

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Groprinosin, 50 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 50,0 mg inozyny pranobeks (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza, metylu parahydroksybenzoesan, propylu parahydroksybenzoesan, glicerol, etanol 96%.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przejrzysty, bezbarwny lub różowawy syrop o smaku i zapachu malinowym.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zakażenia skóry i błon śluzowych wywołane wirusami: *Herpes simplex* typu I lub typu II (opryszczka zwykła) oraz *Herpes varicella-zoster* (ospa wietrzna, półpasiec).
- Inne zakażenia o etiologii wirusowej (np. podostre stwardniające zapalenie mózgu).
- Wspomagająco u osób o obniżonej odporności.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

Dawkowanie

Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta oraz zależy od stopnia nasilenia choroby. Dawka dobową powinna być podzielona na równe dawki pojedyncze podawane kilka razy na dobę. Czas trwania leczenia wynosi zwykle od 5 do 14 dni. Po ustąpieniu objawów podawanie leku należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka dobową wynosi 50 mg/kg masy ciała /dobę (1 ml/1 kg mc./dobę), zwykle 3 g (czyli 60 ml syropu/dobę), podawane w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Dawka maksymalna wynosi 4 g/dobę (czyli 80 ml syropu/dobę).

Dzieci w wieku powyżej 1 roku

50 mg/kg masy ciała/dobę, zwykle 1 ml/1 kg mc. podawanych w 3 lub 4 równych dawkach podzielonych w ciągu doby; stosować zgodnie z poniższą tabelą.

Masa ciała	Dawkowanie*
10 – 14 kg	3 x 5 ml
15 – 20 kg	3 x 5 do 7,5 ml
21 – 30 kg	3 x 7,5 do 10 ml
31 – 40 kg	3 x 10 do 15 ml
41 – 50 kg	3 x 15 do 17,5 ml

* Należy użyć załączonej do opakowania miarki!

Dawkowanie w podoстрыm stwardniającym zapaleniu mózgu:

W ostrej fazie choroby dawka może być zwiększona do 100 mg/kg masy ciała/dobę (maksymalnie 4 g na dobę), terapia stała, z regularną oceną stanu pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Produktu leczniczego Groprinosin nie należy stosować u pacjentów, u których występuje aktualnie napad dny moczanowej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Groprinosin może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (8 mg % jako najwyższy limit), zwłaszcza u mężczyzn oraz u osób w podeszłym wieku u obu płci. Zwiększenie stężenia kwasu moczowego wynika z zachodzących w organizmie przemian katabolicznych inozynowego składnika produktu do kwasu moczowego. Nie jest on natomiast skutkiem polekowych zmian podstawowej czynności enzymu lub klirensu nerkowego. Z tego względu produkt leczniczy Groprinosin należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie dną moczanową, hiperurykemią, kamicą moczową oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie leczenia tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kwasu moczowego.

Podczas leczenia długotrwałego, u każdego pacjenta należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego Groprinosin

Produkt leczniczy Groprinosin zawiera metylu parahydroksybenzoesan oraz propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (również typu późnego).

Produkt leczniczy Groprinosin zawiera sacharozę. Pacjenci rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować produktu leczniczego Groprinosin.

1 ml syropu Groprinosin zawiera 650 mg sacharozы. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę.

Produkt leczniczy Groprinosin zawiera około 2,5% v/v etanolu (20 mg etanolu 96%/1 ml syropu), tzn. do 1600 mg etanolu na maksymalną dawkę dobową dla pacjentów dorosłych (80 ml syropu), co jest równoważne 40 ml piwa, około 17 ml wina na maksymalną dawkę dobową. Należy wziąć to pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią, dzieci i u osób z grup ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Groprinosin należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopuryinol), lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego z moczem, włącznie z diuretykami, w tym diuretykami tiazydowymi (np. hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid) i diuretykami pętlowymi (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy).

Produktu leczniczego Groprinosin nie należy przyjmować w trakcie (a jedynie po zakończeniu) terapii lekami immunosupresyjnymi, gdyż jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych może na drodze farmakokinetycznej zmieniać działanie terapeutyczne produktu leczniczego Groprinosin.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Groprinosin z azydotymidyną (AZT) zwiększa tworzenie nukleotydów przez AZT (wzmocnione działanie AZT), poprzez złożone mechanizmy, m.in. zwiększenie biodostępności AZT w osoczu oraz zwiększenie wewnątrzkomórkowej fosforylacji w monocytach krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ inozyny na rozwój płodu nie był badany u ludzi, jak również nie wiadomo, czy inozyna przenika do mleka matki. W związku z powyższym, produktu leczniczego nie należy podawać kobietom w ciąży i w okresie karmienia piersią, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na profil farmakodynamiczny inozyny pranobeksu jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Jedynym stale występującym działaniem niepożądanym zależnym od leku jest zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i moczu. Kilka dni po odstawieniu leku stężenie kwasu moczowego powraca do normy.

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

$> 1\%$ przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- zaburzenia żołądka i jelit:	nudności z wymiotami lub bez, bóle w nadbrzuszu
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	podwyższenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej lub azotu mocznikowego we krwi (BUN)
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	swędzenie, wysypka
- zaburzenia układu nerwowego:	bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, złe samopoczucie
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów

Niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

$< 1\%$ przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- zaburzenia żołądka i jelit:	biegunka, zaparcia
- zaburzenia układu nerwowego:	nerwowość, senność lub bezsenność
- zaburzenia nerek i dróg moczowych:	wielomocz (zwiększona objętość moczu)

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Groprinosin.

Z punktu widzenia badań nad toksycznością u zwierząt, wystąpienie innych działań niepożądanych niż wyraźne podwyższenie stężenia kwasu moczowego jest mało prawdopodobne.

Leczenie przedawkowania powinno być objawowe i wspomagające.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05A X05.

Inozyny pranobeks jest syntetyczną pochodną puryny. Wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, które wynika z wyraźnego pobudzenia odpowiedzi odpornościowej gospodarza *in vivo* pod wpływem działania leku.

W badaniach klinicznych wykazano, że inozyny pranobeks normalizuje niedostateczne lub wadliwe mechanizmy odporności komórkowej poprzez wywoływanie odpowiedzi typu Th1, co prowadzi do dojrzewania i różnicowania limfocytów T oraz nasilenia indukowanych reakcji limfoproliferacyjnych w komórkach aktywowanych mitogenem lub antygenem. Poza tym udowodniono, że produkt leczniczy reguluje mechanizmy cytotoxyczności limfocytów T oraz komórek NK, funkcjonowanie limfocytów supresorowych T8 oraz pomocniczych T4, a także zwiększa poziom IgG oraz powierzchniowych markerów dopełniacza. W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks nasila wytwarzanie cytokiny IL-1 oraz IL-2, jednocześnie zwiększając ekspresję receptora IL-2 *in vitro*. W badaniach *in vivo* znamienne zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- γ , a zmniejsza wytwarzanie IL-4. Wykazano również, że lek nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofilii, monocytów i makrofagów.

W badaniach *in vivo* inozyny pranobeks wzmaga pobudzenie obniżonej syntezy mRNA białek limfocytów oraz sprawność procesu translacji z jednoczesnym hamowaniem syntezy wirusowego RNA w następujących mechanizmach (których udział wymaga dalszych badań):

- (1) włączanie związanego z inozyną kwasu orotowego do polirybosomów,
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekąźnikowego,
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrz błonowych (IMP, ang. *intramembrane plasma particles*), prowadząca do niemal trzykrotnego zwiększenia ich gęstości.

Inozyny pranobeks hamuje fosfodiestrază cGMP *in vitro* jedynie w dużych stężeniach; działanie to nie występuje przy poziomach leku zapewniających działanie immunofarmakologiczne *in vivo*.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Każda składowa leku charakteryzuje się odrębnymi właściwościami farmakokinetycznymi.

Wchłanianie: po podaniu doustnym u człowieka inozyny pranobeks wchłania się natychmiast oraz całkowicie ($\geq 90\%$) z przewodu pokarmowego i pojawia się we krwi. Podobnie, 94%–100% występujących po podaniu dożylnym wartości składników: DIP [N,N-dimetylamino-2-propanol] oraz PacBA [kwas p-acetamidobenzoesowy], stwierdza się w moczu po podaniu doustnym u małp Rhesus.

Dystrybucja: materiał znakowany radioaktywnie był znajdowany w następujących narządach, w kolejności zmniejszającej się aktywności promieniotwórczej, po podaniu leku u małp: nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

Metabolizm: u ludzi po podaniu doustnym jednego grama inozyiny pranobeks stwierdzano odpowiednio następujące stężenia DIP oraz PacBA w osoczu: 3,7 µg/ml (2 godziny) oraz 9,4 µg/ml (1 godzina). W badaniach nad tolerancją dawki u ludzi maksymalne zwiększenie stężenia kwasu moczowego, będącego wskaźnikiem przemian inozyiny zawartej w produkcie, nie miało przebiegu liniowego i wahało się w zakresie $\pm 10\%$ między 1. a 3. godziną.

Eliminacja: 24-godzinne wydalanie PACBA oraz jego głównego metabolitu z moczem w warunkach stanu równowagi podczas dawkowania 4 g na dobę, wynosiło w przybliżeniu 85% podanej dawki. 95% radioaktywności związanej z DIP odzyskano z moczem w postaci niezmienionego DIP oraz N-tlenku DIP. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3,5 godziny dla DIP oraz 50 minut dla PACBA. U ludzi głównym metabolitem DIP jest N-tlenek, a PACBA: o-acyloglukuronid. Ze względu na to, że składowa inozynowa jest metabolizowana w procesie degradacji puryn do kwasu moczowego, badania z zastosowaniem substancji znakowanej radioaktywnie nie są odpowiednie u ludzi. U zwierząt do 70% podanej dawki inozyiny może być odzyskane jako kwas moczowy w moczu po doustnym podaniu tabletek, a pozostała ilość jako zwykle metabolity, ksantyna i hipoksantyna.

Biodostępność (AUC): w warunkach równowagi odzyskiwanie z moczem składowej PACBA oraz jej metabolitu wynosiło $\geq 90\%$ spodziewanej wartości. Odsetek odzyskiwanej składowej DIP oraz jej metabolitu wynosił $\geq 76\%$. Osoczowy AUC wynosił $\geq 88\%$ dla DIP oraz $\geq 77\%$ dla PACBA.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach produkt leczniczy Groprosin wykazywał małą toksyczność. W badaniach ostrej, podostrej i przewlekłej toksyczności u myszy, szczurów, psów, kotów i małp, którym podawano dawki do 1500 mg/kg mc./dobę, dawka LD₅₀ była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg mc./dobę).

Długoterminowe badania toksykologiczne prowadzone na myszach i szczurach nie wykazały właściwości karcynogennych.

Standardowe badania mutagenności oraz badania *in vivo* u myszy i szczurów, a także badania *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej nie wykazały mutagennych właściwości produktu.

Nie ma dowodów na toksyczność okołoporodową, embriotoksyczność, teratogenność lub zaburzenia czynności reprodukcyjnych u myszy, szczurów i królików, którym podawano pozajelitowo nieprzerwanie dawkę do 20-krotnie większą od zalecanej dawki terapeutycznej u ludzi (100 mg/kg mc./dobę). (Patrz także punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Sacharyna sodowa

Metylu parahydroksybenzoesan

Propylu parahydroksybenzoesan

Woda oczyszczona

Glicerol

Etanol 96%

Aromat malinowy L-144739 (cukier, glikol propylenowy, etanol, naturalna substancja zapachowa).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Groprinosin dostępny jest w butelkach ze szkła oranżowego o pojemności 125 ml, zawierających 120 ml syropu. Butelka zamknięta jest nakrętką z polipropylenu PP28 lub nakrętką z pierścieniem zabezpieczającym z HDPE i kropłomierzem LDPE. Do opakowania dołączona jest miarka z polipropylenu PP28 o pojemności 20 ml, z podziałką co 2,5 ml. Butelka umieszczona jest w tekturowym pudełku z załączoną ulotką dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

GEDEON RICHTER POLSKA Sp. z o.o.
ul. Ks. J. Poniatowskiego 5
05-825 Grodzisk Mazowiecki
Polska

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

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

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO