

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	PK- Merz® (Sulfato de amantadina)
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	100 mg
Presentación:	Estuche por 3 blisters de PP/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	MERZ PHARMACEUTICALS GMBH, FRANKFURT, ALEMANIA.
Fabricante, país:	1. URSAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH & CO KG, SAARBRÜCKEN, ALEMANIA. Fabricante de la forma farmacéutica a granel. 2. KLOCKE PHARMA - SERVICE GMBH, APPENWEIER, ALEMANIA. Fabricante de la forma farmacéutica a granel. 3. MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA, REINHEIM, ALEMANIA. Empacador primario y secundario.
Número de Registro Sanitario:	0926
Fecha de Inscripción:	5 de Julio de 1983
Composición:	
Cata tableta recubierta contiene:	
Sulfato de Amantadina	100,0 mg
Lactosa monohidratada	108,4 mg
Plazo de validez:	60 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Síndromes Parkinsonianos

Tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, tales como rigor, temblor, hipoquinesia y aquinesia.

Efectos extrapiramidales secundarios de neurolepticos y otros medicamentos con modos de acción similares, tales como disquinesia, acatisia y parkinsonismo

Contraindicaciones:

Las tabletas con capa entérica PK-Merz 100 mg no deben de ser usadas en pacientes con:

Hipersensibilidad a los compuestos con amantadina, Amarillo-naranja S (E 110) o cualquiera de los excipientes del producto farmacéutico

Descompensación cardiaca severa (NYHA clase IV)

Cardiomiopatías y miocarditis

Bloqueo AV 2nd o 3rd grado

Bradycardia existente bajo 55 pulsaciones/min

Intervalo prolongado conocido QT (Bazett QTc > 420 ms) u ondas-U discernibles, o síndrome congénito QT en la anamnesis familiar

Historia de arritmias ventriculares serias incluyendo torsade de pointes

Tratamiento simultáneo con budipina u otros medicamentos que prolongan el intervalo QT.

Niveles reducidos de potasio o magnesio en la sangre

Las tabletas con capa entérica PK-Merz de 100 mg pueden ser usadas sólo con un cuidado especial en pacientes con:

Hipertrofia prostática

Glaucoma de ángulo estrecho

Insuficiencia renal (de severidad variable; hay un riesgo de acumulación debido al deterioro de la actividad de filtrado renal.

Estados de agitación o confusión

Síndromes de delirio o psicosis exógena en la anamnesis

Tratamiento simultáneo con memantina.

Precauciones:

Los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos neurolépticos y las tabletas con capa entérica de 100 mg PK-Merz, están en riesgo de desarrollar el síndrome maligno neuroléptico amenazante de la vida, si las tabletas de PK-Merz 100 mg son descontinuadas abruptamente.

Puede ocurrir intoxicación en pacientes con deficiencia renal.

Se recomienda una precaución especial cuando se prescriben las tabletas con capa entérica PK-Merz de 100 mg a pacientes con síndrome orgánico cerebral o a aquellos que tienen una tendencia a ataques cerebrales, ya que éstos y la intensificación de los síntomas individuales pueden ocurrir.

Los pacientes con condiciones cardiovasculares conocidas deben de permanecer bajo monitoreo médico regular durante el tratamiento con las tabletas con capa entérica de 100 mg de PK-Merz

Los pacientes con enfermedad de Parkinson exhiben frecuentemente síntomas de enfermedades tales como la presión arterial baja, salivación, sudoración, temperatura corporal elevada, acumulación de calor, retención de fluidos y depresión. En tales pacientes, se debe de considera los efectos indeseables e interacciones de las tabletas con capa entérica PK-Merz de 100 mg.

El paciente debe de ser examinado por el oftalmólogo tan pronto como ocurran síntomas como la pérdida de agudeza visual o vista nublada a fin descartar edema corneal como causa posible. Las tabletas con capa entérica de 100 mg PK-Merz deben de ser descontinuadas si se diagnostica edema corneal. Si este es causado por las tabletas de 100 mg PK-Merz es generalmente reversible en menos de un mes.

Se debe pedir a los pacientes consultar a su médico si experimentan problemas al orinar.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Un ECG (50 mm/s) debe de ser realizado antes de iniciar el tratamiento y a la semana 1 y 3 una vez iniciado y el tiempo QT (QTc) frecuencia-correctada Bazett determinado manualmente. Tal ECG debe también de ser registrado antes y 2 semanas después de cualquier aumento subsecuente de la dosis. ECGs adicionales deben de ser realizados cuando menos una vez al año. El tratamiento debe de ser evitado o descontinuado en pacientes que muestran valores QTc línea de base arriba de 420 ms, un aumento de más

de 60 ms durante el tratamiento con las tabletas de capa entérica Merz de 100 mg, o a QTc de más de 480 ms durante el tratamiento con las tabletas PK Merz de capa entérica y en pacientes que muestran ondas U discernibles.

Pacientes con riesgo de desbalance electrolítico, debido a e.g. tratamiento con diuréticos, vomito frecuente y/o diarrea, uso de insulina en situaciones de emergencia o condiciones renales o anoréxicas deben de estar bajo un adecuado monitoreo de los parámetros de laboratorio y el reemplazo electrolítico adecuado, particularmente del potasio y el magnesio.

En el caso de síntomas como las palpitaciones, mareos o síncope, el tratamiento con las tabletas PK-Merz de 100 mg debe de ser discontinuado inmediatamente y el paciente debe de ser checado en la prolongación QT dentro de las 24 horas: Si no se presenta una prolongación QT, el tratamiento con las tabletas con cubierta entérica de 100 mg PK-Merz puede ser reiniciado, tomando en cuenta las contraindicaciones y las interacciones.

En el caso de pacientes con marcapasos cardiacos, la determinación exacta de los tiempos QT no es posible, por lo tanto, la decisión sobre el uso de las tabletas PK-Merz de 100 mg debe de ser realizada bajo bases individuales en consulta con el cardiólogo del paciente.

La administración suplementaria de amantadina para la prevención y tratamiento de la influenza virus tipo A no es recomendable y debe de ser evitada por el peligro de una sobredosis.

El Amarillo-naranja S (E 110) puede disparar reacciones alérgicas.

Lactosa: Pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa Lapp o deficiencia de la absorción de la glucosa-galactosa no deberían de tomar este medicamento.

Efectos indeseables:

Desordenes del sistema nervioso:

Común: Mareos

Muy raro: Ataques epilépticos, usualmente después de tratamiento en exceso de la dosis recomendada; mioclonus, síntomas de neuropatía periférica.

Desordenes psiquiátricos:

Común Disturbios del sueño, agitación motora y psiquiátrica. Particularmente en pacientes de edad avanzada, se pueden disparar psicosis exógenas paranoicas acompañadas por alucinaciones visuales. Reacciones adversas de este tipo pueden ocurrir con mayor frecuencia cuando una infusión de PK-Merz es dada en combinación con otros medicamentos anti-parkinsonianos (e.g. levodopa, bromocriptina) o memantina

Desordenes renales y urinarios:

Común Retención urinaria en caso de hipertrofia prostática

Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo:

Común: Livelo reticularis (piel de mármol), algunas veces asociado con edemas del tobillo y la pantorrilla

Desordenes gastrointestinales:

Común: Nausea, boca seca

Desordenes cardiacos:

Muy raro: Arritmias cardiacas tales como la taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsade de pointes y prolongación QT. La mayoría de estos casos ocurrieron después de sobredosis o en asociación con ciertos medicamentos u otros factores de riesgo de las arritmias cardiacas. Arritmias cardiacas con taquicardia

Desordenes vasculares: Común: Disregulación ortostática

Desordenes oculares:

Raro: Visión nublada*

Muy rara: Pérdida temporal de la visión*, fotosensibilidad incrementada

No conocida: Edema corneal, reversible después de discontinuación

El paciente debe de ser examinado por un oftalmólogo tan pronto como ocurra la pérdida de agudeza visual o la visión nublada, a fin de descartar un edema corneal como causa posible.

Desordenes del sistema sanguíneo y linfático:

Muy raro: Efectos hematológicos secundarios como leucopenia y trombocitopenia.

El Amarillo Anaranjado S (E 110) puede disparar reacciones alérgicas.

Posología y método de administración:

Dosis única y dosis diarias:

Un ECG (50 mm/s) debe de ser registrado antes y una y 3 semanas después de iniciar el tratamiento y el tiempo QT (QTc) frecuencia-correctada Bazett determinado manualmente. Tal ECG debe también de ser registrado antes y 2 semanas después de cualquier aumento subsecuente de la dosis. ECGs adicionales deben de ser realizados cuando menos una vez al año. El tratamiento debe de ser evitado o discontinuado en pacientes que muestran valores QTc línea de base arriba de 420 ms, un aumento de más de 60 ms durante el tratamiento con las tabletas de capa entérica Merz de 100 mg, o a QTc de más de 480 ms durante el tratamiento con las tabletas PK Merz de capa entérica y en pacientes que muestran ondas U discernibles.

Siguiendo las precauciones arriba mencionadas y tomando en cuenta las contraindicaciones listadas en la sección 4.3, se puede prevenir el muy raro efecto secundario amenazante de la vida torsade de pointes taquicardia ventricular.

El tratamiento de pacientes con síndromes parkinsonianos y disturbios de movimiento relacionados con medicamentos deben de ser introducidos normalmente de forma gradual, con la dosis guiada por el efecto terapéutico.

El tratamiento debe de ser iniciado con una dosis de 1 tableta con capa entérica de 100 mg PK-Merz (equivalente a 100 mg de sulfato de amantadina) por día durante los primeros 4 a 7 días, seguido por un aumento semanal en la dosis diaria de una tableta hasta que se alcance la dosis de mantenimiento.

La dosis usual efectiva es de 1 a 3 tabletas con capa entérica de 100 mg PK-Merz dos veces al día (equivalente a 200-600 mg de sulfato de amantadina por día).

En pacientes de edad avanzada, particularmente aquellos con estados de agitación y confusión o síndromes de delirio, el tratamiento debe de ser iniciado a dosis menores.

Si se suministran en combinación con otros medicamentos anti-parkinsonianos, la dosis debe de ser ajustada individualmente.

En pacientes tratados previamente con solución de infusión de amantadina, se puede elegir una dosis de inicio mayor.

En el evento de un empeoramiento agudo de los síntomas parkinsonianos en el sentido de crisis aquinética, se debe de administrar un tratamiento de infusión de amantadina

Dosis en pacientes con deficiencias renales:

En pacientes con deficiencias renales, la dosis debe de ser diseñada de acuerdo con la disminución del aclaramiento renal (medido como la tasa de filtración glomerular: GFR), como se muestra en la tabla siguiente:

Dosis en pacientes con deficiencias renales:

En pacientes con deficiencias renales, la dosis debe de ser diseñada de acuerdo con la disminución del aclaramiento renal (medido como la tasa de filtración glomerular: GFR), como se muestra en la tabla siguiente:

GFR (ml/min)	Dosis (sulfato de amantadina)	Intervalo de dosis
80-60	100 mg	cada 12 horas
60-50	200 mg and 100* mg	en días alternados*
50-30	100 mg	una vez al día
30-20	200 mg	dos veces a la semana
20-10	100 mg	Tres veces a la semana
< 10 pacientes c/hemodiálisis	and 200 mg and 100 mg	Una vez a la semana o una cada dos semanas

* alcanzado por admon. alternativa of 1 × 1 y 1 × 2 tabletas of 100 mg de sulfato de amantadina

La tasa de filtración glomerular (GFR) puede ser estimada de acuerdo con la siguiente aproximación:

$$Cl_{cr} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso}}{72 \times \text{creatinina}}$$

donde:

Cl_{cr} = aclaramiento de creatinina en ml/min y

creatinina = suero creatinina en mg/100 ml

El aclaramiento de creatinina calculado de acuerdo con esta expresión aplica a los hombres solamente (el valor correspondiente en mujeres es de aproximadamente el 85 % de este valor) y puede ser igualado con aclaramiento de inulina para la determinación del GFR (120 ml/min en adultos).

La amantadina es dializada sólo ligeramente (aprox. 5%)

Método y duración de la administración:

Las tabletas con capa entérica deben de ser tomadas con poco líquido, preferiblemente en la mañana o en la tarde. La última dosis no debe de ser tomada después de la 4 p.m.

La duración del tratamiento es guiada por la naturaleza y severidad del curso de la enfermedad y es determinada por el médico tratante. Los pacientes no deben de discontinuar el tratamiento unilateralmente.

La discontinuación abrupta de las tabletas con capa entérica PK-Merz de 100 mg debe de evitarse, ya que los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden experimentar una intensificación severa de los síntomas extrapiramidales, algunas veces incluso una crisis aquinética y efectos de retiro que incluso pueden causar delirio.

Niños:

No ha habido una suficiente experiencia en niños.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El uso simultáneo de la amantadina y de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT está contraindicado. Ejemplos son:

ciertos agentes antiarrítmicos de la clase I A (e.g. quinidina, disopiramida, procainamida) y clase III (e.g. amiodarona, sotalol)

ciertos antisicóticos (e.g. tioridazina, clorpromazina, haloperidol, pimozida)

ciertos antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (e.g. amitriptilina)

ciertos antihistamínicos (e.g. astemizola, terfenadina)

ciertos antibióticos macrólidos (e.g. eritromicina, claritromicina)

ciertos inhibidores de la girasa (e.g. esparfloxacin)

antimicóticos azoles y otros compuestos como al budipina, halofantrina, co-trimoxazola, pentamidina, cisaprida and bepridil.

Esta lista no puede ser exhaustiva. Antes de iniciar el uso de la amantadina concomitantemente con otros medicamentos, las especificaciones de estos últimos deben de ser checadas por posibles interacciones, debido a la prolongación QT, entre el medicamento y la amantadina.

El uso de las tabletas con capa entérica de 100 mg PK-Merz en combinación con otros medicamentos anti-parkinsonianos es posible. Para evitar efectos indeseables (como reacciones psicóticas), puede ser necesario reducir la dosis de los otros medicamentos o de la combinación.

No ha habido estudios específicos sobre la ocurrencia de interacciones después de la administración de las tabletas con capa entérica de 100 mg PK-Merz concomitantemente con otros medicamentos anti-parkinsonianos (e.g. levodopa, bromocriptina, trihexifenidilo, etc.) o memantina (tome nota de los efectos indeseables).

El tratamiento simultáneo de las tabletas con capa entérica de 100 mg PK-Merz y cualquiera de los tipos de medicamentos o sustancias activas listadas abajo, puede llevar a las siguientes interacciones:

Anticolinérgicos:

Reforzamiento de los efectos indeseables (confusión y alucinaciones) of anticolinérgicos (e.g. trihexifenidilo, benztropina, escopolamina, biperideno, orfenadrina, etc.).

Simpaticomiméticos indirectamente CNS activos:

Potenciación de los efectos centrales de la amantadina

Alcohol:

Bajando la tolerancia al alcohol.

Levodopa (medicamento antiparkinsoniano):

Potenciación mutua de la acción terapéutica. Por lo tanto, la levodopa puede ser tomada concomitantemente con las tabletas con capa entérica de 100 mg PK-Merz.

Memantina (medicamento anti-demencia):

La memantina puede potenciar el efecto y los efectos indeseables de las tabletas con capa entérica PK-Merz 100 mg.

Otros medicamentos:

El uso simultáneo de diuréticos de la combinación tipo triamterene/clorohidrotiazida puede resultar en una disminución del aclaramiento plasmático de la amantadina, llevando a concentraciones de plasma tóxicas. Así, su uso debe de ser evitado.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo:

No existen datos sobre la transferencia placental. No hay datos adecuados sobre el uso de la amantadina en mujeres embarazadas. Ha habido algunos reportes de casos de nacimientos sanos, pero también de complicaciones del embarazo y cinco casos de defectos al nacimiento (cardiovasculares y anomalías de las extremidades). En estudios con animales, la amantadina ha mostrado ser embriotóxica y teratogénica .

El potencial de riesgo en humanos no es conocido.

Por lo tanto, la amantadina sólo puede ser usada durante el embarazo si es absolutamente necesario. Si la terapia se lleva a cabo durante el primer trimestre, se debe realizar una ultrasonografía.

Si la amantadina es prescrita a mujeres en edad de procrear, la paciente debe de ser instruida para contactar a su médico inmediatamente si desea embarazarse o sospecha que está embarazada.

Lactancia:

La amantadina es excretada en la leche materna. Si su uso durante la lactancia se considera absolutamente necesario, el infante debe de ser mantenido bajo observación debido a posibles síntomas relacionados con el medicamento (erupciones en la piel, retención urinaria, vómito) y destetar si es necesario.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los efectos sobre la vigilia y adaptación, particularmente en asociación con los efectos de otros medicamentos usados para tratar los síndromes parkinsonianos, no pueden ser descartados. Al inicio del tratamiento puede haber consecuentemente un deterioro en la habilidad para manejar y operar maquinaria además del ocasionado por la condición en sí misma.

Sobredosis:

Medidas de emergencia, síntomas y antídotos

La posibilidad de intoxicación múltiple debe siempre de ser considerada, por ejemplo, la ingestión de más de un medicamento con una intención suicida.

Síntomas de sobredosis

La intoxicación aguda se caracteriza por náusea, vómito, hiper-excitabilidad, temblor, ataxia, visión nublosa, letargo, depresión, disartria y convulsiones cerebrales; una arritmia cardíaca maligna ha sido reportada en un caso.

Se han observado psicosis tóxicas agudas en la forma de estados de confusión con alucinaciones visuales algunas veces incluyendo como y mioclonus, después de la administración simultánea de amantadina y otros medicamentos antiparkinsonianos.

Manejo de la sobredosis

No existe un medicamento específico, tratamiento o antídoto. En el caso de una intoxicación con las tabletas de capa entérica, se debe inducir el vómito y realizar un lavado gástrico.

En el caso de una intoxicación que atente contra la vida, el cuidado intensivo es necesario adicionalmente. Las medidas terapéuticas a ser consideradas incluyen la toma de fluidos y

acidificación de la orina para una excreción más rápida de la sustancia y posiblemente sedación, medidas anticonvulsivas y agentes antiaritmicos (lidocaína i.v.).

Para el tratamiento de los síntomas neurotóxicos (como los descritos arriba) se puede tratar con la administración intravenosa de fisostigmina en adultos a una dosis de 1-2 mg cada 2 horas y en niños 2 x 0.5 mg a intervalos de de 5-10 minutos hasta un máximo de dosis de 2 mg.

Debido a la baja dializabilidad de la amantadina (5 % aprox) la hemodiálisis no es una opción. Es aconsejable monitorear a los pacientes cercanamente por la posible prolongación QT y por factores que promueven la ocurrencia de torsade de pointes, e.g. desbalances de los electrolitos (particularmente hipocalcemia e hipomagnesemia) o bradicardia.

Propiedades farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: medicamentos anti-parkinson, código ATC: N04BB01

La amantadina tiene varios efectos farmacológicos. El agente tiene un efecto agonístico indirecto en el receptor de dopamina en el estriado. Los estudios animales han mostrado que la amantadina aumenta la concentración de dopamina extracelular tanto por un aumento en la liberación de dopamina como por el bloqueo de la re-toma en las neuronas presinápticas. En concentraciones terapéuticas, la amantadina inhibe la liberación de la acetilcolina mediada por los receptores NMDA y puede entonces disparar los efectos anticolinérgicos. El agente tiene efectos sinérgicos con la L-dopa.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción:

El clorhidrato de amantadina tiene una rápida y completa absorción en el tracto gastrointestinal después de la administración oral.

Concentración de plasma, eliminación:

Las concentraciones pico de plasma son alcanzadas aproximadamente en de 2 a 8 horas (t_{max}) después de la administración de dosis única. El clorhidrato de amantadina libre soluble proporciona un pico mayor de concentración de plasma amantadina que el sulfato de amantadina que es menos soluble, para el cual las concentraciones pico de plasma (C_{max}) son alcanzadas después que las del clorhidrato. Después de una dosis oral única de 250 mg de clorhidrato de amantadina, un C_{max} de 0.5 $\mu\text{g/ml}$ es obtenido.

A dosis de 200 mg/día se alcanza un estado estable después de 4-7 días, con concentraciones de plasma de 400-900 ng/ml. Después de la administración de 100 mg de sulfato de amantadina C_{max} es 0.15 $\mu\text{g/ml}$.

La cantidad total de la sustancia activa absorbida (AUC) es la misma para las dos sales de amantadina. Se encontró que el aclaramiento plasmático fue idéntico al aclaramiento renal, a 17.7 ± 10 L/h en voluntarios de edad avanzada sanos. El volumen aparente de distribución (4.2 ± 1.9 L/kg) es dependiente de la edad; in la edad avanzada es de 6.0 L/kg.

La vida media de eliminación es de 10 a 30 horas, con una media de aproximadamente 15 horas y es extremadamente dependiente de la edad del paciente. Los pacientes masculinos de edad avanzada (62-72 años) muestran una vida media de eliminación de 30 horas. En pacientes con insuficiencia renal la vida media del plasma terminal puede ser sustancialmente prolongada a 68 ± 10 horas.

In vitro, la amantadina es aproximadamente 67% unión a proteínas plasmáticas; aproximadamente 33% está presente en el plasma en forma libre. Sobrepasa la barrera hematoencefálica por virtud de un sistema transportador saturable.

La amantadina es excretada en la orina casi completamente sin cambios (90% de dosis única), pequeñas cantidades son excretadas en las heces.

La dializabilidad del clorhidrato de amantadina es baja, alrededor del 5% en una diálisis.

Metabolismo:

La amantadina no es metabolizada en humanos.

Datos preclínicos de seguridad

La amantadina tiene efectos en la electrofisiología cardíaca, incluyendo la prolongación de la duración de la acción potencial a través de la inhibición del flujo de los iones re-polarizados de potasio. En humanos también, en casos raros, estos efectos pueden resultar en tipos particulares de arritmias cardíacas (taquicardia apical recíproca o arritmia torsade de pointes).

Los estudios de toxicidad crónica revelaron primariamente efectos estimuladores-CNS. Se observaron extrasístoles en perros y simios en casos aislados y en perros se observó también una infiltración grasa ligera del miocardio.

Un estudio de mutagenicidad con pruebas establecidas in vitro e in vivo no produjo evidencia de algún potencial genotóxico de la amantadina

No se han realizado estudios de carcinogenicidad de largo plazo relacionados con la amantadina.

En estudios de toxicidad embrional en ratas, ratones y conejos sólo las ratas mostraron efectos embriofetales y malformaciones a dosis muy altas. Se observaron edema, posición anómala de las patas traseras y anomalías del esqueleto con frecuencia incrementada. Los efectos sobre la fertilidad han sido insuficientemente investigados; hay evidencia en ratas de afectación de la fertilidad.

No se han realizado investigaciones en el periodo perinatal/posnatal.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 29 de febrero de 2016.