

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Amantadine Level 100 mg cápsulas duras

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de amantadina hidrocloreuro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras. Las cápsulas son de color verde y blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de los síntomas característicos y profilaxis de la gripe A, cuando el virus (*Influenza A*) está circulando en la comunidad.

El uso adecuado de amantadina para la prevención de la gripe se debe determinar caso por caso en función de las circunstancias y la población que necesite protección cuando el virus (*Influenza A*) está circulando en la comunidad.

El uso de amantadina en la profilaxis estacional de la gripe A durante un brote en la comunidad, podría considerarse en circunstancias excepcionales, tales como una pandemia o en caso de no coincidir las cepas de virus circulante y la cepa vacunal. Amantadina Level no es un sustituto de la vacuna de la gripe.

El uso de antivirales para el tratamiento y prevención de la gripe debe determinarse basándose en las recomendaciones oficiales. En la toma de decisiones relativas a la utilización de antivirales para el tratamiento y prevención, se deben tener en cuenta los datos disponibles acerca de las características de los virus circulantes y el impacto de la enfermedad en las diferentes áreas geográficas y poblacionales de los pacientes.

- Tratamiento de los síntomas de la enfermedad de Parkinson, tales como rigidez, temblor, hipocinesia y acinesia.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Administración oral.

##### Tratamiento de la gripe

100 mg dos veces al día. Cuando se utilice la amantadina para el tratamiento de la gripe no se sobrepasará la dosis de 200 mg/día.

El tratamiento debe de iniciarse tan pronto como sea posible dentro de las 24-48 horas posteriores al comienzo de los síntomas y continuarlo hasta 24-48 horas después de la desaparición de los mismos.

#### Profilaxis de la gripe

La dosis recomendada para la prevención de la gripe tras un contacto cercano con una persona diagnosticada clínicamente con gripe A, cuando el virus está circulando en la comunidad, es de 100 mg dos veces al día. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible, en el espacio de 24-48 horas tras la exposición a una persona infectada.

La dosis recomendada para la profilaxis estacional durante un brote en la comunidad, bajo circunstancias excepcionales (ver sección 4.1), es de 100 mg dos veces al día.

En ambos casos, el tratamiento durará el tiempo necesario para protegerse de la infección, con una duración individualizada, de hasta 6 semanas.

Cuando se administre junto con la vacuna *Influenza A* inactivada se continuará con el tratamiento durante 2-4 semanas después de la inoculación.

#### Tratamiento de Parkinson:

El tratamiento puede comenzar con 100 mg de amantadina al día, durante 4-7 días, siguiendo con aumentos en la dosis semanal (incrementos de 1 cápsula al día) hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. La dosis habitual es de 100 mg de amantadina dos veces al día. No deberá superarse la dosis máxima de 400 mg/día.

Cuando los pacientes estén siendo tratados con otros antiparkinsonianos o padece enfermedades graves, comenzar la dosis con 100 mg al día. Después de 1 - 2 semanas de tratamiento, si fuera necesario, puede incrementarse a 100 mg dos veces al día. La dosis debe ajustarse de forma individual.

Cuando sea necesario suspender el tratamiento, debe evitarse que sea de forma brusca y se realizará por tanto de manera gradual (ver sección 4.4)

En pacientes de edad avanzada, especialmente los que se encuentran en estado de agitación y confusión o síndromes delirantes, el tratamiento debe iniciarse con la dosis más baja posible.

#### Forma de administración

Las cápsulas de Amantadina Level deben tomarse con un poco de líquido, dos veces al día. Debido a que puede provocar insomnio se recomienda tomar la última dosis varias horas antes de dormir (ver secciones 4.4, 4.8 )

#### Pacientes con insuficiencia renal

Se deberá ajustar la dosis teniendo en cuenta el aclaramiento de creatinina ya que la amantadina se elimina prácticamente de forma exclusiva por la orina sin ningún tipo de metabolismo.

El ajuste de dosis se hará conforme al aclaramiento de creatinina determinado mediante el índice de filtración glomerular (IFG ó GFR) calculado según la fórmula de Cockcroft-Gault, de acuerdo a la siguiente tabla:

GFR (mL/min)	Dosis (mg de amantadina)	Intervalo entre dosis
80 - 60	100 mg	dos veces al día
60 - 50	200 ó 100 mg/una vez al día	en días alternos
50 - 30	100 mg	una vez al día
30 - 20	200 mg	dos veces por semana
20 - 10	100 mg	tres veces por semana
< 10 y hemodiálisis	200 ó 100 mg	una vez cada dos semanas

Fórmula Cockcroft-Gault:

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = \frac{(140 - \text{Edad}) \times \text{Peso (kg)}}{72 \times \text{creatinina en plasma (mg/dL)}} \times 0,85 \text{ si es mujer}$$

#### Uso en pacientes de edad avanzada

Estos pacientes pueden ser más susceptibles a los efectos de la amantadina, por lo que la dosis a utilizar debe ser la más baja posible, debido a una posible reducción del aclaramiento renal.

#### Uso en población pediátrica

Niños mayores de 10 años: 100 mg/d.

La experiencia del uso en niños menores de 10 años es limitada, por lo tanto no se recomienda en este grupo de población.

### 4.3. Contraindicaciones

Amantadina Level está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a la amantadina o a la rimantadina o a alguno de los excipientes
- insuficiencia cardíaca grave descompensada (*estadio IV, NYHA*)
- miocardiopatías y miocarditis
- bloqueo AV de grado II o III
- bradicardia preexistente (menos de 55 latidos por minuto)
- prolongación del intervalo QT o curvas en forma de "U" o historial de familiares con síndrome de QT congénito
- historial de arritmias ventriculares graves, incluyendo *torsade-de-pointes*
- tratamiento sintomático con budipina u otros fármacos que prolonguen el intervalo QT (ver sección 4.5)
- embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- convulsiones
- historial de úlcera gástrica
- fallo renal grave (ver sección 4.4)
- pacientes con glaucoma de ángulo cerrado. La amantadina puede ocasionar midriasis debido a los efectos anticolinérgicos.

### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Amantadina Level debe utilizarse con precaución en pacientes con:

- hipertrofia prostática
- insuficiencia renal (independientemente de la gravedad: riesgo de acumulación debido al deterioro de la filtración renal) (ver secciones 4.3. y 4.4)
- estados de agitación o confusión
- síndromes de delirio o psicosis exógena en la anamnesis

- tratamiento simultáneo con memantina (ver sección 4.5).

Se debe realizar un control electrocardiográfico para detectar una posible prolongación del intervalo QT. En caso de que aparezcan síntomas tales como palpitaciones, vértigos o síncope, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente (ver sección 4.8).

En el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson, se deberá comenzar gradualmente, ajustando la dosis en función del efecto terapéutico obtenido (ver sección 4.2).

Los pacientes con Parkinson presentan con cierta frecuencia síntomas clínicos tales como hipotensión, salivación y sudoración excesiva, aumento de la temperatura corporal, sofocos, depresión y edema, y deben tratarse teniendo en cuenta los efectos secundarios e interacciones de la amantadina.

Durante el tratamiento de Parkinson con amantadina, no se recomienda la administración suplementaria de amantadina en la profilaxis y el tratamiento de la infección de la gripe A, debido al riesgo de sobredosis.

Se debe evitar la suspensión brusca del tratamiento en pacientes parkinsonianos ya que puede ocasionar un incremento grave de los síntomas extrapiramidales e incluso pueden llegar a las crisis acinéticas (ver sección 4.2).

Los pacientes con riesgo de desequilibrio electrolítico, por ejemplo, aquellos que requieren el tratamiento con diuréticos, que a menudo presenten vómitos y/o diarrea, que usen insulina en situaciones de emergencia o en alteraciones renales o pacientes anoréxicos, deben ser sometidos a un seguimiento adecuado de parámetros de laboratorio y la sustitución adecuada de electrolitos, especialmente potasio y magnesio.

En los pacientes con daño renal, la dosis de amantadina deberá ajustarse cuidadosamente para evitar sobredosis con riesgo de intoxicación o incremento de los efectos adversos (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.8). En los casos más graves (insuficiencia renal), puede ser recomendable monitorizar las concentraciones plasmáticas de amantadina.

La amantadina se elimina de forma limitada con la hemodiálisis (ver sección 5.2).

La amantadina deberá usarse con precaución en pacientes con disfunción hepática. Se han observado algunos casos un aumento de las transaminasas (ver sección 4.8).

Se recomienda tener especial precaución cuando se prescriba el medicamento a pacientes con síndromes cerebrales orgánicos o en pacientes propensos a los mareos, ya que se puede observar un aumento de los mismos o la intensificación de los síntomas individuales (ver sección 4.8).

La amantadina deberá administrarse con precaución en pacientes con estados de confusión o alucinaciones o bien que sufran trastornos psiquiátricos.

Se administrará también con precaución en caso de antecedentes de epilepsia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión ortostática o edema periférico.

La amantadina puede producir insomnio. Se procurará ajustar la posología para que la última toma no tenga que administrarse a últimas horas de la tarde o por la noche (ver secciones 4.2 y 4.8).

Los pacientes con eczema o rash deben ser tratados con precaución. En algunos casos la amantadina puede agravar esta condición.

Se evitará la interrupción brusca de la medicación en pacientes tratados concomitantemente con neurolépticos (ver sección 4.2), ya que existen casos de precipitación o comienzo de síndrome neuroléptico maligno o catatonía inducida por neurolépticos después de la retirada de la amantadina. Un síndrome similar ha sido observado con el tratamiento con otros antiparkinsonianos junto con medicación psicoactiva (ver sección 4.5).

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

El uso simultáneo de la amantadina y determinados medicamentos que inducen prolongación del intervalo QT está contraindicado:

- antiarrítmicos de la clase A (p.ej., quinidina disopiramida, procainamida) y de la clase III (p.ej., amiodarona, sotalol)
- antipsicóticos tales como tioridazina, clorpromazina, haloperidol, pimozida
- antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos (p.ej., amitriptilina)
- antihistamínicos (p.ej., astemizol, terfenadina)
- antibióticos macrólidos (p.ej., eritromicina, claritromicina)
- algunas quinolonas, como esparfloxacino y grepafloxacino
- antimicóticos (azoles) y otras sustancias como budipina, halofantrina, cotrimoxazol, pentamidina, cisaprida y bepridil.

Al no ser una lista exhaustiva, se debe tener en cuenta cualquier interacción potencial de la amantadina con otros fármacos, con especial atención a la posible prolongación del intervalo QT originada por la asociación.

Es posible la administración de amantadina en combinación con otros antiparkinsonianos. Para evitar reacciones adversas (tales como reacciones psicóticas), puede ser necesario reducir la dosis de alguno de los fármacos o de su combinación.

Levodopa: Potenciación mutua del efecto terapéutico. Por lo tanto, la levodopa se puede administrar simultáneamente con amantadina.

La amantadina potencia la acción de la dopamina. Dado que las butirofenonas (como el droperidol, haloperidol, etc), la metoclopramida, las fenotiazinas y tioxantenos son agonistas dopaminérgicos, estos fármacos se deben evitar en los pacientes tratados con amantadina.

Memantina: La memantina puede potenciar el efecto terapéutico y efectos secundarios de la amantadina (ver sección 4.4) .

El tratamiento simultáneo de amantadina con algún grupo de fármacos o sustancias activas que figuran a continuación, puede dar lugar a las siguientes interacciones:

##### Anticolinérgicos:

Las reacciones adversas (principalmente confusión y alucinaciones) de los anticolinérgicos (p.ej, Trihexifenidil, benzotropina, escopolamina, biperideno, orfenadrina, etc) se puede intensificar cuando se administran conjuntamente.

La amantadina puede potenciar los efectos de la medicación anticolinérgica, especialmente los efectos secundarios de tipo psiquiátrico. En caso de producirse aumento de los efectos indeseables de naturaleza anticolinérgica se reducirá la dosis de uno u otro medicamento.

Simpaticomiméticos del SNC (indirectos):

Potenciación de los efectos centrales de la amantadina.

Alcohol:

Disminución de la tolerancia al alcohol. La asociación de alcohol y amantadina puede producir efectos sobre el SNC como son la disquinesia, confusión, desvanecimiento e hipotensión ortostática.

Otras sustancias:

El uso concomitante con hidroclorotiazida o triamtereno, quinidina o quinina puede reducir el aclaramiento renal de la amantadina con el correspondiente aumento de su toxicidad y/o efectos secundarios.

La amantadina interfiere con la secreción tubular del trimetoprim y viceversa.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

Fertilidad

En estudios en ratas se ha observado alteración de la fertilidad.

Embarazo

La amantadina tiene efectos farmacológicos perjudiciales en el embarazo y/o el feto/recién nacido. La amantadina no deberá utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario (aquellos casos en que los beneficios superen ampliamente los riesgos potenciales del feto). Ver sección 4.3.

En estudios con animales (ratas), se ha demostrado que la amantadina es embriotóxica y teratogénica cuando se administra en dosis altas. Con cierta frecuencia se ha observado, edema, mala posición y anomalías en los huesos del esqueleto.

No hay datos disponibles acerca de si la amantadina atraviesa la placenta. El uso de la amantadina durante el embarazo se ha documentado en algunos casos, donde se obtuvieron nacimientos de bebés sanos, así como la aparición de complicaciones durante el embarazo y malformaciones congénitas (defectos cardiovasculares, acortamiento de las extremidades).

Lactancia

La amantadina no debe administrarse durante la lactancia (ver sección 4.3) debido a que se excreta en la leche materna. Si su administración es necesaria durante la lactancia, se deben controlar los posibles efectos indeseables en el lactante (erupción cutánea, retención urinaria, vómitos) y se interrumpirá la lactancia si fuera necesario.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

Las reacciones adversas (por ej. somnolencia, alteraciones visuales, vértigo, mareo) podrían disminuir la capacidad para concentrarse y reaccionar y, por tanto, constituir un riesgo en aquellas situaciones en las que estas capacidades sean especialmente importantes tales como conducir un vehículo o utilizar maquinaria.

#### 4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas de la amantadina suelen ser transitorias, habitualmente aparecen durante los primeros 2 a 4 días de iniciado el tratamiento y desaparecen durante las 24 a 48 horas tras la interrupción de la administración.

Frecuencias estimadas de aparición de efectos adversos:

*Muy frecuentes* (>1/10); *Frecuentes* (>1/100 a <1/10); *Poco frecuentes* (>1/1.000 a <1/100); *Raras* (>1/10.000 a <1/1.000); *Muy raras* (<1/10.000).

##### Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

- *Muy raras*: leucopenia, aumento reversible de las enzimas hepáticas.

##### Trastornos del sistema nervioso:

- *Frecuentes*: somnolencia o insomnio, depresión, estados de agitación, vértigo, cefaleas, alucinaciones, confusión, mareo, letargia, pesadillas, ataxia, dificultad en el habla.

- *Raras*: convulsiones, desorientación, psicosis, temblor, discinesia, síndrome neuroléptico.

##### Trastornos cardíacos:

- *Muy frecuentes*: Edema en piernas, “livedo reticularis” (generalmente después de dosis elevadas),

- *Frecuentes*: Hipotensión ortoestática y palpitaciones.

- *Muy raras*: insuficiencia cardíaca congestiva, fallo cardíaco.

##### Trastornos gastrointestinales:

- *Frecuentes*: sequedad de boca, náuseas, anorexia, vómitos y estreñimiento.

- *Raras*: diarrea.

##### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

- *Frecuentes*: diaforesis.

- *Raras*: erupciones cutáneas.

- *Muy raras*: fotosensibilidad

##### Trastornos oculares:

- *Frecuentes*: visión borrosa

- *Raras*: lesión corneal.

##### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

- *Frecuentes*: mialgia

##### Trastornos renales y urinarios:

- *Raras*: retención urinaria, incontinencia urinaria.

#### 4.9. Sobredosis

##### Síntomas por sobredosis:

La intoxicación aguda se caracteriza por náuseas, vómitos, hiperexcitabilidad, temblores, ataxia, visión borrosa, somnolencia, depresión, disartria y convulsiones. Se reportó un solo caso de arritmia cardíaca maligna. También puede producir, edema pulmonar, status epilepticus y/o psicosis tóxica, en forma de estados de confusión con alucinaciones visuales, incluyendo hasta el estado de coma y mioclonía, que se observaron tras la administración simultánea de amantadina con otros antiparkinsonianos.

#### Medidas que deben adoptarse en caso de intoxicación:

No hay tratamiento o antídoto específico. En caso de intoxicación con amantadina debe inducirse el vómito y/o lavado gástrico.

Si se requieren cuidados intensivos, las medidas terapéuticas incluirán la administración de líquidos y la acidificación de la orina para una excreción más rápida de la sustancia y, posiblemente sedación, acción anticonvulsiva, y antiarrítmicos (lidocaína intravenosa).

Para el tratamiento de los síntomas neurotóxicos se puede administrar fisostigmina intravenosa, 1-2 mg cada 2 horas en los adultos, y 2 x 0,5 mg a intervalos de 50-10 minutos hasta la dosis máxima de 2 mg en niños.

Dado que la amantadina es poco dializable (aprox. 5%) la hemodiálisis no es una opción

Se recomienda vigilar a los pacientes la prolongación del QT (ver sección 4.4) y los factores que promueven la aparición de *torsade-de-pointes*, p.ej. desequilibrio electrolítico (en particular hipopotasemia e hipomagnesemia) y bradicardia.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agente dopaminérgico, derivado del adamantano, código ATC: N04BB01.

#### Antiparkinsoniano

La amantadina tiene efectos farmacológicos que contrarrestan los síntomas de la enfermedad de Parkinson.

Como antiparkinsoniano, la amantadina potencia las respuestas dopaminérgicas del SNC, liberando dopamina y noradrenalina de sus lugares de almacenamiento e impidiendo su recaptación. Aunque tiene una débil actividad anticolinérgica, puede ocasionar algunos efectos secundarios relacionados con esta actividad.

El mecanismo de acción antiparkinsoniano es complejo y aún no se ha dilucidado por completo. En estudios recientes sobre el mecanismo de acción se confirma una acción antagonista sobre los canales iónicos NMDA (N-metil-D-aspartato) en los ganglios basales. La acción de los antagonistas del NMDA es funcionalmente similar a la dopamina, lo que puede explicar los efectos observados en los estudios de farmacodinámica dopamina con la medicamento.

#### Antiviral

Como antiviral, la amantadina inhibe la replicación viral en las células infectadas. Actúa inhibiendo el acoplamiento de las partículas víricas y la posterior liberación del ácido nucleico. El fármaco impide la fusión de la cubierta vírica con la membrana vacuolar. La amantadina también interfiere en la penetración del virus a través de la membrana celular. El mecanismo de acción parece residir en la inhibición de la proteína M-2 viral, que facilita la entrada del virus en la célula huésped. La amantadina es activa exclusivamente frente al virus *Influenza* tipo A pero con frecuencia desarrolla resistencias.

#### *Mecanismo de resistencia*

Puede aparecer resistencia a la amantadina por diferentes cepas del virus de la gripe. Esta resistencia puede ser la causa del fallo observado en algunos tratamientos. Sin embargo, no existen evidencias hasta la fecha donde los virus resistentes produzcan una enfermedad diferente a la



originada por los virus sensibles. Se desconoce cuál es la principal resistencia al fármaco en cepas aisladas.

El mecanismo de resistencia se ha relacionado con cambios de un solo nucleótido que culmina en sustituciones de aminoácidos en la región transmembrana de la proteína M2 del virus, que es una proteína integral de la membrana que actúa como canal iónico.

Las resistencias a la amantadina pueden aparecer con relativa frecuencia en cepas del virus de la gripe A expuestas a bajas concentraciones del fármaco. Las cepas del virus de la gripe A con una EC50 “*in vitro*” (concentración de fármaco requerida para reducir al 50% el material antigénico) superior a 1 mcg/mL, generalmente se consideran resistentes a la amantadina.

Mientras que las cepas resistentes a la amantadina parecen ser patogénicas y transmisibles, no existen evidencias que las cepas resistentes a la amantadina sean más virulentas o más transmisibles que las sensibles.

Las cepas de *Influenza A* resistentes a la amantadina poseen una resistencia cruzada completa con la rimantadina. Las cepas de *Influenza A* resistentes a la amantadina y rimantadina pueden ser sensibles a oseltamivir o zanamivir.

Las cepas resistentes a la amantadina pueden aparecer entre 2 - 3 días después de iniciado el tratamiento. Para minimizar la aparición de resistencias, se deberá interrumpir el tratamiento tan pronto como sea posible, generalmente después de 3-5 días o en las 24-48 h después de la desaparición de los signos y síntomas.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### Absorción y distribución

La amantadina se absorbe en el tracto gastrointestinal de forma rápida y completa. La biodisponibilidad oscila entre el 86 y 90%. Las concentraciones plasmáticas máximas se consiguen a las 2-4 horas de la administración y la situación de equilibrio se obtiene a los 2-4 días. La semivida de eliminación en los sujetos con la función renal normal es de 11 a 15 horas pero puede llegar a los 7-10 días en los pacientes con insuficiencia renal. En los pacientes de edad avanzada, la semivida de eliminación aumenta a 24-29 horas.

La amantadina se distribuye ampliamente por los tejidos, difundiendo a las lágrimas, saliva y secreciones nasales. También atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta y se excreta en la leche.

La amantadina se une a proteínas plasmáticas en un 67% (*in vitro*), aproximadamente el 33% está presente en el plasma como libre. Atraviesa la barrera hematoencefálica por un sistema de transporte saturable.

Las concentraciones plasmáticas máximas (t<sub>max</sub>) se alcanzan 2-8 horas después de la administración de una dosis única. La amantadina hidrocloreuro, al ser fácilmente soluble, produce picos plasmáticos de amantadina superiores a los obtenidos con amantadina sulfato que, al ser menos soluble, produce picos plasmáticos máximas más tarde que los obtenidos con el clorhidrato. Después de una dosis única de 250 mg de clorhidrato de amantadina, se consigue un C<sub>max</sub> de 0,5 mcg/mL.

Con una dosis de 200 mg/día, llega al estado de equilibrio después de 4-7 días, con concentraciones plasmáticas de 400-900 ng/mL.

La cantidad total de la sustancia activa absorbida (AUC) es la misma para las dos sales de la amantadina. Se encontró que el aclaramiento plasmático es idéntico al del aclaramiento renal ( $17,7 \pm 10$  L/h en pacientes de edad avanzada sanos). El volumen de distribución aparente ( $4,2 \pm 1,9$  L/kg) depende de la edad, las personas mayores es de  $6,0$  L/kg.

#### Metabolismo y eliminación

La amantadina no se metaboliza en el ser humano.

La vida media de eliminación es de 10 a 30 horas, que se ejecutan en un promedio de 15 horas y depende en gran medida de la edad del paciente. En varones de edad avanzada (62-72 años) presentó una vida media de eliminación de 30 horas. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media de eliminación terminal puede ser ampliada considerablemente a  $68 \pm 10$  horas.

La amantadina se excreta casi exclusivamente en la orina (90% de una dosis única) por filtración glomerular, y pequeñas cantidades en las heces.

La amantadina hidrocloreto es ligeramente dializable (alrededor del 5%, una sesión de diálisis).

La acidificación de la orina aumenta la excreción renal.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

Los estudios *in vitro* muestran que la amantadina tiene efectos sobre la electrofisiología cardíaca, incluyendo la prolongación del potencial de acción en la inhibición de la llegada de la repolarización por los iones de potasio. En los humanos, estos efectos rara vez se traducen en determinados tipos de ritmos cardíacos anormales (arritmia o taquicardia apical tipo recíproco de *torsade de pointes*).

Los estudios de mutagenicidad realizados *in vitro* e *in vivo* no revelaron evidencia de los efectos genotóxicos de la amantadina.

No hay estudios de carcinogenicidad a largo plazo con amantadina.

En los estudios de embriotoxicidad realizados en ratas y conejos, mostraron efectos embriotóxicos y malformaciones en ratas y sólo a dosis superiores a  $50$  mg/kg/día. Los efectos observados con mayor frecuencia incluyeron edema, mala posición de las extremidades traseras y anomalías esqueléticas (ausencia de costillas, aplasia de la zona del coxis).

Los efectos sobre la fertilidad no han sido suficientemente estudiados, aunque se observó alteración de la fertilidad de los ratones a dosis superiores a  $32$  mg/kg/día.

No se han realizado estudios peri y post-natales.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Fosfato dicálcico dihidratado, estearato de magnesio y carboximetilcelulosa sódica.

La cápsula de gelatina está compuesta de: gelatina, índigo carmín (E-132), amarillo quinolina (E-104) y dióxido de titanio (E-171).

#### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

#### **6.3. Periodo de validez**

5 años.

#### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Amantadine Level se presenta en blísteres de PVC-aluminio. Cada envase contiene 20 cápsulas.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna en especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Laboratorios ERN, S.A.  
Pedro IV, 499  
08020 Barcelona

### **8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

44.541.

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

27.12.67 / 01.12.07

### **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Noviembre de 2010.