CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Groprinosin Baby, 250 mg/ 5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 50 mg inozyny pranobeks (*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,
1,8 mg metylu parahydroksybenzoesan (E 218),
0,2 mg propylu parahydroksybenzoesan (E 216),
0,144 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.
Przejrzysty syrop o słodkim smaku.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Zakażenia skóry i błon śluzowych wywołane wirusami: *Herpes simplex* typu I lub typu II (opryszczka zwykła) oraz *Herpes varicella-zoster* (ospa wietrzna, półpasiec).
- Inne zakażenia o etiologii wirusowej (np. podostre stwardniające zapalenie mózgu).
- Wspomagająco u osób o obniżonej odporności, w przypadku nawracających infekcji górnych dróg oddechowych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie
Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta oraz zależy od stopnia nasilenia choroby. Dawka dobowa 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 leku należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku
Zalecana dawka dobowa wynosi 50 mg/kg masy ciała na dobę (1 ml/kg mc. 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 w wieku powyżej 1 roku
50 mg/kg masy ciała na dobę, zwykle 1 ml/kg mc. podawanych w 3 lub 4 równych dawkach podzielonych w ciągu doby; stosować 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 załączonego do opakowania dozownika w formie strzykawki z podziałką ułatwiającą dawkowanie!

Dawkowanie w podostrym stwardniającym zapaleniu mózgu
W ostrej fazie choroby dawka może być zwiększona do 100 mg/kg masy ciała na dobę (maksymalnie 4 g na dobę), terapia stała, z regularną oceną stanu pacjenta.

Dzieci
Nie należy stosować leku u dzieci w wieku poniżej 1 roku.

Sposób podawania
Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Produktu leczniczego Groprinosin Baby 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 Baby może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (górna granica 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 Groprinosin Baby należy stosować
z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie dną moczanową, hiperurykemią, kamicą moczową lub żółciową 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 Baby.
Podczas długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe.

Podczas leczenia długotrwałego, 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 Groprinosin Baby

Produkt leczniczy Groprinosin Baby zawiera metylu parahydroksybenzoesan oraz propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

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

1 ml syropu Groprinosin Baby zawiera 650 mg sacharozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów na cukrzycą.
Produkt leczniczy Groprinosin Baby zawiera sacharozę, która może wpływać szkodliwie na zęby.

Produkt leczniczy Groprinosin Baby zawiera sód. Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 80 ml, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Groprinosin Baby 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 Groprinosin Baby 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 Baby.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Groprinosin Baby 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 Baby nasila działanie zydowudyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ inozyny na rozwój płodu nie był badany u ludzi, jak również nie wiadomo, czy inozyna przenika do mleka matki. W związku z powyższym, produktu leczniczego 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 obsługiwania maszyn

Ze względu na profil farmakodynamiczny inozyny pranobeksu jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

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.

Określenie częstości zgodnie z konwencją MedDRA:

Bardzo często	≥1/10
Często	≥1/100 do <1/10
Niezbyt często	≥1/1 000 do <1/100
Rzadko	≥1/10 000 do <1/1 000
Bardzo rzadko	<1/10 000
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Bardzo często

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

Często

Zaburzenia układu nerwowego:	Ból głowy, zawroty głowy
Zaburzenia żołądka i jelit:	Nudności, wymioty, dyskomfort w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	Świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:	Ból 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

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 nerwowe*go:	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 zanotowano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Groprinosin Baby.
Z punktu widzenia badań nad toksycznością u zwierząt, wystąpienie innych ciężkich działań niepożądanych niż wyraźne podwyższenie stężenia kwasu moczowego jest mało prawdopodobne.
Leczenie przedawkowania powinno być objawowe i wspomagające czynności życiowe.

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 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 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* znamiennie zwiększa się endogenne wydzielanie IFN-γ, a zmniejsza wytwarzanie IL-4. Wykazano również, że lek nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofili, 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 wewnątrzbłonowych (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 fosfodiestrazę 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 (≥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 leku u małp: nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

Metabolizm
U ludzi po podaniu doustnym jednego grama inozyny pranobeks stwierdzano odpowiednio następujące stężenia DIP oraz PAcBA w osoczu: 3,7 μg/ml (2 godziny) oraz 9,4 μg/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 ± 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 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 produkt leczniczy Groprinosin Baby 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 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

Sacharoza
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Sodu wodorotlenek
Kwas cytrynowy jednowodny
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.
Po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce, nie zamrażać.
Po pierwszym otwarciu butelki przechowywać nie dłużej niż 6 miesięcy.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Groprinosin Baby dostępny jest w butelkach ze szkła oranżowego zawierających 150 ml syropu. Butelka zamknięta jest zakrętką z HDPE z pierścieniem gwarancyjnym z HDPE i wkładką uszczelniającą z LDPE. Do opakowania dołączony jest dozownik w formie strzykawki z podziałką ułatwiającą dawkowanie (od 0,5 ml do 5 ml). Butelka umieszczona jest w tekturowym pudełku z załączoną ulotką dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

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

22368

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.03.2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.11.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.08.2022 r.