

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ

MANTADAN 100 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN PRINCIPI ATTIVI

Una compressa contiene amantadina cloridrato 100 mg.

Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato equivalente a 38 mg di lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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 torsione di punta (vedere paragrafo 4.4).

In caso di terapia in associazione con altri farmaci antiparkinsoniani, la posologia deve essere aggiustata caso per caso (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

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.

Pazienti con funzionalità renale compromessa

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:

VFG	Posologia	Intervallo fra le somministrazioni
-----	-----------	------------------------------------

(ml/min)	(amantadina cloridrato)	
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 è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- gravidanza
- 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 torsione di punta
- terapia concomitante con budipina o con altri farmaci che determinano un prolungamento di QT (vedere paragrafo 4.5).
- riduzione clinicamente rilevante 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 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Prima dell'inizio della terapia, durante il trattamento e in caso di aumento del dosaggio, il paziente deve effettuare un ECG (vedere paragrafo 4.2)

Bambini

Non sono disponibili esperienze sufficienti nei bambini.

Malattie cardiocircolatorie

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

Durante trattamento cronico con amantadina, si può verificare edema periferico potenzialmente correlato ad un'alterazione della risposta a livello dei vasi periferici. Ciò deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con scompenso cardiaco congestizio.

Squilibri elettrolitici

Nei gruppi a rischio di squilibri elettrolitici (ad 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.

Palpitazioni, vertigini o sincope

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 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

Pazienti portatori di pacemaker

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.

Neurolettici

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.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

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

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

Sindrome organica cerebrale e convulsioni cerebrali

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 paragrafi 4.2 e 4.8). Mantadan deve essere usato con cautela in pazienti affetti da stati confusionali o allucinazioni o malattie psichiatriche sottostanti. Deve essere usata cautela quando amantadina è prescritta con altri medicinali che agiscono sul sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.5).

Altre precauzioni per l'uso

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 le interazioni e gli effetti indesiderati di Mantadan (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Dal momento che amantadina ha effetti anticolinergici, non deve essere somministrata in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso non controllato.

Lattosio

Il medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

È controindicata la somministrazione concomitante di amantadina insieme ad altri farmaci che provocano notoriamente un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.3), 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 triciclici e tetraciclici (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.

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.

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.

Altri farmaci antiparkinsoniani o antidemenza:

Mantadan può essere associato ad altri farmaci antiparkinsoniani.

Non sono disponibili studi mirati sulla comparsa di interazioni in seguito alla somministrazione di Mantadan insieme ad altri farmaci antiparkinsoniani o antidemenza (ad esbromocriptina, triesifenidile ecc.).

Levodopa può essere associata a Mantadan. L'associazione con levodopa determina un potenziamento dell'effetto terapeutico di entrambi i farmaci.

Memantina può aumentare l'effetto e gli effetti collaterali di Mantadan (vedere paragrafo 4.8).

In caso di somministrazione contemporanea di amantadina con altri farmaci antiparkinsoniani, sono state osservate psicosi tossiche acute in forma di stati confusionali con allucinazioni visive che possono condurre al coma, così come a miocloni.

Per evitare effetti indesiderati (come ad es. reazioni psicotiche), può risultare necessaria una riduzione del dosaggio degli altri farmaci o dell'associazione.

Diuretici. 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.

Alcool

Mantadan riduce la tolleranza all'alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati relativi al passaggio attraverso la placenta. Vi sono esperienze insufficienti sulla somministrazione di amantadina a donne gravide. Negli studi condotti nell'animale, amantadina è risultata embriotossica e teratogena (vedere paragrafo 5.3).

Amantadina è controindicata durante la gravidanza e nelle donne che desiderano intraprendere una gravidanza.

Allattamento

Amantadina viene escreta nel latte materno. Le madri non dovrebbero assumere amantadina durante l'allattamento.

Qualora la somministrazione del medicinale durante l'allattamento sia assolutamente necessaria, il neonato dovrebbe essere tenuto sotto osservazione per i possibili effetti del medicinale: eruzioni della pelle, ritenzione urinaria (incapacità della vescica urinaria di svuotarsi completamente), vomito.

Potrebbe essere opportuna la sospensione dell'allattamento al seno.

Fertilità

Non sono stati condotti studi per valutare gli effetti sulla fertilità nell'uomo.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e usare macchinari

I pazienti devono essere avvertiti dei potenziali rischi di guidare veicoli o usare macchinari se accusano effetti indesiderati quali vertigini o visione offuscata.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono elencati gli effetti indesiderati secondo la classificazione per sistemi e organi e la relativa frequenza:

Frequenza	Dati in %
Molto comune	> 10%
Comune	>1%, <10%
Non comune	>0,1%, <1%
Raro	>0,01%, <0,1%
Molto raro	<0,01%
Non nota	La frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

Patologie del sistema ematico e linfatico

Molto raro: leucopenia, trombocitopenia

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Molto raro: anoressia

Disturbi psichiatrici

Comune: acatisia, irrequietezza, psicosi paranoica accompagnata da allucinazioni visive*

Patologie del sistema nervoso

Comune: disturbi del sonno, vertigini

Molto raro: cefalea, mioclono, neuropatia periferica, crisi epilettiche**

Patologie dell'occhio

Raro: visione offuscata

Molto raro: cecità transitoria, fotofobia

Patologie cardiache

Molto raro: aritmie cardiache, tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare, torsione di punta e prolungamenti di QT (vedere paragrafi 4.3e 4.5)

Patologie vascolari

Comune: ipotensione ortostatica

Patologie gastrointestinali

Comune: secchezza delle fauci, nausea

Molto raro: vomito, diarrea, mal di stomaco

Patologie renali e urinarie

Comune : Ritenzione urinaria (in presenza di iperplasia prostatica)

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: livido reticularis, edema periferico a carico delle gambe e delle caviglie.

* In particolare nei pazienti anziani predisposti, e in associazione ad altri farmaci antiparkinsoniani o antidemenza (p.es. levodopa, bromocriptina, memantina).

** perlopiù associate a dosi superiori a quelle raccomandate

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione al sito <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

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.

Misure terapeutiche

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 dei segni vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca, ECG, respirazione e temperatura corporea).

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 torsione di punta, p.es. squilibri elettrolitici (in particolare ipopotassiemia e ipomagnesemia) o bradicardia.

5. PROPRIETÀ 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.

Distribuzione:

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 ± 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.

Metabolismo:

Nell'uomo, amantadina non viene metabolizzata.

Eliminazione:

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 ± 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.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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 torsione di punta) 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 embrioletali 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. Elenco degli eccipienti

Amido di mais; lattosio monoidrato; talco; magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

5 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna precauzione particolare per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister di PVC/Alluminio.

Astuccio da 20 compresse.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

BOEHRINGER INGELHEIM ITALIA S.p.A.

Via Lorenzini, 8

20139 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. N° 022309013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Luglio 1971/01.06.2010

10. DATA DI REVISIONE DEI TESTI