και σκύλους για μια περίοδο μέχρι δύο χρόνια σε δοσολογίες από το στόμα μέχρι 160 και 80 mg/kg αντίστοιχα, δεν έδειξαν ειδική τοξικότητα.

Επί πλέον δεν υπήρξε σαφής ένδειξη καρκινογόνου δυνατότητας. Λαμβάνοντας υπόψη το πειραματικό σχέδιο αυτών των μελετών, η τελευταία δήλωση είναι αμφίβολης σημασίας. Μία μόνο δοκιμαία χρωμοσωματικής παρέκκλισης έδειξε μία οριακή αύξηση στη συχνότητα χρωμοσωματικών διασπάσεων. Σε απουσία άλλων σχετικών μελετών μεταλλαξιογένεσης, δεν μπορεί να υπάρξει σαφές συμπέρασμα σε σχέση με το ερώτημα της μεταλλαξιογόνου δυνατότητας

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Rapeseed oil, soybean lecithin, was blend composed of one part beeswax, one part hydrogenated soybean oil, four parts partially hydrogenated vegetable oils.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Προστατέψτε το από υγρασία και ζέστη (Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία κάτω των 30° C).

Το Symmetrel πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος απρόσιτο στα παιδιά.

6.5 Φύση και συστατικά περιεκτών

Blisters. Κουτιά των 60 δισκίων (6 blisters από PVC-Tristar x 10 δισκία).

6.6 Κάτοχος της αδειας κυκλοφορίας

NOVARTIS (Hellas) A.E.B.E.,
12οχλμ. Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας No. 1,
144 51 ΜΕΤΑΜΟΡΦΩΣΗ

6.7 Παρασκευαστής

RP SCHERER GMBH, Γερμανία.

6.8 Συσσκευαστής

ΦΑΜΑΡ Α.Β.Ε., (Εργοστάσιο Β') ΑΝΘΟΥΣΑ-Αττικής

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

39561/7.12.94

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

39561 / 7 - 12 - 94

Κωδικός συσκευασίας: 120380101

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

30-06-2003/ 04-04-2007