

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Amantadin STADA® 100 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 100 mg Amantadinhydrochlorid.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

Weiß, runde, flache Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Parkinson-Syndrome:
Zur Behandlung von Symptomen der Parkinson'schen Krankheit, wie z.B. Rigor, Tremor und Hypo- bzw. Akinese
- Durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidale Symptome wie Frühdyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Vor Therapiebeginn und zu den Zeitpunkten 1 und 3 Wochen danach ist ein EKG (50 mm/s) zu schreiben und die frequenz-korrigierte QT-Zeit nach Bazett (QTc) manuell zu bestimmen. Bei Dosiserhöhungen zu späterem Zeitpunkt muss ein solches EKG vorher und zwei Wochen nachher geschrieben werden. Danach haben EKG-Kontrollen zumindest jährlich zu erfolgen. Patienten mit QTc-Vorwerten über 420 ms, oder mit einem QTc-Anstieg von über 60 ms unter Amantadin STADA® oder mit QTc-Zeiten >480 ms unter Amantadin STADA® sowie mit erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen. Damit kann bei gleichzeitiger Beachtung der im Abschnitt 4.3 genannten Gegenanzeigen die sehr seltene, aber bedrohliche Nebenwirkung Torsade-de-pointes-Kammertachykardie verhindert werden.

Parkinson-Syndrom

Bei Parkinson-Syndromen und medikamentös bedingten Bewegungsstörungen erfolgt die Therapie in der Regel einschleichend; die jeweilige Dosis richtet sich nach dem therapeutischen Effekt.

Zur Einstellung des Patienten ist in den ersten 4–7 Tagen 1-mal täglich 1 Tablette Amantadin STADA® (entsprechend 100 mg Amantadinhydrochlorid pro Tag) zu verabreichen, und dann wöchentlich um die gleiche Dosis zu steigern, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist.

Als wirksame Dosen sind 2-mal täglich 1–2 Tabletten Amantadin STADA® (entsprechend 200–400 mg Amantadinhydrochlorid/Tag) anzusehen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Erregungs- und Verwirrheitszuständen sowie mit deliranten Syndromen,

GFR (ml/min)	Dosierung Amantadinhydrochlorid	Dosierungsintervall
80–60	100 mg	alle 12 Stunden
60–50	150 mg*	1-mal täglich
50–30	100 mg	1-mal täglich
30–20	200 mg	2-mal wöchentlich
20–10	100 mg	3-mal wöchentlich
< 10 und Hämodialyse	200 mg und 100 mg	wöchentlich oder jede 2. Woche

*) zu erreichen durch 1½ Tabletten Amantadin STADA® 100 mg.

sollte mit einer geringeren Dosis begonnen werden.

Bei einer Kombinationsbehandlung mit anderen Antiparkinsonmitteln ist die Dosierung individuell anzupassen.

Falls bereits mit einer Amantadin-Infusionslösung vorbehandelt wurde, kann die Anfangsdosis höher gewählt werden.

Bei akuter Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik im Sinne einer akinetischen Krise wird eine Amantadin-Infusionsbehandlung angewendet.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Grundsätzlich ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Höhe der Dosis an das Ausmaß der verringerten Nieren Clearance (gemessen an der glomerulären Filtrationsrate = GFR) anzupassen wie folgt:

Siehe Tabelle

Um die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) abschätzen zu können, darf folgende Näherung angewendet werden:

$$CL_{kr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times \text{Kreatinin}}$$

wobei CL_{kr} = Kreatininclearance in ml/min und Kreatinin = Serumkreatinin in mg/100 ml ist. Der so berechnete Wert der Kreatininclearance gilt für Männer, er beträgt für Frauen ca. 85% und darf der Insulin-clearance zur Ermittlung der GFR (beim Erwachsenen 120 ml/min) gleichgesetzt werden. Amantadin ist nur bedingt dialysierfähig (ca. 5%).

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden mit etwas Flüssigkeit, vorzugsweise morgens und nachmittags eingenommen. Die letzte Tagesdosis soll nicht nach 16 Uhr eingenommen werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art und Schwere des Krankheitsbildes und wird vom behandelnden Arzt entschieden. Der Patient darf das Arzneimittel nicht eigenmächtig absetzen.

Ein plötzliches Absetzen der Einnahme von Amantadin STADA® ist zu vermeiden, da es sonst bei Parkinsonpatienten zu starker Verschlechterung der extrapyridalen Symptomatik bis hin zur akinetischen Krise kommen kann, und Absetzerscheinungen bis hin zu einem Delir auftreten können.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Amantadin-Verbindungen oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,

- schwere nicht kompensierte Herzinsuffizienz (Stadium NYHA IV),
- Kardiomyopathie und Myokarditis,
- AV-Block Grad II und III,
- vorbekannte Bradykardie unter 55 Schläge/min,
- bekanntes langes QT-Intervall (QTc nach Bazett >420 ms) oder erkennbaren U-Wellen oder angeborenes QT-Syndrom in der Familienanamnese,
- schwerwiegende ventrikuläre Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes in der Anamnese,
- gleichzeitige Therapie mit Budipin oder anderen QT-verlängernden Arzneimitteln (siehe 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln),
- Verminderung von Kalium und Magnesium im Blut.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amantadin STADA® darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit

- Prostatahypertrophie,
- Engwinkelglaukom,
- Niereninsuffizienz (verschiedener Schweregrade; durch eine Verschlechterung der Filtrationsleistung der Nieren besteht die Gefahr der Kumulation, vgl. Dosierung und „Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch“),
- Erregungs- und Verwirrheitszuständen,
- deliranten Syndromen sowie exogenen Psychosen in der Anamnese,
- sowie bei Patienten, die mit Memantin behandelt werden (siehe 4.5 Wechselwirkungen).

Kinder

Ausreichende Erfahrungen bei Kindern liegen nicht vor.

Vor Therapiebeginn und zu den Zeitpunkten 1 und 3 Wochen danach ist ein EKG (50 mm/s) zu schreiben und die frequenz-korrigierte QT-Zeit nach Bazett (QTc) manuell zu bestimmen. Bei Dosiserhöhungen zu späterem Zeitpunkt muss ein solches EKG vorher und zwei Wochen nachher geschrieben werden. Danach haben EKG-Kontrollen zumindest jährlich zu erfolgen. Patienten mit QTc-Vorwerten über 420 ms oder mit einem QTc-Anstieg von über 60 ms unter Amantadin STADA® oder mit QTc-Zeiten >480 ms unter Amantadin STADA® sowie mit erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen.

Bei Risikogruppen für Elektrolytstörungen, z.B. Diuretikamedikation, häufigem Erbrechen und/oder Durchfall, Anwendung von

Insulin in Notfallsituationen, Nierenerkrankungen oder anorektischen Zuständen sind adäquate Laborkontrollen und ein entsprechender Elektrolyt-Ausgleich durchzuführen, insbesondere für Kalium und Magnesium.

Sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auftreten, ist Amantadin STADA® abzusetzen und der Patient – innerhalb von 24 Stunden – auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann Amantadin STADA® unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen wiedereingesetzt werden.

Bei Herzschrittmacherpatienten ist die exakte Bestimmung der QT-Zeiten nicht möglich. Daher muss die Entscheidung über eine Amantadin STADA® Therapie in Abstimmung mit dem behandelnden Kardiologen individuell erfolgen.

Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Neuroleptika und Amantadin behandelt werden, besteht die Gefahr des Auftretens eines lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndroms, wenn Amantadin plötzlich abgesetzt wird.

Bei gestörter Nierenfunktion kann es zur Intoxikation kommen.

Bei Patienten mit einem hirnanorganischen Psychosyndrom sowie zerebralen Anfallsleiden in der Anamnese erfordert die Anwendung von Amantadin STADA® besondere Vorsicht, da sich einzelne Krankheitssymptome verschlechtern und Krampfanfälle auftreten können (vgl. Nebenwirkungen und Dosierung beachten).

Patienten mit bekannten Herz-Kreislaufkrankungen müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Amantadin STADA® unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen. Sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auftreten, ist Amantadin STADA® abzusetzen und der Patient – innerhalb von 24 Stunden – auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann Amantadin STADA® unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen wiedereingesetzt werden.

Oft werden bei Parkinson-Patienten Krankheitszeichen wie niedriger Blutdruck, Speichelfluss, Schweißausbrüche, erhöhte Körpertemperatur, Hitzestauungen, Wasseransammlungen und depressive Verstimmungen beobachtet. Sie sind unter Beachtung der Neben- und Wechselwirkungen von Amantadin STADA® zu behandeln.

Die Patienten sollen aufgefordert werden, bei Auftreten von Beschwerden beim Wasserlassen den behandelnden Arzt aufzusuchen.

Bei Auftreten von Verschwommensehen oder anderen Sehstörungen sollte ein Augenarzt konsultiert werden, um ein Hornhautödem auszuschließen. Falls ein Hornhautödem diagnostiziert wird, ist die Behandlung mit Amantadin abzusetzen.

Impulskontrollstörungen

Die Patienten sind regelmäßig hinsichtlich der Entwicklung von Impulskontrollstörungen zu überwachen. Patienten und ihre Pflegepersonen sollten darauf hingewiesen werden, dass Verhaltenssymptome von Impulskontrollstörungen, u. a. Spielsucht, verstärkte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Binge-Eating und zwanghaftes Essen, bei Patienten unter der Behandlung mit dopaminerg wirkenden Arzneimitteln einschließlich Amantadin STADA® auftreten können. Bei Entwicklung dieser Symptome sind eine Dosisreduktion oder ein Ausschleichen der Behandlung zu erwägen.

Sonstige Bestandteile

Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten Amantadin STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Amantadin mit anderen Arzneimitteln, für die eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist, ist kontraindiziert. Beispiele sind:

- bestimmte Antiarrhythmika der Klasse IA (wie z.B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid) und der Klasse III (wie Amiodaron, Sotalol),
- bestimmte Antipsychotika (wie z.B. Thioridazin, Chlorpromazin, Haloperidol, Pimozid),
- bestimmte tri- und tetrazyklische Antidepressiva (wie z.B. Amitriptylin),
- bestimmte Antihistaminika (wie z.B. Astemizol, Terfenadin),
- bestimmte Makrolidantibiotika (wie z.B. Erythromycin, Clarithromycin),
- bestimmte Gyrasehemmer (wie z.B. Sparfloxacin),
- Azol-Antimykotika sowie weitere Arzneimittel wie Budipin, Halofantrin, Cotrimoxazol, Pentamidin, Cisaprid oder Bepridil.

Diese Aufzählung kann nicht vollständig sein. Vor der gleichzeitigen Anwendung von Amantadin mit einem anderen Arzneimittel ist dessen Fachinformation dahingehend zu prüfen, ob eine Interaktion durch QT-Verlängerung zwischen diesem Mittel und Amantadin möglich ist.

Es ist möglich, Amantadin STADA® mit anderen Antiparkinsonmitteln zu kombinieren. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen (wie z.B. psychotischen Reaktionen) kann eine Dosisreduktion der anderen Arzneimittel bzw. der Kombination notwendig werden.

Es liegen keine gezielten Untersuchungen über das Auftreten von Wechselwirkungen nach Verabreichung von Amantadin STADA® mit anderen Antiparkinsonmitteln (z.B. mit Levodopa, Bromocriptin, Memantin, Trihexyphenidyl etc.) vor (Nebenwirkungen beachten).

Bei gleichzeitiger Therapie mit Amantadin STADA® und den im folgenden aufgeführten Arzneimittelgruppen bzw. Wirkstoffen kann es zu den im folgenden beschriebenen Wechselwirkungen kommen:

Anticholinergika

Verstärkung von Nebenwirkungen der Anticholinergika (Verwirrheitszustände und Halluzinationen) bei Kombination mit z.B. Trihexyphenidyl, Benzatropin, Scopolamin, Biperiden, Orphenadrin etc.

Indirekt zentral wirkende Sympathomimetika

Verstärkung der zentralen Wirkung von Amantadin.

Alkohol

Verminderung der Alkoholtoleranz.

Levodopa (Antiparkinsonmittel)

Gegenseitige Verstärkung der therapeutischen Wirkung. Deshalb kann Levodopa mit Amantadin STADA® kombiniert werden.

Sonstige Antiparkinsonmittel:

Memantin kann die Wirkung und Nebenwirkungen von Amantadin STADA® verstärken (Gegenanzeigen beachten).

Andere Arzneimittel:

Die gleichzeitige Gabe von Diuretika vom Typ der Kombination Triamteren/Hydrochlorothiazid kann die Plasmaclearance von Amantadin reduzieren und zu toxischen Plasmakonzentrationen führen. Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher unterbleiben.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zum Plazentatransfer liegen keine Daten vor. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Amantadin bei Schwangeren sind unzureichend. Es liegen einige Fallberichte vor, in denen von gesunden Kindern, aber auch von Schwangerschaftskomplikationen und fünf Fehlbildungen (kardiovaskuläre Defekte, Reduktion der Gliedmaßen) berichtet wurde. Amantadin erwies sich in Tierstudien als embryotoxisch und teratogen (siehe Kapitel 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Daher darf Amantadin in der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies zwingend erforderlich ist. Im Falle einer Therapie im 1. Trimenon sollte eine Ultraschallfeindiagnostik durchgeführt werden.

Falls Amantadin einer Patientin im reproduktionsfähigen Alter verschrieben wird, sollte diese darauf hingewiesen werden, sich unverzüglich mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen, wenn sie schwanger zu werden wünscht, oder eine Schwangerschaft vermutet.

Stillzeit

Amantadin geht in die Muttermilch über. Ist eine Anwendung während der Stillzeit zwingend erforderlich, sollte der Säugling aufgrund möglicher Arzneimittelwirkungen (Hautausschlag, Harnretention, Erbrechen) unter Beobachtung stehen. Falls notwendig, muss abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Vigilanz und Akkommodation sind – auch im Zusammenwirken mit anderen Mitteln zur Behandlung der Parkinsonsyndrome – nicht auszuschließen. Im Beginn der Behandlung kann es daher

– über die krankheitsbedingten Einschränkungen hinaus – zu einer Verminderung der Fahrtüchtigkeit und der Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, kommen. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Leukopenie, Thrombozytopenie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufigkeit nicht bekannt: Anorexie.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen, motorische und psychische Unruhe.

Besonders bei prädisponierten älteren Patienten können paranoid gefärbte, mit optischen Halluzinationen einhergehende exogene Psychosen ausgelöst werden. Diese unerwünschten Wirkungen können besonders bei Kombination von Amantadin mit anderen Antiparkinsonmitteln (z.B. Levodopa, Bromocriptin, Memantin) häufiger auftreten.

Sehr selten: schwere Entzugssymptome (z.B. Delirien).

Nicht bekannt: Impulskontrollstörungen wie Spielsucht, verstärkte Libido, Hypersexualität, zwanghaftes Geldausgeben oder Kaufsucht sowie Binge-Eating und zwanghaftes Essen können bei Patienten unter der Behandlung mit dopaminerg wirkenden Arzneimitteln einschließlich Amantadin STADA® auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel.

Sehr selten: Myoklonien, neuromuskuläre Störungen (z.B. Parästhesien), Symptome einer peripheren Neuropathie. Auslösung epileptischer Anfälle, meist im Zusammenhang mit höheren als den empfohlenen Dosen.

Häufigkeit nicht bekannt: Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Verschwommensehen.

Selten: Hornhautläsion, z. B. punktförmige, subepitheliale Trübungen, die mit einer Keratitis superficialis punctata assoziiert sein könnten, Hornhautepithelödem und merklich verminderte Sehschärfe.

Sehr selten: vorübergehender Visusverlust und gesteigerte Lichtempfindlichkeit.

Herzkrankungen

Sehr selten: kardiale Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Torsade de pointes und QT-Verlängerungen. In den meisten dieser Fälle lagen Überdosierungen, bestimmte Komedikationen oder Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien vor (s. unter 4.3 Gegenanzeigen sowie 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln). Herzrhythmusstörungen mit Tachykardie.

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Dysregulation.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit.

Außerdem wurde über Brechreiz, Erbrechen, Diarrhö und Magenschmerzen berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Livedo reticularis (Bild einer „marmorierten Haut“), zuweilen verbunden mit Ödemen im Unterschenkel- und Knöchelbereich.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnretention bei Prostatahypertrophie.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Grundsätzlich sollte immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome einer Intoxikation

Der akute Intoxikationszustand ist gekennzeichnet durch Übelkeit, Erbrechen, Übererregbarkeit, Tremor, Ataxie, Verschwommensehen, Lethargie, Depression, Dysarthrie und zerebrale Krampfanfälle; in einem Fall wurde eine maligne kardiale Arrhythmie berichtet. Akute toxische Psychosen in Form von Verwirrheitszuständen mit visuellen Halluzinationen bis hin zum Koma sowie Myoklonus wurde bei gleichzeitiger Verabreichung von Amantadin mit anderen Antiparkinsonika beobachtet.

Therapie einer Intoxikation

Eine spezifische medikamentöse Therapie oder ein Antidot ist nicht bekannt. Bei Intoxikation mit Tabletten ist Erbrechen auszulösen und/oder Magenspülungen vorzunehmen. Bei vital bedrohlichen Intoxikationen sind darüber hinaus Intensivüberwachungsmaßnahmen erforderlich. Therapeutisch kommen ferner Flüssigkeitszufuhr, Ansäuerung des Urins zur schnelleren Ausscheidung der Substanz, ggf. Sedierung, antikonvulsive Maßnahmen und Antiarrhythmika (Lidocain i.v.) in Frage.

Zur Behandlung neurotoxischer Symptome (wie oben beschrieben) kann bei Erwachsenen die intravenöse Gabe von 1–2 mg Physostigmin alle 2 Stunden, bei Kindern 0,5 mg 2-mal in Abständen von 5–10 Minuten bis zu einer Maximaldosis von 2 mg versucht werden. Aufgrund der geringen Dialysierbarkeit von Amantadin (ca. 5%) ist

eine Hämodialyse nicht sinnvoll. Es wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich einer möglichen QT-Verlängerung und Faktoren, die das Auftreten von Torsade de pointes begünstigen, z.B. Elektrolytstörungen (insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) oder Bradykardie besonders zu beobachten.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiparkinsonmittel

ATC-Code: N04BB01

Amantadin weist vielfältige pharmakologische Effekte auf. Amantadin wirkt indirekt agonistisch am striatalen Dopaminrezeptor. Tierstudien haben gezeigt, dass Amantadin die extrazelluläre Dopaminkonzentration durch gesteigerte Dopamenfreisetzung als auch durch Hemmung der Wiederaufnahme in die präsynaptischen Neurone erhöht. Amantadin hemmt in therapeutischen Konzentrationen die NMDA-Rezeptor vermittelte Freisetzung von Acetylcholin und kann so anticholinerge Wirkungen hervorrufen. Mit L-Dopa zeigt es synergistische Wirkungen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Amantadinhydrochlorid wird nach oraler Gabe schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Plasmaspiegel, Elimination

Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 2 und 8 Stunden (t_{max}) nach Gabe einer Einzeldosis erreicht. Das leicht lösliche Amantadinhydrochlorid gibt eine höhere Amantadin-Plasmakonzentration als das schwerer lösliche Amantadinsulfat, dessen maximale Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) später auftritt als das des Hydrochlorids. Nach einer peroralen Einzeldosis von 250 mg Amantadinhydrochlorid wird C_{max} von 0,5 µg/ml erreicht. Bei einer Dosierung von 200 mg/Tag tritt ein *steady-state* nach 4–7 Tagen ein, wobei Plasmaspiegel zwischen 400–900 ng/ml erreicht wurden. Nach Einnahme von 100 mg Amantadinsulfat beträgt die C_{max} 0,15 µg/ml.

Die Gesamtmenge an resorbiertem Wirkstoff (AUC-Wert) unterscheidet sich für beide Salze des Amantadins nicht. Die Plasma-clearance war mit der renalen Clearance identisch, sie betrug bei gesunden älteren Probanden $17,7 \pm 10$ l/h. Das scheinbare Verteilungsvolumen ($4,2 \pm 1,9$ l/kg) ist altersabhängig; es beträgt bei Älteren 6,0 l/kg.

Die Eliminationshalbwertszeit (HWZ) beträgt zwischen 10–30 Stunden, im Mittel etwa 15 Stunden. Sie wird entscheidend vom Alter der Patienten beeinflusst. Ältere männliche Patienten (62–72 Jahre) zeigen HWZ um 30 h. Bei nierensuffizienten Patienten kommt es zu einer erheblichen Verlängerung der terminalen HWZ auf 68 ± 10 Stunden. Amantadin wird zu etwa 67% (*in vitro*) an Plasmaproteine gebunden, ca. 33% befinden sich als freie Fraktion im Plasma. Die Blut-Hirn-Schranke wird mit Hilfe eines sättigbaren Transportsystems überwunden.

Amantadin wird nahezu vollständig unverändert mit dem Urin ausgeschieden (90%)

der Einmaldosis), geringe Mengen mit den Faeces. Die Dialysierbarkeit von Amantadinhydrochlorid ist gering und liegt bei 50% für eine Einzeldialyse.

Metabolismus

Beim Menschen wird Amantadin nicht metabolisiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amantadin hat Wirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens, es verlängert u.a. die Aktionspotentialdauer über eine Hemmung repolarisierender Kaliumströme. Diese Effekte können in seltenen Fällen auch beim Menschen zu bestimmten Fällen von Herzrhythmusstörungen (Spitzenumkehrtachykardien oder Torsade de pointes Arrhythmien) führen.

In Studien zur chronischen Toxizität wurden in erster Linie ZNS-stimulierende Effekte gesehen. An Hunden und Affen wurden vereinzelt Extrasystolen, am Hund auch leichte Fettinfiltrationen am Herzmuskel beobachtet. In einer Mutagenitätsprüfung mit etablierten *in-vitro*- und *in-vivo*-Tests ergaben sich für Amantadin keine Hinweise auf ein genotoxisches Potential. Langzeituntersuchungen zur Kanzerogenität von Amantadin liegen nicht vor.

Embryotoxizitätsstudien an Ratten, Mäusen und Kaninchen haben nur bei Ratten embryonale Wirkungen und Fehlbildungen in hoher Dosierung gezeigt. Es traten vermehrt Ödeme, Fehlstellungen der Hinterbeine und Skelettanomalien auf. Auswirkungen auf die Fertilität sind unzureichend untersucht, es liegen Hinweise auf eine Fertilitätsbeeinträchtigung bei Ratten vor. Untersuchungen über den Peri- /Postnatalzeitraum wurden nicht durchgeführt.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Crospovidon, Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Povidon K 25.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

AL/PVC Blister.
Originalpackung mit 30 und 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer(n)

38869.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
14.05.1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
24.02.2003

10. Stand der Information

Dezember 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin