

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

AKVIR FORTE o smaku malinowym, 500 mg/5 ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy 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: sacharoza, metylu parahydroksybenzoesan (E 218), propylu parahydroksybenzoesan (E 216) i sól.

5 ml syropu zawiera 3000 mg sacharozy i 6,24 mg sodu.

Aromat malinowy zawiera etanol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Klarowny i bezbarwny do jasnożółtego syrop o smaku malinowym.

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

Zalecana dawka dobową wynosi 50 mg/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 (czyli 40 ml syropu) na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 1. roku życia

Zalecana dawka to 50 mg/kg masy ciała na dobę, zwykle 0,5 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 x 2,5 ml
15-20 kg	3 x 2,5 do 3,5 ml
21-30 kg	3 x 3,5 do 5 ml
31-40 kg	3 x 5 do 7,5 ml
41-50 kg	3 x 7,5 do 9 ml

* Należy użyć załączoną do opakowania miarkę z polipropylenu!

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

U pacjentów u których występuje aktualnie napad dny moczanowej.

U pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

AKVIR FORTE o smaku malinowym 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 AKVIR FORTE o smaku malinowym 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 AKVIR FORTE o smaku malinowym.

Podczas długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe. Podczas długotrwałego leczenia (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.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu leczniczego AKVIR FORTE o smaku malinowym

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

1 ml syropu zawiera 0,6 g sacharozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

Produkt leczniczy zawiera metylu parahydroksybenzoatan (E 218) i propylu parahydroksybenzoatan (E 216), które mogą powodować reakcje alergiczne (również reakcje typu późnego).

Produkt leczniczy zawiera 37,4 mg sodu na dawkę (30 ml syropu), co odpowiada 1,87% zalecanej dawki przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy zawiera małe ilości etanolu (alkoholu), jako składnik aromatu malinowego, mniej niż 100 mg na dawkę.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy AKVIR FORTE o smaku malinowym 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 AKVIR FORTE o smaku malinowym nie należy przyjmować w trakcie (a jedynie po zakończeniu) terapii lekami immunosupresyjnymi, gdyż jednocześnie stosowanie leków immunosupresyjnych może wpływać na farmakokinetykę i zmieniać działanie terapeutyczne produktu AKVIR FORTE o smaku malinowym.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego AKVIR FORTE o smaku malinowym z zydowudyną (czyli azydotymidyną lub AZT) zwiększa tworzenie nukleotydów zydowudyny (wzmocnione działanie zydowudyny), poprzez złożone mechanizmy, m.in. zwiększenie biodostępności zydowudyny w osoczu oraz zwiększenie wewnątrzkomórkowej fosforylacji w monocytach krwi. W konsekwencji produkt leczniczy AKVIR FORTE o smaku malinowym nasila działanie zydowudyny.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Wpływ inozyny pranobeksu na rozwój płodu nie był badany u ludzi, jak również nie wiadomo, czy inozyna przenika do mleka ludzkiego. W związku z powyższym, produktu leczniczego AKVIR FORTE o smaku malinowym 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 obsługiwanie maszyn

AKVIR FORTE o smaku malinowym nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W czasie stosowania inozyny pranobeksu jedynym stale obserwowanym zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży działaniem niepożądanym zależnym od produktu 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.

Częstości zdefiniowano zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często $\geq 1/10$, często $\geq 1/100$ do $< 1/10$, niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$, rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$, bardzo rzadko $< 1/10\ 000$, częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				obrzęk naczynioruchowy*, nadwrażliwość*, pokrzywka*, reakcja anafilaktyczna*

Zaburzenia psychiczne			nerwowość	
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy, zawroty głowy	senność, bezsenność	zawroty głowy*
Zaburzenia żołądka i jelit		wymioty, nudności, dyskomfort w nadbrzuszu	biegunka, zaparcie	ból w nadbrzuszu*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		świąd, wysypka		rumień*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		ból stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			wielomocz (zwiększona objętość moczu)	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie, złe samopoczucie		
Badania diagnostyczne	zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego w moczu	zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi		

* Działania niepożądane zgłaszano podczas monitorowania po dopuszczeniu 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 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

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Brak doświadczenia dotyczącego skutków przedawkowania inozyiny pranobeksu.

Z punktu widzenia badań dotyczących toksyczności u zwierząt jest mało prawdopodobne wystąpienie innych ciężkich działań niepożądanych, niż wyraźne zwiększenie stężenia kwasu moczowego w organizmie.

Przedawkowanie należy leczyć objawowo i stosować środki wspomagające czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: J05AX05

Inozyyny pranobeks jest syntetyczną pochodną puryny, która wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, wynikające z wyraźnego pobudzenia odpowiedzi odpornościowej gospodarza *in vivo* pod wpływem działania leku.

W badaniach klinicznych wykazano, że inozyyny pranobeks normalizuje (do poziomu właściwego dla pacjenta) 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 lek 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* inozyyny pranobeks nasila wytwarzanie cytokiny IL-1 oraz IL-2, jednocześnie zwiększając ekspresję receptora IL-2. W badaniach *in vivo* znamienne zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- γ , a zmniejsza wytwarzanie IL-4. Wykazano również, że lek nasila fagocytozę neutrofili i chemotaksję, monocytów i makrofagów.

W badaniach *in vivo* inozyyny pranobeks wzmacnia pobudzenie zmniejszonej syntezy mRNA białek limfocytów oraz sprawność procesu translacji z jednoczesnym hamowaniem syntezy wirusowego RNA w następujących mechanizmach (których udział wymaga dalszych badań):

- (1) wbudowywanie związanego z inozyną kwasu orotowego do poliribosomów,
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekaźnikowego,
- (3) molekularna reorganizacja w limfocytarnych cząsteczkach wewnątrz błonowych (IMP, ang. *intramembrane plasma particles*), prowadząca do niemal trzykrotnego zwiększenia ich gęstości.

Inozyyny pranobeks hamuje fosfodiesterazę cGMP *in vitro* jedynie w dużych stężeniach; działanie to nie występuje przy poziomach leku zapewniających działanie immunofarmakologiczne *in vivo*.

W badaniach *in vitro* inozyyny 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 anty-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 produktu charakteryzuje się odrębnymi właściwościami farmakokinetycznymi.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym u człowieka inozyyny 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 leku u małp: nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

Metabolizm

U ludzi po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie jednego grama inozyny pranobeksu stwierdzano następujące stężenia DIP oraz PAcBA w osoczu, odpowiednio 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 $\pm 10\%$ 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 po doustnym podaniu tabletek do 70% podanej dawki inozyny może być odzyskane w postaci kwasu moczowego w moczu, a pozostała ilość w postaci zwykłych metabolitów, ksantyny i hipoksantyny.

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

Inozyna pranobeksu wykazywała 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 karcinogennych.

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.

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
Sodu cytrynian
Kwas cytrynowy jednowodny
Sacharyna sodowa (E 954)
Metylu parahydroksybenzoesan (E 218)
Propylu parahydroksybenzoesan (E 216)
Aromat malinowy (skład: etanol, 2-propanol, składniki naturalne i inne składniki aromatyzujące)

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki wynosi 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać butelkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt dostępny jest w butelce ze szkła oranżowego klasy III o pojemności 125 ml, zawierającej 100 ml syropu. Butelka zamknięta jest zakrętką z HDPE/LDPE z uszczelnieniem ze spienionego LDPE oraz z pierścieniem gwarancyjnym z HDPE, zabezpieczoną przed dostępem dzieci. Do opakowania dołączona jest skalowana miarka z polipropylenu o pojemności 20 ml. Butelka umieszczona jest w tekturowym pudełku.

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

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pelpińska 19
83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25472

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.07.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25.10.2019 r.