

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Amypha 100 mg harde capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke harde gelatinecapsule bevat 100 mg amantadinehydrochloride.

Elke harde capsule bevat 20 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules, hard.

Bruinrode dop en romp, maat 4 (ongeveer 14 mm lang en 5 mm in diameter), harde gelatinecapsules.

Op de dop en romp staat het cijfer '100'.

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 wanneer bekend is dat de influenzavirusstam gevoelig is voor amantadine**

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.

De dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 400 mg. Het tijdsinterval tussen de aanvangsdosering en de onderhoudsdosering moet ten minste 7 dagen bedragen.

In individuele gevallen kan de dosering op basis van klinische overwegingen verder worden verhoogd.

Het is raadzaam om dit geleidelijk te doen, met tussenpozen van ten minste 1 week.

De toediening mag niet abrupt worden gestaakt (zie rubriek 4.4).

Combinatietherapie: als Amypha wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling van de ziekte van Parkinson, moet worden begonnen met de laagst mogelijke dosis en moet de dosering voorzichtig en langzaam worden verhoogd.

Profylaxe van infecties met influenza A

Behandeling met Amypha mag alleen onder medisch toezicht gebeuren.

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

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

Amantadine kan worden gegeven tijdens een (dreigende) epidemie in gevallen waarin geen tijdige vaccinatie heeft plaatsgevonden. Daarvoor dient amantadinehydrochloride aansluitend op de vaccinatie gedurende 10 dagen te worden gebruikt. Voor deze profylaxe komen vooral patiënten in aanmerking met een verhoogd risico op complicaties van influenza.

Wanneer een influenzavaccin niet beschikbaar is of gecontra-indiceerd is, wordt aanbevolen om amantadinehydrochloride in de populatie te gebruiken gedurende hooguit de eerste 6 weken van de epidemie.

Behandeling van infecties met influenza A

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

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

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

De behandeling moet 4-5 dagen worden voortgezet.

Speciale patiëntgroepen

Pediatrische patiënten

Amypha is niet geïndiceerd voor kinderen.

Ouderen (65 jaar en ouder)

De plasmaconcentraties van amantadine worden beïnvloed door de nierfunctie. Bij oudere patiënten is de eliminatiehalfwaardetijd langer en is de renale klaring minder dan bij jongere patiënten. Daarom wordt bij oudere patiënten zonder nierziekte een onderhoudsdosering van maximaal 100 mg per dag aanbevolen. Als de patiënt een verminderde nierfunctie heeft, moet het doseringsinterval worden aangepast (zie 'Patiënten met een verminderde nierfunctie' hieronder).

Patiënten met een verminderde nierfunctie

De dosis amantadine moet worden verlaagd bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Dit kan worden gedaan door de totale dagelijkse dosis te verlagen of door het doseringsinterval te verlengen op basis van de creatinineklaring. Bijvoorbeeld:

Creatinineklaring (ml/min)	Dosering
< 15	Amantadine is gecontra-indiceerd.
15-35	Elke 2 tot 3 dagen 100 mg.
> 35	Elke dag 100 mg.

De bovenstaande aanbevelingen zijn slechts richtlijnen, en controle op tekenen van bijwerkingen bij de patiënt moet blijven plaatsvinden.

Wijze van toediening

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 een voorgeschiedenis van epileptische aanvallen een toename in de frequentie van sterke motorische aanvallen kunnen ontwikkelen tijdens behandeling met amantadine. Een vermindering van de dosis kan dit risico minimaliseren. Deze patiënten moeten zorgvuldig gevolgd worden. Amantadine is gecontra-indiceerd bij refractaire epilepsie.

Er zijn gevallen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag tijdens de behandeling met amantadine gemeld. Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen van suïcidale gedachten 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 suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag voordoen. Gezien de ernst van de bijwerkingen bij overdosering wordt terughoudendheid geadviseerd bij het voorschrijven van Amypha aan patiënten met een verhoogd risico op suïcidaal gedrag. Aan deze patiënten moet de kleinst mogelijke hoeveelheid worden voorgeschreven die een goede behandeling van de patiënt mogelijk maakt.

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

Perifeer oedeem kan optreden tijdens de behandeling met Amypha, waarschijnlijk als gevolg van lokale vasculaire stoornissen. Hiermee moet rekening worden gehouden bij patiënten met congestief hartfalen in de anamnese.

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

Amypha moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie. Bij een verminderde nierfunctie moet de dosis overeenkomstig worden aangepast en moet deze idealiter zijn gebaseerd op de plasmaconcentraties van amantadine. Aangezien slechts kleine hoeveelheden amantadine worden verwijderd via hemodialyse, moet bij patiënten met nierfalen de dosering nauwkeurig worden aangepast om bijwerkingen te vermijden (zie rubrieken 4.2 en 4.9).

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

Aangezien amantadine anticholinerge effecten heeft, mag Amypha niet aan patiënten met onbehandelde kamerhoekblok-glaucoom worden gegeven.

Er kan sprake zijn van een toename van hallucinaties, verwarring en nachtmerries. In deze gevallen moet amantadine met terughoudendheid gegeven worden. Hallucinaties, verwarring en nachtmerries komen vaker voor als amantadine samen met anticholinergica wordt toegediend of als de patiënt een onderliggende psychiatrische aandoening heeft.

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

Bij parkinsonpatiënten die amantadine gebruikten, zijn enkele gevallen van maligne neurolepticasyndroom (MNS) gemeld, zowel tijdens het gebruik als enige tijd na het stoppen van amantadine. Er bestaat geen duidelijk causaal verband met het gebruik van Amypha.

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

Staken van de behandeling

De behandeling met amantadine mag niet abrupt worden gestaakt. Het staken van de behandeling met amantadine kan leiden tot verergering van de symptomen van de ziekte van Parkinson, tot symptomen die lijken op het maligne neurolepticasyndroom (NMS) (zie ook hierboven), catatonie en cognitieve verschijnselen (bijvoorbeeld verwarring, desoriëntatie, verslechtering van de mentale toestand en delier).

Resistentie

Resistentie tegen amantadine en rimantadine wordt snel bereikt door opeenvolgende uitwisseling van genetisch materiaal van verschillende influenzavirusstammen in aanwezigheid van het geneesmiddel. Influenza A-virussen die (kruis)resistent zijn tegen amantadine en rimantadine kunnen voorkomen wanneer dit geneesmiddel wordt gebruikt om influenza-infecties te behandelen.

Aangezien de huidige influenzastammen veelal resistent zijn, wordt behandeling van influenza met amantadine op dit moment alleen zinvol geacht wanneer bekend is dat de influenzavirusstam gevoelig is voor amantadine.

Stoornissen in de impulsbeheersing

Patiënten moeten regelmatig gecontroleerd worden op het ontstaan van stoornissen in de impulsbeheersing. Patiënten en verzorgers moeten erop geattendeerd worden dat patiënten die worden behandeld met dopaminerge middelen, waaronder Amypha, symptomen van een stoornis in de impulsbeheersing kunnen ervaren, waaronder pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief winkelen of koopgedrag, eetbuien en compulsief eten. Een verlaging van de dosis of het geleidelijk afbouwen en staken van de behandeling moet overwogen worden als dergelijke symptomen zich ontwikkelen.

Waarschuwingen over hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactosemonohydraat. 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 verwarring, hallucinaties, nachtmerries, maag- en darmklachten of andere anticholinerge bijwerkingen, zoals accommodatiestoornissen, een droge mond en urineretentie, versterken. Hiermee moet rekening worden gehouden bij gelijktijdig gebruik.

In geïsoleerde gevallen is psychische 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 (zoals alcohol) die werken op het centrale zenuwstelsel, kan leiden tot additieve toxiciteit van het centrale zenuwstelsel. Zorgvuldig toezicht wordt aanbevolen (zie ook rubriek 4.9).

Er zijn geïsoleerde meldingen van vermoedelijke interacties tussen amantadine en combinatiediuretica (hydrochloorthiazide + kaliumsparende diuretica). Een of beide componenten verminderen klaarblijkelijk de klaring van amantadine, wat 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

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van amantadine tijdens de zwangerschap. Uit observationele studies bij mensen blijkt dat de stof schadelijk zou kunnen zijn tijdens de zwangerschap (o.a. miskramen, mola hydatidosa en aangeboren hartafwijkingen). Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

Amypha mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit strikt noodzakelijk is. Na blootstelling tijdens het eerste trimester kan gedetailleerde echografische controle worden overwogen.

Borstvoeding

Amantadine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn bijwerkingen gemeld bij zuigelingen waaraan borstvoeding werd gegeven. Moeders die borstvoeding geven, mogen Amypha niet gebruiken.

Vruchtbaarheid

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

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

Patiënten die Amypha gebruiken, moeten gewaarschuwd worden dat duizeligheid, visusstoornissen en andere aandoeningen van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.8) op kunnen treden en dat het reactievermogen van de patiënt nadelig beïnvloed kan worden.

Amypha kan hierdoor invloed hebben op de rijvaardigheid en 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 dosering en het optreden van bijwerkingen is niet aangetoond.

Bijwerkingen lijken echter vaker voor te komen (met name met betrekking tot het centrale zenuwstelsel) naarmate de dosering hoger is.

Bijwerkingen die gemeld zijn tijdens klinisch onderzoek, postmarketinggebruik en in de literatuur worden weergegeven volgens de systeem/orgaanklasse van MedDRA. Binnen elke systeem/orgaanklasse worden de bijwerkingen gerangschikt in volgorde van frequentie, met de vaakst voorkomende bijwerkingen eerst. Hierbij wordt de volgende indeling gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden 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, euforie, agitatie, nervositeit, slapeloosheid,

Zelden: hallucinaties, nachtmerries, aandachtstekortstoornis
Verwarde toestand, desoriëntatie, psychose
Frequentie niet bekend: Delier, hypomanie, manie

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Duizeligheid, licht gevoel in het hoofd, hoofdpijn, lethargie, ataxie, dysartrie
Zelden: Tremoren, dyskinesie, convulsies
Zeer zelden: Symptomen die lijken op maligne neurolepticasyndroom (NMS) (zie rubriek 4.4)

Oogaandoeningen

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

Hartaandoeningen

Vaak: Hartkloppingen
Zeer zelden: Congestief 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
Frequentie niet bekend: Hypothermie

Onderzoeken

Zeer zelden: Reversibele verhoging van leverenzymen

Aanvullende bijwerkingen gemeld tijdens postmarketinggebruik en in de literatuur (frequentie van optreden niet bekend)

Stoornissen in de impulsbeheersing

Pathologisch gokken, verhoogd libido, hyperseksualiteit, compulsief winkelen of koopgedrag, eetbuien en compulsief eten kunnen voorkomen bij patiënten die worden behandeld met dopaminerge middelen, waaronder Amypha (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 meerdere maximale aanbevolen doses of overmatige blootstelling als gevolg van hoge dosisniveaus bij ouderen en/of bij patiënten met een verminderde nierfunctie) van Amypha kan fatale gevolgen hebben (zie rubriek 4.4).

Symptomen

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

Psychische stoornissen

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

Zenuwstelselaandoeningen

Hyperreflexie, psychomotorische agitatie, convulsies, extrapiramidale symptomen (torsiedystonie, dystonische houding), myoclonus, verlaagd bewustzijn en coma.

Oogaandoeningen

Gedilateerde pupillen.

Hartaandoeningen

Hartstilstand en plotse cardiale dood zijn gemeld. Sinustachycardie, aritmie. Premature ventrikelcontracties, ventrikelfibrilleren en torsade de pointes zijn beschreven.

Bloedvataandoeningen

Hypertensie.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Hyperventilatie, pulmonaal oedeem, moeite met ademen, inclusief acuut ademhalingsnoodsyndroom.

Maagdarmstelselaandoeningen

Misselijkheid, braken, droge mond, obstipatie.

Nier- en urinewegaandoeningen

Urineretentie, nierfunctiestoornissen, verlaagde glomerulaire filtratiesnelheid.

Gecombineerde vergiftiging

Bijwerkingen van anticholinerge geneesmiddelen op het perifere en centrale zenuwstelsel worden versterkt door gelijktijdig gebruik van amantadine. Acute psychotische reacties, die identiek kunnen zijn aan de reacties 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 worden ingenomen, kunnen de symptomen van acute vergiftiging met amantadine verergerd of veranderd worden.

Behandeling

Er is geen specifiek tegengif.

- *Verwijdering en/of inactivatie van de voor de vergiftiging verantwoordelijke stof(fen):* maagaspiratie of -spoeling, actieve kool, zout laxeermiddel, indien dit gepast wordt geacht. Aangezien amantadine grotendeels 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 amantadine. Bij patiënten met nierfalen werd na inname van 300 mg slechts 7–15 mg verwijderd gedurende 4 uur hemodialyse.

- Controleer de bloeddruk, hartslag, ECG, ademhaling en lichaamstemperatuur en behandel hypotensie en hartaritmieën, indien nodig. Voorzichtigheid is vereist wanneer adrenergische verbindingen worden toegediend in gevallen van hartaritmieën en/of hypotensie, aangezien de klinische status kan verslechteren als gevolg van de aritmogene eigenschappen van adrenoceptoren.
- *Convulsies en psychomotorische agitatie*: dien anticonvulsiva toe zoals diazepam (intraveneus), paraldehyde (intramusculair of rectaal) of fenobarbital (intramusculair).
- *Acute psychotische symptomen, delier, dystonische houding, myoclonische insulten*: er is melding gemaakt van het gebruik van fysostigmine, toegediend door middel van langzame 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*: de blaas moet gekatheteriseerd worden: een inwendig katheter kan gedurende de benodigde tijd op zijn plaats blijven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: adamantaanderivaten, dopaminerge middelen, ATC-code: N04BB01

Dopaminerg middel

Aangenomen wordt dat amantadine werkt door de afgifte van dopamine door de centrale neuronen te versterken en de heropname van dopamine in de synaptische blaasjes te vertragen. Het kan bovendien enige anticholinerge activiteit vertonen.

Wanneer amantadine alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen wordt toegediend, leidt dit tot een verbetering van de belangrijkste tekenen en symptomen van de ziekte van Parkinson.

Het effect is doorgaans twee tot vijf dagen na aanvang van de behandeling zichtbaar. Het heeft met name een positief effect op akinesie, rigiditeit en tremoren. Bij voortgezette behandeling verliest Amypha na kortere of langere tijd uiteindelijk zijn werkzaamheid.

Antiviraal middel tegen influenza

Amantadine remt specifiek de replicatie van influenza A-virussen bij lage concentraties. Amantadine blokkeert effectief de ionkanaalactiviteit van het M2-eiwit van het influenzavirus door middel van allosterische remming. Dit stopt de virale ontmanteling, waardoor uiteindelijk de virale replicatie wordt geremd. Amantadine is niet effectief tegen influenza type B.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Amantadine wordt langzaam maar bijna volledig geabsorbeerd. Maximale plasmaconcentraties van ongeveer 250 ng/ml en 500 ng/ml worden bereikt binnen 3 tot 4 uur na een eenmalige toediening van respectievelijk 100 mg en 200 mg amantadine.

Na herhaalde toediening van 25, 100 en 150 mg tweemaal daags wordt binnen 3 dagen een steady-state plasmaconcentratie van respectievelijk 110, 302 en 588 ng/ml bereikt.

Distributie

In vitro wordt 67% van het amantadine gebonden aan plasma-eiwitten. Een substantieel deel van het amantadine wordt echter gebonden aan erythrocyten. Bij gezonde vrijwilligers is de amantadineconcentratie in erythrocyten 2,66 maal de plasmaconcentratie.

Het schijnbare distributievolume (Vd) van het geneesmiddel is 5-10 l/kg, wat wijst op een sterke weefselbinding. Het Vd neemt af met toenemende doses. De concentratie amantadine in zowel longen, hart, nieren, lever als milt is hoger dan in het bloed. Amantadine hoopt zich na enkele uren op in nasale secreties. Amantadine passeert de bloed-hersenbarrière. De gemiddelde verhouding tussen

cerebrospinale vloeistof (CSF) en totale serum amantadine is ongeveer 0,76.

Biotransformatie

Amantadine wordt voor een klein deel gemetaboliseerd en er zijn acht metabolieten van amantadine geïdentificeerd. De belangrijkste metaboliet, de N-acetyl-metaboliet, vertegenwoordigt 5-15% van de toegediende dosis. De farmacologische activiteit van deze metabolieten is niet bekend.

Eliminatie

Amantadine wordt bij gezonde jonge volwassenen geëlimineerd met een gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd in plasma 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 renale klaring (250 ml/min). De renale klaring van amantadine is veel hoger dan de creatinineklaring, wat wijst op renale tubulaire secretie.

De pH van de urine heeft een aanzienlijk effect op de eliminatiesnelheid. Een verhoging van de pH van de urine kan leiden tot een aanzienlijke afname van de eliminatiesnelheid van amantadine.

Lineariteit/non-lineariteit

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

Patiëntkenmerken

Ouderen

Vergeleken met gezonde jonge volwassenen is de halfwaardetijd verdubbeld terwijl de renale klaring is verminderd. De verhouding tussen renale klaring en creatinineklaring is bij ouderen kleiner dan bij jongere mensen. Over het algemeen is bij ouderen de tubulaire secretie sterker verminderd dan de glomerulaire filtratie. Bij oudere patiënten met een verminderde nierfunctie leidde herhaalde toediening van 100 mg per dag gedurende 14 dagen tot plasmaconcentraties in het toxische bereik.

Patiënten met een verminderde nierfunctie

Aangezien amantadine voornamelijk uitgescheiden wordt door de nieren, kan accumulatie van amantadine optreden bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Dit kan in ernstige bijwerkingen resulteren. Een creatinineklaring van minder dan 40 ml/min (1,73 m²) veroorzaakt een drie- tot vijfmaal langere halfwaardetijd en een vijfmaal lagere totale klaring en renale klaring. Renale eliminatie is zelfs in gevallen van nierinsufficiëntie dominant. Oudere patiënten of patiënten met een verminderde nierfunctie moeten een voldoende verminderde dosis krijgen. De piekplasmaconcentratie van amantadine mag niet hoger zijn dan 300 ng/ml.

Patiënten die hemodialyse ondergaan

Er wordt zeer weinig amantadine via hemodialyse verwijderd. Deze ineffectiviteit kan verband houden met de sterke weefselbinding van het geneesmiddel. Minder dan 5% van een dosis wordt verwijderd tijdens 4 uur hemodialyse. De gemiddelde halfwaardetijd wordt bereikt na 24 uur dialyse.

Patiënten met een verminderde leverfunctie

Het effect van een verminderde leverfunctie op de farmacokinetiek van amantadine is niet bekend. Slechts een klein deel van het amantadine wordt gemetaboliseerd in de lever (zie 'Biotransformatie' in rubriek 5.2).

Effect van voedsel

Voedsel heeft geen noemenswaardig effect op de farmacokinetiek van amantadine.

Etniciteit

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit diverse dieronderzoeken blijkt dat amantadinehydrochloride een lage mate van acute toxiciteit heeft. Er zijn subchronische orale toxiciteitsstudies uitgevoerd bij ratten, honden en apen. Er werd geen bewijs gevonden van specifieke toxiciteit. Chronische toxiciteitsstudies aan ratten en honden met een looptijd van maximaal twee jaar hebben geen specifieke toxiciteit aangetoond.

In vitro- en *in vivo*-onderzoeken hebben aangetoond dat amantadine niet mutageen is. Carcinogeniteitsstudies zijn niet uitgevoerd. Er is geen bewijs gevonden van een carcinogeen effect in een 2 jaar durende orale toxiciteitsstudie bij ratten. In deze studie was het aantal dieren in elke doseringsgroep echter niet voldoende om het carcinogene potentieel volledig te kunnen beoordelen.

In embryotoxiciteitsstudies aan ratten, muizen en konijnen werden alleen bij ratten embryoletale en teratogene effecten waargenomen. Er was sprake van een toename van oedeem, misplaatsing van de achterpoten en botafwijkingen (ontbrekende ribben, aplasie van de sacrale wervels). Bij ratten was de laagste dosering waarbij de effecten optraden 15 keer hoger dan de maximale dosering bij mensen. De relevantie voor mensen is niet bekend.

Hoewel het effect op de vruchtbaarheid niet voldoende is onderzocht, zijn er aanwijzingen voor verminderde vruchtbaarheid bij ratten bij doseringen die gelijk zijn aan de doseringen waarbij reproductietoxiciteit werd waargenomen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Lactosemonohydraat

Povidon K-30

Magnesiumstearaat

Capsuleomhulsel

Gelatine

Rood ijzeroxide (E172)

Titaandioxide (E171)

Drukinkt

Schellak (E904)

Kaliumhydroxide (E525)

Zwart ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC aluminium blisterverpakking.

Een verpakking bevat 56 harde capsules.

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

Macure Pharma ApS
Hejrevej 39
2400 Kopenhagen NV
Denemarken

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

RVG 134423

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 april 2026

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST