

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

PK-Merz Schoeller 0,4 mg/ml Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Plastikinfusionsflasche mit 500 ml enthält 200 mg Amantadinsulfat.  
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

## 3. DARREICHUNGSFORM

Farblose, klare Lösung, Infusionslösung

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Intensiv- und Initialbehandlung der akinetischen Krise bei akuter Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik
- Vigilanzminderung bei postkomatösen Zuständen unterschiedlicher Genese im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes unter stationären Bedingungen

### 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:

Die Einstellung der Patienten hat grundsätzlich individuell zu erfolgen.

#### Parkinson-Syndrome

Bei akuter Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik im Sinne einer akinetischen Krise werden einmal täglich 500 ml (200 mg) (oder 2 x 250 ml) i.v., in schwereren Fällen können bis zu 3 Infusionen zu 500 ml (200 mg) oder 6 Infusionen zu 250 ml (100 mg) pro Tag intravenös verabreicht werden.

#### Vigilanzminderung

Bei Vigilanzminderung bei postkomatösen Zuständen unterschiedlicher Genese kann initial mit der Infusion von 200 mg Amantadinsulfat in langsamer Infusionsgeschwindigkeit (> 3 Stunden) ein Therapieversuch über 3-5 Tage begonnen werden. Entsprechend dem Krankheitsverlauf kann die Anwendung – soweit möglich mit oralen Darreichungsformen – mit 200 mg Amantadinsulfat pro Tag bis zu 4 Wochen fortgesetzt werden.

#### *Dosierung bei älteren Personen (ab 65 Jahren)*

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

#### *Dosierung bei Kombinationsbehandlung mit anderen Antiparkinsonmitteln*

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

### *Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion*

Patienten mit verminderter Nierenfunktion bzw. Dialysepatienten weisen eine verlängerte Plasmahalbwertszeit für Amantadin auf. Da es dadurch zu erhöhten Plasmakonzentrationen kommen kann, muss die Dosierung in diesem Fall vorsichtig erfolgen und die Abstände zwischen den Verabreichungen müssen in Abstimmung mit der Kreatinin-Clearance verlängert werden.

<b>GFR (mg/ml)</b>	<b>Dosierung (Amantadinhemisulfat)</b>	<b>Dosierungsintervall</b>
80 – 60	100 mg	Alle 12 Stunden
60 – 50	200 mg und 100 mg	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

Idealerweise soll die Verabreichung unter Überwachung der Plasmakonzentrationen erfolgen.

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%)

### *Dosierung bei Kindern und Jugendlichen*

Es gibt im Anwendungsgebiet keinen relevanten Nutzen von PK-Merz Schoeller 0,4 mg/ml Infusionslösung bei Kindern und Jugendlichen.

#### *Art und Dauer der Anwendung:*

Zur intravenösen Tropfinfusion.

Achtung: PK-Merz Schoeller 200mg Infusionslösung nur verwenden, wenn der Verschluss unverletzt und die Lösung klar ist. Nur zur einmaligen Entnahme.

Infusionsdauer: für 500 ml (200 mg) 3 Stunden i.v. (55 Tropfen pro Minute) oder für 250 ml (100 mg) 1 ½ Stunden i.v.

Die Dauer der Behandlung bei Morbus Parkinson richtet sich nach Art und Schwere des Krankheitsbildes und wird vom behandelnden Arzt entschieden.

Das Absetzen des Präparates sollte nicht abrupt, sondern möglichst ausschleichend erfolgen, da es sonst bei Parkinson-Patienten zu einer starken Verschlechterung der extrapyramidalen Symptomatik bis hin zur akinetischen Krise kommen kann.

Die Anwendungsdauer bei Fortsetzung der Behandlung mit oralen Gaben bei Vigilanzminderung sollte 4 Wochen nicht überschreiten.

### 4.3 Gegenanzeigen

PK-Merz Schoeller 0,4 mg/ml Infusionslösung darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Präparates
- schwerer nicht kompensierter Herzinsuffizienz (Stadium NYHA IV)
- Kardiomyopathien und Myocarditiden
- AV-Block Grad II und III
- vorbehandelter Bradykardie unter 55 Schlägen/min
- bekanntem langen QT-Intervall (QTc nach Bazett > 420 ms) oder erkennbaren U-Wellen oder angeborenem QT-Syndrom in der Familienanamnese
- einer Vorgeschichte von schwerwiegendem 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)
- Kindern und Jugendlichen

### 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Herz-Kreislaufkrankungen müssen während der Behandlung mit PK-Merz Schoeller 0,4 mg/ml Infusionslösung unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen.

Vor Therapiebeginn und nach einer und drei Wochen ist ein EKG (50 mm/s) zu schreiben und die frequenzkorrigierte QT-Zeit nach Bazett (QTc) manuell zu bestimmen. Bei späteren Dosiserhöhungen muss davor und zwei Wochen danach ein EKG 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 oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter PK-Merz Schoeller Infusionslösung sowie mit erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen.

Bei Patienten mit Herzschrittmachern ist die exakte Bestimmung der QT-Zeiten nicht möglich. Daher muss die Entscheidung über eine Therapie mit PK-Merz Schoeller 0,4 mg/ml Infusionslösung in Abstimmung mit dem behandelnden Kardiologen individuell erfolgen.

Sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auftreten, darf keine Infusion mehr gegeben werden und der Patient ist innerhalb von 24 Stunden auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann die Behandlung mit PK-Merz Schoeller Infusionslösung unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen wieder begonnen werden.

PK-Merz Schoeller 0,4 mg/ml Infusionslösung 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 Patienten, die mit Memantine behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen)

Bei Patienten mit einem hirnorganischen Psychosyndrom erfordert die Anwendung von Amantadin besondere Vorsicht, da sich einzelne 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 0,4 mg/ml Infusionslösung 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 Tabelle Abschnitt „Dosierung“).

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.

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

Eine Infusionsflasche mit 500 ml Infusionslösung enthält 77 mmol Natrium (1770 mg Natrium). Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

*Keine gleichzeitige Einnahme:*

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 Bepidil.

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 Infusionslösung und 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 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 plötzlich abgesetzt wird.

#### Memantine

Memantine kann die Wirkung und Nebenwirkungen von PK-Merz-Schoeller Infusionslösung 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 Antidepressiva 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 Infusionslösung 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 darf daher nicht während der Schwangerschaft verwendet werden.

Amantadin geht in die Muttermilch über. Ist eine Anwendung während der Stillzeit erforderlich, soll 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 Infusionslösung 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 ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); 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 0,4 mg/ml Infusionslösung 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 Infusionslösung 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*

Verschwommensehen, 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  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### 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.

### Behandlung einer Überdosierung:

Eine spezifische medikamentöse Therapie oder ein spezifisches Antidot sind nicht bekannt.

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

Bei vital bedrohlichen Intoxikationen sind 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 2 mal in Abständen von 5 bis 10 Minuten bis zu einer Maximaldosis von 2 mg versucht 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

### Absorption:

Nach Infusion von 200 mg Amantadinhemisulfat über 3 Stunden resultierte eine mittlere Plasmakonzentration von 0,54 µg/ml. Bei einer Dosierung von 200 mg/Tag wurde am 6. Tag am Ende der Infusionsperiode eine mittlere Plasmakonzentration von 0,76 µg/ml errechnet.

### Verteilung:

Amantadin wird zu etwa 67 % an Plasmaproteine gebunden, das Verteilungsvolumen liegt bei  $4,2 \pm 1,9$  l/kg. Die Blut-Hirn-Schranke wird mit Hilfe eines sättigbaren Transportsystems überwunden.

### Metabolisierung:

Amantadin wird vom Menschen nicht metabolisiert.

### Elimination:

Die totale Clearance konnte im Mittel mit 3,6 l/Std. berechnet werden; die HWZ betrug zwischen 7 und 23 Stunden, im Mittel etwa 10 Stunden.

90 % der Einmaldosis werden unverändert in den Urin ausgeschieden, geringe Mengen in die Faeces.

### Besondere Patientengruppen

Bei niereninsuffizienten Patienten kommt es zu einer erheblichen Verlängerung der terminalen HWZ auf  $68 \pm 10$  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/mg/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**

Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Plastikinfusionsflasche bestehend aus Polyethylen (PE-LD)

Packungsgrößen: 1 Plastikinfusionsflasche zu 500 ml

Bündelpackungen: 5 x 500 ml und 10 x 500 ml

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Nur klare Lösungen verwenden. Nur zur einmaligen Einnahme.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Merz Pharma Austria GmbH, 1110 Wien

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

15234

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG /VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Dezember 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Oktober 2013

## **10. STAND DER INFORMATION**

12/2024

## **REZEPT- UND APOTHEKENPFLICHTIG**