

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neosine forte, 500 mg/ 5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 100 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3. 5 ml syropu zawiera 500 mg inozyny pranobeksu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

1 ml syropu zawiera 600 mg sacharozy

1 ml syropu zawiera 1,8 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218)

1 ml syropu zawiera 0,2 mg propylu parahydroksybenzoesanu

1 ml syropu zawiera 1,75 mg sodu

1 ml syropu zawiera 0,38 mg 1,2 glikolu propylenowego (E 1520) (jako składnik aromatu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Syrop bezbarwny do żółtego, o bananowym zapachu.

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.

W leczeniu zakażeń nawracających opryszczki ważne jest rozpoczęcie leczenia w okresie objawów zwiastunowych lub zaraz po pojawieniu się pierwszych zmian.

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

Zalecana dawka wynosi 50 mg na 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 na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 1. roku życia

Zalecana dawka wynosi 50 mg na kg masy ciała na dobę, zwykle 0,5 ml syropu na 1 kg masy ciała

w 3 lub 4 równych dawkach podzielonych 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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Do dawkowania należy używać miarki dołączonej do opakowania. Umożliwia to odmierzenie dokładnej dawki.

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 (0,18-0,42 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 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.

Podczas długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe.

Podczas leczenia długotrwałego, 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.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Sacharoza

Produkt leczniczy zawiera 600 mg sacharozy w 1 ml syropu. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

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

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan

Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

Sód

Produkt leczniczy zawiera około 17,5 mg sodu w 10 ml syropu, co odpowiada 0,9% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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 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.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego 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 inozyny na rozwój płodu nie był badany u ludzi, jak również nie wiadomo, czy inozyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z powyższym, produktu leczniczego 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 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

W trakcie przyjmowania produktu leczniczego jedynym stale obserwowanym zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży 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.

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana 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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	nadwrażliwość*, reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	nerwowość, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy
	niezbyt często	senność
	nieznana	zawroty głowy*

Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (vertigo)
Zaburzenia żołądka i jelit	często	wymioty, nudności, dyskomfort w nadbrzuszu
	niezbyt często	biegunka, zaparcia
	nieznana	ból w nadbrzuszu*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	świąd, wysypka
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy*, rumień*, pokrzywka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	wielomocz (zwiększona objętość moczu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie, złe samopoczucie
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

* Działania niepożądane zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu do obrotu.

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 produktu leczniczego. Z punktu widzenia badań dotyczących toksyczności u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych ciężkich działań niepożądanych niż znaczne 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: J05A X05

Inozyne 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 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 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* znamienne zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- γ , a zmniejsza wytwarzanie IL-4. Wykazano również, że produkt leczniczy nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofilów, 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 poliribosomów;
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekątnikowego;
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrzłonowych (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 produktu leczniczego zapewniających działanie immunofarmakologiczne *in vivo*.

W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks wykazuje działanie hamujące replikację wirusa opryszczki typu I (HSV-1).

Początkowe objawy opryszczki to ból, mrowienie, swędzenie - występują one przed pojawieniem się uszkodzeń skóry.

W wyniku infekcji pierwotnej wirusem HSV-1 dochodzi do powstawania przeciwciał anti-HSV-1. Po infekcji pierwotnej herpeswirusy pozostają w zwojach nerwowych w postaci utajonej, aby reaktywować się w wyniku replikacji, co objawia się zmianami nawracającymi w postaci opryszczki wargowej. Częstotliwość nawrotów jest zróżnicowana i uzależniona od poziomu aktywności układu odpornościowego (1- >12 razy w ciągu roku). Wtórne epizody manifestują się zmianami w pobliżu miejsc pierwotnego zakażenia i są prowokowane przez osłabienie układu odpornościowego, zmiany hormonalne, stres, urazy czy ekspozycję na promienie słoneczne UV.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Każda składowa substancja czynna 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 znajdowano 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 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 leczniczym, nie miało przebiegu liniowego i wahało się w zakresie $\pm 10\%$ między 1 a 3 godziną.

Wydalanie

Wydalanie 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 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 produkt leczniczy 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 LD₅₀ 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

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Sacharoza

Sacharyna sodowa

Kwas cytrynowy

Sodu wodorotlenek

Aromat bananowy AR2876 [zawiera m.in. 1,2 glikol propylenowy (E 1520), eugenol, geraniol, linalol, cytronellol, limonen]

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Po pierwszym otwarciu opakowania: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce ani nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego klasy III, zamknięta zakrętką aluminiową z uszczelnieniem ze spienionego LDPE z dołączoną miarką z PP w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania – 75 ml, 100 ml, 150 ml, 200 ml.

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

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

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Tel. + 48 42 22 53 100
E-mail: aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22106

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 października 2014 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 października 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO