

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neosine plus, (250 mg + 1,5625 mg Zn<sup>2+</sup>)/ 5 ml, syrop

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 ml syropu zawiera:

- 250 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3,
- 1,5625 mg jonów cynku w postaci cynku glukonianu (*Zinci gluconas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

5 ml syropu zawiera: 7,75 mg metylu parahydroksybenzoesan (E 218),

5 ml syropu zawiera: 0,86 mg propylu parahydroksybenzoesan (E 216),

5 ml syropu zawiera: 2767,5 mg sacharozy,

5 ml syropu zawiera: 247,7 mg glikolu propylenowego (E 1520),

5 ml syropu zawiera: 10 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Ciecz bezbarwna do jasnożółtej, o bananowym zapachu.

### 4. SZCZEGÓLWE 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 wywołanej przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*).

Produkt leczniczy stosuje się w stanach zwiększonego zapotrzebowania na cynk, występującego w wyżej wymienionych wskazaniach.

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta. Dawka dobową powinna być podzielona na równe dawki pojedyncze podawane kilka razy na dobę.

W przypadku wystąpienia infekcji ważne jest rozpoczęcie leczenia tuż po pojawieniu się pierwszych objawów. 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 (powyżej 65 lat)*

Zalecana dawka wynosi 1 ml syropu na 1 kg mc. na dobę (czyli 50 mg inozyiny pranobeksu/kg mc. na dobę), zwykle 60 ml syropu na dobę, podawane w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Dawka maksymalna produktu leczniczego wynosi 80 ml na dobę (czyli 4 g inozyiny pranobeksu na dobę).

#### *Dzieci w wieku powyżej 1 roku*

Zalecana dawka wynosi 1 ml syropu na 1 kg mc. na dobę (czyli 50 mg inozyiny pranobeksu/kg mc. na dobę) w 3 lub 4 równych dawkach podzielonych podawanych w ciągu doby. Stosować zgodnie z poniższą tabelą.

<b>Masa ciała</b>	<b>Dawkowanie</b>
10-14 kg	3 × 5 ml
15-20 kg	3 × 5 do 7 ml
21-30 kg	3 × 7 do 10 ml
31-40 kg	3 × 10 do 15 ml
41-50 kg	3 × 15 do 18 ml

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Do dawkowania należy używać miarki lub strzykawki doustnej, dołączonej do opakowania. Umożliwia to odmierzenie dokładnej dawki.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występujący aktualnie napad dny moczanowej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Inozyiny pranobeks może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (0,18-0,42 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 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, trwającego co najmniej 3 miesiące, u każdego pacjenta należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek.

Podczas przyjmowania produktu leczniczego zaleca się ostrożność w przypadku przyjmowania innych produktów leczniczych i (lub) suplementów diety zawierających w swym składzie cynk.

#### Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

##### **Sacharoza**

Produkt leczniczy zawiera 2767,5 mg sacharozy w 5 ml syropu.

Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę.

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

#### **Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan (E 216)**

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

### **Glikol propylenowy (E 1520)**

Produkt leczniczy zawiera 247,7 mg glikolu propylenowego w 5 ml syropu, co odpowiada 49,54 mg/ml.

Przed podaniem produktu leczniczego dziecku w wieku poniżej 5 lat należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą, zwłaszcza gdy dziecko przyjmuje inne leki zawierające glikol propylenowy lub alkohol. Jednoczesne podawanie z innymi substratami dehydrogenazy alkoholowej, takimi jak etanol może powodować działania niepożądane u dzieci poniżej 5 lat.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią nie powinny przyjmować tego produktu leczniczego bez zalecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentek. Chociaż nie wykazano toksycznego wpływu glikolu propylenowego na rozród i rozwój potomstwa, może on przenikać do płodu i do mleka matki. Dlatego też podanie glikolu propylenowego pacjentce w ciąży należy rozważyć w każdym przypadku indywidualnie.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek nie powinni przyjmować tego produktu leczniczego bez zalecenia lekarza. Lekarz może zdecydować o przeprowadzeniu dodatkowych badań u takich pacjentów. Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby powinni pozostawać pod kontrolą lekarza z powodu różnych działań niepożądanych przypisywanych glikolowi propylenowemu, takich jak zaburzenia czynności nerek (ostra martwica kanalików nerkowych), ostra niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.

### **Sód**

Produkt leczniczy zawiera około 40 mg sodu w 20 ml syropu, co odpowiada 2% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera około 120 mg sodu w 60 ml syropu.

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

### Interakcje zależne od inozyliny pranobeksu

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

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego 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.

### Interakcje zależne od cynku

Wehłanianie cynku może pogorszyć się przy jednoczesnym przyjmowaniu soli żelaza, wapnia i substancji chelatujących (np. D-penicylamina).

Duże dawki cynku mogą zmniejszać przyswajanie żelaza.

Cynk zmniejsza przyswajanie tetracyklin, ofloksacyny i innych chinolonów (np. norfloksacyny, cyprofloksacyny). Z tego powodu należy zachować co najmniej 3-godzinny odstęp między przyjęciem produktu leczniczego a wyżej wymienionych leków.

Nie należy stosować jednocześnie związków cynku i kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu, indometacyny, diuretyków tiazydowych, kortykosteroidów.

Duże ilości cynku hamują wchłanianie miedzi.

Produkty mleczne zmniejszają wchłanianie soli cynku.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Cynk przenika przez barierę łożyska. Nie ma danych dotyczących wpływu cynku na reprodukcję u zwierząt. Nie ma danych dotyczących stosowania cynku i inozyliny pranobeksu u kobiet w okresie ciąży. Nie należy podawać produktu leczniczego kobietom w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają ryzyko.

##### Karmienie piersią

Cynk przenika do mleka ludzkiego. Nie ma wystarczających informacji dotyczących wpływu cynku na organizm dzieci karmionych piersią. Nie wiadomo, czy inozyliny pranobeks przenika do mleka ludzkiego. Nie należy podawać produktu leczniczego kobietom 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 inozyliny pranobeksu i cynku jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane osłabiające sprawność psychofizyczną, np.: ból głowy, zawroty głowy lub uczucie senności. (Patrz także punkt 4.8).

#### **4.8 Działania niepożądane**

Działania niepożądane, które mogą wystąpić w czasie stosowania produktu leczniczego, wymieniono poniżej zgodnie z częstością występowania oraz z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania określono w następujący sposób:

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 ( $< 1/10\ 000$ )

##### **Działania niepożądane wynikające z obecności inozyliny pranobeksu w produkcie leczniczym**

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

##### **Często**

$>1\%$  przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania inozyliny pranobeksu 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**

<1% przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania inozyiny pranobeksu przez okres 3 miesiące lub dłużej:

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

### **Działania niepożądane wynikające z obecności cynku glukonianu w produkcie leczniczym**

#### **Bardzo rzadko**

Na początku leczenia sole cynku mogą powodować bóle brzucha, nudności, niestrawność, biegunkę. Te dolegliwości występują częściej, gdy cynk jest przyjmowany na pusty żołądek, niż gdy jest przyjmowany przy posiłkach. Po odstawieniu produktu leczniczego objawy szybko ustępują.

Długotrwałe stosowanie cynku w dużych dawkach może prowadzić do niedoboru miedzi.

#### 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

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### **Inozyiny pranobeks**

Nie odnotowano przypadków przedawkowania inozyiny pranobeksu.

Z punktu widzenia badań dotyczących toksyczności u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych działań niepożądanych, niż znaczne zwiększenie stężenia kwasu moczowego.

Leczenie przedawkowania powinno być objawowe i wspomagające.

### **Cynku glukonian**

Przedawkowanie występuje jedynie po przyjęciu dawki wielokrotnie większej niż dawka terapeutyczna produktu leczniczego.

Najczęstsze objawy toksyczności po podaniu jednorazowym cynku to zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Objawy ostrego zatrucia solami cynku obejmują: metaliczny posmak na języku, bóle brzucha, nudności i wymioty. Inne zgłaszane działania niepożądane: ospałość, ból głowy, niedokrwistość i zawroty głowy.

Nie jest znane swoiste antidotum. Zaleca się leczenie objawowe oraz EDTA 4 (nasila wydalanie jonów cynku z moczem). Po podaniu doustnym u dorosłych 10-20 g cynku w postaci siarczanu następuje zgon.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, działające bezpośrednio  
Kod ATC: nie przydzielony

#### Inozyny pranobeks

Inozyny pranobeks (kompleksowy związek inozyny) jest syntetyczną pochodną puryny. Wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, które wynika zarówno z bezpośredniego działania na wirusy jak i z wyraźnego pobudzenia odpowiedzi odpornościowej gospodarza *in vivo* pod wpływem działania produktu leczniczego.

Immunomodulacyjne działanie inozyny pranobeksu związane jest ze wzrostem odporności humoralnej a także komórkowej, co prowadzi do niszczenia i usuwania wirusów. 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, także wirusowym. Poza tym udowodniono, że inozyny pranobeks reguluje mechanizmy cytotoksyczności limfocytów T oraz komórek NK, funkcjonowanie limfocytów supresorowych T8 oraz pomocniczych T4, a także zwiększa poziom IgG oraz powierzchniowych markerów dopełniacza i liczbę limfocytów CD3+. W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks nasila wytwarzanie cytokiny IL-1 oraz IL-2 (cytokiny będącej najważniejszym czynnikiem wzrostu dla limfocytów T, komórek NK), jednocześnie zwiększając ekspresję receptora IL-2 *in vitro*. W badaniach *in vivo* znamienne zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- $\gamma$  oraz TNF- $\alpha$ , a zmniejsza wytwarzanie IL-4, IL-10. Wykazano również, że inozyny pranobeks nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofilii, monocytów i makrofagów (jednojądrzastych komórek fagocytarnych). W rezultacie powyższych mogą rozwijać się elementy nieswoistej odpowiedzi immunologicznej oraz swoistej odpowiedzi przeciwwirusowej.

W badaniach *in vivo* inozyny pranobeks wzmacnia pobudzenie obniżonej syntezy mRNA białek limfocytów oraz sprawność procesu translacji z jednoczesnym hamowaniem syntezy wirusowego materiału genetycznego 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 wewnątrzblonowych (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 produktu leczniczego zapewniających działanie immunofarmakologiczne *in vivo*. Zatem bezpośrednie działanie przeciwwirusowe polega na hamowaniu procesu namnażania wirusów, które po wnikięciu do komórek gospodarza swobodnie powielają się i infekują kolejne komórki. Synteza wirusowego materiału genetycznego, która jest integralną częścią procesu namnażania wirusa, zostaje zahamowana poprzez niewłaściwe odczytywanie lub nieodczytywanie zasad kwasu nukleinowego. Ogranicza to użycie rybosomalnego RNA komórek do procesu produkcji białek wirusa.

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

Inozyny pranobeks jest skuteczny w leczeniu nawracającej opryszczki wargowej, zarówno u dzieci jak i osób dorosłych. Początkowe objawy opryszczki to ból, mrowienie, swędzenie, występują one przed pojawieniem się uszkodzeń skóry.

W wyniku infekcji pierwotnej wirusem HSV-1 dochodzi do powstawania przeciwciał anti-HSV-1. Po infekcji pierwotnej herpeswirusy pozostają w zwojach nerwowych w postaci utajonej, aby reaktywować się w wyniku replikacji, co objawia się zmianami nawracającymi w postaci opryszczki wargowej. Częstotliwość nawrotów jest zróżnicowana i uzależniona od poziomu aktywności układu odpornościowego (1- >12 razy w ciągu roku). Wtórne epizody manifestują się zmianami w pobliżu

miejsc pierwotnego zakażenia i są prowokowane przez osłabienie układu odpornościowego, zmiany hormonalne, stres, urazy czy ekspozycję na promienie słoneczne UV.

### **Cynku glukonian**

Cynk należy do pierwiastków śladowych, biorących udział m. in. w syntezie białek i przemianie węglowodanów. Spełnia wiele podstawowych funkcji metabolicznych w organizmie ludzkim jako część koenzymatyczna lub aktywator enzymów. Jest niezbędny w syntezie kwasów nukleinowych, uczestniczy również w procesie podziału i wzrostu komórek. Uczestniczy w przemianach metabolicznych lipidów, białek i węglowodanów. Jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu oddechowego i rozrodczego. Uczestniczy w eliminacji wolnych rodników ponadtlenkowych (hamuje utlenianie nienasyconych kwasów tłuszczowych). Zapewnia prawidłowe funkcjonowanie skóry i błon śluzowych. Wykazuje aktywność przeciwwirusową, warunkuje prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego.

Działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne zostało ocenione w wielu badaniach.

Niedobór cynku hamuje zarówno odporność wrodzoną (powoduje zmniejszenie aktywności komórek NK, ograniczenie fagocytozy z udziałem makrofagów i neutrofilów, upośledzenie pewnych funkcji komórek, np. chemotaksji, zabijania wewnątrzkomórkowego, produkcję cytokin przez makrofagi czy nagłego uwalniania reaktywnych form tlenu) jak i swoistą. Jony cynku mogą także modulować uwalnianie interleukin: IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  oraz aktywność monocytów.

Objawami niedoboru cynku w organizmie są: obniżona odporność i zwiększona podatność organizmu na infekcje i alergię.

Terapia glukonianem cynku może przyczyniać się do szybszego ustąpienia objawów przeziębienia, zmniejszenia nasilenia choroby oraz deficytów psychomotorycznych indukowanych przeziębieniem, zmniejsza częstość występowania infekcji.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego zależą od jego substancji czynnych.

### **Inozyny pranobeks**

Każda składowa inozyny pranobeksu 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 znajdowano 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  $\mu\text{g/ml}$  (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 leczniczym, nie miało przebiegu liniowego i wahało się w zakresie  $\pm 10\%$  między 1 a 3 godziną.

#### **Wydalanie**

Wydalanie w ciągu 24-godzin 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.

### **Cynku glukonian**

#### Wchłanianie

Wchłanianie cynku odbywa się w jelicie cienkim za pośrednictwem białek transportowych, bez nasycenia w normalnych warunkach fizjologicznych. Cynk spożywany w dużych ilościach jest również wchłaniany poprzez absorpcję zwykłą (nienasyconą) lub bierną dyfuzję. Kinetyka wchłaniania jest prawdopodobnie nasycalna, ponieważ wraz z wyczerpywaniem się cynku wzrasta prędkość jego transportu. Ponadto ekspresja transportera w jelicie cienkim reaguje na wielkość spożycia cynku pokarmowego w ten sposób, że przy niskim spożyciu cynku wzrasta wchłanianie jelitowe, co prowadzi do zmniejszenia jego ubytków w jelicie. Homeostaza cynku jest regulowana za pośrednictwem układu pokarmowego. Ta ścisła regulacja wymaga skoordynowanego wspólnego działania różnorodnych mechanizmów transportujących. Wchłanianie cynku z pożywienia wynosi od 15 do 60%. Zawartość cynku w tkankach i przebieg procesów zależnych od cynku są utrzymywane nawet przy dużych wahaniami ilości cynku przyjmowanego z pożywieniem. Kiedy wzrasta spożycie cynku, zmniejsza się stopień wchłaniania i zwiększa się wydalanie jelitowe, przy zachowaniu niemal stałej wielkości utraty cynku z moczem.

#### Dystrybucja

Najwyższe stężenia występują we włosach, oczach, męskich organach płciowych i kościach. Niższe stężenia są obecne w wątrobie, nerkach i mięśniach. We krwi 80% cynku znajduje się w erytrocytach. Cynk w osoczu słabo wiąże się z albuminą. Około 7% wiąże się z aminokwasami, a pozostała część tworzy ściśle wiązania z makroglobuliną alfa 2 i innymi białkami.

#### Metabolizm

Cynk występuje w organizmie w postaci dwuwartościowych kationów i nie ulega metabolizmowi.

#### Wydalanie

Większość wchłoniętego cynku jest wydalana z żółcią a następnie z kałem. Nie stwierdzono specjalnego magazynu cynku w organizmie.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### **Inozyny pranobeks**

W badaniach na zwierzętach produkt leczniczy 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. na dobę, dawka LD<sub>50</sub> była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg mc. na 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. na dobę). (Patrz także punkt 4.6).

## **Cynku glukonian**

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glikol propylenowy (E 1520)

Sacharoza

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Kwas cytrynowy

Sodu wodorotlenek

Sacharyna sodowa (E 954)

Aromat bananowy AR0010 (amylu maślan, banane AFFC 338 coeur (mieszanina substancji aromatycznych i rozpuszczalnika), izo-amylu octan, undekalaktan gamma, glikol propylenowy 55,35%)

Woda oczyszczona

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania: 3 miesiące.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

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

Butelka z brązowego szkła klasy III zamknięta zakrętką aluminiową z uszczelnieniem ze spienionego LDPE oraz strzykawka doustna z LDPE oraz polistyrenu (cylinder i końcówka tłoka strzykawki z LDPE, tłok z polistyrenu) o pojemności 5 ml z podziałką co 0,1 ml lub miarka z PP o pojemności 16 ml, z podziałką po 2 ml, 2,5 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 7,5 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 11 ml, 12 ml, 12,5 ml, 13 ml, 14 ml, 15 ml i 16 ml, całość w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania – 150 ml.

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

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**

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151  
95-200 Pabianice  
Tel. (42) 22-53-100  
[aflofarm@aflofarm.pl](mailto:aflofarm@aflofarm.pl)

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

Pozwolenie nr

**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**