

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

GROPRINOSIN 50 mg/ml sirop

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml sirop conține inosină acedoben dimepranol 50 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare ml sirop conține sucroză 650 mg, p-Hidroxibenzoat de metil 1,8 mg și p-Hidroxibenzoat de propil 0,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop.

Lichid limpede, incolor, cu gust dulce.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Groprinosin 50 mg/ml sirop, ca imunomodulator nespecific, este indicat la pacienții imunocompetenți ca tratament adăugat la tratamentul standard antiviral sau chirurgical în următoarele afecțiuni virale:

- Tratamentul infecțiilor virale ale tractului respirator superior (de exemplu rinofaringită acută, faringită acută, laringită acută, laringo-faringită acută);
- Infecții labiale sau genitale recurente, necomplicate, cauzate de virusul *Herpes simplex*;
- Infecții necomplicate cauzate de virusul *Herpes zoster* (reactivarea infecției cu *Virusul varicelo-zosterian* [VZV]);
- Infecții cauzate de *Papilomavirus uman* (HPV) care implică pielea sau mucoasele (de exemplu condyloma acuminatum);

Panencefalită sclerozantă subacută (PESS).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze:

Doza se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului și de severitatea bolii.

Doza zilnică totală trebuie divizată în prize egale, administrate în mod regulat pe parcursul zilei.

Nu trebuie depășită doza zilnică de 4 g.

Adulți, inclusiv vârstnici

Doza zilnică recomandată este de 50 mg/kg greutate corporală, până la maxim 4 g pe zi (de obicei câte 4 seringi dozatoare* de 3-4 ori pe zi, adică 20 ml - de 3-4 ori pe zi).

Copii și adolescenți

50 mg/kg corp pe zi sau conform tabelului următor:

Greutate corporală	Doză
sub 9 kg	3-4 × jumătate din seringă dozatoare* de sirop pe zi (3-4 × 2,5 ml)
9-14 kg	3-4 × o seringă dozatoare* de sirop pe zi (3-4 × 5 ml)
14-21 kg	3-4 × o seringă dozatoare și jumătate* de sirop pe zi (3-4 × 7,5 ml)
peste 21 kg	Aceeași doză ca la adulți

* Pentru o administrare exactă a dozelor trebuie utilizată seringă dozatoare inclusă în cutie. Pentru a facilita administrarea, seringă este prevăzută cu o scală cu diviziuni cuprinse între 0,5 ml și 5 ml.

Durata tratamentului – generalități

Infecții acute

În infecțiile virale cu evoluție de scurtă durată tratamentul trebuie continuat timp de 1 sau 2 zile după ameliorarea simptomelor, sau posibil chiar mai mult, în funcție de decizia medicului. De obicei, durata tratamentului este de 5-14 zile.

Infecții virale cu evoluție de lungă durată

Tratamentul trebuie continuat timp de 1-2 săptămâni după ameliorarea simptomelor, sau posibil chiar mai mult, în funcție de decizia medicului.

Infecții recurente

Inițierea tratamentului este similară celui din infecțiile acute. După această perioadă, la pacienții fără simptome se recomandă o doză de întreținere redusă: la adulți și vârstnici 2 până la 4 seringi dozatoare de sirop pe zi (10-20 m sirop). Când apar primele semne ale recurenței simptomelor, pacienții trebuie să revină imediat la doza recomandată pentru infecțiile acute, care trebuie continuată timp de 1-2 zile după ameliorarea simptomelor, iar apoi urmată din nou de doza de întreținere recomandată. Dacă este necesar, această schemă terapeutică poate fi repetată de câteva ori, conform evaluării stării clinice efectuată de către medic și la recomandarea acestuia.

Afecțiuni cronice

50 mg/kg greutate corporală și zi, administrate după cum urmează:

- cazuri asimptomatice: trebuie administrat timp de 30 zile, urmate de 60 zile fără tratament.
 - cazuri cu simptome ușoare: trebuie administrat timp de 60 zile, urmate de 30 zile fără tratament.
 - cazuri cu simptome severe: trebuie administrat timp de 90 zile, urmate de 30 zile fără tratament.
- Dacă este necesar, această schemă terapeutică poate fi repetată. Pe perioada tratamentului trebuie monitorizate simptomele recurente.

Dozele recomandate în indicațiile specifice și durata tratamentului

Panencefalită sclerozantă subacută (PESS)

Doza zilnică este de 100 mg/kg corp, fără a depăși doza maximă de 60-80 ml/zi. Este recomandat pentru tratamentul continuu, de lungă durată, cu evaluarea periodică a stării clinice și a parametrilor de laborator, precum și a necesității prelungirii tratamentului. În cazurile foarte severe doza zilnică recomandată poate fi depășită.

Infecții genitale asociate cu HPV

Pentru tratamentul condiloamelor genitale externe (cu excepția condiloamelor perianale, intraanale sau meatale) sau al infecțiilor endocervicale asociate cu HPV, doza zilnică recomandată este de 60 ml pentru un total de 14-28 zile, ca tratament adăugat la procedurile convenționale topice sau chirurgicale, conform următoarelor scheme de tratament:

- a) la pacienții cu risc scăzut, inosina este administrată continuu timp de 14-28 zile, urmate de o perioadă fără tratament de maximum 2 luni, pentru a se obține eliminarea maximă a virusului;

- b) *la pacienții cu risc crescut*¹, medicamentul trebuie administrat timp de 3 luni, pentru a se obține eliminarea maximă a virusului, și anume 1-2 săptămâni consecutive în fiecare lună, timp de 5 zile pe săptămână;

¹ Cel mai recent profil de „risc crescut” pentru recurență sau displazie cervicală în cazul pacienților cu infecții genitale cu HPV este similar altor afecțiuni și include:

- Antecedente de HPV cu localizare genitală (>2 ani sau >3 eșecuri ale tratamentului anterior);
- Imunodepresie cauzată de:
 - infecții recurente sau cronice sau oricare alte boli cu transmitere sexuală în antecedente;
 - chimioterapie anticanceroasă;
 - consum zilnic de alcool etilic în exces;
 - diabet zaharat insuficient controlat;
 - atopie;
- Utilizarea contraceptivelor orale timp îndelungat (2 ani sau mai mult);
- Concentrații ale folatului eritocitar sub 660 nmol/l;
- Parteneri multipli pentru contact sexual vaginal sau orice modificare la un partener de lungă durată;
- Contact sexual anal;
- Vârsta peste 20 ± 3 ani;
- Fumat.

Mod de administrare

Acest medicament este destinat exclusiv administrării orale. Pentru a măsura doza corectă trebuie utilizată seringă dozatoare gradată, a 5 ml, inclusă în cutie.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Episod acut de gută.
- Valori anormal crescute ale acidului uric în plasmă/

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inosina acedoben dimepranol poate determina o creștere tranzitorie a concentrației acidului uric în plasmă și urină, care de obicei se menține în limite normale (utilizând ca limită superioară 8 mg/dl, care corespunde la 420 μmol/l). Această creștere poate fi observată în special la bărbați și la pacienții vârstnici de ambele sexe.

Creșterea concentrațiilor plasmaticice ale acidului uric este determinată de faptul că, la om, inosina din compoziția acestui medicament este metabolizată la acid uric, adică această creștere a concentrației acidului uric în plasmă *nu* este indusă de modificarea funcției enzimaticice de către medicament și nici unei modificări a funcției renale.

Prin urmare, acest medicament poate fi administrat doar cu prudență la pacienții cu antecedente de gută, hiperuricemie, urolitiază sau cu afectare a funcției renale. În timpul tratamentului, concentrațiile serice ale acidului uric trebuie monitorizate periodic.

În cazul tratamentului pe termen lung (3 luni sau mai lung) este posibil să se formeze calculi renali. Concentrațiile de acid uric din plasmă și urină, funcția ficatului, hemoleucograma și funcția renală trebuie monitorizate periodic dacă inosina acedoben dimepranol este utilizată pe termen lung.

La unii pacienți pot să apară reacții de hipersensibilitate (urticarie, angioedem, anafilaxie). Tratamentul cu Groprinosin trebuie oprit imediat în aceste cazuri.

Excipienți

Groprinosin sirop conține p-Hidroxibenzoat de metil și p-Hidroxibenzoat de propil, care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Acest medicament conține sucroză. Poate dăuna dinților.

Groprinosin sirop conține sucroză mai mult de 5 g în cazul utilizării de doze care depășesc 8 ml. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu diabet zaharat.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Groprinosin sirop conține sodiu. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie evitată administrarea de inosină acedoben dimepranol concomitent cu imunosupresoare, deoarece își pot modifica reciproc efectul terapeutic.

Inosină acedoben dimepranol trebuie utilizat cu prudență concomitent cu inhibitori ai xantinoxidazei sau cu medicamente uricozurice, inclusiv diuretice.

Administrarea concomitentă cu zidovudină (azidotimidină, AZT) crește formarea nucleotidului zidovudină prin mecanisme multiple, având ca rezultat biodisponibilitatea plasmatică crescută a zidovudinei și fosforilare intracelulară crescută la nivelul monocitelor. Prin urmare, inosină acedoben dimepranol amplifică efectul zidovudinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu se recomandă utilizarea Groprinosin sirop pe parcursul întregii perioade de sarcină și alăptare (din cauza lipse datelor și studiilor efectuate la om), dar este necesară compararea individuală a raportului beneficii terapeutice așteptate / efecte adverse potențiale, pentru fiecare pacientă în parte.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Inosină acedoben dimepranol nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacția adversă la medicament observată cel mai frecvent atât la adulți, cât și la copii este o creștere tranzitorie (de obicei rămânând în limite normale) a concentrațiilor acidului uric din urină și plasmă, care, în general, revin la valorile inițiale la câteva zile după terminarea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, folosind convenția MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

Frecvență	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
SOC			
Tulburări psihice			nervozitate, insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee	somnolență
Tulburări acustice și vestibulare		vertij	
Tulburări gastro-intestinale		greață, vărsături, disconfort epigastric	diaree, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, erupție cutanată tranzitorie	

Frecvență	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
SOC			
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare			poliurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		fatigabilitate, stare generală de rău	
Investigații diagnostice	creștere a concentrației de acid uric în sânge, creștere a concentrației de acid uric în urină	creștere a valorilor serice ale transaminazelor, creștere a concentrației de fosfatază alcalină în sânge, creștere a concentrației de azot ureic în sânge (blood urea nitrogen (BUN))	

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață a inosinei acedoben dimepranol. Frecvența de apariție a acestora este necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate, reacție anafilactică
Tulburări ale sistemului nervos	amețeli
Tulburări gastro-intestinale	dureri epigastrice și abdominale
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	angioedem, eritem, urticarie

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro.
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu sunt cunoscute cazuri de supradozaj cu inosină acedoben dimepranol.

În studiile de toxicitate efectuate la animale, cu excepția creșterii tranzitorii a concentrațiilor de acid uric din organism, este puțin probabilă apariția reacțiilor adverse severe.

În caz de supradozaj se recomandă tratament simptomatic și susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, cu acțiune directă, cod ATC: J05AX05.

Inosină acedoben dimepranol este un derivat purinic de sinteză, cu proprietăți imunomodulatoare și antivirale. Prin acțiunea asupra sistemului imunitar și influențarea răspunsului imunitar mediat celular, determină o creștere a imunității endogene și inhibă replicarea virală.

In vivo, aceste efecte rezultă dintr-o creștere aparentă a răspunsurilor imune.

În studiile clinice, s-a demonstrat că inosină acedoben dimepranol normalizează imunitatea mediată celular deprimată sau disfuncțională prin evocarea răspunsului de tip Th1, care inițiază maturarea limfocitului T și prin diferențierea și potențarea răspunsurilor limfoproliferative induse în celulele mitogene sau antigen-activate. În mod similar, s-a demonstrat că medicamentul modulează citotoxicitatea limfocitului T și a celulelor natural-killer, funcțiile celulelor CD8+ supresoare și CD4+ helper, precum și creșterea titrului de IgG și markeri ai complementului de suprafață. Inosină acedoben dimepranol crește sinteza de citokine IL-1 și IL-2, reglând *in vitro* expresia receptorului IL-2. *In vivo*, crește semnificativ secreția endogenă de γ -IFN și scade producerea de IL-4. De asemenea, s-a demonstrat că potențează chemotaxia neutrofililor, monocitelor și macrofagelor și fagocitoza.

In vivo, inosina acedoben dimepranol amplifică capacitatea redusă de translație a ARNm din limfocite și sinteza proteică redusă, în timp ce inhibarea sintezei de ARN viral se realizează prin (căi care încă mai trebuie clarificate):

- 1) încorporarea acidului orotic în poliribozomi, mediată de inosină;
- 2) inhibarea acidului poliadenilic atașat ARNm viral
- 3) reorganizarea moleculară a complexelor de proteine transmembranare implicate în transducerea eficiență a semnalului activator prin intermediul receptorilor specifici celulelor T, în particulele plasmatiche intramembranare (IMP), rezultând o creștere de aproximativ trei ori a densității.

In vitro, inosină acedoben dimepranol inhibă fosfodiesteraza GMPc numai la concentrații mari, și la concentrații care nu exercită efecte imunofarmacologice *in vivo*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fiecare componentă a substanței active manifestă proprietăți farmacologice diferite.

Absorbție

La om, după administrare orală, inosină acedoben dimepranol este absorbită rapid și complet din tractul gastro-intestinal și apare în sânge. În studiile cu marcarea radioactivă, pe baza radioactivității măsurate în urină, absorbția componentelor DIP (N,N-dimetilamino-2-propanol) și PAcBA (acid p-acetamidobenzoic) poate fi considerată practic completă după 8 până la 24 ore după ingestie. În mod similar, după administrarea orală la maimuțele Rhesus, 94-100% din valorile intravenoase ale componentelor DIP și PAcBA se regăsesc în urină.

Inosina care provine din inosină acedoben dimepranol este metabolizată identic inosinei endogene, pe calea metabolismului purinic. Creșterea concentrației de acid uric este determinată pentru a măsura rata de absorbție cantitativă. După administrarea orală sub formă de comprimate, până la 70% din inosina exogenă se excretă prin urină sub formă de acid uric. Cantitatea rămasă este eliminată sub formă de metaboliți normali (adică xantină și hipoxantină).

La om, substanța marcată radioactiv nu este adecvată măsurării absorbției inosinei formate, deoarece izotopul radioactiv poate fi încorporat ulterior în ADN pe calea metabolismului purinic normal, fapt dovedit în cadrul studiilor efectuate la animale (radioactivitatea a apărut în fracțiunea nucleotidică).

Distribuție

Când medicamentul a fost administrat la maimuțe, substanța marcată radioactiv a fost regăsită în următoarele țesuturi, în ordinea descreșterii activității specifice: rinichi, plămân, ficat, inimă, splină, testicule, pancreas, creier și mușchi scheletici.

Metabolizare

Componenta inosină a medicamentului este eliminată prin aceeași cale metabolică (degradare purinică) ca și inosina endogenă.

La om, metaboliții principali sunt N-oxid pentru DIP și O-acilglucuroconjugat pentru PAcBA.

La subiecții umani la care s-a administrat oral o doză de 1 g inosină acedoben dimepranol marcată radioactiv, concentrațiile plasmatiche ale DIP au fost 3,7 micrograme/ml, iar cele de PAcBA de

9,4 micrograme/ml, după 2 sau 4 ore. În studiile de tolerabilitate a dozei efectuate la om, creșterea maximă a uricemiei după administrarea dozei ca marker indirect în măsurarea inosinei derivate din medicament nu este liniară și poate varia cu $\pm 10\%$, în decurs de 1-3 ore.

Eliminare

După administrarea a 4 g pe zi, excreția urinară în 24 ore a PAcBA și a metabolitului său principal, la starea de echilibru, a reprezentat aproximativ 85% din doza administrată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3,5 ore pentru DIP și de 50 minute pentru PAcBA.

Conform studiilor efectuate la om, la starea de echilibru, din fiecare gram de inosină acedoben dimepranol administrat oral se excretă în urină 0,147 g acid uric în decurs de 24 ore.

Biodisponibilitate/ASC

După administrarea pe cale orală, condițiile pentru starea de echilibru au fost atinse în ziua a 4-a, iar cantitatea regăsită în urină din componentul PAcBA și metaboliții acestuia a fost $\geq 90\%$ din doza totală. Cantitatea regăsită din DIP și metaboliții acestuia a fost $\geq 76\%$. ASC a fost $\geq 88\%$ pentru DIP și $\geq 77\%$ pentru PAcBA, calculate pe baza cantității regăsite în urină.

5.3 Date preclinice de siguranță

Inosină acedoben dimepranol a demonstrat un profil scăzut de toxicitate în studiile de toxicitate acută, subacută și cronică efectuate la șoarece, șobolan, câine, pisică și maimuță, la doze de până la 1500 mg/kg și zi și DL50 a fost determinat la cea mai mică doză acută administrată oral cu o valoare de 50 ori doza terapeutică maximă de 100 mg/kg și zi.

Studiile de toxicitate pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan nu au evidențiat potențial carcinogen.

Testele standard de mutagenitate și studiile *in vivo* la șoarece și șobolan, precum și studiile *in vitro* efectuate pe limfocite din sângele uman periferic nu au evidențiat diferențe privind potențialul mutagen.

În studiile cu doze de până la de 20 ori doza terapeutică maximă recomandată la om (100 mg/kg și zi) efectuate la șoarece, șobolan și iepure nu s-a evidențiat toxicitate perinatală, embriotoxicitate, teratogenitate sau afectare a funcției de reproducere, în cazul administrării parenterale continue (vezi pct. 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză
p-Hidroxibenzoat de metil (E218)
p-Hidroxibenzoat de propil (E216)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului, E524)
Acid citric monohidrat (pentru ajustarea pH-ului, E330)
Apă purificată.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A nu se păstra la frigider sau congela.

Condiții de păstrare după prima deschidere:

Termenul de valabilitate după prima deschidere: 6 luni. A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C. A nu se păstra la frigider sau congela.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Groprinosin este disponibil în flacoane din sticlă de culoare brună, cu rezistență hidrolitică tip III, care conțin 150 ml sirop. Sticla este închisă cu un capac din PEÎD de culoare albă, cu sigiliu care permite evidențierea manipulării din PEÎD de culoare albă și sigiliu din PEJD transparent. O seringă dozatoare gradată pentru a facilita administrarea corectă a dozelor (de la 0,5 ml la 5 ml) este atașată în cutie. Cilindrul seringii este fabricat din polietilenă de joasă densitate (PEJD), iar pistonul seringii este fabricat din polistiren. Flaconul este inclus în cutie împreună cu Prospectul.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă, Nr. 99-105, 540306 Târgu-Mureș, Jud. Mureș, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14741/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023