

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Viregyt-K 100 mg capsules, hard

Вирегит-К 100 mg капсули, твърди

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активно вещество: всяка капсула съдържа 100 mg амантадинов хидрохлорид (amantadine hydrochloride).

Помощни вещества с известно действие: лактоза монохидрат (98 mg във всяка капсула)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, твърда

Описание: зелени, цилиндрични, самозатварящи се, твърди желатинови капсули, съдържащи бели или жълтеникаво бели гранули, без или почти без миризма.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

- Лечение на паркинсонова болест и паркинсонов синдром с различна етиология, например постенцефалитен паркинсонизъм,
- симптоматичен паркинсонизъм след отравяне с въглероден монооксид,
- паркинсонизъм при пациенти в старческа възраст, свързан с церебрална атеросклероза, и
- предизвикани от лекарства екстрапирамидни симптоми.
- Профилактика и ранно лечение (от 1<sup>ви</sup> или 2<sup>ри</sup> ден) на вирусни инфекции с грип А на дихателната система.
- Профилактика при високо рискови групи – хора в старческа възраст, пациенти с белодробни или сърдечно-съдови заболявания, лица с увредена имунна система, жители и работещи в общности, изложени на инфекцията – когато липсват ваксини или ваксинацията е противопоказана. Ако се прилага едновременно с ваксина за активна имунизация, лекарството не оказва влияние върху проявата на имунната реакция.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

*Паркинсонова болест и Паркинсонов синдром:*

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	2010 416
Разрешение №	25701 / 02-01-2014
Одобрение №	/



**Възрастни:**

Първоначално 100 mg дневно през първата седмица, след което повишаване до 100 mg два пъти дневно.

Дозата може да се титрира, за да се избегне проявата на признаци и симптоми. С дози над 200 mg дневно може да се постигне допълнително облекчение, но те могат да са свързани и с повишена токсичност.

Не трябва да се надвишава дозата от 400 mg. Дозата се повишава постепенно - на интервали не по-малки от 1 седмица.

*Пациенти в старческа възраст:*

Тъй като при пациенти на възраст над 65 години обикновено има по-слаб бъбречен клирънс и следователно – по-високи плазмени концентрации, при тях трябва да се използва най-ниската ефективна доза.

Действието на амантадин се проявява след няколко дни, но може да се наблюдава намаляване на ефикасността му след няколко месеца непрекъснат прием. Ефективността му може да бъде удължена като приемът се спре за три или четири седмици, след което изглежда, че действието на лекарството се възстановява. През този период трябва да се продължи приемът на едновременно прилагани антипаркинсонови лечения или да се започне терапия с леводопа, ако е клинично оправдано.

Приемът на амантадин трябва да се преустанови постепенно, напр. с намаляване дозата наполовина през интервали от една седмица.

Симптомите на паркинсонизъм може да се обострят при рязко спиране на приема, независимо от реакцията на пациента към лечението (вж. т. 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки“).

*Комбинирано лечение:* ако вече се използва антипаркинсоново лекарство, то трябва да бъде продължено в началото на лечението с амантадин. Впоследствие може да има възможност за постепенно намаляване дозата на другото лекарство. Ако се увеличат нежеланите реакции, дозата трябва да бъде намалена по-бързо. При пациенти, приемащи големи дози от антихолинергични средства или леводопа, началната фаза на лечението с амантадин трябва да се удължи до 15 дни.

*Инфекции с вируса на грип А*

*Лечение:* препоръчва се лечение на грипа да започне възможно най-скоро и да продължи 4-5 дни. Когато лечението започне в рамките на 48 часа след проява на симптомите, продължителността на фебрилитета и другите ефекти са намалява с един или два дни, а възпалителната реакция от страна на бронхиалното дърво, която обикновено придружава грипа, се овладява по-бързо.

*Профилактика:* лечението е ежедневно и продължава докато е необходима защита от грип. В повечето случаи очакваният период е 6 седмици. Когато се използва заедно с инактивирана ваксина за грип А, приемът на амантадин трябва да продължи 2-3 седмици след ваксинацията.

*Възрастни пациенти:* 100 mg дневно за препоръчителния период от време

Пациенти в напреднала възраст (над 65 години): плазмените концентрации на амантадин се влияят от бъбречната функция. При пациентите в напреднала възраст полуживотът на елиминиране е по-дълъг, а бъбречният клирънс на съединението е по-нисък в сравнение с по-млади пациенти. Може да е подходяща дневна доза под 100 mg или 100 mg, приложена на интервали по-големи от един ден.



#### *Педиатрична популация*

При инфекции с вирус А:

Деца на възраст 10-15 години: 100 mg дневно за препоръчителния период от време.

Деца на възраст под 10 години: не е установена дозировка.

При пациенти с **бъбречно увреждане**: трябва да се понижи дозата амантадин. Това може да се направи с намаляване на общата дневна доза или с увеличаване на интервала на приложение на дозите според креатининовия клирънс. Например,

Креатининов клирънс ml/(min)	Доза
<15	Приложението е противопоказано
15-35	100 mg на всеки 2-3 дни
> 35	100 mg всеки ден

#### Начин на приложение

Капсули за перорално приложение.

#### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;

Предразположеност към гърчове

Анамнеза за стомашна язва.

Тежко бъбречно заболяване

Бременност

#### **4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба**

Вирегит-К трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с обърканост или халюцинации, или съществуващи психични заболявания, при пациенти с чернодробни или бъбречни заболявания, както и при такива, които страдат или са страдали от сърдечно-съдови нарушения. Амантадин трябва да се предписва предпазливо заедно с други лекарства, действащи върху ЦНС (вж. точка 4.5 „Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие“).

При рязко спиране на амантадин, може да възникне влошаване на паркинсонизма или на симптомите, наподобяващи невролептичен малигнен синдром (НМС), както и когнитивни прояви (напр. кататония, обърканост, дезориентация, влошаване на психичния статус, делир). Приемът на Вирегит-К не трябва да се спира внезапно при пациенти, приемащи едновременно лечение с невролептици. Съобщени са отделни случаи на ускоряване или влошаване на невролептичен малигнен синдром или кататония, предизвикана от невролептици след оттегляне на амантадин при пациенти, приемащи невролептични средства. Подобен синдром е съобщаван рядко и след оттегляне на амантадин и други антипаркинсонови средства при пациенти, които не са приемали едновременно психоактивни лекарства. Резистентност към амантадин възниква по време на серийни пасажи на вирусни щамове на грип *in vitro* и *in vivo* при наличието на лекарството. Възможно е видима трансмисия на вируси, устойчиви на лекарството, да е причина за неуспешната профилактика и лечение при битови контакти и пациенти от домове за грижи. Въпреки това понастоящем няма доказателства, че резистентният вирус предизвиква заболяване, което по някакъв начин е различно от заболяването, предизвикано от чувствителни вируси.

Предвид на няколко случая на опит за самоубийство след прием на амантадин, трябва да се предписва възможно най-малкото количество, при което има контрол над пациента.



Периферен оток (за който се смята, че възниква поради промяна в реакцията на периферните съдове) може да възникне при някои пациенти по време на продължително лечение (обикновено не по-рано от четири седмици) с Вирегит-К. Това трябва да се има предвид при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност.

Има съобщения за кардиотоксичност в случай на предозиране (вж. точка 4.9 „Предозиране“), поради което е необходимо повишено внимание при състояния, предразполагащи към удължаване на QT интервала.

Амантадин има антихолинергично действие и не трябва да се прилага при пациенти с нелекувана закритоъгълна глаукома.

Хипотермия е наблюдавана при деца, особено на възраст под 5 години. Повишено внимание се изисква при предписване на Вирегит-К на деца за лечение на вирусен грип А (вж. също точка 4.2 «Дозировка и начин на приложение»).

Пациенти с рядката наследствена непоносимост към галактоза, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозен малабсорбционен синдром не трябва да приемат това лекарство.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

При едновременно приложение на амантадин и антихолинергични лекарства или леводопа може да се влоши състоянието на обърканост, халюцинации, кошмари, стомашно-чревно разстройство или други нежелани реакции, както към атропин (вж. точка 4.9 „Предозиране“). Антидепресантите, антидискинетичните лекарства, антихистамините, фенотиазините могат да засилят проявата на нежелани реакции от антихолинергичен тип.

Има съобщения за удължаване на QT интервала и torsades de pointes след предозиране на зипрасидон и амантадин. Трябва да се избягва приложение на амантадин и лекарства, за които е известно, че причиняват удължаване на QT интервала.

Психотични реакции са наблюдавани при пациенти, приемащи амантадин и леводопа. В отделни случаи е съобщавано за влошаване на психотични симптоми при пациенти, приемащи едновременно амантадин и невролептици.

Възможно е едновременното приложение на амантадин и лекарства или вещества (напр. алкохол), влияещи на ЦНС да доведе до допълнителна токсичност за ЦНС. Препоръчва се стриктно наблюдение (вж. точка 4.9 „Предозиране“).

Има отделни съобщения за подозирано взаимодействие между амантадин и комбинирани диуретици (хидрохлоротиазид + калий съхраняващи диуретици). Един или двата от компонентите изглежда намаляват клирънса на амантадин, което предизвиква повишаване на плазмената концентрация и на токсичните ефекти (обърканост, халюцинации, атаксия, миоклонус).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Има съобщения за усложнения, свързани с приема на амантадин, по време на бременността. Вирегит-К е противопоказан по време на бременността и при жени, правещи опити за зачеване.

##### Кърмене

Амантадин преминава в кърмата. Има съобщения за нежелани реакции, възникнали при кърмачета. Кърмачки не трябва да приемат Вирегит-К.

#### **4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини**

Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалните рискове при шофиране и работа с машини ако при тях се проявяват нежелани реакции като замаяност и замъглено виждане.



#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции към амантадин често са леки и преходни, обикновено възникват през първите 2 до 4 дни от началото на лечението и скоро отшумяват в рамките на 24 до 48 часа след прекратяване на приема. Не е наблюдавана пряка връзка между дозата и честотата на нежелани реакции, въпреки че изглежда да има тенденция към повишаване честотата на нежеланите реакции (особено от страна на ЦНС) при повишаване на дозата.

Нежеланите реакции (таблица 1) са класифицирани в следните условни групи по честота, като най-честите са посочени първо: много чести (повече или равно на 1 на 10), чести (по-малко или равно на 1 на 100, по-малко от 1 на 10), нечести (повече или равно на 1 на 1 000, по-малко от 1 на 100), редки (повече или равно на 1 на 10 000, по-малко от 1 на 1 000), много редки (по-малко от 1 на 10 000), с неизвестна честота (не е направена валидна оценка на честотата).

Забележка: Честотата и тежестта на някои нежелани реакции, посочени по-долу, се променя според дозировката и естеството на лекуваното заболяване.

Таблица 1

<i>Нарушения на кръвта и лимфната система:</i>	
Много редки:	левкопения
<i>Психични нарушения:</i>	
Чести:	тревожност, приповдигнато настроение, летаргия, халюцинации, кошмари, нервност, депресия, безсъние. Халюцинации, обърканост и кошмари <sup>1</sup> ,
Нечести:	обърканост, дезориентация, психоза.
С неизвестна честота:	делир, хипоманийно състояние и мания <sup>2</sup>
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Чести:	световъртеж, главоболие, атаксия, неясен говор, загуба на концентрация.
Нечести:	тремор, дискинезия, конвулсии, синдром, наподобяващ невролептичен малигнен синдром
<i>Нарушения на очите:</i>	
Чести	замъглено зрение
Редки:	лезии на роговицата, напр., точковидни подепителни потъмнявания които могат да бъдат свързани с повърхностен точковиден кератит, оток на епитела на роговицата и силно намалена острота на зрението
<i>Сърдечни нарушения:</i>	
Чести:	палпитации
Много редки:	сърдечна недостатъчност



<i>Съдови нарушения:</i>	
Чести:	ортостатична хипотония
<i>Стомашно-чревни нарушения:</i>	
Чести:	сухота в устата, липса на апетит, гадене, повръщане, констипация
Редки:	диария
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Много чести:	ливедо ретикуларис <sup>3</sup>
Чести:	диафореза
Редки:	екзантем
Много редки:	чувствителност към светлина
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	
Чести:	миалгия
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:</i>	
Редки:	задържане на урина, неволно изпускане на урина
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>	
Много чести:	оток на глезените
С неизвестна честота:	хипотермия <sup>4</sup>
<i>Изследвания</i>	
Много редки:	обратимо повишение на чернодробните ензими

<sup>1</sup> по-често, когато амантадин се прилага едновременно с антихолинергични лекарства или когато пациентът страда от основно психично нарушение.

<sup>2</sup> има съобщения, но честотата не може да се определи въз основа на литературата.

<sup>3</sup> обикновено след прием на много високи дози или употреба в продължение на месеци.

<sup>4</sup> През периода след пускане на пазара има съобщения за хипотермия при деца, най-вече на възраст под 5 години (вж. също точка 4.4. „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Честотата не може да бъде установена.

#### 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



позодирана нежелана реакция чрез СЪОБЩЕНИЕ ЗА НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ на уеб-сайта на Изпълнителната агенция по лекарствата.

#### 4.9. Предозиране

Предозирането с Вирегит-К може да завърши с фатален изход.

**Признаци и симптоми:** Проявяват се *невромускулни* нарушения и симптоми на остра психоза. **Централна нервна система:** Хиперрефлексия, двигателно безпокойство, конвулсии, екстрапирамидни признаци, спазми, дистонична поза, разширени зеници, дисфагия, обърканост, дезориентация, делир, зрителни халюцинации, миоклонус. **Дихателна система:** хипервентилация, белодробен оток, респираторен дистрес, в т.ч. респираторен дистрес синдром при възрастни. **Сърдечно-съдова система:** има съобщения за сърдечен арест и внезапна сърдечна смърт. Синусова тахикардия, аритмия, хипертония. **Стомашно-чревна система:** гадене, повръщане, сухота в устата. **Бъбречна функция:** задържане на урина, нарушение на бъбречната функция, в т.ч. повишение на BUN и понижение на креатининовия клирънс.

**Предозиране при комбинирано лечение:** действието на антихолинергичните лекарства се усилва от амантидин. Могат да се проявят остри психотични реакции (които могат да са идентични с тези при отравяне с атропин) при прием на високи дози от антихолинергични лекарства. При едновременна употреба на алкохол или стимулатори на централната нервна система признаците и симптомите на остро отравяне с амантадин могат да се влошат и/или променят.

**Лечение:** Не съществува специфичен антидот. Може да се предизвика повръщане и/или да се направи стомашна аспирация (и промивка, ако пациентът е в съзнание), да се приложи активен въглен или физиологично слабително, ако се счете за подходящо. Тъй като амантадин се отделя предимно непроменен с урината, поддържането на бъбречната функция и обилната диуреза (форсирана диуреза, ако е необходимо) са ефективни методи за елиминирането му от кръвообращението. Подкиселяването на урината благоприятства елиминирането на амантадин. Хемодиализата не отстранява прекомерните количества амантадин. Трябва да се следи артериалното налягане, сърдечната честота, ЕКГ, дишането и телесната температура и да прилага лечение за евентуални хипотония и сърдечни аритмии, според необходимото. **Конвулсии и хиперактивност:** необходимо е прилагането на антиконвулсанти, като диазепам (интравенозно), паралдеhid (интрамускулно или ректално) или фенобарбитал (интрамускулно). **Остри психотични симптоми, делир, дистонична поза, миоклонични прояви:** съобщена е многократна употреба на психостигмин, чрез бавна интравенозна инфузия (в доза 1 mg за възрастни и 0,5 mg при деца), в зависимост от първоначалния отговор и последващата нужда. **Задръжка на урина:** необходима е катетеризация на пикочния мехур, катетърът може да се остави въведен за необходимия период от време.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства:

Фармакотерапевтична група: Допаминаергични средства.  
АТС код: N04B B01

Паркинсонова болест: Има данни, че амантадин е антагонист с нисък афинитет при подтипа глутаматни рецептори N-methyl-D-aspartate (NMDA). Хиперактивността на глутаматергична невротрансмисия участва в провокирането на паркинсонови симптоми. Счита се, че клиничната



ефикасност на амантадин се медира от антагонизма ѝ при подтипа глутаматни рецептори NMDA. Освен това, амантадин може да окаже и известно антихолинергично действие.

**Инфекция с вируса на грип А:** Амантадин инхибира специфично репликацията на вирусите на грип А при ниски концентрации. При чувствителен вирус-неутрализационен тест, амантадин инхибира човешките грипни вируси, в т.ч. подтиповете H1N1, H2N2 и H3N2, с 0, 4 µg/ml. Амантадин инхибира вирусната репликация в ранен стадий като блокира протонната помпа на протеин M2 на вируса. Това оказва двойно действие: спира отделянето на вируса и инактивира новосинтезирания вирусен хемаглютинин. Влияние върху късен стадий на репликацията е установено при представителни вируси на птичи грип.

Данните от тестовете с представителни щамове на вируса на грип А показват, че има вероятност амантадин да бъде активен срещу преди това непознати щамове и може да се използва в ранния стадий на епидемия, преди да има достъпна ваксина срещу щама, който я причинява.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

**Абсорбция:** Амантадин се абсорбира бавно, но почти напълно. Пикови плазмени концентрации от приблизително 250 ng/ml и 500 ng/ml са наблюдавани 3-4 часа след приложение съответно на еднократна доза от 100 mg и 200 mg амантадин. При приложение на многократни дози от 200 mg дневно, плазмената концентрация се стабилизира на 300 ng/ml до 3 дни.

**Разпределение:** Амантадин кумулира след няколко часа в назалните секрети и преминава кръвно-мозъчната бариера (няма количествена оценка). Инвитро 67% от амантадин се свързва с плазмените протеини, като значителна част се свързва с червените кръвни клетки.

Концентрацията в еритроцити при здрави доброволци е 2,66 пъти над плазмената концентрация. Установимият обем на разпределение е 5 до 10 l/kg., което предполага екстензивно свързване с тъканите. Той намалява при повишаване на дозите. Концентрациите в белия дроб, сърцето, бъбреците, черния дроб и слезката са по-високи отколкото в кръвта.

**Биотрансформация:** Амантадин се метаболизира в незначителна степен, основно чрез N-ацетилиране.

**Елиминиране:** Лекарството се елиминира при здрави възрастни доброволци със среден полуживот от 15 часа (10 – 31) часа). Общият плазмен клирънс е почти идентичен с бъбречния (250 ml/min). Общият бъбречен клирънс на амантадин е много по-висок от креатининовия клирънс, което показва тубулна секреция в бъбреците. След 4-5 дни 90% от дозата се открива в урината в непроменен вид. Степента на отделяне значително се повлиява от рН на урината: по-високото рН води до намаляване на екскрецията.

### Характеристики при специални групи пациенти

**Пациенти в напреднала възраст:** при тях, в сравнение със здрави, млади възрастни лица, полуживотът може да е двойно по-дълъг, а бъбречният клирънс може да бъде понижен. Тубулната секреция намалява повече от гломерулната филтрация при лица в напреднала възраст. При пациенти в напреднала възраст с бъбречно увреждане, многократното приложение на дози от 100 mg дневно в продължение на 14 дни повишава плазмената концентрация в токсични граници.

**Бъбречно увреждане:** амантадин може да кумулира при бъбречна недостатъчност и да причини тежки нежелани реакции. Степента на излъчване от плазмата е в съотношение с креатининовия клирънс, разделен на телесната повърхност, макар че общото количество, елиминирано през бъбреците, надхвърля тази стойност (вероятно поради тубулната секреция). Ефектът на намалената бъбречна функция е много сериозен: при понижаване на креатининовия клирънс до 40 ml/min може да се увеличи пет пъти елиминационният полуживот. Урината е почти изключителният път на елиминиране, дори и при бъбречна недостатъчност, като амантадин може





да се задържи в плазмата няколко дни. С хемодиализа не може да се отстрани значително количество от амантадин, може би поради екстензивното тъканно свързване.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Проведени са изследвания за репродуктивна токсичност при плъхове и зайци. При плъхове дневна доза от 50 и 100 mg/kg се установява като тератогенна. Максималната препоръчителна доза от 400 mg е по-ниска от 6 mg/kg.

Няма други съответни предклинични данни, които да бъдат от полза за предписващия лекар, освен посочените в другите раздели на Кратката характеристика на продукта.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Магнезиев стеарат

Лактоза монохидрат

Оцветители на капсулата: хинолиново жълто E104, индиго кармин E132, титанов диоксид E171

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

5 години

### **6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

50 капсули в стъклена бутилка от тъмно стъкло, с предпазваща от удар памучна тапа и затворени с бяла пластмасова капачка на винт, картонена кутия.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Няма специални изисквания.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EGIS Pharmaceuticals PLC  
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.  
УНГАРИЯ



**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

2001 0416

**9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО**

Дата на първото издадено разрешение: 25 октомври 1974 г.

Дата на последното подновяване: 07.10.2011 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Юни, 2013 г.

