

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sprawdzono
pod względem
merytorycznym

2016-04-19

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eloprine Forte, 500 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml syropu zawiera 100 mg inozyiny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3.

Jedna miarka (5 ml) syropu zawiera 500 mg inozyiny pranobeksu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

5 ml syropu zawiera:

3,25 g sacharozy;

5 mg metylu parahydroksybenzoesanu;

1,5 mg propylu parahydroksybenzoesanu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przezroczysta, bezbarwna lub słomkowa ciecz o charakterystycznym truskawkowym smaku i zapachu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta oraz zależy od stopnia nasilenia choroby. Dawkę dobową należy podzielić na równe dawki pojedyncze podawane kilka razy na dobę. Czas trwania leczenia wynosi zwykle od 5 do 14 dni. Po ustąpieniu objawów podawanie leku należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

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

Zalecana dawka dobową wynosi 50 mg/kg masy ciała na dobę (0,5 ml na 1 kg mc. na dobę), zwykle 3 g (czyli 30 ml syropu) na dobę, podawane w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Dawka maksymalna wynosi 4 g (czyli 40 ml syropu) na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 1 roku

50 mg/kg masy ciała na dobę, zwykle 0,5 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 × 2,5 ml
15–20 kg	3 × 2,5 do 3,5 ml
21–30 kg	3 × 3,5 do 5 ml
31–40 kg	3 × 5 do 7,5 ml
41–50 kg	3 × 7,5 do 9 ml

* Należy użyć załączoną do opakowania miarkę dozującą!

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Inozyny 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 Eloprine Forte może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (górną granicę wynosi 8 mg/dl), 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 Eloprine 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.

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 Eloprine Forte

Produkt leczniczy Eloprine Forte zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

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

1 ml syropu Eloprine Forte zawiera 650 mg sacharozы. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę.

Produkt leczniczy Eloprine Forte zawiera sól w postaci wodorotlenku sodu, dodawanego w ilości potrzebnej do ustalenia pH. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Eloprine 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 Eloprine 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 Eloprine Forte.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Eloprine 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

Nie badano wpływu inozyny na rozwój płodu u ludzi, jak również nie wiadomo, czy inozyna przenika do mleka matki. W związku z powyższym produktu leczniczego Eloprine 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

Ze względu na profil farmakodynamiczny inozyny pranobeksu jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy Eloprine Forte miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. (Patrz także punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały opisane z uwzględnieniem częstości występowania, zgodnie z konwencją MedDRA.

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

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

$> 1\%$ przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu leczniczego przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- | | |
|---|---|
| – <i>zaburzenia żołądka i jelit:</i> | Nudności z wymiotami lub bez, bóle w nadbrzuszu |
| – <i>zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:</i> | podwyższenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej lub azotu mocznikowego we krwi (BUN) |
| – <i>zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</i> | swędzenie, wysypka |
| – <i>zaburzenia układu nerwowego:</i> | bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, złe samopoczucie |
| – <i>zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</i> | bóle stawów |

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

$< 1\%$ przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

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

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, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano przypadków przedawkowania inozyny pranobeksu.

Z punktu widzenia badań nad toksycznością u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych działań niepożądanych niż wyraźne podwyższenie 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: J05A X05.

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 leczniczego.

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 produkt leczniczy reguluje mechanizmy cytotoxyczości 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 lek nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofilii, monocytów i makrofagów.

W badaniach *in vivo* inozyny pranobeks wzmaga 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 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 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-acetamidobenzoowy], 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 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, 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./dobę, dawka LD₅₀ była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg mc./dobę).

Długoterminowe badania toksykologiczne prowadzone na myszach i szczurach nie wykazały właściwości rakotwórczych.

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./dobę). (Patrz także punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Metylu parahydroksybenzoesan [E 218]
Propylu parahydroksybenzoesan [E 216]
Sacharoza
Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu wodorotlenek
Aromat truskawkowy płynny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z brązowego szkła klasy III, z zakrętką aluminiową z uszczelką z PE, umieszczona w tekturowym pudełku wraz z miarką z PP, skalowaną co 2,5 ml, i ulotką dla pacjenta. Butelka zawiera 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

POLFARMEX S.A.
ul. Józefów 9
99-300 Kutno
tel.: (24) 357 44 44
faks: (24) 357 45 45
e-mail: polfarmex@polfarmex.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 23160

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2016.04.25

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2016.04.25.