

Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Amantadinhydrochlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blassorange, runde, bikonvexe Filmtablette mit einseitiger, geschwungener 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
- zur Behandlung der durch Neuroleptika und ähnlich wirkender Arzneimittel bedingten extrapyramidalen Symptome wie Früh dyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid

Chemoprophylaxe und Chemotherapie der Virusgrippe Typ A

- Chemoprophylaxe der Virusgrippe Typ A bei Einzelpersonen und Gruppen, wenn und solange Infektionsgefahr besteht
- Chemotherapie der Virusgrippe Typ A:
Die Behandlung mit *Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten* ist so rasch wie möglich nach Ausbruch der Erkrankung zu beginnen und sollte 1-2 Tage über das Abklingen der Symptome hinaus fortgeführt werden

Hinweis:

Voraussetzung der Anwendung von *Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten* 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 und Art der Anwendung

Dosierung

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 2 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 oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter Amantadin 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.

Zur Einstellung des Patienten ist in den ersten 4-7 Tagen 1-mal täglich 1 Filmtablette *Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten* (entsprechend 100 mg Amantadinhydrochlorid/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 Filmtabletten *Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten* (entsprechend 200-400 mg Amantadinhydrochlorid/Tag) anzusehen.

Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Erregungs- und Verwirrheitszuständen 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 Parkinson-Symptomatik im Sinne einer akinetischen Krise wird eine Amantadin-Infusionsbehandlung angewendet.

Chemoprophylaxe und -therapie der Virusgrippe Typ A

Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten sollte möglichst vor Exposition oder sobald wie möglich nach dem ersten Kontakt verabreicht und danach für 10 Tage weitergegeben werden.

Bei wiederholter Exposition wird eine vorbeugende Verabreichung über 3 Monate empfohlen (die infektiöse Periode der Influenza A erstreckt sich auf die Zeit vor bis ca. 1 Woche nach Ausbruch der typischen Krankheitssymptome).

Im Allgemeinen erhalten

Kinder ab 5 Jahren:

1-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten (entsprechend 100 mg Amantadinhydrochlorid/Tag).

Kinder ab 10 Jahren oder ab 45 kg Körpergewicht:

2-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten (entsprechend 200 mg Amantadinhydrochlorid/Tag).

Erwachsene bis 64 Jahren:

2-mal täglich 1 Filmtablette oder 1-mal 2 Filmtabletten Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten (entsprechend 200 mg Amantadinhydrochlorid/Tag).

Erwachsene ab 65 Jahren:

sollten vorbeugend und zur Behandlung 1-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten (entsprechend 100 mg Amantadinhydrochlorid/Tag) erhalten, da bei mindestens 50 % dieser Personen mit einer eingeschränkten Nierenleistung zu rechnen ist (siehe Tabelle unten).

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Grundsätzlich ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion die Höhe der Dosis an das Ausmaß der verringerten Nieren-Clearance (gemessen an der glomerulären Filtrationsrate = GFR) wie folgt anzupassen: **Tabelle 1: Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

	<u>Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten</u> (Amantadinhydrochlorid)	
<i>GFR</i> (ml/min)	<i>Dosierung</i> (mg Amantadinhydrochlorid)	<i>Dosierungsintervall</i>
80-60	100 mg	alle 12 Stunden
60-50	200 mg und 100 mg * oder 150 mg **	jeden 2. Tag abwechselnd * oder 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 abwechselnde Gaben von jeweils 1-mal 1 Filmtablette zu 100 mg und 1-mal 2 Filmtabletten zu 100 mg Amantadinhydrochlorid.

** Zu erreichen durch Gaben von 1½ Filmtabletten zu 100 mg Amantadinhydrochlorid.

Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

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

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

Cl_{Kr} = Kreatinin-Clearance in ml/min

Kreatinin = Serumkreatinin in mg/100 ml

Gewicht = Körpergewicht in kg

Der so berechnete Wert der Kreatinin-Clearance gilt für Männer, er beträgt für Frauen ca. 85 % und darf der Inulin-Clearance 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 ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser), vorzugsweise morgens und nachmittags eingenommen.

Die letzte Tagesdosis soll nicht nach 16 Uhr eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art und Schwere des Krankheitsbildes und wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

Der Patient darf das Arzneimittel nicht eigenmächtig absetzen.

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

Ein plötzliches Absetzen von Amantadin ist zu vermeiden, da es sonst bei Parkinson-Patienten zu starker Verschlechterung der extrapyramidalen Symptomatik bis hin zur akinetischen Krise kommen kann und Absetzerscheinungen bis zum Delir auftreten können.

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

Dieses Arzneimittel darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Amantadinverbindungen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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
- Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie
- gleichzeitiger Therapie mit Budipin oder anderen QT-verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dieses Arzneimittel 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, siehe Abschnitt 4.2 und unten)
- Erregungs- und Verwirrheitszuständen
- deliranten Syndromen sowie exogenen Psychosen in der Anamnese
- sowie bei Patienten, die mit Memantin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5)

Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 2 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 oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter Amantadin 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 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).

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.

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 hirnorganischen Psychosyndrom sowie zerebralen Anfallsleiden in der Anamnese erfordert die Anwendung von Amantadin besondere Vorsicht, da sich einzelne Krankheitssymptome verschlechtern und Krampfanfälle auftreten können (siehe Abschnitte 4.8 und 4.2).

Patienten mit bekannten Herz-Kreislaufkrankungen müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Amantadin unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen.

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 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-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten 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.

Kinder und Jugendliche

Ausreichende Erfahrungen bei Kindern liegen nicht vor.

Die Anwendung von Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten ist bei Kindern ab 5 Jahren nur zur Prophylaxe und Behandlung der Virusgrippe Typ A vorgesehen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten, insbesondere bei solchen mit Erregungs- und Verwirrheitszuständen sowie mit deliranten Syndromen, sollte mit Vorsicht dosiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

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)

Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

- 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 Bepiridil

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 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger Therapie mit Amantadin 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, Benztropin, Scopolamin, Biperiden, Orphenadrin etc.

Indirekt zentral wirkende Sympathomimetika

Verstärkung der zentralen Wirkung von Amantadin.

Alkohol

Verminderung der Alkoholtoleranz. Der Patient sollte daher angewiesen werden, die Einnahme alkoholhaltiger Getränke zu vermeiden.

Levodopa (Antiparkinsonmittel)

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

Sonstige Antiparkinsonmittel

Memantin kann die Wirkung und Nebenwirkungen von Amantadin verstärken (siehe Abschnitt 4.3).

Andere Arzneimittel

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Zur Anwendung von Amantadin während der Schwangerschaft beim Menschen liegen 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).

Amantadin darf in der Schwangerschaft nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abschätzung angewendet werden, wenn dies dringend erforderlich ist.

Stillzeit

Amantadin geht in die Muttermilch über. Ist eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich, sollte der Säugling auf mögliche Arzneimittelwirkungen (Hautausschlag, Harnretention, Erbrechen) beobachtet und wenn notwendig abgestillt werden.

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

Auswirkungen auf die Vigilanz und Akkomodation sind - auch im Zusammenwirken mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung der Parkinson-Syndrome - 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 in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.

Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben 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).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Anorexie
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	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. Motorische und psychische Unruhe
	Nicht bekannt	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-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten auftreten (siehe Abschnitt 4.4)
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schlafstörungen Schwindel
	Sehr selten	Auslösung epileptischer Anfälle, meist im Zusammenhang mit höheren als den empfohlenen Dosen Myoklonien Symptome einer peripheren Neuropathie
	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 Gesteigerte Lichtempfindlichkeit
Herzerkrankungen	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 (siehe Abschnitte 4.3. und 4.5). Herzrhythmusstörungen mit Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Häufig	Orthostatische Dysregulation
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit Mundtrockenheit
	Nicht bekannt	Vomitus Diarrhoe Magenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausbildung einer Livedo reticularis (Bild einer „marmorierten Haut“), zuweilen verbunden mit Ödemen im Unterschenkel- und Knöchelbereich
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Häufig	Harnretention bei Prostatahypertrophie

Bei Anwendung von Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten zur Grippeprophylaxe treten häufig Schwindel, Nervosität, Gedächtnis-, Konzentrations- und Schlafstörungen sowie gelegentlich Stimmungsveränderungen, Alpträume und Wahrnehmungen leichteren Grades auf. Ein Abbruch der Behandlung ist nicht erforderlich.

Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

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 Überdosierung

Der akute Intoxikationszustand ist gekennzeichnet durch Übelkeit, Erbrechen, Übererregbarkeit, Tremor, Ataxie, Verschwommensehen, Lethargie, Depression, Dysarthrie und zerebrale Krampfanfälle; in einem Fall wurde über 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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eine spezifische medikamentöse Therapie oder ein Antidot ist nicht bekannt. Bei Intoxikation durch die Einnahme der 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 5-10 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, Virustatikum

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.

Der antivirale Wirkungsmechanismus dürfte auf einer Verhinderung der Viruspenetration und der Freisetzung der Nukleinsäuren bereits eingedrungener Viren beruhen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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 Amantadinsulfat, dessen maximale Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) später auftritt als die des Hydrochlorids. Nach einer peroralen Einzeldosis von 250 mg Amantadinhydrochlorid wird eine 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.

Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen ($4,2 \pm 1,9$ 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.

Biotransformation

Beim Menschen wird Amantadin nicht metabolisiert.

Elimination

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 niereninsuffizienten Patienten kommt es zu einer erheblichen Verlängerung der terminalen HWZ auf 68 ± 10 Stunden.

Die Plasma-Clearance war mit der renalen Clearance identisch, sie betrug bei gesunden älteren Probanden $17,7 \pm 10$ l/h.

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 embryonale Wirkungen und Fehlbildungen ab einer Dosis von 50 mg/kg KG/Tag gezeigt. Es traten vermehrt Ödeme, Fehlstellungen der Hinterbeine und Skelettanomalien (fehlende Rippen, Aplasie der Schwanzwirbelsäule) auf. Auswirkungen auf die Fertilität sind unzureichend untersucht, es liegen Hinweise auf eine Fertilitätsbeeinträchtigung ab einer Dosis von 32 mg/kg KG/Tag bei Ratten vor.

Untersuchungen über den Peri-/Postnatalzeitraum wurden nicht durchgeführt. Amantadin soll in geringen Mengen in die Muttermilch übergehen. Zum Plazentatransfer liegen keine Daten vor.

Die Erfahrungen mit der Anwendung bei Schwangeren sind unzureichend. Es liegen einige Fallberichte vor, in denen von gesunden Kindern, Schwangerschaftskomplikationen und fünf Fehlbildungen berichtet wird. Aussagen über eine sichere Anwendung in der Schwangerschaft beim Menschen lassen sich nicht ableiten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Copovidon, Talkum, Macrogol 6000, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Titandioxid, Eisen(III)-oxid, Eisenoxidhydrat.

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.

Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 20 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

37050.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. November 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. März 2003

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2021

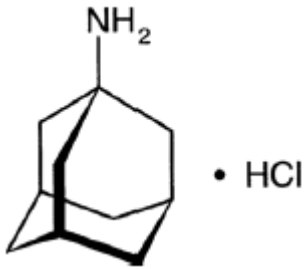
11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten

ratiopharm

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Strukturformel
Amantadinhydrochlorid
Strukturformel

Chemische Bezeichnung
1-Adamantylamin-hydrochlorid
Summenformel
C₁₀H₁₈ClN
Molekulargewicht
187,7

Für Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten wurde im Jahr 1988 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 12 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Amantadin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten, bzw. 1 Kapsel Referenzpräparat:

	Amantadin-ratiopharm[®] 100 mg Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	206,9 ± 79,1	221,3 ± 47,3
t _{max} [h]	3,25 ± 2,38	3,58 ± 2,15
AUC ₀₋₉₆ [h x ng/ml]	4378,5 ± 1244,3	4691,8 ± 1077,5

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC₀₋₉₆ Fläche unter der Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten

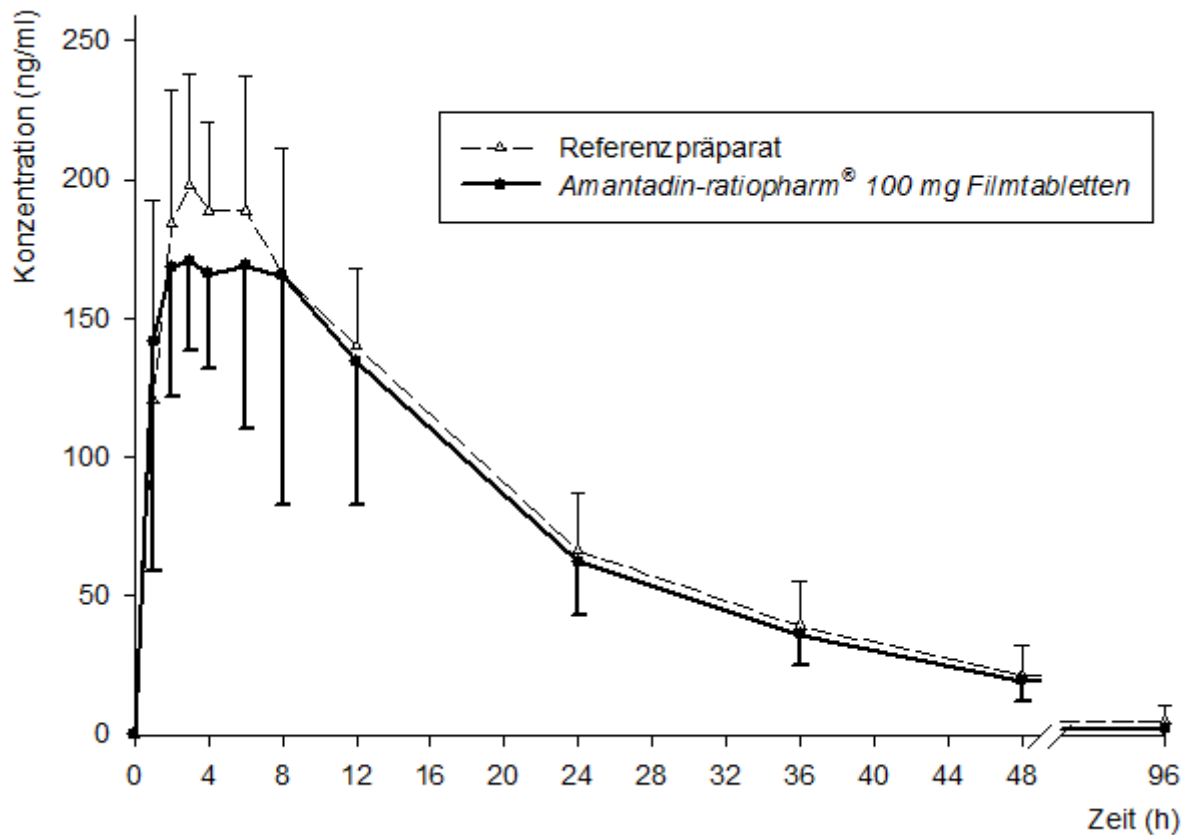
ratiopharm


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Amantadin nach Einmalgabe von 1 Filmtablette Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten bzw. 1 Kapsel Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid:

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Amantadin-ratiopharm® 100 mg Filmtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 93,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.