PK-Merz® Filmtabletten 100 mg

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PK-Merz® Filmtabletten 100 mg
Wirkstoff: Amantadinhemisulfat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: 1 Filmtablette enthält 100 mg Amantadinhemisulfat.
Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat, Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette, rund, beidseitig bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Zierkerbe, orange.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PK-Merz Filmtabletten 100 mg werden angewendet bei

- Parkinson-Syndrom:
  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 und Art der Anwendung

Dosierung

Vor Therapiebeginn und im Verlauf sowie bei Dosisänderungen muss ein EKG ausgewertet werden (cave Kammertachykardie), siehe Abschnitt 4.4.

Bei Parkinson-Syndrom 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 1mal täglich 1 Tablette PK-Merz Filmtabletten 100 mg (entsprechend 100 mg Amantadinhemisulfat pro Tag) zu verabreichen und dann wöchentlich um die gleiche Dosis zu steigern, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist.

Als wirksame Dosen sind 2mal täglich 1 bis 3 Tabletten PK-Merz Filmtabletten 100 mg (entsprechend 200 bis 600 mg Amantadinhemisulfat pro Tag) anzusehen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PK-Merz Filmtabletten 100 mg bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Erregungs- und Verwirrtheitszuständen sowie mit deliranten Syndromen, sollte mit einer geringeren Dosis begonnen werden.

Kombinationsbehandlung

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.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

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

* zu erreichen durch abwechselnde Gaben von jeweils einmal 1 Tablette zu 100 mg und 1mal 2 Tabletten zu 100 mg Amantadinhemisulfat

** zu erreichen durch Gabe von einmal 1 Tablette zu 150 mg Amantadinhemisulfat

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 Inulinclearance zur Ermittlung der GFR (beim Erwachsenen 120 ml/min) gleichgesetzt werden. Amantadin ist nur bedingt dialysierfähig (ca. 5%).

Art der Anwendung

Die Filmtabletten 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 PK-Merz Filmtabletten 100 mg ist zu vermeiden, da es sonst bei Parkinsonpatienten zu einer starken Verschlechterung der extrapyramidalen Symptomatik bis hin zur akinetischen Krise kommen kann, und Absetzerscheinungen bis hin zu einem Delir auftreten können.

4.3 Gegenanzeigen

PK-Merz Filmtabletten 100 mg dürfen nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegenüber Amantadin-Verbindungen, Gelborange S (E 110) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- schwerer nicht kompensierter Herzinsuffizienz (Stadium NYHA IV)
- Kardiomyopathien und Myocarditiden
- AV-Block Grad II und III
- vorbekannter Bradykardie unter 55 Schläge/min
- bekanntem langem QT-Intervall (QTc nach Bazett > 420 ms) oder erkennbaren U-Wellen oder angeborenem QT-Syndrom in der Familienanamnese
- einer Vorgeschichte von schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
- gleichzeitiger Therapie mit Budipin oder anderen QT-verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5)
- Verminderung von Kalium oder Magnesium im Blut.

PK-Merz Filmtabletten 100 mg dürfen 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, siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4)
- Erregungs- und Verwirrtheitszuständen
- deliranten Syndromen sowie exogenen Psychosen in der Anamnese
- sowie bei Patienten, die mit Memantin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Therapiebeginn und zu den Zeitpunkten 1 und 3 Wochen danach ist ein EKG (50 mm/s) zu schreiben und die frequenzkorrigierte 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 PK-Merz Filmtabletten 100 mg oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter PK-Merz Filmtabletten 100 mg 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.

Bei Risikogruppen für Elektrolytstörungen, z. B. Diuretikamedikation, häufigem Erbrechen und/oder Durchfall, Anwendung von Insulin in Notfallsituationen, Nierenerkran-

kungen oder anorektischen Zuständen sind adäquate Laborkontrollen und ein entsprechender Elektrolytausgleich durchzuführen, insbesondere für Kalium und Magnesium.

Sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auftreten, sind PK-Merz Filmtabletten 100 mg abzusetzen und der Patient – innerhalb von 24 Stunden – auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, können PK-Merz Filmtabletten 100 mg unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen wieder eingesetzt werden.

Bei Herzschrittmacherpatienten ist die exakte Bestimmung der QT-Zeiten nicht möglich. Daher muss die Entscheidung über eine PK-Merz Filmtabletten 100 mg-Therapie in Abstimmung mit dem behandelnden Kardiologen individuell erfolgen.

Die zusätzliche Gabe von Amantadin zur Prophylaxe und Behandlung der Virusgrippe Typ A ist nicht sinnvoll und wegen der Gefahr der Überdosierung zu vermeiden.

Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch:

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Neuroleptika und PK-Merz Filmtabletten 100 mg behandelt werden, besteht die Gefahr des Auftretens eines lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndroms, wenn PK-Merz Filmtabletten 100 mg plötzlich abgesetzt werden.

Bei gestörter Nierenfunktion kann es zur Intoxikation kommen.

Bei Patienten mit einem hirnorganischen Psychosyndrom sowie zerebralen Anfallsleiden in der Anamnese erfordert die Anwendung von PK-Merz Filmtabletten 100 mg besondere Vorsicht, da sich einzelne Krankheitssymptome verschlechtern und Krampfanfälle auftreten können (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit bekannten Herz-Kreislauferkrankungen müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit PK-Merz Filmtabletten 100 mg unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen.
Sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auftreten, ist Amantadin abzusetzen, und der Patient – innerhalb von 24 Stunden – auf eine eventuelle QT- Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann Amantadin unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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 PK-Merz Filmtabletten 100 mg zu behandeln.

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.

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

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten PK-Merz Filmtabletten 100 mg nicht einnehmen.

Während der Behandlung mit Amantadin wurden Fälle von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten beobachtet. Patienten sind auf Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten zu überwachen, und falls erforderlich ist eine Behandlung einzuleiten. Patienten (und Betreuungspersonen von Patienten) sollten darauf hingewiesen werden, unverzüglich einen Arzt aufzusuchen, wenn Anzeichen von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten auftreten.

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 PK-Merz Filmtabletten 100 mg auftreten können. Bei Entwicklung dieser Symptome sind eine Dosisreduktion oder ein Ausschleichen der Behandlung zu erwägen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von PK-Merz Filmtabletten 100 mg bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 tetracyclische 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, PK-Merz Filmtabletten 100 mg 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 PK-Merz Filmtabletten 100 mg mit anderen Antiparkinsonmitteln (z. B. mit Levodopa, Bromocriptin, Trihexyphenidyl etc.) oder Memantin vor (Abschnitt 4.8 beachten).

Bei gleichzeitiger Therapie mit PK-Merz Filmtabletten 100 mg und den im Folgenden aufgeführten Arzneimittelgruppen bzw. Wirkstoffen kann es zu den beschriebenen Wechselwirkungen kommen:

Anticholinergika:
Verstärkung von Nebenwirkungen der Anticholinergika (Verwirrtheitszustände 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 PK-Merz Filmtabletten 100 mg kombiniert werden.

Memantin (Mittel zur Behandlung der Alzheimer-Demenz):
Memantin kann die Wirkung und Nebenwirkungen von PK-Merz Filmtabletten 100 mg verstärken (Abschnitt 4.3 beachten).

Andere Arzneimittel:
Die gleichzeitige Gabe von Diuretika vom Typ der Kombination Triamteren/Hydro-chlorothiazid kann die Plasmaclearance von Amantadin reduzieren und zu toxischen Plasmakonzentrationen führen. Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher unterbleiben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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.

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 Fehlbildungen (kardiovaskuläre Defekte, Reduktion der Gliedmaßen) berichtet wurde.

Amantadin erwies sich in Tierstudien als embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 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.

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 des Parkinsonsyndroms – nicht auszuschließen. Zu 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 im verstärkten Maße bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ≥ 1/10
Häufig ≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich ≥ 1/1000, < 1/100
Selten ≥ 1/10000, < 1/1000
Sehr selten < 1/10000
Häufigkeit nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Nervensystems:
Häufig: Schwindel
Sehr selten: Auslösung epileptischer Anfälle, meist im Zusammenhang mit höheren als den empfohlenen Dosen; Myoklonien, Symptome einer peripheren Neuropathie

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 PK-Merz Filmtabletten 100 mg mit anderen Antiparkinsonmitteln (z. B. Levodopa Bromocriptin, etc.) oder Memantin häufiger auftreten.
Häufigkeit 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 PK-Merz Filmtabletten 100 mg auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:
Häufig: Harnretention bei Prostatahypertrophie.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Häufig: Ausbildung einer Livedo reticularis (Bild einer „marmorierten Haut"), zuweilen verbunden mit Ödemen im Unterschenkel- und Knöchelbereich.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:
Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit.

Erkrankungen des Herzens:
Sehr selten: kardiale Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Torsade de pointes und QT-Verlängerungen. In den meisten dieser Fälle lagen Überdosierungen, bestimmte Ko-Medikationen oder Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien vor (siehe unter Abschnitten 4.3 und 4.5). Herzrhythmusstörungen mit Tachykardie.

Gefäßerkrankungen:
Häufig: orthostatische Dysregulation.

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, gesteigerte Lichtempfindlichkeit

* Sobald Visusverlust oder Verschwommensehen auftreten, sollte der Patient zum Ausschluss eines Hornhautödems augenärztlich untersucht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Blut- und des Lymphsystems:
Sehr selten: hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Thrombozytopenie.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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 anzuzeigen über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

4.9 Überdosierung

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

a) Symptome einer Überdosierung

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 Verwirrtheitszuständen mit visuellen Halluzinationen bis hin zum Koma sowie Myoklonus wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Amantadin mit anderen Antiparkinsonmitteln beobachtet.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eine spezifische medikamentöse Therapie oder ein Antidot ist nicht bekannt. Bei Intoxikation durch die Einnahme von Filmtabletten ist Erbrechen auszulösen oder eine Magenspülung 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 2mal in Abständen von 5 bis 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

PK-Merz® Filmtabletten 100 mg

Amantadin weist vielfältige pharmakologische Effekte auf. Amantadin wirkt indirekt agonistisch am striatalen Dopaminrezeptor. Tierstudien haben gezeigt, dass Amantadin die extrazelluläre Dopaminkonzentration durch gesteigerte Dopaminfreisetzung 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.

Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 2 bis 8 Stunden (t_{max}) nach Gabe einer Einzeldosis erreicht. Das leicht lösliche Amantadinhydrochlorid gibt eine höhere Amantadin-Plasmaspitzenkonzentration als das schwerer lösliche Amantadinhemisulfat, 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. Nach Einnahme von 100 mg Amantadinhemisulfat beträgt die C_{max} 0,15 µg/ml.

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.
Die Gesamtmenge an resorbiertem Wirkstoff (AUC-Wert) unterscheidet sich für beide Salze des Amantadins nicht. Die Plasmaclearance war mit der renalen Clearance identisch, sie betrug bei gesunden älteren Probanden 17,7 ± 10 l/h.

Verteilung:

Das scheinbare Verteilungsvolumen (4,2 ± 1,9 l/kg) ist altersabhängig; es beträgt bei Älteren 6,0 l/kg. 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.

Metabolismus:

Beim Menschen wird Amantadin nicht metabolisiert.

Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit (HWZ) beträgt zwischen 10 bis 30 Stunden, im Mittel etwa 15 Stunden. Sie wird entscheidend vom Alter der Patienten beeinflusst. Ältere männliche Patienten (62 bis 72 Jahre) zeigen eine HWZ um 30 h. Bei niereninsuffizienten Patienten kommt es zu einer erheblichen Verlängerung der terminalen HWZ auf 68 ± 10 Stunden.

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 5% für eine Einzeldialyse.

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 embryoletale 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

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Gelatine, Povidon 25, Talkum, hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat, Croscarmellose-Natrium, Basisches Butylmethacrylat-Copolymer, Gelborange S (E 110), Titandioxid.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

Das Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es liegt eine Originalpackung mit 100 Filmtabletten N 3 vor, sowie eine Klinikpackung mit 900 (30 × 30) Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main
Telefon: 069/1503-1
Telefax: 069/1503-200

8. ZULASSUNGSNUMMER

6423692.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. Februar 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Dezember 2008

10. STAND DER INFORMATION

01/2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt