

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20230081
Разрешение №	63539 / 25-09-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гропринозин 1000 mg таблетки
Gropriносin 1000 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 1000 mg инозин ацедобен димепранол (*inosine acedoben dimepranol*).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до кремави, овални, двойно изпъкнали таблетки, с дължина 20 mm и ширина 10 mm, с делителна черта от едната страна и гравирани с "F" от другата страна.

Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гропринозин е показан за лечение или повлияване на потиснатия или увреден клетъчен имунитет и на клиничната симптоматика при вирусни инфекции, например:

- грип/вирусни инфекции на дихателните пътища,
- херпес симплекс,
- херпес зостер,
- афтозен стоматит,
- папилома вирус (кондилома акумината),
- вирусни хепатити,
- Епщайн-Бар-вирусни инфекции,
- цитомегаловирусна инфекция,
- подостър склерозиращ паненцефалит,
- рубеола и варицела,
- морбили,
- заушка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата се определя от телесното тегло (без мастната тъкан) на пациента и тежестта на заболяването. Дневният прием трябва да се разпредели поравно през часовете на бодрстване. Таблетката може да бъде разделена на равни дози.

Възрастни, включително пациенти в старческа възраст

Препоръчителната дневна доза е 50 mg/kg телесно тегло (1/2 таблетка за 10 kg телесно тегло) обикновено 3 g/дневно до не повече от 4 g/дневно, прилаган перорално в 3-4 поравно разделени дози през часовете на бодрстване.



Педиатрична популация

Деца над 1-годишна възраст

50 mg/kg телесно тегло, дневно (1/2 таблетка за 10 kg телесно тегло) на 3-4 равни дози.

Дозировка при специфични показания

Брадавици на външните полови органи (*candyloma accuminata*) или ендоцервикално-свързани инфекции с човешки папилома вирус (*human papilloma virus, HPV*):

3 g дневно (1 таблетка x 3 пъти дневно) за период от 14-28 дни, прилагани самостоятелно или като допълнение към конвенционалните локални или хирургични процедури, в съответствие със следните времеви схеми:

- **Ниско-рискови пациенти** (имунокомпетентни лица или пациенти с нисък риск за рецидив): в продължение на 14-28 дни, позволявайки постигане на максимално съотношение изчистване/рецидив на лезиите за 2 или повече месеца след прекъсване на лечението, без прилагане на друго лекарство.
- **Високо-рискови¹ пациенти** (пациенти с имунодефицит или такива с висок риск за рецидив): 5 дни седмично, в 2 последователни седмици на месеца, в продължение на 3 месеца, постигайки максимално съотношение изчистване/рецидив на лезиите до края на третия месец от лечението.

Тази дозировка може да бъде повтаряна при необходимост, а пациентът трябва да бъде проследяван, както при рекурентни заболявания.

¹Профилите на пациентите с висок риск за рецидив или с цервикална дисплазия, или с генитални брадавици са сходни с други заболявания и включва:

- имунодефицит, дължащ се на:
 1. анамнеза за повтарящи се или хронични инфекции или други болести, предавани по полов път;
 2. противоракова химиотерапия;
 3. ежедневна злоупотреба с алкохол;
- продължителна употреба на перорални контрацептиви (повече от 2 години);
- концентрация на фолат (сол/естер на фолиева киселина) в еритроцитите ≤ 660 nmol/l;
- многобройни сексуални партньори или промяна на постоянен партньор;
- чести вагинални сексуални контакти (≥ 2 -6 седмично) или анален сексуален контакт;
- атопия (вродена предразположеност към свръхчувствителност);
- неконтролиран захарен диабет;
- продължително тютюнопушене;
- генитални брадавици в продължение на >2 години или >3 неуспешни лечения, описани в анамнезата;
- отсъствие на анамнеза за кожни брадавици в детска възраст.

Дозировка при субакутен склерозиращ паненцефалит (*Subacute sclerosing panencephalitis, (SSPE)*)

Дневната доза е 100 mg/kg телесно тегло (1 таблетка за 10 kg телесно тегло), до не повече от 3-4 g, продължително, при редовно проследяване на състоянието на пациента и на необходимостта от удължаване на лечението.

Продължителност на лечението

Остри инфекции

При заболявания с бързо развитие, обичайната продължителност на лечението е от 5 до 14 дни. Лечението трябва да продължи 1 до 2 дни след отзвучаване на симптомите или по-дълго, според преценката на лекар.

Вирусни инфекции с удължено развитие

Лечението трябва да продължи 1 до 2 седмици след отзвучаване на симптомите или по-дълго, в зависимост от решението на лекуващия лекар.



Повтарящи се инфекции

За началната фаза на лечението важат същите препоръки, както при острите заболявания. В хода на поддържащо лечение дозата може да се намали до 500-1000 mg (1/2 до 1 таблетка) дневни. При поява на начални признаци на рецидив е необходимо завръщане към дневната дозировка, прилагана при остри заболявания, като тя трябва да се продължи 1-2 дни след отзвучаване на симптомите. При необходимост, този курс на лечение може да се повтори неколккратно, в съответствие с преценката на клиничния статус от лекаря и по негова препоръка.

Хронични заболявания

50 mg/kg телесно тегло дневно, разделени както следва:

- *асимптоматични случаи:* 30-дневен прием, последван от 60-дневно прекъсване
- *случаи на леки симптоми:* 60-дневен прием, последван от 30-дневно прекъсване
- *тежки случаи:* 90-дневен прием, последван от 30-дневно прекъсване

Този дозировка може да бъде повтаряна при необходимост, а пациента трябва да бъде проследяван, както при повтарящи се заболявания.

Начин на приложение

Само за перорална употреба.

За улесняване на поглъщането таблетката може да се счупи и разтвори в малко количество овкусена течност по време на приема.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Острър пристъп на подагра.

Високи нива на пикочна киселина.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инозин ацедобен димепранол може да причини преходно повишаване на изходните нива на пикочната киселина в серума и урината, които обичайно остават в нормалните граници (приемайки като горна граница 8 mg/dl, съответстваща на 0,420 mmol/l), особено при мъжете и застаряващата популация от двата пола.

Повишаването на стойностите на пикочната киселина се дължи на катаболитния метаболизъм на инозиновата съставка на продукта при хората, до пикочна киселина. То не се дължи на основни лекарствено-индуцирани промени в активността на ензимите или в пречистващата функция на бъбреците.

Затова Гропринозин може да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за подагра, хиперурикемия, уролитиаза или при пациенти с нарушена бъбречна функция. По време на лечението, стойностите на пикочната киселина при тези пациенти трябва да се проследяват редовно.

При продължително лечение е възможно образуване на камъни в бъбреците.

Стойностите на пикочната киселина в серума и/или урината, чернодробната функция, броя на кръвните клетки и бъбречната функция трябва да се проверяват редовно при всички пациенти на продължително лечение с Гропринозин.

При някои пациенти може да се появят реакции на свръхчувствителност (уртикария, ангиоедем, анафилаксия). В тези случаи, лечението с Гропринозин трябва да се прекрати.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Инозин ацедобен димепранол да се използва с повишено внимание при едновременно прилагане с



инхибитори на ксантинооксидаза (алопуринол) или урикозурични средства, диуретици – тиазидни диуретици (като хидрохлортиазид, хлорталидин, индапамид) или диуретици, повлияващи екскрецията през бъбречната бримка (като фуросемид, торасемид, етакринова киселина).

Гропринозин може да се прилага след, но не и едновременно с имunosупресивни средства, тъй като е възможно упражняване на фармакокинетично повлияване върху желаните лечебни ефекти.

Едновременната употреба с азидотимидин (AZT, зидовудин) увеличава образуването на AZT нуклеотиди чрез множество механизми, включващи повишена бионаличност на AZT в кръвната плазмата и повишена интрацелуларна фосфорилация в моноцитите. В резултат на това инозин ацедобен димепранол повишава ефекта на AZT.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсват контролирани проучвания, проследяващи риска за фетуса и нарушаването на фертилитета при хора. Не е известно дали инозин ацедобен димепранол се екскретира в майчината кърма. Поради това, Гропринозин не трябва да се прилага по време на бременност и кърмене, освен ако лекарят не прецени, че ползите надвишават потенциалния риск.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В някои случаи по време на лечение с инозин ацедобен димепранол са наблюдавани сънливост и световъртеж, които може да нарушат способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечението с инозин ацедобен димепранол, единствената постоянно наблюдавана лекарствено-свързана нежелана реакция при възрастни, както и в педиатричната популация, е преходно повишаване (обичайно оставащо в границите на нормата) на стойността на пикочната киселина в серума и урината, които обикновено се завръщат до изходните нива няколко дни след края на лечението.

Класификация на честотата по MedDRA терминологията: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), много редки ($< 1/10\ 000$), и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Неизвестна честота
Нарушения на имунната система				ангиоедем*, свръхчувствителност*, уртикария*, анафилактична реакция *
Психични нарушения			нервност, безсъние	
Нарушения на нервната система		главоболие	сънливост	замаяност*
Нарушения на ухото и лабиринта		вертиго		
Стомашно-чревни нарушения		гадене, повръщане, дискомфорт в епигастриума	диария, запек	болки в горната коремна област*
Нарушения на кожата и		пруритус, обрив		еритема*



Системо-органен клас	Много чести	Чести	Нечести	Неизвестна честота
подкожната тъкан				
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		артралгия		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			полиурия	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		умора, неразположение		
Изследвания	повишена пикочна киселина в кръвта, повишена пикочна киселина в урината	повишени стойности на трансаминазите, повишени стойности на алкалната фосфатаза в кръвта, повишена урея в кръвта		

*нежелани реакции са съобщени по време на постмаркетинговото наблюдение на инозин ацедобен димепранол, тяхната честота не е известна.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Няма съобщения за предозиране с инозин ацедобен димепранол. Сериозни нежелани реакции, обаче, освен повишените нива на пикочна киселина в организма, са малко вероятни, предвид резултатите от проучванията върху токсичността при животни. Лечението трябва да бъде ограничено до симптоматично и поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системна употреба, Директно действащи противовирусни, АТС код: J05AX05

Инозин ацедобен димепранол е синтетично пуриново производно с имуномодулиращи и противовирусни свойства, които са резултат от явно *in vivo* усилване на имунния отговор на организма, благодарение на активното вещество.

Клиничните проучвания показват, че инозин ацедобен димепранол нормализира недостатъчния или нарушен клетъчно-медиран имунитет чрез предизвикването на тип Th1 отговор, който инициира узряването и диференцирането на Т лимфоцитите, и потенцирането на индуцираните лимфопрлиферативни отговори в митоген- или антиген-активирани клетки. По подобен начин, лекарството модулира цитотоксичността на Т лимфоцитите и на естествена цитотоксичност на клетки-убийци, функциите на CD8+ супресорните и CD4+ хелперните клетки, а също така повишава броя на IgG и комплемент-повърхностните маркери. Инозин ацедобен димепранол увеличава производството на цитокини IL-1 и подпомага продукцията на IL-2, регулирайки възходящо експресията на IL-2 рецептора *in vitro*. Той увеличава значително ендогенната секреция на IFN- γ и намалява *in vivo* продукцията на IL-4. Освен това, той потенцира химиотаксиса и фагоцитозата на неутрофилите, моноцитите и макрофагите.

In vivo, инозин ацедобен димепранол подпомага потенцирането на потиснатия лимфоцитен синтез на mRNA протеин и транслационната способност, докато инхибирането на синтеза на вирусна РНК се постига чрез все още неизяснени начини:

- (1) инозин-медирано включване на оротовата киселина в полирибозомите,
- (2) потискане на захващането на полиадениловата киселина към вирусната информационна РНК,
- (3) молекулярна реорганизация на лимфоцитни вътремембранни плазмени частици (IMP), което води до почти трикратно увеличение на плътността им.

Инозин ацедобен димепранол инхибира фосфодиестеразата на цикличния гуанозин 3',5'-монофосфат (сGMP) само при високи концентрации *in vitro* и при нива, невключени в проявите на имунофармакологичните ефекти *in vitro*.

5.2 Фармакокинетични свойства

Всяка съставка на активните вещества проявява различни фармакологични свойства.

Абсорбция

Приложен перорално при хора инозин ацедобен димепранол се абсорбира бързо и напълно ($\geq 90\%$) от стомашно-чревния тракт и преминава в кръвта. Подобно, 94%-100% от интравенозните стойности на DIP [N,N-диметиламино-2-пропанол] и РАСВА [p-ацетамидобензоената киселина] компонентите се откриват в урината след перорално приложение при маймуни резус.

Разпределение

След приложение на лекарството при маймуни радиомаркирани вещества са открити в следните органи (по реда на низходящата специфична активност): бъбреци, бели дробове, черен дроб, сърце, далак, тестиси, панкреас, мозък и скелетни мускули.

Биотрансформация

След перорално приложение на 1 g инозин ацедобен димепранол при хора са установени следните плазмени нива на DIP и РАСВА: съответно 3,7 микрограма/ml (след 2 часа) и 9,4 микрограма/ml (след 1 часа). В проучвания върху поносимостта на дозата при хора, максималното покачване на нивото на пикочна киселина след приема, като мярка за внесения с лекарствения продукт, не е линейно и може да варира с $\pm 10\%$ в последващите приема 1-3 часа.

Елиминиране

При доза от 4 g дневно и в условията на устойчиво състояние, 24-часовата екскреция в урината на



РАсВА и нейния основен метаболит достига до около 85% от приложената доза. 95% от DIP-получената радиоактивност в урината се възстановява като непроменен DIP и DIP N-оксид. Елиминационният полуживот е 3,5 часа за DIP и 50 минути за РАсВА. При хора, основен метаболит на N,N-диметиламино-2-пропанол е N-оксид за DIP и о-ацилглюкуронид за РАсВА. Опитите с радиозотопи са неподходящи при хора, тъй като инозиновата съставка се катаболизира по пътя на пуриновото разграждане до пикочна киселина. След перорално приложение при животни, до около 70% от получения инозин може да бъде установен под формата на пикочна киселина, а остатъкът му – като нормалните метаболити ксантин и хипоксантин.

Бионаличност/площ под кривата (AUC)

В условията на устойчиво състояние, находките в урината за съставката на РАсВА и нейния метаболит са $\geq 90\%$ от общата стойност. Находката на съставката на DIP и нейния метаболит са $\geq 76\%$. В плазмата, AUC е била $\geq 88\%$ за DIP и $\geq 77\%$ за РАсВА.

5.3 Предклинични данни за безопасно

Инозин ацедобен димепранол показва нисък профил на токсичност при мултивариантни остри, подостри и хронични токсикологични проучвания при мишки, плъхове, кучета, котки и маймуни при дози до 1500 mg/kg/дневно и произвежда най-ниската остра перорална доза LD₅₀ при 50 пъти максималната терапевтична доза от 100 mg/kg/дневно.

Дългосрочните токсикологични проучвания при мишки и плъхове не показват индикации за карциногенен потенциал.

Стандартните изследвания за мутагенност и *in vivo* проучвания при мишки и плъхове, както и *in vitro* проучвания върху лимфоцити от човешка периферна кръв, не показват разлики относно мутагенните ефекти.

Няма данни за перинатална токсичност, ембриотоксичност, тератогенност или нарушена репродуктивна функция при мишки, плъхове и зайци при проучвания с продължително парентерално прилагане на дози до 20 пъти максималната препоръчителна терапевтична доза при хора (100 mg/kg/дневно) (вж. също точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Картофено нишесте
Повидон К-25
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Таблетките са опаковани в Al/PVC/PE/PVDC прозрачни блистери и са поставени в картонени кутия, съдържаща 10 или 30 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest,
Gyömrői út 19-21.
Унгария

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Reg. № 20230081

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 21 април 2023 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

