

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Virumed Junior, 312,5 mg/ml, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml zawiesiny zawiera 312,5 mg inozyny pranobeksu: kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropyloдимetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każdy ml zawiesiny zawiera 1,5 mg metylu parahydroksybenzoesanu (E218), 0,3 mg propylu parahydroksybenzoesanu oraz 126,7 mg sorbitolu (E420).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.

Proszek o barwie białej do białawej o smaku i zapachu bananowym.

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.

Dorośli, w tym pacjenci w podeszłym wieku

Zalecana dawka dobową wynosi 50 mg na kg masy ciała na dobę (0,16 ml na 1 kg masy ciała na dobę), zwykle 3 g (czyli 9,6 ml zawiesiny) na dobę, podawane w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Dawka maksymalna wynosi 4 g inozyny pranobeksu na dobę (czyli 12,8 ml zawiesiny).

Dzieci w wieku powyżej 1 roku

Zalecana dawka wynosi 50 mg na kg masy ciała na dobę, zwykle 0,16 ml na 1 kg masy ciała na dobę, w 3 lub 4 podzielonych dawkach na dobę, zgodnie z poniższą tabelą:

Masa ciała	Dawkowanie*
10 – 14 kg	3 x 0,8 ml
15 – 20 kg	3 x 0,8 – 1,2 ml

21 – 30 kg	3 x 1,2 – 1,6 ml
31 – 40 kg	3 x 1,6 – 2,4 ml
41 – 50 kg	3 x 2,4 – 2,8 ml

*W celu odmierzenia zalecanej objętości, należy stosować strzykawkę, dołączoną do opakowania.

Sposób podawania

Podanie doustne. Zawiesinę należy popić odpowiednią ilością wody.

Środki ostrożności, które należy podjąć przed użyciem lub podaniem produktu leczniczego

Produkt leczniczy Virumed Junior, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej wymaga rozpuszczenia przed podaniem doustnym. Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6. Przygotowana zawiesina jest biała lub biaława, o zapachu i smaku bananowym.

4.3. Przeciwwskazania

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

Inozyny pranobeksu nie należy stosować u pacjentów, u których występuje aktualnie napad dny moczanowej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Virumed Junior może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (górną granicę wynosi odpowiednio 8 mg/dl lub 0,42 mmol/l), szczególnie 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 leczniczego do kwasu moczowego. Nie jest on natomiast skutkiem polekowych zmian podstawowej czynności enzymu lub klirensu nerkowego. Z tego względu produkt leczniczy Virumed Junior należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie dną moczanową, hiperurykemią, kamicią 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, wstrząs anafilaktyczny). Należy wówczas przerwać podawanie produktu leczniczego Virumed Junior.

Podczas długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe. Podczas leczenia długotrwałego (3 miesiące lub dłużej) u każdego pacjenta należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek.

Ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy Virumed Junior zawiera 126,7 mg sorbitolu (E420) w każdym ml zawiesiny, co odpowiada 101,4 mg/ 0,8 ml zawiesiny; 152,0 mg/ 1,2 ml zawiesiny; 202,7 mg/ 1,6 ml zawiesiny; 304,1 mg/ 2,4 ml zawiesiny; 354,8 mg/ 2,8 ml zawiesiny. Sorbitol jest źródłem fruktozy. Pacjenci z dziedziczną nietolerancją fruktozy nie mogą przyjmować tego produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Virumed Junior zawiera metylu parahydroksybenzoetan (E 218) i propylu parahydroksybenzoetan, które mogą powodować reakcje alergiczne (możliwe reakcje typu późnego).

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Virumed Junior należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie:

- inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopurynol),

- 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 Virumed Junior 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 Virumed Junior.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Virumed Junior 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 Virumed Junior nasila działanie zydowudyny.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania inozyny pranobeksu u kobiet w okresie ciąży.

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

Produkt leczniczy Virumed Junior nie jest zalecany do stosowania w czasie ciąży.

Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania inozyny pranobeksu/metabolitów do mleka ludzkiego.

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

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu inozyny pranobeksu na płodność u ludzi.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Virumed Junior nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Jedynym stale występującym zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży działaniem niepożądanym zależnym od produktu leczniczego jest zwiększone (zazwyczaj pozostające w granicach normy) stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i moczu. Zazwyczaj kilka dni po odstawieniu produktu leczniczego stężenie kwasu moczowego powraca do normy.

Częstość występowania działań niepożądanych jest 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	$<1 / 10\,000$
Nieznana	Częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Klasyfikacja organów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
---------------------------------	----------	-----------------------

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	często	wymioty, nudności, dyskomfort w nadbrzuszu
	niezbyt często	biegunka, zaparcia
	nieznana	ból w nadbrzuszu*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie, złe samopoczucie
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	obrzęk naczynioruchowy*, nadwrażliwość*, pokrzywka*, reakcja anafilaktyczna*
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
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy, zawroty głowy
	niezbyt często	senność, bezsenność
	nieznana	zawroty głowy*
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	nerwowość
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	bóle stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	wielomocz (zwiększona objętość moczu)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	świąd, wysypka
	nieznana	rumień*

* Działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego zawierającego inozyny pranobeks 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>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Nie zanotowano przypadków przedawkowania inozyny pranobeksu. Z punktu widzenia badań dotyczących toksyczności u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych ciężkich 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; kod ATC: J05AX05.

Inozyny pranobeks jest syntetyczną pochodną puryny. Wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, które wynika z wyraźnego pobudzenia odpowiedzi odpornościowej gospodarza *in vivo* pod wpływem działania leku.

W badaniach klinicznych wykazano, że inozyny pranobeks normalizuje (do poziomu właściwego dla pacjenta) 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. 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 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) wbudowywanie związanego z inozyną kwasu orotowego do poliribosomów,
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekątnikowego,
- (3) reorganizacja molekularna w limfocytarnych cząsteczkach wewnątrzblonowych (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 leku zapewniających działanie immunofarmakologiczne *in vivo*. W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks wykazuje działanie hamujące replikację wirusa opryszczki typu I (HSV-1).

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Każda składowa leku 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

Po podaniu małpom produktu zawierającego znakowany radioaktywnie inozyny pranobeks, materiał znakowany radioaktywnie był znajdowany w następujących narządach, w kolejności zmniejszającej się aktywności promieniotwórczej: nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

Metabolizm

U ludzi po podaniu doustnym znakowanego radioaktywnie jednego grama inozyny pranobeks 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, 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 zwykłe metabolity, ksantyna i hipoksantyna.

Biodostępność (AUC)

W warunkach równowagi odzyskiwanie z moczem składowej PAcBA oraz jej metabolitu wynosiło >90% spodziewanej wartości. Odsetek odzyskiwanej składowej DIP oraz jej metabolitu wynosił >76%. Osoczowy AUC wynosił >88% dla DIP oraz >77% dla PAcBA.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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 większej od zalecanej dawki terapeutycznej u ludzi, tj. 100 mg/kg mc. na dobę (patrz także punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Maltodekstryna
Sorbitol (E420)
Aromat bananowy
Sukraloza
Powidon K-30
Potasu cytrynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Metylu parahydroksybenzoesan (E218)
Propylu parahydroksybenzoesan

Skład aromatu bananowego:

Preparaty poprawiające smak i zapach
Maltodekstryna
Guma arabska (E414)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

Sporządzona zawiesina: 15 dni.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej: Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

Sporządzona zawiesina: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w temperaturze od 15°C do 25°C.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Virumed Junior pakowany jest w butelkę szklaną koloru oranżowego typu III o pojemności 60 ml. Butelka jest zamknięta plastikową nakrętką z PP z wkładką z PE, z zabezpieczeniem gwarancyjnym. Opakowanie zawiera również 5 ml strzykawkę doustną (składającą się z pojemnika z LDPE, tłoku z LDPE, zatyczki z polistyrenu) z podziałką oraz adapter z PE do pobierania zawiesiny. Butelka jest zapakowana w pudełko tekturowe.

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

Po rekonstytucji proszku w wodzie tworzy się biała lub biaława zawiesina o bananowym smaku i zapachu. Stężenie inozylny pranobeksu w sporządzonej zawieszynie wynosi 312,5 mg na 1 ml.

Instrukcje dotycząca rekonstytucji:

W celu przygotowania 30 ml zawiesiny, do butelki należy dodać 15 ml wody. Wodę używaną do rekonstytucji należy doprowadzić do wrzenia, a następnie ostudzić do temperatury pokojowej.

1. Należy energicznie wstrząsnąć butelką, aby rozluźnić proszek i otworzyć butelkę.
2. Dodać 10 ml wody (2 objętości strzykawki) za pomocą strzykawki dołączonej do opakowania. Zamknąć butelkę.
3. Odwrócić butelkę do góry dnem i energicznie wstrząsnąć (nie krócej niż 1 minutę), aż utworzy się jednorodna zawiesina. Otworzyć butelkę.
4. Dodać 5 ml wody (1 objętość strzykawki) za pomocą strzykawki dołączonej do opakowania. Zamknąć butelkę.
5. Odwrócić butelkę do góry dnem i energicznie wstrząsnąć (nie krócej niż 1 minutę), aż utworzy się jednorodna zawiesina. Otworzyć butelkę.
6. Włożyć do szyjki butelki adapter dołączony do opakowania.

Odmierzanie dawki:

1. Należy wstrząsnąć butelką przez 1 minutę bezpośrednio przed każdym użyciem.
2. Otworzyć butelkę.
3. Wziąć strzykawkę i włożyć ją do otworu adaptera.
4. Odwrócić butelkę do góry dnem.
5. Napęłnić strzykawkę odpowiednią ilością zawiesiny, pociągając tłok w dół.
6. Obrócić butelkę we właściwą stronę.
7. Wyjąć strzykawkę z adaptera.
8. Włożyć końcówkę strzykawki do ust i powoli wcisnąć tłok.
9. Umyć strzykawkę wodą i pozostawić do wyschnięcia przed ponownym użyciem.
10. Zamknąć butelkę zakrętką - pozostawić adapter w butelce.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A
05-152 Czosnów

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28059

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22.12.2023

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB DATA CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.2024