



2008 -09- 08

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viregyt-K, 100 mg, kapsułki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka produktu Viregyt-K zawiera jako substancję aktywną

100 mg chlorowodoru amantadyny (*Amantadini hydrochloridum*)

Substancje pomocnicze – laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki.

Opis produktu: białe lub żółtobiałe granulki znajdują się w zielono zabarwionej zamykanej kapsułce żelatynowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Choroba Parkinsona.
- Zakażenia wirusem grypy typu A.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Stosowanie produktu leczniczego należy rozpoczynać pod opieką lekarza, a osoby leczone należy poddawać regularnej kontroli.

Kapsułki do stosowania doustnego.

W leczeniu choroby Parkinsona

Początkowa dawka dobową: 100 mg (1 kapsułka) przez 4-7 dni.

Dawka podtrzymująca: 200 mg (2 kapsułki) na dobę po posiłkach.

Maksymalna dawka dobową: 300 mg (3 kapsułki).

Dawki te można zmniejszyć po uzyskaniu stabilnych objawów poprawy klinicznej.

W zakażeniach wirusem grypy typu A

Dawkowanie dla dorosłych.

Doustnie 100 mg do 200 mg raz na dobę lub 100 mg co 12 godzin

U osób powyżej 65 rż. zalecaną dawką jest 100 mg na dobę.

W przypadku zaburzenia czynności nerek dawkę należy zmniejszyć w zależności od klirensu kreatyniny.

Klirens kreatyniny ml/min	Dawka
Powyżej 50	zwykła dawka dobową dla dorosłych
30-50	200 mg pierwszego dnia leczenia, następnie 100 mg na dobę
15-29	200 mg pierwszego dnia leczenia, następnie 100 mg co dwa dni
Poniżej 15	200 mg na tydzień
Pacjenci poddawani hemodializie	200 mg na tydzień

Dawkowanie dla dzieci.

W zakażeniach wirusem grypy typu A:

Dzieciom od 5 do 9 lat podaje się 1 kapsułkę (100 mg) na dobę.

Dzieciom od 9 do 12 lat podaje się 1 kapsułkę (100 mg) co 12 godzin.

4.3 Przeciwwskazania

- nadwrażliwość na amantadynę lub którykolwiek ze składników produktu
- padaczka
- ciężka psychoza
- choroby wątroby i nerek

- ciąża i okres karmienia
- czynna choroba wrzodowa

Nie zaleca się podawania leku dzieciom w wieku poniżej 5 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Konieczne jest zachowanie ostrożności podczas leczenia chorych z niewydolnością wątroby oraz u osób z wywiadem reakcji skórnych o charakterze wyprysku. W czasie stosowania produktu Viregyt-K mogą pojawić się odwracalne zmiany w stężeniach enzymów wątrobowych.
- Leczenia chlorowodorkiem amantadyny nie należy przerywać w sposób nagły, gdyż opisywano przypadki przełomu parkinsonowskiego po nagłym odstawieniu leku.
- U chorych na chorobę Parkinsona z objawami depresji istnieje niebezpieczeństwo prób samobójczych. Niebezpieczeństwo takie można zmniejszyć zapisując ograniczoną liczbę kapsułek.
- Niewydolność serca, hipotonia lub obrzęki obwodowe. Stosowanie Viregytu-K u chorych z którymkolwiek z wymienionych zaburzeń w wywiadzie wymaga niezwyklej ostrożności, gdyż może dojść do nasilenia istniejącej niewydolności serca lub nawet do wystąpienia niestwierdzonej wcześniej niewydolności serca, prawdopodobnie w wyniku redystrybucji płynów a nie zwiększenia objętości płynów.
- Stosowanie leku należy rozpoczynać pod opieką lekarza a osoby leczone należy poddawać regularnej kontroli.
- Pacjenci z nietolerancją laktozy powinni pamiętać, że każda kapsułka produktu Viregyt-K zawiera 98 mg laktozy.

- Pacjentów należy przestrzec, aby w czasie stosowania produktu Viregyt-K nie przyjmowali napojów alkoholowych.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu Viregyt-K z następującymi lekami: leki antycholinergiczne, przeciwdepresyjne, antydyskinetyczne, przeciwhistaminowe, fenotiazyny. Istnieje zwiększone ryzyko wywołania niepożądanych objawów antycholinergicznych (np. halucynacji, splątania, koszmarów nocnych).

Stosowanie amantadyny w połączeniu z karbidopą i lewodopą daje addycyjny efekt terapeutyczny. Należy jednak unikać takiego połączenia u chorych z wywiadem zaburzeń psychotycznych.

Stosowanie amantadyny razem z lekami o pobudzającym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy może nasilać objawy ze strony OUN (np. nerwowość, niepokój, bezsenność, zwiększone ryzyko drgawek) i /lub zaburzenia rytmu serca.

Jednoczesne stosowanie leku z hydrochlorotiazydem i/lub lekami moczopędnymi oszczędzającymi potas zmniejsza wydalanie amantadyny przez nerki, co może być przyczyną podwyższenia stężenia leku w osoczu i nasilenia toksyczności.

4.6 Cięża i laktacja

Stosowanie produktu Viregyt-K jest przeciwwskazane w czasie ciąży i karmienia piersią (Patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Z uwagi na możliwe działania niepożądane amantadyny pacjentów należy przestrzec, aby w czasie stosowania produktu nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane są na ogół łagodne i przemijające. Zwykle pojawiają się w pierwszych 2-4 dniach leczenia i szybko ustępują po 24-48 godzinach po przerwaniu terapii. Chociaż związek między dawką a występowaniem działań niepożądanych nie został ustalony, wydaje się (szczególnie w przypadku zaburzeń układu nerwowego), że częstość występowania zwiększa się w miarę zwiększania dawki leku.

Poniższe działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania na następujące kategorie:

Bardzo często:	$\geq 1/10$
Często :	$\geq 1/100$ do $<1/10$
Niezbyt często:	$\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$
Rzadko:	$\geq 1/10\ 000$ do $<1/1\ 000$
Bardzo rzadko:	$<1/10\ 000$, nieznane (nie można określić częstości na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia psychiczne:

Często: lęk, nadmierna poprawa nastroju (wesołkowatość), uczucie pustki w głowie, letarg, halucynacje, koszmary nocne, zmniejszenie koncentracji, nerwowość, depresja, bezsenność, jadłowstręt. Halucynacje, splątanie i koszmary nocne zdarzają się częściej, jeśli amantadyna jest podawana jednocześnie z lekami antycholinergicznymi lub występuje u pacjenta choroba psychiczna.

Rzadko: splątanie, dezorientacja, psychozy, drżenie, dyskineza, drgawki.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy, ataksja, zaburzenia mowy, zaburzenia widzenia.

Niezbyt często: niepokój ruchowy

Rzadko: objawy przypominające złośliwy zespół neuroleptyczny.

Zaburzenia naczyniowe

Bardzo często: obrzek kostek, sinica marmurkowata (zwykle po stosowaniu leku w dużych dawkach lub przez wiele miesięcy).

Zaburzenia serca

Często: palpacje, niedociśnienie ortostatyczne.

Rzadko: zastoinowa niewydolność serca, duszność..

Zaburzenia krwi

Bardzo rzadko: leukopenia, neutropenia.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: suchość błony śluzowej jamy ustnej, nudności, wymioty, zaparcia. Rzadko:

biegunka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe

Często: bóle mięśniowe, osłabienie.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: obfite pocenie się.

Rzadko: wysypka.

Bardzo rzadko: nadwrażliwość na światło.

Zaburzenia oka

Rzadko: uszkodzenia rogówki (np. punktowe zmętnienie rogówki mogące mieć związek z powierzchniowym zapaleniem rogówki, obrzękiem rogówki) znacznie upośledzające widzenie.

Bardzo rzadko: napady przymusowego patrzenia z rotacją gałek ocznych.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zatrzymanie moczu, nietrzymanie moczu.

Badania diagnostyczne

Rzadko: odwracalne zwiększenie aktywności stężenie enzymów wątrobowych.

4.9 Przedawkowanie

Na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia *nerwowo-mięśniowe* i objawy ostrej psychozy.

Ośrodkowy układ nerwowy: nadreaktywność, niepokój ruchowy, drgawki, objawy pozapiramidowe, dystonia torsyjna, dystonia posturalna, rozszerzenie źrenic, splątanie, dezorientacja, majaczenie, halucynacje wzrokowe. *Układ oddechowy*: hiperwentylacja, obrzęk płuc, niewydolność oddechowa, w tym zespół ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS). *Układ krążenia*: tachykardia zatokowa, niemiarywość. *Układ pokarmowy*: nudności, wymioty, suchość w ustach. *Układ moczowy*: zatrzymanie moczu, zaburzenia czynności nerek, w tym wzrost stężenia azotu mocznikowego i spadek klirensu kreatyniny.

Przedawkowanie w wyniku interakcji międzylekowych: amantadyna nasila efekty działania leków antycholinergicznym. W przypadku zastosowania dużych dawek tych leków może dojść do ostrych reakcji psychotycznych, które mogą być identyczne, jak objawy zatrucia atropiną. Podmiotowe i przedmiotowe objawy zatrucia amantadyną mogą być nasilone i/lub zmienione pod wpływem jednoczesnego zażycia alkoholu lub substancji pobudzających ośrodkowy układ nerwowy.

Postępowanie: brak swoistej odtrutki. W zależności od oceny lekarza zasadne może być wywołanie wymiotów i/lub aspiracja treści żołądkowej (jeśli pacjent jest przytomny – połączone z płukaniem żołądka), podanie węgla aktywowanego lub środków przeczyszczających. Ze względu na to, że amantadyna jest wydalana głównie z moczem, w postaci niezmienionej, skuteczną metodą usuwania leku z krwi jest utrzymanie prawidłowej czynności nerek i nasilenie diurezy (jeśli to konieczne – diureza wymuszona). Wydalaniu leku sprzyja zakwaszenie moczu. Hemodializa nie jest skuteczna w usuwaniu znaczących ilości amantadyny.

Należy kontrolować ciśnienie krwi, czynność serca (w tym EKG), oddech i temperaturę ciała, stężenie elektrolitów. Wyrównywać możliwe spadki ciśnienia i zaburzenia rytmu.

Drgawki i nadmierny niepokój ruchowy: podać leki przeciwdrgawkowe, takie jak diazepam i.v., paraldehyd i.m. lub p.r. albo fenobarbital i.m. *Ostre objawy psychotyczne, majaczenia, dystonia posturalna, mioklonie*: fizostygmina w powolnym wlewie dożylnym

(u dorosłych 1 mg, u dzieci – 0,5 mg), opisywano powtarzane wlewy w zależności od początkowej odpowiedzi i dalszej potrzeby.

Zatrzymanie moczu: cewnikowanie pęcherza; w razie potrzeby należy pozostawić cewnik w pęcherzu tak długo jak to niezbędne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

ATC: N04B B01

Chlorowodorek amantadyny, substancja aktywna produktu Viregyt-K, jest lekiem przeciwwirusowym, stosowany również w leczeniu choroby Parkinsona i zespołów parkinsonowskich różnego pochodzenia. Mechanizm działania leku w tych zespołach nie został w pełni poznany. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że amantadyna aktywuje i zwiększa uwalnianie dopaminy (zarówno ośrodkowo jak i obwodowo). Lek hamuje również wychwyt zwrotny dopaminy.

W badaniach na zwierzętach amantadyna stosowana w dawkach podobnych do dawek klinicznych, nie wykazywała właściwości antycholinergiczných. Choć obserwowano niepożądane objawy antycholinergiczne, ich częstość jest znacznie mniejsza niż w przypadku antycholinergiczných leków przeciwparkinsonowskich.

Mechanizm działania amantadyny jako leku antywirusowego wydaje się polegać przede wszystkim na hamowaniu uwalniania kwasu nukleinowego wirusa do komórek gospodarza poprzez uszkodzenie funkcji domeny przezbłonowej wirusowego białka M2. Wiadomo również, że w niektórych przypadkach lek zapobiega gromadzeniu się wirusa w czasie jego replikacji. Bliższe szczegóły dotyczące tego szczególnego mechanizmu działania wciąż czekają na wyjaśnienie. Lek nie ma wpływu na immunogenność szczepionki z inaktywowanego wirusa grypy typu A. Amantadyna hamuje replikację izolatów wirusa grypy typu A uzyskanych z każdego podtypu (czyli H1N1, H2N2 i H3N3). Nie wykazuje żadnej lub jedynie minimalną aktywność w stosunku do izolatów wirusa grypy typu B.

Początek działania leku jako środka przeciwparkinsonowskiego ujawnia się w ciągu dwóch dni. W niektórych przypadkach korzystne działanie leku wygasa po 2-3 miesiącach, ale może powrócić po krótkim okresie odstawienia leku. Względny spadek skuteczności nie występuje lub występuje znacznie rzadziej jeśli amantadynę stosuje się w połączeniu z lewodopą.

BADANIA *IN VITRO*

Wyniki badań wrażliwości, wyrażone jako stężenie amantadyny konieczne do zahamowania wzrostu wirusa o 50% (ED50) w hodowlach tkankowych, znacznie się wahają (od 0,1 mcg/ml do 25,0 mcg/ml) w zależności od zastosowanego protokołu badania, wielkości inokulum wirusa, badanych izolatów szczepów wirusa grypy typu A oraz rodzaju komórek wykorzystywanych w badaniach. Komórki gospodarza w hodowlach tkankowych dobrze tolerowały amantadynę w stężeniach do 100 mcg/ml.

OPORNOŚĆ NA LEK

Na obszarach, gdzie stosowano pochodne amantadyny wyhodowano ze szczepów epidemicznych odmiany grypy typu A o zmniejszonej wrażliwości na amantadynę *in vitro*. Wykazano, że wirusy grypy o zmniejszonej wrażliwości *in vitro* mogą się szerzyć i powodować typowe objawy grypy. Nie ustalono ilościowej zależności między wrażliwością na amantadynę odmian grypy typu A *in vitro* a kliniczną odpowiedzią na leczenie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

WCHŁANIANIE I DYSTRYBUCJA

Po podaniu doustnym chlorowoderek amantadyny powoli, ale prawie całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego. W zakresie dawek do 200 mg na dobę maksymalne stężenie leku w osoczu jest wprost proporcjonalne do pojedynczej podanej dawki. Dawki powyżej 200 mg na dobę mogą powodować większy niż proporcjonalny wzrost maksymalnego stężenia leku w osoczu. *In vitro* lek wiąże się z białkami w około 67%. U chorych poddawanych hemodializom wiązanie z białkami wynosi blisko 59%.

Amantadyna jest silnie wiązana w tkankach. Badania na zwierzętach wskazują na obecność dużych stężeń leku w sercu i płucach. Lek jest również obecny w czerwonych krwinkach.

METABOLIZM I WYDALANIE

5-10% amantadyny ulega N-acetylacji. Ponad 90% leku wydala się w postaci niezmienionej z moczem. W moczu człowieka zidentyfikowano osiem metabolitów amantadyny. Jeden z metabolitów, pochodna N-acetylowa, został określony w moczu metodą ilościową i stwierdzono, że odpowiada on 5-10% podanej dawki. U zdrowych ochotników półokres eliminacji waha się od 9,7 do 14,5 godz. U osób w podeszłym wieku wydłuża się do 24-29 godz. W ciężkiej niewydolności nerek półokres eliminacji może wydłużyć się dwu- a nawet trzykrotnie zaś u chorych przewlekłe dializowanych może sięgać nawet 8 dni. Lek przechodzi do mleka kobiecego. Nie jest w pełni usuwany przez hemodializę. Zakwaszanie moczu ułatwia wydalanie amantadyny z organizmu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności rozrodczej prowadzonych na szczurach i królikach wykazano działania teratogenne i embriotoksyczne amantadyny. Brak innych danych nieklinicznych o istotnym znaczeniu klinicznym, których nie opisano we wcześniejszych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna

Stearynian magnezu

Skład kapsułki:

Żółcień chinolinowa (E 104)

Indygotyna (Indygokarmin) E132

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25° C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki doustne, koloru zielonego.

50 kapsułek w butelce z oranżowego szkła z plastikową zatyczką i korkiem z waty zapakowanej razem z Ulotką dla Pacjenta w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące przygotowania produktu leczniczego do stosowania i usuwania jego pozostałości

Brak szczególnych wymagań..

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EGIS PHARMACEUTICALS Ltd.

H-1106 Budapeszt, Keresztúri út 30-38.

WĘGRY

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/3209

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO
OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

12.02.1979, 07.12.1999, 04.03.2005, 10.02.2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

2008 -10- 29