

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA'

MANTADAN 100 mg compresse

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN PRINCIPI ATTIVI

Una compressa contiene:  
principio attivo: amantadina cloridrato 100 mg;

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1. Indicazioni terapeutiche

**Morbo di Parkinson, parkinsonismi, bradipsichismi dell'età involutiva**, anche su base arteriosclerotica, con o senza segni di interessamento extrapiramidale.

#### 4.2. Dose, Modo e Tempo di somministrazione

**Morbo di Parkinson, parkinsonismi, bradipsichismi dell'età involutiva:**

1 compressa 2 volte al dì (mattino e mezzogiorno) è adeguata nella maggior parte dei casi. La posologia deve comunque essere aggiustata dal medico tenendo conto delle terapie associate (levodopa, anticolinergici, ecc.) e della risposta individuale.

Prima dell'inizio della terapia e a distanza di 1 e 3 settimane, si deve effettuare un ECG (50 mm/s) e determinare manualmente l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) secondo Bazett.

In caso di aumento del dosaggio in un momento successivo, si deve effettuare un ECG di questo tipo prima di tale aumento e a distanza di due settimane. Successivamente, si devono effettuare controlli ECG con cadenza perlomeno annuale.

I pazienti con valori basali di QTc superiori a 420 ms o con un aumento di QTc superiore a 60 ms durante il trattamento con Mantadan oppure con intervalli QTc > 480 ms durante il trattamento con Mantadan, nonché con onde U apprezzabili devono essere esclusi dal trattamento.

In questo modo, e tenendo presenti nel contempo le controindicazioni riportate al paragrafo 4.3, è possibile evitare l'effetto collaterale molto raro, ma pericoloso, della tachicardia ventricolare da *torsade de pointes*.

In caso di terapia in associazione con altri farmaci antiparkinsoniani, la posologia deve essere aggiustata caso per caso.

Nei pazienti anziani, a causa della ridotta clearance renale che determina più alti livelli plasmatici di amantadina, la dose consigliata è di 100 mg al giorno.

In linea di massima, nei pazienti con funzionalità renale compromessa si deve adeguare il dosaggio all'entità della riduzione della clearance renale (misurata in base alla velocità di filtrazione glomerulare – VFG), come segue:

<b>VFG</b> (ml/min)	<b>Posologia</b> (amantadina cloridrato)	<b>Intervallo fra le somministrazioni</b>
80 - 60	100 mg	ogni 12 ore
60 – 50	200 mg e*) 100 mg o 150 mg	ogni 2 giorni *) alternativamente oppure una volta al giorno
50 - 30	100 mg	1 volta al giorno
30 – 20	200 mg	2 volte alla settimana
20 – 10	100 mg	3 volte alla settimana
< 10 e in emodialisi	200 mg e 100 mg	ogni settimana oppure ogni 2 settimane

\*) da ottenere somministrando alternativamente una volta 1 compressa da 100 mg e una volta 2 compresse da 100 mg di amantadina cloridrato

Per poter valutare la velocità di filtrazione glomerulare (VFG), si può utilizzare la seguente approssimazione:

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{età}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinina}}$$

dove  $Cl_{Cr}$  = clearance della creatinina in ml/min  
e creatinina = creatinina sierica in mg/100 ml.

Il valore della clearance della creatinina così calcolato vale per gli uomini, per le donne è pari a circa l'85% e, ai fini della determinazione della VFG, può essere considerato equivalente alla clearance dell'inulina (120 mg/min nell'adulto).

Amantadina è disponibile per la dialisi soltanto in misura limitata (ca. 5%).

Le compresse devono essere ingerite con un po' di liquido, preferibilmente al mattino e al pomeriggio.

L'ultima dose giornaliera deve essere assunta non oltre le ore 16.

La durata del trattamento dipende dal tipo e dalla gravità del quadro clinico e sarà stabilita dal medico curante. Il paziente non deve sospendere il farmaco di propria iniziativa.

Si deve evitare di sospendere bruscamente l'assunzione di Mantadan, poiché altrimenti i pazienti parkinsoniani possono andare incontro a un forte peggioramento della sintomatologia extrapiramidale, che può arrivare fino alla crisi acinetica, e vi è la possibilità che si manifestino fenomeni da sospensione che possono arrivare fino al delirio.

#### 4.3. Controindicazioni

Mantadan\_RCP\_USR\_19 Maggio 2010

Mantadan è controindicato in:

- ipersensibilità ai composti a base di amantadina o a uno qualsiasi degli eccipienti
- insufficienza cardiaca scompensata grave (stadio NYHA IV)
- cardiomiopatie e miocarditi
- blocco atrioventricolare di grado II e III
- preesistente bradicardia inferiore a 55 battiti/min
- intervallo QT lungo (QTc secondo Bazett > 420 ms) noto oppure onde U apprezzabili oppure sindrome congenita del QT lungo nell'anamnesi familiare
- storia di gravi aritmie ventricolari, compresa torsade de pointes
- terapia concomitante con budipina o con altri farmaci che determinano un prolungamento di QT (vedere paragrafo "Interazioni con altri medicinali").
- riduzione dei livelli ematici di potassio e magnesio

Mantadan non deve essere usato in concomitanza ad altri farmaci che prolungano l'intervallo QT (vedere anche paragrafo "Interazioni con altri medicinali").

#### 4.4. Avvertenze e precauzioni per l'uso

**Bambini:**

Non sono disponibili esperienze sufficienti nei bambini.

Prima dell'inizio della terapia e a distanza di 1 e 3 settimane, si deve effettuare un ECG (50 mm/s) e determinare manualmente l'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca (QTc) secondo Bazett. In caso di aumento del dosaggio in un momento successivo, si deve effettuare un ECG di questo tipo prima di tale aumento e a distanza di due settimane. Successivamente, si devono effettuare controlli ECG con cadenza perlomeno annuale. I pazienti con valori basali di QTc superiori a 420 ms o con un aumento di QTc superiore a 60 ms durante il trattamento con Mantadan oppure con intervalli QTc > 480 ms durante il trattamento con Mantadan, nonché con onde U apprezzabili devono essere esclusi dal trattamento.

Nei gruppi a rischio di squilibri elettrolitici (p.es. terapia con diuretici, vomito e/o diarrea frequenti, utilizzo di insulina in situazioni di emergenza, malattie renali o stati di anoressia) è necessario effettuare adeguati controlli di laboratorio e provvedere al ripristino dei relativi elettroliti, in particolare potassio e magnesio.

Alla prima comparsa di sintomi quali palpitazioni, vertigini o sincopi, si deve sospendere l'assunzione di Mantadan ed esaminare il paziente – entro 24 ore – per rilevare un eventuale prolungamento di QT. Se non è presente un prolungamento di QT, si può reintrodurre Mantadan, tenendo conto delle controindicazioni e delle interazioni.

Nei pazienti portatori di pacemaker, non è possibile determinare esattamente gli intervalli di QT. Pertanto, la decisione sulla terapia con Mantadan deve essere presa caso per caso, d'accordo con il cardiologo curante.

#### **Precauzioni particolari d'impiego:**

Nei pazienti in trattamento concomitante con neurolettici e Mantadan, se Mantadan viene sospeso bruscamente, vi è il rischio che compaia una sindrome neurolettica maligna, che può costituire un rischio per la vita del paziente.

In presenza di disturbi della funzionalità renale, può verificarsi intossicazione.

Nei pazienti con anamnesi di sindrome organica cerebrale e di convulsioni cerebrali, la somministrazione di Mantadan richiede particolare cautela, poiché può verificarsi un peggioramento di singoli sintomi di malattia e possono manifestarsi convulsioni (vedere “Effetti indesiderati e posologia”).

I pazienti con malattie cardiocircolatorie note devono essere sottoposti a regolari controlli medici durante il trattamento concomitante con Mantadan.

Alla prima comparsa di sintomi quali palpitazioni, vertigini o sincopi, si deve sospendere l’assunzione di amantadina ed esaminare il paziente – entro 24 ore – per rilevare un eventuale prolungamento di QT. Se non è presente un prolungamento di QT, si può reintrodurre l’amantadina, tenendo conto delle controindicazioni e delle interazioni (vedere paragrafo “Effetti indesiderati”).

Spesso, nei pazienti parkinsoniani si osservano sintomi di malattia quali ipotensione, scialorrea, sudorazione profusa, ipertermia, colpi di calore, accumulo di acqua e disturbi depressivi dell’umore, che devono essere trattati tenendo presenti gli effetti indesiderati e le interazioni di Mantadan.

I pazienti devono essere invitati a consultare il medico curante qualora compaiano disturbi della minzione.

#### 4.5. Interazioni con altri medicinali

È controindicata la somministrazione concomitante di amantadina insieme ad altri farmaci che provocano notoriamente un prolungamento dell’intervallo QT, fra cui, per esempio:

- alcuni antiaritmici della classe IA (come p.es. chinidina, disopiramide, procainamide) e della classe III (come amiodarone, sotalolo)
- alcuni antipsicotici (come p. es. tioridazina, clorpromazina, aloperidolo, pimozide)
- alcuni antidepressivi tricyclici e tetracyclici (come p.es. amitriptilina)
- alcuni antistaminici (come p.es. astemizolo, terfenadina)
- alcuni antibiotici macrolidi (come p.es. eritromicina, claritromicina)
- alcuni inibitori della DNA girasi (come p.es. sparfloxacin)
- antimicotici azolici e altri farmaci come budipina, alofantrina, cotrimoxazolo, pentamidina, ziprasidone o bepridil.

Questo elenco può non essere completo. Prima di associare amantadina a un altro farmaco, se ne deve verificare la scheda tecnica per vedere se sia possibile un’interazione fra tale farmaco e amantadina dovuta al prolungamento di QT.

Mantadan può essere associato ad altri farmaci antiparkinsoniani. Per evitare effetti indesiderati (come p.es. reazioni psicotiche), può risultare necessaria una riduzione del dosaggio degli altri farmaci o dell’associazione.

Non sono disponibili studi mirati sulla comparsa di interazioni in seguito alla somministrazione di Mantadan insieme ad altri farmaci antiparkinsoniani o antidemenza (p.es. levodopa, bromocriptina, memantina, triesifenidile ecc.) (vedere “Effetti indesiderati”).

In caso di terapia concomitante con Mantadan insieme ai gruppi di farmaci o ai principi attivi riportati più sotto, possono verificarsi le interazioni descritte qui di seguito:

#### **Anticolinergici:**

In caso di associazione p.es. con triesifenidile, benztropina, ioscina, biperidene, orfenadrina ecc.: potenziamento degli effetti collaterali degli anticolinergici (stati confusionali e allucinazioni)

**Simpatomimetici ad azione centrale indiretta:**

Potenziamento dell'azione centrale di amantadina.

**Alcool:**

Riduzione della tolleranza all'alcool

**Levodopa (farmaco antiparkinsoniano):**

Potenziamento dell'effetto terapeutico di entrambi i farmaci. Per questo motivo, levodopa può essere associata a Mantadan.

**Altri farmaci antiparkinsoniani o antidemenza:**

Memantina può aumentare l'effetto e gli effetti collaterali di Mantadan (vedere "Controindicazioni").

**Altri farmaci:**

La somministrazione concomitante di diuretici del tipo dell'associazione triamterene/idroclorotiazide può ridurre la clearance plasmatica di amantadina e determinare concentrazioni plasmatiche tossiche. Si dovrebbe quindi evitare la somministrazione concomitante di tali farmaci.

4.6. Uso durante la gravidanza o l'allattamento

**Gravidanza**

Non sono disponibili dati relativi al passaggio attraverso la placenta. Vi sono esperienze insufficienti sulla somministrazione di amantadina a donne gravide. Vi sono alcune segnalazioni di bambini sani, ma anche di complicazioni della gravidanza e di cinque malformazioni (difetti cardiovascolari, riduzione degli arti). Negli studi condotti nell'animale, amantadina è risultata embriotossica e teratogena (vedere paragrafo "Proprietà tossicologiche"). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. Per questo motivo, amantadina deve essere impiegata in gravidanza soltanto in casi di estrema necessità. In caso di terapia nel 1° trimestre, si dovrebbe effettuare un'ecografia a fini diagnostici.

Se amantadina viene prescritta a una paziente in età fertile, si dovrebbe esortare quest'ultima a contattare immediatamente il proprio medico qualora desideri intraprendere una gravidanza o sospetti uno stato di gravidanza.

**Allattamento**

Amantadina viene escreta nel latte materno. Qualora la somministrazione del farmaco durante l'allattamento sia assolutamente necessaria, il neonato dovrebbe essere tenuto sotto osservazione per i possibili effetti del farmaco (eruzione cutanea, ritenzione urinaria, vomito). Se necessario, si deve sospendere l'allattamento.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

Non è possibile escludere effetti sulla vigilanza e sull'accomodazione visiva – anche in associazione con altri farmaci per il trattamento delle sindromi parkinsoniane. All'inizio del trattamento può quindi verificarsi – oltre alle limitazioni dovute alla malattia – una riduzione della capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

Questo vale ancora di più in caso di consumo concomitante di alcool.

4.8. Effetti indesiderati

<b>Frequenza</b>	<b>Dati in %</b>
<b>Molto comune</b>	<b>&gt; 10%</b>
<b>Comune</b>	<b>&gt;1%, &lt;10%</b>
<b>Non comune</b>	<b>&gt;0,1%, &lt;1%</b>
<b>Raro</b>	<b>&gt;0,01%, &gt;0,1%</b>
<b>Molto raro, compresi casi isolati</b>	<b>&lt;0,01%</b>

Comunemente possono verificarsi disturbi del sonno, irrequietezza motoria e psichica, ritenzione urinaria in presenza di ipertrofia prostatica.

In particolare nei pazienti anziani predisposti, il farmaco può provocare psicosi esogene con connotazione paranoide, accompagnate da allucinazioni ottiche. Tali effetti indesiderati possono manifestarsi più comunemente soprattutto se Mantadan viene associato ad altri farmaci antiparkinsoniani o antidemenza (p.es. levodopa, bromocriptina, memantina).

Si osserva comunemente anche lo sviluppo di livedo reticularis (quadro di “marezzatura cutanea”), talvolta associata a edemi a carico delle gambe e delle caviglie.

Si verificano comunemente nausea, vertigini, secchezza delle fauci, disturbi della regolazione ortostatica e raramente vista offuscata.

Molto raramente, durante il trattamento con amantadina sono stati segnalati effetti indesiderati ematologici quali leucopenia e trombocitopenia.

Molto raramente sono state riportate aritmie cardiache quali tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, *torsade de pointes* e prolungamenti di QT. La maggior parte di questi casi si è verificata in presenza di sovradosaggi, di determinate terapie associate o di fattori di rischio per aritmie cardiache (vedere paragrafi “Controindicazioni” e “Interazioni con altri medicinali”).

Molto raramente sono stati segnalati perdita temporanea della vista, aumento della sensibilità alla luce e disturbi del ritmo cardiaco con tachicardia. In casi isolati, si è inoltre osservata la comparsa di crisi epilettiche, perlopiù associate a dosi superiori a quelle raccomandate.

Molto raramente sono stati descritti mioclonie e sintomi di neuropatia periferica.

Inoltre per la forma orale contenente amantadina cloridrato:

Sono stati segnalati anche nausea, vomito, diarrea, dolori allo stomaco, anoressia e cefalea.

#### 4.9. Sovradosaggio

Misure di pronto soccorso, sintomi e antidoti

In linea di massima, si dovrebbe sempre pensare alla possibilità di un'intossicazione multipla, per esempio in caso di assunzione di più farmaci con intento suicida.

a) Sintomi di sovradosaggio

Lo stato di intossicazione acuta è caratterizzato da nausea, vomito, ipereccitabilità, tremore, atassia, vista offuscata, letargia, depressione, disartria e convulsioni cerebrali; in un caso è stata segnalata un'aritmia cardiaca maligna.

In caso di somministrazione concomitante di amantadina insieme ad altri farmaci antiparkinsoniani, sono state osservate psicosi tossiche acute sotto forma di stati confusionali con allucinazioni visive fino al coma, nonché miocloni.

b) Misure terapeutiche in caso di sovradosaggio

Non esiste una terapia farmacologica specifica, né un antidoto. In caso di intossicazione dovuta all'ingestione di capsule/comprese, si deve indurre il vomito o ricorrere alla lavanda gastrica.

In caso di intossicazioni che comportano un rischio per la vita del paziente, sono inoltre necessarie misure di sorveglianza intensiva.

Dal punto di vista terapeutico si possono prendere in considerazione anche la somministrazione di liquidi, l'acidificazione delle urine per accelerare l'escrezione della sostanza, eventualmente la sedazione, l'attuazione di misure anticonvulsivanti e la somministrazione di antiaritmici (lidocaina e.v.).

Per il trattamento dei sintomi neurotossici (descritti più sopra), si può provare a somministrare per via endovenosa negli adulti 1-2 mg di fisostigmina ogni 2 ore, nei bambini, 0,5 mg 2 volte a distanza di 5-10 minuti fino a una dose massima di 2 mg.

A causa della scarsa disponibilità di amantadina per la dialisi (ca. 5%), non è opportuna l'emodialisi.

Si raccomanda di tenere i pazienti sotto particolare osservazione per quanto riguarda un possibile prolungamento di QT e i fattori che favoriscono la comparsa di torsade de pointes, p.es. squilibri elettrolitici (in particolare ipopotassiemia e ipomagnesemia) o bradicardia.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1. Proprietà farmacodinamiche

Antivirale e farmaco antiparkinsoniano

Codice ATC: N04BB01

Amantadina presenta molteplici effetti farmacologici. Amantadina ha un'azione agonistica indiretta sul recettore dopaminergico striatale. Studi condotti sugli animali hanno dimostrato che amantadina aumenta la concentrazione extracellulare di dopamina, sia incrementando il rilascio di dopamina che inibendone la ricaptazione nei neuroni presinaptici.

A concentrazioni terapeutiche, amantadina inibisce il rilascio di acetilcolina mediato dal recettore NMDA e può quindi provocare effetti anticolinergici. Mostra effetti sinergici con L-dopa.

## 5.2. Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento:

Amantadina viene assorbita rapidamente e completamente dal tratto gastrointestinale in seguito a somministrazione orale.

### Livelli plasmatici, eliminazione:

Le massime concentrazioni plasmatiche vengono raggiunte circa 2 e 8 ore ( $t_{max}$ ) dopo la somministrazione di una dose singola.

Amantadina cloridrato, che è facilmente solubile, in seguito alla somministrazione per via orale di una dose singola di 250 mg raggiunge una  $C_{max}$  di 0,5 µg/ml.

A una posologia di 200 mg/die, lo stato di equilibrio viene raggiunto dopo 4-7 giorni, con livelli plasmatici compresi fra 400 e 900 ng/ml.

La clearance plasmatica è risultata identica alla clearance renale; nei volontari sani anziani era pari a  $17,7 \pm 10$  l/h.

Il volume di distribuzione apparente ( $4,2 \pm 1,9$  l/kg) è in funzione dell'età; negli anziani è pari a 6,0 l/kg.

L'emivita di eliminazione (EE) è compresa fra 10 e 30 ore, in media è di circa 15 ore e viene influenzata in maniera determinante dall'età dei pazienti. I pazienti anziani (62-72 anni) di sesso maschile mostrano un'EE di circa 30 h. Nei pazienti con insufficienza renale, l'EE terminale risulta notevolmente prolungata e pari a  $68 \pm 10$  ore.

Amantadina si lega alle proteine plasmatiche all'incirca al 67% (in vitro), circa il 33% si ritrova come frazione libera nel plasma. La barriera ematoencefalica viene oltrepassata con l'ausilio di un sistema di trasporto saturabile.

Amantadina viene escreta quasi completamente nelle urine in forma immodificata (90% della dose singola), in piccole quantità nelle feci.

La disponibilità di amantadina cloridrato per la dialisi è scarsa e pari al 5% per una dialisi singola.

### Metabolismo:

Nell'uomo, amantadina non viene metabolizzata.

## 5.3. Proprietà tossicologiche

Amantadina ha effetti sull'elettrofisiologia del cuore, fra l'altro prolunga la durata dei potenziali di azione mediante l'inibizione delle correnti di potassio ripolarizzanti. Raramente, tali effetti possono produrre alcuni casi di disturbi del ritmo cardiaco (tachicardie da torsione di punta o aritmie da torsade de pointes) anche nell'uomo.

Negli studi di tossicità cronica sono stati osservati principalmente effetti di stimolazione dell'SNC. Nel cane e nella scimmia sono stati osservati casi isolati di extrasistoli, nel cane anche lievi infiltrazioni adipose nel miocardio.

In uno studio di mutagenicità con test consolidati in vitro e in vivo, amantadina non ha mostrato segni di potenziale genotossico.

Non sono disponibili studi a lungo termine sulla carcinogenicità di amantadina.

Studi di embriotossicità condotti nel ratto, nel topo e nel coniglio hanno mostrato effetti embriofetali e malformazioni a dosi elevate soltanto nel ratto. Si sono verificati con maggiore frequenza edemi, malposizioni delle zampe posteriori e anomalie scheletriche. Gli effetti sulla fertilità sono stati studiati in maniera insufficiente, vi sono segni di compromissione della fertilità nel ratto. Non sono stati effettuati studi sul periodo peri-/postnatale.

**6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

- 6.1. Eccipienti  
amido; lattosio; talco; magnesio stearato.
- 6.2. Incompatibilità farmaceutiche  
Nessuna incompatibilità accertata.
- 6.3. Periodo di validità a confezionamento integro  
5 anni.
- 6.4. Speciali precauzioni per la conservazione  
Nessuna speciale precauzione per la conservazione
- 6.5. Natura e capacità del contenitore  
Blisters di PVC/Alluminio.  
Astuccio da 20 compresse.
- 6.6. Istruzioni per l'uso  
Non pertinenti.
- 6.7. Nome e indirizzo del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio  
BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.p.A.  
50066 Reggello (Firenze) - Loc. Prulli n. 103/c
- 6.8. Tabella di appartenenza secondo il DPR 309/90  
Non pertinente.
- 6.9. Regime di dispensazione al pubblico  
-Classificazione ai fini della fornitura:  
Medicinale soggetto a prescrizione medica: in etichetta: "Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica".
- 6.10 Confezione e relativo prezzo  
Astuccio da 20 compresse

**7. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A.I.C. n. 022309013

**8. DATA DI PRIMA REGISTRAZIONE**

Luglio 1971

**RINNOVO DELLA REGISTRAZIONE**

01.06.2010

**9. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEI TESTI**

Mantadan\_RCP\_USR\_19 Maggio 2010

19 Maggio 2010