



Mantidan®
(cloridrato de amantadina)

Bula para profissional da saúde

Comprimido

100 mg



MANTIDAN®
cloridrato de amantadina

Comprimido

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES:

MANTIDAN® 100 mg embalagens contendo 20 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

Composição:

Cada comprimido de Mantidan® 100 mg contém:

cloridrato de amantadina.....100 mg

Excipientes q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: amido, lactose, talco e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Mantidan® (cloridrato de amantadina) está indicado no tratamento do parkinsonismo e reações extrapiramidais induzidas por drogas.

Mantidan® (cloridrato de amantadina) está indicado no tratamento da Doença de Parkinson primária e no Parkinsonismo secundário devido a outros agentes externos (ex: parkinsonismo pós-encefálico e no parkinsonismo que se segue à lesão do SNC na intoxicação por monóxido de carbono). Também está indicado naqueles pacientes idosos com Doença de Parkinson associada a alterações ateroscleróticas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em um estudo duplo-cego de duração de quatro semanas que incluiu 62 (sessenta e dois) pacientes com parkinsonismo, 29 (vinte e nove) foram tratados com amantadina e 33 (trinta e três) com placebo. Um efeito estatisticamente significativo foi observado no grupo que recebeu amantadina, com benefício ótimo observado após as primeiras duas semanas de tratamento. Resposta favorável foi relatada por 79% dos pacientes que receberam amantadina, em comparação com 30% dos que receberam placebo ($p < 0,01$)¹.

Um estudo duplo-cego, placebo-controlado, cruzado e de seguimento de longo prazo avaliou a amantadina na Doença de Parkinson, em 26 (vinte e seis) pacientes. Outras medicações anti-parkinsonianas foram descontinuadas em 23 (vinte e três) dos 26 (vinte e seis) pacientes. A amantadina resultou em melhora global estatisticamente significativa de 12% em relação ao placebo. Dez pacientes continuaram o tratamento por 10 (dez) a 12 (doze) meses e uma melhora global estatisticamente significativa foi notada nesses pacientes. As melhoras no tremor e na rigidez (outros sintomas e sinais relativos ao sistema nervoso e ao osteomuscular (e os não especificados) se mantiveram relativamente estáveis ao longo do tempo²).

Metman e cols. determinaram a duração do efeito antidiscinético da amantadina na Doença de Parkinson avançada, reavaliando os sintomas motores e discinesias um ano após a finalização de um estudo de curto prazo duplo-cego, placebo-controlado e cruzado. Dezesete dos 18 (dezoito) pacientes originalmente avaliados portadores de Doença de Parkinson avançada complicada por discinesias e flutuações motoras participaram da reavaliação, sendo que 13 (treze) dos 17 (dezesete) haviam permanecido em tratamento, com amantadina, durante um ano. Dez dias antes da consulta de reavaliação, a amantadina foi substituída por cápsulas idênticas, contendo amantadina ou placebo. Os sintomas parkinsonianos e a gravidade das discinesias foram graduados enquanto os pacientes recebiam infusões intravenosas constantes de levodopa na mesma dose que haviam recebido no ano anterior. Um ano após o início da coterapia com amantadina, seu efeito antidiscinético foi similar em magnitude (redução de 56% na discinesia em comparação a uma

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

redução de 60% no ano anterior). As complicações motoras durante o tratamento regular com levodopa oral também permaneceram melhores, demonstrando que os efeitos benéficos da amantadina sobre as complicações motoras se mantêm, por pelo menos, um ano após o início do tratamento ³. Wolf e cols. demonstraram, em estudo randomizado controlado com placebo, a eficácia da amantadina na manutenção do controle de sintomas discinéticos em trinta e dois (32) pacientes que se apresentavam estáveis com uso de amantadina para o controle da discinesia induzida por levodopa durante pelo menos um ano. Neste estudo, os pacientes estáveis foram alocados aleatoriamente para continuar o tratamento com amantadina ou placebo. Foram avaliadas a intensidade e duração da discinesia. Os pacientes que descontinuaram a amantadina tiveram uma piora significativa após três semanas ($p=0,02$) enquanto os pacientes que permaneceram em uso da amantadina não apresentaram alteração estatisticamente significativa.

Snow e cols. realizaram um estudo duplo-cego, placebo-controlado e cruzado para avaliar o efeito da amantadina na discinesia induzida por levodopa, na Doença de Parkinson e encontraram uma redução de 24% no escore geral de discinesia, após administração de amantadina, em relação ao placebo ($p = 0,004$) ⁴.

Sawada e cols. avaliaram o efeito da amantadina no controle da discinesia em um estudo duplo-cego controlado com placebo em trinta e seis (36) pacientes com Doença de Parkinson e discinesia, que receberam tratamento com amantadina ou placebo em diferentes períodos do estudo, que teve delineamento cruzado (*crossover trial*), num total de sessenta e duas (62) intervenções avaliadas. Sessenta e quatro por cento (64%) dos pacientes tratados com amantadina apresentaram melhora da discinesia, em comparação com 16% dos que receberam placebo ($p=0,016$), de acordo com a avaliação pela Escala de Discinesia de Rush (RDRS).

Uma avaliação baseada em evidência das intervenções terapêuticas para Doença de Parkinson publicada no periódico Lancet considerou a amantadina como: (1) provavelmente eficaz como monoterapia na intervenção sintomática para o tratamento do parkinsonismo em pacientes com Doença de Parkinson inicial; (2) provavelmente eficaz no controle do parkinsonismo em pacientes já em tratamento com levodopa; (3) eficaz no tratamento sintomático das discinesias de pacientes tratados com levodopa ⁵.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica:

Mecanismo de ação na Doença de Parkinson: O mecanismo de ação da amantadina no tratamento da Doença de Parkinson não está completamente estabelecido. Ela é considerada o único fármaco disponível no tratamento da Doença de Parkinson que apresenta efeitos antiglutamatérgicos, graças à ação antagonista nos receptores do tipo N-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato. Dados de estudos em animais não conseguiram comprovar que a amantadina aumenta as concentrações extracelulares da dopamina pela inibição da recaptação da dopamina em nível pré-sináptico, ou por estimulação intrínseca do neurônio receptor dopaminérgico, ou ainda por aumentar a sensibilidade do receptor pós-sináptico da dopamina, porém as doses utilizadas em modelos animais geralmente são maiores do que as usadas na clínica. Evidências mais recentes sugerem que a amantadina aumenta a liberação de dopamina de maneira indireta, por meio do antagonismo dos receptores NMDA.

Um estudo utilizando doses terapêuticas (baixo μM) demonstrou que a amantadina inibe a estimulação da liberação da acetilcolina pelo receptor do ácido N-metil-D-aspartato (NMDA) em ratos. Embora a amantadina não apresente atividade anticolinérgica em cachorros na dose de 31,5 mg/kg, em doses equivalentes àsquelas usadas em seres humanos (15,8 mg/kg) ocorrem sinais clínicos sugestivos de efeitos anticolinérgicos, tais como boca seca, retenção urinária e constipação.

Estudos mais recentes relataram que a amantadina pode aumentar os receptores D2 estriatais e sugerem que esta neossíntese dos receptores D2 seja um dos mecanismos que explique a eficácia clínica do fármaco.

Farmacocinética:

Mantidan® (cloridrato de amantadina) é bem absorvido por via oral. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) são diretamente relacionadas à dose, para doses de até 200 mg/dia. Doses superiores a 200 mg/dia podem promover um aumento maior que o proporcional nas C_{max} . A amantadina é primariamente excretada na urina na forma inalterada, por filtração glomerular e secreção tubular. Oito metabólitos da amantadina podem ser identificados na urina humana. Um dos metabólitos, o composto N-acetilado, está presente na urina humana numa proporção de 5-15% da dose administrada. A acetil-amantadina plasmática correspondeu a 80% da concentração plasmática total de amantadina em cinco de 12 (doze) voluntários sadios que ingeriram 200 mg de amantadina e que foram avaliados em um estudo clínico. A acetil-amantadina não foi identificada no plasma dos outros sete voluntários. A contribuição deste metabólito para a eficácia, ou a toxicidade não é conhecida. Provavelmente existe uma relação entre a concentração plasmática da

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

amantadina e sua toxicidade. Com o aumento das concentrações, a toxicidade parece ser mais frequente; no entanto, valores absolutos nas concentrações de amantadina associadas aos eventos adversos não foram estabelecidos. A farmacocinética da amantadina foi determinada em 24 (vinte e quatro) adultos saudáveis após a administração oral de 100 mg de amantadina. A média (\pm DP) da C_{max} foi de $0,22 \pm 0,03$ µg/mL (variação de 0,18 a 0,32 µg/mL). O tempo necessário para atingir a C_{max} foi de $3,3 \pm 1,5$ horas (variação de 1,5 a 8 horas). A meia-vida observada foi de 17 ± 4 horas, ou 16 ± 6 horas segundo outro estudo realizado com 19 (dezenove) voluntários. As concentrações plasmáticas da amantadina podem estar aumentadas em indivíduos idosos (acima de 60 (sessenta) anos) e em portadores de insuficiência renal. A meia-vida de eliminação aumenta duas a três vezes quando o *clearance* de creatinina é menor que 40 mL/min/1,73 m² e chega a oito dias em pacientes fazendo hemodiálise, pois este procedimento praticamente não remove a amantadina. O pH urinário influencia a taxa de excreção da amantadina e a administração de fármacos que acidificam a urina pode aumentar a eliminação deste fármaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Mantidan® (cloridrato de amantadina) está contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida à amantadina, história de epilepsia, úlcera gástrica e úlcera duodenal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Efeitos sobre o SNC: pacientes com história de epilepsia devem ser monitorados cuidadosamente pelo risco do agravamento do quadro. Pacientes que apresentam efeitos sobre o SNC e embaçamento visual (visão subnormal de ambos olhos) devem ser orientados a ter cuidado no desempenho de atividades nas quais a atenção e o alerta são indispensáveis (motoristas e operadores de máquinas).

Tentativas de suicídio: Tentativas de suicídio e ideação suicida já foram relatadas em pacientes tratados com amantadina, com e sem história prévia de transtornos mentais e comportamentais. A amantadina pode exacerbar transtornos mentais em pacientes, com antecedentes desses e de transtornos mentais e comportamentais, devidos ao uso de substância psicoativas.

Mortes: A ingestão de altas doses de amantadina, intencional ou não, pode levar à morte. A menor dose letal registrada foi de 1 g ingerida agudamente. A toxicidade aguda pode ser atribuída aos efeitos anticolinérgicos da amantadina. Outros: a amantadina não deve ser utilizada por portadores de glaucoma primário de ângulo fechado que não estejam recebendo tratamento.

O uso do Mantidan® (cloridrato de amantadina) não deve ser interrompido abruptamente, pois os pacientes podem apresentar deterioração clínica. As doses da amantadina, ou dos fármacos anticolinérgicos devem ser reduzidas caso apareçam efeitos atropínicos, com o uso concomitante dessas medicações. Interrupções agudas do tratamento também podem precipitar agitação e inquietação, transtorno delirantes, alucinações, reações paranoides, estupor, ansiedade generalizada e episódios depressivos.

Síndrome maligna dos neurolépticos (SMN): são relatados casos esporádicos de possível SMN após diminuição, ou interrupção do uso de amantadina. Portanto, os pacientes devem ser observados cuidadosamente, quando a dose da amantadina for reduzida, ou interrompida abruptamente, especialmente em pacientes, em uso de neurolépticos. A SMN é uma condição grave caracterizada por hiperpirexia, achados neurológicos (contratura de músculo, movimentos involuntários anormais, sonolência, estupor, transtornos do sistema nervoso autônomo, taquicardia, respiração ofegante, valor elevado da pressão arterial sem o diagnóstico de hipertensão, ou hipotensão) e laboratoriais (anormalidades dos níveis de enzimas musculares séricas [elevações na CPK], leucocitose e mioglobulinúria).

Insuficiência renal: O Mantidan® (cloridrato de amantadina) é excretado pela urina e, portanto, seus níveis plasmáticos aumentam quando há declínio da função renal. Recomenda-se o ajuste de dose de acordo com o *clearance* de creatinina (vide Posologia)

Doenças do fígado: Em pacientes com doenças do fígado, a amantadina deve ser administrada com cuidado, pois raramente pode haver anormalidades dos níveis de enzimas séricas, embora uma relação específica entre a amantadina e essas alterações não esteja bem estabelecida.

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

Cardiopatias: É necessário o ajuste de doses quando a amantadina é administrada a pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, edema (periférico), ou hipotensão ortostática. Esses pacientes devem ser cuidadosamente observados, assim como os pacientes que desenvolveram insuficiência cardíaca congestiva durante o tratamento com amantadina.

Melanoma maligno da pele: Estudos epidemiológicos demonstraram que pacientes com Doença de Parkinson apresentam um maior risco para desenvolvimento de melanoma maligno da pele que a população geral. Ainda não se sabe se este aumento do risco é devido à doença de base, ou aos fármacos utilizados para seu tratamento. Por essa razão, recomenda-se que os pacientes, utilizando amantadina, sejam submetidos a exames de pele periódicos.

Outras advertências e precauções: Pacientes com eritema e outras erupções cutâneas não especificadas e transtornos mentais e comportamentais descompensadas também devem ser monitorados.

Uso durante a gravidez e lactação:

Categoria de risco C. Os efeitos da amantadina sobre o desenvolvimento fetal e perinatal não foram adequadamente testados. Em um estudo realizado em ratos nos quais as fêmeas foram expostas à amantadina entre o 7º e o 14º dias da gestação, houve um aumento na frequência de malformações viscerais e esqueléticas, nas doses de 50 e 100 mg/kg. A dose de 37 mg/kg (equivalente à dose máxima recomendada em seres humanos em mg/kg) não produziu teratogenicidade em ratos. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas e dados referentes à teratogenicidade, após uso materno em seres humanos são escassos. Malformações congênitas do aparelho circulatório foram associadas à exposição materna à amantadina (100 mg/dia) durante as duas primeiras semanas de gravidez. Tetralogia de Fallot e hemimelia tibial foram descritas em uma criança exposta à amantadina durante o primeiro trimestre da gravidez.

Mantidan® (cloridrato de amantadina) somente deve ser utilizado durante a gravidez se os potenciais benefícios excederem os potenciais riscos para o feto. A amantadina é excretada no leite materno e seu uso durante a amamentação não é recomendado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Carcinogênese e mutagênese:

Não foram realizados estudos de longo prazo delineados para avaliar o potencial carcinogênico da amantadina em animais. Em vários ensaios *in vitro*, para a avaliação do potencial mutagênico, a amantadina não aumentou o número de mutações em quatro cepas de *Salmonella typhimurium* (Teste de Ames), ou em linhagem de célula de mamífero (células CHO). Também não houve evidências de danos cromossômiais observados em um teste *in vitro*, usando linfócitos de sangue periférico humano fresco, ou estimulados e em um teste de micronúcleo de medula óssea de camundongo (*in vivo*), utilizando 140-550 mg/kg (dose equivalente humana estimada de 11,7-45,8 mg/kg com base na conversão para área de superfície corpórea).

Redução da fertilidade:

O efeito da amantadina sobre a fertilidade não foi adequadamente avaliado em estudos conduzidos de acordo com as Boas Práticas Laboratoriais e de acordo com as metodologias atualmente recomendadas. Em um estudo de reprodução em ratos, a amantadina, na dose de 32 mg/kg/dia (equivalente à dose máxima recomendada em seres humanos, com base na área de superfície corpórea) administrada a machos e fêmeas determinou uma discreta redução da fertilidade. Não foram observados efeitos sobre a fertilidade na dose de 10 mg/kg/dia (correspondente a 0,3 vezes a dose máxima recomendada em seres humanos, com base na área de superfície corpórea). Doses intermediárias não foram testadas. Reduções na fertilidade foram relatadas durante procedimentos de fertilização *in vitro* (FIV), quando o doador de esperma fez uso de amantadina duas semanas antes e durante o ciclo de FIV.

Uso em pacientes pediátricos:

A segurança e a eficácia da amantadina em crianças menores de um ano não estão estabelecidas.

Uso em idosos:

A dose do Mantidan® (cloridrato de amantadina) deve ser reduzida em pacientes acima de 65 (sessenta) anos, devido à diminuição no ritmo de filtração glomerular observada nestes indivíduos.

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

Este medicamento contém LACTOSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devem-se observar os pacientes que recebem amantadina concomitantemente a medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central (SNC). Fármacos anticolinérgicos, ou outras medicações com atividade anticolinérgicas, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, fenotiazinas, quinidina, quinina, trimetoprima e sulfametoxazol podem potencializar efeitos colaterais anticolinérgicos da amantadina.

A coadministração de amantadina com tioridazina pode agravar tremores em pacientes idosos, com Doença de Parkinson, mas não se sabe se outras fenotiazinas produzem efeito semelhante. A associação com clotrimoxazol e com quinidina pode prejudicar o *clearance* renal da amantadina, resultando em aumento de suas concentrações plasmáticas. A amantadina reduz a tolerância ao álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 (vinte e quatro) meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Mantidan (cloridrato de amantadina) apresenta-se como um comprimido branco, circular, biconvexo, com vinco em um dos lados e liso do outro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Parkinsonismo: A dose usual é de 100 mg, de 12 (doze) em 12 (doze) horas, quando usado isoladamente. O seu início de ação ocorre em aproximadamente 48 (quarenta) horas.

Em indivíduos portadores de outras doenças sérias associadas, ou em pacientes que estejam recebendo outros medicamentos anti-parkinsonianos, a dose inicial deve ser de 100 mg/dia e pode ser aumentada para 200 mg/dia (100 mg de 12 (doze) em 12 (doze) horas), se necessário, após observação do quadro.

Ocasionalmente, alguns pacientes que não respondem à dose de 200 mg/dia podem se beneficiar de um aumento até 400 mg/dia em doses divididas (200 mg de 12 (doze) em 12 (doze) horas). Esses pacientes devem ser cuidadosamente observados por seus médicos.

Pacientes que inicialmente se beneficiam da amantadina podem experimentar uma queda da efetividade da medicação após alguns meses. Quando isso acontece, pode haver benefícios no aumento da dose até 300 mg/dia ou, como alternativa, pode-se optar pela descontinuação temporária da amantadina por algumas semanas, seguida pela reintrodução deste fármaco.

Quando a amantadina é introduzida concomitantemente à levodopa, o paciente exibe efeitos terapêuticos rapidamente. A amantadina deve ser mantida em doses constantes de 100 ou 200 mg/dia, enquanto a dose de levodopa vai sendo gradativamente aumentada.

O uso concomitante de medicações anti-parkinsonianas anticolinérgicas e de levodopa com amantadina pode proporcionar benefício adicional, incluindo redução nas flutuações motoras que ocorrem no tratamento com levodopa. Pacientes que necessitam de uma redução na dose habitual de levodopa, devido ao aparecimento de eventos adversos podem compensar a perda do benefício com a adição da amantadina.

Se a combinação carbidopa e levodopa ou levodopa estiverem sendo administradas inicialmente, simultaneamente com a amantadina, a dose de amantadina deve ser mantida em 100 mg 1(uma) ou 2 (duas) vezes ao dia (de 12 (doze) em 12

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

(doze) horas), enquanto que as doses da combinação carbidopa e levodopa, ou a dose da levodopa devem ser gradualmente aumentadas para proporcionar um benefício ótimo.

Quando o uso da amantadina for interrompido, a dosagem deve ser reduzida gradualmente a fim de impedir um aumento repentino nos sintomas da Doença de Parkinson.

As doses da amantadina devem ser reduzidas em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, edema (periférico) e hipotensão ortostática.

Insuficiência renal:

Recomenda-se o ajuste da dose de amantadina de acordo com o *clearance* de creatinina, conforme tabela abaixo: .

<u>Clearance de Creatinina</u> <u>(mL/min/1,73 m²)</u>	<u>Dose de Mantidan[®]</u>
30-50	200 mg no 1º dia e, a seguir, 100 mg/dia
15-29	200 mg no 1º dia e a seguir, 100 mg em dias alternados
<15	200 mg a cada 7 dias

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os eventos adversos da amantadina são apresentados em ordem de frequência decrescente a seguir:

Reação comum, > 1/100 e < 1/10 (> 1% e < 10%): náuseas, tontura e instabilidade, distúrbios do início e da manutenção do sono (insônias), episódios depressivos, irritabilidade e mau humor, alucinações, confusão, anorexia, boca seca, constipação, ataxia não especificada, edema (de membros inferiores), *livedo reticularis* (afecções da pele e do tecido celular subcutâneo, não especificado), hipotensão ortostática, cefaleia, sonolência, nervosismo, pesadelos, agitação e inquietação, diarreia (alteração do hábito intestinal) e fadiga.

Reação incomum, > 1/1.000 e < 1/100 (> 0,1% e < 1%): insuficiência cardíaca congestiva, transtornos mentais e comportamentais, retenção urinária, dispneia, eritema e erupções cutâneas não especificadas, vômitos, astenia, transtornos do humor, amnésia, transtornos hipercinéticos, valor elevado da pressão arterial sem o diagnóstico de hipertensão, diminuição da libido e alterações visuais, incluindo opacidade da córnea, edema de córnea, visão subnormal de ambos os olhos e neurite óptica.

Reação rara, > 1/10.000 e < 1.000 (> 0,01% e < 0,1%): convulsões, leucopenia (transtornos não especificados dos glóbulos brancos), neutropenia, eczema e ideação suicida.

Outras reações adversas já relatadas incluem:

Sistema Nervoso Central: coma, estupor, transtorno delirante, hipocinesia, contratura de músculo, distúrbio agressivo, reações paranoides e transtornos de humor, movimentos involuntários anormais, anormalidades da marcha e da mobilidade, parestesias cutâneas, tremores e eletroencefalograma anormal. A interrupção abrupta do tratamento pode desencadear alguns desses sintomas.

Cardiovascular e respiratório: insuficiência respiratória aguda, edema agudo de pulmão, respiração ofegante, parada cardíaca, anormalidades do batimento cardíaco, hipotensão, taquicardia.

Outras: disfagia, leucocitose, agranulocitose, ceratite, midríase (anomalias da função pupilar), prurido, síndrome maligna neuroléptica, reações alérgicas, incluindo reações anafiláticas, edema e febre.

Alterações laboratoriais: anormalidades dos níveis de enzimas séricas (CPK, fosfatase alcalina, DHL, gama glutamil transferase, ALT, AST) e achado anormal de exame químico do sangue, não especificado (elevações nas concentrações de bilirrubinas e creatinina séricas).

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Mortes já foram relatadas por superdosagem de amantadina (≥ 1 g). Devido ao fato de ter havido alguns casos de tentativa de suicídio com a amantadina, as prescrições devem conter a menor quantidade necessária para o tratamento. A toxicidade aguda pode ser atribuída aos efeitos anticolinérgicos da amantadina. Superdosagem pode resultar em toxicidade cardíaca, respiratória, renal e no SNC. As alterações cardíacas incluem anormalidades do batimento cardíaco, taquicardia e valor elevado da pressão arterial sem o diagnóstico de hipertensão. Edema agudo de pulmão e insuficiência respiratória aguda já foram relatados, assim como insuficiência renal. Efeitos no SNC incluem insônia, ansiedade generalizada, agitação e inquietação, distúrbio agressivo, contratura de músculo, transtornos hipercinéticos, anormalidades da marcha, tremores, confusão, transtornos mistos da conduta e das emoções, transtornos delirantes, alucinações, transtornos mentais e comportamentais, letargia, sonolência e coma.

Pode haver exacerbações de crises convulsivas em pacientes epiléticos. Hiperpirexia também já foi observada em casos de superdosagem.

Não existe antídoto específico contra a amantadina; no entanto, a administração endovenosa lenta de fisostigmina nas doses de 1 e 2 mg a intervalos de 1 (uma) a 2 (duas) horas em adultos e na dose de 0,5 mg a intervalos de 5 (cinco) a 10 (dez) minutos, até um máximo de 2 mg/hora em crianças têm sido consideradas efetivas no tratamento da toxicidade causada pela amantadina ao SNC. Em casos agudos de superdosagem, medidas gerais de suporte, incluindo lavagem gástrica, devem ser empregadas. Deve-se forçar a ingestão de fluídos e, se necessário, deve-se fazer a reposição de fluidos endovenosa. O pH urinário influencia a taxa de excreção da amantadina e a administração de fármacos que acidificam a urina pode aumentar a eliminação da amantadina. A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser monitoradas, pois há risco de anormalidades do batimento cardíaco e hipotensão. Também se deve monitorar alterações eletrocardiográficas, a frequência respiratória, a temperatura, os eletrólitos sanguíneos, o débito urinário e o pH urinário. Há risco de convulsões, assim, sedação e terapia anticonvulsivante podem ser necessárias, bem como terapia antiarrítmica e pressórica.

Sugestão de conduta:

- **Para reduzir a absorção** - descontaminação gástrica com carvão ativado; após ingestão oral recente, efetuar lavagem gástrica. O vômito não deve ser induzido devido ao risco de crises convulsivas.
- **Para aumentar a eliminação** - acidificantes urinários devem ser usados para aumentar a eliminação da amantadina, já que a taxa de excreção da amantadina aumenta rapidamente quando a urina está ácida.
- **Tratamento específico** – a administração intravenosa de fisostigmina pode ser usada para tratar a toxicidade sobre o SNC. Quando necessários antiarrítmicos apropriados, anticonvulsivantes e terapia pressórica devem ser administrados; no entanto, deve-se ter cuidado na administração de agentes adrenérgicos, tais como o isoproterenol, pois a atividade dopaminérgica da amantadina pode induzir arritmias malignas. Um sedativo pode ser administrado se for observada hiperatividade.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

M.S.: 1.0043.0519

Farm. Resp.: Dra. Sônia Albano Badaró – CRF-SP 19.258

Comercializado por:

MOMENTA FARMACEUTICA LTDA.

Rua Enéas Luis Carlos Barbanti, 216 - São Paulo/SP

CNPJ 14.806.008/0001-54

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Rod. Pres. Castelo Branco, km 35,6

Itapevi - SP

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01



Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 - São Paulo - SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

LOGO CENTRAL DE ATENDIMENTO MOMENTA COM TEL 0800-703-1550.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 14/05/2015.



Referências bibliográficas

¹ Dallos V, Heathfield K, Stone P, Allen FAD, Use of amantadine in Parkinson's disease. Results of a double-blind trial. British Medical Journal 1970; 4: 24-26.

² Butzer JF, Silver DE, Sans AL. Amantadine in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled, crossover study with long-term follow-up. Neurology 1975; 25: 603-6.

³ Verhagen-Metman L, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias: a 1-year follow-up study. Arch Neurol 1999; 56: 1383-6.

⁴ Snow BJ, MacDonald L, Mcauley D, Wallis W. The effect of amantadine on levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: a double-blind, placebo-controlled study. Clin Neuropharmacol 2000; 23: 82-5.

⁵ Rascol O, Goetz C, Koller W, Poewe W, Sampaio C. Treatment interventions for Parkinson's disease: an evidence based assessment. Lancet 2002; 359: 1589-98.

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/06/2014	0493739142	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VPS	Comprimido 100mg
14/05/2015	Não aplicável	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	DIZERES LEGAIS	VPS	Comprimido 100mg

VERSÃO 02 DA RDC 47 - Esta versão altera a VERSÃO 01