

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 100 mg Amantadinsulfat (1-Adamantanaminsulfat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Orangefarbige, runde, gewölbte Filmtabletten mit einseitiger Bruchrille.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der 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. (siehe Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung 4.4)

Dosierung

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 bis 7 Tagen der Behandlung 1mal täglich 1 PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtablette (entsprechend 100 mg Amantadinsulfat pro Tag) zu verabreichen, und dann wöchentlich um eine Tablette zu steigern, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist.

Als wirksame Erhaltungsdosen sind 2mal täglich 1 bis 3 Filmtabletten (entsprechend 200 bis 600 mg Amantadinsulfat pro Tag) anzusehen.

Bei akuter Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik im Sinne einer akinetischen Krise sollte eine Infusionsbehandlung mit PK-Merz Infusion erwogen werden.

Falls bereits mit PK-Merz-Schoeller Infusionslösung vorbehandelt wurde, kann die Anfangsdosis der Filmtabletten höher gewählt werden.

Dosierung bei älteren Personen (ab 65 Jahren):

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

1mal täglich 1 Filmtablette (entsprechend 100 mg Amantadinsulfat pro Tag).

Dosierung bei Kombinationsbehandlung mit anderen Antiparkinsonmitteln:

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

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 (Amantadinsulfat)	Dosierungsintervall
80 – 60	100 mg	alle 12 Stunden
60 – 50	200 mg und 100 mg alternierend	jeden 2. Tag abwechselnd
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

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

Dosierung bei Kindern und Jugendlichen

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit, vorzugsweise morgens und nachmittags nach dem Essen, eingenommen. Die letzte Tagesdosis soll nicht nach 16 Uhr eingenommen werden, um bei empfindlichen Patienten Einschlafstörungen zu vermeiden.

Die Dauer der Behandlung bei Morbus Parkinson richtet sich nach Art und Schwere des Krankheitsbildes und wird vom behandelnden Arzt entschieden. Ein plötzliches Absetzen der Einnahme dieses Arzneimittels ist zu vermeiden, da es sonst bei Parkinsonpatienten zu einer starken Verschlechterung der extrapyramidalen Symptomatik bis hin zur akinetischen Krise kommen kann.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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
- Vorbehandelter Bradykardie unter 55 Schlägen/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 Wechselwirkungen)
- Verminderung von Kalium oder Magnesium im Blut
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Schwangerschaft und Stillzeit 4.6)
- Kinder und Jugendliche

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-Schoeller Filmtabletten oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter PK-Merz-Schoeller Filmtabletten sowie mit erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen.

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

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

Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen, müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtabletten unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen.

Dieses Arzneimittel darf nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Prostatahypertrophie
- Engwinkelglaukom
- Niereninsuffizienz (verschiedener Schweregrade; durch eine Verschlechterung der Filtrationsleistung der Nieren besteht die Gefahr der Kumulation)
- Erregungs- und Verwirrheitszuständen
- deliranten Syndromen sowie exogenen Psychosen in der Anamnese

sowie bei Patienten, die mit Memantine behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

Bei Patienten mit einem hirnorganischen Psychosyndrom sowie zerebralen Anfallsleiden in der Anamnese erfordert die Anwendung von Amantadin besondere Vorsicht, da sich die Krankheitssymptome verschlechtern und Krampfanfälle auftreten können.

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

Auch Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen müssen vorsichtig behandelt werden. Im Falle von unzureichender Nierenfunktion muss die Dosis je nach Kreatinin-Clearance individuell auf den Patienten eingestellt werden. Da von Patienten, die wegen Nierenversagen einer Dialyse bedürfen, nur geringe Mengen Amantadin ausgeschieden werden, muss die Dosis bei solchen Patienten sehr vorsichtig eingestellt werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2)

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.

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.

Alkohol ist während der Behandlung zu vermeiden.

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

PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtabletten enthalten 108,4 mg Lactose. Patienten mit den seltenen erblichen Problemen einer Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Gelborange S (E 110) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen

Gleichzeitige Gabe soll vermieden werden:

Die gleichzeitige Anwendung von Amantadin und Arzneimitteln, für die eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist, soll vermieden werden:

- 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, Clotrimazol, Pentamidin, Cisaprid oder Bepridil

Diese Aufzählung ist nicht zwingend abschließend.

Diuretika

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

Alkohol

Verminderung der Alkoholtoleranz. Die gleichzeitige Verabreichung von Amantadin und Alkohol soll vermieden werden.

Besondere Vorsicht ist geboten:

Antiparkinsonmittel

Es ist möglich, PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtabletten mit anderen Antiparkinsonmitteln zu kombinieren. Mit L-Dopa kommt es zu einer gegenseitigen Verstärkung der therapeutischen Wirkung. Bei einer kombinierten Behandlung mit L-Dopa sind besonders Patienten mit Depressionen, Hypotension, Herzrhythmusstörungen, Veränderungen des Blutbildes, der Harnstoffwerte und Transaminasen sorgfältig zu überwachen. Regelmäßige neurologische, internistische und laborchemische Untersuchungen sollten durchgeführt werden, um den Erfolg der Therapie auf die Parkinson-Symptome und die Nebenwirkungen auf Blutdruck, Leber- und Nierenfunktion frühzeitig zu erfassen. Zu Beginn der Therapie sollten Kontrolluntersuchungen in 2 – 4 wöchigen, später in 2 – 4 monatigen Abständen erfolgen. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen (wie z.B. psychotischen Reaktionen) kann eine Dosisreduktion der anderen Arzneimittel bzw. der Kombination notwendig sein.

Es liegen keine gezielten Untersuchungen über das Auftreten von Wechselwirkungen nach Verabreichung von PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtabletten mit anderen Antiparkinsonmitteln (z.B. Levodopa, Bromocriptin, Trihexyphenidyl etc.) vor. In Einzelfällen und bei höherer Dosierung kann eine gleichzeitige Verabreichung von Amantadin und Neuroleptika oder L-Dopa zu einer psychotischen Dekompensation führen.

Neuroleptika

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

Memantine

Memantine kann die Wirkung und Nebenwirkungen von PK-Merz-Schoeller Filmtabletten verstärken.

Anticholinergika

Bei gleichzeitiger Gabe von Amantadin und Anticholinergika (z.B. Trihexyphenidyl, Benztropin, Scopolamin, Biperiden, Orphenadrin etc.) kommt es zur Wirkungsverstärkung der Anticholinergika hinsichtlich der zentralnervösen (Verwirrheitszustände und Halluzinationen), gastrointestinalen (Mundtrockenheit) und sonstigen anticholinergischen Wirkungen (Visusstörungen). Die Nebenwirkungen können durch Dosisreduktion einer der beiden oder beider Medikamente vermindert werden.

Indirekt zentral wirkende Sympathomimetika:

Verstärkung der zentralen Wirkung von Amantadin.

Weitere Arzneimittel:

Benzodiazepine, trizyklische Thymoleptika oder Neuroleptika dürfen nur bei gleichzeitiger Blutdruckstabilisierung gegeben werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von PK-Merz-Schoeller Filmtabletten bei Schwangeren vor. Zur Anwendung von PK-Merz 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. PK-Merz dürfen daher nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

PK-Merz geht in die Muttermilch über. Ist eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich, sollte der Säugling abgestillt werden.

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

Auswirkungen auf die Vigilanz und Akkomodation – auch im Zusammenwirken mit anderen Parkinsonmitteln- sind 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.

Das Reaktionsvermögen kann während der Behandlung mit PK-Merz-Schoeller 100 mg Filmtabletten beeinträchtigt werden. Dies gilt im verstärkten Maße bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und nach ihrer Häufigkeit gemäß folgender Einteilung geordnet: sehr häufig (>1/10), häufig (>1/100, <1/10), gelegentlich (>1/1.000, <1/100), selten (>1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Psychiatrische Erkrankungen

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 PK-Merz-Schoeller 100 mg Filmtabletten auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Nervensystems

Gelegentlich: Depressionen, Angstzustände, Stimmungsaufhellung, Agitation, Nervosität, Konzentrationsschwäche, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Lethargie, Halluzinationen, Albträume, Ataxie, Sprechstörungen, Flimmern beim Sehen. Halluzinationen, Konfusion und Albträume treten häufiger auf, wenn Amantadin gleichzeitig mit Anticholinergika kombiniert genommen wird, oder wenn der Patient unter psychischen Störungen leidet.

Selten: Eingeschränktes Orientierungsvermögen, Psychosen, Dyskinesien, Krämpfe. Bei prädisponierten älteren Patienten, insbesondere bei Kombination von PK-Merz-Schoeller Filmtabletten mit anderen Antiparkinsonmitteln (z.B. Levodopa, Bromocriptin, Memantine), kann es selten zu paranoid gefärbten, mit optischen Halluzinationen einhergehenden exogenen Psychosen kommen. Eingeschränktes Orientierungsvermögen, Delirium, hypomanische Stadien und Manie wurden beschrieben. Die Häufigkeit ist aber aus der Literatur nicht eindeutig ableitbar.

Sehr selten: Auslösung epileptischer Anfälle, Myoklonie und Symptome einer peripheren Neuropathie

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen, orthostatische Hypotonie

Sehr selten: Herzinsuffizienz, Herzversagen, kardiale Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Torsade de pointes und QT-Verlängerung. In den meisten Fällen lagen Überdosierungen, bestimmte Komedikationen oder Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien vor.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Nicht bekannt: Leukopenie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Mundtrockenheit, Anorexie, Nausea, Erbrechen, Obstipation

Selten: Diarrhöe

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: reversible Erhöhung der Leberenzyme

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Livedo reticularis (Bild einer „marmorierten“ Haut) verbunden mit Gelenksödemen

Gelegentlich: Diaphoresis

Selten: Exantheme

Nicht bekannt: Photosensibilisierung

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

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Harnretention

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 cerebrale 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 wurden bei gleichzeitiger Verabreichung von Amantadin mit anderen Antiparkinsonmitteln beobachtet. Bei gleichzeitiger Aufnahme von Alkohol oder anderen Mitteln, die stimulierend auf das ZNS wirken, zeigen sich die Symptome einer akuten Überdosierung mit Amantadin sehr stark ausgeprägt und/oder modifiziert.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eine spezifische medikamentöse Therapie oder ein spezifisches Antidot sind nicht bekannt. Bei Intoxikation durch die Einnahme von Tabletten ist Erbrechen auszulösen oder eine Magenspülung

vorzunehmen. Aufgrund der geringen Dialysierbarkeit von Amantadin (ca. 5%) ist eine Hämodialyse nicht sinnvoll.

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 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.

Gegen Krämpfe und ausgeprägte motorische Unruhe können Antikonvulsiva gegeben werden. 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: Amantadin, Dopaminagonist
ATC-Code: N04BB01

Die Wirkung von Amantadinsulfat als Antiparkinsonmittel beruht darauf, dass es die Verfügbarkeit von Dopamin an den dopaminergen Synapsen erhöht, wobei folgende Mechanismen eine Rolle spielen: Steigerung der Dopaminsynthese, Freisetzung von Dopamin aus den präsynaptischen Synapsen, Hemmung einer Rückresorption in die Synapsen. Neuere Untersuchungen haben eine nicht-kompetitive antagonistische Wirkung von Amantadin am N-methyl-D-aspartat (NMDA) -assoziierten Ionenkanal (einem Subtyp des Glutamat-Rezeptors) in den Basalganglien gezeigt. NMDA-Antagonisten wirken funktional gleichsinnig wie Dopamin. Amantadin antagonisiert weiters die neurotoxischen Effekte des durch den Dopaminmangel bedingten Glutamatübergewichtes und hat dadurch neuroprotektive Eigenschaften. Mit L-Dopa zeigt es synergistische Wirkungen.

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 hat Wirkungen auf die Elektrophysiologie des Herzens. Es verlängert u.a. die Aktionspotentialdauer über eine Hemmung repolarisierender Kaliumströme.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption:

Amantadinsulfat wird nach oraler Gabe von PK-Merz-Schoeller 100mg Filmtabletten schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Maximale Plasmakonzentrationen werden etwa 2 und 8 Stunden nach Gabe einer Einzeldosis erreicht. Nach Einnahme von 100 mg Amantadinsulfat 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 0,4-0,9 µg/ml erreicht werden.

Verteilung:

Amantadin wird zu etwa 67 % an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen liegt bei 4,2 l/kg. Die Blut-Hirn-Schranke wird mit Hilfe eines sättigbaren Transportsystems überwunden.

Metabolisierung:

Amantadin wird vom Menschen nicht metabolisiert.

Elimination:

90 % der Einmaldosis werden unverändert in den Urin ausgeschieden, geringe Mengen in die Faeces. Die Plasmaclearance beträgt bei gesunden älteren Probanden $17,7 \pm 10$ l/h, die Eliminationshalbwertszeit (HWZ) ist altersabhängig und liegt zwischen 10 und 30 Stunden, im Mittel etwa 15 Stunden. Bei niereninsuffizienten Patienten kommt es zu einer erheblichen Verlängerung der terminalen HWZ auf 68 ± 10 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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/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/Tag bei Ratten vor.

Untersuchungen über den Peri/Postnatalzeitraum wurden nicht durchgeführt. Zum Plazentatransfer liegen keine Daten vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Kern: 108,4 mg Lactose, mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Gelatine, Polyvidon, Talk, Magnesiumstearat, hochdisperses Siliziumdioxid, vernetzte Carboxymethylcellulose-Natrium

Überzug: Eudragit E 100, Gelborange S (E 110) und Titandioxid E 171, Talk, Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung
Packungsgrößen: 30 und 100 Stück

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merz Pharma Austria GmbH, 1110 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

15018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. April 1972
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

12/2024