

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rimantin, 50 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 50 mg chlorowodoru rymantadyny (*Rimantadini hydrochloridum*).
Substancje pomocnicze biologicznie czynne: laktoza jednowodna.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka.

Opis tabletki: niepowlekana, płaska tabletka o krągłym kształcie, barwy białej do białawej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Rimantin, 50 mg, tabletki, przeznaczony jest dla osób dorosłych i dzieci do wczesnego leczenia grypy typu A, a także dla osób dorosłych do zapobiegania chorobom powodowanym przez wirusy grypy typu A podczas epidemii grypy.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Rimantin podaje się doustnie, po posiłkach, z dużą ilością wody.

Leczenie grypy

Leczenie należy rozpocząć możliwie jak najwcześniej, najlepiej w okresie 24 do 48 godzin od chwili pojawienia się pierwszych objawów grypy i kontynuować do 5 dni lub przez 24 do 48 godzin po ustąpieniu objawów grypy.

Dorośli

100 mg (2 tabletki) dwa razy na dobę.

Dzieci

Powyżej 14 lat 100 mg (2 tabletki) dwa razy na dobę;

11-14 lat 50 mg (1 tabletka) trzy razy na dobę;

7-10 lat 50 mg (1 tabletka) dwa razy na dobę.

U dzieci w wieku od roku do 6 lat Rimantin można stosować tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści.

Zapobieganie wystąpieniu grypy u dorosłych

50 mg (1 tabletka) raz na dobę. Czas podawania leku należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta. W celu uzyskania maksymalnej skuteczności należy przyjmować lek każdego dnia w trakcie okresu aktywności grypy. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii dłuższej niż 6 tygodni nie zostały ustalone.

W przypadku stosowania szczepionki przeciw grypie zawierającej żywe atenuowane wirusy grypy (występujące obecnie w szczepionkach donosowych) należy przerwać podawanie produktu Rimantin na 48 godzin przed zaszczepieniem. Podawanie leku można rozpocząć w 14 dni po zaszczepieniu.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby z niewydolnością nerek lub wątroby

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny ≤ 10 ml/minutę) lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby stosuje się 100 mg (2 tabletki) na dobę.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w wieku powyżej 65 lat dawka wynosi 100 mg (2 tabletki) na dobę.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, leki należące do grupy adamantanów, w tym amantadyna, lub na dowolną substancję pomocniczą.
- Ostre choroby wątroby, ostre i przewlekłe choroby nerek, nadczynność tarczycy.
- Ciąża i karmienie piersią.
- Dzieci w 1. roku życia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności przewodu pokarmowego, chorobami wątroby, niewydolnością nerek, ciężkimi chorobami serca i zaburzeniami rytmu serca oraz u osób w podeszłym wieku.

U osób z wcześniej występującymi napadami padaczki lub stosujących leki przeciwpadaczkowe równoczesne stosowanie produktu powoduje ryzyko napadów padaczki. Zaleca się wówczas zmniejszenie dawki do 100 mg na dobę. W razie wystąpienia napadu padaczki konieczne należy przerwać stosowanie leku.

Ze względu na zawartość laktozy produkt nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Paracetamol. Zmniejsza skuteczność rymantadyny.

Kwas acetylosalicylowy. Zmniejsza skuteczność rymantadyny.

Alkohol. Zaleca się unikanie spożywania alkoholu, ponieważ mogą wystąpić nieprzewidziane objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego.

Szczepionki przeciwko grypie zawierające żywe atenuowane wirusy grypy. Podczas jednoczesnego stosowania trójwalentnych szczepionek donosowych przeciw grypie, w których zazwyczaj występują dwa szczepy atenuowanych, żywych wirusów typu A i jeden typu B, należy liczyć się z osłabieniem immunogenności szczepionki w zakresie wirusów typu A. Z tego powodu donosowej szczepionki przeciw grypie, zawierającej żywe atenuowane wirusy, nie należy stosować jednocześnie z rymantadyną. Przyjmowanie rymantadyny należy przerwać na 48 godzin przed planowanym zaszczepieniem. Po zaszczepieniu szczepionką donosową należy odczekać 14 dni przed zastosowaniem rymantadyny.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie są dostępne odpowiednie i dobrze kontrolowane badania kliniczne dotyczące stosowania leku podczas ciąży i w okresie karmienia piersią. Z tego względu podawanie preparatu w tych okresach jest przeciwwskazane.

Ciąża

Badania przeprowadzone na zwierzętach doświadczalnych wskazują, że rymantadyna przenika przez łożysko.

Laktacja

Rymantadyna przenika do mleka. Stężenie rymantadyny w mleku po upływie 2-3 godzin po podaniu pojedynczej dawki leku Rimantin przekracza jego stężenie w osoczu.

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

Pacjenci powinni zachować ostrożność, jeśli podczas leczenia wystąpią jakiegokolwiek niepożądane objawy dotyczące czynności ośrodkowego układu nerwowego (zawroty głowy, bóle głowy itp.); patrz punkt 4.8.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie publikacji dotyczących stosowania produktów zawierających rymantadynę stwierdza się możliwość wystąpienia niżej wymienionych działań niepożądanych.

Działania niepożądane przedstawione zostały zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA, wraz z częstością ich występowania:

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 ($\geq \square 1/10\ 000$), *częstość nieznana* (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia psychiczne

Często: bezsenność, nerwowość.

Niezbyt często: pobudzenie, depresja, euforia.

Rzadko: omamy, w tym omamy węchowe, dezorientacja.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: zawroty głowy, bóle głowy, zmęczenie.

Niezbyt często: hiperkineza, zaburzenia koncentracji, ataksja, senność.

Rzadko: zaburzenia chodu, drżenie, drgawki, zmiany smaku lub utrata smaku.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: szumy uszne.

Zaburzenia serca

Rzadko: kołatanie serca, niewydolność serca, blok serca, częstoskurcz.

Zaburzenia naczyńiowe

Rzadko: nadciśnienie, zaburzenia naczyń mózgowych.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność.

Rzadko: skurcz oskrzeli, kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: nudności, wymioty, brak łaknienia, bóle brzucha, suchość w ustach.

Niezbyt często: biegunka, niestrawność.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Niezbyt często: wysypka.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Rzadko: mlekotok.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: osłabienie.

Rzadko: omdlenia.

Podczas podawania dawek większych niż zalecane opisywano także: zwiększone łzawienie, zwiększoną częstotliwość oddawania moczu, gorączkę, zaparcia, obfite pocenie się, utrudnione połykanie, przeczulicę i ból oczu.
Częstotliwość występowania działań niepożądanych, szczególnie związanych z układem pokarmowym i nerwowym, zwiększa się znacząco po zastosowaniu dawek wyższych niż zalecane.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. W razie zatrucia należy zapewnić leczenie objawowe i podtrzymujące czynności życiowe.

Opisano przedawkowanie podobnego leku – amantadyny. Występowały następujące objawy niepożądane: pobudzenie, omamy, arytmia oraz śmierć. Doniesiono, że dożylnie podanie fizostygminy w dawce od 1 do 2 mg u osób dorosłych oraz 0,5 mg u dzieci, w razie konieczności powtórzonej lecz nie przekraczającej 2 mg/godzinę, ma korzystny wpływ u pacjentów z objawami niepożądanymi dotyczącymi ośrodkowego układu nerwowego po przedawkowaniu amantadyny.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe o działaniu bezpośrednim, aminy cykliczne.
Kod ATC: J05A C02.

Mechanizm działania

Rymantadyna (czyli α -metylo-1-adamantanometyloamina) jest pochodną amantadyny o wyraźnym działaniu przeciwwirusowym. Jest środkiem skutecznym przeciw wirusowi grypy typu A i innym wirusom należącym do grupy A. Rymantadyna prawdopodobnie wpływa hamująco na cykl replikacji wirusa. Z badań genetycznych wynika, że białko wirusowe kodowane przez gen M2 wirionu odgrywa ważną rolę we wrażliwości wirusa grypy typu A na hamowanie przez rymantadynę.

Działanie farmakodynamiczne

Rymantadyna *in vitro* zapobiega replikacji wirusów wszystkich podtypów antygenowych (H1N1, H2N2 i H3N2) wirusów grypy typu A izolowanych z materiału ludzkiego. Rymantadyna prawdopodobnie nie interferuje z immunogennością szczepionki z inaktywowanym wirusem grypy typu A.

Zależność ilościowa pomiędzy wrażliwością wirusa grypy typu A *in vitro* na rymantadynę a reakcją kliniczną na leczenie nie została ustalona.

Wyniki badania wrażliwości, wyrażone jako stężenie leku konieczne do zahamowania replikacji wirusów o co najmniej 50% w systemie hodowli komórkowej, waha się w znacznym zakresie (od 4 ng/ml do 20 μ g/ml), zależnie od zastosowanego protokołu oznaczenia, wielkości wirusowego materiału inokulacyjnego, badanych wyizolowanych szczepów wirusów grypy typu A oraz typów zastosowanych komórek.

Oporne na rymantadynę szczepy wirusa grypy typu A pojawiają się pośród świeżo izolowanych szczepów epidemicznych w zamkniętym układzie, w którym stosowana była rymantadyna. Wykazano, że oporne wirusy są zdolne do przenoszenia i wywołują typowe dolegliwości grypy. W badaniu, którym objęto 2017 pacjentów z 43 stanów USA w okresie 4 miesięcy, zarejestrowano jedynie 16 (0,8%) przypadków wirusów opornych na rymantadynę.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka rymantadyny jest dość dobrze zbadana. Zależność pomiędzy stężeniem rymantadyny w osoczu, a działaniem przeciwwirusowym nie jest określona po podaniu pojedynczej dawki oraz kolejnych dawek pacjentom z różnych grup wiekowych.

Wchłanianie

Rymantadyna dobrze się wchłania po podaniu doustnym i wykazuje dużą biodostępność.

Po podaniu rymantadyny w pojedynczej dawce 100 mg maksymalne stężenie w osoczu, wynoszące 74 ng/ml (zakres: 45 do 138 ng/ml), u zdrowych osób dorosłych (wiek od 20 do 44 lat) występowało po upływie 5-7 godzin.

Dystrybucja

Około 40% rymantadyny wiąże się z białkami, głównie z albuminami.

Metabolizm

Rymantadyna jest intensywnie metabolizowana w wątrobie, a mniej niż 25% przyjętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. W osoczu stwierdzono trzy metabolity hydroksylowane. Metabolity te oraz dodatkowe metabolity sprzężone stanowią $74 \pm 10\%$ pojedynczej dawki 200 mg rymantadyny, wydalonej z moczem przez okres 72 godzin.

Eliminacja

Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu pojedynczej dawki wynosi średnio 25 godzin, a w grupie wiekowej 71 do 79 lat – średnio 32 godziny.

Po podawaniu rymantadyny w dawce 100 mg dwa razy na dobę zdrowym ochotnikom (w wieku 18 do 70 lat) przez 10 dni, pole powierzchni pod krzywą stężenia względem czasu (AUC) było o około 30% większe niż po podaniu pojedynczej dawki. Stężenie stacjonarne w osoczu mieściło się w przedziale 118-468 ng/ml. U tych pacjentów nie stwierdzono zależnych od wieku różnic w farmakokinetyce.

Podczas porównywania trzech grup starszych zdrowych pacjentów (w wieku 50-60, 61-70, 71-79 lat) wartości AUC, stężenia maksymalne i okres półtrwania w stanie stacjonarnym u pacjentów w wieku 71 do 79 lat, były 20 do 30% większe niż u pacjentów z dwóch pozostałych grup. Stężenia rymantadyny w osoczu w stanie stacjonarnym u starszych pacjentów (w wieku 68 do 102 lat) były 2-4-krotnie większe niż u zdrowych osób młodych i w średnim wieku.

Farmakokinetyka rymantadyny u dzieci jest podobna do farmakokinetyki u dorosłych. Stężenie rymantadyny w osoczu u 10 dzieci (4 do 8 lat), którym podawano pojedynczą dawkę leku (6,6 mg/kg mc.), wynosiło od 446 do 988 ng/ml po upływie 5 do 6 godzin oraz od 170 do 424 ng/ml po upływie 24 godzin. Okres półtrwania wynosił w tej grupie średnio 24,8 godzin. W niektórych przypadkach substancję czynną wykrywano w osoczu po upływie 72 godzin od podania dawki leku.

Parametry farmakokinetyczne stanowią podstawę podawania produktu leczniczego dzieciom i osobom dorosłym raz na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

W grupie pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby (przewlekła marskość wątroby) farmakokinetyka rymantadyny po podaniu doustnym pojedynczej dawki 200 mg nie ulega znaczącym zmianom w porównaniu z farmakokinetyką u osób zdrowych. Nie jest więc konieczne zwiększanie zastosowanej dawki leku. Badania obejmujące pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby wskazują, że wartość AUC jest około trzykrotnie większa, okres półtrwania – około dwukrotnie dłuższy, a teoretyczny klirens o około 50% mniejszy w porównaniu z tymi samymi parametrami występującymi przed zaburzeniem czynności wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie rakotwórcze

Nie wykonywano badań nad rakotwórczością rymantadyny u zwierząt.

Mutagenność

Nie stwierdzono działania mutagennego rymantadyny w testach standardowych.

Zaburzenia płodności

Badania reprodukcji przeprowadzone na samcach i samicach szczurów nie wykazały wykrywalnych zaburzeń płodności po zastosowaniu w dawkach do 60 mg/kg mc./dobę (dawka trzykrotnie większa niż maksymalna w przeliczeniu na powierzchnię ciała).

Embriotoksyczność i teratogenność

Stwierdzono, że rymantadyna przenika przez łożysko u myszy. Wykazano, że rymantadyna ma działanie embriotoksyczne u szczurów, kiedy podawana jest w dawce 200 mg/kg mc./dobę (dawka 11-krotnie większa od zalecanej u ludzi, w przeliczeniu na powierzchnię ciała). Po zastosowaniu w tej dawce obserwowano działanie embriotoksyczne, polegające na zwiększonej resorpcji płodów u szczurów; dawka ta powodowała także działanie toksyczne u matek, w tym ataksję, drżenia, drgawki oraz znaczące zmniejszenie przyrostu masy ciała. Nie obserwowano embriotoksyczności, kiedy królikom podawano dawki do 50 mg/kg mc./dobę (dawka pięciokrotnie większa od zalecanej dla ludzi, w przeliczeniu na powierzchnię ciała). Jednakże istnieją dowody na rozwój anomalii w postaci zmiany stosunku liczby płodów z 12 lub 13 żebrami. Stosunek ten wynosi zwykle około 50:50 w miocie, a po zastosowaniu rymantadyny wynosił 80:20.

Rozwój przed- i pourodzeniowy

Rymantadynę podawano ciężarnym samicom szczurów w dawkach 30, 60 i 120 mg/kg mc./dobę (dawki 1,7-, 3,4- i 6,8-krotnie większe niż zalecana dawka u ludzi, w przeliczeniu na powierzchnię ciała). Działanie toksyczne u matek podczas ciąży stwierdzono podczas stosowania rymantadyny w dwóch wyższych dawkach, a po najwyższej dawce, 120 mg/kg mc./dobę, stwierdzono zwiększenie śmiertelności potomstwa w okresie pierwszych 2 do 4 dni po urodzeniu. Dla dwóch najwyższych dawek stwierdzono także zmniejszenie płodności pokolenia F1.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna, skrobia ziemniaczana, kwas stearynowy.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C; chronić przed wilgocią.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry (PVC/Al) w tekturowym pudełku, zawierające po 10 tabletek.
Opakowanie zawiera 10 lub 20 tabletek, odpowiednio w 1 lub 2 blisterach.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania.

Brak szczególnych wymagań. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Genexo Sp. z o.o.
ul. Gen. Zajączka 26,
01-510 Warszawa, Polska

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer: 15582

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

29.09.2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.2016

Rev/PL/RIM/12.2016/PL