



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL
Amantadin HEXAL® 100 mg Filmtabletten
Amantadin HEXAL® 200 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amantadin HEXAL 100 mg
1 Filmtablette enthält 100 mg Amantadin-hemisulfat.

Amantadin HEXAL 200 mg
1 Filmtablette enthält 200 mg Amantadin-hemisulfat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Amantadin HEXAL 100 mg
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Amantadin HEXAL 200 mg
Weiße, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einseitiger Kreuzbruchkerbe.

Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

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
- durch Neuroleptika und ähnlich wirkende Arzneimittel bedingte extrapyramidale Symptome wie Frühdyskinesie, Akathisie, Parkinsonoid

Zusätzlich für Amantadin HEXAL 100 mg
Chemoprophylaxe von Influenza-Infektionen bei ungeimpften Personen oder bei geimpften Personen im Rahmen von Epidemien mit einem von Impfstämmen nicht erfassten Influenza-A-Subtyp, wenn und solange Infektionsgefahr besteht.

Chemotherapie der Influenza-A-Infektion

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

Hinweis

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

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 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 (QT_c) 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 QT_c-Vorwerten über 420 ms oder mit einem QT_c-Anstieg von über 60 ms unter Amantadin oder mit QT_c-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 HEXAL 100 mg (entsprechend 100 mg Amantadinhemisulfat pro Tag) zu verabreichen und dann wöchentlich um die gleiche Dosis zu steigern, bis die Erhaltungsdosis erreicht ist.

Als wirksame Dosen sind 2-mal täglich 1-3 Filmtabletten Amantadin HEXAL 100 mg (entsprechend 200-600 mg Amantadinhemisulfat pro Tag) anzusehen.

Amantadin HEXAL 200 mg eignet sich zur Fortsetzung der mit Amantadin begonnenen Therapie. Die Ersteinstellung des Patienten sollte bereits mit Filmtabletten zu 100 mg Amantadinhemisulfat erfolgt sein.

Die während der Therapie erreichte Erhaltungsdosis kann dann auf die Dosisstärke zu 200 mg (entsprechend 1 Filmtablette Amantadin HEXAL 200 mg) umgestellt und fortgeführt werden.

Die Tageshöchstdosis von 6 Filmtabletten Amantadin HEXAL 100 mg oder 3 Filmtabletten Amantadin HEXAL 200 mg (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.

Zusätzlich für Amantadin HEXAL 100 mg Chemoprophylaxe und -therapie von Influenza-A-Infektionen

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

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

Im Allgemeinen erhalten

- *Kinder ab 5 Jahre*
1-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin HEXAL 100 mg (entsprechend 100 mg Amantadinhemisulfat pro Tag)
- *Kinder ab 10 Jahre oder ab 45 kg Körpergewicht*
2-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin HEXAL 100 mg (entsprechend 200 mg Amantadinhemisulfat pro Tag)
- *Erwachsene bis 64 Jahre*
2-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin HEXAL 100 mg oder 1-mal täglich 2 Filmtabletten Amantadin HEXAL 100 mg (entsprechend 200 mg Amantadinhemisulfat pro Tag)
- *Erwachsene ab 65 Jahre*
sollten vorbeugend und zur Behandlung



1-mal täglich 1 Filmtablette Amantadin HEXAL 100 mg (entsprechend 100 mg Amantadinhemisulfat pro Tag) erhalten, da bei mindestens 50 % dieser Personen mit einer eingeschränkten Nierenleistung zu rechnen ist (siehe Tabelle unter „Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion“).

Vigilanzminderung

Zur Fortsetzung der Behandlung bei Vigilanzminderung nach vorheriger Infusionstherapie mit Gaben von 2 Filmtabletten Amantadin HEXAL 100 mg (entsprechend 200 mg Amantadinhemisulfat pro 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 Nieren Clearance (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* 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 Amantadin HEXAL 100 mg bzw. 1-mal ½ Filmtablette Amantadin HEXAL 200 mg und 1-mal 2 Filmtabletten Amantadin HEXAL 100 mg bzw. 1-mal 1 Filmtablette Amantadin HEXAL 200 mg
 ** zu erreichen durch Gabe von 1-mal 1½ Filmtabletten Amantadin HEXAL 100 mg bzw. 1-mal ½ und ¼ Filmtablette Amantadin HEXAL 200 mg

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 %).

Kinder

Ausreichende Erfahrungen bei Kindern liegen nicht vor. Die Anwendung von Amantadin HEXAL ist bei Kindern ab 5 Jahre nur zur Prophylaxe und Behandlung der Virusgrippe Typ A vorgesehen.

Art und Dauer der Anwendung

Die Filmtabletten werden mit etwas Flüssigkeit, vorzugsweise morgens und nachmittags, eingenommen. Die letzte Tagesdosis soll nicht nach 16 Uhr eingenommen werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach Art und Schwere des Krankheitsbildes und wird vom behandelnden Arzt entschieden. Der Patient darf das Arzneimittel nicht eigenmächtig absetzen. Ein plötzliches Absetzen der Einnahme von Amantadin HEXAL ist zu vermeiden, da es sonst bei Parkinson-Patienten zu einer starken Verschlechterung der extrapyramidalen Symptomatik bis hin zur akinetischen Krise kommen kann, und Absetzerscheinungen bis hin zu einem Delir auftreten können.

Zusätzlich für Amantadin HEXAL 100 mg Chemoprophylaxe und -therapie der Virusgrippe Typ A

Die Anwendungsdauer ist begrenzt (siehe Ausführungen unter „Dosierung“).

Vigilanzminderung

Die Anwendungsdauer bei Fortsetzung der Behandlung mit oralen Gaben sollte 4 Wochen nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.1).

4.3 Gegenanzeigen

Amantadin darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer nicht kompensierter Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium IV)
- Kardiomyopathien und Myokarditiden
- AV-Block Grad II und III
- vorbekannter Bradykardie unter 55 Schläge/min

- bekanntem langem QT-Intervall (QT_c 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.

Amantadin 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

Bei Patienten mit zugrunde liegenden psychischen Störungen können verstärkt Halluzinationen, Verwirrung und Alpträume auftreten.

Bis zu 50 % aller Parkinson-Patienten zeigen depressive Symptome, was das Risiko von Suizidgedanken und Suizidversuchen wahrscheinlicher macht. Über eine geringe Zahl von Suizidversuchen, einige mit tödlichem Ausgang, wurde unter der Behandlung mit Amantadin berichtet. Rezepte sollten deshalb für die geringste, mit guter Patientenbetreuung in Einklang stehende Menge ausgestellt werden.

Besondere Aufmerksamkeit ist erforderlich bei Patienten, die an einem rezidivierenden Ekzem, einem Magengeschwür, oder an kardiovaskulären Störungen leiden oder gelitten haben.

Während der Behandlung mit Amantadin können periphere Ödeme auftreten, die vermutlich auf lokalen Gefäßstörungen beruhen. Dies ist bei Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf eine Herzinsuffizienz zu beachten.

Amantadin sollte bei Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörungen nur mit Vorsicht angewendet werden. Im Fall einer Nierenfunktionsstörung sollte die Dosierung entsprechend der individuellen Kreatinin-Clearance angepasst werden. Die Amantadin-Plasmaspiegel sollten überwacht werden. Bei Patienten, die sich auf Grund eines Nierenversagens einer



Hämodialyse unterziehen müssen, sollte die Dosierung vorsichtig angepasst werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.9).

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 (QT_c) 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 QT_c-Vorwerten über 420 ms oder mit einem QT_c-Anstieg von über 60 ms unter Amantadin HEXAL oder mit QT_c-Zeiten > 480 ms unter Amantadin HEXAL 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 Elektrolytausgleich durchzuführen, insbesondere für Kalium und Magnesium.

Patienten mit bekannten Herz-Kreislauf-Erkrankungen müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Amantadin HEXAL unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen. Sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auftreten, ist Amantadin HEXAL abzusetzen und der Patient - innerhalb von 24 Stunden - auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann Amantadin HEXAL 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.

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

Da Amantadin anticholinerge Effekte hat und eine Mydriasis bewirken kann, sollte es Patienten mit unbehandeltem Engwinkelglaukom nicht verabreicht werden.

Kinder

Ausreichende Erfahrungen bei Kindern liegen nicht vor. Die Anwendung von Amantadin HEXAL 100 mg ist bei Kindern

ab 5 Jahre nur zur Prophylaxe und Behandlung der Virusgrippe Typ A vorgesehen. Bei Kindern wurde Hypothermie beobachtet. Daher ist bei der Anwendung zur Prophylaxe und Behandlung der Virusgrippe Typ A besondere Vorsicht geboten.

Abbruch der Behandlung

Ein abruptes Absetzen von Amantadin kann zu einer Verschlimmerung der Symptome der Parkinson'schen Erkrankung oder zu Symptomen, die einem malignen neuroleptischen Syndrom (MNS) gleichen, führen, sowie zu Katatonie oder zu kognitiven Manifestationen (z. B. Konfusionen, Verwirrtheit, Verschlechterung des mentalen Zustands oder Delirien).

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Neuroleptika und Amantadin behandelt wurden, existieren Einzelberichte, die einen möglichen Zusammenhang zwischen der Exazerbation des malignen neuroleptischen Syndroms oder der durch Neuroleptika induzierten Katatonie und dem Absetzen von Amantadin vermuten lassen. Demzufolge sollte die Behandlung mit Amantadin nicht abrupt abgesetzt werden.

Resistenz

Amantadin und Rimantadin entwickeln bei wiederholtem Kontakt in Influenza-Virenstämmen *in vitro*, wie auch *in vivo* relativ rasch eine Resistenz. Influenza A-Viren, die (kreuz-)resistent gegen Amantadin oder Rimantadin sind, können überhand nehmen, wenn diese Arzneistoffe für die Behandlung verwendet werden. Es ist offensichtlich möglich, dass eine Transmission von Wirkstoff-resistenten Viren für das Versagen von Prophylaxe und Behandlung in Haushalten und Heimen verantwortlich ist. Es gibt jedoch keinen Hinweis dafür, dass eine Infektion mit einem resistenten Virus anders verlaufen würde, als eine mit einem empfindlichen Virus.

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

Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch

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 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 4.2 und 4.8).

Oft werden bei Parkinson-Patienten Krankheitszeichen wie niedriger Blutdruck, Speichelfluss, Schweißausbrüche, erhöhte Körpertemperatur, Hitzestauungen, Wasseransammlungen und depressive Verstimmungen beobachtet. Sie sind unter Beachtung der Neben- und Wechselwirkungen von Amantadin zu behandeln.

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. Ein durch Amantadin 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, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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



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

Es ist möglich, Amantadin mit anderen Antiparkinsonmitteln zu kombinieren. Zur Vermeidung von Nebenwirkungen (wie z. B. psychotische 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, Trihexyphenidyl etc.) oder Memantin 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, Benzatropin, Scopolamin, Biperiden oder Orphenadrin

Indirekt zentral wirkende Sympathomimetika

Verstärkung der zentralen Wirkung von Amantadin

Alkohol

Verminderung der Alkoholtoleranz

Die gleichzeitige Verabreichung von Amantadin und Arzneimitteln oder Substanzen, die auf das Zentralnervensystem wirken (z. B. Alkohol), kann die ZNS-Toxizität erhöhen. Hier wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

Levodopa (Antiparkinsonmittel)

Gegenseitige Verstärkung der therapeutischen Wirkung. Deshalb kann Levodopa mit Amantadin kombiniert werden. Vereinzelt wurde bei gleichzeitiger Anwendung von Amantadin und Neuroleptika oder Levodopa über eine psychotische Dekompensation berichtet.

Memantin (Mittel zur Behandlung der Alzheimer-Demenz)

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 und toxische Effekte verstärken (Verwirrtheit, Halluzinationen, Ataxie, Myoklonus). Eine gleichzeitige Anwendung sollte daher unterbleiben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Aufgrund von Fallberichten besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Amantadin während der Schwangerschaft beim Menschen angeborene Fehlbildungen (kardiovaskuläre Defekte, Reduktion der Gliedmaßen) auslösen kann.

Amantadin erwies sich in Tierstudien als embryotoxisch und teratogen (siehe Abschnitt 5.3). Daher darf Amantadin in der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Amantadin aufgrund des klinischen Zustands der Frau zwingend erforderlich ist. Im Falle einer Therapie im 1. Trimenon sollte eine Ultraschallfeindiagnostik durchgeführt werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung bis einschließlich 5 Tage nach der letztmaligen Einnahme von Amantadin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

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 tritt in die Muttermilch über. Über unerwünschte Wirkungen bei gestillten Säuglingen wurde berichtet (Hautausschlag, Harnretention, Erbrechen). Stillende Frauen sollten Amantadin nicht einnehmen.

Fertilität

Bei Tieren reduzierte Amantadin die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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

Auswirkungen auf die Vigilanz und Akkommodation sind - auch im Zusammenwirken mit anderen Mitteln zur Behandlung der Parkinsonsyndrome - nicht auszuschließen. 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

Die unerwünschten Wirkungen von Amantadin treten gewöhnlich in den ersten 2-4 Behandlungstagen auf und verschwinden wieder innerhalb von 24-48 h nach Absetzen von Amantadin.

Eine direkte Beziehung zwischen der Dosis und der Inzidenz von unerwünschten Wirkungen wurde nicht nachgewiesen. Jedoch scheint die Tendenz zu bestehen, dass mit zunehmender Dosis unerwünschte Wirkungen häufiger werden, besonders solche, die das ZNS betreffen.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien, Spontanmeldungen und Fallberichten aus der Literatur sind nach Organklassen aufgeführt. Innerhalb jeder Organklasse sind die Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeiten sortiert, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abfallendem Schweregrad angegeben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel
Gelegentlich: Kopfschmerzen, Lethargie, Ataxie, Dysarthrie
Selten: Tremor, Dyskinesie, Konvulsionen
Sehr selten: Auslösung epileptischer Anfälle, meist im Zusammenhang mit höheren als den empfohlenen Dosen; Myoklonien, Symptome einer peripheren Neuropathie, Symptome ähnlich denen eines malignen neuroleptischen Syndroms

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Schlafstörungen, motorische und psychische Unruhe
Gelegentlich: Depression, Angstzustände, gehobene Stimmung, Agitiertheit, Nervosität, Schlaflosigkeit, Halluzinationen, Alpträume
 Halluzinationen, Verwirrtheit und Alpträume treten häufiger auf, wenn Amantadin zusammen mit Anticholinergika verabreicht wird oder wenn der Patient an einer psychischen Störung leidet.
Selten: Verwirrtheit, Desorientierung, Psychosen
 Berichtet wurde über Delirium, Hypomanie und Manie. Ihre Inzidenz ist aber nicht ohne Weiteres aus der Literatur ersichtlich.



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) oder Memantin häufiger auftreten.

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 HEXAL auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harnretention bei Prostatahypertrophie

Selten: Harninkontinenz

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Ausbildung einer Livedo reticularis (Bild einer „marmorierten Haut“), zuweilen verbunden mit Ödemen im Unterschenkel- und Knöchelbereich

Gelegentlich: Diaphoresis

Selten: Exanthem

Sehr selten: Photosensibilität

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit

Gelegentlich: Erbrechen, Verstopfung

Selten: Diarrhö

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Anorexie

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Palpitationen

Sehr selten: Kardiale Arrhythmien wie ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern, Torsade de pointes und QT-Verlängerungen. In den meisten dieser Fälle lagen Überdosierungen, bestimmte Ko-Medikationen oder Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien vor (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.5). Herzrhythmusstörungen mit Tachykardie, Herzversagen

Gefäßkrankungen

Häufig: orthostatische Dysregulation

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Verschwommensehen*

Selten: Hornhautläsionen, 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

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Thrombozytopenie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: periphere Ödeme

Nicht bekannt: Bei Kindern wurde nach Markteinführung über Hypothermie berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Untersuchungen

Sehr selten: reversible Erhöhung von Leberenzymen

Sehr selten wurde über Suizidversuche bei mit Amantadin behandelten Patienten auch bei nur kurzfristiger Prophylaxe oder Behandlung der Virusgrippe A berichtet. Bei Anwendung von Amantadin zur Grippeprophylaxe treten häufig Schwindel, Nervosität, Gedächtnis-, Konzentrations- und Schlafstörungen sowie gelegentlich Stimmungsveränderungen, Albträume und Wahrnehmungen leichter Grades auf. Ein Abbruch der Behandlung ist nicht erforderlich.

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

Eine Überdosierung (entweder akute Überdosierung bei Einnahme mehrerer maximaler Empfehlungsdosen oder bei Einnahme hoher Dosen bei älteren Patienten und/oder bei Patienten mit Niereninsuffizienz) kann lebensgefährlich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Grundsätzlich sollte immer an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, beispielsweise bei Einnahme mehrerer Arzneimittel in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Symptome einer Überdosierung

Neuromuskuläre Störungen und Symptome einer akuten Psychose sind hervorsteckende Kennzeichen einer akuten Vergiftung mit Amantadin.

Zentrales Nervensystem: Hyperreflexie, motorische Unruhe, Konvulsionen, extrapyramidale Symptome wie Torsionsspasmen und dystonische Haltung, erweiterte Pupillen, Dysphagie, Verwirrtheit, Desorientierung, Delirium, visuelle Halluzinationen, Myoklonus, Aggression/Feindseligkeit, Bewusstseinsstörungen und Koma

Atemsystem: Hyperventilation, Lungenödem, Atembeschwerden einschließlich akute respiratorische Insuffizienz

Herz-Kreislauf-System: Herzstillstand und plötzlicher Herztod wurden beobachtet, Sinustachykardie, Arrhythmien, Kammerflimmern, Torsade de pointes, ventrikuläre Extrasystolen, Bluthochdruck

Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit

Nierenfunktion: Harnretention, Nierenfunktionsstörung einschließlich Erhöhung des Harnstoff-Stickstoffs und Abnahme der Kreatinin-Clearance

Überdosierung bei kombinierter Behandlung: Die peripheren und zentralen unerwünschten Wirkungen der Anticholinergika werden durch gleichzeitige Verabreichung von Amantadin verstärkt. Bei Verwendung hochdosierter Anticholinergika kann es zu akuten psychotischen Reaktionen kommen, die denen bei einer Atropinvergiftung entsprechen können.

Durch gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder zentralnervösen Stimulantien können die Symptome einer akuten Amantadin-Vergiftung verstärkt oder verändert werden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eine spezifische medikamentöse Therapie oder ein Antidot ist nicht bekannt. Bei Intoxikation durch die Einnahme von Filmtabletten ist Erbrechen auszulösen, eine Magenspülung oder Verabreichung von Aktivkohle oder salinischen Abführmitteln, falls geeignet, vorzunehmen.

Durch Hämodialyse wird keine Ausscheidung signifikanter Mengen von Amantadin erreicht; bei Patienten mit Niereninsuffizienz wurden nach einer oralen Einzeldosis von 300 mg bei vierstündiger Hämodialyse 7-15 mg ausgeschieden.

Überwachung des Blutdrucks, der Herzfrequenz, des EKGs, der Atmung und der Körpertemperatur sowie Maßnahmen bei Auftreten von Hypotonie oder Herzrhyth-



musstörungen. Die Anwendung adrenerger Substanzen bei einer Überdosis darf nur mit Vorsicht geschehen, da die dopaminerge Wirkung von Amantadin maligne Arrhythmien auslösen kann.

Bei Konvulsionen oder exzessiver, motorischer Unruhe: Gabe von Antikonvulsiva, z. B. Diazepam i.v. oder Phenobarbital i.m.

Bei vital bedrohlichen Intoxikationen sind darüber hinaus Intensivüberwachungsmaßnahmen erforderlich.

Therapeutisch kommen ferner Flüssigkeitszufuhr, Ansäuerung des Urins zur schnelleren Ausscheidung der Substanz, gegebenenfalls 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.

Da Amantadin zu einem großen Teil unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird, ist die Aufrechterhaltung der renalen Ausscheidungsfunktion, eine ausgiebige und gegebenenfalls forcierte Diurese zur Entfernung der Substanz aus der Blutbahn geeignet. Eine Erhöhung der Azidität des Harns begünstigt die Ausscheidung von Amantadin mit dem Urin.

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.

Bei akuten psychotischen Symptomen, Delirium, dystonischer Haltung und myoklonischen Manifestationen: langsame i.v. Infusion von Physostigmin (in Dosen von 1 mg bei Erwachsenen, 0,5 mg bei Kindern), wiederholte Verabreichung je nach dem anfänglichen Erfolg und den weiteren Erfordernissen, wurde berichtet.

Bei Harnretention Katheterisierung: Verweilkatheter solange notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dopaminerge Mittel, Adamantan-Derivate
ATC-Code: N04BB01

Amantadin weist vielfältige pharmakologische Effekte auf. Amantadin wirkt indi-

rekt 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.

Zusätzlich für Amantadin HEXAL 100 mg Amantadin hemmt die Protonenpumpenaktivität des Influenza-A Matrixproteins 2 (M2). Dadurch wird die Freisetzung der Nukleinsäuren bereits eingedrungener Viren und damit die Aufnahme des viralen Ribonuklein-Komplexes in den Zellkern der Zielzelle gehemmt, sowie die Freisetzung infektiöser Partikel aus infizierten Zellen blockiert.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Plasmaspiegel, Elimination

Maximale Plasmakonzentrationen werden nach etwa 2 und 8 Stunden (t_{max}) nach Gabe einer Einzeldosis erreicht.

Das leicht lösliche Amantadinhydrochlorid gibt eine höhere Amantadin-Plasmaspitzenkonzentration als das schwerer lösliche Amantadinhemisulfat, dessen maximale Plasmaspitzenkonzentration (C_{max}) später auftritt als die 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 resorbiertem Wirkstoff (AUC-Wert) unterscheidet sich für

beide Salze des Amantadins nicht. Die Plasmaclearance war mit der renalen Clearance identisch, sie betrug bei gesunden älteren Probanden $17,7 \pm 10$ 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 10-30 Stunden, im Mittel etwa 15 Stunden. Sie wird entscheidend vom Alter der Patienten beeinflusst. Ältere männliche Patienten (62-72 Jahre) zeigen eine HWZ um 30 Stunden. 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 Einzeldosis), geringe Mengen mit den 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 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 in hoher Dosierung gezeigt. Es traten vermehrt Ödeme, Fehlstellungen der Hin-



terbeine und Skelettanomalien auf. Auswirkungen auf die Fertilität sind unzureichend untersucht, es liegen Hinweise auf eine Fertilitätsbeeinträchtigung bei Ratten vor.

Untersuchungen über den Peri-/Postnatalzeitraum wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Macrogol 4000
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Povidon K 25
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in PP/Aluminium-Blistern verpackt und in einen Umkarton eingelegt.

Amantadin HEXAL 100 mg

Packungen mit 30, 50, 60 und 100 Filmtabletten

Amantadin HEXAL 200 mg

Packungen mit 30 und 100 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amantadin HEXAL 100 mg
41224.00.00

Amantadin HEXAL 200 mg
45619.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Amantadin HEXAL 100 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:

17. Dezember 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

03. Dezember 2002

Amantadin HEXAL 200 mg

Datum der Erteilung der Zulassung:

16. Februar 2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

27. Februar 2003

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig