

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoGrip, 50 mg/ml, syrop

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 50,0 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3. 5 ml syropu zawiera 250 mg inozyny pranobeksu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sacharoza (650 mg/ml), metylu parahydroksybenzoesan (0,93 mg/ml), propylu parahydroksybenzoesan (0,28 mg/ml), sól (0,29-0,33 mg/ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przejrzysty, bezbarwny do jasno brązowego syrop o zapachu śliwkowym.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### 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 produktu należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

##### Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

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

##### Dzieci w wieku powyżej 1 roku życia

50 mg/kg masy ciała na dobę, zwykle 1 ml syropu na 1 kg masy ciała w 3 lub 4 równych podzielonych dawkach podawanych 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
------------	-------------------

Do dawkowania należy użyć kieliszka miarowego o pojemności 35 ml, załączonego do opakowania. Umożliwia to odmierzenie dokładnej dawki.

#### Sposób podawania

Podanie doustne

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produktu leczniczego NeoGrip nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- 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**

Inozyne pranobeks może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych, 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 NeoGrip należy stosować ostrożnie 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 (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 NeoGrip

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

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

Produkt leczniczy NeoGrip zawiera metylu parahydroksybenzoesan oraz propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (również reakcje typu późnego). Produkt leczniczy zawiera 0,29-0,33 mg sodu w 1 ml, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

- inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopuryinol)
- lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego z moczem, w tym z diuretykami, np. diuretykami tiazydowymi (np. hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid) i diuretykami pętlowymi (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy).

Produktu leczniczego NeoGrip nie należy stosować w trakcie (a jedynie po zakończeniu) terapii lekami immunosupresyjnymi, ponieważ jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych może, zmieniać działanie terapeutyczne produktu leczniczego NeoGrip.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego NeoGrip z zydowudyną (azydotymidyną, AZT) powoduje zwiększenie działania 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**

##### Ciąża

Wpływ inozyny pranobeksu na rozwój płodu nie był badany u ludzi. W związku z powyższym, produktu leczniczego NeoGrip nie należy stosować u kobiet w ciąży, chyba, że lekarz uzna, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy inozyny pranobeks przenika do mleka kobiecego. W związku z powyższym, produktu leczniczego NeoGrip nie należy stosować u kobiet w okresie karmienia piersią, chyba, że lekarz uzna, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

##### Płodność

Brak danych na temat wpływu produktu leczniczego na płodność u ludzi (patrz także punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ze względu na profil farmakodynamiczny inozyny pranobeksu jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy NeoGrip wywierał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Tym nie mniej, u niektórych pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane takie jak: ból głowy, zawroty głowy lub uczucie senności (patrz punkt 4.8). Z tego względu należy poinformować pacjenta, aby w sytuacji, gdy wystąpią u niego te działania niepożądane nie prowadził pojazdów mechanicznych ani nie obsługiwał maszyn do momentu ich całkowitego ustąpienia.

#### **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych została uszeregowana według klasyfikacji układów i narządów MedDRA, zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Częstość poniższych działań niepożądanych podano w oparciu częstości obserwowane w badaniach klinicznych, w których inozyny pranobeks stosowano przez okres 3 miesięcy lub dłużej.

##### Badania diagnostyczne

*Bardzo często:* Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego w moczu

##### Zaburzenia układu nerwowego

*Często:* bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, złe samopoczucie

*Niezbyt często:* nerwowość, senność lub bezsenność

##### Zaburzenia żołądka i jelit

*Często:* nudności z wymiotami lub bez, bóle w nadbrzuszu  
*Niezbyt często:* biegunka, zaparcia

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Często:* podwyższenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej lub azotu mocznikowego we krwi (BUN)

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Często:* swędzenie, wysypka

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

*Często:* bóle stawów

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Niezbyt często:* wielomocz (zwiększona objętość moczu)

Poniżej wymienione działania niepożądane zgłaszano podczas monitorowania po dopuszczeniu produktu 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
- *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 krajowego systemu zgłaszania do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie odnotowano przypadków przedawkowania inozyny pranobeksu.

Mając na uwadze badania dotyczące toksyczności u zwierząt, wystąpienie innych działań niepożądanych niż wyraźne zwiększenie stężenia kwasu moczowego, jest mało prawdopodobne. W przypadku przedawkowania zalecane jest leczenie objawowe i wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, działające bezpośrednio na wirusy.

Kod ATC: J05AX05

#### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

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.

W badaniach klinicznych wykazano, że inozyny pranobeks normalizuje niedostateczne lub wadliwe mechanizmy odporności komórkowej poprzez wywołanie 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 inozyny pranobeks reguluje mechanizmy cytotoksyczności limfocytów T oraz komórek NK, funkcjonowanie limfocytów supresorowych T8 oraz pomocniczych T4, a także zwiększa ilość IgG oraz powierzchniowych markerów dopełniacza. W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks nasila wytwarzanie cytokiny IL-1 oraz IL-2, zwiększając jednocześnie ekspresję receptora IL-2 *in vitro*. W badaniach *in vivo* znamienne zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- $\gamma$ , a zmniejsza wytwarzanie IL-4. Wykazano również, że inozyny pranobeks nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofilii, monocytów i makrofagów.

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

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

Inozyny pranobeks hamuje fosfodiesterazę cGMP *in vitro* wyłącznie gdy występuje w dużych stężeniach. Działanie to nie jest obserwowane *in vivo*, w przypadkach gdy stężenie inozyny pranobeksu występuje w stężeniach zapewniających efekt działania immunofarmakologicznego.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Poszczególne składowe substancji czynnej produktu charakteryzują się odrębnymi właściwościami farmakokinetycznymi.

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym u człowieka inozyny pranobeks wchłania się natychmiast oraz niemal całkowicie ( $\geq 90\%$ ) z przewodu pokarmowego.

Podobnie, u małp Rhesus, po podaniu doustnym, w moczu stwierdza się od 94 do 100% ilości obserwowanych po podaniu dożylnym składników: DIP (N,N-dimetyloamino-2-propanol) oraz PAcBA (kwas p-acetamidobenzoowy).

### Dystrybucja

Po podaniu małym produktowi zawierającego znakowany radioaktywnie inozyny pranobeks, zawartość materiału radioaktywnego wykryto w następujących narządach (w kolejności zmniejszającej się aktywności promieniotwórczej): nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

### Metabolizm

U ludzi po podaniu doustnym jednego grama inozyny pranobeksu stwierdzono następujące stężenia DIP oraz PAcBA w osoczu, odpowiednio 3,7  $\mu\text{g/ml}$  (2 godziny) oraz 9,4  $\mu\text{g/ml}$  (1 godzina).

W badaniach przeprowadzonych u ludzi dotyczących tolerancji dawki, maksymalne zwiększenie stężenia kwasu moczowego, będącego wskaźnikiem przemian inozyny zawartej w inozyny pranobeksie, nie miało przebiegu liniowego i wahało się w zakresie  $\pm 10\%$  między 1. a 3. godziną.

### Wydalenie

24-godzinne wydalanie PAcBA oraz jego głównego metabolitu z moczem w stanie równowagi (*ang. steady state*) podczas dawkowania 4 g na dobę, wynosiło w przybliżeniu 85% podanej dawki. 95% znakowanego radioaktywnie DIP oznaczono w moczu: w postaci niezmienionego DIP oraz N-tlenku DIP.

Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 210 minut (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 mają odpowiedniego zastosowania u ludzi. U zwierząt do 70% dawki inozyny podanej doustnie, w postaci tabletek, może być oznaczona jako kwas moczowy w moczu a pozostała ilość wydalana jest w postaci zwykłych metabolitów: ksantyny i hipoksantyny.

W stanie równowagi (*ang. steady state*) w moczu oznaczono PAcBA oraz jego metabolit w ilościach wynoszących  $\geq 90\%$  spodziewanej wartości. Odsetek oznaczonego DIP oraz jego 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 charakteryzował się małą toksycznością. W badaniach ostrej, podostrej i przewlekłej toksyczności u myszy, szczurów, psów, kotów i małp, którym podawano dawki do 1500 mg/kg m.c. na dobę, LD<sub>50</sub> była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg m.c. na dobę).

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

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 inozyny pranobeksu.

Brak dowodów wskazujących na toksyczność w okresie okołoporodowym, embriotoksyczność, teratogenność lub zaburzenia czynności reprodukcyjnych u myszy, szczurów i królików, którym podawano pozajelitowo, w sposób ciągły, dawkę do 20-krotnie większą od zalecanej dawki terapeutycznej u ludzi, tj. 100 mg/kg m.c. na dobę (patrz także punkt 4.6.)

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Sacharoza

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Sodu cytrynian

Aromat śliwkowy (Substancje aromatyzujące, Triacetyna, Glikol propylenowy)

Woda oczyszczona

Kwas cytrynowy

Sodu wodorotlenek

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata.

Po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Produkt leczniczy NeoGrip dostępny jest w butelce z oranżowego szkła (typ III), zamkniętej zakrętką z PP i LDPE, z zabezpieczeniem przed dostępem dzieci i pierścieniem gwarancyjnym. Butelka wraz z dołączoną skalowaną miarką (PP) o pojemności 35 ml (miarka skalowana co 2,5 ml w zakresie 5 – 30 ml) oraz ulotką dla pacjenta umieszczona jest w tekturowym pudełku."

Ilość syropu w butelce: 200 ml.

#### **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**

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.

Jankovcova 1569/2c

170 00 Praga 7

Republika Czeska

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**