



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº

8 2 7 1

BUENOS AIRES, 07 DIC 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013495-11-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto VIROSOL / AMANTADINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100 mg, autorizado por el Certificado Nº 33.100.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 94 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **8 2 7 1**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 8 a 19, 20 a 31 y 32 a 43, desglosando de fojas 8 a 19, para la Especialidad Medicinal denominada VIROSOL / AMANTADINA CLORHIDRATO, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 33.100, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

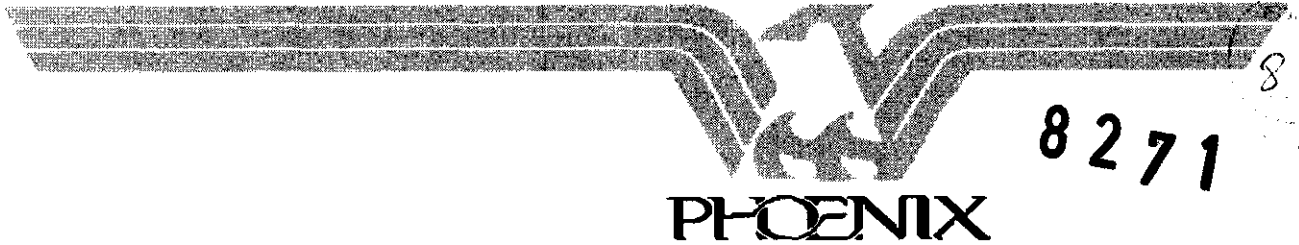
Expediente Nº 1-0047-0000-013495-11-6

DISPOSICIÓN Nº

8 2 7 1

js

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

VIROSOL
AMANTADINA CLORHIDRATO
Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido contiene:

Amantadina clorhidrato 100 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 83,10 mg, croscarmelosa sódica 7,50 mg, povidona K-30 18,00 mg, celulosa microcristalina 101 24,00 mg, talco 5,00 mg, estearato de magnesio 2,40 mg.

Acción terapéutica

Antivirósico. Antiparkinsoniano.

Código ATC: N04BB01.

Indicaciones

VIROSOL está indicado para la profilaxis y el tratamiento de los signos y síntomas de la infección causada por diversas cepas de virus de la gripe tipo A. VIROSOL está indicado también para el tratamiento del parkinsonismo y para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos.

Profilaxis de la gripe tipo A

VIROSOL está indicado para la quimioprofilaxis contra los signos y síntomas de la infección por el virus de la gripe tipo A. Debido a que VIROSOL no impide totalmente la respuesta inmunitaria del huésped a la infección de la influenza A, los individuos a quienes se les administre esta droga podrán incluso desarrollar respuestas inmunitarias a la enfermedad natural o a la vacunación y podrán ser protegidos en caso de que se expongan más tarde a virus relacionados antigénicamente. Luego de la vacunación durante un brote de influenza A, se deberá considerar la profilaxis con VIROSOL de 2 a 4 semanas, que es el período requerido para desarrollar una respuesta de los anticuerpos.

Tratamiento de la gripe tipo A

VIROSOL está indicado también para el tratamiento de enfermedades en las vías respiratorias no complicadas causadas por las cepas del virus de la influenza A cuando se lo administre al inicio de la enfermedad. No existen estudios clínicos bien controlados que demuestren que el tratamiento con VIROSOL evitará el desarrollo de la neumonitis causada por el virus de la influenza A u otras complicaciones en pacientes de alto riesgo.

No existe evidencia clínica que indique que VIROSOL es efectivo en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades virales en las vías respiratorias que no sean las causadas por las cepas del virus de la influenza A.

Antes de iniciar el tratamiento o la profilaxis con VIROSOL, deberán considerarse los siguientes puntos:

- VIROSOL no es un sustituto de la vacunación temprana anual.

Dr. OMAR YLLANUEVA
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA N° 8026
APODERADO



- Los virus de la influenza cambian con el tiempo. La aparición de mutaciones resistentes podría disminuir la eficacia del medicamento. Otros factores (por ejemplo, cambios en la virulencia del virus) podrían también disminuir el beneficio clínico de los medicamentos antivirales. Los médicos deberán considerar la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad de la droga para la influenza y los efectos del tratamiento al momento de decidir el uso de VIROSOL.

Enfermedad/Síndrome de Parkinson

VIROSOL está indicado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática (parálisis agitante), parkinsonismo postencefálico, y parkinsonismo sintomático que podría resultar de una lesión en el sistema nervioso debido a una intoxicación con monóxido de carbono. Está indicado en aquellos pacientes ancianos en lo que se cree que pueden desarrollar parkinsonismo asociado con arteriosclerosis cerebral. En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, VIROSOL es menos efectivo que la levodopa, (-)-3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina, y no se ha establecido aún su eficacia en comparación con los antiparkinsonianos anticolinérgicos.

Reacciones extrapiramidales inducidas por drogas

VIROSOL está indicado en el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por drogas. A pesar de que se han manifestado efectos colaterales del tipo anticolinérgicos al utilizarse VIROSOL en pacientes con reacciones extrapiramidales inducidas por drogas, existe una incidencia menor de estos efectos colaterales que la observada con antiparkinsonianos anticolinérgicos.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Mecanismo de acción: Antiviral

Se desconoce claramente el mecanismo por el cual la amantadina ejerce su actividad antiviral. Parece prevenir principalmente la liberación del ácido nucleico viral infeccioso en la célula huésped dificultando la función del dominio transmembrana de la proteína viral M2. En ciertos casos, la amantadina también previene el ensamblaje viral durante la replicación del virus. No parece interferir con la inmunogenicidad de la vacuna inactivada del virus de la influenza A.

Actividad antiviral

La amantadina inhibe la replicación de los virus aislados de la influenza A de cada uno de los subtipos, es decir H1N1, H2N2 y H3N2. Tiene muy poca o ninguna actividad contra los virus aislados de la influenza B. No se ha establecido una relación cuantitativa entre la susceptibilidad *in vitro* del virus de la influenza A a la amantadina y la respuesta clínica al tratamiento en el hombre. Los resultados de la prueba de sensibilidad expresados como la concentración de amantadina requerida para inhibir en un 50% el crecimiento del virus [DE₅₀ (dosis efectiva)] en el cultivo de tejidos varía muchísimo (de 0,1 µg/ml a 25,0 µg/ml) dependiendo del protocolo de pruebas utilizado, tamaño del inóculo del virus, cepas aisladas del virus de la influenza A probadas, y el tipo de célula utilizado. Las células huéspedes en el cultivo de tejidos toleraron fácilmente la amantadina hasta una concentración de 100 µg/ml.

Resistencia a la droga

Las variantes de la influenza A con sensibilidad *in vitro* reducida a la amantadina han sido aisladas de las cepas epidémicas en áreas donde se utilizan los derivados del adamantano. Los virus de la influenza con sensibilidad *in vitro* reducida han demostrado ser transmisibles y causar la enfermedad típica de la influenza. No se ha establecido la relación cuantitativa entre la sensibilidad *in vitro* de las variantes de la influenza A a la amantadina y la respuesta clínica al tratamiento.

DR. OMAR VILLANUEVA
DIRECTOR MÉDICO
MATRÍCULA N° 2035
APODERADO

Mecanismo de acción: Enfermedad de Parkinson

Se desconoce el mecanismo de acción de la amantadina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y las reacciones extrapiramidales inducidas por la droga. Los datos obtenidos de estudios tempranos realizados en animales sugieren que VIROSOL puede tener efectos directos e indirectos en las neuronas dopaminérgicas. Estudios más recientes han demostrado que la amantadina es un antagonista débil del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) no competitivo, ($K_i = 10 \mu\text{M}$). Aunque la amantadina no ha demostrado tener una actividad anticolinérgica directa en estudios en animales, clínicamente, ha demostrado efectos colaterales del tipo anticolinérgicos tales como boca seca, retención urinaria, y constipación.

Farmacocinética**Absorción**

Amantadina es bien absorbido por vía oral. Las concentraciones plasmáticas máximas están directamente relacionadas con la dosis para dosis de hasta 200 mg/día. Las dosis por encima de los 200 mg/día pueden producir un aumento mayor al proporcional en concentraciones plasmáticas máximas.

Distribución

El volumen de distribución determinado después de la administración intravenosa de amantadina a 15 sujetos sanos fue de 3 a 8 l/kg, sugiriendo unión a los tejidos.

La amantadina se une aproximadamente en un 67% a las proteínas plasmáticas por encima de un rango de concentración de 0,1 a 2,0 $\mu\text{g/ml}$. Después de la administración de una dosis única de 100 mg de amantadina, la proporción promedio \pm DE (desvío estándar) de glóbulos rojos a plasma osciló desde $2,7 \pm 0,5$ en 6 sujetos sanos a $1,4 \pm 0,2$ en 8 pacientes con insuficiencia renal.

Metabolismo

Se han identificado ocho metabolitos de amantadina en la orina humana. Se cuantificó un metabolito, un compuesto N-acetilado, en la orina humana y representó 5-15% de la dosis administrada. La acetilamantadina plasmática representó hasta el 80% de la concentración plasmática concomitante de la amantadina en 5 de 12 voluntarios sanos luego de la administración de una dosis de 200 mg de amantadina. La acetilamantadina no se ha detectado en el plasma de los siete voluntarios restantes. Se desconoce la contribución de este metabolito a la efectividad o toxicidad.

Eliminación

Es principalmente excretado sin modificaciones en la orina por filtración glomerular y secreción tubular.

Se ha observado que el pH de la orina influye sobre la tasa de eliminación de amantadina. Debido a que la tasa de eliminación de amantadina aumenta de manera rápida cuando la orina es ácida, la administración de medicamentos acidificantes de la orina puede aumentar la eliminación de la droga del cuerpo.

La depuración plasmática de amantadina osciló entre 0,2 y 0,3 l/h/kg después de la administración de dosis intravenosas de amantadina de 5 mg a 25 mg a 15 voluntarios sanos.

Dr. OMAR CULLANITA
DIRECTOR GENERAL
MATERIA DE
APROBACIÓN

Características en grupos especiales de pacientes

El clearance plasmático aparente de amantadina luego de la administración oral disminuye y la vida media plasmática y las concentraciones plasmáticas aumentan en individuos ancianos sanos de 60 años y mayores. Después de la administración de una dosis única de 25 a 75 mg a 7 voluntarios sanos varones ancianos, el clearance plasmático aparente de amantadina fue de $0,10 \pm 0,04$ l/h/kg (rango de 0,06 a 0,17 l/h/kg) y la vida media fue de 29 ± 7 horas (de 20 a 41 horas). Se desconoce si estos cambios se deben a una disminución en la función renal u otros factores relacionados con la edad.

En un estudio de sujetos sanos jóvenes ($n = 20$), el clearance renal medio de amantadina, normalizado por índice de masa corporal, fue de 1,5 veces superior en varones que en mujeres ($p < 0,032$).

En comparación con otros individuos adultos sanos, el clearance de amantadina disminuye significativamente en pacientes adultos con insuficiencia renal. La vida media de eliminación aumenta dos o tres veces o más cuando el clearance de creatinina es menor a $40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y alcanza los ocho días en pacientes que reciben hemodiálisis crónicamente. Amantadina desaparece en cantidades insignificantes con la hemodiálisis.

Posología y modo de administración

Se puede requerir una disminución de la dosis de VIROSOL en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edema periférico, hipotensión ortostática, o deterioro de la función renal (*ver Posología para pacientes con insuficiencia renal*).

Posología para la profilaxis y tratamiento de la Influenza A no complicada**Adultos**

La dosis diaria de amantadina en adultos es de 200 mg administrada en dos comprimidos de 100 mg como dosis diaria única o dividida en un comprimido de 100 mg dos veces al día. Si se manifiestan efectos del sistema nervioso central en una dosis diaria única, un esquema de división de dosis podrá disminuir dicha situación. En personas de 65 años de edad o mayores, la dosis diaria de amantadina es de 100 mg. En estudios experimentales, una dosis diaria de 100 mg también ha demostrado ser efectiva como profilaxis en adultos sanos que no presentan alto riesgo de complicaciones relacionadas con la influenza. Sin embargo, no se ha demostrado que una dosis diaria de 100 mg sea tan efectiva como una dosis diaria de 200 mg para la profilaxis, ni se ha estudiado la dosis diaria de 100 mg en el tratamiento de influenza aguda. En estudios clínicos recientes, la incidencia de efectos adversos en el sistema nervioso central (SNC) asociadas con la dosis diaria de 100 mg fue la misma o casi la misma que con el placebo. La dosis de 100 mg se recomienda en personas que hayan demostrado intolerancia a 200 mg de amantadina diarios debido a toxicidades en el SNC u otras intoxicaciones.

Pacientes pediátricos:

- 1 año a 9 años de edad

La dosis diaria total debe calcularse sobre una base de 4,4 a 8,8 mg/kg/día, pero no debe superar los 150 mg por día.

- 9 años a 12 años de edad

La dosis total diaria es de 200 mg, en un comprimido de 100 mg dos veces al día. La dosis diaria de 100 mg no se ha estudiado en esta población pediátrica. Por lo tanto, no hay información que demuestre que esta dosis sea tan efectiva o más segura que la dosis diaria de 200 mg en esta población de pacientes.

Dr. OMAR MANUELA
DIRECTOR GENERAL
MATERIA FARMACIA
APODERADO

PHOENIX

La dosis profiláctica debe iniciarse con anticipación al brote de la influenza A y antes o después del contacto con individuos que padezcan la enfermedad de vías respiratorias causada por el virus de la influenza A.

Amantadina deberá continuarse diariamente durante al menos 10 días luego de conocida la exposición. Si amantadina se utiliza quimioprolácticamente en conjunto con la vacuna inactivada del virus de la influenza A hasta que desarrollen respuestas de anticuerpos protectores, entonces deberá administrarse de 2 a 4 semanas luego de la aplicación de la vacuna. Cuando la vacuna inactivada del virus de la influenza A no está disponible o está contraindicada, deberá administrarse amantadina durante el tiempo en que la influenza A permanezca en la comunidad debido a la exposición repetida y desconocida.

El tratamiento de la enfermedad del virus de la influenza A debe comenzarse lo antes posible, preferentemente dentro de las 24/48 horas de manifestados los signos y síntomas, y debe continuarse por 24/48 horas luego de la desaparición de los signos y síntomas.

Posología para parkinsonismo

Adultos

La dosis usual de amantadina es de 100 mg dos veces al día cuando se lo administra solo. Amantadina actúa generalmente dentro de las 48 horas.

La dosis inicial de amantadina es de 100 mg diarios para pacientes con enfermedades médicas graves relacionadas o que reciben altas dosis de otros medicamentos antiparkinsonianos. Después de una a varias semanas de 100 mg una vez al día, la dosis puede incrementarse a 100 mg dos veces al día, si es necesario.

Ocasionalmente, pacientes cuyas respuestas no son óptimas con dosis de amantadina de 200 mg diarios pueden aumentarla a 400 mg diarios en dosis divididas. Sin embargo, dichos pacientes deben ser supervisados por sus médicos.

Los pacientes que inicialmente obtuvieron beneficio de amantadina con frecuencia experimentan una caída de la efectividad después de unos meses. El beneficio se puede readquirir aumentando la dosis a 300 mg diarios. Alternativamente, la suspensión temporaria de amantadina por algunas semanas, seguida de una reiniciación del medicamento, puede generar que se readquiera el beneficio en algunos pacientes. Se necesitará decidir tomar otro medicamento antiparkinsoniano.

Posología para tratamiento concomitante

Algunos pacientes que no responden a antiparkinsonianos anticolinérgicos pueden responder a amantadina. Cuando amantadina o anticolinérgicos antiparkinsonianos son utilizados cada uno con beneficio marginal, el uso concomitante puede producir un beneficio adicional.

Cuando la administración de amantadina y levodopa se inicia de manera concomitante, el paciente puede mostrar rápidos beneficios terapéuticos. Amantadina debe mantenerse constante en dosis de 100 mg diarios o dos veces al día mientras que la dosis diaria de levodopa es aumentada gradualmente para un beneficio óptimo.

Cuando se agrega amantadina a dosis óptimas bien toleradas de levodopa, pueden obtenerse beneficios adicionales, inclusive la atenuación de las fluctuaciones de pico de dosis que a veces ocurre en pacientes a quienes solo se les administra levodopa. Pacientes que requieren una reducción en su dosis usual de levodopa debido al desarrollo de reacciones adversas pueden posiblemente readquirir el beneficio perdido con el agregado de amantadina.

DEPTO. DE PLANIFICACIÓN
DIR. GENERAL DE INVESTIGACIONES
NACIONALES DE FARMACIA
AFIDELADO



8271¹³

Posología para reacciones extrapiramidales inducidas por droga

Adultos

La dosis usual de amantadina es de 100 mg dos veces al día. Ocasionalmente, pacientes que no muestran una respuesta óptima con amantadina con 200 mg diarios pueden beneficiarse con un aumento de hasta 300 mg diarios en dosis divididas.

Posología para pacientes con insuficiencia renal

Dependiendo del clearance de creatinina, se recomiendan los siguientes ajustes de dosis:

| Clearance de (ml/min/1,73 m ²) | Dosis de amantadina |
|--|--|
| 30 - 50 | 200 mg el 1er. día y 100 mg durante los días subsiguientes |
| 15 - 29 | 200 mg el 1er. día seguido de 100 mg cada dos días |
| < 15 | 200 mg cada 7 días |

La posología recomendada para pacientes sometidos a hemodiálisis es de 200 mg cada 7 días.

Contraindicaciones

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a amantadina o cualquiera de los excipientes.

Advertencias

Muertes

Se han observado casos de muerte por sobredosis de amantadina. La dosis letal aguda más baja informada fue de 1 gramo. La toxicidad aguda podrá ser atribuida a los efectos anticolinérgicos de la amantadina. La sobredosis generó toxicidad renal, respiratoria, cardíaca y en el sistema nervioso central. La insuficiencia cardíaca incluyendo arritmia, taquicardia e hipertensión (ver *Sobredosificación*).

Intentos de suicidio

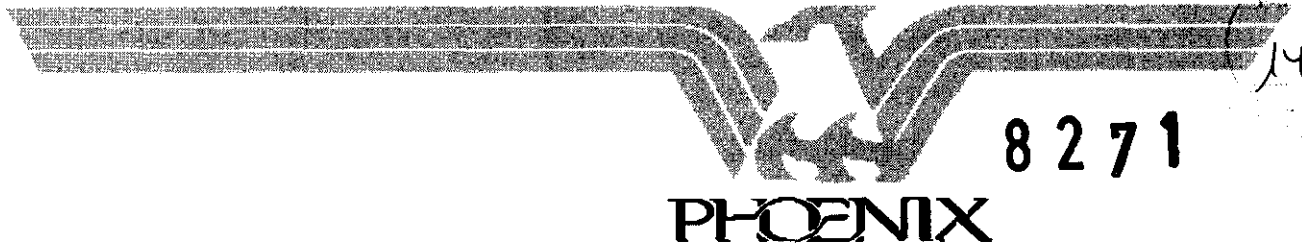
Se han informado intentos de suicidio, algunos de los cuales han sido fatales, en pacientes tratados con amantadina, muchos de los cuales recibieron ciclos de corta duración como tratamiento o profilaxis de la influenza. Se desconoce la incidencia de intentos de suicidio y no se comprende el mecanismo fisiopatológico. Se han informado intentos de suicidio e ideas suicidas en pacientes con o sin antecedentes de enfermedades psiquiátricas. Amantadina puede exacerbar problemas mentales en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos o abuso de sustancias. Los pacientes que intentan suicidarse pueden exhibir estados mentales anormales, tales como desorientación, confusión, depresión, cambios de personalidad, agitación, comportamiento agresivo, alucinaciones, paranoia, otras reacciones psicóticas, y somnolencia o insomnio. Debido a la posibilidad de efectos adversos graves, deben tomarse precauciones al prescribir amantadina a pacientes tratados con medicamentos que tengan efectos en el SNC, o para quienes los posibles riesgos superen el beneficio del tratamiento.

Efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC)

Pacientes con antecedentes de epilepsia u otro tipo de "convulsiones" deben observarse cuidadosamente debido al posible incremento de la actividad convulsiva.

Pacientes tratados con amantadina que presenten efectos en el sistema nervioso central o visión borrosa deben tomar precauciones al conducir o al trabajar en situaciones en que el estado de alerta y una adecuada coordinación motriz sean importantes.

Dr. Carlos J. ANERVA
DIRECTOR GENERAL
LABORATORIO VIROSOL
APOCATECO



Otros

Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva o edema periférico deben observarse cuidadosamente debido a que hay pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva al recibir amantadina.

Pacientes con enfermedad de Parkinson que presenten mejorías con amantadina deberán retomar gradualmente y cuidadosamente las actividades normales, siendo consecuentes con otras consideraciones médicas, tales como la presencia de osteoporosis o flebotrombosis.

Debido a que amantadina posee efectos anticolinérgicos y puede causar midriasis, no debe ser administrado a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado sin tratamiento.

Precauciones

Amantadina no debe interrumpirse abruptamente en pacientes con enfermedad de Parkinson debido a que unos pocos pacientes han experimentado una crisis parkinsoniana; es decir, un repentino deterioro clínico, cuando esta medicación se suspendió de repente. La dosis de anticolinérgicos o de amantadina debe disminuirse si aparecen efectos semejantes a la atropina cuando estos medicamentos se utilizan de manera concomitante. La suspensión abrupta puede también precipitar delirios, agitación, ilusión, alucinaciones, reacción paranoide, estupor, ansiedad, depresión y disartria.

Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)

Se han observado casos esporádicos de posible Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) asociado con la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con amantadina. Por lo tanto los pacientes deben ser observados cuidadosamente cuando se les disminuya la dosis de amantadina abruptamente o se suspenda, especialmente si el paciente está tomando neurolépticos.

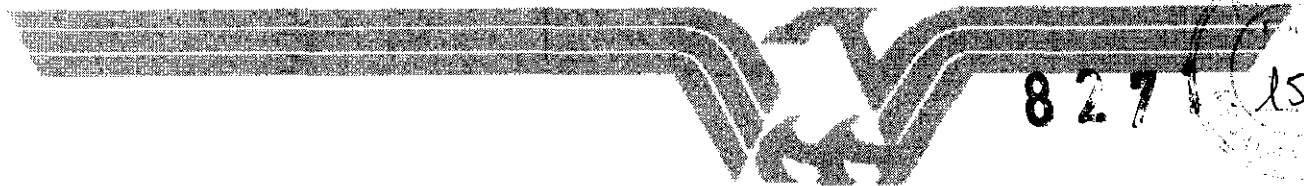
EL SNM es un síndrome poco frecuente pero que pone en riesgo la vida, es caracterizado por fiebre, o hipertermia; hallazgos neurológicos incluyendo rigidez muscular, movimientos involuntarios, alteración en el estado de conciencia, cambios en el estado mental; otros trastornos tales como insuficiencia autonómica, taquicardia, taquipnea, hiper o hipotensión; hallazgos de laboratorio tales como aumento de la creatinina fosfoquinasa, leucocitosis, mioglobinuria, e incremento de la mioglobina sérica.

El diagnóstico temprano de esta condición es importante para la adecuada administración de estos pacientes. Es esencial considerar el SNM como un posible diagnóstico y descartar otras enfermedades agudas (por ejemplo: neumonía, infección sistémica, etc.). Esto puede ser especialmente complejo si la presentación clínica incluye tanto una enfermedad médica grave como signos y síntomas extrapiramidales (SEP) no tratados o tratados de manera inadecuada. Otras consideraciones importantes en el diagnóstico diferencial incluyen toxicidad anticolinérgica central, golpe de calor, fiebre inducida por droga y patología primaria del sistema nervioso central (SNC).

El control del SNM debe incluir: 1) tratamiento sintomático intensivo y monitoreo médico, y 2) tratamiento de cualquier problema médico grave concomitante, para el cual se encuentran disponibles tratamientos específicos. Generalmente se utilizan agonistas de la dopamina, tales como bromocriptina, y relajantes musculares, tales como dantroleno, en el tratamiento del SNM; sin embargo no se ha demostrado su efectividad en estudios controlados.

Enfermedad renal

Debido a que amantadina es principalmente excretada en la orina, se acumula en el plasma y en el cuerpo cuando la función renal disminuye. De esta manera, la dosis de amantadina debe



827115

PHOENIX

disminuirse en pacientes con deterioro renal y en individuos de 65 años o mayores (ver *Posología y modo de administración - Posología para pacientes con insuficiencia renal*).

Enfermedad hepática

Se deberán tomar precauciones al administrar amantadina en pacientes con enfermedad hepática. Se han informado en muy raros casos un aumento reversible de las enzimas hepáticas en pacientes tratados con amantadina, pese a que no se ha establecido una relación específica entre la droga y tales cambios.

Melanoma

Estudios epidemiológicos han demostrado que el riesgo de desarrollar melanoma en pacientes con la enfermedad de Parkinson es más alto (de 2 a aproximadamente 6 veces más alto) que el de la población general. Aún no está claro si el incremento en el riesgo se debió a la enfermedad de Parkinson o a otros factores, tales como los medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson. Debido a las razones antes mencionadas, se aconseja tanto a pacientes como a médicos realizar un monitoreo de melanomas frecuente y regularmente cuando se administra amantadina para cualquier indicación. Idealmente, se deben realizar exámenes periódicos de la piel con individuos adecuadamente calificados (por ejemplo, dermatólogos).

Otros

La dosis de amantadina puede requerir ajustes cuidadosos en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edema periférico, o hipotensión ortostática. Se deberán tomar precauciones cuando se administre amantadina a pacientes con antecedentes de erupción cutánea eczematosa, o a pacientes con psicosis o psiconeurosis severa no controlada por agentes quimioterapéuticos. Las infecciones bacterianas graves pueden comenzar con síntomas similares a los de la influenza o pueden coexistir con o manifestarse como complicaciones durante la influenza. No se ha demostrado que amantadina pueda evitar dichas complicaciones.

Interacciones medicamentosas

La administración concomitante de amantadina con estimulantes del sistema nervioso central requiere una observación cuidadosa.

Agentes con propiedades anticolinérgicas pueden potenciar los efectos colaterales anticolinérgicos de amantadina.

Se ha informado que la coadministración de tioridazina empeoró el temblor en pacientes ancianos que padecen la enfermedad de Parkinson; sin embargo se desconoce si otras fenotiazinas producen una respuesta similar. La coadministración de la combinación triamtereno/hidroclorotiazida generó una concentración plasmática de amantadina más alta en un hombre de 61 años a quien se le administró 100 mg de amantadina tres veces por día para tratar la enfermedad de Parkinson. Se desconoce qué componentes de la combinación triamtereno/hidroclorotiazida contribuyen a la observación o si las drogas relacionadas producen una respuesta similar.

La coadministración de quinina o quinidina con amantadina ha demostrado reducir el clearance renal de amantadina en aproximadamente el 30%.

No se ha evaluado el uso concomitante de amantadina con la vacuna antigripal intranasal viva atenuada (*LAIV por sus siglas en inglés*). Sin embargo, debido a la potencial interferencia entre estos productos, no debe administrarse la LAIV durante las 2 semanas anteriores o 48 horas después de la administración de amantadina, a menos que sea una indicación médica. La preocupación sobre la posible interferencia surgió de los medicamentos antivirales para inhibir la



16

replicación del virus de la vacuna viva. La vacuna antigripal inactivada trivalente puede administrarse en cualquier momento en relación al uso de amantadina.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

No se han desarrollado estudios *in vivo* a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de amantadina. En varios ensayos *in vitro* de mutación genética, amantadina no aumentó la cantidad de mutaciones observadas espontáneamente en cuatro cepas de *Salmonella typhimurium* (Prueba de Ames) o en una línea celular de mamíferos (células de Ovario de Hámster Chino) cuando se realizaron incubaciones ya sea con o sin un factor de activación del metabolismo hepático. Asimismo, no hubo evidencia de daño cromosómico observado en un ensayo *in vitro* utilizando linfocitos periféricos humanos recién obtenidos y estimulados (con o sin activación metabólica) o en un ensayo *in vivo* de micronúcleos en la médula ósea de ratones (140-550 mg/kg; dosis equivalente estimada en humanos de 11,7-45,8 mg/kg en base a la conversión del área de superficie corporal).

No se ha probado adecuadamente el efecto de amantadina con respecto a la fertilidad, es decir, mediante un estudio realizado según las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y de acuerdo con la metodología habitual recomendada. En un estudio de reproducción en ratas, de tres camadas, que no cumple con las BPL, la administración de una dosis de amantadina de 32 mg/kg/día (equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m²) tanto en machos como en hembras apenas causó un deterioro en la fertilidad. No se presentaron efectos en la fertilidad en un nivel de dosis de 10 mg/kg/día (o 0,3 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m²); no se han probado dosis intermedias.

Se ha informado fertilidad fallida durante la fecundación *in vitro* (FIV) en humanos cuando se le administró amantadina al donante de espermias 2 semanas antes y durante el ciclo de FIV.

Efectos teratogénicos

La dosis sin efecto en el caso de la teratogenicidad fue de 37 mg/kg (equivalente a la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). Los márgenes de seguridad informados podrían no reflejar correctamente el riesgo considerando la calidad cuestionable del estudio en que se basan. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. La información sobre humanos con relación a la teratogenicidad luego del uso maternal es escasa. Se han observado casos de tetralogía de Fallot y hemimelia de tibia (cariotipo normal) en un niño expuesto a amantadina durante el primer trimestre del embarazo (100 mg vía oral durante 7 días en la 6° y 7° semana de gestación). El desarrollo cardiovascular defectuoso (un solo ventrículo con atresia pulmonar) se asoció con la exposición de la madre a la amantadina (100 mg/día) administrada durante las 2 primeras semanas del embarazo. Amantadina debe ser utilizada durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el posible riesgo del embrión o el feto.

Embarazo

Categoría C: el efecto de amantadina en el desarrollo embrionario y periposnatal no ha sido estudiado adecuadamente, es decir, mediante estudios realizados según las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL) y de acuerdo con la metodología habitual recomendada. Sin embargo, en dos estudios que no cumplen con las BPL realizados en ratas en los que las hembras recibieron dosis desde los 5 días previos al apareamiento hasta el día 6 de gestación o en los días 7-14 de gestación, amantadina causó aumentos en las muertes embrionarias en dosis orales de 100 mg/kg (o 3 veces la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m²). En el estudio que no cumple con las BPL en ratas en el que las hembras recibieron dosis en los días 7-14 de

Dr. OMAR VILLANUEVA
Especialista en FARMACIA
M.D. (Médico) N.º 126
A.P.C. 1998



8 2 7 1

17

PHOENIX

gestación, hubo un marcado aumento de malformaciones esqueléticas y viscerales en dosis de 50 y 100 mg/kg (o 1,5 y 3 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos sobre una base de mg/m²).

Lactancia

Amantadina se elimina en la leche humana. No se recomienda su uso durante la lactancia.

Uso en pediatría

No se ha establecido la seguridad y efectividad de amantadina en recién nacidos y bebés menores a un año.

Uso en ancianos

Debido a que amantadina es principalmente eliminado a través de la orina, cuando la función renal disminuye se acumula en el plasma y en el cuerpo. De esta manera, debería disminuirse la dosis de amantadina en pacientes con deterioro renal y en individuos de 65 años o mayores. La dosis de amantadina puede requerir una disminución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, edema periférico o hipotensión ortostática (Ver *Posología y modo de administración*).

Uso en insuficiencia hepática y renal

Debido a que amantadina es principalmente eliminado a través de la orina, cuando la función renal disminuye se acumula en el plasma y en el cuerpo. De esta manera, debería disminuirse la dosis de amantadina en pacientes con deterioro renal.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas informadas más frecuentemente en dosis recomendadas de amantadina (5-10%) son: náuseas, mareos (sensación de cabeza ligera), e insomnio.

Las reacciones adversas menos frecuentes (1-5%) son: depresión, ansiedad e irritabilidad, alucinaciones, confusión, anorexia, boca seca, constipación, ataxia, *livedo reticularis*, edema periférico, hipotensión ortostática, cefalea, somnolencia, nervios, anomalías del sueño, agitación, sequedad nasal, diarrea y fatiga.

Las reacciones adversas poco frecuentes (0,1-1%) son: insuficiencia cardíaca congestiva, psicosis, retención urinaria, disnea, erupción cutánea, vómitos, debilidad, disartria, euforia, pensamientos anormales, amnesia, hiperquinesia, hipertensión, disminución de la libido, y molestias visuales que incluyen opacidad puntiforme subepitelial y otras opacidades corneales, edema corneal, reducción de la agudeza visual, sensibilidad a la luz, y parálisis del nervio óptico.

Las reacciones adversas que ocurren raramente (menos de 0,1%) son: convulsiones, leucopenia, neutropenia, dermatitis eczematosa, episodios oculógiros, intento de suicidio, suicidio, e ideas suicidas (ver *Advertencias*).

Otras reacciones adversas durante la etapa de poscomercialización de amantadina incluyen:

Desórdenes en Sistema Nervioso/Trastornos Psiquiátricos

Coma, estupor, delirio, hipoquinesia, hipertonia, ilusión, comportamiento agresivo, reacción paranoica, reacción maníaca, contracciones musculares involuntarias, anomalía en la marcha, parestesia, cambios en el EEG (electroencefalograma), y temblor. La suspensión abrupta también puede causar delirio, agitación, ilusión, alucinaciones, reacción paranoica, estupor, ansiedad, depresión y disartria.



Cardiovasculares

Paro cardíaco, arritmias incluyendo arritmias malignas, hipotensión, y taquicardia.

Respiratorias

Insuficiencia respiratoria aguda, edema pulmonar, y taquipnea.

Gastrointestinal

Disfagia.

Hematológicas

Leucocitosis; agranulocitosis.

Sentidos especiales

Queratitis y midriasis.

Piel y tejido subcutáneo

Prurito y diaforesis.

Otros

Síndrome neuroléptico maligno (ver *Advertencias*), reacciones alérgicas incluidas las reacciones anafilácticas, edema, fiebre, juego patológico, libido aumentada incluida la hipersexualidad y síntomas de impulsividad.

Pruebas de laboratorio

Elevada: creatina-fosfoquinasa (CPK, por sus siglas en inglés), nitrógeno ureico en sangre (BUN, por sus siglas en inglés), creatinina sérica, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica (LDH, por sus siglas en inglés), bilirrubina, GGT (gama-glutamil-transpeptidasa), transaminasa glutámico-oxalacética sérica (SGOT, por sus siglas en inglés), y transaminasa glutámico-pirúvica sérica (SGPT, por sus siglas en inglés).

Sobredosificación

Se han informado muertes por sobredosis de amantadina. La dosis letal aguda más baja reportada fue de 1 gramo. Debido a que algunos pacientes han intentado suicidarse con sobredosis de amantadina, las recetas deben emitirse por la cantidad más baja consecuente con un buen manejo del paciente.

La toxicidad aguda puede ser atribuida a los efectos anticolinérgicos de amantadina. La sobredosis del medicamento ha causado toxicidad cardíaca, respiratoria, renal o en el sistema nervioso central. La insuficiencia cardíaca incluye arritmia, taquicardia e hipertensión. Se ha reportado edema pulmonar e insuficiencia respiratoria [incluyendo síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA)]; disfunción renal incluyendo aumento de la BUN, disminución en el clearance de creatinina e insuficiencia renal. Se han reportado efectos en el sistema nervioso central incluyendo insomnio, ansiedad, agitación, comportamiento agresivo, hipertonia, hiperquinesia, ataxia, anormalidad en la marcha, temblor, confusión, desorientación, despersonalización, temor, delirio, alucinaciones, reacciones psicóticas, letargia, somnolencia y coma. Las convulsiones podrán agravarse en pacientes con antecedentes de trastornos convulsivos. También se ha observado hipertermia en casos de sobredosis del medicamento.



No existe un antídoto específico para una sobredosis de amantadina. Sin embargo, la administración lenta de fisostigmina intravenosa en dosis de 1 y 2 mg en adultos en intervalos de 1 a 2 horas y dosis de 0,5 mg en niños en intervalos de 5 a 10 minutos hasta un máximo de 2 mg/hora ha demostrado ser efectiva en el control de la toxicidad del sistema nervioso central causada por amantadina. En caso de sobredosificación aguda, deberán emplearse medidas de apoyo general junto con lavado gástrico inmediato o emesis inducida. Se deben forzar los fluidos, y si es necesario de manera intravenosa. Se ha informado que el pH de la orina influye en la tasa de eliminación de amantadina. Debido a que la tasa de eliminación de amantadina aumenta rápidamente cuando la orina es ácida, la administración de medicamentos acidificantes de orina puede incrementar la eliminación del medicamento del cuerpo. Se debe monitorear la presión sanguínea, pulso, respiración y temperatura. El paciente debe ser sometido a observación en caso de hiperactividad y convulsiones; si es necesario, se deben administrar sedantes y anticonvulsivos. El paciente debe ser observado en caso de posibles arritmias e hipotensión; si es necesario, debe someterse al tratamiento adecuado con antiarrítmicos y antihipotensivos. Se puede requerir un monitoreo electrocardiográfico después de la ingestión, debido a que pueden aparecer taquiarritmias malignas luego de una sobredosis.

Se debe tener cuidado al administrar agentes adrenérgicos, como isoproterenol, a pacientes con sobredosis de amantadina, debido a que se ha observado que la actividad dopaminérgica de amantadina induce a arritmias malignas.

Se deben monitorear los electrolitos en sangre, el pH en orina y la cantidad de orina. En caso de que no exista ningún registro de micción reciente, se deberá realizar un cateterismo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperaturas no mayores de 30 °C.

Presentación

Se presenta en envases conteniendo 10, 30, 250 y 500 comprimidos, siendo las dos últimas presentaciones de uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 33.100.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión:/...../..... - Disp. N°