

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amantadine HCl Renata 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke capsule bevat 100 mg amantadinehydrochloride.

Hulpstof met bekend effect

Elke capsule bevat ook 15,20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsule, hard.

Harde gelatinecapsule (maat "4", 14 mm), mineraalroze dop bedrukt met "RENATA" in zwart en mineraalroze oppervlak bedrukt met "AMCL" in zwart met erin wit kristallijn poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische behandeling van de ziekte van Parkinson

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Startdosis: 100 mg eenmaal daags na een maaltijd, bij voorkeur in de ochtend.

Onderhoudsdosis: 100 mg tweemaal daags na de maaltijd.

Het tijdsinterval tussen de startdosis en de onderhoudsdosis moet ten minste 7 dagen zijn.

In individuele gevallen kan de dosis verder worden verhoogd op basis van het klinisch beeld.

Het wordt aanbevolen om dit geleidelijk te doen met intervallen van ten minste 1 week.

Toediening mag niet abrupt worden gestopt (zie rubriek 4.4).

Gecombineerde behandeling: Als Amantadine wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling voor de ziekte van Parkinson, moet worden gestart met de laagst mogelijke dosis en de dosis zorgvuldig en langzaam worden getitreerd.

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

Amantadine is niet geïndiceerd voor gebruik bij kinderen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

De amantadineconcentraties in plasma worden beïnvloed door de nierfunctie. Bij ouderen is de eliminatiehalfwaardetijd langer en de nierklaring minder dan bij jongere patiënten. Daarom wordt een onderhoudsdosis van niet meer dan 100 mg per dag aanbevolen bij oudere patiënten zonder nierziekte.

Als de patiënt een nierfunctiestoornis heeft, moet het dosisinterval worden aangepast (zie hieronder 'Patiënten met nierfunctiestoornis').

Patiënten met nierfunctiestoornis

De klaring is significant verminderd bij patiënten met een nierfunctiestoornis, wat leidt tot verhoogde plasmaconcentraties van amantadine. Bij deze patiënten moet de dosering met voorzichtigheid worden aangepast, door het dosisinterval te verlengen op basis van de creatinineklaring (zie tabel 1), na een oplaaddosis op dag 1 van de behandeling.

Als de ziekte van Parkinson wordt gediagnosticeerd bij een patiënt die al een verminderde nierfunctie heeft (met of zonder hemodialyse), moet de behandeling worden gestart met een oplaaddosis van 100 mg/dag op dag 1 van de behandeling. Na de initiële dosis moet het dosisinterval worden gevolgd op basis van de creatinineklaring (zie tabel 1).

Als een verminderde nierfunctie wordt waargenomen bij patiënten met de ziekte van Parkinson die al de onderhoudsdosis Amantadine krijgen (100 mg tweemaal daags), kan het dosisinterval onmiddellijk worden overgezet naar het op creatinineklaring gebaseerde dosisschema (zie tabel 1), zonder een oplaaddosis.

Tabel 1. Dosisinterval van 100 mg op basis van creatineklaring

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

Controle van plasmaspiegels is wenselijk. Het wordt aanbevolen de patiënt zorgvuldig te controleren (zie rubriek 4.4 en 5.2 'Kenmerken bij patiënten').

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Refractaire epilepsie.
- Psychosen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is gemeld dat patiënten met bestaande epilepsie met aanvallen een toename van de frequentie van sterke motorische aanvallen kunnen ontwikkelen tijdens de behandeling met Amantadine. Een dosisverlaging kan dit risico minimaliseren. Deze patiënten moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. Amantadine is gecontra-indiceerd bij refractaire epilepsie.

Vanwege de ernst van de bijwerkingen bij overdosering moet voorzichtigheid worden betracht bij het voorschrijven van Amantadine aan patiënten met een verhoogd risico op suïcidaal gedrag. Deze patiënten moeten zo weinig mogelijk voorgeschreven krijgen, in overeenstemming met een goede behandeling van de patiënt.

Perifeer oedeem kan optreden tijdens de behandeling met Amantadine, waarschijnlijk als gevolg van lokale vaatstoornissen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartfalen.

Bijzondere voorzichtigheid is geboden voor patiënten die lijden aan of leden aan terugkerend eczeem, maagzweren of cardiovasculaire aandoeningen.

Amantadine moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lever- of nierfunctiestoornis. In geval van een verminderde nierfunctie moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast en idealiter moeten de plasmaconcentraties van amantadine worden gecontroleerd. Aangezien er bij hemodialyse slechts kleine hoeveelheden amantadine worden verwijderd, moet de dosis bij patiënten met nierfalen nauwkeurig worden aangepast om ongewenste effecten te voorkomen (zie rubriek 4.2 en 4.9).

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met hypotensie en hartritmestoornissen en dopaminegerelateerde endocriene aandoeningen.

Aangezien amantadine anticholinerge effecten heeft, mag Amantadine niet worden gegeven aan patiënten met onbehandeld nauwekamerhoekglaucoom.

Er kan een toename van hallucinaties, verwardheid en nachtmerries optreden. In deze gevallen moet amantadine met voorzichtigheid worden gegeven. Hallucinaties, verwardheid en nachtmerries komen vaker voor wanneer amantadine gelijktijdig wordt toegediend met anticholinergica of wanneer de patiënt een onderliggende psychische stoornis heeft.

Er zijn enkele gevallen van neuroleptisch maligne syndroom (NMS) gemeld bij patiënten met Parkinson die amantadine gebruikten, zowel tijdens het gebruik als na het stoppen met amantadine. Een oorzakelijk verband met het gebruik van amantadine is niet duidelijk.

Als wazig zicht of andere problemen met het gezichtsvermogen optreden, moet een oogarts worden geraadpleegd om hoornvliesoedeem uit te sluiten. Als de diagnose hoornvliesoedeem wordt gesteld, moet de behandeling met amantadine worden gestaakt.

Stopzetting van de behandeling

De behandeling met amantadine mag niet abrupt worden gestopt. Stopzetting van de behandeling met amantadine kan leiden tot verslechtering van de symptomen van de ziekte van Parkinson, symptomen vergelijkbaar met neuroleptisch maligne syndroom (NMS) (zie ook hierboven), katatonie en een cognitieve manifestatie (bijv. verwardheid, desoriëntatie, verslechtering van de mentale toestand, delier).

Impulscontrolestoornissen

Patiënten moeten regelmatig worden gecontroleerd op de ontwikkeling van impulscontrolestoornissen. Patiënten en verzorgers moeten zich ervan bewust zijn dat er in het gedrag van patiënten die worden behandeld met medicatie met een dopaminerge werking, waaronder Amantadine, symptomen van een impulscontrolestoornis kunnen ontstaan, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig bestedings- of koopgedrag, eetbuien en dwangmatig eetgedrag. Een dosisverlaging of geleidelijke afbouw en stopzetting van de behandeling moet worden overwogen als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

Hulpstoffen

Amantadine bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van amantadine en anticholinergica of levodopa kan verwardheid, hallucinaties, nachtmerries, maagdarmklachten of andere anticholinergische bijwerkingen, zoals verstoorde accommodatie, droge mond en urineretentie, versterken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij gelijktijdig gebruik.

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

Gelijktijdige toediening van amantadine en geneesmiddelen of stoffen (bijv. alcohol) die werken op het centraal zenuwstelsel kan resulteren in additieve toxiciteit van het centraal zenuwstelsel. Nauwgezette controle wordt aanbevolen (zie rubriek 4.9).

Er zijn geïsoleerde meldingen geweest van een vermoede interactie tussen amantadine en combinatiediuretica (hydrochloorthiazide + kaliumsparende diuretica). Een of beide componenten verminderen blijkbaar de klaring van amantadine, wat leidt tot hogere plasmaconcentraties en toxische effecten (verwardheid, hallucinaties, ataxie, myoclonus). **Gelijktijdig gebruik wordt daarom niet aanbevolen.**

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap en vruchtbare vrouwen

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van amantadine tijdens de zwangerschap. Uit observaties bij mensen is gebleken dat de stof schadelijk kan zijn voor de zwangerschap (waaronder miskramen, mola-zwangerschap, hartafwijkingen). Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 5 dagen na de laatste dosis amantadine.

Amantadine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij strikt noodzakelijk. Na blootstelling tijdens het eerste trimester kan gedetailleerde echografiemonitoring worden overwogen.

Borstvoeding

Amantadine komt in de moedermelk terecht. Er zijn bijwerkingen gemeld bij zuigelingen die borstvoeding kregen. Moeders die borstvoeding geven mogen geen Amantadine gebruiken.

Vruchtbaarheid

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

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

Patiënten die Amantadine gebruiken, moeten worden gewaarschuwd dat duizeligheid, visuele stoornissen en andere symptomen van het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.8) kunnen optreden en dat het reactievermogen van de patiënt kan worden aangetast. Amantadine kan daarom de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van Amantadine zijn vaak licht en van voorbijgaande aard, treden meestal op binnen de eerste 2 tot 4 dagen van de behandeling en verdwijnen vaak 24 tot 48 uur na stopzetting. Er is geen direct verband aangetoond tussen de dosis en de incidentie van bijwerkingen, hoewel er een neiging lijkt te zijn naar frequentere bijwerkingen (die met name het CZS beïnvloeden) bij toenemende doses.

Lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen gemeld tijdens klinische onderzoeken, post-marketinggebruik en literatuur worden vermeld volgens het MedDRA-systeem/orgaanclassificaties. Binnen elke systeem-/orgaanklasse

worden de bijwerkingen vermeld per frequentie, de meest voorkomende eerst, met behulp van de volgende verdeling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeër zelden:	Leukopenie.
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak:	Verminderde eetlust.
Psychische stoornissen:	
Vaak:	Depressie, angst, verbeterde stemming, agitatie, nervositeit, slapeloosheid, hallucinaties, nachtmerries, verstoring van aandachtsvermogen.
Zelden:	Verwarde toestand, desoriëntatie, psychotische stoornis.
Niet bekend:	Impulscontrolestoornissen ¹ , delier, hypomanie, manie.
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, hoofdpijn, lethargie, ataxie, dysartrie.
Zelden:	Tremor, dyskinesie, convulsies.
Zeër zelden:	Symptomen die vergelijkbaar zijn met neuroleptisch maligne syndroom (NMS) (zie rubriek 4.4).
Oogaandoeningen	
Soms:	Wazig zicht.
Zelden:	Hoornvlieslaesies, bijv. puntvormige subepitheliale vertroebeling die het gevolg kan zijn van oppervlakkige keratitis punctata, hoornvliesepitheeloedeem en sterk verminderde gezichtsscherpte.
Hartaandoeningen	
Vaak:	Hartkloppingen.
Zeër zelden:	Hartfalen.
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Orthostatische hypotensie.
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Droge mond, misselijkheid, braken, constipatie.
Zelden:	Diarree.
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Zeër vaak:	Livedo reticularis
Vaak:	Hyperhidrose.
Zelden:	Huiduitslag.
Zeër zelden:	Lichtgevoeligheidsreactie.
Nier- en urinewegaandoeningen	
Zelden:	Urineretentie, urine-incontinentie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeër vaak:	Perifeer oedeem.
Niet bekend:	Hypothermie.
Onderzoeken	
Zeër zelden:	Omkeerbare toename van leverenzymen.

Aanvullende bijwerkingen gemeld tijdens post-marketinggebruik en in de literatuur (frequentie van optreden niet bekend)

¹ *Impulscontrolestoornissen*

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, dwangmatig bestedings- of koopgedrag, eetbuien en dwangmatig eetgedrag kunnen optreden bij patiënten die worden behandeld met geneesmiddelen met dopaminerge effecten, waaronder Amantadine (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

Een overdosis (acute overdosis als gevolg van meerdere maximale aanbevolen doses of overmatige blootstelling als gevolg van hoge doses bij ouderen en/of patiënten met een nierfunctiestoornis) met Amantadine kan fatale gevolgen hebben (zie rubriek 4.4).

Symptomen

Neuromusculaire aandoeningen en symptomen van acute psychose zijn belangrijke kenmerken van acute amantadinevergiftiging.

Psychische stoornissen

Verwardheid, desoriëntatie, delier, visuele hallucinaties, agressie/vijandigheid.

Zenuwstelselaandoeningen

Hyperreflexie, motorische onrust, convulsies, extrapiramidale symptomen (torsiespasmen, een dystonische houding aannemen), myoclonus, verminderd bewustzijnsniveau en coma.

Oogaandoeningen

Verwijde pupillen.

Hartaandoeningen

Hartstilstand en plotselinge hartdood zijn gemeld. Sinustachycardie, hartritmestoornis. Ventriculaire ectopie, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes zijn beschreven.

Bloedvataandoeningen

Hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hyperventilatie, longoedeem, ademhalingsmoeilijkheden waaronder “adult respiratory distress syndrome”.

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken, droge mond, constipatie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Urineretentie, nierfunctiestoornis, waaronder een toename van BUN en verminderde creatinineklaring.

Gecombineerde vergiftiging

De perifere en centrale ongewenste effecten van anticholinerge geneesmiddelen worden versterkt door gelijktijdig gebruik van amantadine. Acute psychotische reacties, die identiek kunnen zijn aan die veroorzaakt door atropinevergiftiging, kunnen optreden als er hoge doses anticholinergica worden gebruikt. Als er gelijktijdig alcohol of stoffen met een stimulerend effect op het centraal zenuwstelsel worden gebruikt, kunnen de symptomen van acute vergiftiging met amantadine worden verergerd of aangepast.

Behandeling

Er is geen specifiek tegengif.

- *Verwijdering en/of inactivatie van de substantie(s) verantwoordelijk voor de vergiftiging:* het opwekken van braken en/of maagaspiratie of -spoeling, geactiveerde kool, zoutlaxermiddel, indien passend geacht. Aangezien amantadine grotendeels onveranderd in de urine wordt uitgescheiden, kan het stimuleren van de uitscheidingsfunctie van de nieren effectief zijn om het

uit de bloedsomloop te verwijderen. De urine zuurder maken bevordert de uitscheiding van amantadine in de urine. Hemodialyse verwijdert geen significante hoeveelheden amantadine; bij patiënten met nierfalen werd na het innemen van 300 mg slechts 7 tot 15 mg verwijderd tijdens een hemodialyse van 4 uur.

- Controleer bloeddruk, hartslag, ECG, ademhaling en lichaamstemperatuur en behandel indien nodig mogelijke hypotensie en hartritmestoornissen. Voorzichtigheid is geboden bij het toedienen van adrenerge componenten in geval van hartritmestoornissen en hypotensie, aangezien de klinische status kan verslechteren als gevolg van de aritmogene eigenschap van adrenerge componenten.
- *Convulsies en overmatige motorische agitatie*: dien anticonvulsiva toe, zoals diazepam intraveneus, paraldehyde intramusculair of rectaal of fenobarbital intramusculair.
- *Acute psychotische symptomen, delier, dystonische houding, myoclonische manifestaties*: fysostigmine door langzame intraveneuze infusie (doses van 1 mg volwassenen en 0,5 mg bij kinderen) met herhaalde toediening volgens initiële respons en de daaropvolgende behoefte, is gemeld.
- *Urineretentie*: de blaas moet worden gekatheteriseerd; een interne katheter kan op zijn plaats blijven gedurende de vereiste tijd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Adamantaanderivaten, dopaminerg middel.
ATC-code: N04BB01.

Aangenomen wordt dat amantadine werkt door de afgifte van dopamine uit centrale neuronen te verbeteren en de heropname ervan in synaptische blaasjes te vertragen. Daarnaast kan het enige anticholinerge activiteit hebben.

Wanneer amantadine alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen wordt toegediend, verbetert het de belangrijkste tekenen en symptomen van de ziekte van Parkinson.

Het effect treedt over het algemeen twee tot vijf dagen na de start van de behandeling op. Het heeft met name een positief effect op akinesie, stijfheid en tremor. Bij voortzetting van de behandeling verliest Amantadine zijn werkzaamheid na langere of kortere tijd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

In vitro wordt 67% van amantadine gebonden aan plasma-eiwitten. Een substantieel deel van amantadine is gebonden aan rode bloedcellen. De amantadineconcentratie in erythrocyten bij gezonde vrijwilligers is 2,66 keer de plasmaconcentratie.

Het schijnbare distributievolume (V_D) is 5 tot 10 l/kg, wat wijst op sterke weefselbinding. V_D neemt af bij toenemende doses. De concentratie amantadine in de longen, hart, nieren, lever en milt is hoger dan in het bloed. Amantadine hoopt zich na enkele uren op in de neusafscheiding. Amantadine passeert de bloed-hersenbarrière. De gemiddelde verhouding van cerebrospinaal vocht (CSV) tot totaal amantadine in serum is ongeveer 0,76.

Biotransformatie

Amantadine wordt in geringe mate gemetaboliseerd en er zijn acht metaboliëten van amantadine geïdentificeerd. De belangrijkste metaboliëte, de N-acetylmataboliëte, vertegenwoordigt 5-15% van de toegediende dosis. De farmacologische activiteit van de metaboliëten is onbekend.

Eliminatie

Amantadine wordt bij gezonde jongvolwassenen 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 bloed.

De totale plasmaklaring is ongeveer gelijk aan de nierklaring (250 ml/min). De nierklaring van amantadine is veel hoger dan de creatinineklaring, wat wijst op renale tubulaire secretie. De pH van de urine heeft een grote invloed op de eliminatiesnelheid. Het verhogen van de pH van urine kan leiden tot een significante afname van de eliminatiesnelheid van amantadine.

Lineariteit/non-lineariteit

Amantadine vertoont dosisproportionele farmacokinetiek bij een dosisbereik van 100 tot 200 mg.

Kenmerken in speciale patiëntpopulaties

Oudere patiënten

Vergeleken met gegevens van gezonde jongvolwassenen wordt de halfwaardetijd verdubbeld en de nierklaring verminderd. De verhouding tussen nierklaring en creatinineklaring is bij ouderen lager dan bij jongeren. Over het algemeen is de tubulaire secretie bij ouderen meer verminderd dan de glomerulaire filtratie. Bij oudere patiënten met een nierfunctiestoornis leidde herhaalde toediening van 100 mg per dag gedurende 14 dagen tot plasmaconcentraties in het toxische bereik.

Patiënten met nierfunctiestoornis

Aangezien amantadine voornamelijk door de nieren wordt uitgescheiden, kan ophoping van amantadine optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie, wat tot ernstige bijwerkingen leidt. Een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min [$1,73 \text{ m}^2$] veroorzaakt een drie tot vijf keer langere halfwaardetijd en een vijf keer lagere totale klaring en nierklaring. Renale eliminatie is dominant, zelfs bij nierinsufficiëntie. Oudere patiënten of patiënten die lijden aan nierinsufficiëntie moeten een voldoende verlaagde dosis krijgen. De te bereiken amantadineplasmaconcentratie mag niet hoger zijn dan maximaal 300 ng/ml.

Patiënten met hemodialyse

Hemodialyse verwijdert weinig amantadine; deze ineffectiviteit kan verband houden met de sterke weefselbinding. Minder dan 5% van een dosis wordt verwijderd gedurende 4 uur hemodialyse. De gemiddelde halfwaardetijd bereikt 24 uur dialyse.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

De invloed van een gestoorde leverfunctie op de farmacokinetiek van amantadine is onbekend. Slechts een klein deel van amantadine ondergaat levermetabolisme (zie 'Biotransformatie' in rubriek 5.2).

Voedingseffect

Voedsel heeft geen grote invloed op de farmacokinetiek van amantadine.

Etniciteit

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Amantadinehydrochloride vertoonde een laag niveau van acute toxiciteit in verschillende dierstudies. Er zijn subchronische orale toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd bij ratten, honden en apen. Er waren

geen aanwijzingen voor specifieke toxiciteit. Chronische toxiciteitsonderzoeken uitgevoerd bij ratten en honden gedurende maximaal twee jaar toonden geen specifieke toxiciteit.

In vitro en *in vivo* onderzoeken toonden aan dat amantadine niet mutageen is. Er zijn geen carcinogeniteitsonderzoeken uitgevoerd. In een 2-jarig onderzoek van orale toxiciteit bij ratten werd geen bewijs gevonden van een carcinogeen effect. Het aantal dieren per dosisgroep in dit onderzoek was echter niet voldoende om het carcinogeen potentieel volledig te evalueren.

In embryotoxiciteitsonderzoeken bij ratten, muizen en konijnen zijn alleen bij ratten embryonale effecten en misvormingen waargenomen. Er was een toename van oedeem, verkeerde plaatsing van de achterpoten, botafwijkingen (ontbrekende ribben, aplasie van de caudale wervel). De laagste dosis waarbij effecten optraden bij ratten was 15 keer hoger dan de maximale dosis voor mensen. De relevantie ervan voor mensen is onbekend.

Hoewel de effecten op de vruchtbaarheid niet voldoende zijn onderzocht, is er bewijs van verminderde vruchtbaarheid bij ratten bij gelijke doses waarbij reproductietoxiciteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsulepoeder

Lactosemonohydraat

Povidon K30

Magnesiumstearaat

Omhulsel van de capsule

Gelatine

IJzeroxide zwart (E172)

IJzeroxide rood (E172)

Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak

Zwart ijzeroxide (E172)

Kaliumhydroxide (E525)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Alu-PVC/PVdC blisterverpakking met 12 (1 x 12 blisterstrips), 14 (1 x 14 blisterstrips), 24 (2 x 12 blisterstrips), 28 (2 x 14 blisterstrips) en 56 (4 x 14 blisterstrips) capsules.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Renata Pharmaceuticals (Ireland) Limited
12 Crowe Street
A91 NN29 Dundalk
Co. Louth
Ierland

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

RVG 133662

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST