

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

INUPRIN, 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.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml syropu zawiera:

650 mg sacharozy,

187,5 mg glicerolu (E422),

20,7 mg glikolu propylenowego (E1520),

1,17 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E218),

0,165 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Klarowny, bezbarwny do jasnożółtego syrop o smaku i zapachu malinowym.

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 należy kontynuować podawanie produktu leczniczego jeszcze przez 1 do 2 dni.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka dobową wynosi 50 mg/kg masy ciała na dobę (1 ml 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 powyżej 1 roku życia

Zalecana dawka to 50 mg/kg masy ciała na dobę, zwykle 1 ml na 1 kg masy ciała w 3 lub 4 równych podzielonych dawkach podawanych w ciągu doby, 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*

*Należy użyć dołączonej do opakowania miarki.

Dzieci

Produktu leczniczego INUPRIN nie należy stosować u dzieci poniżej 1 roku życia.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość 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

Produkt leczniczy INUPRIN 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 INUPRIN 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 INUPRIN.

Podczas długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe. U każdego pacjenta podczas długotrwałego leczenia należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek.

Produkt leczniczy INUPRIN zawiera metylu parahydroksybenzoosan (E218) oraz propylu parahydroksybenzoosan (E216), które mogą powodować reakcje alergiczne, również reakcje typu późnego.

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

1 ml syropu zawiera 650 mg sacharozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w 80 ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się „za wolny od sodu”.

Produkt leczniczy INUPRIN zawiera glicerol (E422), który może powodować ból głowy, zaburzenia żołądkowe i biegunkę.

Produkt leczniczy INUPRIN zawiera 20,70 mg glikolu propylenowego (E1520) w 1 ml syropu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy INUPRIN 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 INUPRIN 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 INUPRIN.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego INUPRIN 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 INUPRIN nasila działanie zydowudyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Wpływ inozyny pranobeksu na rozwój płodu nie był badany. Z uwagi na to, produktu leczniczego INUPRIN nie należy podawać kobietom w ciąży, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy inozyna przenika do mleka ludzkiego. Z uwagi na to, produktu leczniczego INUPRIN nie należy podawać kobietom 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 INUPRIN 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

Jedynym stale występującym działaniem niepożądanym 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 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 ($< 1/10\ 000$), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Badania diagnostyczne

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

Często: zwiększona aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększone stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN)

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, dyskomfort w nadbrzuszu

Niezbyt często: biegunka, zaparcia

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, 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 do obrotu. Częstość ich występowania jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

zaburzenia żołądka i jelit: dyskomfort 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 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 ma danych dotyczących przedawkowania inozyny pranobeksu.

Z punktu widzenia badań dotyczących toksyczności 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

Mechanizm działania

Inozyny pranobeks jest syntetyczną pochodną puryny. Wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, które wynika z wyraźnego pobudzenia odpowiedzi immunologicznej gospodarza *in vivo* pod wpływem działania produktu.

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 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. Inozyny pranobeks w badaniach *in vitro* nasila wytwarzanie cytokiny IL-1 oraz IL-2, jednocześnie zwiększając ekspresję receptora IL-2 *in vitro*. W badaniach *in vivo* zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- γ , a zmniejsza wytwarzanie IL-4. Wykazano również, że inozyny pranobeks nasila chemotaksję i aktywność fagocytarną 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 przekąźnikowego,
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrzblonowych (ang. *intramembrane plasma particles*, IMP) 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 kompleksu inozyny pranobeks posiada odrębne właściwości farmakokinetyczne.

Wchłanianie

Inozyny pranobeks po podaniu doustnym u człowieka wchłania się natychmiast i całkowicie ($\geq 90\%$) z przewodu pokarmowego i pojawia się we krwi. Podobnie, 94%-100% występujących po podaniu dożylnym wartości składników: DIP [N,N-dimetyloamino-2-propanol] oraz PAcBA [kwas p-acetamidobenzoesowy], stwierdza się w moczu po podaniu doustnym u małp Rhesus.

Dystrybucja

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

Metabolizm

U ludzi po podaniu doustnym 1 g inozyny pranobeks stwierdzano stężenia DIP oraz PAcBA w osoczu, odpowiednio 3,7 $\mu\text{g/ml}$ po dwóch godzinach oraz 9,4 $\mu\text{g/ml}$ po jednej godzinie. W badaniach nad tolerancją dawki u ludzi 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 pierwszą a trzecią godziną po podaniu.

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 pranobeks może być odzyskane jako kwas moczowy w moczu po podaniu doustnym tabletek, pozostała ilość jako zwykle metabolity, ksantyna i hipoksantyna.

Zależności farmakokinetyczne-farmakodynamiczne

Biodostępność (AUC) - w warunkach równowagi odzyskiwanie z moczem składowej PAcBA oraz jej metabolitu wynosiło $\geq 90\%$ spodziewanej wartości. Odsetek odzyskanej składowej DIP oraz jej metabolitu wynosił $\geq 76\%$. Osoczowy (AUC) wynosił $\geq 88\%$ dla DIP oraz ≥ 77 dla PAcBA.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach inozyny pranobeks wykazuje 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 LD₅₀ była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg mc. na dobę).

W długoterminowych badaniach toksykologicznych prowadzonych na myszach i szczurach nie stwierdzono właściwości karcynogennych inozyny pranobeksu.

W standardowych badaniach mutagenności, badaniach *in vivo* u myszy i szczurów oraz badaniach *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej nie stwierdzono właściwości mutagennych inozyny pranobeksu.

Nie stwierdzono toksyczności okołoporodowej, embriotoksyczności, teratogenności czy zaburzeń 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 również punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza

Glicerol (E422)

Glikol propylenowy (E1520)

Metylu parahydroksybenzoesan (E218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E216)

Aromat malinowy AR0616/G: substancje aromatyczne, preparat aromatyczny, glikol propylenowy (E 1520)

Sodu wodorotlenek

Kwas cytrynowy

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu opakowania: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z brązowego PET z zakrętką z HDPE z pierścieniem gwarancyjnym i miarką z PP o pojemności 10 ml, skalowaną co 2,5 ml, całość w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowania: Jedna butelka zawierająca 150 ml syropu.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Solinea Sp. z o.o. Sp. K.
Elizówka 65, Hala I
21-003 Ciecierzyn
Tel. 81 463 48 82
Faks 81 463 48 86
e-mail info@solinea.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