

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Код на продукта	9900044
Разрешение №	B61/M7/Mp-59187
Одобрено на	14-06-2022
Оригинален №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ремантадин 50 mg таблетки
Remantadin 50 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 50 mg римантадин хидрохлорид (*rimantadine hydrochloride*) като активно вещество.

Помощно вещество с известно действие: лактоза монохидрат.
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка

Описание на външния вид: бели или почти бели, кръгли, плоски таблетки със скосен ръб.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ремантадин се прилага при възрастни и деца над 10-годишна възраст при ранното лечение на грип тип А и профилактично, в период на епидемии.

Приложението на Ремантадин не заменя ваксинацията срещу грип.

Резистентността към определени серотипове на грип А в различните години и региони по света може да варира. Използването на антивирусни средства за лечение и профилактика на грип трябва да се определя в съответствие с официалните препоръки. При вземане на решение относно употребата на римантадин хидрохлорид за терапия и профилактика на грип, лекарят трябва да вземе предвид информацията за циркулиращите грипни вируси, както и наличната информация за чувствителността на вируса към лекарства във всеки сезон и регион.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Приемът трябва да започне при първите симптоми на заболяването. Ефектът на лекарствения продукт е по-силен, ако приемът му започне в течение на първите 48 часа от заболяването.

Дозировка

Възрастни и деца над 10 години

Лечение на грип

При възрастни и деца над 10-годишна възраст: 2 таблетки (100 mg) два пъти дневно.

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години): 2 таблетки (100 mg) веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Продължителността на курса на лечение е 5 дни.

Профилактика на грип

Употребата на Ремантадин трябва да започне в началото на грипната епидемия. Трябва да се използва по време на епидемия от грип, но не по-дълго от 2 седмици.



При възрастни и деца над 10-годишна възраст: 2 таблетки (100 mg) два пъти дневно. Пациенти в напреднала възраст (над 65 години) и пациенти с висок риск от усложнения: препоръчителната дневна доза е 100 mg веднъж дневно (вж. точка 4.4).

Специални популации

Пациенти с чернодробни нарушения

Римантадин хидрохлорид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Преди предписването на римантадин хидрохлорид на пациенти с леко до умерено чернодробно заболяване, трябва да бъдат оценени очакваните ползи и потенциалните рискове. Ако е необходимо, дозата трябва да бъде адаптирана на 100 mg веднъж дневно и пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.4).

Пациенти с бъбречни нарушения

Римантадин хидрохлорид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно заболяване (вж. точка 4.3).

Преди предписването на римантадин хидрохлорид на пациенти с леко до умерено бъбречно заболяване, трябва да бъдат оценени очакваните ползи и потенциалните рискове. Ако е необходимо, дозата трябва да бъде адаптирана на 100 mg веднъж дневно и пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на римантадин хидрохлорид при деца под 10-годишна възраст не са установени.

Начин на приложение

Ремантадин се приема перорално с достатъчно количество течност след хранене.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активни вещества от групата на адамантина, включително римантадин хидрохлорид и амантадин, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Римантадин хидрохлорид не трябва да се употребява при остри чернодробни заболявания, остри и хронични бъбречни заболявания, тиреотоксикоза, при бременност и кърмене.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Римантадин хидрохлорид трябва да се прилага внимателно при пациенти с нарушена функция на стомашно-чревния тракт, леки до умерени чернодробни и/или бъбречни заболявания, тежки заболявания на сърдечно-съдовата система, включително нарушения на сърдечния ритъм и при пациенти в напреднала възраст. При тези случаи се препоръчва намаляване на терапевтичната доза (вж. точка 4.2).

При указания в анамнезата за епилепсия и провеждана противогърчова терапия, при приемане на римантадин хидрохлорид се повишава рискът от развитие на епилептични припадъци. В тези случаи се препоръчва намаляване на дозировката на римантадин хидрохлорид до 100 mg дневно със съпътстваща противогърчова терапия. При появата на пристъпи, приемът на римантадин хидрохлорид следва да се преустанови.

Пациенти с чернодробни нарушения

Римантадин хидрохлорид е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Наличните данни за употребата на римантадин хидрохлорид при пациенти с остри или хронично чернодробно увреждане са ограничени. Преди да предпише римантадин хидрохлорид, лекарят трябва да прецени очакваните ползи и потенциалните рискове и



необходимостта от коригиране на дозата (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да се наблюдават внимателно: римантадин хидрохлорид се метаболизира интензивно в черния дроб - могат да се появят нежелани реакции след многократна употреба, поради кумулация на неговите метаболити.

Пациенти с бъбречни нарушения

Римантадин хидрохлорид е противопоказан при пациенти с тежко бъбречно заболяване (вж. точка 4.3).

Наличните данни за употребата на римантадин хидрохлорид при пациенти с остро или хронично бъбречно заболяване са ограничени. Преди да предпише римантадин хидрохлорид, лекарят трябва да прецени очакваните ползи и потенциалните рискове и необходимостта от коригиране на дозата (вж. точка 4.2). Пациентите трябва да се наблюдават внимателно: римантадин хидрохлорид се метаболизира интензивно в черния дроб - могат да се появят нежелани реакции след многократна употреба, поради кумулация на неговите метаболити.

За да се намали развитието на резистентност към римантадин (както и към амантадин), лечението на грипоподобни симптоми трябва да се преустанови възможно най-скоро, обикновено 5 дни или 24-48 часа след отзвучаване на симптомите.

Ремантадин съдържа лактоза

Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, *Lapp* лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Парацетамолът (ацетаминофенът) и ацетилсалициловата киселина понижават ефективността на римантадин хидрохлорид. Циметидин инхибира метаболизма на римантадин хидрохлорид и може да повиши неговата плазмена концентрация. Пациентите, приемащи римантадин хидрохлорид, трябва да избягват употребата на алкохол, поради опасност от непредвидени реакции на централната нервна система.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Приемът на римантадин хидрохлорид е противопоказан при бременност и кърмене. При проучвания при опитни животни е установено, че римантадин хидрохлорид преминава през плацентата и се отделя в кърмата, като концентрацията му в майчиното мляко 2-3 часа след администриране на единична доза от препарата, превишава плазмената му концентрация. Няма достатъчни клинични проучвания за прилагане по време на бременност и кърмене, поради това е противопоказано продуктът да се приема в този период. Проучванията за фертилитет при животни не са показали потискане на репродуктивните функции.

4.7 Ефект върху способността за шофиране и работа с машини

Трябва да се внимава, ако при прием на римантадин хидрохлорид се наблюдават световъртеж, главоболие или други нарушения на функциите на ЦНС (вж. Нежелани лекарствени реакции).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Както всички лекарства, Ремантадин може да причини нежелани реакции, въпреки че те рядко ги получава.

Римантадин хидрохлорид обикновено се понася добре.

Честотата на нежеланите реакции е съобразена със следната конвенция: чести ($\geq 1/100$); нечести ($\geq 1/1000$ до $1/100$); редки ($\geq 1/10000$ до $1/1000$); много редки ($< 1/10000$); неизвестна честота (не може да бъде оценена от наличните данни).



Психиатрични нарушения

Нечести: депресия, еуфория, халюцинации.

Нарушения на нервната система

Чести: безсъние.

Нечести: замаяност, главоболие, повишена раздразнителност, нарушение на вниманието, нарушения в координацията на движенията (атаксия), сънливост, хиперкинезия, тремор, паросмия, състояние на обърканост, мускулни спазми, промени или загуба на обоняние.

Нарушения на ухото и лабиринта

Нечести: шум в ушите.

Сърдечни нарушения

Нечести: палпитации, сърдечна недостатъчност, атриовентрикуларен блок, тахикардия.

Съдови нарушения

Нечести: повишено артериално налягане, мозъчно-съдови нарушения, загуба на съзнание.

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: задух, бронхоспазъм, кашлица.

Стомашно-чревни нарушения

Чести: гадене, повръщане.

Нечести: загуба на тегло, сухота в устата, коремна болка, диария, диспепсия.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Нечести: обрив.

С неизвестна честота: сърбеж, папулозен обрив, генерализиран обрив, уртикария.

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: астения, умора

При клинично проучване с участието на 1027 болни, които са приемали препоръчителна дневна доза от 200 mg римантадин хидрохлорид, най-чести са били оплаквания от нарушени функции на стомашно-чревния тракт и нервната система.

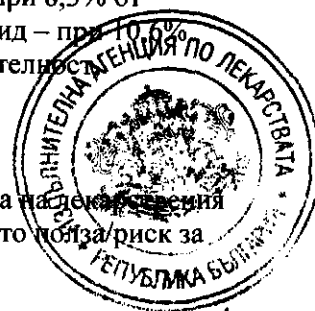
При клиничните изпитвания честотата на нежеланите реакции, особено тези на стомашно-чревния тракт и нервната система, се повишава при приемането на дози над препоръчаните. В болшинството от случаите нежеланата симптоматика изчезва със спирането на приема на лекарствения продукт. Освен горепосочените, в отделни случаи са наблюдавани и следните нежелани лекарствени реакции: сълзене и болки в очите, често уриниране, треска, запек, повишено потоотделяне, стоматит и хипоестезия (намалена сетивност).

При пациенти в напреднала възраст има противоречива информация за проявата на нежелани лекарствени реакции при лечение с римантадин хидрохлорид. При клинични проучвания, проведени по време на грипната епидемия през 1997-1998 г. с участието на 156 болни в напреднала възраст, нежелани реакции са наблюдавани само при 1,9% от болните, основно от страна на нервната система (нарушения в съзнанието).

При друго контролирано проучване при 83 болни в напреднала възраст, изискващи домашни грижи, от страна на ЦНС са били отбелязани нежелани лекарствени реакции при 8,3% от болните, приемащи плацебо, а в групата на приемащи римантадин хидрохлорид – при 10,6%. Наблюдавани са следните нежелани реакции – безсъние, повишена раздразнителност, нарушена концентрация, световъртеж.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, Тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Няма наблюдавани случаи на предозиране. При предозиране трябва да се проведе симптоматично и поддържащо лечение. Римантадин хидрохлорид не може да бъде отстранен чрез хемодиализа.

Наблюдаван е случай на предозиране с аналога на римантадин хидрохлорид – амантадин, с прояви на повишена възбудимост, халюцинации, аритмия и смърт. При предозиране с амантадин със симптоматика от страна на ЦНС, ефективно интравенозно приложение на физостигмин при възрастни с дози от 1 или 2 mg, а при деца 0,5 mg, с възможно повторно приемане, ако е необходимо, но не повече от 2 mg/h.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Противовирусен лекарствен продукт
АТС код: J05AC 02

Римантадин хидрохлорид е производно на амантадина с изразена противовирусна активност. Ефективен е срещу различни грипни вируси от типа А и има слабо или никакво действие при грип, предизвикан от вируси от тип В. Римантадин хидрохлорид инхибира в ранен стадий вирусната репликация, като се предполага, че нарушава формирането на вирусната обвивка. Генетичните изследвания показват, че важно значение за противовирусното действие на римантадин хидрохлорид към вирусите от група А има специфичен белтък от гена М2 на вириона.

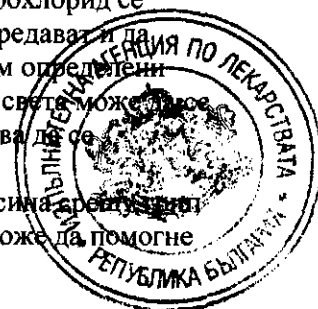
In vitro римантадин хидрохлорид инхибира репликацията и на трите, изолирани при хора, антигенни подтипове на грипния вирус от група А - H1N1, H2N2 и H3N2. Римантадин хидрохлорид инхибира активността на йонните канали на мембрания М2 протеин. Това води до потискане на окисляването във вътрешността на вируса, което е необходимо за подпомагане на сливането на вирусната обвивка с ендозома и за дисоциация на М1 матриксния протеин от рибонуклеопротеиновия комплекс. Следователно, репликацията на вируса се блокира в ранен стадий на инфекцията.

Не е установена корелация между чувствителността на клетъчната култура на грипния вирус от група А към римантадин хидрохлорид и клиничния отговор към терапията.

Резултатите от тестовете за чувствителност (изразени чрез концентрацията на римантадин хидрохлорид, способна да инхибира вирусната репликация в клетъчни култури над 50% или повече), варира от 4 ng/ml до 20 µg/ml в зависимост от използвания протокол за анализ, използваната при експеримента клетъчна култура, хранителната среда и въведеното количество от щама на грипния вирус от група А.

Резистентни на римантадин хидрохлорид щамове на грипен вирус тип А са наблюдавани сред прясно изолирани щамове в затворени условия, където е бил използван римантадин хидрохлорид. Резистентни щамове също се образуват, когато римантадин хидрохлорид се използва в затворена среда. Доказано е, че резистентните вируси могат да се предават и да причиняват характерните за грипно заболяване симптоми. Резистентността към определени серотипове на грип А в различни периоди от време и в различните региони по света различава, следователно преди започване на терапията и профилактиката трябва да се идентифицира вирусната чувствителност в региона.

Римантадин хидрохлорид не повлиява имуногенността на инактивираната ваксина срещу грип А. След ваксинация по време на грипна епидемия, римантадин хидрохлорид може да помогне



за предотвратяване на заболяването в рамките на 2-4 седмици, които са необходими за образуването на антитела.

5.2 Фармакокинетични свойства

Въпреки че фармакокинетиката на римантадин хидрохлорид е добре изучена, не са налични фармакодинамични данни, показващи корелация между плазмените нива на римантадин хидрохлорид и неговата противовирусна активност след еднократен или повторен прием на продукта при пациентите от различни възрастови групи.

Абсорбция

След перорален прием на римантадин хидрохлорид, резорбцията има сходен профил, независимо от лекарствената форма и има висока степен на бионаличност.

Разпределение

След еднократен прием на доза от 100 mg римантадин хидрохлорид, средната плазмена концентрация е 74 ng/ml (от 45 ng/ml до 138 ng/ml). При здрави хора на възраст от 20 до 44 години, пикът се достига след 5 до 7 часа. Около 40% от римантадин хидрохлорид се свързва с плазмените белтъци, главно с албумините. Елиминационният полуживот при еднократен прием в тази възрастова група от изследвани е средно 25 часа, а във възрастовата група от 71 до 79 години – средно 32 часа.

След прием на 100 mg римантадин хидрохлорид два пъти дневно в продължение на 10 дни при здрави доброволци на възраст от 18 до 70 години, площта под кривата концентрация-време (AUC) е с 30% по-голяма, в сравнение с тази след еднократен прием на тази доза. *Steady-state* плазмените нива на римантадин хидрохлорид са от 118 до 468 ng/ml. Не е установена възрастова зависимост на различията във фармакокинетичните параметри. Сравняването на трите възрастови групи (50-60, 61-70 и 71-79 години) показва, че при възрастовата група 71-79 години, AUC, максималната концентрация и елиминационен полуживот при *steady-state* са с 20-30% по-високи в сравнение с двете останали групи изследвани лица. При групата болни в напреднала и старческа възраст (68-102 години), плазмената концентрация на римантадин хидрохлорид в *steady-state*, е с 2 до 4 пъти по-висока в сравнение с младежката група и тази на пациентите на средна възраст.

Фармакокинетичният профил на римантадин хидрохлорид при деца е сходен с този при здрави възрастни. При еднократен прием на римантадин хидрохлорид в дозировка 6,6 mg/kg от 10 деца на възраст между 4 и 8 години, установената плазмената концентрация след 5-6 часа е 446-988 ng/ml, а след 24 часа - 170-424 ng/ml. Елиминационният полуживот на продукта при тази група е бил средно 24,8 часа. В отделни случаи, следи от лекарствения продукт са установени в кръвната плазма и 72 часа след последната приета доза.

Фармакокинетичните параметри дават основание за предписването на римантадин хидрохлорид при деца и възрастни един път дневно.

Биотрансформация

Римантадин хидрохлорид интензивно се метаболизира в черния дроб, като се подлага на хидроксилране, конюгация и глюкуронизация.

Елиминиране

В плазмата е установено наличието на три хидроксилирани метаболита, които заедно с конюгираните метаболити съставят $74 \pm 10\%$ от еднократния прием на 200 mg, отделен с урината в продължение на 72 часа. Под 25% от приетата доза се отделя неметаболизирана с урината.

Специални популации

При пациенти с тежки нарушения във функциите на черния дроб при дозировка от 200 mg AUC е три пъти по-висока, елиминационният полуживот е два пъти по-продължителен.



теоретичният клирънс е с 50% по-нисък в сравнение с показателите преди влошаване на чернодробните функции.

При пациенти с бъбречна недостатъчност се наблюдават повишени плазмени нива на метаболитите на римантадин хидрохлорид.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Карциногенност

Не са провеждани изпитвания за карциногенност при животни.

Генотоксичност

Римантадин хидрохлорид не показва мутагенни свойства при проведените няколко проучвания за мутагенност.

Нарушения в репродуктивните функции

Репродуктивните изследвания при мъжки и женски плъхове при дози до 60 mg/kg/ден (3 пъти над максималната доза, определена на база квадратен метър телесна повърхност), не показват увреждане на фертилността.

Ембриотоксичност и тератогенност

Римантадин хидрохлорид преминава през плацентата при мишки. Той показва ембриотоксични ефекти при плъхове в дози от 200 mg/kg/ден (11 пъти препоръчителната доза за хора, определена на база квадратен метър телесна повърхност). При тази доза при плъховете се наблюдава повишена фетална резорбция, както и различни ефекти при майката, включващи: атаксия, тремор, конвулсии и значително намаляване на теллото.

Доказани са тератогенни ефекти на амантадин. Не са налични данни за приложение на римантадин хидрохлорид при бременни жени, следователно лекарственият продукт не трябва да се използва по време на бременност.

6. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лактоза монохидрат
Картофено нишесте
Стеаринова киселина

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина и влага. Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ремантадин се опакова по 10 таблетки в блистер от ПВХ/Алуминиево фолио, като в една картонена картонена кутия се поставят 1, 2, 3, 4 или 5 блистера (10, 20, 30, 40 или 50 таблетки).

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

ЕКОФАРМ ГРУП АД
ул. Атанас Дуков №29, ет.3,
1407 София, България
тел: (02) 906 90 70
факс: (02) 906 90 71

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 9900044

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 26.01.1999 г.
Дата на последно подновяване: 07.12.2009 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

