



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

DISPOSICIÓN N°

**1445**

BUENOS AIRES, 05 MAR 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006358-11-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones EUROFARMA ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se elaborara en la REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL país integrante del Anexo II del Decreto 177/93 por un laboratorio farmacéutico, cuya planta se encuentra aprobada bajo Certificado N° 17/13 de Buenas Practicas de Manufactura conforme al artículo 1° inciso e) del Decreto 177/93 (modificatorio del artículo 3° del decreto 150/92).

Que de la especialidad existe/n producto/s similar/es inscripto/s en el Registro y comercializados en la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas

*GM A*



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

DISPOSICIÓN Nº **1445**

complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º, inciso e) del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el REM se solicita, contando con el laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos - INAME, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por el INAME (Departamento de Evaluación de Medicamentos), en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

*[Handwritten signature]*



DISPOSICIÓN Nº 1445

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

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MANTIDAN y nombre/s genérico/s AMANTADINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.2, por EUROFARMA ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.



DISPOSICIÓN Nº 1445

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

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s, figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición,

*JW MH*



DISPOSICIÓN Nº **1445**

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

conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-006358-11-0

DISPOSICIÓN Nº:

**1445**

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1445

Nombre comercial: MANTIDAN.

Nombre/s genérico/s: AMANTADINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EUROFARMA  
LABORATORIOS Ltda.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Calle CASTELO BRANCO N°  
3565, Barrio ITAQUI-ITAPEVI-, Provincia de SAN PABLO, REPUBLICA  
FEDERATIVA DE BRASIL.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: SAAVEDRA 363/77,  
RAMOS MEJIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se  
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: MANTIDAN.

Clasificación ATC: N04BB01.

Concentración/es: 100 mg de AMANTADINA CLORHIDRATO.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado para la profilaxis y tratamiento de los

*[Handwritten signatures and initials]*



1445

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

signos y síntomas de la infección causada por diversas cepas de virus de la gripe de tipo A. Está indicado también para el tratamiento del parkinsonismo y para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos. Profilaxis de infección causada por virus influenza tipo A. Está indicado para profilaxis y tratamiento de los signos y síntomas de infección causada por Virus Influenza tipo A. Se sugiere que sea dado a pacientes que sufren de la gripe clínica por influenza en la cual podrían esperar que ocurrieran algunas complicaciones. Además se recomienda profilácticamente en casos particulares de riesgos. Esto puede incluir aquellos pacientes con enfermedad crónica respiratoria o condiciones debilitantes como ancianos o personas que viven en malas condiciones. Puede estar indicado en individuos o familias donde la gripe ya ha sido diagnosticada, para el control de brotes institucionales o para aquellos en los servicios esenciales que no pueden ser vacunados o cuando la vacunación no esta disponible o esta contraindicada. 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. Se deberá considerar la profilaxis de 2 a 4 semanas luego de la vacunación durante un brote de influenza A, que es el período requerido para desarrollar una respuesta de los anticuerpos o en pacientes que no desarrollan respuesta sustancial como

Handwritten initials or signature.



1445

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

los inmunodeprimidos. No es un sustituto de la vacunación temprana anual. Enfermedad/Síndrome de Parkinson. Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática (parálisis agitante), parkinsonismo postencefalítico y parkinsonismo sintomático que podría resultar de una lesión del sistema nervioso debido a una intoxicación por monóxido de carbono. Está indicado en aquellos pacientes ancianos en los que se cree que pueden desarrollar parkinsonismo asociado con arteriosclerosis cerebral. En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, 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. Está indicado en el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por drogas. A pesar de que se han mantenido efectos colaterales del tipo anticolinérgicos al utilizarse en pacientes con reacciones extrapiramidales inducidas por drogas, existe una incidencia menor de estos efectos colaterales que la observada con antiparkinsonianos anticolinérgicos.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMANTADINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 mg, TALCO 5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 1.38 mg, LACTOSA CD 73.29 mg, ALMIDON DE MAIZ 63.83 mg.

*JAW* *H*



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

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 20 Y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20 Y 60  
COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y HUMEDAD; TEMPERATURA  
AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo II del Decreto 150/92:  
REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL.

País de procedencia: REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL

DISPOSICIÓN N°: **1445**

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº **1445**

**Dr. CARLOS CHIALE**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006358-11-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1445, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.2., por EUROFARMA ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MANTIDAN.

Nombre/s genérico/s: AMANTADINA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: EUROFARMA LABORATORIOS Ltda.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Calle CASTELO BRANCO Nº 3565, Barrio ITAQUI-ITAPEVI-, Provincia de SAN PABLO, REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: SAAVEDRA 363/77, RAMOS MEJIA, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

M H



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

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS.

Nombre Comercial: MANTIDAN.

Clasificación ATC: N04BB01.

Concentración/es: 100 mg de AMANTADINA CLORHIDRATO.

Indicación/es autorizada/s: Esta indicado para la profilaxis y tratamiento de los signos y síntomas de la infección causada por diversas cepas de virus de la gripe de tipo A. Está indicado también para el tratamiento del parkinsonismo y para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos. Profilaxis de infección causada por virus influenza tipo A. Está indicado para profilaxis y tratamiento de los signos y síntomas de infección causada por Virus Influenza tipo A. Se sugiere que sea dado a pacientes que sufren de la gripe clínica por influenza en la cual podrían esperar que ocurrieran algunas complicaciones. Además se recomienda profilácticamente en casos particulares de riesgos. Esto puede incluir aquellos pacientes con enfermedad crónica respiratoria o condiciones debilitantes como ancianos o personas que viven en malas condiciones. Puede estar indicado en individuos o familias donde la gripe ya ha sido diagnosticada, para el control de brotes institucionales o para aquellos en los servicios esenciales que no pueden ser vacunados o cuando la vacunación no

D H



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

esta disponible o esta contraindicada. 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. Se deberá considerar la profilaxis de 2 a 4 semanas luego de la vacunación durante un brote de influenza A, que es el período requerido para desarrollar una respuesta de los anticuerpos o en pacientes que no desarrollan respuesta sustancial como los inmunodeprimidos. No es un sustituto de la vacunación temprana anual.

Enfermedad/Síndrome de Parkinson. Está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson idiopática (parálisis agitante), parkinsonismo postencefalítico y parkinsonismo sintomático que podría resultar de una lesión del sistema nervioso debido a una intoxicación por monóxido de carbono. Está indicado en aquellos pacientes ancianos en los que se cree que pueden desarrollar parkinsonismo asociado con arteriosclerosis cerebral. En el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, 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. Está indicado en el tratamiento de reacciones extrapiramidales inducidas por drogas. A pesar de que se han mantenido efectos colaterales del tipo anticolinérgicos al utilizarse en pacientes

MH



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

con reacciones extrapiramidales inducidas por drogas, existe una incidencia menor de estos efectos colaterales que la observada con antiparkinsonianos anticolinérgicos.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AMANTADINA CLORHIDRATO 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3.5 mg, TALCO 5 mg, ALMIDON PREGELATINIZADO 1.38 mg, LACTOSA CD 73.29 mg, ALMIDON DE MAIZ 63.83 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 20 Y 60 COMPRIMIDOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 20 Y 60 COMPRIMIDOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: PROTEGER DE LA LUZ Y HUMEDAD; TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo II del Decreto 150/92: REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL.

MA



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

País de procedencia: REPUBLICA FEDERATIVA DE BRASIL

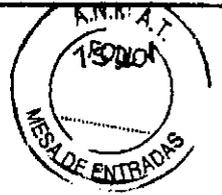
Se extiende a EUROFARMA ARGENTINA S.A. el Certificado N°  
**57383** en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes  
de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir  
de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1445**

n

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

1445



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**MANTIDAN®**  
**AMANTADINA CLORHIDRATO 100 mg**  
**Comprimidos**

Vía Oral

Industria Brasileira

Venta Bajo Receta

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido de Mantidan® contiene:**  
Amantadina clorhidrato 100,0 mg

**Excipientes:**

Almidón de Maiz 63,83 mg; Almidón totalmente pregelatinizado 1,38 mg; Talco 5,00 mg; Estearato de magnesio 3,50 mg, lactosa 73,29 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antivirósico. Antiparkinsoniano.  
Código ATC: N04BB01.

**INDICACIONES**

MANTIDAN® 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. MANTIDAN® está indicado también para el tratamiento del parkinsonismo y para el tratamiento de las reacciones extrapiramidales inducidas por fármacos.

**Profilaxis de infección causada por virus influenza tipo A**

MANTIDAN® está indicado para profilaxis y tratamiento de signos y síntomas de infección causada por Virus Influenza tipo A. Se sugiere que MANTIDAN® sea dado a pacientes que sufren de la gripe clínica por influenza en la cual podrían esperar que ocurrieran algunas complicaciones. Además, se recomienda MANTIDAN® profilácticamente en casos particulares de riesgos. Esto puede incluir aquellos pacientes con enfermedad crónica respiratoria o condiciones debilitantes como ancianos o personas que viven en malas condiciones. Puede estar indicado en individuos o familias donde la gripe ya ha sido diagnosticada, para el control de brotes institucionales o para aquellos en los servicios esenciales que no pueden ser vacunados o cuando la vacunación no está disponible o está contraindicada.

MANTIDAN® 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.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENZANA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. PAULA M. BUDNIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15928

se deberá considerar la profilaxis con MANTIDAN® de 2 a 4 semanas luego de la vacunación durante un brote de influenza A, que es el período requerido para desarrollar una respuesta de los anticuerpos o en pacientes que no desarrollen respuesta sustancial como los inmunodeprimidos.

MANTIDAN® no es un sustituto de la vacunación temprana anual.

Los virus de la influenza cambian con el tiempo. La aparición de mutaciones resistentes podrán disminuir la eficacia del medicamento. Otros factores (por ejemplo, cambios en la virulencia del virus) podrán 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 MANTIDAN®.

#### **Enfermedad/Síndrome de Parkinson**

MANTIDAN® 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, MANTIDAN® 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**

MANTIDAN® 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 MANTIDAN® en pacientes con reacciones extrapiramidales inducidas por drogas, existe una incidencia menor de estos efectos colaterales que la observada con antiparkinsonianos anticolinérgicos.

#### **CARACTERÍSTICAS 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 H 1 N 1, 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 [DE<sub>50</sub> (dosis efectiva)] en el cultivo de tejidos varía muchísimo (de 0,1 ug/ml a 25,0 ug/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 ug/ml.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA M. INARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA ALBUONIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15928

### 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.

### 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.

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 1 voluntarios sanos.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. PAOLA M. BUONIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15928

### 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  $29 \pm 7$  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 FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se puede requerir una disminución de la dosis de MANTIDAN® en pacientes con insuficiencia cardiaca 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

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINI MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULINA EVIDNIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 15228

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.

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.

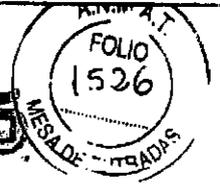
Cuando la administración de amantadina y levodopa se inicia de manera concomitante, el paciente puede mostrar rápidos beneficios terapéuticos. Amantadina debe mantenerse constante en dosis de 100 mg diarios o dos veces al día mientras que la dosis diaria de levodopa es aumentada gradualmente para un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

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. PATLA Y RUDNIK  
DIRECTORA TECNICA  
M.N. 1525

1445



### 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:

30 - 50	200 mg el primer día, luego 100 mg día
15 - 29	200 mg el primer día, luego 100 mg día por medio
< 15	200 mg cada 7 días
Pacientes en hemodiálisis	200 mg cada 7 días

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

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad/intolerancia a la amantadina o a alguno de los excipientes. Antecedentes de epilepsia, úlceras gástricas y duodenales, insuficiencia cardíaca congestiva y función renal dañada. El medicamento también está contraindicado para pacientes con hipersensibilidad conocida a la amantadina.

### 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

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODOBADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULINA BUONNIK  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
M.N.: 34028

1445

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

**Otros**

Pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva o edema periférico deben observarse cuidadosamente debido a que hay pacientes que desarrollaron insuficiencia cardiaca 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, miogloblinuria, 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

1445



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 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.

No deben realizarse tareas peligrosas ( no trepar, manejar máquinas, conducir vehículos, etc) hasta tanto se conozca la reacción individual al tratamiento.

#### **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

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. P. M. M. BUDNIK  
DIRECCION TECNICA  
M.N.: 15928

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 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>); 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/m<sup>2</sup>). 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

  
EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINI MAIHARDI  
APODERADA

  
EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
PAULA M. GODNIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 15928

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 perinatal 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  $\text{mg/m}^2$ ). En el estudio que no cumple con las BPL en ratas en el que las hembras recibieron dosis en los días 7-14 de 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  $\text{mg/m}^2$ ).

#### **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**

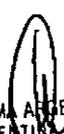
Debido a que amantadina es principalmente eliminado a través de la orina, cuando la función renal disminuye se acumula en el plasma y en el cuerpo. De esta manera, debería disminuirse la dosis de amantadina en pacientes con deterioro renal y en individuos de 65 años o mayores. La dosis de amantadina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

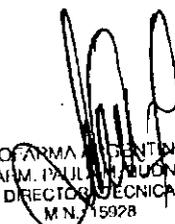
#### **Uso en insuficiencia hepática y renal**

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.

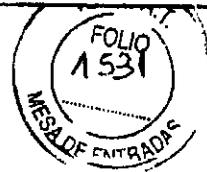
#### **Reacciones adversas**

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.

  
EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINI MAINARDI  
APODERADA

  
EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
PAUL M. LUONIK  
DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 15928

1445



Las reacciones adversas poco frecuentes (0,1-1%) son: insuficiencia cardiaca 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 post comercialización de amantadina incluyen:

**Desórdenes en Sistema Nervioso, Trastornos Psiquiátricos**

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

### REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (5-10%) son: náuseas, mareos e insomnio.

Con menor frecuencia (1-5%) se ha reportado: depresión, ansiedad, irritabilidad, alucinaciones, confusión, anorexia, sequedad bucal, constipación, ataxia, edema periférico, hipotensión ortostática, cefaleas, somnolencia, nerviosismos, disturbios del sueño, agitación, sequedad nasal, diarrea y fatiga. Infrecuentemente (0,1-1%) se ha reportado: falla cardiaca congestiva, psicosis, retención urinaria, disnea, fatiga, rash cutáneo, vómitos, debilidad, habla confusa, euforia, confusión, amnesia, hiperkinesia, hipertensión, disminución de la libido, disturbios visuales: edema corneal, disminución de la agudeza visual, opacidad corneal, sensibilidad a la luz y parálisis del nervio óptico.

En raras ocasiones (menos del 0,1%) se ha reportado: convulsión, leucopenia, neutropenia, dermatitis eczematosa, episodios oculogíricos, intento de suicidio, suicidio e ideación suicida y Síndrome Neuroléptico Maligno.

**Cardiovasculares**

Paro cardiaco, 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.

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA MALDONADO  
DIRECTORA TECNICA  
M.N.: 15928

1445



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-fosfocinasa (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 glutámicooxalacética 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 cardiaca, respiratoria, renal o en el sistema nervioso central.

La insuficiencia cardiaca 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

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
ABOGERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAUL A. M. JUDNIK  
DIRECTORA II CATEG.  
M.N. 15928

445



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 Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247
  - Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
  - Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555
- Optativamente otros centros de intoxicaciones.

### CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C).

Proteger de la luz y de la humedad

### PRESENTACIONES

Estuches conteniendo 20 y 60 comprimidos.

**"ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS."**

**"ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

### INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**Los pacientes deben ser Informados de lo siguiente:**

Puede ocurrir visión borrosa y/o afectar la agudeza mental.

Incrementando Gradualmente la actividad física los síntomas de enfermedad del parkinson pueden mejorar.

Evitar el uso de alcohol excesivo, ya que esto puede potenciar los efectos del SNC como el vértigo, la confusión, mareos y la hipotensión ortostática.

Evitar levantarse repentinamente. Si ocurre mareos o vértigo por favor, notifique al médico.

Notifique al médico si ocurre cambios de humor/mental, hinchazón de extremidades, dificultad para orinar y/o la dificultad de respirar.

No tomar más medicación de la prescripta debido al riesgo de sobredosis.

Si no hay ninguna mejora en unos días, o si la medicación aparece menos eficaz después de unas semanas, hablar con su médico.

Consulte al médico antes de la interrupción de la medicación.

Busque la asistencia médica inmediatamente si sospecha sobredosis de la medicación.

Hubo informes de pacientes que experimentan impulsos intensos de jugar, aumento de impulsos sexuales, y otros impulsos intensos, y la imposibilidad de controlarlos tomando

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
ALQUERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA M. BUENIN  
DIRECTORA G.M.C. 7  
M.N.: 15928

1445



una o varios medicamentos que aumentan el tono dopaminergico central que generalmente son usados como tratamiento de la enfermedad de Parkinson, incluyendo **Mantidan**.

Aunque no se ha probado que las medicaciones causaron estos acontecimientos, estos impulsos mencionados, se han detenido en algunos casos cuando se redujo la dosis o la medicación fue interrumpida. El médico deberá preguntar a pacientes sobre el desarrollo de impulsos de juego nuevos o aumentados, y sobre impulsos sexuales u otros impulsos mientras siendo tratado con **Mantidan**. El médico debería considerar la reducción de dosis o la interrupción de la medicación si un paciente desarrolla tales impulsos tomando **Mantidan**.

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°**

Importado en la Argentina por **EUROFARMA ARGENTINA S.A**  
Saavedra 363/77 (B1704FIC)

RAMOS MEJIA Código postal: B1704FIC

Provincia: Buenos Aires

Teléfono: 4658-5354 Fax: 4658-0871

**Directora Técnica: Farm. Paula M. Budnik**

Elaborado por **Eurofarma Laboratórios Ltda.**

Calle Castelo Branco N° 3565

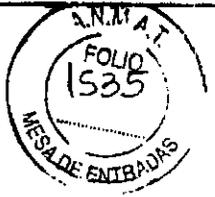
Barrio Itaqui - Itapevi -Provincia de San Pablo - Brasil

Código postal: 06696-000

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MAINARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
FARM. PAULA M. BUDNIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15928

1445



**PROYECTO DE RÓTULO**

**MANTIDAN®**  
**AMANTADINA CLORHIDRATO 100 mg**  
**Comprimidos**

Contenido: x comprimidos

Vía Oral

Industria Brasileira

Venta Bajo Receta

**FORMULA CUALICUANTITATIVA**

**Cada comprimido de Mantidan® contiene:**  
Amantadina clorhidrato 100,0 mg

**Excipientes:**

Almidón de Malz 63,83 mg; Almidón totalmente pregelatinizado 1,38 mg; Talco 5,00 mg;  
Estearato de magnesio 3,50 mg, lactosa 73,29 mg.

**Conservación:** Conservar a temperatura ambiente (entre 15°C y 30°C). Proteger de la luz y de la humedad

**"ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO SÓLO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS."**

**"ESTE MEDICAMENTO COMO CUALQUIER OTRO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.**

**Certificado N°**

Importado en la Argentina por

**EUROFARMA ARGENTINA SA**

Saavedra 363/77 (B1704FIC)

RAMOS MEJIA Código postal: B1704FIC

Provincia: Buenos Aires

Teléfono: 4658-5354 Fax: 4658-0871

**Directora Técnica: Farm. Paula Budnik**

Elaborado por **Eurofarma Laboratórios Ltda.**

Calle Castelo Branco N° 3565

Barrio Itaquí - Itapeví -Provincia de San Pablo - Brasil

Código postal: 06696-000

*Rótulo válido para las presentaciones en blisters de X: 20 y 60 Comprimidos-*

EUROFARMA ARGENTINA S.A.  
ANA VALENTINA MANGARDI  
APODERADA

EUROFARMA ARGENTINA SA  
FARM. PAULA M. BUDNIK  
DIRECTORA TÉCNICA  
M.N.: 15928