

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Pranosin, 50 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

1 ml syropu zawiera:

- 625 mg sacharozy,
- 1,125 mg metylu parahydroksybenzoesanu,
- 0,125 mg propylu parahydroksybenzoesanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przezroczysta, bezbarwna lub lekko żółta ciecz o malinowym zapachu i słodkim smaku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Wspomagająco u osób z obniżoną odpornością, w przypadku nawracających zakażeń górnych dróg oddechowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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 produktu leczniczego należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

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

Dzieci w wieku powyżej 1 roku

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

Masa ciała	Dawkowanie (ml syropu)
10–14 kg	3 × 5 ml
15–20 kg	3 × 5 do 7,5 ml
21–30 kg	3 × 7,5 do 10 ml
31–40 kg	3 × 10 do 15 ml
41–50 kg	3 × 15 do 17,5 ml

Sposób podawania

Podanie doustne.

W celu odmierzenia odpowiedniej dawki produktu leczniczego należy użyć miarki dozującej załączonej do opakowania.

4.3 Przeciwwskazania

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

Aktualnie występujący napad dny moczanowej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pranosin może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (8 mg/dl lub 0,42 mmol/l 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 Pranosin 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, u tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kwasu moczowego.

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja). Należy wówczas przerwać podawanie produktu leczniczego Pranosin.

Podczas leczenia długotrwałego (3 miesiące lub dłużej) mogą tworzyć się kamienie nerkowe. U każdego pacjenta należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek.

Pranosin zawiera sacharozę

Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

1 ml produktu leczniczego Pranosin zawiera 625 mg sacharozy. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Pranosin zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Pranosin należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie:

- inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopurynol),
- produktami leczniczymi zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego z moczem, włącznie z diuretykami, w tym diuretykami tiazydowymi (np. hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid) i diuretykami pętłowymi (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy).

Produktu leczniczego Pranosin 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 Pranosin.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Pranosin z zydowudyną (AZT, azidotymidyna) 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. W konsekwencji produkt leczniczy Pranosin nasila działanie zydowudyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie badano wpływu inozyny pranobeksu na rozwój płodu u ludzi. Produktu leczniczego Pranosin nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy inozyny pranobeks lub metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Produktu leczniczego Pranosin nie należy podawać w okresie karmienia piersią, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają ryzyko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pranosin nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz też punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podczas stosowania produktu leczniczego Pranosin stale występującym działaniem niepożądanym jest zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu. Stężenie kwasu moczowego powraca do normy kilka dni po odstawieniu produktu leczniczego.

Częstość występowania działań niepożądanych:

- 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 ($< 1/10\ 000$);
- częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia psychiczne

niezbyt często: nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego

często: bóle głowy, zawroty głowy,
niezbyt często: senność, bezsenność.

Zaburzenia żołądka i jelit

często: nudności, wymioty, dyskomfort w nadbrzuszu,
niezbyt często: biegunka, zaparcia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

często: świąd, wysypka.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
często: bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
niezbyt często: wielomocz (zwiększona objętość moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania
często: zmęczenie, złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne
bardzo często: zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego w moczu,
często: zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi.

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane podczas monitorowania po dopuszczeniu produktu do obrotu. Częstość ich występowania jest nieznana.

Zaburzenia żołądka i jelit
ból w nadbrzuszu.

Zaburzenia układu immunologicznego
obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna.

Zaburzenia układu nerwowego
zawroty głowy.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
rumień.

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 odnotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Pranosin.

Z punktu widzenia badań nad toksycznością u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych ciężkich 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: J05AX05.

Inozyny pranobeks - substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym Pranosin - 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 Pranosin reguluje mechanizmy cytotoksyczności limfocytów T oraz komórek NK, funkcjonowanie limfocytów supresorowych CD8+ oraz pomocniczych CD4+, 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 produkt leczniczy nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofili, monocytów i makrofagów.

W badaniach *in vivo* inozyny pranobeks wzmacnia 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 międzybłonowych kompleksów białkowych, biorących udział w wysyłaniu sygnałów przez specyficzny receptor komórek T (TcR, ang. T-cell receptor) w limfocytarnych cząsteczkach 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 stężeniach produktu leczniczego zapewniających działanie immunofarmakologiczne *in vivo*.

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 *Rezus*.

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 leczniczym, nie miało przebiegu liniowego i wahało się w zakresie $\pm 10\%$ między 1. a 3. godziną.

Eliminacja

Wydalanie z moczem w ciągu 24 godzin PAcBA oraz jego głównego metabolitu 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. Po doustnym podaniu tabletek, u zwierząt do 70% podanej dawki inozyny może być odzyskane jako kwas moczowy w moczu, a pozostała ilość jako zwykle metabolity, tj. 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 masy ciała/dobę, dawka LD₅₀ była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg masy ciała/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 masy ciała/dobę) (patrz także punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E216)

Sodu cytrynian (E331)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Aromat malinowy o składzie:

substancje aromatyzujące

glikol propylenowy

kwas mlekowy

kwas octowy
etanol
woda
kwask askorbinowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 150 ml ze szkła brunatnego typu III, z zakrętką aluminiową z zabezpieczeniem gwarancyjnym i uszczelnieniem z polietylenu o niskiej gęstości (LDPE). W skład opakowania jednostkowego wchodzi także miarka z polipropylenu (PP) o pojemności 15 ml z podziałką co 2,5 ml. Butelka z zakrętką i miarką umieszczona jest w tekturowym pudełku wraz z ulotką dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy Galena
ul. Krucza 62
50-984 Wrocław
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

23079

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05.04.2016 r.

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