1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Amantadin-neuraxpharm 100 mg Filmtabletten

Amantadin-neuraxpharm 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Amantadinhemisulfat

Amantadin-neuraxpharm 100 mg

1 Filmtablette enthält 100 mg Amantadinhemisulfat.

Amantadin-neuraxpharm 200 mg

1 Filmtablette enthält 200 mg Amantadinhemisulfat.

Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Gelborange S (E 110).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile: siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Amantadin-neuraxpharm 100 mg

Runde orangefarbene Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Amantadin-neuraxpharm 200 mg

Längliche orangefarbene Filmtabletten mit drei umlaufenden Bruchkerben.

Die Filmtablette kann in gleiche Hälften oder in gleiche Viertel geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Parkinson-Syndrome

- Zur Behandlung von Symptomen der Parkinsonschen Krankheit, wie z. B. Rigor, Tremor und Hypo- bzw. Akinese,
- durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidale Symptome wie Frühdyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid.

Vigilanzminderung

Zur Fortsetzung der bei Vigilanzminderung bei postkomatösen Zuständen verschiedener Genese im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes mit Amantadin-Infusionslösung begonnenen Behandlung bis zu 4 Wochen.

Zusätzlich für Amantadin-neuraxpharm 100 mg

Chemoprophylaxe von Influenza Infektionen bei ungeimpften Personen oder bei geimpften Personen im Rahmen von Epidemien mit einem von Impfstämmen nicht erfassten Influenza-A Subtyp, wenn und solange Infektionsgefahr besteht.

Chemotherapie der Influenza-A Infektion: Beginn der Therapie so rasch wie möglich, spätestens 48 Stunden nach Ausbruch der Erkrankung. Die Behandlung sollte 1 bis 2 Tage über das Abklingen der Symptome hinaus fortgeführt werden.

Hinweis:

Voraussetzung der Anwendung von Amantadin-neuraxpharm 100 mg in der Prophylaxe und Therapie der Virusgrippe A ist eine ärztliche Kontrolle der Therapie sowohl von Einzelpersonen als auch von Kollektiven während des gesamten Behandlungszeitraumes.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

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 einem späteren 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-neuraxpharm oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter Amantadin-neuraxpharm 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-Syndrome

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

Amantadin-neuraxpharm 100 mg:

Zur Einstellung des Patienten ist in den ersten 4 - 7 Tagen 1-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin-neuraxpharm 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 2-mal täglich 1 - 3 Filmtabletten Amantadin-neuraxpharm 100 mg (entsprechend 200 - 600 mg Amantadinhemisulfat/Tag) anzusehen.

Amantadin-neuraxpharm 200 mg:

Diese Dosisstärke eignet sich zur Fortsetzung der mit Amantadin begonnenen Therapie. Die Ersteinstellung des Patienten sollte bereits mit Darreichungsformen zu 100 mg Amantadinhemisulfat oder Amantadinhydrochlorid erfolgt sein.

Die während der Therapie erreichte Erhaltungsdosis kann dann mit Amantadin-neuraxpharm 200 mg (= 1 Filmtablette) umgestellt und fortgeführt werden.

Die Tageshöchstdosis von 3 Filmtabletten (entsprechend 600 mg Amantadinhemisulfat) sollte nicht überschritten werden.

Bei *älteren Patienten*, insbesondere bei solchen mit Erregungs- und Verwirrtheitszuständen sowie mit deliranten Syndromen, 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.

Vigilanzminderung

Zur Fortsetzung der Behandlung bei Vigilanzminderung nach vorheriger Infusionstherapie werden 2 Filmtabletten Amantadin-neuraxpharm 100 mg bzw. 1 Filmtablette Amantadin-neuraxpharm 200 mg (entsprechend 200 mg Amantadinhemisulfat) täglich bis zu 4 Wochen gegeben.

Chemoprophylaxe und -therapie von Influenza-A Infektionen

Amantadin-neuraxpharm 100 mg:

Amantadin-neuraxpharm 100 mg sollte möglichst vor Exposition oder sobald wie möglich nach dem ersten Kontakt, spätestens jedoch 48 Stunden nach Ausbruch der Erkrankung, verabreicht und danach für 10 Tage weitergegeben werden.

Bei wiederholter Exposition kann unter strenger Nutzen/Risiko-Abwägung eine vorbeugende Verabreichung über 3 Monate empfohlen werden.

Im Allgemeinen erhalten

- *Kinder ab 5 Jahren:*
  1-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin-neuraxpharm 100 mg (entsprechend 100 mg Amantadinhemisulfat pro Tag),
- *Kinder ab 10 Jahren oder ab 45 kg Körpergewicht:*
  2-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin-neuraxpharm 100 mg (entsprechend 200 mg Amantadinhemisulfat pro Tag),
- *Erwachsene bis 64 Jahre:*
  2-mal täglich 1 Filmtablette oder 1-mal 2 Filmtabletten Amantadin-neuraxpharm 100 mg (entsprechend 200 mg Amantadinhemisulfat pro Tag).
- *Erwachsene ab 65 Jahren:*
  sollten vorbeugend und zur Behandlung 1-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin-neuraxpharm 100 mg (entsprechend 100 mg Amantadinhemisulfat pro Tag) erhalten, da bei mindestens 50 % dieser Personen mit einer eingeschränkten Nierenleistung zu rechnen ist (siehe Tabelle).

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 (mg Amantadin-hemisulfat)	Dosierungs-intervall
80 - 60	100 mg	alle 12 Stunden
60 - 50	200 mg u. 100 mg *) oder 150 mg **)	jeden 2. Tag abwechselnd *) oder einmal täglich **)
50 - 30	100 mg	1-mal täglich
30 - 20	200 mg	2-mal wöchentlich
20 - 10	100 mg	3-mal wöchentlich
< 10 u. Hämo-dialyse	200 mg u. 100 mg	wöchentlich oder jede 2. Woche

*) zu erreichen durch abwechselnde Gaben von jeweils 1-mal 1 Filmtablette zu 100 mg (bzw. ½ Filmtablette zu 200 mg) und 1-mal 2 Filmtabletten zu 100 mg (bzw. 1 Filmtablette zu 200 mg) Amantadinhemisulfat.

**) zu erreichen durch Gabe von 1-mal 1½ Filmtabletten zu 100 mg (bzw. ¾ Filmtablette zu 200 mg) Amantadinhemisulfat.

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

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

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 und Dauer der Anwendung

Amantadin-neuraxpharm 100 mg Filmtabletten sind teilbar, Amantadin-neuraxpharm 200 mg Filmtabletten sind viertelbar.

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 Amantadin-neuraxpharm ist zu vermeiden, da es sonst bei Parkinsonpatienten zu starker Verschlechterung der extrapyramidalen Symptomatik bis hin zur akinetischen Krise kommen kann, und Absetzerscheinungen bis hin zu einem Delir auftreten können.

Die Anwendungsdauer bei der Chemoprophylaxe und -therapie der Virusgrippe Typ A ist begrenzt, siehe Ausführungen in Abschnitt 4.2.

Die Anwendungsdauer bei Fortsetzung der Behandlung mit oralen Gaben bei Vigilanzminderung (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2) sollte 4 Wochen nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Amantadin-Verbindungen, Gelborange S (E 110) oder einen der sonstigen Bestandteile,
- schwere nicht kompensierte Herzinsuffizienz (Stadium NYHA IV),
- Kardiomyopathien und Myokarditiden,
- AV-Block Grad II und III,
- vorbekannte Bradykardie unter 55 Schläge/min,
- bekanntes langes QT-Intervall (QTc nach Bazett > 420 ms) oder erkennbare U-Wellen oder angeborenes QT-Syndrom in der Familienanamnese,
- eine Vorgeschichte von schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien einschließlich Torsade de Pointes,
- gleichzeitige Therapie mit Budipin oder anderen QT-verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5),
- Verminderung von Kalium und Magnesium im Blut.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amantadin-neuraxpharm 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 Sonstige Hinweise),
- Erregungs- und Verwirrtheitszuständen,
- deliranten Syndromen sowie exogenen Psychosen in der Anamnese.

Amantadin-neuraxpharm darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit Memantin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Kinder

Ausreichende Erfahrungen bei Kindern liegen nicht vor. Die Anwendung von Amantadin-neuraxpharm 100 mg ist bei Kindern ab 5 Jahren nur zur Prophylaxe und Behandlung der Virusgrippe Typ A vorgesehen.

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 einem späteren 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-neuraxpharm oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter Amantadin-neuraxpharm 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-neuraxpharm abzusetzen und der Patient - innerhalb von 24 Stunden - auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann Amantadin-neuraxpharm 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 Amantadin-Therapie in Abstimmung mit dem behandelnden Kardiologen individuell erfolgen.

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

Sonstige Hinweise

Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch:

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

Bei gestörter Nierenfunktion kann es zur Intoxikation kommen.

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

Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Amantadin-neuraxpharm 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 Amantadin-neuraxpharm zu behandeln.

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

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-neuraxpharm auftreten können. Bei Entwicklung dieser Symptome sind eine Dosisreduktion oder ein Ausschleichen der Behandlung zu erwägen.

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.

Warnhinweise

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Amantadin-neuraxpharm nicht einnehmen.

Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen auslösen.

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-neuraxpharm 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 mit anderen Antiparkinsonmitteln (z. B. mit Levodopa, Bromocriptin, Memantin, Trihexyphenidyl etc.) vor (Nebenwirkungen beachten).

Bei gleichzeitiger Therapie mit Amantadin-neuraxpharm und den im Folgenden aufgeführten Arzneimittelgruppen bzw. Wirkstoffen kann es zu den im Folgenden 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 Amantadin-neuraxpharm kombiniert werden.

Sonstige Antiparkinsonmittel

Memantin kann die Wirkung und Nebenwirkungen von Amantadin-neuraxpharm 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 (≥ 10 %)
Häufig (≥ 1 %, < 10 %)
Gelegentlich (≥ 0,1 %, < 1 %)
Selten (≥ 0,01 %, < 0,1 %)
Sehr selten (< 0,01 % oder unbekannt)

Häufig können Schlafstörungen, motorische und psychische Unruhe, Harnretention bei Prostatahypertrophie auftreten.

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-neuraxpharm mit anderen Antiparkin-

sonmitteln (z. B. Levodopa, Bromocriptin, Memantin) häufiger auftreten.

Häufig ist auch die Ausbildung einer Livedo reticularis (Bild einer „marmorierten Haut"), zuweilen verbunden mit Ödemen im Unterschenkel- und Knöchelbereich, zu beobachten.

Häufig kommt es zu Übelkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, orthostatischer Dysregulation.

Gelegentlich: Verschwommensehen

Selten sind Fälle von vorübergehendem Sehschärfeverlust und Verschwommensehen berichtet worden, die durch Cornea-Ödeme ausgelöst wurden. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit Amantadin abgebrochen werden.

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

Sehr selten wurde während der Behandlung mit Amantadin über hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Thrombozytopenie berichtet.

Sehr selten wurde über kardiale Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Torsades de pointes und QT-Verlängerungen berichtet. In den meisten dieser Fälle lagen Überdosierungen, bestimmte Komedikationen oder Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien vor (siehe Abschnitte 4.3 sowie 4.5).

Sehr selten sind gesteigerte Lichtempfindlichkeit und Herzrhythmusstörungen mit Tachykardie berichtet worden. Weiterhin wurde vereinzelt die Auslösung epileptischer Anfälle, meist im Zusammenhang mit höheren als den empfohlenen Dosen, beobachtet.

Sehr selten wurden Myoklonien und Symptome einer peripheren Neuropathie beschrieben.

Bei Anwendung von Amantadin-neuraxpharm zur Grippeprophylaxe treten *häufig* Schwindel, Nervosität, Gedächtnis-, Konzentrations- und Schlafstörungen sowie *gelegentlich* Stimmungsveränderungen, Alpträume und Wahnwahrnehmungen leichteren Grades auf. Ein Abbruch der Behandlung ist nicht erforderlich.

Sehr selten wurde über Selbstmordversuche bei mit Amantadin behandelten Patienten - auch bei nur kurzfristiger Prophylaxe oder Behandlung der Virusgrippe A - berichtet.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Impulskontrollstörungen:

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-neuraxpharm auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

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 dem

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

anzuzeigen.

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 wurde 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 2-mal 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 Torsades de pointes begünstigen, z. B. Elektrolytstörungen (insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) oder Bradykardie, besonders zu beobachten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatikum und 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 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.

Amantadin hemmt die Protonenpumpenaktivität des Influenza-A Matrixproteins 2 (M2). Dadurch wird die Freisetzung der Nukleinsäuren bereits eingedrungener Viren und damit die Aufnahme des viralen Ribonuklein-Komplexes in den Zellkern der Zielzelle gehemmt, sowie die Freisetzung infektiöser Partikel aus infizierten Zellen blockiert.

Die Schutzrate vor einer Infektion schwankt zwischen 50 und 95 %. Bei rechtzeitigem Beginn der Therapie kann Amantadin die Dauer und den Schweregrad der Erkrankung um 50 % reduzieren.

Unter Therapie mit Amantadin werden stabile Mutationen, die zu resistenten Phänotypen führen, selektiert. Nach 5 - 7 Tagen sind 50 % aller Isolate resistent. Resistente Stämme können von Person zu Person übertragen werden.

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-Plasmaspitzenkonzentration als das schwerer lösliche Amantadinhemisulfat, dessen maximale Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) später auftritt als das des Hydrochlorids. Nach einer oralen 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 Amantadinhemisulfat beträgt die C_{max} 0,15 µg/ml.

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.

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

Die *Eliminationshalbwertszeit* (HWZ) beträgt zwischen 10 und 30 Stunden, im Mittel etwa 15 Stunden. Sie wird entscheidend vom Alter der Patienten beeinflusst. Ältere männliche Patienten (62 bis 72 Jahre) zeigen HWZ um 30 h. Bei niereninsuffizienten 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 Amantadin ist gering und liegt bei 5 % 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 Torsades 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
Povidon (K 28/32)
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Talkum
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Macrogol 6000
Polyacrylat-Dispersion 30 %
Titandioxid (E 171)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Amantadin-neuraxpharm 100 mg:
3 Jahre

Amantadin-neuraxpharm 200 mg:
3 Jahre

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus Aluminium-/PVC/PVdC-Folie

Packungen mit 20, 30, 60 und 100 Filmtabletten

Klinikpackungen mit 1000 (10 x 100) Filmtabletten (Bündelpackungen)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

neuraxpharm
Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Straße 23
40764 Langenfeld
Tel. 02173 / 1060 - 0
Fax 02173 / 1060 - 333

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amantadin-neuraxpharm 100 mg:
41225.00.00

Amantadin-neuraxpharm 200 mg:
41225.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Amantadin-neuraxpharm 100 mg:
17.12.1997 / 25.08.2004

Amantadin-neuraxpharm 200 mg:
14.02.2001 / 25.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

12/2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig