

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neotac, 50 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml syropu zawiera 50,0 mg inozyny pranobeksu (*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,

1,80 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E 218),

0,20 mg propylu parahydroksybenzoesanu (E 216),

Aromat cytrynowy zawiera etanol i glikol propylenowy (E 1520).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przejrzysty, prawie bezbarwny syrop o owocowym zapachu owoców cytrusowych.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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 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.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka dobową wynosi 50 mg/kg masy ciała na dobę (1 ml na 1 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 życia

50 mg/kg masy ciała na dobę, zwykle 1 ml 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 × 5 ml
15–20 kg	3 × 5 do 7,5 ml
21–30 kg	3 × 7,5 do 10 ml
31–40 kg	3 × 10 do 15 ml
41–50 kg	3 × 15 do 17,5 ml

Sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

Do dawkowania syropu należy używać miarki dołączonej do opakowania.

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

Neotac może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (8 mg % jako najwyższy limit), 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 Neotac 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 Neotac.

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.

Produkt leczniczy Neotac zawiera sacharozę, metylu parahydroksybenzoesan (E 218), propylu parahydroksybenzoesan (E 216).

Sacharoza

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

1 ml syropu Neotac zawiera 650 mg sacharozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218) i propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Neotac 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 Neotac nie należy przyjmować w trakcie (a jedynie po zakończeniu) terapii lekami immunosupresyjnymi, gdyż jednocześnie stosowanie leków immunosupresyjnych może na drodze farmakokinetycznej zmieniać działanie terapeutyczne produktu leczniczego Neotac.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Neotac 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 Neotac nasila działanie zydowudyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania inozyny pranobeksu u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Neotac w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy inozyny pranobeks/metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Neotac biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Neotac nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz też punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

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

Częstość występowania działań niepożądanych 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).

Zaburzenia układu immunologicznego:

częstość nieznana: obrzęk naczynioruchowy*, nadwrażliwość*, pokrzywka*, reakcja anafilaktyczna*.

Zaburzenia psychiczne:

niezbyt często: nerwowość.

Zaburzenia układu nerwowego:

często: ból głowy, zawroty głowy

niezbyt często: senność lub bezsenność

częstość nieznana: zawroty głowy*.

Zaburzenia żołądka i jelit:

często: nudności z wymiotami lub bez, dyskomfort w nadbrzuszu

niezbyt często: biegunka, zaparcia

częstość nieznana: ból w nadbrzuszu*.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

często: świąd, wysypka

częstość nieznana: rumień*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

często: bóle stawów.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

niezbyt często: wielomocz (zwiększona objętość moczu).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:

niezbyt często: zmęczenie, złe samopoczucie.

Badania diagnostyczne:

bardzo często: zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego w moczu.

często: zwiększenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN).

* Działania niepożądane zgłaszano podczas monitorowania po dopuszczeniu produktu leczniczego zawierającego inozyny pranobeks do obrotu. Częstość ich występowania jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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 Departament 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 Neotac. 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, ATC: J05A X05.

Substancja czynna zawarta w produkcie leczniczym Neotac 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 inozyny pranobeks 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 inozyny pranobeks nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofili, 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 przekąźnikowego,
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrz błonowych (IMP, ang. intramembrane plasma particles), prowadząca do niemal trzykrotnego zwiększenia ich gęstości.

Inozyna 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 preparacie, 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. 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

Sacharoza

Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)

Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)

Glicerol

Aromat cytrynowy (zawiera między innymi: glikol propylenowy (E 1520) i etanol)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy.

Po pierwszym otwarciu butelki: 5 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego klasy III o pojemności 180 ml. Butelka zaopatrzona jest w zakrętkę z PP (warstwa zewnętrzna) i LDPE (warstwa wewnętrzna). W skład opakowania jednostkowego wchodzi także miarka z PP 10 ml, skalowana co 2,5 ml. Butelka z zakrętką i miarką umieszczona jest w tekturowym pudełku wraz z ulotką dla pacjenta.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TACTICA Pharmaceuticals Sp. z o.o.
ul. Bankowa 4
44-100 Gliwice

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 24042

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.06.2017 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWJ ZMIANY TEKSU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO