

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гропринозин 50 mg/ml сироп
Groprinosin 50 mg/ml syrup

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки милилитър сироп съдържа 50 mg инозин димепранол ацедобен (*inosine dimepranol acedoben*).

Помощни вещества с известно действие:

Всеки милилитър сироп съдържа 650 mg захароза, 1,8 mg метилпарахидроксибензоат и 0,2 mg пропилпарахидроксибензоат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп.

Бистра течност със сладък вкус.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гропринозин 50 mg/ml сироп е неспецифичен имуномодулатор показан при имунокомпроментирани пациенти като допълнително лечение на стандартно противовирусно лечение или хирургично лечение на следните вирусни заболявания:

- Лечение на вирусни инфекции на горните дихателни пътища (напр. остър ринофарингит, остър фарингит, остър ларингит, остър ларингофарингит).
- Повтарящи се неусложнени лабиална или генитална инфекции, причинени от херпес симплекс (*Herpes simplex*) вирус.
- Неусложнени инфекции, причинени от херпес зостер (*Herpes zoster*) вирус (реактивиране на ХЗВ (HZV) инфекция).
- Инфекции с човешки папилома вирус (*Human papilloma virus* (HPV)), включваща кожата или лигавичните мембрани (напр. кондиломата акумината).
- Подостър склерозиращ паненцефалит (SSPE).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозата трябва да бъде определена на база на телесното тегло на пациента и тежестта на заболяването.

Приложението на общата дневна доза трябва да бъде разделено на еднакви единични дози през часовете на будване.

Не трябва да се превишава общата дневна доза от 4 грама.

Възрастни, включително пациенти в старческа възраст

Препоръчителната дневна доза е 50 mg/kg телесно тегло, но да не превишава максималната дневна доза от 4 g (обикновено 3-4 пъти дневно по 4 дозиращи спринцовки*, т.е. 20 ml 3-4 пъти дневно).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20220289
Разрешение №	63537 / 25-09-2023
BG/MA/MP	
Одобрение №	



Педиатрична популация

50 mg/kg телесно тегло дневно или съгласно следната таблица:

Телесно тегло	Дозировка
Под 9 kg	3-4 × половин дозираща спринцовка* сироп (3-4 × 2,5 ml) дневно
9-14 kg	3-4 × една дозираща спринцовка* сироп (3-4 × 5 ml) дневно
14-21 kg	3-4 × една и половина дозираща спринцовка* сироп (3-4 × 7,5 ml) дневно
Над 21 kg	същата доза като при възрастни

* За точно дозиране трябва да се използва дозираща спринцовка, която е поставена в кутията на лекарството. За да се улесни приложението, спринцовката е снабдена със скала между 0,5 ml и 5 ml.

Продължителност на лечението – Общи препоръки

Остри инфекции

При вирусни инфекции с кратка продължителност, лечението трябва да продължи 1 до 2 дни след отзвучаване на симптомите или дори по-дълго, в зависимост от решението на лекуващия лекар. Периодът на лечение обикновено е 5-14 дни.

Вирусни инфекции с удължено развитие

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

Повтарящи се инфекции

Началната терапия е същата както при острите инфекции. След този период, при пациенти без симптоми се препоръчва намалена поддържаща доза: при възрастни и пациенти в старческа възраст 2 до 4 дозиращи спринцовки сироп дневно (10-20 ml сироп). При поява на начални признаци на повторна поява на симптомите, пациентите трябва веднага да бъдат върнати на същата доза, както при остра инфекция, като тази доза трябва да се продължи 1-2 дни след отзвучаване на симптомите и после отново дозата да се понижи до препоръчителната поддържаща доза. При необходимост, този курс на лечение може да се повтори неколнократно, въз основа на редовната оценка на клиничния статус на пациента и препоръките на лекуващия лекар.

Хронични заболявания

50 mg/kg телесно тегло дневно съгласно следното:

- *асимптоматични случаи:* сиропът трябва да се приема в продължение на 30 дни, последван от 60 дневен период без прием на лекарството.
- *случаи на леки симптоми:* сиропът трябва да се приема в продължение на 60 дни, последван от 30 дневен период без прием на лекарството.
- *тежки случаи:* сиропът трябва да се приема в продължение на 90 дни, последван от 30 дневен период без прием на лекарството.

Този режим на дозиране може да бъде повторен при необходимост. По време на лечението се изисква проследяване за повторни симптоми.

Дозировка при специфични показания и продължителност на лечението

Подостър склерозиращ паненцефалит (Subacute sclerosing panencephalitis (SSPE))

Дневната доза е 100 mg/kg телесно тегло, но да не превишава максимална дневна доза от 60-80 ml/ден. Предназначен е за дългосрочно продължително лечение с редовно проследяване на клиничните и лабораторни показатели и оценка на необходимостта от продължаване на



лечението. Препоръчителната дневна доза може да бъде надвишена в много редки тежки случаи.

Генитална инфекция, свързана с HPV

При брадавици на външните полови органи (с изключение на перианални, интраанални или брадавици на меатуса на уретрата) или ендоцервикални инфекции, свързани с HPV, препоръчителната дневна доза е 60 ml за общо 14-28 дни като допълнително лечение към общото локално лечение или хирургически процедури, съгласно следната схема:

- а) *“ниско-рискови” пациенти:* инозин се прилага в продължение на 14-28 дни, последван от период от максимум 2 месеца без лечение, за да се достигне максимално елиминиране на вируса;
- б) *високо-рискови¹ пациенти:* за достигане на максимално елиминиране на вируса лекарството трябва да се прилага 3 месеца, като всеки месец в продължение на 1-2 последователни седмици за 5 дни на седмица.

¹Последният профил на висок риск за рецидив или цервикална дисплазия при пациенти с генитална HPV инфекция е сходен с други заболявания и включва:

- Анамнеза за генитална инфекция с HPV (>2 години или >3 неуспешни преходни лечения);
- Имунодефицит, дължащ се на:
 - Анамнеза за повтарящи се или хронични инфекции или други болести, предавани по полов път;
 - Противоракова химиотерапия;
 - Обичайно консумиране на прекомерни количества алкохол;
 - Недобре контролиран диабет;
 - Атопия;
- Продължителна употреба на перорални контрацептиви (над 2 години или повече);
- Нива на фолат в червените кръвни клетки под 660 pmol/l;
- Многобройни вагинални сексуални партньори или промяна на постоянен партньор;
- Анален секс;
- Възраст над 20 ± 3 години;
- Тютюнопушене.

Начин на приложение

Само за перорална употреба. За да измерите правилната доза, трябва да се използва дозиращата спринцовка със скала от 5 ml, която е поставена в кутията на лекарството.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Остра атака на подагра.
- Необичайно повишени серумни нива на пикочна киселина.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инозин димепранол ацедобен може да причини преходно повишаване на нивата на пикочна киселина в серума и урината, които обичайно остават в нормалните граници (приемайки като горна граница 8 mg/dl, съответстваща на 420 µmol/l). Повишаване може да се наблюдава особено при мъже и застаряващата популация от двата пола.

Повишаването на стойностите на пикочната киселина се дължи на катаболитния метаболизъм на инозиновата съставка на този продукт при хората до пикочна киселина, като повишаването на серумните нива на пикочна киселина *не* се дължи на индуцирани от лекарството промени на ензимните функции, нито на промяна на функцията на бъбречния клирънс.

Затова това лекарство може да се прилага само с повишено внимание при пациенти с анамнеза



за подагра, хиперурикемия, уролитиаза и нарушена бъбречна функция. По време на лечението, нивата на пикочна киселина трябва да се проследяват редовно.

При дългосрочно продължително лечение (3 месеца или по-дълго) може да се образуват камъни в бъбреците. Препоръчва се редовно проследяване на нивата на пикочна киселина в серума и урината, чернодробната функция, броя на кръвните клетки и бъбречната функция, ако инозин димепранол ацедобен се използва за продължителен период.

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

Помощни вещества

Гропринозин сироп съдържа метил- и пропилпарахидроксибензоат, които може да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

Това лекарство съдържа захароза. Може да увреди зъбите.

Гропринозин сироп съдържа повече от 5 g захароза на доза надвишаваща 8 ml. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.

Гропринозин сироп съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Трябва да се избягва едновременна употреба на инозин димепранол ацедобен и имunosупресивни средства, тъй като те може да променят взаимно терапевтичния си ефект.

Инозин димепранол ацедобен трябва да се използва с повишено внимание едновременно с инхибитори на ксантин оксидазата или урикозурични средства, включително диуретици.

Едновременната употреба със зидовудин (азидотимидин, AZT) повишава образуването на нуклеотиди на зидовудин чрез различни механизми, което води до повишена бионаличност на зидовудин в плазмата и повишена интрацелуларна фосфорилация в моноцитите. В резултат на това инозин димепранол ацедобен повишава ефекта на зидовудин.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не се препоръчва употребата на Гропринозин през целия период на бременността и кърмене (поради липса на изследвания и данни при хора), в противен случай трябва да се оцени индивидуално при всеки пациент очакваната полза и потенциалните нежелани ефекти.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често наблюдаваните нежелани реакции, свързани с лекарството, при възрастни и деца е преходно повишаване на нивата на пикочна киселина в урината и серума (обикновено оставащи в границите на нормата), които обикновено се връщат до изходни нива няколко дни след прекратяване 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).

Честота	Много чести	Чести	Нечести
СОК			
Психични нарушения			нервност, безсъние
Нарушения на нервната система		главоболие	сънливост
Нарушения на ухото и лабиринта		вертиго	
Стомашно-чревни нарушения		гадене, повръщане, дискомфорт в епигастриума	диария, запек
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		пруритус, кожен обрив	
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, повишени стойности на уреен азот в кръвта (BUN)	

Следните нежелани реакции са съобщени по време на постмаркетинговото наблюдение на инозин димепранол ацедобен. Тяхната честота не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка):

Нарушения на имунната система	свръхчувствителност, анафилактични реакции
Нарушения на нервната система	замаяност
Стомашно-чревни нарушения	болка в епигастриума и корема
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	ангиоедем, еритем, уртикария

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 национална система за съобщаване към 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 димепранол ацедобен.

Сериозни нежелани реакции, обаче, освен преходно повишаване на нивата на пикочна киселина, изглежда са малко вероятни, предвид резултатите от проучванията върху токсичността при животни.

Препоръчва се симптоматично и поддържащо лечение в случай на предозиране.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Инозин димепранол ацедобен е синтетично пуриново производно с имуномодулиращи и противовирусни свойства. Действайки върху имунната система и повлиявайки клетъчния имунен отговор, той повишава ендогенния имунитет и потиска вирусната репликация. Тези ефекти са резултат от явно *in vivo* усилване на имунния отговор.

Клиничните проучвания показват, че инозин димепранол ацедобен 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 лимфопролиферативни 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 димепранол ацедобен увеличава производството на цитокини IL-1 и IL-2 и *in vitro* регулира възходящо експресията на IL-2 рецептора. Той значително повишава ендогенната секреция на IFN- γ и понижава *in vivo* продукцията на IL-4. Освен това, той потенцира химиотаксиса и фагоцитозата на неутрофилите, моноцитите и макрофагите.

In vivo, инозин димепранол ацедобен повишава понижената транслационна способност на информационната РНК на лимфоцитите и синтеза на протеини, докато потиска синтеза на вирусната РНК 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 трансмембранните протеинови комплекси, които имат роля в сигнализирането чрез Т-клетъчен специфичен рецептор, което става чрез лимфоцитните вътремембранни плазмени частици (IMP) и води до почти трикратно увеличение на плътността им.

Инозин димепранол ацедобен инхибира cGMP фосфодиестеразата само при високи *in vitro* концентрации и нива, които не се достигат при *in vivo* имунофармакологичните ефекти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Всяка съставка на активните вещества проявява различни фармакологични свойства.

Абсорбция

Приложен перорално при хора инозин димепранол ацедобен се абсорбира бързо и напълно от стомашно-чревния тракт и преминава в кръвта. В радиомаркирани проучвания въз основа на радиоактивността измерена в урината, абсорбцията на DIP [N,N-диметиламино-2-пропанол] и



РАсВА [p-ацетамидо-бензоена киселина] компонентите може да се счита за пълна 8 до 24 часа след поглъщане. Подобно, 94%-100% от интравенозните стойности на DIP и РАсВА компонентите се откриват в урината след перорално приложение при маймуни резус.

Инозин, произлизащ от инозин димепранол ацедобен, се метаболизира идентично с ендогенния инозин по пътя на пуриновия метаболизъм. Повишаването на пикочната киселина се определя за измерване на количествената степен на абсорбция. След перорално приложение на таблетка, до 70% от екзогенния инозин се екскретира чрез урината под формата на пикочна киселина. Останалото количество се елиминира под формата на нормални метаболити (напр. ксантин и хипоксантин).

При хора, прилагането на радиомаркирано вещество не е подходящо за измерване на абсорбцията на образувания инозин, тъй като радиоактивният изотоп може по-късно да се включи в ДНК по пътя на нормалния метаболизъм на пурините, което е било доказано при проучвания върху животни (радиоактивност се появява в нуклеотидната фракция).

Разпределение

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

Биотрансформация

Компонентът инозин на лекарствения продукт се елиминира по същия път на метаболизиране (разграждане на пурина), както и ендогенния инозин.

При хора, основните метаболити са N-оксид за DIP и o-ацил-глюкуронид за РАсВА.

След перорално приложение при хора на 1 g радиомаркиран инозин димепранол ацедобен, плазмените нива на DIP са били 3,7 микрограма/ml и 9,4 микрограма/ml за РАсВА след 2 или 4 часа. В проучвания на поносимостта на дозата при хора, максималното покачване на нивото на пикочна киселина след приема, е бил индиректен маркер за измерване на инозин, свързан с лекарството, не е било линейно и може да варира с $\pm 10\%$ между 1-3 часа след приема.

Елиминиране

24-часовата екскреция в урината на РАсВА и неговия основен метаболит в стабилно състояние при доза от 4 g дневно, достига приблизително 85% от приложената доза. Елиминационният полуживот е 3,5 часа за DIP и 50 минути за РАсВА.

Според проучванията при хора, в стабилно състояние за всеки грам перорален инозин димепранол ацедобен се екскретира 0,147 g пикочна киселина в урината в рамките на 24 часа.

Бионаличност/Площ под кривата (AUC)

След перорално приложение стабилното състояние е достигнато на 4^{-тия} ден, като в урината се откриват съставка на РАсВА и неговите метаболити $\geq 90\%$ от общата доза. Съставката на DIP и неговите метаболити се откриват $\geq 76\%$. AUC е била $\geq 88\%$ за DIP и $\geq 77\%$ за РАсВА, изчислени на базата на находките в урината.

5.3 Предклинични данни за безопасно

Инозин димепранол ацедобен 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 от 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. точка 4.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Метилпарахидроксибензоат (Е 218)
Пропилпарахидроксибензоат (Е 216)
Натриев хидроксид (за корекция на рН, Е524)
Лимонена киселина монохидрат (за корекция на рН, Е330)
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C. Да не се съхранява в хладилник или замразява.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Гропринозин е наличен в бутилки от кехлибарено стъкло тип III с хидролитична устойчивост, съдържащи 150 ml сироп. Бутилката е затворена с бяла HDPE капачка с бял HDPE предпазен пръстен и LDPE уплътнение. Дозираща спринцовка със скала (от 0,5 ml до 5 ml), улесняваща дозирането, е приложена в опаковката. Тялото на спринцовката е направено от полиетилен с ниска плътност (LDPE), докато буталото на спринцовката е направено от полистирен. Бутилката е поставена в картонена опаковка, заедно с листовка за пациента.

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. № 20220289

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

Дата на първо разрешаване: 19/10/2022

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

