SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Symmetrel 100 mg capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén zachte capsule bevat 100 mg amantadinehydrochloride.
Hulpstoffen met bekend effect: sojabonenolie, ethylparahydroxybenzoaat, propylparahydroxybenzoaat, sorbitol.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Roodbruine, glanzende, langwerpige zachte capsule, waarvan één deel met witte inkt met "GEIGY" bedrukt is en het andere deel met "GB".

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

- **Symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson**
  Amantadine kan als monotherapie worden gegeven bij aanvang van de behandeling van de ziekte van Parkinson of in combinatie met levodopa.
- **Profylaxe en behandeling van influenza A**

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering

Ziekte van Parkinson
Aanvangsdosering: eenmaal daags 100 mg na de maaltijd, bij voorkeur 's morgens.
Onderhoudsdosering: tweemaal daags 100 mg na de maaltijd.
Het tijdsinterval tussen de aanvangsdosering en onderhoudsdosering dient ten minste 7 dagen te bedragen.
In individuele gevallen kan de dosis verder worden verhoogd op geleide van het klinisch beeld.
Aanbevolen wordt om dit geleidelijk te doen met intervallen van ten minste 1 week.
De toediening mag niet abrupt gestaakt worden (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde behandeling: Indien Symmetrel toegevoegd wordt aan bestaande parkinsonbehandeling, dient met de laagst mogelijke dosering begonnen te worden en dient de dosis voorzichtig en langzaam getitreerd te worden.

Profylaxe van infecties met influenza A

Behandeling met Symmetrel mag alleen onder medisch toezicht geschieden.

Dosering: 200 mg per dag verdeeld over twee giften na de maaltijd.

Effectieve profylaxe van infecties met influenza A is gemeld met een dosering van 100 mg per dag na de maaltijd (in geval van intolerantie voor 200 mg per dag, kan de dosis van 100 mg per dag worden gebruikt).

Amantadine kan worden gegeven tijdens een (dreigende) epidemie in die gevallen waar tijdige vaccinatie werd verzuimd. Daartoe dient in aansluiting op de vaccinatie gedurende 10 dagen amantadinehydrochloride te worden gebruikt. Voor deze profylaxe komen vooral patiënten in aanmerking met een verhoogd risico ten aanzien van de complicaties van influenza.
Wanneer influenzavaccin niet beschikbaar is of gecontra-indiceerd is, is het raadzaam amantadinehydrochloride gedurende een periode tot 6 weken na het begin van de epidemie te gebruiken.

Behandeling van infecties met influenza A

De behandeling van patiënten met ongecompliceerde influenza dient binnen 24 uur na het ontstaan van de klachten te beginnen.

Dosering: 200 mg per dag verdeeld over twee giften na de maaltijd.

Effectieve behandeling van infecties met influenza A is gemeld met een dosering van 100 mg per dag na de maaltijd (in geval van intolerantie voor 200 mg per dag, kan de dosis van 100 mg per dag worden gebruikt).

De behandeling dient 4-5 dagen te worden voortgezet.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Symmetrel is niet geïndiceerd voor kinderen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

Plasma amantadine concentraties worden beïnvloed door de nierfunctie. Bij ouderen is de eliminatiehalfwaardetijd langer en is de renale klaring minder dan bij jongere patiënten. Daarom wordt een onderhoudsdosis niet hoger dan 100 mg per dag aanbevolen bij oudere patiënten zonder een nierziekte. Indien de patiënt een nierfunctiestoornis heeft, dient het doseringsinterval aangepast te worden (zie hieronder *'Patiënten met een verminderde nierfunctie'*).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie is de klaring aanzienlijk verminderd, met verhoogde plasmaconcentraties van amantadine tot gevolg. Bij deze patiënten dient de dosering voorzichtig ingesteld te worden, door het doseringsinterval te verlengen op geleide van de creatinineklaring (zie Tabel 1), na een oplaaddosis op dag 1 van de behandeling.

Bij patiënten met een verminderde nierfunctie die Symmetrel toegediend krijgen voor de profylaxe en behandeling van infecties met influenza A, dient een oplaaddosis van 200 mg (zijnde tweemaal daags 100 mg) toegediend te worden op dag 1. Vervolgens dient het doseringsinterval gevolgd te worden op geleide van de creatinineklaring (zie Tabel 1).

Wanneer de ziekte van Parkinson gediagnosticeerd wordt bij een patiënt die reeds een verminderde nierfunctie heeft (met of zonder hemodialyse) moet de behandeling gestart worden met een oplaaddosis van 100 mg/dag op dag 1 van de behandeling. Na de initiële dosis dient direct het doseringsinterval op geleide van de creatinineklaring gevolgd te worden (zie Tabel 1).

Wanneer een verminderde nierfunctie geconstateerd wordt bij patiënten met de ziekte van Parkinson die al behandeld worden met de onderhoudsdosering van Symmetrel (100 mg tweemaal daags) kan direct overgestapt worden op het doseringsinterval op geleide van de creatinineklaring (zie Tabel 1), zonder een oplaaddosis.

Tabel 1. 100 mg doseringsinterval op geleide van de creatineklaring

Creatinineklaring (ml/min/1,73m²)	**Doseringsinterval 100 mg**
< 15	7 dagen
15-25	3 dagen
25-35	2 dagen
35-75	1 dag
> 75	12 uur

Controle van de plasmaspiegels is gewenst. Zorgvuldig toezicht van de patiënt wordt aanbevolen (zie rubrieken 4.4 en 5.2 '*Karakteristieken bij patiënten*').

Wijze van toediening

De capsules dienen met voedsel ingenomen te worden om maagklachten te voorkomen.

4.3. Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. Symmetrel capsules bevatten sojabonenolie. Dit geneesmiddel mag daarom niet worden ingenomen als u allergisch bent voor pinda's of soja.
- Refractaire epilepsie.
- Psychosen.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is gemeld dat patiënten met een reeds bestaande epilepsie met aanvallen een toename in de frequentie van sterke motorische aanvallen kunnen ontwikkelen gedurende behandeling met amantadine. Een vermindering van de dosis kan dit risico minimaliseren. Deze patiënten dienen zorgvuldig gevolgd te worden. Amantadine is gecontraïndiceerd bij refractaire epilepsie.

Er zijn gevallen van suïcidegedachte en suïcidaal gedrag tijdens de behandeling met amantadine gemeld. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidegedachte en suïcidaal gedrag,

en indien nodig moet een behandeling worden gestart. Patiënten (en verzorgers van patiënten) moet worden geadviseerd om medisch advies in te winnen indien zich tekenen van suïcidegedachte of suïcidaal gedrag voordoen. Gezien de ernst van de bijwerkingen bij overdosering dient men terughoudend te zijn bij het voorschrijven van Symmetrel aan patiënten met een verhoogd risico op suïcidaal gedrag. Bij deze patiënten moet de kleinst mogelijke hoeveelheid worden voorgeschreven, die in overeenstemming is met een goede behandeling van de patiënt.

Omdat Symmetrel de immuunrespons van de gastheer op influenza A-infectie niet volledig voorkómt, kunnen personen die dit geneesmiddel gebruiken later nog altijd immuunresponsen op de natuurlijke ziekte of vaccinatie ontwikkelen en kunnen beschermd zijn wanneer zij later worden blootgesteld aan antigeen-gerelateerde virussen.

Perifeer oedeem kan optreden gedurende de behandeling met Symmetrel, waarschijnlijk als gevolg van lokale vasculaire stoornissen. Men dient dit in aanmerking te nemen bij patiënten met hartfalen in de anamnese.

Bijzondere voorzichtigheid is noodzakelijk bij patiënten die lijden aan of die geleden hebben aan terugkerend eczeem, gastrische ulceratie of cardiovasculaire aandoeningen.

Symmetrel dient met voorzichtigheid te worden toegepast met patiënten met lever- of nierfunctiestoornissen. Bij een verminderde nierfunctie dient de dosis overeenkomstig te worden aangepast en dienen idealiter de amantadineplasmaconcentraties gevolgd te worden. Aangezien slechts kleine hoeveelheden amantadine via hemodialyse worden verwijderd, dient bij patiënten met nierfalen de dosering nauwkeurig te worden aangepast om bijwerkingen te vermijden (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met hypotensie en hartritmestoornissen en dopamine-gerelateerde endocriene stoornissen.

Aangezien amantadine anticholinerge effecten heeft, dient Symmetrel niet aan patiënten met onbehandelde nauwe hoek glaucoom te worden gegeven.

Een toename van hallucinaties, verwarring en nachtmerries kan optreden. In deze gevallen dient amantadine met terughoudendheid gegeven te worden. Hallucinaties, verwarring en nachtmerries komen vaker voor indien amantadine samen met anticholinergica wordt toegediend of indien de patiënt een onderliggende psychiatrische stoornis heeft.

Hypothermie is waargenomen bij kinderen. Voorzichtigheid is geboden wanneer Symmetrel wordt voorgeschreven aan kinderen voor de profylaxe en behandeling van influenza A-virus.

Bij Parkinson patiënten die onder meer amantadine gebruikten, zijn enkele gevallen van maligne neurolepticasyndroom (MNS) gemeld, zowel tijdens het gebruik als enige tijd na het stoppen van amantadine. Een causale relatie met het gebruik van Symmetrel is niet duidelijk.

Indien wazig zien of andere problemen van het gezichtsvermogen optreden, dient een oogarts te worden geraadpleegd om corneaoedeem uit te sluiten. Indien de diagnose corneaoedeem wordt gesteld, dient de behandeling met amantadine te worden gestaakt.

Staken van de behandeling

Behandeling met amantadine moet niet abrupt worden gestopt. Het stoppen van de behandeling met amantadine kan resulteren in verslechtering van de symptomen van de ziekte van Parkinson, in symptomen gelijkend op maligne neurolepticasyndroom (MNS) (zie ook hierboven), katatonie alsmede in cognitieve manifestatie (bijvoorbeeld verwarring, desoriëntatie, verslechtering van mentale status, delirium).

Resistentie

Resistentie voor amantadine en rimantadine wordt snel bereikt door opeenvolgende uitwisseling van influenza-virusstammen in aanwezigheid van het geneesmiddel. Influenza A virussen die (kruis-) resistent zijn voor amantadine en rimantadine kunnen vóórkomen wanneer deze geneesmiddelen worden gebruikt om influenza-infecties te behandelen.
De huidige influenza stammen die circuleren zijn veelal resistent, waardoor op dit moment behandeling van influenza met amantadine alleen nuttig wordt geacht wanneer bekend is dat het influenza virus gevoelig is voor amantadine.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers dienen erop geattendeerd te worden dat in het gedrag van patiënten die behandeld worden met middelen met een dopaminerg effect, waaronder Symmetrel, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen optreden, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag. Een verlaging van de dosering of het geleidelijk afbouwen en stoppen van de behandeling moet overwogen worden als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

Hulpstoffen

Symmetrel bevat parahydroxybenzoaten (zie rubriek 6.1). Deze parahydroxybenzoaten kunnen allergische reacties veroorzaken (wellicht vertraagd).
Symmetrel bevat 6,74 mg sorbitol.
Symmetrel bevat natrium. Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximale dagelijkse dosis, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van amantadine en anticholinergica of levodopa kan verwarring, hallucinaties, nachtmerries, gastro-intestinale ongemakken of andere anticholinerge bijwerkingen versterken, zoals een gestoorde accommodatie, droge mond en urineretentie. Hier dient op gelet te worden bij gelijktijdig gebruik.

In geïsoleerde gevallen is psychische decompensatie gemeld bij patiënten die gelijktijdig amantadine en antipsychotica of levodopa ontvingen. Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen.

Gelijktijdige toediening van amantadine en geneesmiddelen of stoffen die werken op het centrale zenuwstelsel kan leiden tot additieve toxiciteit met betrekking tot het centrale zenuwstelsel. Zorgvuldig toezicht wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.9).

Er zijn geïsoleerde berichten over een vermoedelijke interactie tussen amantadine en combinatiediuretica (hydrochloorthiazide + kaliumsparende diuretica). Eén of beide componenten vermindert kennelijk de klaring van amantadine, hetgeen leidt tot hogere plasmaconcentraties en toxische effecten (verwarring, hallucinaties, ataxie en myoclonus). **Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen.**

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vrouwen die zwanger kunnen worden

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van amantadine tijdens de zwangerschap. Uit waarnemingen bij de mens zijn aanwijzingen verkregen dat de stof schadelijk zou kunnen zijn voor de zwangerschap (o.a. miskramen, mola hydatidosa, hartafwijkingen). Studies in dieren hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).
Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 5 dagen na de laatste dosis amantadine.
Symmetrel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Na blootstelling tijdens het eerste trimester kan een gedetailleerde ultrasound controle overwogen worden.

Borstvoeding

Amantadine gaat over in de moedermelk. Er zijn bijwerkingen gemeld bij zuigelingen die borstvoeding ontvingen. Moeders die hun kinderen borstvoeding geven, dienen geen Symmetrel te gebruiken.

Vruchtbaarheid

Er zijn onvoldoende gegevens over vruchtbaarheid om een eventueel risico voor mensen in te schatten (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die Symmetrel gebruiken dienen gewaarschuwd te worden dat duizeligheid, visusstoornissen en andere symptomen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8) op kunnen treden en dat het reactievermogen van de patiënt nadelig beïnvloed kan worden.
Symmetrel kan hierdoor invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

De bijwerkingen van amantadine zijn vaak mild en van voorbijgaande aard. Zij treden gewoonlijk op binnen 2 tot 4 dagen na het begin van de behandeling en verdwijnen vaak binnen 24 tot 48 uur na het beëindigen van het gebruik van amantadine.
Een directe relatie tussen de dosis en de incidentie van bijwerkingen is niet aangetoond; er lijkt echter een tendens te zijn van vaker voorkomende bijwerkingen (in het bijzonder met betrekking tot het centrale zenuwstelsel) met toenemende doses.

Bijwerkingen die gemeld zijn tijdens klinisch onderzoek, postmarketinggebruik en in de literatuur zijn weergegeven volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie, de meest frequente eerst, gebruikmakend van de volgende

verdeling: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100 tot < 1/10), soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100), zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende mate van ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden:	Leukopenie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak:	Verminderde eetlust

Psychische stoornissen

Vaak:	Depressie; angst; verbeterde stemming; agitatie; nervositeit; slapeloosheid; hallucinaties; nachtmerries; stoornis van aandacht
Zelden:	Verwarde toestand; desoriëntatie; psychotische stoornis
Niet bekend:	Delirium; hypomanie ; manie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak:	Duizeligheid; licht gevoel in het hoofd; hoofdpijn; lethargie; ataxie; dysartrie
Zelden:	Tremor; dyskinesie; convulsies
Zeer zelden:	Symptomen gelijkend op maligne neurolepticasyndroom (MNS) (zie rubriek 4.4)
Niet bekend	Myoclonus*

Oogaandoeningen

Soms:	Wazig zien
Zelden:	Cornealaesie, bijvoorbeeld puntvormige subepitheliale troebelingen die het gevolg zouden kunnen zijn van keratitis superficialis punctata, oedeem van het cornea-epitheel, en een duidelijk verminderde gezichtsscherpte

Hartaandoeningen

Vaak:	Palpitaties
Zeer zelden:	Hartfalen

Bloedvataandoeningen

Vaak:	Orthostatische hypotensie

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak:	Droge mond; misselijkheid; braken; obstipatie
Zelden:	Diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak:	Livedo reticularis
Vaak:	Hyperhidrose
Zelden:	Rash
Zeer zelden:	Fotosensitiviteitsreactie

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden:	Urineretentie; urine-incontinentie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: Perifeer oedeem
Niet bekend: Hypothermie

Onderzoeken
Zeer zelden: Reversibele verhoging van leverenzymen

*Gevallen van myoclonus zijn gemeld in verband met overdosering, met name bij ouderen (65 jaar en ouder) en/of bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Additionele bijwerkingen gemeld tijdens postmarketinggebruik en in de literatuur (frequentie van voorkomen niet bekend)

Stoornissen in de impulsbeheersing
Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief geld uitgeven of koopgedrag, eetbuien en compulsief eetgedrag kan optreden bij patiënten die behandeld worden met middelen met een dopaminerg effect, waaronder Symmetrel (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9. Overdosering

Overdosering (acute overdosering door veelvoudig maximaal aanbevolen dosering of te lange blootstelling als gevolg van hoge doseringen bij ouderen en/of bij patiënten met een verminderde nierfunctie) met Symmetrel kan fatale gevolgen hebben (zie rubriek 4.4).

Symptomen
Neuromusculaire stoornissen en symptomen van acute psychose zijn belangrijke kenmerken van een acute vergiftiging met amantadine.

Psychische stoornissen
Verwarring, desoriëntatie, delirium, visuele hallucinaties, agressie/vijandigheid.

Zenuwstelselaandoeningen
Hyperreflexie, motorische rusteloosheid, convulsies, extrapyramidale symptomen (torsiespasmen, een dystonische houding aannemen), myoclonus, verlaagd niveau van bewustzijn en coma.

Oogaandoeningen
Gedilateerde pupillen.

Hartaandoeningen
Hartstilstand en plotse cardiale dood zijn gerapporteerd. Sinustachycardie, aritmie. Ventriculaire ectopie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes zijn beschreven.

Bloedvataandoeningen
Hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Hyperventilatie, pulmonair oedeem, ademhalingsmoeilijkheden, inclusief "adult respiratory distress syndrome".

Maagdarmstelselaandoeningen
Misselijkheid, braken, droge mond, constipatie.

Nier- en urinewegaandoeningen
Urineretentie, nierfunctiestoornissen, inclusief een toename van BUN en verminderde creatinineklaring.

Gecombineerde vergiftiging
De perifere en centrale bijwerkingen van anticholinerge geneesmiddelen worden versterkt door het gelijktijdig gebruik van amantadine. Acute psychotische reacties, die identiek kunnen zijn aan die worden veroorzaakt door atropinevergiftiging, kunnen optreden indien hoge doses anticholinergica worden gebruikt. Indien alcohol of stoffen met een stimulerend effect op het centraal zenuwstelsel tegelijkertijd zijn ingenomen, kunnen de symptomen van acute vergiftiging met amantadine verergerd of gewijzigd worden.

Behandeling
Er is geen specifiek tegengif.
- *Verwijdering en/of inactivatie van de stof(fen), verantwoordelijk voor de vergiftiging*: opwekken van braken en/of maagaspiratie of -spoeling, actieve kool, zout laxatief, indien dit gepast wordt geacht. Aangezien amantadine voor een groot deel onveranderd in de urine wordt uitgescheiden, kan het stimuleren van de uitscheidende functie van de nier effectief zijn om het uit de bloedcirculatie te verwijderen. Het zuur maken van de urine bevordert de uitscheiding van amantadine in de urine. Hemodialyse verwijdert geen significante hoeveelheden Symmetrel; bij patiënten met nierfalen werd na inname van 300 mg slechts 7 tot 15 mg verwijderd gedurende een hemodialyse van 4 uur.
- Volgen van de bloeddruk, polsslag, ECG, ademhaling, lichaamstemperatuur en mogelijke hypotensie en hartaritmieën behandelen, indien nodig. Voorzichtigheid is vereist wanneer adrenergische bestanddelen worden toegediend in gevallen van hartritmestoornissen en hypotensie, omdat de klinische status kan verslechteren als gevolg van de aritmogene eigenschap van adrenergische middelen.
- *Convulsies en excessieve motorische onrust*: dien anticonvulsiva toe zoals diazepam intraveneus, paraldehyde intramusculair of rectaal, of fenobarbital intramusculair.
- *Acute psychotische symptomen, delirium, een dystonische houding aannemen, myoclone manifestaties*: fysostigmine door middel van langzame intraveneuze infusie (doses van 1 mg bij volwassenen en 0,5 mg bij kinderen) met herhaalde toediening op geleide van de aanvankelijke reactie en de latere behoefte is gemeld.
- *Urineretentie*: de blaas dient gekatheteriseerd te worden; een inwendig katheter kan gedurende de benodigde tijd op zijn plaats blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: adamantane derivaten, dopaminerg middel, ATC-code: N04B B01

Dopaminerg middel
Aangenomen wordt dat amantadine werkt door de afgifte van dopamine van de centrale neuronen te versterken en de heropname in de synaptische blaasjes te vertragen. Bovendien zou het enige anticholinerge activiteit kunnen hebben.
Indien alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen toegediend zorgt amantadine voor een verbetering in de belangrijkste tekenen en symptomen van de ziekte van Parkinson.
Het effect treedt in het algemeen twee tot vijf dagen na het begin van de behandeling in. Het heeft in het bijzonder een positief effect op akinesie, rigiditeit en tremor. Bij voortgezette behandeling verliest Symmetrel na langere of kortere tijd zijn werkzaamheid.

Anti-influenza virostaticum
Amantadine remt specifiek de replicatie van influenza A-virussen bij lage concentraties. Amantadine blokkeert effectief de ionkanaalactiviteit van het M2-eiwit van het influenza virus door allosterische remming. Dit heeft als gevolg dat het virale ontmantelen niet kan plaatsvinden, wat uiteindelijk resulteert in de remming van de virale replicatie. Amantadine is niet effectief tegen type B influenza.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Amantadine wordt langzaam maar bijna volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaspiegels van circa 250 ng/ml, respectievelijk 500 ng/ml, worden bereikt binnen 3 tot 4 uur na enkelvoudige toediening van 100 mg, respectievelijk 200 mg amantadine.
Na herhaalde toediening van 25, 100 of 150 mg tweemaal daags wordt binnen 3 dagen een steady-state plasmaconcentratie bereikt van respectievelijk 110, 302 of 588 ng/ml.

Distributie

In vitro is 67% van het amantadine gebonden aan plasma-eiwitten. Een substantieel gedeelte van amantadine wordt gebonden aan rode bloedcellen. De amantadineconcentratie in de erytrocyten bij gezonde vrijwilligers is 2,66 maal de plasmaconcentratie.
Het schijnbaar verdelingsvolume V_D van het geneesmiddel is 5 tot 10 l/kg, hetgeen sterke weefselbinding suggereert. V_D neemt af met toenemende doses. De concentratie amantadine in long, hart, nier, lever en milt is hoger dan in het bloed. Amantadine accumuleert na verscheidene uren in nasale secreties. Amantadine passeert de bloed-hersenbarrière. De gemiddelde verhouding tussen cerebrospinale vloeistof (CSF) en het serum van totaal amantadine is ongeveer 0,76.

Biotransformatie

Amantadine wordt voor een klein gedeelte gemetaboliseerd en er zijn acht metabolieten van amantadine geïdentificeerd. De belangrijkste metaboliet, de N-acetyl-metaboliet, is goed voor 5-15% van de toegediende dosering. De farmacologische activiteit van de metabolieten is onbekend.

Eliminatie

Amantadine wordt bij gezonde jonge volwassenen geëlimineerd met een gemiddelde plasma-eliminatiehalfwaardetijd van 15 uur (10 tot 31 uur).
De eliminatiehalfwaardetijd van amantadine in hersenweefsel (6,5 dagen) is veel langer dan die in het bloed.

De totale plasmaklaring is ongeveer gelijk aan de renale klaring (250 ml/min). De renale klaring van amantadine is veel hoger dan de creatinineklaring, hetgeen renale tubulaire secretie suggereert.
De pH van de urine heeft grote invloed op de eliminatiesnelheid. Toename van de pH van urine kan leiden tot een aanzienlijke afname van de eliminatiesnelheid van amantadine.

Lineariteit/non-lineariteit

Amantadine vertoont dosis-proportionele farmacokinetiek bij een dosisrange van 100 tot 200 mg.

Karakteristieken bij patiënten

Oudere patiënten
Vergeleken met gegevens van gezonde jonge volwassenen wordt de halfwaardetijd verdubbeld en de renale klaring verminderd. De verhouding tussen de renale klaring en de creatinineklaring is bij ouderen kleiner dan bij jonge mensen. Over het algemeen is bij ouderen de tubulaire secretie meer verlaagd dan de glomerulaire filtratie. Bij oudere patiënten met een stoornis van de renale functie leidde herhaalde toediening van 100 mg per dag gedurende 14 dagen tot plasmaconcentraties in het toxische gebied.

Patiënten met een verminderde nierfunctie
Aangezien amantadine voornamelijk uitgescheiden wordt door de nieren kan accumulatie van amantadine optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie, dat kan leiden tot ernstige bijwerkingen. Een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min [1,73 m^2] veroorzaakt een drie- tot vijfmaal langere halfwaardetijd en een vijfmaal lagere totale- en renale klaring. Renale eliminatie is zelfs bij nierinsufficiëntie dominant. Oudere patiënten of patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie dienen een adequaat gereduceerde dosis te ontvangen. De te bereiken amantadineplasmaconcentratie dient een maximum van 300 ng/ml niet te boven te gaan.

Patiënten met hemodialyse
Door hemodialyse wordt weinig amantadine verwijderd; deze ineffectiviteit kan samenhangen met zijn sterke weefselbinding. Minder dan 5% van een dosis wordt verwijderd gedurende 4 uur hemodialyse. De gemiddelde halfwaardetijd bereikt 24 dialyse-uren.

Patiënten met een verminderde leverfunctie
De invloed van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van amantadine is niet bekend. Slechts een klein gedeelte van amantadine ondergaat metabolisme in de lever (zie *'Biotransformatie'* in rubriek 5.2).

Voedseleffect
Voedsel heeft geen grote invloed op de farmacokinetiek van amantadine.

Etniciteit
Het is niet bekend of de farmacokinetiek van amantadine door genetische factoren wordt geregeld.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amantadine hydrochloride toonde een lage mate van acute toxiciteit in verschillende dierproeven. Subchronische orale toxiciteitsstudies zijn uitgevoerd bij ratten, honden en apen. Er was geen bewijs van specifieke toxiciteit. Chronische toxiciteitsstudies uitgevoerd bij ratten en honden gedurende een periode tot twee jaar toonden geen specifieke toxiciteit.

In vitro en *in vivo* onderzoeken toonden aan dat amantadine niet mutageen is. Carcinogeniteitstudies zijn niet uitgevoerd. Er is geen bewijs gevonden van een carcinogeen effect in een 2 jaar durende orale toxiciteitsstudie bij ratten. Echter het aantal dieren per doseringsgroep in deze studie was niet voldoende om het carcinogeen potentieel volledig te evalueren.

In embryotoxiciteitsstudies bij ratten, muizen en konijnen, zijn alleen embryolethale effecten en misvormingen gezien bij ratten. Er was een toename in oedeem, misplaatsing van de achterpoten, botafwijkingen (ontbrekende ribben, aplasie van de staartwervel). De laagste dosis waarbij effecten optraden bij ratten was 15 maal hoger dan de maximale humane dosis. De relevantie voor mensen is niet bekend.
Hoewel effecten op de vruchtbaarheid onvoldoende zijn onderzocht, zijn er aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid bij ratten bij gelijke doses waarbij reproductietoxiciteit werd gezien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Capsule-inhoud:
- Geraffineerde raapzaadolie
- Lecithine (E322) van sojabonen
- Wasmengsel bestaande uit gele bijenwas (E901), gehydrogeneerde sojabonenolie en gedeeltelijk gehydrogeneerde sojabonenolie

Capsule:
- Ethylparahydroxybenzoaat (natriumzout; E215)
- Propylparahydroxybenzoaat (natriumzout; E217)
- Gelatine
- Glycerol (E422)
- Karion 83 (sorbitol (E420), mannitol (E421), gehydrolyseerd maïszetmeel, gezuiverd water)
- Rood ijzeroxide (E172)
- Titaandioxide (E171)

Drukinkt:
- Shellac
- Titaandioxide (E171)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3. Houdbaarheid

3 jaar.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

30 stuks in HDPE flacon

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma B.V.
Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder: RVG 05352

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 8 januari 1969
Datum van laatste verlenging van de vergunning: 8 januari 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.4 en 4.8: 19 juni 2025