

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Viruzine Forte, 1000 mg, tabletki

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden tabletki zawiera 1000 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletka owalna, obustronnie wypukła, barwy białej, o gładkiej powierzchni, z linią podziału po jednej stronie.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej przełamanie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 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

##### 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 leczniczego Viruzine Forte należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

##### Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Zalecana dawka wynosi 50 mg/kg masy ciała na dobę (zwykle 1 g, tj. 1 tabletki 3 do 4 razy na dobę).

Dawka maksymalna wynosi 4 g na dobę.

##### Dzieci w wieku powyżej 1 roku

Zalecana dawka wynosi 50 mg/kg masy ciała na dobę, podawana w kilku dawkach podzielonych.

Dla dzieci, które nie umieją połknąć tabletek, zaleca się podawanie inozyny pranobeksu w postaci syropu.

##### Sposób podawania

Podanie doustne.

### **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**

Inozyne pranobeks może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (górną granicą 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 Viruzine Forte 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). Należy wówczas przerwać podawanie produktu leczniczego Viruzine Forte.

W wyniku długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe. Podczas leczenia 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.

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

Produkt leczniczy Viruzine Forte 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 pętlowymi (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy).

Produktu leczniczego Viruzine Forte 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 Viruzine Forte 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.

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

Wpływ inozyne pranobeksu na rozwój płodu nie był badany u ludzi, jak również nie wiadomo, czy inozyne pranobeks przenika do mleka matki. W związku z powyższym, produktu leczniczego Viruzine Forte 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

Produkt leczniczy Viruzine Forte nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych określono zgodnie z konwencją MedDRA: 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).

Jedynym stale obserwowanym działaniem niepożądanym zależnym od produktu leczniczego jest przemijające zwiększenie (zazwyczaj pozostające w granicach normy) stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi i w moczu. Zazwyczaj kilka dni po odstawieniu produktu leczniczego stężenie kwasu moczowego powraca do normy.

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Często: wymioty, nudności, dyskomfort w nadbrzuszu

Niezbyt często: biegunka, zaparcie

Częstość nieznana: ból w nadbrzuszu

##### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Często: zmęczenie, złe samopoczucie

##### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często: świąd, wysypka

Częstość nieznana: rumień.

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Często: ból głowy, zawroty głowy

Niezbyt często: senność, bezsenność

##### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Często: ból stawów

##### *Zaburzenia psychiczne*

Niezbyt często: nerwowość

##### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Niezbyt często: wielomocz (zwiększona objętość moczu)

##### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Częstość nieznana: Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna

##### *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

##### 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**

Nie odnotowano przypadków przedawkowania inozyny pranobeksu. Z punktu widzenia badań dotyczących toksyczności u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych działań niepożądanych, niż wyraźne zwiększenie 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.

ATC: J05A X05

Inozyny pranobeks jest syntetyczną pochodną puryny, która wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, wynikające 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 lek reguluje mechanizmy cytotoxyczności 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. 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 wzmacnia pobudzenie zmniejszonej syntezy mRNA białek limfocytów oraz sprawność procesu translacji z jednoczesnym hamowaniem syntezy wirusowego RNA w następujących mechanizmach (których udział wymaga dalszych badań):

- (1) włączenie związanego z inozyną kwasu orotowego do polirybosomów,
- (2) hamowanie dołączania 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* jedynie w dużych stężeniach; działanie to nie występuje przy poziomach leku 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-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 leku 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 mikrogramów/ml (2 godziny) oraz 9,4 mikrogramów/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.

### Wydalenie

Wydalenie 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 po doustnym podaniu tabletek do 70% podanej dawki inozyny może być odzyskane w postaci kwasu moczowego w moczu, a pozostała ilość jako zwykłe metabolity, ksantyna i hipoksantyna.

### Biodostępność (AUC)

W warunkach równowagi odzyskiwanie z moczem składowej PACBA oraz jej metabolitu wynosiło  $>90\%$  spodziewanej wartości. Odsetek odzyskiwanej składowej DIP oraz jej metabolitu wynosił  $>76\%$ . Osoczowy AUC wynosił  $>88\%$  dla DIP oraz  $>77\%$  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. 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 karcinogennych.

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).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Skrobia ziemniaczana

Mannitol  
Powidon K-30  
Magnezu stearynian

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

30 miesięcy

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10 tabletek w opakowaniu

30 tabletek w opakowaniu

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

„PRZEDSIĘBIORSTWO PRODUKCJI FARMACEUTYCZNEJ HASCO-LEK S.A.”

51-131 Wrocław, ul. Żmigrodzka 242 E

Tel. +48 (71) 352 95 22

Faks +48 (71) 352 76 36

## **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 CZĘŚCIOWJ ZMIANY TEKSU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**