

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amantadine Ethypharm 10 mg/ml drank

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat 10 mg amantadinehydrochloride.

Hulpstoffen met bekend effect:

Elke ml bevat ook:

0,8 mg Methylparahydroxybenzoaat

0,1 mg Propylparahydroxybenzoaat.

0,2 g Sorbitol en

8 mg propyleenglycol

Voor de volledige lijst met hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank

Heldere, kleurloze vloeistof die licht zoet proeft en een citroensmaak heeft.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

*Symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson.*

Amantadine kan worden toegediend als monotherapie aan het begin van de behandeling van de ziekte van Parkinson of in combinatie met levodopa.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

##### Ziekte van Parkinson

*Initiële dosis:* dagelijks 10 ml (100 mg) na een maaltijd, bij voorkeur in de ochtend.

*Onderhoudsdosis:* twee keer per dag 10 ml (100 mg) na maaltijden.

De interval tussen de initiële dosis en de onderhoudsdosis moet ten minste 7 dagen zijn.

In individuele gevallen kan de dosis verder worden verhoogd op basis van het klinische beeld. Het strekt tot de aanbeveling om dit geleidelijk te doen met intervallen van ten minste 1 week.

De maximale dosis van 40 ml (400 mg)/dag mag niet worden overschreden.

*Ontwenning:* ontwenning van amantadine dient geleidelijk te gebeuren, bijv. intervallen van wekelijks een halve dosis. Abrupt stoppen kan de ziekte van Parkinson verergeren, ongeacht hoe de patiënt op de therapie reageert (zie rubriek 4.4).

*Combinatiebehandeling:* als Amantadine drank wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling voor de ziekte van Parkinson, strekt het tot de aanbeveling die met de laagst mogelijke dosering te starten en de dosis langzaam en voorzichtig te titreren.

### **Bijzondere populaties**

#### *Pediatrische populatie*

Dit medicijn is niet geïndiceerd voor gebruik in de pediatrische populatie. De veiligheid en werkzaamheid van dit product in kinderen jonger dan 10 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

*Ouderen (boven de 65 jaar):* aangezien patiënten ouder dan 65 jaar meestal een lagere nierklaring hebben en daardoor hogere plasmaconcentraties, moet de laagste effectieve dosis worden toegepast. Indien de patiënt een nierfunctiestoornis heeft, moet de doseringsinterval worden aangepast (zie 'Nierinsufficiëntie' hieronder).

#### **Nierinsufficiëntie**

Bij patiënten met nierinsufficiëntie is de klaring aanzienlijk verlaagd, waardoor er een verhoogde plasmaconcentratie van amantadine is. De dosering moet voor deze patiënten voorzichtig worden aangepast door de doseringsinterval uit te breiden op basis van de creatinineklaring (zie Tabel 1), na een ladingsdosis op dag 1 van de behandeling.

Als de ziekte van Parkinson wordt geconstateerd in een patiënt die al nierinsufficiëntie heeft (met of zonder hemodialyse), moet de behandeling worden gestart met een ladingsdosis van 10 ml (100 mg)/dag op dag 1 van de behandeling. Na de initiële dosis moet de doseringsinterval meteen worden bewaakt, afhankelijk van de creatinineklaring (zie Tabel 1).

Als nierinsufficiëntie wordt geconstateerd in patiënten met de ziekte van Parkinson die reeds worden behandeld met de onderhoudsdosis van Amantadine drank (twee keer per dag 100 mg), kan men meteen zonder een ladingsdosis overstappen naar de doseringsinterval op basis van de creatinineklaring (zie Tabel 1).

Tabel 1. 100 mg doseringsinterval op basis van de creatinineklaring

<b>Creatinineklaring (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</b>	<b>Doseringsinterval 10ml (100 mg)</b>
< 15	7 dagen
15-25	3 dagen
25-35	2 dagen
35-75	1 dag
> 75	12 uur

*De bovenstaande aanbevelingen vormen uitsluitend een richtlijn en artsen moeten hun patiënten in de gaten blijven houden op tekenen van ongewenste effecten.*

#### **Wijze van toediening**

Dit medicijn dient oraal na een maaltijd te worden ingenomen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen

- Patiënten met chronisch hartfalen of cardiomyopathie
- Bradycardie
- Patiënten met een verleden van QT-verlenging (congenitaal, gedocumenteerde opgedane QT-verlenging of familieleden met congenitaal QT-syndroom) of hartritmestoornissen
- Bijkomend gebruik van medicijnen die de QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5)
- Patiënten met een elektrolytenstoornis (hypokaliaemie, hypomagnesiëmie)
- Maagzweren
- Individuen gepredisponeerd voor ongecontroleerde stuiptrekkingen
- Psychose
- Onbehandelde geslotenkamerhoekglaucoom.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Er zijn meldingen geweest dat patiënten met reeds bestaande epilepsie met toevallen vaker ernstige motorische aanvallen kunnen krijgen tijdens behandeling met amantadine. Het risico kan worden geminimaliseerd door de dosis te verlagen. Dergelijke patiënten moeten zorgvuldig gemonitord worden. Amantadine is gecontra-indiceerd voor moeilijk behandelbare epilepsie.

Er dient een electrocardiografische controle te worden uitgevoerd om een mogelijke verlenging van het QT-interval waar te nemen. Indien symptomen zoals hartkloppingen, duizeligheid of syncope voorkomen, dient de behandeling meteen te worden afgebroken (zie rubriek 4.8).

Doordat Amantadine Ethypharm de immuunrespons van de gastheer of -vrouw op een Influenza A infectie niet volledig verhindert, kunnen mensen die dit geneesmiddel gebruiken ook later nog altijd immuunresponsen op de natuurlijke ziekte of vaccinatie ontwikkelen als ze worden blootgesteld aan antigen-gerelateerde virussen.

Speciale zorg is noodzakelijk voor patiënten die lijden aan of geleden hebben aan terugkerend eczeem of cardiovasculaire aandoeningen.

Dit geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een nier- of leverstoornis. Als de nierfunctie verminderd is, moet de dosis daaraan worden aangepast en moeten de plasmaconcentraties amantadine bij voorkeur worden bewaakt. Aangezien alleen kleine hoeveelheden amantadine worden verwijderd door hemodialyse, moet de dosis nauwkeurig worden aangepast in patiënten met nierinsufficiëntie om bijwerkingen te voorkomen (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

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

Verergering van hallucinaties, verwarring en nachtmerries kan voorkomen. Amantadine moet in deze gevallen met zorg worden gegeven. Hallucinaties, verwarring en nachtmerries komen vaker voor als amantadine samen met anticholinergische agenten wordt toegediend, of als de patiënt een onderliggende psychiatrische aandoening heeft.

Indien wazig zicht en andere visuele problemen ontstaan, dient men contact op te nemen met een oogarts om cornea-oedeem uit te sluiten. Indien cornea-oedeem wordt geconstateerd, moet de behandeling met amantadine worden stopgezet.

#### *Afbreken van de behandeling*

Als de behandeling abrupt wordt afgebroken, kan dat leiden tot een verergering van de ziekte van Parkinson of tot symptomen die lijken op neuroleptisch maligne syndroom (NMS), maar ook tot cognitieve manifestaties (bijv. katatonie, verwarring, desoriëntatie, verslechtering van de mentale toestand, delirium), zie rubriek 4.2. - Ontwenning.

Amantadine Ethypharm mag niet abrupt worden gestopt bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met neuroleptica.

Er zijn geïsoleerde meldingen geweest van versneld optreden of verergering van neuroleptisch maligne syndroom of neuroleptisch-geïnduceerde katatonie na ontwenning van amantadine bij patiënten die neuroleptische middelen gebruikten. Een vergelijkbaar syndroom is ook zelden gemeld na ontwenning van amantadine en andere anti-Parkinsonmiddelen bij patiënten die niet tegelijkertijd psychoactieve medicatie namen.

#### *Poging tot zelfmoord*

Gezien de ernst van de bijwerkingen van overdosis, moet men zeer voorzichtig zijn bij het voorschrijven van dit geneesmiddel aan patiënten met een verhoogd risico op zelfmoordgedrag. De kleinste hoeveelheid in overeenstemming met goede patiëntencontrole moet worden voorgeschreven, aangezien er gevallen van zelfdodingspogingen met amantadine zijn geweest.

#### *Perifeer oedeem/glaucoom*

Perifeer oedeem (waarvan wordt aangenomen dat het ontstaat door een wijziging in het reactievermogen van perifere vaten) kan voorkomen bij sommige patiënten tijdens chronische behandeling (normaal gesproken niet vóór 4 weken) met amantadine. Hier moet rekening mee worden gehouden bij patiënten met congestief hartfalen.

#### *Anticholinergische effecten*

Het geneesmiddel amantadine heeft anticholinergische effecten, het mag niet worden gegeven aan patiënten met onbehandeld geslotenkamerhoekglaucoom.

#### *Impulsbeheersingsstoornissen*

Patiënten moeten gemonitord worden op de ontwikkeling van impulsbeheersingsstoornissen. Patiënten en verzorgers moeten ervan bewust worden gemaakt dat gedragssymptomen van impulsbeheersingsstoornissen (waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, vreetbuien en dwangmatig eten) kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met producten met een dopaminerg effect, waaronder amantadinehydrochloride. Dosisverlaging of stapsgewijs stopzetten moet worden overwogen als dergelijke symptomen zich ontwikkelen (zie rubriek 4.8).

#### *Hulpstoffen*

Dit medicijn bevat parahydroxybenzoaten (zie rubriek 6.1). Dit betreffende parahydroxybenzoesaat kan allergische reacties veroorzaken (mogelijk vertraagd). Dit geneesmiddel bevat tevens sorbitol. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen, zoals fructose-intolerantie, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat 0,2 g sorbitol in elke dosis ml.

Dit geneesmiddel bevat 8 mg propyleenglycol in elke dosis ml.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Bijkomend gebruik van amantadine en bepaalde medicatie dat verlenging van het QT-interval veroorzaakt, wordt afgeraden (zie rubriek 4.3):

- klasse IA antiarrhythmica (bijv. kinidine, disopyramide, procainamide) en klasse III antiarrhythmica (bijv. amiodaron, sotalol)
- antipsychotica zoals thioridazine, chloorpromazine, haloperidol, pimozide.
- tricyclische en tetracyclische antidepressiva (bijv. amitriptyline)
- antihistaminica (bijv. astemizol, terfenadine)
- macrolide antibiotica (bijv. erythromycine, claritromycine)
- sommige quinolonen, zoals sparfloxacine en grepafloxacine
- antischimmelmiddelen (azolen) en overige substanties zoals budipine, halofantrine, cotrimoxazol, pentamidine, cisapride en bepridil

Deze lijst omvat niet alles, er dient rekening te worden gehouden met alle mogelijke interacties van amantadine met overige geneesmiddelen, waarbij vooral moet worden gelet op de mogelijke verlenging van de QT-interval die wordt veroorzaakt door de associatie.

*Anticholinergische middelen of levodopa:*

Gelijktijdige toediening kan verwarring, hallucinaties, nachtmerries, maag-darmproblemen of andere anticholinergische bijwerkingen zoals verstoorde accommodatie van het oog, droge mond en urineretentie veroorzaken. Dit moet worden bewaakt tijdens gelijktijdig gebruik.

Er zijn psychotische reacties waargenomen in patiënten die amantadine en levodopa kregen. In geïsoleerde gevallen is een verergering van psychotische symptomen gemeld bij patiënten die amantadine en tegelijkertijd neuroleptische medicatie kregen.

*Medicijnen of substanties die effect hebben op het CZS (bijv. alcohol):*

Gelijktijdig gebruik kan resulteren in bijkomende toxiciteit in het centrale zenuwstelsel. Zorgvuldige bewaking strekt tot de aanbeveling (zie ook rubriek 4.9).

*Combinatiediuretica (hydrochloorthiazide + kalium-sparende diuretica):*

Er zijn geïsoleerde meldingen geweest van een vermoede interactie tussen amantadine en combinatiediuretica (hydrochloorthiazide + kalium-sparende diuretica). Een van de componenten of allebei vermindert blijkbaar de klaring van amantadine, wat hogere plasmaconcentraties en toxische effecten (verwarring, hallucinaties, ataxie en myoclonus) veroorzaakt. Gelijktijdige toediening wordt daarom niet aangeraden.

De toediening van amantadine in combinatie met andere anti-Parkinsonmiddelen is mogelijk. Om ongewenste bijwerkingen (zoals psychotische reacties) te voorkomen, kan het noodzakelijk zijn om de dosis van een of meerdere van de geneesmiddelen of de combinatie ervan te verlagen.

*Andere substanties:*

Gelijktijdig gebruik met hydrochloorthiazide of triamteren, kinidine of kinine kan de nierklaring van amantadine verlagen met de corresponderende verhoging in toxiciteit en/of bijwerkingen.

Amantadine verstoort de tubulaire secretie van trimethoprim en andersom.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### **Zwangerschap**

Er zijn niet voldoende gegevens over het gebruik van amantadine tijdens zwangerschap. Observaties in mensen hebben gezorgd voor indicaties dat de substantie schadelijk kan zijn voor de zwangerschap (waaronder miskramen, hydatidiforme moedervlekken en hartafwijkingen). Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen raken, dienen vóór begin van de behandeling een zwangerschapstest te laten doen. Vrouwen die zwanger kunnen raken, moeten een effectief voorbehoedsmiddel te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 5 dagen na de laatste dosis amantadine.

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Na blootstelling tijdens de eerste drie maanden kan een gedetailleerde echo worden beschouwd als een controle.

### **Borstvoeding**

Amantadine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn ongewenste bijwerkingen gemeld bij kinderen die borstvoeding hebben gehad. Amantadine mag niet worden gebruikt tijdens borstvoeding.

### **Vruchtbaarheid**

Er zijn niet voldoende gegevens om de effecten op het voortplantingssysteem te kunnen beoordelen.

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

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de potentiële gevaren van autorijden of werken met machines als ze bijwerkingen zoals duizeligheid of wazig zicht ondervinden.

#### 4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van amantadine zijn vaak mild en tijdelijk, komen vaak voor binnen de eerste 2 tot 4 dagen van de behandeling en verdwijnen vaak binnen 24 tot 48 uur nadat het gebruik van amantadine is afgebroken.

De directe relatie tussen de dosering en het optreden van bijwerkingen is niet aangetoond, hoewel het erop lijkt dat er vaker ongewenste bijwerkingen optreden (met name met effect op het centrale zenuwstelsel) bij hogere doses.

De bijwerkingen die gemeld zijn na de cruciale klinische studies van griep bij meer dan 1200 patiënten die 100mg amantadine per dag kregen, waren meestal mild, tijdelijk en gelijk aan de placebogroep. Slechts 7% van de onderzochte personen maakte melding van bijwerkingen, waarvan veel overeenkwamen met de effecten van griep zelf. De bijwerkingen die het vaakst gerapporteerd werden, waren maag-darmklachten (anorexia, misselijkheid), effecten op het CZS (verminderde concentratie, duizeligheid, onrust, nervositeit, depressie, slapeloosheid, vermoeidheid, zwakheid), of spierpijn.

Ongewenste reacties (Tabel 1) staan gecategoriseerd onder frequentie, de meeste frequente eerst, met behulp van de volgende conventie: komt heel vaak voor (> 1/10); komt vaak voor (> 1/100, < 1/10); komt niet vaak voor (> 1/1.000, < 1/100); zeldzaam (> 1/10.000, < 1/1.000); zeer zeldzaam (< 1/10.000); onbekend (kan niet worden ingeschat vanuit de beschikbare gegevens). De bijwerkingen staan vermeld binnen elke frequentiegroep in afnemende volgorde van ernst.

Let op: de frequentie en ernst van sommige ongewenste reacties die hieronder vermeld staan, varieert afhankelijk van de dosering en aard van de behandelde aandoening.

**Tabel 1**

Orgaanklasse	Frequentie					
	Komt heel vaak voor	Komt vaak voor	Komt niet vaak voor	Zeldzaam	Zeer zeldzaam	Onbekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen					leukopenie, leverenzymverhoging (omkeerbaar)	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		anorexia				
Zenuwstelselaandoeningen		onrust, stemmingsverhoging, lichthoofdigheid, hoofdpijn, lethargie, hallucinaties, verwarring <sup>1</sup> , nachtmerries, ataxie,		verwarring, desoriëntatie, psychotische aandoening, tremor, dyskinesie, convulsies, neuroleptisch maligne syndroom (zie		Delirium, hypomane toestand en -manie <sup>2</sup>

Orgaanklasse	Frequentie					
	Komt heel vaak voor	Komt vaak voor	Komt niet vaak voor	Zeldzaam	Zeer zeldzaam	Onbekend
		<i>haperende spraak, concentratieve rlies, nervositeit, depressie, slapeloosheid, spierpijn. angst en duizeligheid</i>		<i>rubriek 4.4)</i>		
<i>Oogaandoeningen</i>			<i>Wazig zicht</i>	<i>hoornvliesletsel, bijv. puntvormige subepitheliale ondoorzichtigheid die geassocieerd kan worden putvormige keratitis, epitheliaal cornea-oedeem, en duidelijk verminderde gezichtsscherpte.</i>		
<i>Hartaandoeningen</i>	<i>oedeem aan de enkels, livedo reticularis<sup>3</sup></i>	<i>hartkloppingen, orthostatische hypotensie</i>			<i>hartinsufficiëntie /-falen</i>	
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>		<i>droge mond, verminderde eetlust, misselijkheid, braken, constipatie</i>		<i>diarree</i>		
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>		<i>hyperhidrose</i>		<i>huiduitslag</i>	<i>lichtgevoeligheid</i>	
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>				<i>urineretentie, urine-incontinentie</i>		
<i>Psychische stoornissen</i>						<i>Impulsbeheersingsstoornissen<sup>4</sup></i>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	<i>Perifeer oedeem</i>				<i>Leverenzymverhoging (omkeerbaar)</i>	<i>Onderkoeling</i>

<sup>1</sup> Komt vaker voor als amantadine gelijktijdig met anticholinergische stoffen wordt toegediend, of als de patiënt een onderliggende psychiatrische aandoening heeft.

<sup>2</sup> Gemeld, maar hun frequentie kan niet duidelijk worden afgeleid van de literatuur.

<sup>3</sup> Normaal gesproken na zeer hoge doses of gebruik over vele maanden.

<sup>4</sup> Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig geld uitgeven of kopen, vreetbuien en dwangmatig eten kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met producten met een dopaminerg effect, waaronder Amantadine Ethypharm (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](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Acute intoxicatie wordt gekenmerkt door misselijkheid, braken, overprikkelijkheid, tremor, ataxie, wazig zicht, slaperigheid, depressie, dysarthrie en toevallen. Er is een enkel geval van een kwaadaardige hartritmestoornis gemeld. Het geneesmiddel kan ook longoedeem, status epilepticus en/of toxische psychose, in de vorm van verwarde toestanden met visuele hallucinaties, waaronder zelfs coma en myoclonie veroorzaken, die werden geobserveerd na gelijktijdige toediening van amantadine met andere anti-Parkinsonmiddelen.

### *Gecombineerde toxiciteit*

De effecten van anticholinergische geneesmiddelen worden verhoogd door gelijktijdig gebruik van amantadine. Acute psychotische reacties, die identiek kunnen zijn aan de reacties die worden veroorzaakt door atropine vergiftigingen, kunnen voorkomen als hoge doses van anticholinergische middelen worden gebruikt. Als alcohol of substanties met een stimulerend effect op het centrale zenuwstelsel tegelijkertijd worden ingenomen, kunnen de symptomen van acute amantadinetoxiciteit worden verergerd of aangepast.

### **Controle**

Er is geen specifiek tegengif.

- *Verwijdering en/of inactivatie van de substantie of substanties die verantwoordelijk zijn voor de vergiftiging*: wek braken op en/of zorg voor maagspoeling, actieve koolstof, laxerend zout, indien noodzakelijk. Aangezien amantadine grotendeels onveranderd wordt uitgescheiden in de urine, kan het stimuleren van de uitscheidingsfunctie van de nieren een effectieve manier zijn om het middel uit de bloedstroom te krijgen. Verzuring van de urine bevordert het uitscheiden van amantadine met de urine. Hemodialyse verwijdert geen grote hoeveelheden amantadine drank; bij patiënten met een nierfunctiestoornis is slechts 7 tot 15 mg verwijderd tijdens een hemodialyse van 4 uur nadat 300 mg was ingenomen.
- Houd de bloeddruk, de hartfrequentie, ECG, ademhaling, lichaamstemperatuur en mogelijke hypotensie in de gaten; behandel indien nodig hartritmestoornissen. Voorzichtigheid is geboden in gevallen van hartritmestoornis en hypotensie als er adrenergische componenten worden toegediend, aangezien de klinische status kan verslechteren door de hartritmestoornis-eigenschappen van adrenergische middelen.
- *Stuiptrekkingen en buitensporige motorische rusteloosheid*: dien antianticonvulsiva zoals diazepam intraveneus paraldehyde-intramusculair of rectaal toe, of fenobarbital-intramusculair.
- *Acute psychotische symptomen, delirium, aannemen van een dystonische houding, myoclonische manifestaties*: fystostigmine door trage intraveneuze infusie (doses van 1 mg bij volwassenen en 0,5 mg bij kinderen) met herhaalde toediening op basis van de initiële respons en de daaropvolgende behoefte.
- *Urineretentie*: er moet een katheter in de blaas; er kan een interne katheter blijven zitten zolang als die nodig is.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-Parkinsonmiddel en anti-griepvirostatica.

ATC-code N04B B01

### *Werkingsmechanisme*

*Influenza*: amantadine remt met name de replicatie van Influenza A virussen bij lage concentraties. Met behulp van een gevoelige plaque-reductietest worden menselijke influenzavirussen, waaronder



H1N1, H2N2 en H3N2-subtypes, geremd met  $\leq 0,4 \mu\text{g/ml}$  amantadine. Amantadine remt in een vroeg stadium in virale replicatie door de protonpomp van de M2-proteïne in het virus te blokkeren.

Deze protonpomp heeft twee acties: de pomp zorgt ervoor dat het virus zich niet kan ontmantelen en maakt pas gesynthetiseerde virale hemagglutinine inactief. Effecten op latere replicatiestappen zijn gevonden voor representatieve aviaire influenzavirussen. Gegevens uit tests met representatieve Influenza A virusstammen tonen aan dat amantadine waarschijnlijk actief optreedt tegen eerder onbekende virusstammen, en dat het zou kunnen worden gebruikt in de vroege stadia van een epidemie, voordat een vaccin tegen de causatieve stam grootschalig beschikbaar is.

*Ziekte van Parkinson:* het is aangetoond dat amantadine een antagonist met een lage affiniteit is bij het N-methyl-D-aspartaat-(NDMA)-subtype van glutamaatreceptoren. Overactiviteit van glutamatergische neurotransmissie is aangetoond in het ontstaan van de symptomen van de ziekte van Parkinson.

*Klinische werkzaamheid en veiligheid:* er wordt van uitgegaan dat de klinische werkzaamheid van amantadine zit in het antagonisme ervan bij het NDMA-subtype van glutamaatreceptoren. Bovendien kan amantadine ook een bepaalde mate aan anticholinergische activiteit uitwijzen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Amantadine wordt langzaam maar bijna volledig geabsorbeerd. Hoge plasmaconcentraties van ca. 250 ng/ml en 500 ng/ml zijn te zien binnen 3 tot 4 uur na enkelvoudige orale toediening van respectievelijk 100 mg en 200 mg amantadine.

Na herhaalde toediening van 25, 100 of 150 mg twee keer per dag werden stabiele plasmaconcentraties van respectievelijk 110, 302 en 588 ng/ml bereikt binnen 3 dagen.

### Verspreiding

In vitro is 67% van de amantadine gebonden aan plasmaproteïnen, waarbij een substantieel aantal is gebonden aan rode bloedcellen. De amantadineconcentratie in erythrocyten in gezonde vrijwilligers is 2,66 keer de plasmaconcentratie.

Het geconstateerde volume van verspreiding  $V_D$  van het geneesmiddel is 5 tot 10 l/kg, wat uitvoerige weefselbinding suggereert.  $V_D$  vermindert als de dosis wordt verhoogd. Amantadineconcentraties in de longen, het hart, de nieren, de lever en de milt zijn hoger dan in het bloed. Amantadine hoopt zich na enkele uren op in de nasale secreties. Amantadine passeert de bloed-hersenbarrière. De voornaamste verhouding voor totale amantadine tussen het hersenvocht en het serum is ca. 0,76.

### Biotransformatie

Amantadine wordt voor een klein deel gemetaboliseerd, voornamelijk door N-acetylactie.

### Eliminatie

Amantadine wordt geëlimineerd in gezonde jonge volwassenen 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 in het bloed.

De totale plasmaklaring is ongeveer hetzelfde als de nierklaring (250 ml/min). De nierklaring van amantadine is veel hoger dan de creatinineklaring, wat tubulaire secretie in de nieren suggereert. De eliminatiesnelheid wordt aanzienlijk beïnvloed door de pH-waarde in de urine. Een stijging in de urine-pH kan een aanzienlijke verlaging van de eliminatiesnelheid van amantadine tot gevolg hebben.

### Lineariteit/niet-lineariteit

Amantadine toont dosis-proportionele farmacokinetiek in doseringsbereiken van 100 tot 200 mg.

### Eigenschappen bij speciale patiëntenpopulaties

#### *Oudere patiënten*

Vergeleken met gegevens voor gezonde jonge volwassenen wordt de halfwaardetijd verdubbeld en de

nierklaring verminderd. De verhouding tussen de nierklaring en de creatinineklaring is kleiner bij oudere patiënten dan bij jonge mensen. Over het algemeen vermindert tubulaire secretie bij ouderen meer dan glomerulaire filtratie. Bij oudere patiënten met nierinsufficiëntie verhoogde herhaaldelijke toediening van 100 mg/dag voor 14 dagen de plasmaconcentraties naar het toxische bereik.

#### ***Nierinsufficiëntie:***

Aangezien amantadine voornamelijk wordt uitgescheiden door de nieren, kan amantadine zich ophopen bij patiënten met nierinsufficiëntie, wat ernstige bijwerkingen kan veroorzaken. Een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> resulteert in een halfwaardetijd die drie tot vijf keer langer is en totale en nierklaringen die vijf keer lager zijn. Niereliminatie overheerst, zelfs bij nierinsufficiëntie. Oudere patiënten of patiënten met nierinsufficiëntie moeten de juiste verlaagde doses krijgen. De gewenste amantadine-plasmaconcentratie mag niet hoger liggen dan 300 ng/ml.

#### ***Patiënten aan hemodialyse***

Hemodialyse verwijdert niet zo veel amantadine; het kan zijn dat dit niet zo effectief is vanwege de sterke weefselbinding. Minder dan 5% van een dosis wordt verwijderd tijdens 4 uur hemodialyse. De gemiddelde halfwaardetijd is maximaal 24 dialyse-uren.

#### ***Patiënten met leverinsufficiëntie***

Het effect van verlaagde leverfunctie op de farmacokinetiek van amantadine is onbekend. Slechts een klein deel amantadine ondergaat metabolisatie in de lever (zie '**Biotransformatie**' in rubriek 5.2).

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Amantadine hydrochloride toonde een laag niveau van acute toxiciteit in verschillende dierstudies. Er zijn studies naar subchronische orale toxiciteit uitgevoerd in ratten, honden en apen. Er was geen bewijs van specifieke toxiciteit. Studies die zijn uitgevoerd naar chronische toxiciteit in ratten en honden in periodes van maximaal twee jaar toonden geen specifieke toxiciteit aan.

*In vitro*- en *in vivo*-studies toonden aan dat amantadine niet mutageen is. Carcinogeniteitstudies zijn niet uitgevoerd. Er is geen bewijs gevonden van carcinogene effecten in een studie van twee jaar naar orale toxiciteit in ratten. Het aantal dieren in elke doseringsgroep in deze studie was echter onvoldoende om het carcinogene potentieel volledig te beoordelen.

In embryotoxiciteitstudies in ratten, muizen en konijnen zijn embryoletale effecten en vervormingen alleen aangetoond in ratten. Het aantal gevallen van oedeem, verkeerde plaatsing van de achterpoten en botabnormaliteiten (ontbrekende ribben, aplasie van de staartwervels) zijn toegenomen. In ratten zijn orale doses van 50 en 100 mg/kg teratogeen gebleken. Dit is 33 keer de aanbevolen dosis van 100mg voor griep. De maximaal aanbevolen dosis van 400 mg voor de ziekte van Parkinson is minder dan 6mg/kg. De laagste dosis waarop effecten voorkwamen in ratten was 15 keer hoger dan de maximale dosis voor mensen. De relevantie voor mensen is onbekend. Hoewel effecten op vruchtbaarheid niet voldoende zijn onderzocht, was er bewijs van verminderde vruchtbaarheid in ratten bij dezelfde dosis waarop reproductietoxiciteit werd geconstateerd.

Er zijn geen andere preklinische gegevens van belang voor degene die het geneesmiddel voorschrijft aanvullend op degene die reeds vermeld staan in andere rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Methylparahydroxybenzoesaat (E218)

Propylparahydroxybenzoesaat (E216)

Sorbitol 70% (E420)

Natriumcitraat dihydraat

Citroensmaak  
Propyleenglycol  
Gezuiverd water

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing

## **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden  
houdbaarheid tijdens bij gebruik – 140 dagen nadat het flesje voor het eerst geopend is.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen flesjes met moeilijk door kinderen te openen, verzegelde dop. Een flesje heeft een inhoud van 150 ml en een doseerbekertje van 15 ml van polypropyleen. Het doseerbekertje is gemarkeerd met ml (millimeters).

Verpakkingsformaat: 150 ml

## **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**

Ethypharm  
194, Bureaux de la Colline - Bâtiment D  
92213 Saint-Cloud CEDEX  
Frankrijk

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 123888

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juli 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**