

Virosol

Amantadina

Clorhidrato 100 mg



Comprimidos

Venta bajo receta
INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada comprimido contiene: Amantadina Clorhidrato 100 mg. Excipientes: lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona K-30, celulosa microcristalina 101, talco, estearato de magnesio.

Este medicamento es Libre de Gluten. Contiene Lactosa.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antivirósico. Antiparkinsoniano. Código ATC: N04B001.

INDICACIONES

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

Profilaxis de la gripe tipo A

Virosol está indicado para la quimioprofilaxis contra los signos y síntomas de la infección por el virus de la gripe tipo A. Debido a que **Virosol** 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 antígenicamente. Luego de la vacunación durante un brote de influenza A, se deberá considerar la profilaxis con **Virosol** de 2 a 4 semanas, que es el período requerido para desarrollar una respuesta de los anticuerpos.

Tratamiento de la gripe tipo A

Virosol está indicado también para el tratamiento de enfermedades en las vías respiratorias no complicadas causadas por las cepas del virus de la influenza A cuando se lo administre al inicio de la enfermedad. No existen estudios clínicos bien controlados que demuestren que el tratamiento con **Virosol** evitará el desarrollo de la neumonitis causada por el virus de la influenza A u otras complicaciones en pacientes de alto riesgo.

No existe evidencia clínica que indique que **Virosol** es efectivo en la profilaxis o el tratamiento de enfermedades virales en las vías respiratorias que no sean las causadas por las cepas del virus de la influenza A.

Antes de iniciar el tratamiento o la profilaxis con Virosol, deberán considerarse los siguientes puntos:

- **Virosol** no es un sustituto de la vacunación temprana anual.
- Los virus de la influenza cambian con el tiempo. La aparición de mutaciones resistentes podría disminuir la eficacia del medicamento. Otros factores (por ejemplo, cambios en la virulencia del virus) podrían también disminuir el beneficio clínico de los medicamentos antivirales. Los médicos deberán considerar la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad de la gripe para la influenza y los efectos del tratamiento al momento de decidir el uso de **Virosol**.

Enfermedad/Síndrome de Parkinson

Virosol 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, **Virosol** 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

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

PROPIEDADES 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 H1N1, 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 [DE50 (dosis efectiva)] en el cultivo de tejidos varía muchísimo (de 0,1 µg/ml a 25,0 µg/ml) dependiendo del protocolo de pruebas utilizado, tamaño del inoculo del virus, cepas aisladas del virus de la influenza A probadas, y el tipo de célula utilizado. Las células huésped en el cultivo de tejidos toleran fácilmente la Amantadina hasta una concentración de 100 µg/ml. **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. Los datos obtenidos de estudios tempranos realizados en animales sugieren que **Virosol** puede tener efectos directos e indirectos en las neuronas dopaminérgicas. Estudios más recientes han demostrado que la Amantadina es un antagonista débil del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) no competitivo, (Ki=10 µM). 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 µg/ml. Después de la administración de una dosis única de 100 mg de Amantadina, la proporción promedio ± DE (desvío estándar) de glóbulos rojos a plasma osciló desde 2,7 ± 0,5, en 6 sujetos sanos a 1,4 ± 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 a 15 voluntarios sanos.

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 ± 0,04 l/h/kg (rango de 0,06 a 0,17 l/h/kg) y la vida media fue de 29 ± 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 ml/min/1,73 m² y alcanza los ocho días en pacientes que reciben hemodiálisis crónicamente. Amantadina desaparece en cantidades insignificantes con la hemodiálisis.

POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Se puede requerir una disminución de la dosis de **Virosol** en pacientes con insuficiencia cardíaca 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 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 quimioprofilácticamente 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 requiera 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.

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:

Clearance de (ml/min/1,73 m ²)	Dosis de Amantadina
30 - 50	200 mg el 1er. día y 100 mg durante los días subsiguientes
15 - 29	200 mg el 1er. día seguido de 100 mg cada dos días
< 15	200 mg cada 7 días

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

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a Amantadina o cualquiera de los excipientes.

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 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.

