

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	PK-MERZ ® (Sulfato de amantadina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta
<b>Fortaleza:</b>	100 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres PP/AL con 10 tabletas recubiertas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	MERZ PHARMACEUTICALS GMBH, Frankfurt/Main, Alemania. 1. KLOCKE PHARMA - SERVICE GMBH, Appenweier, Alemania. Fabricante de la forma farmacéutica a granel.
<b>Fabricante, país:</b>	2. MERZ PHARMA GMBH & CO KGAA, Reinheim, Alemania. Empacador primario y secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	0926
<b>Fecha de Inscripción:</b>	5 de julio de 1983
<b>Composición:</b>	
Cada tableta recubierta contiene:	
Sulfato de amantadina	100,0 mg
lactosa monohidratada	108,4 mg
laca amarillo naranja (E 110)	0,917 mg
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.

### Indicaciones terapéuticas:

El medicamento está indicado para:

Síndromes Parkinsonianos

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

Efectos laterales extrapiramidales de neurolépticos y otros medicamentos con modos de acción similares, tales como discinesia, acatisia y parkinsonismo.

### Contraindicaciones:

PK-Merz tabletas recubiertas no debe usarse en pacientes con:

Hipersensibilidad a los compuestos de amantadina, amarillo naranja S (E 110) o hacia cualquier otro de los excipientes del medicamento listados en la sección 6.1

Insuficiencia cardíaca severa no compensada (NYHA clase IV),

Cardiomiopatías y miocarditis

Bloqueo AV grado 2do o 3ro

Existencia de bradicardia por debajo de 55 latidos/minuto

Evidencia de intervalos QT prolongados (Bazett QTc > 420 ms), u ondas U discernibles, o síndrome QT congénito en la anamnesis familiar

Historia de arritmias ventriculares serias incluyendo torsades-de-pointes

El tratamiento simultáneo con budipina u otros fármacos que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5).

Niveles bajos de potasio o magnesio en la sangre

PK-Merz tabletas recubiertas puede ser usado sólo con particular cuidado en pacientes con:

Hipertrofia prostática

Glaucoma de ángulo cerrado

Insuficiencia renal (de severidad variable; riesgo de acumulación por deterioro de la capacidad de filtración renal, ver secciones 4.2 y 4.4))

Estados de agitación o confusión

Síndromes de delirio o de psicosis exógenas en la anamnesis

Tratamiento simultáneo con memantina (ver sección 4.5)

#### **Precauciones:**

Los pacientes tratados simultáneamente con fármacos neurolépticos y con PK-Merz tabletas recubiertas corren el riesgo de desarrollar el síndrome neuroléptico maligno, amenazante para la vida, si se interrumpe abruptamente el uso de PK-Merz tabletas recubiertas.

Puede ocurrir intoxicación en pacientes con insuficiencia renal.

Particular cuidado es aconsejable cuando se prescribe PK-Merz tabletas recubiertas a pacientes con síndrome cerebral orgánico o a aquellos que son propensos a convulsiones cerebrales, ya que pueden ocurrir convulsiones e intensificación de síntomas individuales (ver secciones 4.2 y 4.8).

Los pacientes con condiciones cardiovasculares conocidas deben permanecer bajo monitoreo médico regular durante el tratamiento con PK-Merz tabletas recubiertas.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson a menudo exhiben síntomas de la enfermedad tales como presión sanguínea baja, salivación, sudoración, temperatura corporal elevada, acumulación de calor, retención de fluidos y depresión. En tales pacientes, debida consideración debería darse a los efectos adversos e interacciones de PK-Merz 100mg tabletas recubiertas.

El paciente debería ser examinado por un oftalmólogo tan pronto como ocurran síntomas tales como pérdida de agudeza visual o visión borrosa, de forma de descartar el edema corneal como posible causa. Si se diagnostica edema corneal PK-Merz tabletas recubiertas debe discontinuarse. A los pacientes debería pedírseles que consulten a su médico si experimentan problemas al orinar.

## Trastornos del control de impulsos

Los pacientes deben ser monitoreados regularmente para detectar el desarrollo de trastornos del control de impulsos. Los pacientes y cuidadores deben ser conscientes de que los síntomas conductuales de los trastornos del control de los impulsos, que incluyen ludopatía, aumento de la libido, hipersexualidad, gastos o compras compulsivos, atracones y alimentación compulsiva pueden aparecer en pacientes tratados con productos con efecto dopaminérgico, incluido PK-Merz. Comprimidos recubiertos con película de 100 mg. Se debe considerar la reducción de la dosis o la suspensión progresiva si se desarrollan tales síntomas

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Se debe llevar a cabo un electrocardiograma ECG (50 mm/s) antes y después de 1 y de 3 semanas de haber comenzado el tratamiento y determinar manualmente el tiempo QT de Bazett corregido por

la frecuencia (QTc). Tal ECG debería también ser registrado antes y 2 semanas después de cualquier aumento subsecuente en la dosis. Exámenes adicionales de ECG deben realizarse al menos una vez al año. El tratamiento debe evitarse o discontinuarse en pacientes que presenten valores de la línea de base QTc por encima de 420 ms, un aumento en QTc mayor de 60 ms bajo tratamiento con PK-Merz tabletas recubiertas, o un tiempo QTc por encima de 480 ms bajo tratamiento con PK-Merz, y en pacientes que muestren ondas U discernibles.

Pacientes con riesgo de desequilibrio electrolítico, debido por ej. a tratamiento con diuréticos, vómitos frecuentes y/o diarrea, por el uso de insulina en situaciones de emergencia, o por problemas renales o de anorexia deben estar bajo adecuado monitoreo de los parámetros del laboratorio y reposición electrolítica apropiada, particularmente de potasio y magnesio.

En el caso de síntomas tales como palpitaciones, mareos o síncope, el tratamiento con PK-Merz tabletas recubiertas debe ser interrumpido inmediatamente y el paciente sometido a un chequeo dentro de 24 horas para determinar si hay prolongación de QT. Si no se presenta prolongación de QT, el tratamiento con PK-Merz tabletas recubiertas puede ser recommenzado, tomando en cuenta las contraindicaciones e interacciones.

En el caso de pacientes con marcapasos cardíacos, no es posible la determinación exacta del tiempo QT, por ello la decisión de usar PK-Merz tabletas recubiertas debe ser tomada de manera individual consultando al cardiólogo del paciente.

La administración suplementaria de amantadina para la prevención y tratamiento de la infección con el virus A de la gripe no es recomendada y debería ser evitado debido al peligro de sobredosis.

Este producto contiene el colorante E110 (amarillo-naranja S), el cual puede provocar reacciones alérgicas.

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

### **Efectos indeseables:**

La evaluación de los efectos no deseados se basa en las siguientes frecuencias:

<b>Muy común:</b>	( $\geq 1/10$ )
<b>Común:</b>	( $\geq 1/100, < 1/10$ )
<b>Poco común:</b>	( $\geq 1/1000, < 1/100$ )
<b>Raro:</b>	( $\geq 1/10000, < 1/1000$ )

<b>Muy raro:</b>	(<1/10000),no conocido
<b>No conocido</b>	No se puede estimar con los datos disponibles

Desordenes del sistema nervioso:

Común: Mareos

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

Desordenes psiquiátricos:

Común: Transtornos del sueño, agitación motora y psiquiátrica. Particularmente en pacientes de edad avanzada, se pueden disparar psicosis exógenas paranoides acompañadas de alucinaciones visuales. Reacciones adversas de este tipo podrían ocurrir con mayor frecuencia cuando se administra PK-Merz infusión en combinación con otras drogas antiparkinsonianas (por ejemplo: levodopa, bromocriptina) o memantina. No comunes: Trastornos del control de impulsos, p. Ej. Ludopatía, En pacientes tratados con productos con efecto dopaminérgico, incluido PK-Merz 100 mg comprimidos recubiertos con película, pueden producirse aumento de la libido, hipersexualidad, gasto o compra compulsiva, atracones y alimentación compulsiva (ver sección 4.4).

Desordenes renales y urinarios:

Común: Retención urinaria en pacientes con hipertrofia prostática

Desordenes de la piel y del tejido subcutáneo:

Común: Livedo reticularis (piel de mármol), algunas veces asociada con edema de la parte baja de la pierna y de tobillo.

Desordenes gastrointestinales:

Común: Nauseas, sequedad de la boca

Desordenes cardiacos:

Muy raro: Arritmias cardiacas tales como la taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, torsades de-pointes y prolongación QT. Muchos de estos casos ocurren luego de una sobredosis o en asociación con ciertas drogas u otros factores de riesgo para arritmias cardiacas (ver sección 4.3 y 4.5). Arritmias cardiacas con taquicardia.

Desordenes vasculares:

Común: Disregulación ortostática

Desordenes oculares:

Poco común: Visión borrosa\*

Raro: Lesión corneal, p. Ej. Opacidades subepitheliales puntiformes que pueden estar asociadas con queratitis puntiforme superficial, edema del epitelio corneal y agudeza visual notablemente reducida.

Muy raras: pérdida temporal de la visión \*, aumento de la fotosensibilidad.

\* 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 de córnea como causa posible (ver sección 4.4).

Desordenes de la sangre y sistema linfático:

Muy raro: Efectos adversos hematológicos secundarios tales como leucopenia y trombocitopenia.

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio / riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

#### **Posología y modo de administración:**

Se debe registrar un ECG (50 mm / s) antes y 1 y 3 semanas después de comenzar el tratamiento, así como al cambiar la dosis (¡precaución! Taquicardia ventricular), ver 4.4.

El tratamiento de los pacientes con síndromes parkinsonianos y trastornos del movimiento relacionados con el fármaco normalmente debe introducirse gradualmente, con la dosis guiada por el efecto terapéutico.

El tratamiento debe iniciarse con una dosis de 1 comprimido recubierto con película de 100 mg de PK-Merz (equivalente a 100 mg de sulfato de amantadina al día) una vez al día durante los primeros 4 a 7 días, seguido de un aumento semanal de la dosis diaria de uno. comprimido hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.

La dosis eficaz habitual es de 1 a 3 comprimidos recubiertos con película de 100 mg de PK-Merz dos veces al día (equivalente a 200-600 mg de sulfato de amantadina al día).

En pacientes ancianos, particularmente aquellos con estados de agitación y síndromes de confusión o delirio, el tratamiento debería comenzarse a una dosis más baja.

Si es dado en combinación con otras drogas antiparkinsonianas, la dosis debe ajustarse individualmente.

En pacientes previamente tratados con solución de infusión de amantadina, puede elegirse una dosis de comienzo más alta.

En el caso de un agravamiento agudo de los síntomas parkinsonianos en el sentido de una crisis acinética, debería administrarse el tratamiento de infusión de amantadina

Dosificación en pacientes con insuficiencia renal:

En pacientes con insuficiencia renal la dosis debe ser ajustada de acuerdo al grado de disminución en clearance renal (medido como tasa de filtración glomerular: GFR), como se muestra en la siguiente tabla:

GFR	Dosis	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 and pacientes c/hemodiálisis	200 mg and 100 mg	Una vez a la semana o una cada dos semanas
--------------------------------------	-------------------	---

\* alcanzado mediante administración alterna de 1 □□1 y 1 □□2 tabletas de 100 mg de sulfato de amantadina

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

$$\frac{(140 - \text{edad}) \square \text{ peso}}{72 \square \square \text{ creatinina}}$$

72 □□ creatinina

donde:

Clcr = aclaramiento de creatinina en ml/min y  
creatinina = suero creatinina en mg/100 ml

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

Amantadina se dializada sólo levemente (aprox. 5%).

Método de administración:

Las tabletas recubiertas deben tomarse con un poco de líquido, preferiblemente en la mañana y la tarde. La última dosis diaria no debería tomarse después de las 4 p.m

La duración del tratamiento es guiado por la naturaleza y severidad del curso de la enfermedad y es determinado por el médico que da el tratamiento. Los pacientes no deben discontinuar el tratamiento unilateralmente.

La discontinuación abrupta de PK-Merz tabletas debe evitarse, ya que los pacientes con enfermedad de Parkinson pueden de otra manera experimentar una severa intensificación en síntomas extrapiramidales, a veces incluyendo crisis acinéticas, y pueden ocurrir efectos de síndromes de abstinencia incluyendo delirio.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de PK-Merz tabletas recubiertas 100mg en niños no está aún establecida. No existen datos disponibles.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Está contraindicado el uso simultáneo de amantadina y de drogas conocidas por causar la prolongación del intervalo QT. Por ejemplo:

Ciertos antiarrítmicos de la clase I A (ej. quinidina, disopiramida, procainamida) y de la clase III (ej. amiodarona, sotalol)

Ciertos antipsicóticos (ej. tioridacina, clorpromacina, haloperidol, pimocida)

Ciertos antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (ej. amitriptilina)

Ciertos antihistamínicos (ej. astemizol, terfenadina)

Ciertos antibióticos macrólidos (ej. eritromicina, claritromicina)

Ciertos inhibidores de la girasa (ej. esparfloxacina)

Antimicóticos azólicos y otros fármacos tales como budipina, halofantrina, cotrimoxazol, pentamidina, cisaprida y bepridil.

Esta lista no puede ser exhaustiva. Antes de comenzar a usar amantadina en forma concomitante con otro medicamento, debería revisarse el folleto informativo de este último, en función de interacciones potenciales, debidas a prolongación de la QT, entre el fármaco y la amantadina.

Es posible el uso de PK-Merz tabletas recubiertas en combinación con otros medicamentos antiparkinsonianos. Para evitar efectos no deseados (tales como reacciones psicóticas), puede ser necesario reducir la dosis del otro fármaco o de la combinación.

No hay estudios específicos sobre la ocurrencia de interacciones luego de la administración de PK-Merz tabletas recubiertas concomitantemente con otros medicamentos antiparkinsonianos (por ejemplo levodopa, bromocriptina, trihexifenidil, etc.) o con memantina (tómese nota de los efectos no deseados sección 4.8).

Tratamientos simultáneos con PK-Merz tabletas recubiertas y cualquiera de los tipos de medicamentos o de las sustancias activas listadas abajo, pueden conducir a las interacciones siguientes:

Anticolinérgicos:

Intensificación de los efectos no deseados (confusión y alucinaciones) de los anticolinérgicos (ej. trihexifenidil, benztropina, escopolamina, biperideno, orfenadrina, etc.).

Simpatomiméticos indirectamente activos del CNS:

Potenciación de los efectos centrales de la amantadina.

Alcohol:

Disminución de la tolerancia al alcohol. Levodopa (fármaco antiparkinsoniano):

Potenciación mutua de la acción terapéutica. Por esa razón, levodopa puede ser administrada concomitantemente con PK-Merz.

Memantina (fármaco antidemencia):

Puede potenciar la acción y los efectos no deseados de PK-Merz (ver sección 4.4).

Otros fármacos:

El uso simultáneo de diuréticos del tipo de combinación triamtereno/hidroclorotiazida puede provocar una disminución en el clearance plasmático de la amantadina, conduciendo a concentraciones tóxicas en el plasma. El uso simultáneo debería por ello ser evitado

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

Fertilidad:

Si la amantadina se prescribe a una mujer en edad de procrear, el paciente debe ser instruido para ponerse en contacto con su médico inmediatamente si ella desea embarazarse o sospecha que está embarazada.

Embarazo:

No hay datos disponibles sobre transferencia placentaria. No hay adecuados datos del uso de amantadina en mujeres embarazadas. Ha habido algunos informes de casos de nacidos sanos pero también de complicaciones de embarazo y cinco casos de defectos de nacimiento (defectos cardiovasculares, anomalías en extremidades).

En estudios en animales, se encontró que amantadina es embriotóxica y teratogénica (ver sección 5.3). El riesgo potencial para los humanos no se conoce.

Amantadina puede por lo tanto solo ser usada durante el embarazo si es considerado absolutamente esencial. Si la terapia es llevada a cabo durante el 1er trimestre, debe realizarse ultrasonografía.

Si amantadina se prescribe a una mujer en edad de procrear, la paciente debe ser instruida a contactar su doctor inmediatamente si ella desea embarazarse o sospecha que está embarazada.

Lactancia:

Amantadina se excreta en la leche materna. Si el uso durante la lactancia es considerado absolutamente esencial, el infante debería ser mantenido bajo observación, por posibles efectos relacionados al medicamento (rash cutáneo, retención urinaria, vómitos) y de ser necesario, se debería interrumpir la lactancia.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Efectos sobre la vigilancia y la acomodación no pueden ser excluidos, particularmente en combinación con los efectos de otros fármacos usados en el tratamiento de los síndromes parkinsonianos. Al comienzo del tratamiento, podría haber consecuentemente un deterioro adicional en la capacidad para conducir y operar maquinaria, además de los impedimentos causados por la condición misma.

Este impedimento se intensifica adicionalmente en combinación con el alcohol.

### **Sobredosis:**

Medidas de emergencia, síntomas y antídotos

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

Síntomas de sobredosis:

La intoxicación aguda es caracterizada por náuseas, vómitos, hiperexcitabilidad, temblor, ataxia, visión borrosa, letargo, depresión, disartria, y convulsiones cerebrales; arritmia cardíaca maligna ha sido observada en un caso.

Psicosis tóxicas agudas en forma de estados de confusión con alucinaciones visuales a veces incluyendo coma y mioclonía han sido observadas luego de la administración simultánea de amantadina y otros fármacos antiparkinsonianos.

Manejo de la sobredosis:

No se conoce tratamiento con un fármaco específico o un antídoto. En el caso de intoxicación con tabletas recubiertas, debería ser inducido el vómito y/o llevado a cabo un lavado de estómago.

En caso de una intoxicación amenazante para la vida, es necesario el cuidado intensivo. Medidas terapéuticas a ser consideradas incluyen la ingestión de líquido y la acidificación de la orina para la más rápida excreción de la sustancia, y posiblemente sedación, medidas anticonvulsivas y agentes antiarrítmicos (lidocaína intravenosa).

Para el tratamiento de síntomas neurotóxicos (tales como los descritos arriba), puede tratarse de administrarse por vía intravenosa fisostigmina a una dosis de 1-2 mg cada 2 horas en adultos y 2 x 0.5 mg en intervalos de 5-10 min hasta una dosis máxima de 2 mg en niños.

Debido a la baja capacidad de diálisis de la amantadina (aprox. 5 %), la hemodiálisis no constituye una opción.

Es recomendable monitorear los pacientes particularmente de ceca por posible prolongación QT y por factores que promuevan la ocurrencia de torsade de-pointes, ejemplo desbalances electrolíticos (particularmente hipokalemia e hipomagnesemia) o braducardia.

**Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: N04BB01

Grupo farmacoterapéutico: N-Sistema nervioso, N04 Antiparkinsonianos, N04B-Agotes Dopaminérgicos, N04BB- Derivados del adamantano.

La amantadina tiene varios efectos farmacológicos. El agente tiene un efecto agonista indirecto en el receptor de dopamina estriado. Los estudios en animales han mostrado que la amantadina incrementa la concentración de dopamina extracelular tanto por un aumento en la liberación de dopamina como por el bloqueo de la re-captura 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 plasmática, eliminación:**

Las concentraciones plasmáticas pico son alcanzadas aproximadamente en 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  $\pm$  10 L/h en voluntarios de edad avanzada sanos. El volumen aparente de distribución (4.2  $\pm$  1.9 L/kg) es dependiente de la edad; en la edad avanzada es de 6.0 L/kg.

La vida media de eliminación es entre 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  $68 \pm 10$  horas.

*In vitro*, la amantadina es aproximadamente 67% unión a proteínas plasmáticas; aproximadamente un 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 eliminación de clorhidrato de amantadina a través de diálisis es baja, alrededor del 5%.

**Metabolismo:**

La amantadina no es metabolizada en humanos.

## Información preclínica 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 recíproca apical o arritmia torsade de pointes).

Los estudios de toxicidad crónica revelaron primariamente efectos estimuladores-SNC. 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 con embriones de ratas, ratones y conejos sólo las ratas mostraron efectos embrioletales y malformaciones a dosis muy altas. Se observó edema, posición anómala de las patas traseras y anormalidades del esqueleto con incremento en la frecuencia. 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 requerimientos especiales

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de agosto de 2021.