

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE CAPSULES**  
(Capsules de chlorhydrate d'amantadine, USP) 100 mg

**Pr pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE SIROP**  
(Sirop de chlorhydrate d'amantadine, USP) 10 mg/mL

Agent antiparkinsonien

**PENDOPHARM, Division of Pharmascience Inc.**  
6111 av. Royalmount, Bureau 100 Montréal, Canada  
H4P 2T4

[www.pendopharm.com](http://www.pendopharm.com)

**Date de préparation :** 27 juin 1992

**Date de révision :**  
13 mars 2017

Numéro de contrôle de soumission : 202052

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE CAPSULES**

(Capsules de chlorhydrate d'amantadine, USP)

100 mg

### **Pr pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE SIROP**

(Sirop de chlorhydrate d'amantadine, USP)

10 mg/mL

## **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Agent antiparkinsonien

## **PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le mécanisme d'action exact du chlorhydrate d'amantadine dans le traitement du parkinsonisme et des réactions extrapyramidales induites par le médicament n'est pas connu, mais semble ne pas être lié à son activité dans la prophylaxie et le traitement symptomatique des infections par le virus de la grippe A.

L'amantadine n'a pas d'activité anticholinergique appréciable; Le médicament exerce probablement un effet potentialisant sur la neurotransmission catecholaminergique, y compris dopaminergique, dans le SNC.

L'amantadine est facilement absorbée par le tractus gastro-intestinal, n'est pas métabolisée et est excrétée inchangée dans l'urine par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'amantadine passe la barrière hémato-encéphalique et apparaît dans la salive et les sécrétions nasales. L'amantadine peut être détectée dans le sang et le liquide céphalo-rachidien à des niveaux relativement bas, mais liés à la dose.

Suite à une administration orale d'une dose unique de 100 mg, les concentrations sanguines maximales sont atteintes en environ 4 heures, sur la base du temps moyen du taux d'excrétion urinaire maximal (pic); le taux d'excrétion urinaire maximal (pic) est d'environ 5 mg/heure; la demi-vie moyenne du taux d'excrétion est d'environ 15 heures.

La clairance de l'amantadine est réduite de manière significative chez les patients d'âge adulte souffrant d'insuffisance rénale par rapport aux adultes en santé. La demi-vie d'élimination augmente d'un facteur de deux à trois lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 40 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> et présente une valeur moyenne de 8 jours chez les patients traités par hémodialyse chronique d'entretien.

La clairance rénale de l'amantadine est réduite et ses concentrations plasmatiques augmentent chez les individus en santé âgés de 65 ans et plus. Il a été rapporté que les concentrations plasmatiques de ce médicament chez les patients âgés recevant des doses quotidiennes de 100 mg étaient similaires à celles d'adultes plus jeunes recevant 200 mg par jour. On ignore si ces changements relèvent d'un déclin normal de la fonction rénale ou d'autres facteurs liés à l'âge.

Une étude comparative sur la biodisponibilité a été conduite chez des volontaires sans problème de santé. Le taux et les paramètres d'absorption ont été mesurés et comparés après une dose unique de 100 mg de SYMMETREL<sup>MD</sup> ou de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE. Les résultats peuvent se résumer comme suit :

|                          | (1)                     | (2)                                       |                 |
|--------------------------|-------------------------|---|-----------------|
|                          | SYMMETREL <sup>MD</sup> | pdp-AMANTADINE<br>HYDROCHLORIDE<br>100 mg | Rapport (2)/(1) |
| ASC (ng.h/mL)            | 5268,3                  | 5315,2                                    | 1,01            |
| C <sub>max</sub> (ng/mL) | 258,1                   | 252,2                                     | 0,98            |
| T <sub>max</sub> (h)     | 3,7                     | 3,75                                      | 1,01            |
| T <sub>1/2</sub> (h)     | 14,06                   | 13,27                                     | 0,94            |

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

### **SYNDROME DE PARKINSON ET RÉACTIONS EXTRAPYRAMIDALES INDUITES PAR LES MÉDICAMENTS:**

Le chlorhydrate d'amantadine est utilisé dans le traitement du syndrome de Parkinson et dans la gestion à court terme des symptômes extrapyramidaux induits par le médicament.

#### **Utilisation Clinique :**

Dans le syndrome de Parkinson, l'amantadine a été utilisée seule et en association avec des antiparkinsoniens anticholinergiques et avec la lévodopa. L'avantage thérapeutique final observé avec l'amantadine est significativement inférieur à celui observé avec la lévodopa. Le bénéfice thérapeutique maximal à obtenir avec l'amantadine est habituellement observé en 1 semaine. Cependant, les bénéfices initiaux peuvent diminuer avec la poursuite du dosage.

L'amantadine est utile comme adjuvant chez les patients qui ne tolèrent pas des doses optimales de levodopa seule ou en association avec un inhibiteur de la décarboxylase.

Chez ces patients, l'ajout d'amantadine peut améliorer le contrôle du syndrome de Parkinson et contribuer à atténuer les fluctuations de la performance.

L'efficacité comparée de l'amantadine et des antiparkinsoniens anticholinergiques n'a pas encore été établie. Lorsque l'amantadine ou les antiparkinsoniens anticholinergiques sont utilisés avec un bénéfice marginal, l'utilisation concomitante peut permettre le même degré de contrôle, souvent avec une dose plus faible du médicament anticholinergique.

Le chlorhydrate d'amantadine est efficace pour diminuer la gravité ou éliminer les réactions extrapyramidales induites par le médicament, y compris le syndrome de parkinsonisme, l'akathisie et la dystonie. Il n'est pas efficace dans le traitement de la dyskinésie tardive.

Des effets secondaires anticholinergiques ont été observés avec le chlorhydrate d'amantadine lorsqu'il est utilisé chez des patients ayant des réactions extrapyramidaux induites par des médicaments, mais

l'incidence de ces effets secondaires est inférieure à celle observée avec les antiparkinsoniens anticholinergiques.

Bien que les agents antiparkinsoniens ne doivent généralement pas être utilisés de manière prophylactique au cours de l'administration neuroleptique, ils peuvent être administrés lorsque nécessaire pour supprimer les symptômes extrapyramidaux. En tant que tel, le chlorhydrate d'amantadine peut être utilisé dans la prise en charge de symptômes extrapyramidaux qui ne peuvent pas être contrôlés par la réduction du dosage neuroleptique, mais devrait être interrompu dès qu'il n'est plus nécessaire. Le chlorhydrate d'amantadine doit être arrêté après une période de temps pour déterminer s'il ya une récurrence des symptômes extrapyramidal.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Le pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament.

### **MISES EN GARDE**

Les patients ayant des antécédents d'œdème périphérique ou d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés étroitement car il ya des patients qui ont développé une insuffisance cardiaque congestive tout en étant traité avec Amantadine.

Les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou d'autres crises doivent être observés de près, car le chlorhydrate d'amantadine peut provoquer une augmentation des crises.

**Grossesse:** L'utilisation sans danger du chlorhydrate d'amantadine pendant la grossesse n'a pas été établie. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes.

Le médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir Toxicologie).

**Allaitement:** L'amantadine est excrétée dans le lait maternel. Le chlorhydrate d'amantadine ne doit pas être administré aux mères allaitantes.

**Utilisation pédiatrique:** L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'amantadine chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins d'un an n'ont pas été établies.

## **PRÉCAUTIONS**

**Généralités :** Le traitement par chlorhydrate d'amantadine ne doit pas être interrompu brusquement, car quelques patients atteints de syndrome parkinsonien ont subi une crise de la maladie (c'est-à-dire une détérioration clinique soudaine et importante lors de l'arrêt brusque du médicament). La dose de médicaments anticholinergiques ou de chlorhydrate d'amantadine devrait être réduite si des effets de type atropine apparaissent lorsque ces médicaments sont utilisés simultanément.

**Utilisation chez les personnes âgées:** Comme le chlorhydrate d'amantadine n'est pas métabolisé et est principalement excrété dans l'urine, il s'accumule dans le plasma et dans le corps lorsque la fonction rénale diminue. Ainsi, la dose d'Amantadine Hydrochloride devrait être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.

**Patients souffrant de maladies et de conditions particulières:** La dose de chlorhydrate d'amantadine peut nécessiter un ajustement minutieux chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, d'œdème périphérique ou d'hypotension orthostatique.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration de chlorhydrate d'amantadine à des patients atteints d'une maladie du foie, d'antécédents d'érythème eczématoïde récurrent ou de patients atteints de psychose ou de psychoneuroses sévères non contrôlées par des agents chimiothérapeutiques. Une observation attentive est nécessaire lorsque le chlorhydrate d'amantadine est administré en même temps que les stimulants du système nerveux central.

Les patients atteints du syndrome de Parkinson qui s'améliorent avec le chlorhydrate d'amantadine devraient reprendre leurs activités normales de façon progressive et prudente, conformément à d'autres considérations médicales, comme la présence d'ostéoporose ou de phlébothrombose.

**Risques professionnels:** Les patients recevant du chlorhydrate d'amantadine qui notent des effets du SNC ou un trouble de la vision devraient être mis en garde contre la conduite ou le travail dans les situations où la vigilance est importante.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables ci-après se sont manifestés chez les patients traités par chlorhydrate d'amantadine en monothérapie ou en combinaison avec des médicaments anticholinergiques antiparkinsoniens et/ou le lévodopa.

Les effets indésirables les plus importants sont les épisodes hypotenseurs orthostatiques, l'insuffisance cardiaque congestive, la dépression, la psychose et la rétention urinaire; Et rarement, les convulsions, la leucopénie réversible et la neutropénie, et les tests anormaux des fonctions hépatiques.

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (5 à 10 %) sont : nausées, étourdissements (sensations de vertige) et insomnie.

Les effets indésirables signalés moins fréquemment (1 à 5 %) sont : dépression, anxiété et irritabilité, hallucinations, confusion, anorexie, bouche sèche, constipation, ataxie, livedo reticularis, œdème périphérique, hypotension orthostatique, céphalées.

Les effets désirables se manifestant peu fréquemment (0,1 à 1 %) sont : insuffisance cardiaque congestive, psychose, rétention urinaire, dyspnée, éruptions cutanées, vomissements, faiblesse, troubles de l'élocution et troubles de la vision.

Rarement (moins de 0,1%) les réactions indésirables qui se produisent sont: les cas de convulsion, la leucopénie, la neutropénie, la dermatite eczématoïde et les épisodes oculogyriques.

Certains effets indésirables ont été transitoires et ont disparu souvent avec l'administration continue du médicament.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DES SURDOSAGE**

### **Symptômes :**

Le surdosage a été caractérisé chez un patient âgé qui a ingéré 2,8 g de chlorhydrate d'amantadine. Le patient avait des pupilles légèrement dilatées qui se contractaient de façon minimale à légère, une rétention urinaire, des troubles légers, mixtes acide-base et une psychose toxique aiguë manifestée par une désorientation, une confusion, des hallucinations visuelles et un comportement agressif.

Des convulsions n'ont pas eu lieu, peut-être parce que le patient avait reçu de la phénytoïne avant l'ingestion aiguë de chlorhydrate d'amantadine.

### **Traitement :**

Il n'existe aucun antidote spécifique. Il a été rapporté que la lente administration intraveineuse de physostigmine, à des doses de 1 et 2 mg à des intervalles de 1 à 2 heures chez un adulte et à des doses de 0,5 mg espacées de 5 à 10 minutes chez un enfant, jusqu'à un maximum de 2 mg/heure, avait contrôlé efficacement la toxicité induite par le chlorhydrate d'amantadine sur le système nerveux central.

Pour les surdoses aiguës, des mesures de support générales doivent être employées, ainsi qu'un lavage gastrique ou la provocation de vomissements. L'ingestion de liquides doit être forcée, et si nécessaire, ils doivent être administrés par voie intraveineuse.

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer des quantités importantes de chlorhydrate d'amantadine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale; une hémodialyse de 4 heures a éliminé entre 7 et 15 mg d'une dose orale unique de 300 mg. Il a été mentionné que le pH de l'urine influençait le taux d'excrétion du chlorhydrate d'amantadine.

Le taux d'excrétion du chlorhydrate d'amantadine augmente rapidement lorsque l'urine est acide, l'administration de solutions acidifiant l'urine peut par conséquent augmenter l'élimination de ce médicament de l'organisme. Il faut surveiller la tension artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et la température. Le patient doit être observé pour l'hyperactivité et les convulsions; Si nécessaire, une sédation et un traitement anticonvulsivant devraient être administrés. Le patient doit être observé pour le développement possible d'arythmies et d'hypotension; Si nécessaire, une thérapie antiarythmique et antihypotensive appropriée devrait être administrée.



Les électrolytes sanguins, le pH de l'urine et le débit urinaire doivent être surveillés. S'il n'y a pas d'antécédents d'anesthésie récente, le cathétérisme devrait être fait. La possibilité d'une ingestion de médicaments multiples par le patient doit être envisagée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Posologie pour le parkinsonisme:**

**Adulte:** La dose habituelle de chlorhydrate de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE (chlorhydrate d'amantadine) est de 100 mg deux fois par jour lorsqu'il est utilisé seul.

Pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE a un début d'action habituellement dans les 48 heures.

La dose quotidienne initiale de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE est de 100 mg pour les patients présentant de graves affections médicales associées ou recevant de fortes doses d'autres médicaments antiparkinsoniens. Après une à plusieurs semaines, cette dose de 100 mg, 1 fois par jour, peut être augmentée à 100 mg, 2 fois par jour.

Parfois, les patients dont les réponses ne sont pas optimales avec pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE à 300 mg par jour peuvent bénéficier d'une augmentation jusqu'à 400 mg par jour en doses divisées. Cependant, ces patients doivent être étroitement surveillés par leurs médecins.

Les patients qui tirent au départ avantage du chlorhydrate de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE ne connaissent pas rarement une diminution de l'efficacité après quelques mois. L'avantage peut être retrouvé en augmentant la dose à 300 mg par jour. Alternativement, l'interruption temporaire de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE pendant plusieurs semaines, suivie d'une réinitiation du médicament, peut entraîner un regain de bénéfice chez certains patients. Une décision d'utiliser d'autres médicaments antiparkinsoniens peut être nécessaire.

### **Dosage pour la thérapie concomitante**

Certains patients qui ne répondent pas aux médicaments antiparkinsoniens anticholinergiques peuvent réagir aux pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE. Lorsque le chlorhydrate de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE ou les antiparkinsoniens anticholinergiques sont utilisés avec un avantage marginal, l'utilisation concomitante peut produire un avantage supplémentaire.

Lorsque le chlorhydrate de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE et la lévodopa sont initiés simultanément, le patient peut présenter des avantages thérapeutiques rapides. Le chlorhydrate de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE doit être maintenu constant à 100 mg par jour ou deux fois par jour, tandis que la dose quotidienne de lévodopa est progressivement augmentée au profit optimal.

Lorsque le chlorhydrate de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE est ajouté à des doses optimales bien tolérées de lévodopa, un avantage supplémentaire peut résulter, y compris le lissage des fluctuations d'amélioration qui se produisent parfois chez les patients recevant de la lévodopa seule. Les patients qui nécessitent une réduction de leur dose habituelle de lévodopa en raison de l'apparition d'effets secondaires peuvent éventuellement retrouver un bénéfice perdu avec l'ajout de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE.

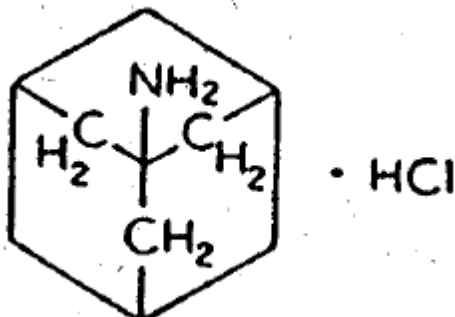
### **Dosage pour extrapyramida induite par un médicament**

#### **Réactions:**

**Adulte:** La dose habituelle de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE est de 100 mg deux fois par jour. Parfois, les patients dont les réponses ne sont pas optimales avec pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE à 200 mg par jour peuvent bénéficier d'une augmentation jusqu'à 300 mg par jour en doses divisées.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse :



Nom propre : Chlorhydrate d'amantadine

Nom chimique : Chlorhydrate de 1-adamantanamine

Formule brute : C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N.HCl

Poids moléculaire : 187,72

Description : Le chlorhydrate d'amantadine est une poudre cristalline stable de couleur blanche ou presque blanche qui possède un goût amer, est librement soluble dans l'eau et est soluble dans l'alcool.

Entreposage : Conserver à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 °C et 30 °C.

## **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Capsules : Chaque capsule de gélatine rouge, molle et portant l'inscription « 0100 » d'un côté et, « Amant » de l'autre, contient 100 mg de chlorhydrate d'amantadine, USP.

Flacons de 100 mL. Sans tartrazine.

Sirop : Chaque 5 mL de sirop incolore translucide contient 50 mg de chlorhydrate d'amantadine, USP. Contient également des parabènes. Sans tartrazine.

Flacons de 500 mL.

## **PHARMACOLOGIE**

Le mécanisme d'action exact du chlorhydrate d'amantadine dans le traitement du parkinsonisme et des réactions extrapyramidales induites par le médicament n'est pas connu, mais semble ne pas être lié à son activité dans la prophylaxie et le traitement symptomatique des infections par le virus de la grippe A. L'amantadine n'a pas d'activité anticholinergique appréciable; Le médicament exerce probablement un effet potentialisant sur la neurotransmission catecholaminergique, y compris dopaminergique, dans le SNC. Dans une étude, le chlorhydrate d'amantadine administré IV aux chiens aurait provoqué la libération de catécholamines à partir des sites de stockage du nerf périphérique; Un mécanisme similaire pour l'activité centrale du médicament a été proposé.

Il a été postulé que l'amantadine provoque la libération de la dopamine des synaptosomes; Cependant, cela peut se produire seulement après des doses plus élevées que celles employées cliniquement.

Il existe des preuves que l'amantadine, en concentrations thérapeutiques habituelles, peut exercer son activité antiparkinsonienne en bloquant la réabsorption de la dopamine dans les neurones présynaptiques, provoquant ainsi une accumulation de dopamine dans les fentes présynaptiques des neurones dopaminergiques dans les ganglions de la base. De plus, le médicament peut provoquer une stimulation directe des récepteurs postsynaptiques.

Chez l'animal, plusieurs effets pharmacologiques ont résulté de l'administration de chlorhydrate d'amantadine à des doses relativement élevées. Chez la souris, des doses orales de 35-40 mg / kg et plus ont produit des signes de stimulation de l'activité motrice (augmentation de l'activité motrice

spontanée et de l'antagonisme de la sédation induite par la tétrabénazine).

Chez les chiens, un effet vasodilatateur transitoire, des arythmies cardiaques et un faible effet de blocage ganglionnaire ont été observés à la suite de doses intraveineuses de 13,5 mg / Kg ou plus. Chez le rat et le lapin, l'activation de l'EEG a été signalée avec des doses parenterales élevées. En outre, des doses relativement élevées de chlorhydrate d'amantadine ont causé plusieurs effets chez les chiens (potentialisation de la réponse vasopressive de la norépinéphrine, réponse vasopressive de la phénéthylamine, augmentation de la force contractile du myocarde) et de la souris (blocage de la noradrénaline dans le cœur) d'un blocage d'absorption de la norépinéphrine dans des réserves labiles.

Le chlorhydrate d'amantadine est bien absorbé par voie orale chez toutes les espèces étudiées. Le taux d'excrétion du médicament est de premier ordre. Le singe et la souris semblent le métaboliser moins que d'autres animaux (rat, chien et lapin) et presque l'homme approximatif. Il n'y a aucune preuve du métabolisme du médicament chez l'homme. La principale voie d'élimination est l'urine. Seul le chien a été montré pour convertir une partie du médicament administré à son méthylderivatif N qui est excrété dans l'urine. Aucun autre métabolite n'a été identifié.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë du chlorhydrate d'amantadine par voie orale, intraperitoneale et intraveineuse a été déterminée chez plusieurs espèces d'animaux de laboratoire et les résultats sont présentés dans le tableau 1.

| TABLE 1  |                   |                             |                          |
|--|-------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Toxicité aiguë du chlorhydrate d'amantadine (48) DL50 (intervalle de confiance à 95 %) |                   |                             |                          |
| Espèce, sexe   | Orale<br>(mg/kg)  | Intrapéritonéale<br>(mg/kg) | Intraveineuse<br>(mg/kg) |
| Souris, F  | 700 (621, 779)    | 205 (194, 216)              | 97 (88, 106)             |
| Rat, F   | 890 (761, 1019)   | 223 (167, 279)              |                          |
| Rat, M   | 1275 (1095, 1455) |                             |                          |
| Rat, nouveau né, M, F  |                   | 150 (111, 189)              |                          |
| Cobaye, F  | 360 (316, 404)    |                             |                          |
| Chien, M, F  | >372 <sup>a</sup> |                             | >37                      |
| Macaque, rhesus, M   | >500 <sup>a</sup> |                             |                          |
| Macaque, African<br>green, F   | >75               |                             |                          |
| Cheval, M, F   | >96               |                             |                          |

Les signes toxiques produits par les doses létales ou quasi mortelles de chlorhydrate d'amantadine chez ces espèces étaient similaires. Des signes de stimulation du système nerveux central suivis de tremblements et de courtes convulsions cloniques étaient communs aux 3 espèces de rongeurs par toutes les voies d'administration. La mort était habituellement précédée de signes de détresse respiratoire et de convulsions. Malgré des convulsions répétées, les animaux survivants semblaient être normaux.

Tous les décès chez les petits animaux sont survenus assez rapidement. Chez la souris après administration intraveineuse de chlorhydrate d'amantadine, la mort est survenue entre 7 min. Et 2 heures; Des doses intrapéritonéales ont provoqué des décès en 15 à 30 minutes; Des doses orales entre 30 min. Et 2 heures. Chez le rat, la mort est survenue 30 min. À 2 heures après les doses intrapéritonéales et 30 min. À 24 heures après les doses orales. Chez les cobayes, des doses orales de chlorhydrate d'amantadine ont causé la plupart des décès entre 1 et 20 heures, avec un seul animal mourant à 44 heures. Chez le chien, à 93 mg / Kg et au-dessus, 3 sur 4 vomissaient et présentaient tous les autres signes de stimulation du système nerveux central, y compris les convulsions cloniques, variant en intensité éventuellement avec la quantité de médicament perdue avec le vomissement. Un chien, qui n'a pas vomi, est décédé à 93 mg / kg.

Chez les singes rhésus, le chlorhydrate d'amantadine n'a causé aucun décès par voie orale à aucune dose testée et aucun signe à 80 mg / kg ou moins.

Des expériences de toxicité aiguë par voie orale chez des souris et des études de toxicité subaiguë chez des rats et des singes ont été réalisées pour étudier la compatibilité du chlorhydrate d'amantadine avec d'autres types de médicaments utilisés pour le traitement du syndrome de Parkinson. Chez la souris, des doses élevées de lévodopa par voie orale, de 200 et 400 mg / kg, ont diminué respectivement de 10 et 16% la DL50 intrapéritonéale aiguë du chlorhydrate d'amantadine. Les doses orales d'Atropine 4 et 40 mg / Kg n'ont pas eu d'effet sur la DL50 intrapéritonéale aiguë du chlorhydrate d'amantadine chez la souris.

### **Toxicité chronique:**

Des expériences de toxicité orale chronique avec le chlorhydrate d'amantadine ont été réalisées avec des rats, des chiens et des singes.

**RATS:** La durée était de 88-94 semaines avec du chlorhydrate d'amantadine 16, 80 et 100-160 mg / kg administré quotidiennement 5 jours par semaine. A la dose élevée seulement, on a observé une diminution statistiquement significative du poids corporel et de la surmortalité: des signes de stimulation du système nerveux central après chaque administration, une diminution de l'apport alimentaire et une sensibilité à l'infection ont été notés.

**CHIENS:** La durée était de 2 ans et les niveaux d'hydrochlorure d'amantadine étaient 8, 40 et 40-80 mgs / Kg administrés quotidiennement 5 jours par semaine. Les tremblements, l'hyperexcitabilité et le vomissement ont été observés aux niveaux moyen et élevé et l'apport alimentaire a été réduit. Un chien au milieu et trois chiens du groupe de haut niveau sont morts. Dans une expérience chien supplémentaire, 30 mg de chlorhydrate d'amantadine / Kg, divisé en deux doses à six heures d'intervalle, a été administré sept jours par semaine pendant six mois. Aucun effet lié à la drogue n'a été observé.

**SINGES:** La durée était de 6 mois et les taux d'hydrochlorure d'amantadine étaient de 10, 40 et 100 mg / kg administrés quotidiennement 5 jours par semaine. La stimulation a été constamment évidente

dans le niveau élevé et a été observée sporadiquement dans le groupe de niveau moyen. Aucun autre effet n'a été noté.

Dans aucune de ces expériences avec des rats, des chiens et des singes, il n'y a eu aucun changement pathologique ou histo-morphologique apparenté à l'amantadine.

### **ÉTUDES DE REPRODUCTION**

Le chlorhydrate d'amantadine a été administré par voie orale en deux doses séparées de 120 mg / kg (groupe à dose plus importante) et de 40 mg / kg une fois par jour pendant 6 jours successifs du 9ème au 14ème jour de grossesse à des rats nullipara de la souche Wistar à l'âge de 3-4 mois afin d'examiner ses effets sur le fœtus au cours de la phase finale de la grossesse et sur leur croissance post-natale. Les résultats indiquent un léger retard dans l'augmentation du poids corporel des barrages dans le groupe à dose plus importante, mais l'amantadine n'a eu aucun effet sur les nidations à la fin du stade final de la grossesse.

Cependant, dans le groupe à dose plus élevée, le taux de mortalité du fœtus et la diminution du poids corporel des compagnons de litière survivants ont montré une différence significative par rapport au groupe témoin, bien qu'aucune déformation n'ait été observée dans le groupe. Enfin, les observations sur la croissance des compagnons de litière jusqu'à la fin de la 6ème semaine postnatale dans le groupe de parturition spontanée ont indiqué que le taux de parturition était significativement plus faible dans le groupe de la dose d'Amantadine plus importante que dans le groupe témoin. L'amantadine aux doses testées n'a eu aucun effet sur le taux de succion, la différenciation externe, le taux de survie, les sens auditifs, la mobilité et le développement des fonctions gonadiques ou de la structure squelettique.

Des rats Holtzman et des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu par voie orale du chlorhydrate d'amantadine (0, 50 100 mg / kg) pendant 5 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 5 de la grossesse. Chez les rats, mais pas chez les lapins, les résultats des autopsies effectuées au jour 14 de gestation ont montré une diminution significative du nombre d'implants et une augmentation du nombre de résorptions à 100 mg / kg.

Des études tératologiques ont été réalisées chez des rats (0, 37, 50 et 100 mg / Kg) en administrant le médicament par voie orale aux jours 7-14 de la gestation. L'autopsie était juste avant la parturition



prévue. Des augmentations de la résorption et une diminution du nombre de chiots par portée ont été notées à 50 et 100 mg / Kg. L'examen grossier des chiots de rat à ces doses n'a révélé aucune malformation à 37 mg / kg. Les malformations à 50 et 100 mg / kg comprenaient l'œdème, les membres postérieurs malrotés, la queue manquante, le retard de croissance et le brachygnathia.

L'examen des préparations squelettiques de foetus colorées et alizarinées a révélé des cas de côtes absentes et l'absence des portions lombaire et sacrée de la colonne vertébrale dans les groupes de 50 et 100 mg / Kg. Ainsi, chez les rats mais pas chez les lapins, l'amantadine semble être embryotoxique et tératogène. La tératogénicité chez les rats est de 50 mg / Kg / jour, soit environ 12 fois la dose humaine habituelle.

Dans une autre étude, des doses de 10 mg / kg dans l'alimentation n'ont eu aucun effet sur la reproduction ou l'allaitement des rats ni sur le nombre de naissances vivantes. À une dose de 32 mg / Kg, les indices de fécondité et de lactation étaient déprimés.

Dans une autre étude chez le lapin, trois groupes de lapins blancs néo-zélandais vierges ont reçu par voie orale 0,8 ou 32 mg / kg d'hydrochlorure d'amantadine à partir du jour 6 après l'accouplement jusqu'au jour 16. Après 28 jours, le contenu utérin a été exposé.

Le chlorhydrate d'amantadine n'a pas modifié les paramètres de la grossesse ou les caractéristiques observées de la progéniture. Le taux de conception et l'incidence de la résorption étaient similaires pour tous les groupes. Le poids de la litière et la perte fœtale n'ont pas été affectés. Le poids total et la perte fœtale n'ont pas été affectés. Le poids du fœtus n'a pas été significativement réduit par l'une ou l'autre dose du médicament.

## RÉFÉRENCES

1. AHFS Drug Information 90. ed. McEvoy, G.K., United States: American Society of Hospital Pharmacists 1990; 2074-2076.
2. Ananth, J., H. Sangani, and J.P.A. Noonan. 1975. Amantadine in drug-induced extrapyramidal signs: A comparative study. *Int. J. Clin. Pharmacol.* 11: 323-326.
3. Aoki, F.Y., D.S. Sitar, and R.I. Ogilvie. 1979. Amantadine Kinetics in healthy young subjects after long-term dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 26: 729-736.
4. Aoki, F.Y., H.G. Stiver, D.S. Sitar, A. Boudreault, and R.I. Ogilvie. 1985. Prophylactic Amantadine dose and plasma concentration-effect relationships in healthy adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* 37: 128-136.
5. Appleton, D.B., M.J. Eadie, and J.M. Sutherland. 1970. Amantadine Hydrochloride in the treatment of Parkinsonism. *Med. J. of Austral.* 59: 626-629.
6. Barbeau, A., H. Mars, M.I. Botez, and M. Joubert. 1971. Amantadine HCl (Symmetrel) in the management of Parkinson's Disease: a double-blind cross over study. *C.M.A. Journal.*, 105: 42-46.
7. Bleidner, W.E., J.B. Harman, W.E. Hewes, T.E. Lynes, and E.C. Herman. 1965. Absorption, distribution, and excretion of amantadine hydrochloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150: 484-490.
8. Campbell, A.M.G., and M.J. Williams. 1972. Trial of amantadine in Parkinson's Disease. *Brit. J. Clin. In Pract.* 26: 19-26.
9. Castaigne, P. D. Laplane, and G. Dordain. 1972. ,  
L'amantadine: experimentation clinique prolongée chez 50 parkinsoniens.  
*Nouv. Presse. Med.* 1: 533-536.

10. Comparative Bioavailability Study pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE Capsules, 100mg vs Symmetrel Capsules, (Dupont), 100mg. March 1989. Pharmascience Inc. Data on file.
11. Couch, R.B. and G.G. Jackson. 1976. Antiviral Agents in Influenza. J. of Infect. Dis. 134: 516-527.
12. DiMascio, A., D.L. Bernardo, D.J. Greenblatt, and J.E. Marder. 1976. A controlled trial of amantadine in drug-induced extrapyramidal disorders. Arch. Gen. Psychiatry. 33: 599-602.
13. Fahn, S., G. Craddock, and G. Kumin. psychosis from suicidal overdose of Neural. 25: 45-48.
14. Fahn, W.E. and C.R. Lake. 1976. Amantadine versus trihexyphenidyl in the treatment of neuroleptic-induced Parkinsonism. Arch. J. Psychiatry. 133: 940-943.
15. Farkas, E. 1969. General discussion session VI. Bull. Wld. Hlth. Org. 41: 699.
16. Fayez, M., H.H. Ahmed, and S.K. Quadri. 1985. Inhibition of Plasma Prolactin in the Rat by Amantadine. Life Sciences. 37: 1877-1880.
17. Finklea, J.F., A.V. Hennessy, and F.M. Davenport. 1967. A field trial of amantadine prophylaxis in naturally occurring acute respiratory illness. Am. J. Epidemiol. 85: 403-412.
18. Fishaut, M. 1980. Amantadine for severe Influenza A pneumonia in infancy. Am. J. Dis. Child. 134: 321-322.
19. Floor-Wieringa, A., H. Geuens, and R. van Strik. 1967.

- Prophylactic and therapeutic clinical trials with 1-adamantane amine hydrochloride during Influenza A2 epidemics. Proc. 5th. Int. Congress Chemother. Vienna.4: 333-346.
20. Getz, R. 1970. Symmetrel in Parkinson's Disease. s. African Med. J. 44: 955-956.
21. Grelak, R.P., R. Clark, J.M. stump, and V.G. Vernier.1970.  
Amantadine - Dopamine Interaction: Possible Mode of Action in Parkinsonism. Science. 169: 203-204.
22. Hayden, F.G., H.E. Hoffman, and D.A. Spyker.1983.  
Differences in side effects of amantadine hydrochloride and rimantidine hydrochloride relate to differences in pharmacokinetics. Antimicrob. Ag. Chemother. 23: 458-464.
23. Hayden, F.G., A. Minocha, D.A. Spyker, and H.E. Hoffman.  
1985. Comparative single-dose pharmacokinetics of amantadine hydrochloride and rimantidine hydrochloride in young and elderly adults. Antimicrob. Ag. Chemother.28: 216-221.
24. Jorgensen, P.B., J.D. Bergin, L. Hass, J.A.K. Cunningham, D.D. Marak, M. Pollock, R.G. Robinson, and G.F.S. Spears.  
1971. Controlled trial of amantadine hydrochloride in Parkinson's Disease. New Zealand Med. J. 73: 263-267.
25. Killen, D.A., H. Hattori, and C.F. Zukoski. 1969. Failure of Amantadine Hydrochloride to suppress Canine Renal Homograft Rejection. Surgery. 66: 550-554.
26. Kitamoto, O. 1968. Therapeutic effectiveness of Amantadine Hydrochloride in Influenza A2. Jap. J. Tuverc. Chest & Dis. 15: 17-26.
27. Lamar, J.K., F.J. Calhoun, and A.G. Darr. Effects of Amantadine Hydrochloride on Cleavage and Embryonic Development in the Rat and Rabbit. Abstracts of Papers for the 9th. Annual

- Meeting of the Society of Toxicology, Atlanta, Georgia, March 15-19, 1970.
28. Maciag, W.J. and C.E. Hoffman. 1968. Production of antibody in antadine Hydrochloride Treated Mice. *Virology*. 35: 622-624.
  29. Martindale. The Extra Pharmacopeia. 29th ed. ed: Reynolds, J.E.F., London: The Pharmaceutical Press, 1989; 1189-1193.
  30. Merrick, E.M. and P.P. Schmitt. 1973. A controlled study of the clinical effects of amantadine hydrochloride (Symmetrel). *Curr. Therap. Res.* 15: 552-558.
  31. Millet, V.M. M. Dreisbach, and Y.J. Brysen. 1982. Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine rimantidine and chlorpheniramine *Antimicrob. Ag.Chemother.* 21: 1-4.
  32. Oxford, J.S. and Galbraith. 1985. Anti Influenza Virus Activity of Amantadine: A Selective Review of Laboratory and Clinical Data. Chap 6, 169-254.
  33. Parkes, D. 1971. Amantadine in Parkinson's Disease: A new Approach to Treatment. ed. G.F. Bridwood, S.S.B. Gilder and C.A.S. Wink. Academic Press, London, 11-81.
  34. Parkes, J.D., G. Curzon, P.J. Knott, R. Tattersall, R.C.H. Baxter, R.P. Knill-Janes, C.D. Marsden, and D. Vollum. 1971. Treatment of Parkinson's Disease with amantadine and Levodopa. *Lancet*. May 29: 1083-1086.
  35. Parkes, J.D., P. Marsden, K.J. Zilkha, R.C.H. Baxter, and R.P. Knill-Jones. 1970. Amantadine Dosage in treatment of Parkinson's Disease. *Lancet*. May 30: 1130-1133.
  36. Peaston, M.J.T., J.R. Bianchine, and F.S. Messiha. 1973. Effect of amantadine on L-2-C-DOPA Metabolism in Parkinsonism. *Life Sci.* 13: 237-246.

37. Physicians' Desk Reference 1988 (PDR). 42nd ed. Publisher: Barnhart, E.R., New Jersey: Medical Economics Company Inc. 1988: 931-933.
38. Rao, N.S. and J. Pearce. 1971. Amantadine in Parkinsonism. An extended prospective trial. Practitioner. 206: 241-245
39. Savery, F. 1977. Amantadine and a fixed combination of levodopa and carbidopa in the treatment of Parkinson's Disease. Dis. Nerv. Sys. 38: 605-608.
40. Scatton, B., A. Cheramy, M.J. Besson, and J. Glowinski. 1970. Increased synthesis and release of Dopamine in the Striatum of the Rat After Amantadine Treatment. Europ. J. of Pharmacol. 13: 131-133, 1970.
41. Schwab, R.S., D.C. Poskanzer, A.C. England, and R.R. Young. 1972. Amantadine in Parkinson's Disease. A review of more than two year's experience. JAMA. 222: 792-795.
42. Schweiger, A.C., and A.C. Jenkins. 1970. Observations on the effect of amantadine hydrochloride in the treatment of Parkinsonism. Med. J. Austral. 58: 630-632.
43. Sigwald, J. and Cl. Raymondeaud. 1972. Association d'amantadine à la levodopa dans le traitement de la maladie Parkinson. Nouv. Presse. Med. 1: 1237-1239
44. Silver, D.E. and Sahs, A.L. 1972. Livedo reticularis in Parkinson's disease patients treated with amantadine hydrochloride. Neurology. 22: 665-669.
45. Smorodinstev, A.A., G.I. Karpuhin, D.M. Zlydnikov, A.M. Malyseva, E.G. Svecova, S.A. Burov, L.M. Hramcova, J.A. Romanov, L.J. Taros, J.G. Ivannikov, and S.D. Novoselov. 1970. The prophylactic effectiveness of amantadine hydrochloride in an epidemic of Hong Kong influenza in Leningrad in 1969. Bull. Wld. Hlth. Org. 42: 865-872.

46. Smorodinstev, A.A., D.M. Zlydnikov, A.M. Kiseleva, J.A. Romanov, A.P. Kazanstev, and V.I. Rumovsky. 1970. Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza. JAMA. 213: 1448-1454.
47. Stenson, R.L., P.T. Donlon, and J.E. Meyer. 1976. Comparison of benzotropine mesylate and amantadine HCl in neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms. Compreh. Psychiatry. 17: 763-768.
48. Symmetrel Product Monograph. (Amantadine HCl). Antiparkinsonian Agent. Du Pont Pharmaceuticals. Sept 13, 1983.
49. Vernier, V.G., J.B. Harmon, J.M. Stump, T.E. Lynes, J.P. Marvel, and D.H. Smith. 1969. The Toxicologic and Pharmacologic Properties of Amantadine Hydrochloride Toxicol. Appl. Pharmacol. 15: 642-665.
50. Vollum, D., J. D. Parkes, and D. Doyle. 1971. Livedo reticularis during amantadine treatment. Brit. Med. J. ii, 627-628.
51. Von Voigtlander, P.F. and K.E. Moore. 1971. Dopamine: Release from the Brain in vivo by Amantadine. Science. 174: 408-410.

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**Pr pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE CAPSULES**  
(Capsules de chlorhydrate d'amantadine, USP) 100 mg

**Pr pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE SIROP**  
(Sirop de chlorhydrate d'amantadine, USP) 10 mg/mL

Agent antiviral

**PENDOPHARM, Division of Pharmascience Inc.**  
6111 av. Royalmount, Bureau 100 Montréal, Canada  
H4P 2T4

[www.pendopharm.com](http://www.pendopharm.com)

**Date de préparation :** 27 juin 1992

**Date de révision :**  
13 mars 2017

Numéro de contrôle de soumission : 202052



## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

### **Pr pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE CAPSULES**

(Capsules de chlorhydrate d'amantadine,  
USP) 100 mg

### **Pr pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE SIROP**

(Sirop de chlorhydrate d'amantadine,  
USP) 10 mg/mL

## **CLASSE THÉRAPEUTIQUE**

Agent antiviral

## **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Le mécanisme exact de l'activité antivirale du chlorhydrate d'amantadine n'a pas été entièrement élucidé. Le médicament semble produire un effet virostatique en inhibant l'initiation de l'infection ou l'assemblage du virus, réduisant ainsi la possibilité de réplication virale et abordant l'infection clinique. Pour prévenir l'infection, le médicament doit être présent dans les tissus avant l'exposition au virus; Cependant, les symptômes de la grippe peuvent être moins sévères et disparaître plus rapidement si le médicament est administré dans les 24 heures suivant l'apparition des symptômes.

Les rapports sont contradictoires quant à savoir si le chlorhydrate d'amantadine interfère avec la formation d'anticorps en réponse à l'infection par le virus de l'influenza A: une réponse anticorps abaissée peut refléter l'effet antiviral de l'amantadine amantadine hydrochloride qui réduit la quantité de virus grippal produite. Le chlorhydrate d'amantadine ne semble pas nuire à

l'immunogénicité du vaccin anti-virus A inactivé.

L'amantadine est facilement absorbée par le tractus gastro-intestinal, n'est pas métabolisée et est excrétée inchangée dans l'urine par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

L'amantadine passe la barrière hémato-encéphalique et apparaît dans la salive et les sécrétions nasales. L'amantadine peut être détectée dans le sang et le liquide céphalo-rachidien à des niveaux relativement bas, mais liés à la dose.

Suite à une administration orale d'une dose unique de 100 mg, les concentrations sanguines maximales sont atteintes en environ 4 heures, sur la base du temps moyen du taux d'excrétion urinaire maximal (pic); le taux d'excrétion urinaire maximal (pic) est d'environ 5 mg/heure; la demi-vie moyenne du taux d'excrétion est d'environ 15 heures.

La clairance de l'amantadine est réduite de manière significative chez les patients d'âge adulte souffrant d'insuffisance rénale par rapport aux adultes en santé. La demi-vie d'élimination augmente d'un facteur de deux à trois lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à  $40 \text{ mL/min/1,73 m}^2$  et présente une valeur moyenne de 8 jours chez les patients traités par hémodialyse chronique d'entretien.

La clairance rénale de l'amantadine est réduite et ses concentrations plasmatiques augmentent chez les individus en santé âgés de 65 ans et plus. Il a été rapporté que les concentrations plasmatiques de ce médicament chez les patients âgés recevant des doses quotidiennes de 100 mg étaient similaires à celles d'adultes plus jeunes recevant 200 mg par jour. On ignore si ces changements relèvent d'un déclin normal de la fonction rénale ou d'autres facteurs liés à l'âge.

Une étude comparative sur la biodisponibilité a été conduite chez des volontaires sans problème de santé. Le taux et les paramètres d'absorption ont été mesurés et comparés après une dose unique de 100 mg de SYMMETREL<sup>MD</sup> ou de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE. Les résultats peuvent se résumer comme suit :

|                          | (1)                           | (2)   |                        |
|--------------------------|-------------------------------|---|------------------------|
|                          | <b>SYMMETREL<sup>MD</sup></b> | <b>pdp-AMANTADINE<br/>HYDROCHLORIDE<br/><br/>100 mg</b> | <b>Rapport (2)/(1)</b> |
| ASC (ng.h/mL)            | 5268.3                        | 5315.2  | 1.01                   |
| C <sub>max</sub> (ng/mL) | 258.1                         | 252.2   | 0.98                   |
| T <sub>max</sub> (h)     | 3.7                           | 3.75  | 1.01                   |
| T <sub>1/2</sub> (h)     | 14.06                         | 13.27   | 0.94                   |

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

### **INFLUENZA A, INFECTIONS VIRALE RESPIRATOIRE**

#### Prophylaxie:

Pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE (chlorhydrate d'amantadine) est indiqué dans la prévention ou la chimioprophylaxie des infections des voies respiratoires causées par les souches du virus de la grippe A, en particulier chez les patients à haut risque (incluant ceux atteints de maladies cardiopulmonaires, de troubles neuromusculaires, de personnes âgées, immunodéprimés) Le contact avec les hôpitaux dans les quartiers généraux, les postes critiques de la fonction publique (p. Ex. Police, pompiers, personnel médical).

Dans la prophylaxie de la grippe, la vaccination précoce est la méthode de choix. Lorsque la vaccination précoce n'est pas possible, ou lorsque le vaccin est contre-indiqué ou n'est pas disponible, pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE peut être utilisé pour la chimioprophylaxie contre la maladie du virus de l'influenza A. Il est efficace contre toutes les souches du virus de la grippe A qui ont été testées à ce jour. Étant donné que le chlorhydrate d'amantadine ne semble pas supprimer la réponse des anticorps, il peut être administré en chimioprophylaxie en même temps que le vaccin inactivé contre le virus de la grippe A jusqu'à ce que des anticorps protecteurs se développent. Pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE n'est pas efficace contre d'autres infections virales respiratoires, y compris la grippe B et parainfluenza.

### Traitement:

Pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE est également indiqué dans le traitement des maladies respiratoires non compliquées causées par les souches du virus de la grippe A. Il n'existe pas encore d'études bien contrôlées démontrant que le traitement par pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE permettra d'éviter le développement de la pneumonie du virus de l'influenza A ou d'autres complications chez les patients à haut risque.

Il n'existe aucune preuve clinique indiquant que pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE est efficace dans la prophylaxie ou le traitement de maladies virales des voies respiratoires autres que celles causées par les souches du virus de l'influenza A.

### **CONTRE-INDICATIONS**

Le pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE (chlorhydrate d'amantadine) est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue à ce médicament.

### **MISES EN GARDE**

Les patients ayant des antécédents d'œdème périphérique ou d'insuffisance cardiaque congestive doivent être surveillés étroitement car il ya des patients qui ont développé une insuffisance cardiaque congestive tout en étant traité avec Amantadine.

Les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou d'autres crises doivent être observés de près, car le chlorhydrate d'amantadine peut provoquer une augmentation des crises.

**Grossesse:** L'utilisation sans danger du chlorhydrate d'amantadine pendant la grossesse n'a pas été établie. Il n'existe pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Le médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque les avantages potentiels l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir Toxicologie).

**Allaitement:** L'amantadine est excrétée dans le lait maternel. Le chlorhydrate d'amantadine ne doit pas être administré aux mères allaitantes.

**Utilisation pédiatrique:** L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'amantadine chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins d'un an n'ont pas été établies.

## **PRÉCAUTIONS**

**Utilisation chez les personnes âgées:** Comme le chlorhydrate d'amantadine n'est pas métabolisé et est principalement excrété dans l'urine, il s'accumule dans le plasma et dans le corps lorsque la fonction rénale diminue. Ainsi, la dose de chlorhydrate d'amantadine devrait être réduite chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et chez les personnes âgées de 65 ans ou plus.

**Patients souffrant de maladies et de conditions particulières:** La dose de chlorhydrate d'amantadine peut nécessiter un ajustement minutieux chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive, d'œdème périphérique ou d'hypotension orthostatique.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration de chlorhydrate d'amantadine à des patients atteints d'une maladie du foie, d'antécédents d'érythème eczématoïde récurrent ou de patients atteints de psychose ou de psychoneuroses sévères non contrôlées par des agents chimiothérapeutiques. Une observation attentive est nécessaire lorsque le chlorhydrate d'amantadine est administré en même temps que les stimulants du système nerveux central.

**Risques professionnels:** Les patients recevant du chlorhydrate d'amantadine qui notent des effets du SNC ou un trouble de la vision devraient être mis en garde contre la conduite ou le travail dans les situations où la vigilance est importante.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

Les effets indésirables signalés le plus fréquemment (5 à 10 %) sont : nausées, étourdissements (sensations de vertige) et insomnie.

Les effets indésirables signalés moins fréquemment (1 à 5 %) sont : dépression, anxiété et irritabilité, hallucinations, confusion, anorexie, bouche sèche, constipation, ataxie, livedo reticularis, œdème périphérique, hypotension orthostatique, céphalées.

Les effets désirables se manifestant peu fréquemment (0,1 à 1 %) sont : insuffisance cardiaque congestive, psychose, rétention urinaire, dyspnée, éruptions cutanées, vomissements, faiblesse, troubles de l'élocution et troubles de la vision.

Rarement (moins de 0,1%) les réactions indésirables qui se produisent sont: les cas de convulsion, la leucopénie, la neutropénie, la dermatite eczématoïde et les épisodes oculo-oculogiques.

Certains effets indésirables ont été transitoires et ont disparu souvent avec l'administration continue du médicament.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DES SURDOSAGE**

### **Symptômes :**

Le surdosage a été caractérisé chez un patient âgé qui a ingéré 2,8 g de chlorhydrate d'amantadine. Le patient avait des pupilles légèrement dilatées qui se contractaient de façon minimale à légère, une rétention urinaire, des troubles légers, mixtes acide-base et une psychose toxique aiguë manifestée par une désorientation, une confusion, des hallucinations visuelles et un comportement agressif.

Des convulsions n'ont pas eu lieu, peut-être parce que le patient avait reçu de la phénytoïne avant l'ingestion aiguë de chlorhydrate d'amantadine.

### **Traitement :**

Il n'existe aucun antidote spécifique. Il a été rapporté que la lente administration intraveineuse de physostigmine, à des doses de 1 et 2 mg à des intervalles de 1 à 2 heures chez un adulte et à des doses de 0,5 mg espacées de 5 à 10 minutes chez un enfant, jusqu'à un maximum de 2 mg/heure, avait contrôlé efficacement la toxicité induite par le chlorhydrate d'amantadine sur le système nerveux central.

Pour les surdoses aiguës, des mesures de support générales doivent être employées, ainsi qu'un lavage gastrique ou la provocation de vomissements. L'ingestion de liquides doit être forcée, et si nécessaire, ils doivent être administrés par voie intraveineuse.

L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer des quantités importantes de chlorhydrate d'amantadine chez les patients souffrant d'insuffisance rénale; une hémodialyse de 4 heures a éliminé entre 7 et 15 mg d'une dose orale unique de 300 mg. Il a été mentionné que le pH de l'urine influençait le taux d'excrétion du chlorhydrate d'amantadine.

Le taux d'excrétion du chlorhydrate d'amantadine augmente rapidement lorsque l'urine est acide, l'administration de solutions acidifiant l'urine peut par conséquent augmenter l'élimination de ce médicament de l'organisme. Il faut surveiller la tension artérielle, le pouls, la fréquence respiratoire et la température. Le patient doit être observé pour l'hyperactivité et les convulsions; Si nécessaire, une sédation et un traitement anticonvulsivant devraient être administrés. Le patient doit être observé pour le développement possible d'arythmies et d'hypotension; Si nécessaire, une thérapie antiarythmique et antihypotensive appropriée devrait être administrée.

Les électrolytes sanguins, le pH de l'urine et le débit urinaire doivent être surveillés. S'il n'y a pas d'antécédents d'anesthésie récente, le cathétérisme devrait être fait. La possibilité d'une ingestion de médicaments multiples par le patient doit être envisagée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**Posologie pour la prophylaxie de la maladie du virus de la grippe A et traitement de la maladie du virus de la grippe A non compliquée:**

### **Fonction rénale normale:**

**Adulte:** La dose quotidienne adulte de pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE (chlorhydrate d'amantadine) est de 200 mg: deux gélules de 100 mg en une dose quotidienne unique, ou la posologie quotidienne peut être divisée en une capsule de 100 mg deux fois par jour. Si les effets du système nerveux central se développent sur une dose une fois par jour, un calendrier de dosage fractionné peut réduire ces plaintes.

**9 à 12 ans:** La dose quotidienne totale est de 200 mg administrée sous forme de capsule de 100 mg deux fois par jour.

**1 à 9 ans:** La dose quotidienne totale doit être calculée sur la base de 4,5 mg à 9,0 mg / kg de poids corporel par jour (mais ne doit pas dépasser 150 mg par jour). La dose quotidienne doit être administrée en deux ou trois portions égales.

**Fonction rénale altérée:** Selon la clairance de la créatinine, les ajustements posologiques suivants sont recommandés:

#### Diminution de la créatinine

#### pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE

#### Dosage (mL / min / 1.73m<sup>2</sup>)

|       |   |
|-------|---|
| 30-50 | 200 mg le 1er jour et 100 mg par jour par la suite.       |
| 15-29 | 200 mg le 1er jour suivi de 100 mg les jours alternatifs. |
| <15   | 200 mg tous les 7 jours.                                  |

La dose recommandée pour les patients en hémodialyse est de 200 mg tous les 7 jours. Le dosage prophylactique doit être lancé en prévision d'une épidémie de grippe A et avant ou après contact avec des individus atteints d'une maladie respiratoire du virus de la grippe A.



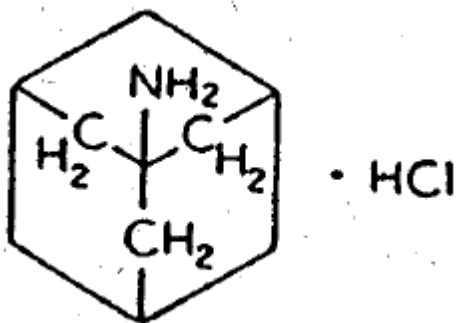
Pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE doit être administré quotidiennement pendant au moins 10 jours après une exposition connue.

Lorsque le vaccin inactivé contre le virus de la grippe A est indisponible ou contre-indiqué, pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE doit être administré pendant 90 jours au maximum en cas d'expositions répétées et inconnues possibles.

Le traitement de la maladie du virus de la grippe A doit être amorcé dès que possible, de préférence dans les 24 à 48 heures après l'apparition des signes et des symptômes, et doit être poursuivi pendant 24 à 48 heures après la disparition des signes et des symptômes.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse :



### Nom propre :

Chlorhydrate d'amantadine

### Nom chimique :

Chlorhydrate de 1-adamantanamine

### Formule brute :

C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>N.HCl

### Poids moléculaire :

187,72

### Description :

Le chlorhydrate d'amantadine est une poudre cristalline stable de couleur blanche ou presque blanche qui possède un goût amer, est librement soluble dans l'eau et est soluble dans l'alcool.

### Entreposage :

Conserver à une température ambiante contrôlée comprise entre 15 °C et 30 °C.

## **DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES**

Capsules : Chaque capsule de gélatine rouge, molle et portant l'inscription « 0100 » d'un côté et,

« Amant » de l'autre, contient 100 mg de chlorhydrate d'amantadine, USP.

Flacons de 100 mL. Sans tartrazine.

Sirop : Chaque 5 mL de sirop incolore translucide contient 50 mg de chlorhydrate d'amantadine, USP. Contient également des parabènes. Sans tartrazine.

Flacons de 500 mL.

## **PHARMACOLOGIE**

Chez l'animal, plusieurs effets pharmacologiques ont résulté de l'administration de chlorhydrate d'amantadine à des doses relativement élevées. Chez la souris, des doses orales de 35-40 mg / kg et plus ont produit des signes de stimulation de l'activité motrice (augmentation de l'activité motrice spontanée et de l'antagonisme de la sédation induite par la tétrabénazine).

Chez les chiens, un effet vasodilatateur transitoire, des arythmies cardiaques et un faible effet de blocage ganglionnaire ont été observés à la suite de doses intraveineuses de 13,5 mg / Kg ou plus. Chez le rat et le lapin, l'activation de l'EEG a été signalée avec des doses parenterales élevées.

En outre, des doses relativement élevées de chlorhydrate d'amantadine ont causé plusieurs effets chez les chiens (potentialisation de la réponse vasopressive de la norépinéphrine, réponse vasopressive de la phénéthylamine, augmentation de la force contractile du myocarde) et de la souris (blocage de la noradrénaline dans le cœur) d'un blocage d'absorption de la norépinéphrine dans des réserves labiles.

Le chlorhydrate d'amantadine est bien absorbé par voie orale chez toutes les espèces étudiées. Le taux d'excrétion du médicament est de premier ordre. Le singe et la souris semblent le métaboliser moins que d'autres animaux (rat, chien et lapin) et presque l'homme approximatif.

Il n'y a aucune preuve du métabolisme du médicament chez l'homme. La principale voie d'élimination est l'urine. Seul le chien a été montré pour convertir une partie du médicament administré à son méthylderivatif N qui est excrété dans l'urine. Aucun autre métabolite n'a été identifié.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité aiguë**

La toxicité aiguë du chlorhydrate d'amantadine par voie orale, intrapéritoneale et intraveineuse a été déterminée chez plusieurs espèces d'animaux de laboratoire et les résultats sont présentés dans le tableau 1.

| TABLE 1  |                   |                             |                          |
|--|-------------------|-----------------------------|--------------------------|
| Toxicité aiguë du chlorhydrate d'amantadine (48) DL50 (intervalle de confiance à 95 %) |                   |                             |                          |
| Espèce, sexe   | Orale<br>(mg/kg)  | Intrapéritonéale<br>(mg/kg) | Intraveineuse<br>(mg/kg) |
| Souris, F  | 700 (621, 779)    | 205 (194, 216)              | 97 (88, 106)             |
| Rat, F   | 890 (761, 1019)   | 223 (167, 279)              |                          |
| Rat, M   | 1275 (1095, 1455) |                             |                          |
| Rat, nouveau né, M, F  |                   | 150 (111, 189)              |                          |
| Cobaye, F  | 360 (316, 404)    |                             |                          |
| Chien, M, F  | >372 <sup>a</sup> |                             | >37                      |
| Macaque, rhesus, M   | >500 <sup>a</sup> |                             |                          |
| Macaque, African green, F  | >75               |                             |                          |
| Cheval, M, F   | >96               |                             |                          |

Les signes toxiques produits par les doses létales ou quasi mortelles de chlorhydrate d'amantadine chez ces espèces étaient similaires. Des signes de stimulation du système nerveux central suivis de tremblements et de courtes convulsions cloniques étaient communs aux 3 espèces de rongeurs par toutes les voies d'administration. La mort était

habituellement précédée de signes de détresse respiratoire et de convulsions. Malgré des convulsions répétées, les animaux survivants semblaient être normaux.

Tous les décès chez les petits animaux sont survenus assez rapidement. Chez la souris après administration intraveineuse de chlorhydrate d'amantadine, la mort est survenue entre 7 min. Et 2 heures; Des doses intrapéritonéales ont provoqué des décès en 15 à 30 minutes; Des doses orales entre 30 min. Et 2 heures. Chez le rat, la mort est survenue 30 min. À 2 heures après les doses intrapéritonéales et 30 min. À 24 heures après les doses orales. Chez les cobayes, des doses orales de chlorhydrate d'amantadine ont causé la plupart des décès entre 1 et 20 heures, avec un seul animal mourant à 44 heures. Chez le chien, à 93 mg / Kg et au-dessus, 3 sur 4 vomissaient et présentaient tous les autres signes de stimulation du système nerveux central, y compris les convulsions cloniques, variant en intensité éventuellement avec la quantité de médicament perdue avec le vomissement. Un chien, qui n'a pas vomi, est décédé à 93 mg / kg.

Chez les singes rhésus, le chlorhydrate d'amantadine n'a causé aucun décès par voie orale à aucune dose testée et aucun signe à 80 mg / kg ou moins.

### **Toxicité chronique:**

Des expériences de toxicité orale chronique avec le chlorhydrate d'amantadine ont été réalisées avec des rats, des chiens et des singes.

RATS: La durée était de 88-94 semaines avec du chlorhydrate d'amantadine 16, 80 et 100-160 mg / kg administré quotidiennement 5 jours par semaine. A la dose élevée seulement, on a observé une diminution statistiquement significative du poids corporel et de la surmortalité: des signes de stimulation du système nerveux central après chaque administration, une diminution de l'apport alimentaire et une sensibilité à l'infection ont été notés.

CHIENS: La durée était de 2 ans et les niveaux d'hydrochlorure d'amantadine étaient 8, 40 et 40-80 mgs / Kg administrés quotidiennement 5 jours par semaine. Les tremblements, l'hyperexcitabilité et le vomissement ont été observés aux niveaux moyen et élevé et l'apport alimentaire a été réduit. Un chien au milieu et trois chiens du groupe de haut niveau sont morts.

Dans une expérience chien supplémentaire, 30 mg de chlorhydrate d'amantadine / Kg, divisé en deux doses à six heures d'intervalle, a été administré sept jours par semaine pendant six mois. Aucun effet lié à la drogue n'a été observé.

**SINGES:** La durée était de 6 mois et les taux d'hydrochlorure d'amantadine étaient de 10, 40 et 100 mg / kg administrés quotidiennement 5 jours par semaine. La stimulation a été constamment évidente dans le niveau élevé et a été observée sporadiquement dans le groupe de niveau moyen. Aucun autre effet n'a été noté.

Dans aucune de ces expériences avec des rats, des chiens et des singes, il n'y a eu aucun changement pathologique ou histo-morphologique apparenté à l'amantadine.

### **ÉTUDES DE REPRODUCTION**

Le chlorhydrate d'amantadine a été administré par voie orale en deux doses séparées de 120 mg / kg (groupe à dose plus importante) et de 40 mg / kg une fois par jour pendant 6 jours successifs du 9ème au 14ème jour de grossesse à des rats nullipara de la souche Wistar à l'âge de 3-4 mois afin d'examiner ses effets sur le fœtus au cours de la phase finale de la grossesse et sur leur croissance post-natale. Les résultats indiquent un léger retard dans l'augmentation du poids corporel des barrages dans le groupe à dose plus importante, mais l'amantadine n'a eu aucun effet sur les nidations à la fin du stade final de la grossesse.

Cependant, dans le groupe à dose plus élevée, le taux de mortalité du fœtus et la diminution du poids corporel des compagnons de litière survivants ont montré une différence significative par rapport au groupe témoin, bien qu'aucune déformation n'ait été observée dans le groupe. Enfin, les observations sur la croissance des compagnons de litière jusqu'à la fin de la 6ème semaine postnatale dans le groupe de parturition spontanée ont indiqué que le taux de parturition était significativement plus faible dans le groupe de la dose d'Amantadine plus importante que dans le groupe témoin. L'amantadine aux doses testées n'a eu aucun effet sur le taux de succion, la différenciation externe, le taux de survie, les sens auditifs, la mobilité et le développement des fonctions gonadiques ou de la structure squelettique.

Des rats Holtzman et des lapins blancs de Nouvelle-Zélande ont reçu par voie orale du chlorhydrate d'amantadine (0, 50 100 mg / kg) pendant 5 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 5 de la grossesse. Chez les rats, mais pas chez les lapins, les résultats des autopsies effectuées au jour 14 de gestation ont montré une diminution significative du nombre d'implants et une augmentation du nombre de résorptions à 100 mg / kg.

Des études tératologiques ont été réalisées chez des rats (0, 37, 50 et 100 mg / Kg) en administrant le médicament par voie orale aux jours 7-14 de la gestation. L'autopsie était juste avant la parturition prévue. Des augmentations de la résorption et une diminution du nombre de chiots par portée ont été notées à 50 et 100 mg / Kg. L'examen grossier des chiots de rat à ces doses n'a révélé aucune malformation à 37 mg / kg. Les malformations à 50 et 100 mg / kg comprenaient l'œdème, les membres postérieurs malrotés, la queue manquante, le retard de croissance et le brachygnatha. L'examen des préparations squelettiques de foetus colorées et alizarinées a révélé des cas de côtes absentes et l'absence des portions lombaire et sacrée de la colonne vertébrale dans les groupes de 50 et 100 mg / Kg. Ainsi, chez les rats mais pas chez les lapins, l'amantadine semble être embryotoxique et tératogène. La tératogénicité chez les rats est de 50 mg / Kg / jour, soit environ 12 fois la dose humaine habituelle.

Dans une autre étude, des doses de 10 mg / kg dans l'alimentation n'ont eu aucun effet sur la reproduction ou l'allaitement des rats ni sur le nombre de naissances vivantes. À une dose de 32 mg / Kg, les indices de fécondité et de lactation étaient déprimés.

Dans une autre étude chez le lapin, trois groupes de lapins blancs néo-zélandais vierges ont reçu par voie orale 0,8 ou 32 mg / kg d'hydrochlorure d'amantadine à partir du jour 6 après l'accouplement jusqu'au jour 16. Après 28 jours, le contenu utérin a été exposé. Le chlorhydrate d'amantadine n'a pas modifié les paramètres de la grossesse ou les caractéristiques observées de la progéniture. Le taux de conception et l'incidence de la résorption étaient similaires pour tous les groupes. Le poids de la litière et la perte fœtale n'ont pas été affectés. Le poids total et la perte fœtale n'ont pas été affectés. Le poids du fœtus n'a pas été significativement réduit par l'une ou l'autre dose du médicament.

## RÉFÉRENCES

1. AHFS Drug Information 90. ed. McEvoy, G.K., United States: American Society of Hospital Pharmacists 1990; 358-361.
2. Aoki, F.Y., D.S. Sitar, and R.I. Ogilvie. 1979. Amantadine Kinetics in healthy young subjects after long-term dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 26: 729-736.
3. Aoki, F.Y., H.G. Stiver, D.S. Sitar, A. Boudreault, and R.I. Ogilvie. 1985. Prophylactic Amantadine dose and plasma concentration-effect relationships in healthy adults. *Clin. Pharmacol. Ther.* 37: 128-136.
4. Beare, A.S., T.S. Hall, and D.A.J. Tyrrel. 1972: Protection of volunteers against challenge with A/Hong/Kong/68. Influenza virus by a new amantadine compound. *Lancet*, May 13: 1039 – 1040.
5. Bleidner, W.E., J.B. Harman, W.E. Hewes, T.E. Lynes, and E.C. Herman. 1965. Absorption, distribution, and excretion of amantadine hydrochloride. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 150: 484-490.
6. Cochran, K.W., H.F. Maasab, A. Tsunoda, and B.S. Berlin. 1965. Studies on the Antiviral Activity of Amantadine Hydrochloride. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 130: 432-439.
7. Comparative Bioavailability Study pdp-AMANTADINE HYDROCHLORIDE Capsules, 100mg vs Symmetrel Capsules, (Dupont), 100mg. March 1989. Pharmascience Inc. Data on file.
8. Couch, R.B. and G.G. Jackson. 1976. Antiviral Agents in Influenza. *J. of Infect. Dis.* 134: 516-527.
9. Fahn, S., G. Craddock, and G. Kumin. 1971. Acute toxic psychosis from suicidal overdosage of amantadine. *Arch. Neurol.* 25: 45-48.



10. Fahn, S., G. Craddock, and G. Kumin. psychosis from suicidal overdosage of Neural. 25: 45-48.
11. Farkas, E. 1969. General discussion session VI. Bull. Wld. Hlth. Org. 41: 699.
12. Fayez, M., H.H. Ahmed, and S.K. Quadri. 1985. Inhibition of Plasma Prolactin in the Rat by Amantadine. Life Sciences. 37: 1877-1880.
13. Finklea, J.F., A.V. Hennessy, and F.M. Davenport. 1967. A field trial of amantadine prophylaxis in naturally occurring acute respiratory illness. Am. J. Epidemiol. 85: 403-412.
14. Fishaut, M. 1980. Amantadine for severe Influenza A pneumonia in infancy. Am. J. Dis. Child. 134: 321-322.
15. Floor-Wieringa, A., H. Geuens, and R. van Strik. 1967. Prophylactic and therapeutic clinical trials with 1-adamantane amine hydrochloride during Influenza A2 epidemics. Proc. 5th. Int. Congress Chemother. Vienna.4: 333-346.
16. Galbraith, A.W. 1975. Therapeutic trials of amantadine (Symmetrel) in general practice in chemotherapy and Control of Influenza, ed. J.S. Oxford and J.D. Williams, Academic Press, N.Y. 81-86.
17. Galbraith, A.W. J.S. Oxford, G.C. Schild, C.W. Potter, and G.I. Watson. 1971. Therapeutic effect of 1-adamantanamine hydrochloride in naturally occurring Influenza A<sub>2</sub>/Hong Kong infection. Lancet. July 17: 113-115.
18. Galbraith, A.W. J.S. Oxford, G.C. Schild, and G.I. Watson. 1969. Protective effect of 1-adamantanamine hydrochloride on Influenza A2 infections in the family environment.

Lancet. November 15: 1026-1028.

19. Galbraith, A.W. J.S. Oxford, G.C. Schild, and G.I. Watson. 1969. Study on 1-adamantanamine hydrochloride used prophylactically during the Hong Kong Influenza epidemic in the family environment. Bull. Wld. Hith. Org. 41:677-682.
20. Grossgebauer, K., and H. Langmaack. 1970. Failure of 1-Adamantanamine (Symmetrel) to Modify Influenza Virus Induced Pyrogenicity. Archiv. fur die gasante. Virusforschung. 31: 385-386.
21. Grunert, R.R. and C.E. Hoffmann. 1977. Sensitivity of Influenza A/New Jersey/ 8 /76 (HsN1N1) Virus to Amantadine. HCL. J. of Infect. Dis. 136:297-300.
22. Grunert, R.R., J.W. McGahen, and W.L. Davies. 1965. The in vivo Antiviral Activity of 1-Adamantanamine (Amantadine) I. Prophylactic and Therapeutic Activity Against Influenza Virsures. Virology. 26: 262-269.
23. Hay, A.J., A.J. Wolstenhome, J.J. Skehel, and M.H. Smith. 1985. The Molecular Basis of the Specific Anti-Influenza Action of Amantadine. The EMBO Journal. 4:3021-3024.
24. Hayden, F.G., H.E. Hoffman, and D.A. Spyker.1983. Differences in side effects of amantadine hydrochloride and rimantidine hydrochloride relate to differences in pharmacokinetics. Antimicrob. Ag. Chemother. 23: 458-464.
25. Hayden, F.G., A. Minocha, D.A. Spyker, and H.E. Hoffman. 1985. Comparative single-dose pharmacokinetics of amantadine hydrochloride and rimantidine hydrochloride in young and elderly adults. Antimicrob. Ag. Chemother.28: 216-221.
26. Helenius, A., J. Kartenbeck, K. Simons, and E. Fries. 1980. On the Entry of Semiliki Forest Virus into BHK-21 Cells. J. Cell. Biol. 84: 404-420.

27. Hoffman, C.E., E.M. Neumayer, R.F. Haff, and R.A. Goldsby. 1965. Mode of action of the Antiviral Activity of Amantadine in Tissue Culture. *J. Bacteriol.* 90: 623-628.
28. Hornick, R.B., Y. Togo, S. Mahler, and D. Tezzoni. 1969. Evaluation of amantadine hydrochloride in the treatment of A2 Influenza disease. *Bull. Wld. Hlth. Org.* 41: 671-676.
29. Jackson, G.G., R.L. Muldoon, and L.W. Akers. 1963. Serological evidence for prevention of influenzal infection in volunteers by an anti-influenzal drug adamantanamine hydrochloride. *Antimicrob. Ag. Chemother.* 1963: 703-707.
30. Killen, D.A., H. Hattori, and C.F. Zukoski. 1969. Failure of Amantadine Hydrochloride to suppress Canine Renal Homograft Rejection. *Surgery.* 66: 550-554.
31. Kitamoto, O. 1968. Therapeutic effectiveness of Amantadine Hydrochloride in Influenza A2. *Jap. J. Tuverc. Chest & Dis.* 15: 17-26.
32. Kitamoto, O. 1972. Therapeutic effectiveness of amantadine hydrochloride in naturally occurring Hong Kong influenza. *Jap. J. Tuberc. Chest Dis.* 17: 1-7.
33. Lamar, J.K., F.J. Calhoun, and A.G. Darr. Effects of Amantadine Hydrochloride on Cleavage and Embryonic Development in the Rat and Rabbit. Abstracts of Papers for the 9th. Annual Meeting of the Society of Toxicology, Atlanta, Georgia, March 15-19, 1970.
34. Likar, M. 1970. Effectiveness of amantadine in protecting vaccinated volunteers from an attenuated strain of Influenza A2/Hong Kong Virus. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 173: 108-112.
35. Maciag, W.J. and C.E. Hoffman. 1968. Production of antibody in antadine Hydrochloride Treated Mice. *Virology.* 35: 622-624.

36. Martindale. The Extra Pharmacopeia. 29th ed. ed: Reynolds, J.E.F., London: The Pharmaceutical Press, 1989; 1189-1193.
37. McGahen, J. W. and C.E Hoffmann. 1968. Influenza Infections of Mice. I. Curative Activity of Amantadine HCL. Proc. soc. exp. Biol. Med. 129: 678-681.
38. McGahen, E. M. Newmayer, M. Paulshock. J.C. Watts, T.R. Wood, E.C. Herman, and C.E. Hoffman. 1964. Antiviral activity of 1-Adamantanamine (Amantadine). Science. 144: 862-863.
39. Merrick, E.M. and P.P. Schmitt. 1973. A controlled study of the clinical effects of amantadine hydrochloride (Symmetrel). Curr. Therap. Res. 15: 552-558.
40. Millet, V.M. M. Dreisbach, and Y.J. Brysen. 1982. Double- blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine rimantidine and chlorpheniramine Antimicrob. Ag.Chemother. 21: 1-4.
41. Nafta, I. A.G. Turcanu, I. Braun, W. Companetz, A. Simonescu, E. Birt, and V. Florea. 1970. Administration of amantadine for the prevention of Hong Kong Influenza. Bull. Wld. Hlth. Org. 42: 423-427.
42. Newmayer, E.M., R.F. Haff, and C.E. Hoffmann. 1965. Antiviral Activity of Amantadine Hydrochloride in Tissue culture and in ovo. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 119: 393-396.
43. O'Donoghue, J.M., C.G. Ray, D.W. Terry, and H.N. Beaty. 1973. Presentation of nosocomial influenza infection with amantadine. Amer. J. Epidemiol. 97: 276-282.
44. Oxford, J.S. and Galbraith. 1985. Anti Influenza Virus Activity of Amantadine: A Selective Review of Laboratory and Clinical Data. Chap 6, 169-254.
45. Oxford, J.S. and G.C. Schild. 1967. Inhibition of the Growth of Influenza and Rubella

- Viruses by Amines and Ammonium Salts. Br. J. Exp. Pathol. 48: 235-243.
46. Parkes, D. 1971. Amantadine in Parkinson's Disease: A new Approach to Treatment. ed. G.F. Bridwood, S.S.B. Gilder and C.A.S. Wink. Academic Press, London, 11-81.
  47. Physicians' Desk Reference 1988 (PDR). 42nd ed. Publisher: Barnhart, E.R., New Jersey: Medical Economics Company Inc. 1988: 931-933.
  48. Quilligan, J.J., M. Hirayama, and H.D. Eaernstein. 1966. The suppression of A2 influenza in children by the chemoprophylactic use of amantadine. J. of Pediat. 69: 572-575.
  49. Schapira, M. J.S. Oxford, and A.W. Galbraith. 1971. A study of 1-adamantamine hydrochloride during the 1970 Hong Kong influenza epidemic. J. Roy. Coll. Gen. Practit. 21: 685-697.
  50. Schild, G.C. and R.N.P. Sutton. 1965. Inhibition of Influenza Viruses in vitro and in vivo by L-Adamantanamine Hydrochloride. Toxicol. Appl. Pharmacol. 15: 642-665.
  51. Smorodinstev, A.A., G.I. Karpuhin, D.M. Zlydnikov, A.M. Malyseva, E.G. Svecova, S.A. Burov, L.M. Hramcova, J.A. Romanov, L.J. Taros, J.G. Ivannikov, and S.D. Novoselov. 1970. The prophylactic effectiveness of amantadine hydrochloride in an epidemic of Hong Kong influenza in Leningrad in 1969. Bull. Wld. Hlth. Org. 42: 865-872.
  52. Smorodinstev, A.A., D.M. Zlydnikov, A.M. Kiseleva, J.A. Romanov, A.P. Kazanstevev, and V.I. Rumovsky. 1970. Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza. JAMA. 213: 1448-1454.
  53. Togo, Y., R.B. Hernick, and A.T. Dawkins. 1968. Studies on induces influenza in man. JAMA. 203: 1089-1094.
  54. Togo, Y., R.B. Hernick, V.J. Felitti, M.L. Kaufman, A.T. Dawkins, V.E. Kilpe, and K.L.

- Claghorn. 1970. Evaluation of amantadine in patients with naturally occurring A2 influenza. JAMA 211: 1149-1156.
55. Tyrell. D.A.J., M.L. Bynce, and B. Hcorn. 1965. Studies on the antiviral activity of 1-adamantanamine. Br. J. Exp. Pathol. 46: 370-375.
56. Vernier, V.G., J.B. Harmon, J.M. Stump, T.E. Lynes, J.P. Marvel, and D.H. Smith. 1969. The Toxicologic and Pharmacologic Properties of Amantadine Hydrochloride Toxicol. Appl. Pharmacol. 15: 642-665.
57. Vollum, D., J. D. Parkes, and D. Doyle. 1971. Livedo reticularis during amantadine treatment. Brit. Med. J. ii, 627-628.
58. Wendel, H.A., M.T. Snyder, and S. Pell. 1965. Trial of amantadine in epidemic influenza. Clin. Pharmacol. Therap. 7: 38-43.
59. Wingfield, W.L., D. Pollack, and R.R. Grunert. 1969. Therapeutic efficacy of amantadine HCL and rimantidine HCL in naturally occurring Influenza A2 respiratory illness in man. New Engl. J. Med. 281: 579-584.