

MONOGRAPHIE
MYLAN-AMANTADINE
(Capsules de chlorhydrate d'amantadine, USP)
Capsules de 100 mg

Antiviral

Mylan Pharmaceuticals ULC
85, chemin Advance
Etobicoke, ON
M8Z 2S6

Date de préparation :
Juin 09, 2009
Date de révision :

Control No. 130467

MONOGRAPHIE

MYLAN-AMANTADINE

(Capsules de chlorhydrate d'amantadine, USP)

Capsules de 100 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Antiviral

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

L'activité antivirale de MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) contre le virus A de la grippe chez l'humain n'est pas très bien comprise. Le mode d'action de MYLAN-AMANTADINE semble se limiter à prévenir la libération de l'acide nucléique du virus infectieux dans la cellule hôte.

Chez l'homme, le chlorhydrate d'amantadine est bien absorbé; il traverse la barrière hémato-encéphalique et apparaît dans la salive et les sécrétions nasales. Le chlorhydrate d'amantadine peut se retrouver dans le sang et le liquide céphalo-rachidien à des taux relativement faibles, mais reliés à la dose. Aucun métabolite n'a été décelé et 90 % ou plus de la dose peuvent être excrétés sous forme inchangée dans l'urine. La demi-vie peut varier de 9 à 37 heures, avec une moyenne de 24 heures.

Une étude comparative sur la biodisponibilité a été menée chez des humains volontaires en bonne santé. Après l'administration orale d'une dose unique de 100 mg de MYLAN-AMANTADINE ou de 100 mg d'un produit canadien sur le marché, le taux d'absorption a été mesuré et comparé. Le tableau suivant présente un résumé des résultats.

Données pharmacocinétiques moyennes

Paramètre	Test	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV) Référence	Rapport des moyennes
ASC _T (ng.h/mL)	4316 4429 (23,3)	4359 4436 (20,9)	0,99
ASC _I (ng.h/mL)	4675 4785 (23,5)	4722 4819 (20,9)	0,99
C _{max} (ng/mL)	224 226 (16,2)	226 229 (15,4)	0,99
T _{max} * (h)	2,29 (0,724)	2,63 (0,912)	--
T _{1/2} * (h)	14,6 (4,25)	14,6 (4,01)	--

* Les moyennes arithmétiques (écart type) ont été utilisées pour les paramètres T_{max} et T_{1/2}.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Infections respiratoires causées par le virus A de la grippe

MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) est indiqué dans la prévention (prophylaxie) et le traitement des infections respiratoires causées par les souches du virus A de la grippe. Il faut surtout envisager l'administration de MYLAN-AMANTADINE aux patients à risque élevé, aux membres d'une même famille ou au personnel hospitalier qui sont en contact étroit avec des porteurs ainsi qu'aux patients qui présentent une infection grave causée par le virus A de la grippe. Puisque le chlorhydrate d'amantadine ne semble pas supprimer la formation des anticorps, il peut être utilisé de façon chimioprophylactique en association avec le vaccin inactivé du virus A de la grippe jusqu'à ce que les effets protecteurs des anticorps se manifestent. Il n'existe aucune preuve clinique que ce médicament soit efficace pour la prophylaxie ou le traitement des infections respiratoires virales qui ne sont pas causées par les souches du virus A de la grippe.

MYLAN-AMANTADINE exerce une activité antivirale contre les infections causées par le virus A de la grippe, qu'il soit administré à titre prophylactique ou thérapeutique.

CONTRE-INDICATION

MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) est contre-indiqué chez les patients qui ont une hypersensibilité connue à ce médicament.

MISE EN GARDE

Il faut suivre de près les patients qui ont des antécédents d'épilepsie ou d'autres «convulsions» car il peut survenir des effets néfastes sur le système nerveux central.

Les patients qui ont déjà souffert d'insuffisance cardiaque ou d'oedème périphérique doivent faire l'objet d'une étroite surveillance car l'insuffisance cardiaque est possible au cours d'un traitement par le chlorhydrate d'amantadine.

Grossesse

L'innocuité du médicament durant la grossesse n'a pas été établie. Il ne faut donc pas administrer MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) chez les femmes en âge de procréer à moins que, selon l'avis du médecin, les avantages pour la patiente ne l'emportent sur les risques encourus par le foetus (voir Toxicologie - Effets sur la reproduction).

Étant donné que le médicament est excrété dans le lait maternel, MYLAN-AMANTADINE ne doit pas être administré aux mères qui allaitent.

PRÉCAUTIONS

Générales

La dose de MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) peut nécessiter un ajustement minutieux chez les patients souffrant d'une atteinte rénale, d'une insuffisance cardiaque, d'un oedème périphérique ou d'une hypotension orthostatique. Étant donné que le chlorhydrate d'amantadine n'est pas métabolisé et qu'il est surtout excrété dans l'urine, il y a risque d'accumulation en présence d'insuffisance rénale.

Il faut aviser les patients, qui reçoivent MYLAN-AMANTADINE et qui présentent des effets secondaires affectant le système nerveux central ou une vision floue, de ne pas conduire de véhicule ou de ne pas effectuer de tâches qui exigent de la vigilance.

Patients atteints d'affections particulières

Il faut user de prudence lors de l'administration de MYLAN-AMANTADINE à des patients atteints d'une affection hépatique ou qui ont des antécédents d'éruptions eczématoïdes récurrentes, ou encore en présence d'une psychose ou d'une psychonévrose aiguë non maîtrisée par les agents chimiothérapeutiques.

Interaction médicamenteuse

L'administration concomitante de MYLAN-AMANTADINE et de stimulants du système nerveux central doit se faire sous surveillance étroite.

EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires mentionnés ci-dessous sont survenus chez des patients traités par le chlorhydrate d'amantadine administré seul ou en association avec des antiparkinsoniens anticholinergiques ou de la lévodopa, ou des deux à la fois.

Les effets secondaires les plus importants sont les épisodes d'hypotension orthostatique, l'insuffisance cardiaque, la dépression, la psychose et la rétention urinaire; les effets secondaires suivants ont été rarement observés : convulsions, leucopénie et neutropénie réversibles et anomalies dans les épreuves de la fonction hépatique.

Les autres effets secondaires de moindre importance sont l'anorexie, l'anxiété, l'ataxie, la confusion, les hallucinations, la constipation, les vertiges (sensation d'ébriété), la sécheresse de la bouche, les céphalées, l'insomnie, le livedo reticularis, les nausées, l'oedème périphérique, la somnolence, la dyspnée, la fatigue, l'hyperkinésie, l'irritabilité, les cauchemars, les éruptions cutanées, les troubles d'élocution, les troubles visuels, les vomissements et la faiblesse; la dermatite eczématoïde et les crises oculogyres surviennent très rarement.

Certains effets secondaires sont transitoires et disparaissent même si l'administration du médicament se poursuit.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les données concernant les effets cliniques et le traitement du surdosage par le chlorhydrate d'amantadine sont limitées. Une personne âgée atteinte du syndrome de Parkinson qui a pris une surdose de 2,8 g de chlorhydrate d'amantadine dans une tentative de suicide a souffert par la suite d'une psychose toxique aiguë, de rétention urinaire et de troubles mixtes de l'équilibre acido-basique. La psychose toxique s'est manifestée par de la désorientation, de la confusion, des hallucinations visuelles et un comportement agressif. Il n'y a pas eu de convulsions, peut-être parce que le patient avait reçu de la phénytoïne avant l'ingestion massive de chlorhydrate d'amantadine.

Il n'y a pas d'antidote spécifique. En cas d'intoxication aiguë causée par un surdosage, il faut recourir aux mesures générales de soutien et pratiquer immédiatement un lavage d'estomac ou provoquer le vomissement. Il faut absolument donner des liquides et, si nécessaire, par voie intraveineuse. Il a été démontré que le pH de l'urine influence la vitesse d'excrétion du chlorhydrate d'amantadine. Étant donné que la vitesse d'excrétion du chlorhydrate d'amantadine augmente rapidement quand l'urine est acide, l'administration de liquides acidifiant l'urine peut augmenter l'élimination du médicament de l'organisme. Il faut surveiller la tension artérielle, le pouls, la respiration et la température. Le patient doit rester sous observation aussi longtemps qu'il peut survenir des arythmies, de l'hypotension, de l'hyperactivité et des convulsions; au besoin, il faudra recourir au traitement approprié. Il faut aussi surveiller les électrolytes sanguins, le pH urinaire et le volume d'excrétion urinaire. En absence d'une miction récente, un cathétérisme doit être pratiqué. Il faut envisager la possibilité que le patient ait ingéré plusieurs médicaments.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie pour la prophylaxie et le traitement des infections respiratoires causées par le virus A de la grippe :

Adultes : La dose quotidienne de MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) chez l'adulte est de 200 mg : deux capsules de 100 mg en une seule prise par jour, ou la dose fractionnée de 100 mg deux fois par jour. Si une dose unique quotidienne entraîne des effets sur le système nerveux central, une dose fractionnée peut les atténuer.

Enfants : Pour les enfants de 9 à 12 ans, la dose quotidienne totale est de 200 mg à raison d'une capsule de 100 mg deux fois par jour.

En présence d'atteinte rénale : Le tableau suivant indique les ajustements posologiques recommandés en fonction de la clairance de la créatinine.

Clairance de la créatinine (mL/min/1,73 m ²)	Posologie du chlorhydrate d'amantadine
30-50	200 mg le premier jour et 100 mg les jours suivants
15-29	200 mg le premier jour, puis 100 mg tous les deux jours
< 15	200 mg tous les sept jours

La dose recommandée pour les patients en hémodialyse est de 200 mg tous les sept jours.

L'administration prophylactique doit être amorcée lorsqu'un contact est anticipé ou dès que possible après un contact avec des personnes souffrant d'une infection respiratoire causée par le virus A de la grippe. Il faut continuer l'administration quotidienne de MYLAN-AMANTADINE pendant au moins 10 jours après une exposition connue, ou jusqu'à 90 jours en cas d'une exposition répétée possible ou inconnue. Le traitement des infections causées par le virus A de la grippe doit commencer dès les premiers symptômes et se poursuivre pendant 24 à 48 heures après la disparition des symptômes.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

- Nom habituel : Chlorhydrate d'amantadine, USP
- Noms chimiques : Chlorhydrate de tricyclo [3.3.1.1^{3,7}] décan-1-amine;
Chlorhydrate de 1-adamantanamine
- Formule développée : (See English Copy)
Chlorhydrate d'amantadine
- Formule moléculaire : C₁₀H₁₇N.HCl
- Poids moléculaire : 187,71
- Description : Le chlorhydrate d'amantadine est une poudre cristalline stable de couleur blanche. Franchement soluble dans l'eau, il est soluble dans l'alcool et le chloroforme.

Composition

Une capsule de MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) contient

Ingrédient actif :

100 mg de chlorhydrate d'amantadine.

Excipients : cire d'abeille, rouge D&C n° 33, gélatine, glycérine, flocons de soja hydrogéné, huile végétale hydrogénée, lécithine, parabènes, huile de soja raffinée, anhydride titanique, eau.

Recommandations concernant la stabilité et la conservation :

Entreposer dans un contenant à l'abri de la lumière à une température entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION ET FORMES POSOLOGIQUES

Les capsules de gélatine de 100 mg de MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) sont rouges et de forme ovale; elles portent sur un côté l'inscription en encre noir «A100», et le remplissage opaque est de couleur blanc cassé.

Ces capsules de 100 mg de MYLAN-AMANTADINE (chlorhydrate d'amantadine) sont offertes en flacons de 100 et de 500.

PHARMACOLOGIE

Études chez l'animal :

Chez l'animal, des doses relativement élevées de chlorhydrate d'amantadine ont causé plusieurs effets pharmacologiques. Des signes de stimulation de l'activité motrice (hausse de l'activité motrice spontanée et antagonisme de la sédation provoquée par la tétrabénazine) sont survenus chez la souris avec les doses orales de 35 à 40 mg/kg et plus. Chez le chien, l'administration intraveineuse de 13,5 mg/kg ou plus a entraîné un effet vasodépresseur passager, de l'arythmie cardiaque et un faible blocage ganglionnaire. Chez le rat et le lapin, des doses parentérales élevées ont provoqué une activation EEG.

De plus, les observations présentées dans le tableau ci-dessous démontrent que le chlorhydrate d'amantadine entraîne la libération de la noradrénaline et le blocage du recaptage de la noradrénaline aux sites de stockage des neurones végétatifs périphériques.

RÉPONSE	Espèces	Dose d'amantadine (mg/kg)	Voie d'administration
Blocage par un prétraitement à la réserpine de l'augmentation transitoire de la force contractile du myocarde causée par l'amantadine.	chien	1 à 3	intraveineuse
Potentialisation de la réponse vasopressive de la noradrénaline	chien	40,5	intraveineuse
Blocage de la réponse vasopressive de la phénéthylamine	chien	≥13,5	intraveineuse
Blocage de la capture de la noradrénaline dans le coeur	souris	≥ 31	intrapéritonéale

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. Chez le singe et la souris, le métabolisme du chlorhydrate d'amantadine est un peu similaire à celui de l'homme. Le singe et la souris métabolisent moins le médicament que le rat, le chien et le lapin. L'urine semble être la principale voie d'excrétion. Le chien a démontré qu'il pouvait transformer une portion du médicament administré en son dérivé N-méthyle qui est excrété dans l'urine. Aucun autre métabolite n'a été identifié.

TOXICOLOGIE

Le tableau 1 présente les résultats d'études sur la toxicité aiguë menées par voie orale, intrapéritonéale ou intraveineuse chez plusieurs espèces d'animaux de laboratoire. La DL₅₀ orale n'a pu être déterminée chez le chien et le singe rhésus parce que les animaux avaient vomi. Un chien, qui n'avait pas vomi, est décédé après avoir reçu une dose de 93 mg/kg et présenté des signes de stimulation du système nerveux central, y compris des convulsions cloniques. Chez le singe, des doses de

200 à 500 mg/kg ont toujours causé des vomissements, et des convulsions sont survenues de façon irrégulière. Avec des doses proches de la DL₅₀, des signes de stimulation du système nerveux central suivis de tremblements et de brèves convulsions cloniques ont été couramment observés chez les trois espèces de rongeurs et ce, quelle que soit la voie d'administration utilisée. Tous les décès sont survenus rapidement, habituellement en moins de quelques minutes, ou tout au plus, en moins de quelques heures après l'administration du médicament.

TABLEAU 1 TOXICITÉ AIGUË DU CHLORHYDRATE D'AMANTADINE
DL₅₀ (limites de confiance : 95 %)

ESPÈCES	SEXE	VOIE ORALE (mg/kg)	VOIE INTRAPÉRITONÉALE (mg/kg)	VOIE INTRAVEINEUSE (mg/kg)
Souris	F	700 (621,779)	205 (194,216)	97 (88,106)
Rate	F	890 (761,1019)	223 (167,279)	
Rat	M	1275 (1095,1455)		
Rat, néonatal	M, F		150 (111,189)	
Cobaye	F	360 (316,404)		
Chien	M, F	> 372*		
Singe rhésus	M	> 500*		> 37

*Présence de vomissements

Des études sur la toxicité orale chronique ont été menées chez le rat (88 à 94 semaines), le chien (2 ans) et le singe (6 mois). Les doses quotidiennes de chlorhydrate d'amantadine administrées cinq jours par semaine étaient de 16, 80 ou de 100 à 160 mg/kg, de 8, 40 ou de 40 à 80 mg/kg, et de 10, 40 ou de 100 mg/kg respectivement. Chez le rat, une diminution statistiquement significative de la masse corporelle et du taux excessif de mortalité a été observée seulement avec la dose élevée; des signes de stimulation du système nerveux central après chaque dose, une réduction de l'apport en nourriture et une sensibilité aux infections ont été notés. Chez le chien, des tremblements, une hyperexcitabilité et des vomissements ont été observés avec les doses moyennes et élevées, et l'apport en nourriture a été réduit. Un chien du groupe recevant les doses moyennes et trois chiens du groupe recevant les doses élevées sont morts. Dans une autre étude réalisée chez le chien, une dose de 30 mg/kg de chlorhydrate d'amantadine a été fractionnée en deux doses administrées à six heures d'intervalle, sept jours par semaine pendant six mois. Aucun effet relié au médicament n'a été observé. Chez le singe, la stimulation était continuellement manifeste dans le groupe recevant les doses élevées tandis qu'elle était sporadique dans celui qui recevait les doses moyennes. Aucun autre effet n'a été signalé. Aucune des études menées chez le rat, le chien et le singe n'a démontré l'existence de modifications histomorphologiques ou pathologiques reliées au chlorhydrate d'amantadine.

Effets sur la reproduction :

Une étude sur la reproduction a été menée sur trois portées de rats. Une dose de 10 mg/kg de chlorhydrate d'amantadine ajoutée au régime n'a causé aucune anomalie. Lorsque la dose a été augmentée à 32 mg/kg, les indices de fertilité et de lactation ont un peu diminué. Aucune anomalie sur le fœtus n'a été observée dans cette étude.

Dans une étude différente, des rates vierges ont reçu des doses orales de chlorhydrate d'amantadine (50 ou 100 mg/kg) à partir de 5 jours avant l'accouplement jusqu'au jour 6 de la gestation. L'autopsie réalisée au jour 14 de la gestation a révélé une diminution significative du nombre des implantations et des résorptions fœtales avec des doses de 100 mg/kg. L'administration orale du médicament (37, 50 ou 100 mg/kg) aux rates du jour 7 au jour 14 de la gestation a permis de réaliser des études sur la tératologie. L'autopsie effectuée juste avant la parturition a révélé que des doses de 50 et de 100 mg/kg entraînaient une augmentation du nombre des résorptions et une diminution du nombre de petits par portée. La fréquence des malformations chez les rats était de 0 % avec la dose de 37 mg/kg, de 4,7 % avec la dose de 50 mg/kg et de 17 % avec la dose de 100 mg/kg. La plupart des modifications étaient squelettiques (surtout déficits de la colonne vertébrale et des côtes), mais certaines étaient viscérales (oedème, testicules et ovaires non descendus).

Dans une étude tératologique effectuée au Japon, des rates gravides ont reçu des doses orales de chlorhydrate d'amantadine (40 ou 120 mg/kg) du jour 9 au jour 14 de la gestation. Avec les doses élevées, les mères présentaient un taux légèrement plus faible d'augmentation de la masse corporelle, le taux de mortalité fœtale avait augmenté et les survivants accusaient une perte pondérale. Cependant, cette différence n'existait plus à la fin de la semaine suivant la mise bas. Il n'y a pas eu de malformations ou d'anomalies squelettiques.

Dans une étude tératologique, les souris ont reçu des doses orales de 10 ou de 40 mg/kg de chlorhydrate d'amantadine du jour 7 au jour 12 de la gestation. Les effets les plus importants sont, avec les doses élevées, une augmentation de la mortalité fœtale et une perte pondérale chez la mère ainsi que chez les survivants. Un cas d'exencéphalie a été décelé dans le groupe recevant la dose élevée mais, selon les chercheurs, il n'était pas relié au médicament.

Les lapines ont été accouplées et ont reçu, six jours plus tard, 8 ou 32 mg/kg de chlorhydrate d'amantadine jusqu'au jour 16; elles ont été sacrifiées au jour 28. Dans une étude distincte, les lapines ont reçu des doses orales de 100 mg/kg du jour 7 au jour 14 de la gestation. Aucun effet tératogène et aucun autre effet secondaire n'ont été observés chez ces lapines.

RÉFÉRENCES

1. Aoki F.Y., Sitar D.S., Ogilvie R.I. Amantadine kinetics in healthy young subjects after long-term dosing. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26(6):729-736.
2. Aoki F.Y., Sitar D.S. Amantadine kinetics in healthy elderly men: implications for influenza prevention. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37:137-144.
3. Arden N.H., Patriarca P.A., Fasano M.B., Lui K., Harmon M.W., Kendal A.P., Rimland D. The roles of vaccination and amantadine prophylaxis in controlling an outbreak of influenza A (H₃N₂) in a nursing home. *Arch Int Med* 1988; 148:865-868.
4. Assaad F. et coll. Other antiviral agents for influenza. *WHO Bull* 1978; 56:236.
5. Atkinson W.L., Arden N.H., Patriarca P.A., Leslie N., Lui K., Gohd R. Amantadine prophylaxis during an institutional outbreak of Type A (H₁N₁) influenza. *Arch Int Med* 1986; 146:1751-1756.
6. Barbeau A., Mars H., Botez M.I., Joubert M. Amantadine hydrochloride (SYMMETREL*) in the management of Parkinson's disease: a double-blind crossover study. *CMAJ* 1971; 105:42-45, 62, 92.
7. Bektimirov T.A., Douglas R.G., Jr., Dolin R., Galasso G.J., Krylov V.F., Oxford J. Current status of amantadine and rimantadine as anti-influenza-A agents: Memorandum d'une réunion de WHO. *WHO Bull* 1985; 63(1):51-56.
8. Berkowitz C.D. Treatment of acute amantadine toxicity with physostigmine. *J Pediatr* 1979; 95(1):144-145.
9. Bleidner W.E., Harmon J.B., Hewes W.E., Lynes T.E., Hermann E.C. Absorption, distribution and excretion of amantadine hydrochloride. *J Pharmacol Exper Therap* 1965; 150(3):484-490.
10. Borison R.L. Amantadine induced psychosis in a generic patient with renal disease. *Am J Psychiat* 1979; 136:111-112.
11. Burlington D.B., Meiklejohn G., Mostow S.R. Anti-influenza A virus activity of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in ferret tracheal ciliated epithelium. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(5):794-799.

12. Casey D.E. Amantadine intoxication reversed by physostigmine. *NEJM* 1978; 298:516.
13. Cedarbaum J.M. Clinical pharmacokinetics of anti-parkinsonian drugs. *Clin Pharmacokinetics* 1987; 13:149-151.
14. Dallos V., Heathfield K., Stone P., Allen F.A.D. Use of amantadine in Parkinson's disease. Results of a double blind trial. *Br Med J* 1970; 4:24-26.
15. Dolin R., Reichman R.C., Madore H.P., Maynard R., Linton P.N., Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *NEJM* 1982; 307:580-584.
16. Douglas R.G., Jr. Amantadine as an antiviral agent in influenza. *NEJM* 1982; 307(10):617-618.
17. Galbraith A.W. Influenza-recent development in prophylaxis and treatment. *Br Med Bull* 1985; 41(4):381-385.
18. MYLAN PHARMACEUTICALS ULC Données en dossier. 37 Advance Road. Etobicoke, Ontario, Canada.
19. Grelak R.P., Clark R., Stump J.M., Vernier V.G. Amantadine-dopamine interaction: possible mode of action in parkinsonism. *Science* 1970; 169:203-204.
20. Grelak R.P., Clark R., Stump J.M., Vernier V.G. Amantadine, rimantadine, catecholamine-release and parkinsonism (résumé). *Pharmacologist* 1970; 12:235.
21. Hayden F.G., Minocha A., Spyker D.A., Hoffman H.E. Comparative single-dose pharmacokinetics of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in young and elderly adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1985; 28(2):216-221.
22. Hayden F.G., Hoffman H.E., Spyker D.A. Differences in side effects of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride relate to differences in pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23(3):458-464.
23. Hayden F.G., Cote K.M., Douglas R.G., Jr. Plaque inhibition assay for drug susceptibility testing of influenza viruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17(5):865-870.

24. Hayden F.G., Gwaltney J.M., Jr., Van de Castle R.L., Adams K.F., Giordani B. Comparative toxicity of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 9(2):226-233.
25. Horadam V.W., Sharp J.G., Smilack J.D., McAnalley B.H., Garriott J.C. Stephens M.K., Prat R.C., Brater D.C. Pharmacokinetics of amantadine hydrochloride in subjects with normal and impaired renal function. *Ann Int Med* 1981; 94 (Part 1):454-458.
26. Imperato P.J. A perspective on influenza control. *Lancet* 1986; 728-730.
27. Ing T.S., Daugirdas J.T., Soung L.S., Klawans H.L., Mahurkar S.D., Hayashi J.A., Geis W.P., Hano J.E. Toxic effects of amantadine in patients with renal failure. *CMAJ* 1979; 120:95-698.
28. Ing T.S., Rahn A.C., Armbruster K.F.W., Ovama J.H., Klawans H.L. Accumulation of amantadine hydrochloride in renal insufficiency. *Lancet*; 291(23):1257.
29. Jack R.A., Daniel D.G. Possible interaction between phenazine and amantadine. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:726.
30. Lamar J.K., Calhoun F.J., Darr A.G. Effects of amantadine HCl on cleavage and embryonic development in the rat and rabbit. *Tox Appl Pharm* 1970; 17:272.
31. Lang A.E. Treatment of Parkinson's disease with agents other than levodopa and dopamine agonists: controversies and new approaches. *Can J Neurol Sci* 1984; 11:210-211.
32. Mawdsley C., Williams I.R., Pullar I.A., Davidson D.L., Kinloch N.E. Treatment of parkinsonism by amantadine and levodopa. *Clin Pharmacol Therap* 1972; 13:575-583.
33. Medical Economics Company Inc. *Physicians' Desk Reference* 45^e éd. 1991; 916-917.
34. Millet V.M., Dreisbach M., Bryson Y.J. Double-blind controlled study of central nervous system side effects of amantadine, rimantadine and chlorpheniramine. *Antimicrob Agents Chemother* 1982; 21(1):1-4.
35. Nicholas K.G. Antiviral agents in clinical practice. *Lancet* 1984; 617-621.

36. Nora J.J., Nora A.H., Way G.L. Cardiovascular maldevelopment associated with maternal exposure to amantadine. *Lancet* 1975; 607.
37. Parkes J.D. Amantadine. *Adv Drug Res* 1974; 8:11-81.
38. Payler D.K., Purdham P.A. Influenza A prophylaxis with amantadine in a boarding school. *Lancet* 1984; 502-504.
39. Pearlman J.T., Kadish A.H., Ramseyer J.C. Vision loss associated with amantadine hydrochloride use. *JAMA* 1977; 237(12):1200.
40. Pemberton R.M., Jennings R., Potter C.W., Oxford J.S. Amantadine resistance in clinical influenza A (H₃N₂) and (H₁N₁) virus isolates. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Supp):135-140.
41. Quinn N.P. Anti-Parkinsonian drugs today. *Drugs* 1984; 28:238-239.
42. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee. Recommendations for prevention and control of influenza. *Ann Int Med* 1986; 105:399-404.
43. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee. Prevention and control of influenza. *Ann Int Med* 1987; 107:521-525.
44. Safety of antimicrobial drugs in pregnancy. *Med Lett Drugs Therap* 1985; 27(700):93-94.
45. Sartori M., Pratt C.M., Young J.B. Malignant cardiac arrhythmia induced by amantadine poisoning. *Am J Med* 1984; 77:388-391.
46. Schwab R.S., Poskanzer D.C., England A.C., Jr., Young R.R. Amantadine in Parkinson's disease review of more than two year's experience. *JAMA* 1972; 222(7):792-795.
47. Simpson D.M., Davis G.C. Case report of neuroleptic malignant syndrome associated with withdrawal from amantadine. *Am J Psychiat* 1984; 141:796-797.
48. Soung L., Ing T.S., Daugirdas J.T., Wu M., Gandhi V.C., Ivanovich P.T., Hand J.E., Viol G.W. Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in hemodialysis patients. *Ann Int Med* 1980; 93 (Part 1):46-49.

49. Van Voris L.P., Betts R.F., Hayden F.G., Christmas W.A., Douglas R.G., Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H₁N₁. *JAMA* 1981; 254(11):1128-1131.
50. Van Den Berg W.H.H.W., Van Kfth W.G. Photo-sensitization by amantadine. *Contact Dermatitis* 1983; 9:165.
51. Vernier V.G. Antiparkinson drugs. Dans: *Ann Rep Med Chem* 1970; 43-51.
52. Vernier V.G. The toxicological and pharmacological properties of amantadine. *Tox Appl Pharmac* 1969; 15:642-665.
53. Wilson T.W., Rajput A.H. Amantadine-dyazide interaction. *CMAJ* 1983; 129:974-975.
54. Wingfield W.L., Pollack D., Grunert R.R. Therapeutic efficacy of amantadine HCl and rimantadine HCl in naturally occurring influenza A² respiratory illness in man. *NEJM* 1969; 28:79-584.
55. Younkin S.W., Betts R.F., Roth F.K., Douglas R.G., Jr. Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H₁N₁ infection after treatment with aspirin or amantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1983; 23(4):577-582.