



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N° 1034

BUENOS AIRES, 22 FEB 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019248-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada AMPAKINE / AMANTADINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100,0 mg, aprobada por Certificado N° 52.320.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 81 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

S.



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada AMPAKINE / AMANTADINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100,0 mg, aprobada por Certificado N° 52.320 y Disposición N° 4245/05, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 29 a 46.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4245/05 los prospectos autorizados por las fojas 29 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.320 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente

*[Firma manuscrita]*



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

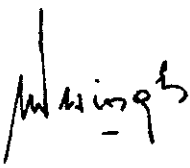
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-019248-11-1

DISPOSICION Nº **1034**

js

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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1034**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.320 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: AMPAKINE / AMANTADINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 100,0 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4245/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-015819-04-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4245/05.-	Prospectos de fs. 29 a 46, corresponde desglosar de fs. 29 a 34.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

a la firma ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N°  
52.320 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días ....22.FEB.2012., del mes de

.....

Expediente N° 1-0047-0000-019248-11-1

DISPOSICIÓN N° **1034**

js

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

**PROYECTO DE PROSPECTO****AMPAKINE®**  
**AMANTADINA**  
Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

**COMPOSICION**

Cada comprimido contiene:

Amantadina clorhidrato 100,0 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 13,7 mg; Croscarmelosa sódica 1,2 mg; Povidona 1,0 mg; Celulosa microcristalina 13,8 mg; Estearato de magnesio 0,3 mg

**ACCIÓN TERAPEUTICA**

Código ATC: N04B B01.

Agente antiparkinsoniano.

**INDICACIONES***Enfermedad de Parkinson.*

*Herpes zoster.* Se recomienda que **AMPAKINE®** sea administrado a pacientes ancianos o debilitados, en los que el médico sospecha que puede ocurrir una erupción cutánea severa y dolorosa. **AMPAKINE®** puede reducir significativamente la proporción de pacientes que experimentan dolor de larga duración.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLOGICAS****Propiedades Farmacodinámicas**


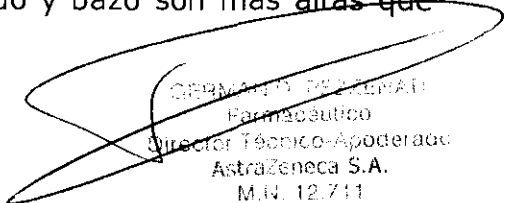
*Enfermedad de Parkinson:* se ha demostrado que la amantadina es un antagonista de baja afinidad en receptores para glutamato del subtipo de N-metil-D-aspartato (NMDA). La hiperactividad de la neurotransmisión glutamatérgica se ha implicado en la generación de los síntomas parkinsonianos. Se piensa que la eficacia clínica de la amantadina está mediada a través de su antagonismo en receptores para glutamato del subtipo NMDA. Además, la amantadina también puede ejercer alguna actividad anticolinérgica.

*Herpes Zoster:* El mecanismo de acción de la amantadina en el herpes zoster no ha sido totalmente caracterizado.

**Propiedades farmacocinéticas**

*Absorción:* La amantadina se absorbe lentamente, pero casi por completo. Las concentraciones plasmáticas máximas de aproximadamente 250 ng/ml y 500 ng/ml se ven 3 o 4 horas después de la administración oral única de 100 mg y 200 mg de amantadina, respectivamente. Tras la administración repetida de 200 mg diarios, la concentración plasmática en estado estacionario se establece en 300 ng/ml dentro de 3 días.

*Distribución:* La amantadina se acumula después de varias horas en las secreciones nasales y cruza la barrera hematoencefálica (esto no se ha cuantificado). *In vitro*, el 67% se une a las proteínas plasmáticas, con una gran cantidad unida a los glóbulos rojos de la sangre. La concentración en los eritrocitos en voluntarios sanos es 2,66 veces la concentración plasmática. El volumen de distribución aparente es de 5 a 10 l/kg, lo que sugiere fijación extensa a los tejidos. Esto disminuye con el aumento de dosis. Las concentraciones en el pulmón, corazón, riñón, hígado y bazo son más altas que en la sangre.

GERMANO BARRERA  
Farmacéutico  
Director Técnico-Apoderaado  
AstraZeneca S.A.  
M.N. 12.711

**Biotransformación:** La amantadina se metaboliza en menor medida, principalmente por la N-acetilación.

**Eliminación:** El fármaco se elimina en adultos jóvenes sanos con una vida media de eliminación plasmática promedio de 15 horas (10 a 31 horas). El aclaramiento plasmático total es de aproximadamente el mismo que el clearance renal (250 ml/min). El clearance renal de amantadina es mucho mayor que el clearance de creatinina, lo que sugiere secreción tubular renal. Después de 4 a 5 días, el 90% de la dosis aparece inalterada en la orina. La tasa es considerablemente influenciada por el pH urinario: un aumento del pH provoca una caída de la excreción.

### **Poblaciones especiales**

**Pacientes ancianos:** en comparación con los adultos jóvenes sanos, la vida media puede duplicarse y el clearance renal estar disminuido. La secreción tubular disminuye más que la filtración glomerular en los ancianos. En los pacientes ancianos con insuficiencia renal, la administración repetida de 100 mg diarios durante 14 días, eleva la concentración plasmática dentro del rango tóxico.

**Insuficiencia renal:** la amantadina puede acumularse en la insuficiencia renal, provocando efectos secundarios severos. La tasa de eliminación del plasma se correlaciona con el clearance de creatinina dividido por el área de superficie corporal, a pesar de que la eliminación renal total es superior a este valor (posiblemente debido a secreción tubular). Los efectos de la función renal reducida son drásticos: una reducción del clearance de creatinina a 40 ml/min puede dar como resultado un aumento de cinco veces en la vida media de eliminación. La orina es la vía casi exclusiva de excreción, aún con insuficiencia renal, y amantadina pueden persistir en el plasma durante varios días. La hemodiálisis no elimina cantidades significativas de amantadina, posiblemente debido a la fijación tisular extensa.

### **Datos pre-clínicos de seguridad**

Se realizaron estudios de toxicidad reproductiva en ratas y conejos. En ratas, dosis orales de 50 y 100 mg/kg resultaron ser teratogénicas. La dosis máxima recomendada de 400 mg es menos que 6 mg/kg.

No hay otros datos preclínicos de relevancia para el prescriptor que sean adicionales a los ya incluidos en otras secciones del prospecto.

## **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

### **Enfermedad de Parkinson**

Inicialmente 100 mg al día durante la primera semana, aumentando a 100 mg dos veces al día. La dosis puede ajustarse en relación a los signos y síntomas. Las dosis superiores a 200 mg diarios pueden proporcionar algún alivio adicional, pero que también pueden asociarse con aumento de la toxicidad. No debe superarse una dosis de 400mg/día. La dosis debe aumentarse gradualmente, a intervalos de no menos de 1 semana. Dado que los pacientes mayores de 65 años de edad tienden a mostrar un menor clearance renal y en consecuencia concentraciones mayores en plasma, debe utilizarse la dosis efectiva más baja.

La amantadina actúa a los pocos días, pero puede parecer que pierde eficacia a los pocos meses de tratamiento continuo. Su efectividad puede prolongarse mediante el retiro durante tres a cuatro semanas, lo que parece restablecer la actividad. Durante este tiempo, se debe continuar la terapia antiparkinsoniana concomitante existente, o iniciar un tratamiento con dosis bajas de L-dopa si es clínicamente necesario.



La retirada de **AMPAKINE**<sup>®</sup> debe ser gradual por ejemplo, mitad de la dosis en intervalos semanales. La interrupción brusca puede exacerbar el Parkinsonismo, independientemente de la respuesta del paciente a la terapia (ver "Advertencias y precauciones especiales de uso"). *Tratamiento combinado*: cualquier fármaco contra el Parkinson que ya está en uso debe continuarse durante el tratamiento inicial con **AMPAKINE**<sup>®</sup>. Luego, puede ser posible reducir gradualmente el otro fármaco. Si se produce aumento de efectos adversos, la dosificación deberá reducirse más rápidamente. En los pacientes que reciben dosis altas de agentes anticolinérgicos o L-dopa, la fase inicial del tratamiento con **AMPAKINE**<sup>®</sup> debe extenderse a 15 días.

**Herpes zoster**

100 mg dos veces al día durante 14 días. El tratamiento debe iniciarse tan pronto como sea posible después del diagnóstico. Si persiste el dolor post-herpético, el tratamiento puede continuarse por un período adicional de 14 días.

En pacientes con **deterioro renal** la dosis de amantadina debe reducirse. Esto se puede lograr ya sea disminuyendo de la dosis diaria total, o aumentando el intervalo de dosificación de acuerdo con el clearance de creatinina. Por ejemplo,

Clearance de creatinina ml/(min)	Dosis
<15	<b>AMPAKINE</b> <sup>®</sup> contraindicado.
15 a 35	100 mg cada 2 a 3 días.
> 35	100 mg diarios

*Las recomendaciones anteriores son solamente orientativas y los médicos deben continuar controlando a sus pacientes para detectar signos de efectos no deseados.*

**CONTRAINDICACIONES**

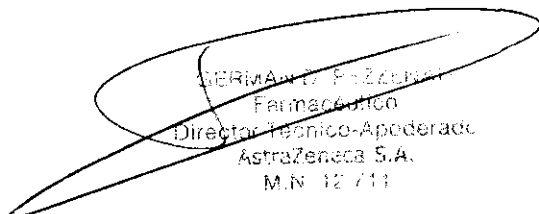
Hipersensibilidad conocida a la amantadina o cualquiera de los excipientes. Personas sujetas a convulsiones. Antecedente de úlcera gástrica. Enfermedad renal severa. Embarazo.

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

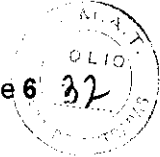
**AMPAKINE**<sup>®</sup> debe utilizarse con precaución en pacientes con estados de confusión o alucinatorios o trastornos psiquiátricos subyacentes, en los pacientes con trastornos hepáticos o renales, y aquellos que sufren, o tienen antecedentes de trastornos cardiovasculares. Se debe tener precaución cuando se prescribe amantadina con otros medicamentos que tienen un efecto sobre el SNC (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

La interrupción brusca de la amantadina puede resultar en un empeoramiento del parkinsonismo o de los síntomas similares al síndrome neuroléptico maligno (SNM), así como en las manifestaciones cognitivas (por ejemplo, catatonía, confusión, desorientación, deterioro del estado mental, delirio). **AMPAKINE**<sup>®</sup> no debe suspenderse bruscamente en pacientes que son tratados de forma concurrente con los neurolépticos. Ha habido casos aislados de precipitación o empeoramiento del síndrome neuroléptico maligno o catatonía inducida por neurolépticos, tras la retirada de la amantadina en pacientes que toman neurolépticos. Un síndrome similar también se ha reportado raramente tras la retirada de amantadina y otros agentes antiparkinsonianos en pacientes que no tomaban medicación psicoactiva concomitante.

Dado que algunas personas han intentado suicidarse con amantadina, las prescripciones deben realizarse para la menor cantidad consistente con buen manejo del paciente.

  
 GERMANO F. Zúñiga  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12 / 11





Puede producirse edema periférico (que se cree que se debe a una alteración en la capacidad de respuesta de los vasos periféricos) en algunos pacientes durante el tratamiento crónico (por lo general no antes de cuatro semanas) con amantadina. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva.

La amantadina tiene efectos anticolinérgicos, no debe administrarse a pacientes con glaucoma de ángulo cerrado no tratado.

## **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION**

La administración simultánea de amantadina y anticolinérgicos o levodopa puede aumentar la confusión, alucinaciones, pesadillas, trastornos gastrointestinales, u otros efectos secundarios similares a la atropina (ver "Sobredosis"). Se han observado reacciones psicóticas en pacientes que recibieron amantadina y levodopa.

En casos aislados, se ha informado el empeoramiento de los síntomas psicóticos en pacientes tratados con amantadina y medicación neuroléptica concomitante.

La administración simultánea de amantadina y fármacos o sustancias (alcohol, por ejemplo) que actúan sobre el sistema nervioso central puede dar como resultado toxicidad aditiva del SNC. Se recomienda la observación estrecha (ver "Sobredosis").

Ha habido informes aislados de una presunta interacción entre amantadina y diuréticos combinados (hidroclorotiazida + diuréticos ahorradores de potasio). Uno o ambos de los componentes aparentemente reducen el clearance de la amantadina, conduciendo a concentraciones plasmáticas mayores y efectos tóxicos (confusión, alucinaciones, ataxia, mioclonías).

### **Embarazo y Lactancia**

Se han reportado complicaciones durante el embarazo relacionadas con amantadina. **AMPAKINE®** está contraindicado durante el embarazo y en mujeres que intentan quedar embarazadas. Amantadina se excreta en la leche materna. Se han reportado reacciones adversas en los lactantes. Las madres en lactancia no deben tomar **AMPAKINE®**.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y usar maquinas**

Los pacientes deben ser advertidos de los peligros potenciales de conducir u operar maquinarias si experimentan efectos secundarios como mareos o visión borrosa.

## **REACCIONES ADVERSAS**

Los efectos indeseables de la amantadina son a menudo leves y transitorios, por lo general aparecen durante los primeros 2-4 días de tratamiento y desaparecen rápidamente 24 a 48 horas después de la interrupción. No se ha demostrado una relación directa entre la dosis y la incidencia de efectos secundarios, aunque parece haber una tendencia hacia una mayor frecuencia de efectos indeseables (que afectan especialmente el sistema nervioso central) con dosis crecientes.

Las reacciones adversas (Tabla 1) se clasifican bajo encabezados de frecuencia, la más frecuente primero, utilizando la siguiente convención: muy frecuente (mayor o igual a 1 en 10), frecuente (mayor o igual a 1 en 100, menos de 1 en 10), poco frecuente (mayor o igual a 1 en 1000, menos de 1 en 100), rara (mayor o igual a 1 en 10.000, menos de 1 en 1.000), muy rara (menos de 1 en 10.000), desconocida (en los que no se ha derivado una estimación válida de la incidencia).



NB: La incidencia y gravedad de algunas de las reacciones adversas, indicada a continuación, varía en función de la dosis y la naturaleza de la enfermedad bajo tratamiento.

Tabla 1

<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	
Muy rara:	leucopenia, elevación reversible de las enzimas hepáticas.
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Frecuente	ansiedad, elevación del estado de ánimo, mareos, dolor de cabeza, letargo, alucinaciones, pesadillas, ataxia, trastornos del habla, visión borrosa, pérdida de concentración, nerviosismo, depresión, insomnio, migraña. Alucinaciones, confusión y pesadillas <sup>1</sup>
Poco frecuente:	confusión, desorientación, psicosis, temblor, disquinesia, convulsiones, síndrome similar al neuroléptico maligno.
Desconocida:	Delirio, estado de hipomanía y manía <sup>2</sup>
<i>Trastornos oculares</i>	
Rara:	Lesiones de córnea, por ejemplo, opacidades subepiteliales punteadas que podrían estar asociadas con queratitis punctata superficial, edema del epitelio corneal y agudeza visual reducida notablemente
<i>Trastornos cardíacos</i>	
Muy frecuente:	edema de tobillos, livedo reticularis <sup>3</sup>
Frecuente:	palpitaciones, hipotensión ortostática
Muy raras:	Insuficiencia/falla cardíaca
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuente:	sequedad de boca, anorexia, náuseas, vómitos, estreñimiento
Rara:	diarrea
<i>Piel y tejido subcutáneo</i>	
Común:	diaforesis
Rara:	exantema
Muy rara:	Fotosensibilización.
<i>Trastornos renales y urinarios</i>	
Rara:	retención urinaria, incontinencia urinaria.

<sup>1</sup>más frecuente cuando amantadina se administra conjuntamente con agentes anticolinérgicos o cuando el paciente tiene un trastorno psiquiátrico subyacente.

<sup>2</sup>reportada pero su incidencia no puede deducirse fácilmente a partir de la literatura.

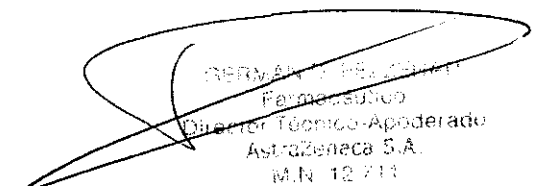
<sup>3</sup>habitualmente después de dosis muy altas o uso durante muchos meses

## SOBREDOSIS

La sobredosis con **AMPAKINE**<sup>®</sup> puede conducir a un desenlace mortal.

*Signos y síntomas:* los trastornos *neuromusculares* y síntomas de psicosis aguda son prominentes. *Sistema nervioso central:* hiperreflexia, inquietud motora, convulsiones, signos extrapiramidales, espasmos de torsión, posturas distónicas, dilatación de las pupilas, disfagia, confusión, desorientación, delirio, alucinaciones visuales, mioclonías. *Sistema respiratorio:* hiperventilación, edema pulmonar, dificultad respiratoria, incluyendo el síndrome de distrés respiratorio del adulto. *Sistema cardiovascular:* se han reportado paro cardíaco y muerte súbita cardíaca. Taquicardia sinusal, arritmia, hipertensión. *Sistema gastrointestinal:* náuseas, vómitos, sequedad de boca. *Función renal:* retención urinaria, disfunción renal, incluyendo aumento de BUN y disminución del clearance de creatinina.

*Sobredosis a partir de tratamiento farmacológico combinado:* los efectos de los fármacos anticolinérgicos se incrementan por amantadina. Pueden ocurrir reacciones psicóticas agudas (que pueden ser idénticas a las de la intoxicación por atropina) cuando se utilizan grandes dosis de fármacos anticolinérgicos. Cuando se ha tomado alcohol o estimulantes del sistema nervioso central al

  
 GERMAN F. F. ZONER  
 Farmacéutico  
 Director Técnico-Apoderado  
 AstraZeneca S.A.  
 M.N. 12.711

mismo tiempo, los signos y síntomas de intoxicación aguda con amantadina pueden estar agravados y/o modificados.

**Manejo:** No hay antídoto específico. Se puede recurrir a la inducción del vómito y/o aspiración gástrica (y lavado si el paciente está consciente), el uso de carbón activado o catártico salino si se considera apropiado. Dado que amantadina se excreta principalmente inalterada en la orina, el mantenimiento de la función renal y la diuresis abundante (diuresis forzada, si es necesario) son formas efectivas de eliminarla de la sangre. La acidificación de la orina favorece su excreción. La hemodiálisis no elimina cantidades significativas de amantadina.

Controlar la presión arterial, frecuencia cardíaca, electrocardiograma, la respiración y la temperatura corporal y tratar la hipotensión y posibles arritmias cardíacas, según sea necesario. **Convulsiones y agitación motora excesiva:** administrar anticonvulsivantes como el diazepam iv, o paraldehído im o rectalmente, o fenobarbital im. **Síntomas psicóticos agudos, delirio, posturas distónicas, manifestaciones mioclónicas:** se ha informado administración de fisostigmina por perfusión intravenosa lenta (dosis de 1 mg en adultos, 0,5 mg en niños) repetida de acuerdo con la respuesta inicial y ulterior necesidad. **Retención de orina:** la vejiga debe ser cateterizada, puede dejarse un catéter de drenaje en el lugar durante el tiempo necesario.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología de:

*Hospital R. Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247.*

*Hospital Posadas: (011) 4654-6648 ó 4658-7777.*

#### **MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 30°C, en su envase original. Proteger de la humedad.

#### **PRESENTACIONES**

Envases conteniendo: 10, 14, 20, 30 y 60 comprimidos.

**Mantener éste y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.320

**AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, Haedo, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 0800 333 1247

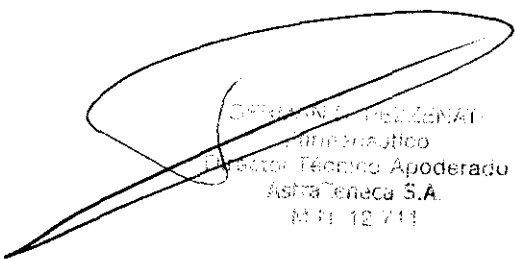
Director Técnico: Germán D. Pezzenati - Farmacéutico.

Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054, Beccar, Pdo. de San Isidro, Prov. de Buenos Aires.

Fecha de revisión: Octubre 2011

Disposición ANMAT N°.....

Ref.: emc UK 22/06/2010: [www.medicines.org.uk/emc/medicine/4358/SPC](http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/4358/SPC)



Director Técnico Apoderado  
AstraZeneca S.A.  
M 91 12 711