

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eloprine, 500 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka zawiera 500 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz sole kwasu 4-acetamidobenzoowego z N,N-2-dimetyloamino-2-propanolem w stosunku molowym 1:3).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: jedna tabletka zawiera 80 mg mannitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Białe do jasnokremowych, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki, bez plam i uszkodzeń.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wspomagająco u osób o obniżonej odporności, w przypadku nawracających zakażeń górnych dróg oddechowych.

W leczeniu opryszczki warg i skóry twarzy wywołanych przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta oraz zależy od stopnia nasilenia choroby. Dawkę dobową należy podzielić 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.

Aby ułatwić przyjęcie produktu, tabletki można rozkruszyć i rozpuścić w niewielkiej ilości płynu.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka to 50 mg/kg masy ciała/dobę.

Zazwyczaj dawka dobową wynosi 6 tabletek (3 g) w ciągu doby (czyli 2 tabletki 3 razy na dobę).

Maksymalna dawka dobową to 8 tabletek (4 g) w ciągu doby (czyli 2 tabletki 4 razy na dobę).

Dzieci w wieku powyżej 1 roku

50 mg/kg masy ciała na dobę, podawane w kilku równych dawkach. Dla dzieci, które nie umieją połknąć tabletek, zaleca się podawanie inozyny pranobeksu w postaci syropu 250 mg/5 ml lub 500 mg/5 ml.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Objawami reakcji alergicznej mogą być: wysypka, świąd, trudności w oddychaniu, obrzęk twarzy, warg, gardła lub języka.
- Inozyny pranobeksu nie należy stosować u pacjentów u których występuje aktualnie napad dny moczanej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Eloprine może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (górna granica wynosi 8 mg/dl), 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 Eloprine należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie dną moczową, hiperurykemią, kamicą moczową oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie leczenia tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kwasu moczowego.

Podczas leczenia długotrwałego (3 miesiące lub dłużej), 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 Eloprine
Jedna tabletkę produktu leczniczego Eloprine zawiera 80 mg mannitolu, który może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Eloprine należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie

- inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopurynol),
- 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 Eloprine 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 Eloprine.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Eloprine z azidotymidyną (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

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały opisane z uwzględnieniem częstości występowania, zgodnie z konwencją MedDRA.

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

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

$> 1\%$ przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu leczniczego 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 ($\geq 1/1\ 000$ 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) |

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, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano przypadków przedawkowania inozyny pranobeksu.

W razie przedawkowania mało prawdopodobne jest wystąpienie innych działań niepożądanych, niż wyraźne podwyższenie stężenia kwasu moczowego.

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: J05AX 05.

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

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 cytotoksyczności 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 neutrofili, 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 poliribosomów,
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekąźnikowego,
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrzłonowych (IMP, ang. intramembrane plasma particles), prowadząca do niemal trzykrotnego zwiększenia ich gęstości.

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

W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks wykazuje działanie hamujące replikację wirusa opryszczki typu I (HSV-1).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Każda składowa produktu leczniczego 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-acetamidobenzoowy], 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 produktu leczniczego u małp: nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

Metabolizm

U ludzi po podaniu doustnym jednego grama inozyny pranobeksu stwierdzano następujące stężenia DIP oraz PacBA w osoczu, odpowiednio 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 inozyny 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 inozyny może być odzyskane jako kwas moczowy w moczu po doustnym podaniu tabletek, a pozostała ilość jako zwykłe 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 inozyny pranobeks 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 rakotwórczych.

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

Mannitol
Skrobia ziemniaczana
Powidon K-25
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań:

10, 20, 30, 50 i 100 tabletek w blistrach.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

POLFARMEX S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
tel.: (24) 357 44 44
faks: (24) 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23370

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.2016 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

D. MENTOR
d/387 100 000 000
100 000 000 000