

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

GROPRINOSIN FORTE, 1000 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletkę 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.

Owalne, barwy białej do kremowej, obustronnie wypukłe tabletki o długości 20 mm a szerokości 10 mm, z linią podziału po jednej stronie oraz z wytłoczoną literą F po drugiej stronie tabletki. Tabletkę można podzielić 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 należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

50 mg/kg masy ciała na dobę, tj. 3 do 4 tabletek (zwykle 1 g, tj. 1 tabletkę, podawane 3 do 4 razy na dobę). Dawka maksymalna wynosi 4 g na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 1 roku

50 mg/kg masy ciała na dobę, podawane w kilku dawkach podzielonych.

Dla dzieci, które nie potrafią połykać tabletek, zaleca się podawanie produktu leczniczego Groprinosin Forte w postaci syropu.

Sposób podawania

Podanie doustne. Aby ułatwić przyjęcie produktu leczniczego, tabletki mogą być rozkruszone i rozpuszczone w niewielkiej ilości płynu.

4.3 Przeciwwskazania

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

Inozyiny pranobeksu 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 Forte 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), szczególnie 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 leczniczego do kwasu moczowego. Nie jest on natomiast skutkiem polekowych zmian podstawowej czynności enzymu lub klirensu nerkowego. Z tego względu produkt leczniczy Groprinosin 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, wstrząs anafilaktyczny). Należy wówczas przerwać podawanie produktu leczniczego Groprinosin Forte.

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.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy 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 Groprinosin Forte 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 Forte.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Groprinosin 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. W konsekwencji produkt leczniczy Groprinosin Forte nasila działanie zydowudyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ inozyiny na rozwój płodu nie był badany u ludzi. Nie wiadomo również, czy inozyna przenika do mleka matki. W związku z powyższym produktu leczniczego Groprinosin Forte 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 inozyiny pranobeksu jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Groprinosin Forte miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

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 ($< 1/10\ 000$)

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

Bardzo często

Badania diagnostyczne: zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego w moczu.

Często

$>1\%$ przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania inozyiny pranobeksu przez okres 3 miesiące lub dłużej

Zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit: nudności z wymiotami lub bez, bóle w nadbrzuszu.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: świąd, wysypka.

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

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

Zaburzenia układu nerwowego: senność lub bezsenność.

Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, zaparcia.

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
PL-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 zanotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Groprosin Forte. Z punktu widzenia badań nad toksycznością u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych ciężkich 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; kod ATC: J05AX05.

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 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 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 inozyny pranobeks nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofilii, 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 polirybosomów,
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekaźnikowego,
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrz błonowych (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 produktu leczniczego u małp: nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

Metabolizm

U ludzi po podaniu doustnym jednego grama inozyny pranobeks 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.

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 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_{50} 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 większej 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

Skrobia ziemniaczana
Powidon K-25
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 10 lub 30 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26017

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.09.2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO