

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Amantadin-ratiopharm® 200 mg
Infusionslösung*

200 mg/500 ml

Amantadinhemisulfat

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Durchstechflasche mit 500 ml Infusionslösung enthält 200 mg Amantadinhemisulfat.

Sonstige Bestandteile:
Natriumverbindungen.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung****Dosierung**

Vor Therapiebeginn und zu den Zeitpunkten 1 und 3 Wochen danach ist ein EKG (50 mm/s) zu schreiben und die frequenz-korrigierte QT-Zeit nach Bazett (QTc) manuell zu bestimmen. Bei Dosiserhöhungen zu einem späteren 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 Amantadin oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter Amantadin sowie mit erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen. Damit kann bei gleichzeitiger Beachtung der im Abschnitt 4.3 genannten Gegenanzeigen die sehr seltene, aber bedrohliche Nebenwirkung Torsade-de-pointes-Kammertachykardie verhindert werden.

Parkinson-Syndrome

Bei akuter Verschlechterung der Parkinson-Symptomatik im Sinne einer akinetischen Krise werden Dosen von 200 mg Amantadinhemisulfat in 500 ml Lösung 1- bis 3-mal/Tag intravenös angewendet.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 55 Tropfen/min nicht überschreiten. Das bedeutet eine Infusionsdauer von etwa 3 Stunden.

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

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit anderen Antiparkinsonmitteln ist die Dosierung individuell vom Arzt zu bestimmen.

Vigilanzminderung

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

Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion

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

**Tabelle 1:
Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion**

GFR (ml/min)	Dosierung (Amantadin- hemisulfat)	Dosierungs- intervall
80–60	100 mg (entsprechend 250 ml Infusions- lösung)	alle 12 Stunden
60–50	200 mg und 100 mg (entsprechend 500 ml und 250 ml Infusions- lösung)	jeden 2. Tag abwechselnd
50–30	100 mg (entsprechend 250 ml Infusions- lösung)	1-mal täglich
30–20	200 mg (entsprechend 500 ml Infusions- lösung)	2-mal wöchentlich
20–10	100 mg (entsprechend 250 ml Infusions- lösung)	3-mal wöchentlich
< 10 und Hämo- dialyse	200 mg und 100 mg (entsprechend 500 ml und 250 ml Infusions- lösung)	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} = Kreatinin-Clearance in ml/min und Kreatinin = Serumkreatinin in mg/100 ml ist.

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

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

Art und Dauer der Anwendung

Nach einem Anwendungsgang nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen.

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

Die Anwendungsdauer bei Fortsetzung der Behandlung mit oralen Gaben bei Vigilanzminderung (siehe Abschnitte 4.1 und 4.2) sollte 4 Wochen nicht überschreiten.

4.3 Gegenanzeigen

Amantadin-ratiopharm® 200 mg Infusionslösung darf nicht angewendet werden bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Amantadin-Verbindungen oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- schwerer nicht kompensierter Herzinsuffizienz (Stadium NYHA IV)
- Kardiomyopathien und Myokarditiden
- AV-Block Grad II und III
- bekannter Bradykardie unter 55 Schläge/min
- bekanntem langem QT-Intervall (QTc nach Bazett > 420 ms) oder erkennbaren U-Wellen oder angeborenem QT-Syndrom in der Familienanamnese
- einer Vorgeschichte von schwerwiegenden ventrikulären Arrhythmien einschließlich Torsade de pointes
- gleichzeitiger Therapie mit Budipin oder anderen QT-verlängernden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5)
- Verminderung von Kalium und Magnesium im Blut

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Amantadin sollte nicht angewendet werden bei:

- schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 10 ml/min)

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

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 frequenz-korrigierte 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 Amantadin oder mit QTc-Zeiten > 480 ms unter

Amantadin sowie mit erkennbaren U-Wellen sind von der Behandlung auszuschließen.

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

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 zur Prophylaxe und Behandlung der Virusgrippe vom Typ A ist wegen der Gefahr der Überdosierung zu vermeiden.

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

Bei gestörter Nierenfunktion kann es zur Intoxikation kommen.

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

Patienten mit bekannten Herz-Kreislaufkrankungen müssen während der gleichzeitigen Behandlung mit Amantadin unter regelmäßiger ärztlicher Kontrolle stehen. Sobald Symptome wie Palpitationen, Schwindel oder Synkopen auftreten, ist Amantadin abzusetzen, und der Patient – innerhalb von 24 Stunden – auf eine eventuelle QT-Verlängerung zu untersuchen. Wenn keine QT-Verlängerung vorliegt, kann Amantadin unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen und Wechselwirkungen wieder eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

Sonstige Bestandteile

Eine Durchstechflasche mit 500 ml Infusionslösung enthält 75,3 mmol (1731 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Es liegen keine gezielten Untersuchungen über das Auftreten von Wechselwirkungen nach Verabreichung von Amantadin mit anderen Antiparkinsonmitteln (z. B. mit Levodopa, Bromocriptin, Memantin, Trihexyphenidyl etc.) vor (Abschnitt 4.8 beachten).

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, 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 Amantadin kombiniert werden.

Sonstige Antiparkinsonmittel

Memantin kann die Wirkung und Nebenwirkungen von Amantadin verstärken (Gegenanzeigen beachten).

Andere Arzneimittel

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

4.6 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 Abschnitt 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

Häufig können Schlafstörungen, motorische und psychische Unruhe, Harnretention bei Prostatahypertrophie auftreten.

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

Häufig ist auch die Ausbildung einer Livedo reticularis (Bild einer „marmorierten Haut“), zuweilen verbunden mit Ödemen im Unterschenkel- und Knöchelbereich, zu beobachten.

Häufig kommt es zu Übelkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, orthostatischer Dysregulation und selten zu Verschwommensehen.

Sehr selten wurde während der Behandlung mit Amantadin über hämatologische Nebenwirkungen wie Leukopenie und Thrombozytopenie berichtet.

Sehr selten wurde über kardiale Arrhythmien wie ventrikulärer Tachykardie, Kammerflimmern, Torsade de pointes und QT-Verlängerungen berichtet. In den meisten dieser Fälle lagen Überdosierungen, bestimmte Ko-Medikationen oder Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien vor (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Sehr selten sind vorübergehender Visusverlust, gesteigerte Lichtempfindlichkeit und Herzrhythmusstörungen mit Tachykardie berichtet worden. Weiterhin wurde vereinzelt die Auslösung epileptischer Anfälle, meist im Zusammenhang mit höheren als den empfohlenen Dosen, beobachtet.

Sehr selten wurden Myoklonien und Symptome einer peripheren Neuropathie beschrieben.

Nicht bekannt: Hornhautödem.

Nach Infusionstherapie sind die oben beschriebenen Nebenwirkungen seltener berichtet worden.

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

Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

Symptome einer Überdosierung

Der akute Intoxikations-Zustand ist gekennzeichnet durch Übelkeit, Erbrechen, Über-

erregbarkeit, 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.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Eine spezifische medikamentöse Therapie oder ein Antidot ist nicht bekannt.

Bei vital bedrohlichen Intoxikationen sind darüber hinaus Intensivüberwachungsmaßnahmen erforderlich. Therapeutisch kommen ferner Flüssigkeitszufuhr, Ansäuerung des Urins zur schnelleren Ausscheidung der Substanz, ggf. Sedierung, antikonvulsive Maßnahmen und Antiarrhythmika (Lidocain i. v.) in Frage.

Zur Behandlung neurotoxischer Symptome (wie oben beschrieben) kann bei Erwachsenen die intravenöse Gabe von 1–2 mg Physostigmin alle 2 Stunden, bei Kindern 0,5 mg 2-mal in Abständen von 5–10 Minuten bis zu einer Maximaldosis von 2 mg versucht werden. Aufgrund der geringen Dialysierbarkeit von Amantadin (ca. 5%) ist eine Hämodialyse nicht sinnvoll.

Es wird empfohlen, die Patienten hinsichtlich einer möglichen QT-Verlängerung und Faktoren, die das Auftreten von Torsade de pointes begünstigen, z. B. Elektrolytstörungen (insbesondere Hypokaliämie und Hypomagnesiämie) oder Bradykardie besonders zu beobachten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Virustatikum und Antiparkinsonmittel
ATC-Code: N04BB01

Amantadin weist vielfältige pharmakologische Effekte auf. Amantadin wirkt indirekt agonistisch am striatalen Dopamin-Rezeptor. Tierstudien haben gezeigt, dass Amantadin die extrazelluläre Dopamin-Konzentration durch gesteigerte Dopamin-Freisetzung 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

Bioverfügbarkeit von wässrigen Lösungen zur intravenösen Gabe ist als vollständig (100%) anzusehen. Im folgenden Absatz ist die Pharmakokinetik von oral verabreichtem Amantadin beschrieben.

Resorption

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

Plasmaspiegel

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 resorbiertem Wirkstoff (AUC-Wert) unterscheidet sich für beide Salze des Amantadins nicht.

Elimination

Die Plasma-Clearance 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 Einzeldosis), 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 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 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Salzsäure, Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

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

Packung mit 1 Durchstechflasche zu 500 ml Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

45509.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. November 2001

Verlängerung der Zulassung:
14. Mai 2009

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt