

F a c h i n f o r m a t i o n

1. Bezeichnung des Arzneimittels

tregor 100 mg

Wirkstoff: Amantadinhemisulfat

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette enthält 100 mg Amantadinhemisulfat.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

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.

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 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 tregor 100 mg oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter tregor 100 mg sowie mit erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen. Damit kann bei

gleichzeitiger Beachtung der im Abschnitt 4.3 genannten Gegenanzeigen die sehr seltene, aber bedrohliche Nebenwirkung Torsade-de-pointes-Kammertachykardie verhindert werden.

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 Tablette tregor 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 Tabletten tregor 100 mg (entsprechend 200 - 600 mg Amantadinhemisulfat/Tag) anzusehen.

Die Tageshöchstdosis von 6 Tabletten (entsprechend 600 mg Amantadinhemisulfat) sollte nicht überschritten werden.

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 Parkinsonsymptomatik im Sinne einer akinetischen Krise wird eine Amantadin-Infusionsbehandlung angewendet.

Vigilanzminderung

Zur Fortsetzung der Behandlung bei Vigilanzminderung nach vorheriger Infusionstherapie mit Gaben von 2 Tabletten tregor 100 mg (entsprechend 200 mg Amantadinhemisulfat/Tag) täglich bis zu 4 Wochen.

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion:

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

GFR (ml/min)	Dosierung Amantadinhemisulfat	Dosierungsintervall
80 - 60	100 mg	alle 12 Stunden
60 - 50	200 mg und 100 mg*)	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
-------------------------	-------------------	-----------------------------------

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

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

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

wobei Cl_{Kr} = Kreatininclearance in ml/min
und Kreatinin = Serumkreatinin in mg/100 ml ist.

Der so berechnete Wert der Kreatininclearance gilt für Männer, er
beträgt für Frauen ca. 85 % und darf der Inulinclearance zur
Ermittlung der GFR (beim Erwachsenen 120 ml/min) gleichgesetzt
werden.

Amantadin ist nur bedingt dialysierfähig (ca. 5 %).

Art und Dauer der Anwendung

Die Tablette ist in zwei Hälften teilbar.

Die Tabletten 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 tregor 100 mg 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 Fortsetzung der Behandlung mit oralen
Gaben bei Vigilanzminderung (siehe Abschnitt 4.1 und „Dosierung
mit Einzel- und Tagesangaben“) sollte 4 Wochen nicht
überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

tregor 100 mg darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegenüber Amantadinverbindungen oder einen
der anderen Bestandteile des Arzneimittels
- schwerer nicht kompensierter Herzinsuffizienz (Stadium NYHA IV)
- Kardiomyopathien und Myocarditiden
- AV-Block Grad II und III
- vorbekannter Bradykardie unter 55 Schläge pro Minute

- bekanntem langem QT-Intervall (QTc nach Bazett > 420 ms) oder erkennbaren U-Wellen oder angeborenem QT-Syndrom in der Familienanamnese
- einer Vorgeschichte von schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
- gleichzeitiger Therapie mit Budipin oder anderen QT-verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).
- Verminderung von Kalium und Magnesium im Blut

tregor 100 mg 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 Abschnitte 4.2 und 4.4)
- Erregungs- und Verwirrheitszuständen
- deliranten Syndromen sowie exogenen Psychosen in der Anamnese
- sowie bei Patienten, die mit Memantin behandelt werden (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kinder:

Ausreichende Erfahrungen bei Kindern liegen nicht vor.

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 nach Dosiserhöhung 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 tregor 100 mg oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter tregor 100 mg sowie mit erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen.

Bei Risikogruppen für Elektrolytstörungen, z. B. Diuretika-medikation, 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 tregor 100 mg abzusetzen und der Patient - innerhalb von 24 Stunden - auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann tregor 100 mg unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen wieder eingesetzt werden.

Bei Herzschrittmacherpatienten ist die exakte Bestimmung der QT-Zeiten nicht möglich. Daher muss die Entscheidung über eine Therapie mit tregor 100 mg 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 tregor 100 mg behandelt werden, besteht die Gefahr des Auftretens eines lebensbedrohlichen malignen neuroleptischen Syndroms, wenn tregor 100 mg plötzlich abgesetzt wird.

Bei gestörter Nierenfunktion kann es zur Intoxikation kommen.

Bei Patienten mit einem hirnrorganischen Psychosyndrom sowie zerebralen Anfallsleiden in der Anamnese erfordert die Anwendung von tregor 100 mg besondere Vorsicht, da sich einzelne Krankheitssymptome verschlechtern und Krampfanfälle auftreten können (vgl. Abschnitt 4.2 und 4.8).

Patienten mit bekannten Herz-Kreislaufkrankungen müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit tregor 100 mg unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen.

Sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auftreten, ist tregor 100 mg abzusetzen und der Patient - innerhalb von 24 Stunden - auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann tregor 100 mg unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen wieder eingesetzt werden (s. 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 tregor 100 mg zu behandeln.

Sobald Symptome wie Visusverlust oder Verschwommensehen auftreten, sollte der Patient augenärztlich untersucht werden, um ein Hornhautödem als Ursache auszuschließen. Falls ein Hornhautödem diagnostiziert wird, sollte tregor 100 mg abgesetzt werden. Ein durch tregor 100 mg verursachtes Hornhautödem ist im Allgemeinen innerhalb eines Monats reversibel.

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Amantadin mit anderen Arzneimitteln, für die eine Verlängerung des QT-Intervalls bekannt ist, ist kontraindiziert. Beispiele sind:

- bestimmte Antiarrhythmika der Klasse IA (wie z. B. Chinidin, Disopyramid, Procainamid) und der Klasse III (wie Amiodaron, Sotalol)
- bestimmte Antipsychotika (wie z. B. Thioridazin, Chlorpromazin, Haloperidol, Pimozid)
- bestimmte tri- und tetracyclische Antidepressiva (wie z. B. Amitriptylin)
- bestimmte Antihistaminika (wie z. B. Astemizol, Terfenadin)
- bestimmte Makrolidantibiotika (wie z. B. Erythromycin, Clarithromycin)
- bestimmte Gyrasehemmer (wie z. B. Sparfloxacin)
- Azol-Antimykotika sowie weitere Arzneimittel wie Budipin, Halofantrin, Cotrimoxazol, Pentamidin, Cisaprid oder Bepridil.

Diese Aufzählung kann nicht vollständig sein. Vor der gleichzeitigen Anwendung von Amantadin mit einem anderen Arzneimittel ist dessen Fachinformation dahingehend zu prüfen, ob eine Interaktion durch QT-Verlängerung zwischen diesem Mittel und Amantadin möglich ist.

Es ist möglich, tregor 100 mg mit anderen Antiparkinsonmitteln zu kombinieren. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen (wie z. B. psychotischen Reaktionen) kann eine Dosisreduktion der anderen Arzneimittel bzw. der Kombination notwendig werden.

Es liegen keine gezielten Untersuchungen über das Auftreten von Wechselwirkungen nach Verabreichung von tregor 100 mg mit anderen Antiparkinsonmitteln (z. B. mit Levodopa, Bromocriptin, Memantin, Trihexyphenidyl etc.) vor (Nebenwirkungen beachten).

Bei gleichzeitiger Therapie mit tregor 100 mg 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, 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 tregor 100 mg kombiniert werden.

Sonstige Antiparkinsonmittel:

Memantin kann die Wirkung und Nebenwirkungen von tregor 100 mg 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 das Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Vigilanz und Akkomodation sind – auch im Zusammenwirken mit anderen Mitteln zur Behandlung der Parkinsonsyndrome – 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.

4.8 Nebenwirkungen

Neu (gemäß SPC-Guideline)	%-Angaben
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

Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems

Sehr selten: hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Thrombozytopenie während der Behandlung mit Amantadin.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen, motorische und psychische Unruhe.

Besonders bei prädisponierten älteren Patienten können paranoid gefärbte, mit optischen Halluzinationen einhergehende exogene Psychosen ausgelöst werden. Diese unerwünschten Wirkungen können besonders bei Kombination von tregor 100 mg mit anderen Antiparkinsonmitteln (z. B. Levodopa, Bromocriptin, Memantin) häufiger auftreten.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel.

Sehr selten: Myoklonien und Symptome einer peripheren Neuropathie.

Vereinzelt: Auslösung epileptischer Anfälle, meist im Zusammenhang mit höheren als den empfohlenen Dosen.

Augenerkrankungen

Selten: Verschwommensehen*.

Sehr selten: vorübergehender Visusverlust*, gesteigerte Lichtempfindlichkeit.

Nicht bekannt: Hornhautödem, nach Absetzen reversibel.

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

Herzkrankungen

Sehr selten: kardiale Arrhythmien wie ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, Torsades de pointes und QT-Verlängerungen. In den meisten dieser Fälle lagen Überdosierungen, bestimmte Ko-Medikationen oder Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien vor (s. Abschnitte 4.3 und 4.5). Herzrhythmusstörungen mit Tachykardie.

Gefäßerkrankungen

Häufig: orthostatische Dysregulation.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit.

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.

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.

* Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn (<http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/form/functions/formpvn-node.html>)

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 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 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 Tabletten ist Erbrechen auszulösen oder 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

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.

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 peroralen 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 resorbierten 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 $17,7 \pm 10$ l/h.

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

Die Eliminationshalbwertszeit (HWZ) beträgt zwischen 10 bis 30 Stunden, im Mittel etwa 15 Stunden. Sie wird entscheidend vom Alter der Patienten beeinflusst. Ältere männliche Patienten (62 bis 72 Jahre) zeigen 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 dem Faeces.

Die Dialysierbarkeit von Amantadinhydrochlorid 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 embryonale 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 Hilfsstoffe

Lactose-Monohydrat, mikrokristalline Cellulose, Kartoffelstärke, Povidon 25, Talkum, Crospovidon, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 4 Jahre.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Keine.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackung mit 30 (N1) und 100 (N3) Tabletten
Anstaltspackung mit 600 (20 x 30) Tabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine.

7. Pharmazeutischen Unternehmer

StegroPharm Arzneimittel GmbH
St.-Johann- Str. 8
80999 München
Tel.: (089) 8 12 09 64
Fax: (089) 8 12 09 64
E-Mail: Stegropharm@aol.com

8. Zulassungsnummer

38397.00.00

9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung

18.02.1997 / 14.11.2002

10. Stand der Information

Juli 2013

11. Verschreibungsstatus / Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig