

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Groprinosin Max, 250 mg/ml, krople doustne, roztwór

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 250,0 mg inozyny pranobeks (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml roztworu zawiera:

- 2,0 mg metylu parahydroksybenzoesan,
- 0,22 mg propylu parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Krople doustne, roztwór

Przejrzysty, bezbarwny roztwór o charakterystycznym zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Wspomagająco u osób o obniżonej odporności, w przypadku nawracających infekcji 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.

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 na dobę (czyli około 5 kropli/1 kg mc.

na dobę), zwykle 3 g (czyli około 300 kropli) na dobę, podawane w 3 lub 4 dawkach podzielonych.

Dawka maksymalna wynosi 4 g na dobę (czyli około 400 kropli na dobę).

Dzieci w wieku powyżej 1 roku

50 mg/kg masy ciała na dobę (czyli około 5 kropli/kg mc. na dobę), podawanych w 3 lub 4 równych dawkach podzielonych w ciągu doby; stosować zgodnie z poniższą tabelą.

Masa ciała (kg)	Ilość kropli/dobę
10	50
11	55
12	60
13	65
14	70
15	75
16	80
17	85
18	90
19	95
20	100
21-25	105-125
26-30	130-150
31-35	155-175
36-40	180-200
41-45	205-225
46-50	230-250

Krople można stosować dodając je do łyżeczki cukru lub mieszając z niewielką ilością płynu (woda, herbata) bezpośrednio przed podaniem.

4.3 Przeciwwskazania

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

Produkt leczniczego Groprinosin Max 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 Max może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (górną granicę wynosi odpowiednio 8 mg/dl lub 0,42 mmol/l), 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 Max 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.

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

Podczas długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe.

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 Groprinosin Max

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Groprinosin Max 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 pętłowymi (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy).

Produktu leczniczego Groprinosin Max 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 Max.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Groprinosin Max 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.

W konsekwencji produkt leczniczy Groprinosin Max nasila działanie zydowudyny.

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 Groprinosin Max miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Jedynym stale występującym zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży działaniem niepożądanym zależnym od leku jest zwiększone (zazwyczaj pozostające w granicach normy) stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i moczu. Zazwyczaj kilka dni po odstawieniu leku stężenie kwasu moczowego powraca do normy.

Bardzo często (od $\geq 1/10$)

- *badania diagnostyczne*: zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego w moczu.

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 skóry i tkanki podskórnej: | swędzenie, wysypka |

- *zaburzenia układu nerwowego:* bóle głowy, zawroty głowy,
- *zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:* bóle stawów
- *zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:* zmęczenie, złe samopoczucie
- *badania diagnostyczne:* zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi.

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:* senność lub bezsenność
- *zaburzenia nerek i dróg moczowych:* wielomocz (zwiększona objętość moczu)
- *zaburzenia psychiczne:* nerwowość

Poniżej wymienione działania niepożądane zgłaszano podczas monitorowania po dopuszczeniu do obrotu. Częstość ich występowania jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- *zaburzenia żołądka i jelit:* ból w nadbrzuszu
- *zaburzenia układu immunologicznego:* obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna, wstrząs anafilaktyczny.
- *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 zanotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Groprinosin Max.

Z punktu widzenia badań nad toksycznością u zwierząt, wystąpienie innych ciężkich 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 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 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 przekaźnikowego,
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrzłonowych (IMP, ang. *intramembrane plasma particles*), biorących udział w wysyłaniu sygnałów przez specyficzny receptor komórek T (TcR, ang. T-cell receptor) 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*.

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

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 inozyny pranobeks stwierdzano odpowiednio następujące stężenia DIP oraz PacBA w osoczu: 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (2 godziny) oraz 9,4 $\mu\text{g/ml}$ (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 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 Groprinosin Max 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, tj. 100 mg/kg mc. na dobę, (patrz także punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Propylu parahydroksybenzoesan
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu: 20 dni

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Groprinosin Max dostępny jest w butelce ze szkła oranżowego typu III z kroplomierzem z LDPE, zamkniętej zakrętką z HDPE. Butelka zawiera 30 ml kropli doustnych. Butelka umieszczona jest w tekturowym pudełku z załączoną ulotką informacyjną 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 POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22821

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.11.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO