

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ГРОПРИНОЗИН®
(GROPRINOSIN®)

Склад:

діюча речовина: інозин пранобекс;

5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу (250 мг/5 мл);

допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), сахарин натрію, сахароза, гліцерин (Е 422), етанол 96 %, ароматизатор малиновий (містить сахарозу, пропіленгліколь, етанол 96 %), вода очищена.

Лікарська форма.

Сироп.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії Код АТС J05A X05.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Інфекційні захворювання вірусної етіології у пацієнтів із нормальним та зниженим імунним статусом: грип, парагрип, гострі респіраторні вірусні інфекції, бронхіт вірусної етіології, риновірусні та аденовірусні інфекції; епідемічний паротит, кір (тяжкий або ускладнений);
- захворювання, спричинені вірусами простого герпесу Herpes simplex типу I або Herpes simplex типу II (герпес губів, шкіри обличчя, слизової оболонки порожнини рота, шкіри рук, офтальмогерпес), підгострий склерозивний паненцефаліт, генітальний герпес; вірусом Varicellazoster (вітряна віспа та оперізувальний лишай, у тому числі рецидивний, у хворих з імунodefіцитом); вірусом Епштейна – Барр (інфекційний мононуклеоз); цитомегаловірусом; папіломавірусом людини; гострий та хронічний вірусний гепатит В;
- хронічні рецидивні інфекції дихальних шляхів і сечостатевої системи у пацієнтів з ослабленим імунітетом, у тому числі хламідіоз та інші захворювання, спричинені внутрішньоклітинними збудниками).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату;
- гострий напад подагри;
- гіперурикемія

Спосіб застосування та дози.

Препарат приймають внутрішньо, краще після їжі, через однакові проміжки часу. Тривалість лікування визначають індивідуально, залежно від нозології, тяжкості процесу і частоти рецидивів; у середньому тривалість лікування становить 5-14 днів, при необхідності після 7 –10-денної перерви курс лікування повторюють. Лікування з перервами та підтримувальними дозами може тривати до 1-6 місяців.

Для дорослих застосовується Гропринозин, таблетки по 500 мг.

Максимальна добова доза для дорослих – 80 мл сиропу або 8 таблеток по 500 мг (4 г інозину пранобексу).

Зазвичай добова доза для дітей становить 50 мг/кг маси тіла за 3 прийоми (див. таблицю нижче).

Рекомендована добова доза може бути збільшена, особливо в тяжких випадках. Рекомендовані добові дози та схеми застосування препарату (для дітей та дорослих) подаються нижче.

Маса тіла	Дозування із розрахунку 50 мг/кг за 3 прийоми*
10 – 14 кг	3 × 5 мл
15 – 20 кг	3 × 5-7,5 мл
21 – 30 кг	3 × 7,5-10 мл

31 – 40 кг	3 × 10-15 мл
41 – 50 кг	3 × 15-17,5 мл

* для дозування слід використовувати мірний стаканчик, який знаходиться в упаковці.

Рекомендована добова доза може бути збільшена, особливо в тяжких випадках

Рекомендовані добові дози та схеми застосування препарату для дорослих дітей та дітей:

- грип, парагрип, гострі респіраторні вірусні інфекції: добова доза відповідно до таблиці, тривалість лікування 5-7 днів; при необхідності лікування можна продовжити або повторити через 7-8 днів. Для досягнення найбільшої ефективності при гострих респіраторних вірусних інфекціях лікування краще починати при перших симптомах хвороби або з першої доби захворювання. Як правило, препарат приймають ще 1-2 дні після зникнення симптомів;
 - бронхіт вірусної етіології: добова доза відповідно до таблиці, тривалість лікування 2-4 тижні;
 - епідемічний паротит: добова доза з розрахунку 70 мг/кг за 3-4 прийоми протягом 7-10 днів;
 - кір: добова доза з розрахунку 100 мг/кг за 3-4 прийоми протягом 7-14 днів;
 - афтозний стоматит: добова доза з розрахунку 70 мг/кг за 3-4 прийоми протягом 6-8 днів (гостра фаза) надалі 50 мг/кг за 3-4 прийоми 2 рази на тиждень протягом 6 тижнів;
 - інфекційний мононуклеоз добова доза відповідно до таблиці, тривалість лікування 8 днів;
 - цитомегаловірусна інфекція: добова доза відповідно до таблиці, тривалість лікування 25-30 днів;
 - оперізувальний лишай та лабіальний герпес: добова доза відповідно до таблиці, тривалість лікування 10-14 днів (до зникнення симптомів);
 - генітальний герпес: у гострий період добова доза відповідно до таблиці, тривалість лікування 5-6 днів; у період ремісії підтримувальна доза для дорослих – 1000 мг (20 мл) 1 раз на добу до 6 місяців;
 - підгострий склерозивний паненцефаліт: добова доза з розрахунку 50-100 мг/кг за 6 прийомів (кожні 4 години) протягом 8-10 днів; після 8-денної перерви при легкому перебігу додатково ще 1-3 курси, при тяжкому перебігу – до 9 курсів;
 - інфекції, спричинені Human papillomavirus (гострокінцеві кондиломи): добова доза відповідно до таблиці, тривалість лікування 14-28 днів або для дорослих: в комбінації з кріотерапією або CO₂-лазерною терапією – 50 мг/кг, 3 курси з інтервалом в 1 місяць;
 - гепатит В: дорослі: добова доза 50-100 мг/кг протягом 15-30 днів; надалі підтримувальна доза 1000 мг (20 мл) 1 раз на добу протягом 2-6 місяців
 - хронічні рецидивні інфекції дихальних шляхів і сечостатевої системи у пацієнтів з ослабленим імунітетом (у комплексному лікуванні) добова доза відповідно до таблиці, тривалість лікування для дорослих від 2 тижнів до 3 місяців для дітей – 21 день (або 3 курси по 7-10 днів з такими ж перервами).
- Для відновлення функції імунної системи та досягнення стійкого імуномодулювального ефекту у пацієнтів з ослабленим імунітетом курс лікування повинен тривати від 3 до 9 тижнів.

Побічні реакції.

Препарат, як правило, добре переноситься навіть при довготривалому застосуванні. Найчастішою побічною реакцією є збільшення концентрації сечової кислоти в сироватці крові і в сечі (спричинене метаболізмом інозину), яка нормалізується через декілька днів після закінчення застосування препарату. Інші побічні реакції, про які повідомлялося в ході клінічних досліджень застосування інозину пранобексу протягом 3 місяців або довше, а також в постмаркетинговий період, класифікуються як часті (1 % випадків), нечасті (< 1 % випадків) та рідкісні (< 0,01 %).

Часті (> 1 %):

- з боку нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена стомлюваність, погане самопочуття;
- з боку шлунково-кишкового тракту: нудота з блюванням чи без, біль у надчеревній ділянці;
- з боку шкіри і підшкірної тканини: свербіж, шкірні висипання;
- з боку печінки та жовчовивідних шляхів: підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази або азоту сечовини в крові;
- з боку скелетно-м'язової та сполучної тканини: біль у суглобах.

Нечасті (< 1 %):

- з боку нервової системи: нервозність, сонливість або безсоння;
- з боку шлунково-кишкового тракту: діарея, запор;
- боку нирок і сечовивідних шляхів: поліурія (збільшення об'єму сечі).

Рідкісні ($\leq 0,01\%$):

з боку шкіри і підшкірної тканини: кропив'янка;

з боку імунної системи: реакції гіперчутливості (включаючи ангіоневротичний набряк)

з боку шлунково-кишкового тракту: відсутність апетиту.

Передозування.

Випадки передозування не спостерігались. Передозування може спричинити підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові і в сечі. При передозуванні показані промивання шлунка та симптоматична терапія.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Не рекомендується призначати препарат у період вагітності через відсутність клінічних досліджень застосування інозину пранобексу в період вагітності.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає інозин пранобекс у грудне молоко.

Препарат не рекомендується призначати в період годування груддю.

Діти.

Застосовують дітям віком від 1 року.

Особливості застосування.

Слід пам'ятати, що Гропринозин, як і інші противірусні засоби, при гострих вірусних інфекціях найбільш ефективний, якщо лікування почато на ранній стадії хвороби (краще в першу добу). Препарат застосовують як для монотерапії, так і в комплексному лікуванні з антибіотиками та іншими етіотропними засобами. Діюча речовина препарату метаболізується до сечової кислоти та може спричинити значне підвищення її концентрації в сечі (до 8 мг/дл, що відповідає 420 мкмоль/л), особливо у чоловіків та у пацієнтів літнього віку обох статей. У зв'язку з цим Гропринозин з обережністю застосовують пацієнтам з подагрою та гіперурикемією в анамнезі, уролітіазом та нирковою недостатністю. При необхідності застосування препарату у цих пацієнтів необхідно ретельно контролювати концентрацію сечової кислоти. При довготривалому застосуванні (3 місяці або довше) доцільно щомісяця контролювати концентрацію сечової кислоти в сироватці крові та в сечі, функцію печінки, склад периферичної крові і параметри функції нирок.

Пацієнти літнього віку.

Немає необхідності змінювати дози, препарат застосовують у дозуванні для дорослих. У осіб літнього віку частіше, ніж у осіб середнього віку, спостерігається підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові та в сечі.

Важлива інформація про допоміжні речовини препарату.

Гропринозин, сироп, містить метилпарагідроксibenзоат і пропілпарагідроксibenзоат, які можуть спричинити алергічні реакції (в тому числі сповільненого типу).

Гропринозин, сироп, містить сахарозу. Пацієнти з рідкісними спадковими порушеннями у вигляді непереносимості фруктози, порушення всмоктування глюкози-галактози або недостатності сахарази-ізомальтази не повинні застосовувати цей препарат.

В 1 мл сиропу Гропринозин міститься 650 мг сахарози. Це слід враховувати пацієнтам з цукровим діабетом.

Гропринозин, сироп, містить близько 2,5 об'ємного відсотка етилового спирту (20 мг етанолу 96 об. % у 1 мл сиропу), тобто до 1600 мг етанолу в максимальній добовій дозі (80 мл) для дорослих пацієнтів, що еквівалентно 40 мл пива, близько 17 мл вина.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не досліджувався. Однак, приймаючи рішення щодо керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, необхідно враховувати, що препарат містить етанол (див. розділ «Особливості застосування»), а також може спричинити запаморочення або інші побічні реакції з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

З обережністю призначають пацієнтам, які приймають інгібітори ксантиноксидази (наприклад алопуринол) та засоби, які посилюють виведення сечової кислоти з сечею, включаючи тіазидні діуретики (наприклад гідрохлоротіазид, хлорталідон, індапамід) та петльові діуретики (фуросемід, торасемід, етакринова кислота). Гропринозин, сироп, не застосовують одночасно з імунодепресантами через можливу фармакокінетичну взаємодію, що може впливати на очікуваний лікувальний ефект.

Одночасне застосування із зидовудином (азидотимідином) посилює утворення нуклеотидів зидовудином через різні механізми, що призводить до підвищення сироваткової біодоступності зидовудину та посилення внутрішньоклітинного фосфорилювання в моноцитах. Це спричиняє посилення ефектів зидовудину під дією Гропринозину.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Інозин пранобекс складається із двох компонентів: інозину – активного компонента, що є метаболітом пурину, і солі 4-ацетамідобензойної кислоти з N,N-диметиламіно-2-пропанолом – допоміжного компонента, який підвищує доступність інозину для лімфоцитів. Активний та допоміжний компоненти знаходяться у молярному відношенні 1:3.

Активна речовина інозин пранобекс чинить пряму противірусну та імуномодулювальну дію. Пряма противірусна дія обумовлена зв'язуванням із рибосомами вражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної матричної РНК (mRNA) та призводить до пригнічення реплікації РНК- та ДНК-геномних вірусів; опосередкована дія пояснюється індукцією інтерферону утворення.

В ході відомих досліджень *in vivo* виявлено, що інозин пранобекс активує знижений синтез матричної РНК (mRNA) білків лімфоцитів і ефективність процесу трансляції з одночасним гальмуванням синтезу вірусної РНК в таких механізмах: включення зв'язаної з інозином оротової кислоти в полірибосоми, гальмування приєднання поліаденоїлової кислоти до вірусної матричної РНК (mRNA) і реструктуризація лімфоцитарних внутрішньомембранних плазматичних часток (MP), що майже втричі збільшує їх щільність. Імуномодулювальний ефект обумовлений впливом на Т-лімфоцити (активація синтезу цитокінів) та підвищенням фагоцитарної активності макрофагів. Інозин пранобекс посилює диференціацію пре-Т-лімфоцитів, стимулює індуквану мітогенами проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів, у тому числі їх здатність до утворення лімфокінів, нормалізує співвідношення між основними регуляторними субпопуляціями CD4⁺/CD8⁺ та сприяє нормалізації утворення Т-клітин пам'яті. Інозин пранобекс значно посилює продукцію інтерлейкіну-2 (IL-2) лімфоцитами та сприяє експресії рецепторів до цього інтерлейкіну на лімфоїдних клітинах; стимулює також активність натуральних кілерів (NK-клітин); стимулює активність макрофагів до фагоцитозу, процесингу та презентації антигену, що сприяє збільшенню кількості клітин, що продукують антитіла, вже з перших днів лікування. Інозин пранобекс регулює також механізми цитотоксичності Т-лімфоцитів та NK-клітин.

Інозин пранобекс стимулює синтез інтерлейкіну-1 (IL-1), мікробіцидність, експресію мембранних рецепторів, здатність реагувати на лімфокіни та хемотаксичні фактори.

В ході відомих досліджень *in vivo* відмічалось значне підвищення продукції ендогенного гамма-інтерферону (IFN- γ) та зменшення продукції інтерлейкіну-4 (IL-4).

При герпетичній інфекції значно прискорюється утворення специфічних протигерпетичних антитіл, зменшуються клінічні прояви та частота рецидивів.

Інозин пранобекс запобігає поствірусному послабленню клітинного синтезу РНК та білка в інфікованих клітинах, що особливо важливо для клітин, зайнятих у процесах імунного захисту організму. В результаті такої комплексної дії зменшується вірусне навантаження на організм, нормалізується діяльність імунної системи, значно активізується синтез власних інтерферонів, що сприяє стійкості до інфекційних захворювань та швидкій локалізації вогнища інфекції у випадку його виникнення.

Фармакокінетика.

Кожна частина активної речовини має окремі фармакологічні властивості.

Всмоктування. Після перорального прийому інозин пранобекс швидко і повністю всмоктується ($\geq 90\%$) із шлунково-кишкового тракту і з'являється в крові. Крім того, 94-

100 % внутрішньовенних значень компонентів ДПП [N, N-диметиламіно-2-пропанолу] і ПАБК [p-ацетамідобензойної кислоти] відновлюються в сечі після перорального прийому у тварин.

Розподіл. Після призначення препарату тваринам мічені молекули речовини виявляються в нижчеперелічених органах в порядку зменшення питомої активності: нирки, легені, печінка, серце, селезінка, яєчка, підшлункова залоза, головний мозок і скелетні м'язи.

Метаболізм. У людини після прийому внутрішньо 1 г інозину пранобексу були виявлені такі концентрації ДІП і ПАБК в плазмі відповідно: 3,7 мкг/мл (2 години) і 9,4 мкг/мл (1 година). У дослідженнях переносимості у людини максимальне підвищення концентрації сечової кислоти після прийому препарату як показник вмісту інозину в препараті не є лінійним значенням і може варіювати в межах $\pm 10\%$ в період між 1 і 3 годинами.

Екскреція 24-годинна екскреція ПАБК і її основного метаболіту в рівноважних умовах при призначенні 4 г препарату на добу становила близько 85 % від введеної дози. 95 % радіоактивності ДІП-похідних у сечі відновлювалися у вигляді незміненого ДІП і ДІП-N-оксиду. Період напіввиведення ДІП становить 3,5 години, ПАБК – 50 хвилин. Основні метаболіти в організмі людини: N-оксид для ДІП і о-ацилглюкуронід для ПАБК. У зв'язку з тим, що інозинова частина руйнується в рамках пуринового метаболізму з утворенням сечової кислоти, експерименти з міченими молекулами у людини неможливі. У тварин до 70 % введеного інозину відновлюється у вигляді сечової кислоти в сечі після прийому внутрішньо таблетованої форми, а залишок – у вигляді нормальних метаболітів, ксантину та гіпоксантину.

Біодоступність/ площа під кривою «концентрація- час» (AUC). Відновлення в сечі ПАБК і її метаболіту в рівноважних умовах складало $\geq 90\%$ від очікуваного значення. Відновлення ДІП і його метаболіту складало $\geq 76\%$. AUC в плазмі становила $\geq 88\%$ для ДІП і $\geq 77\%$ для ПАБК.

Кумуляції в організмі не виявлено. Повне виведення метаболітів відбувається через 48 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина з запахом і смаком малини.

Термін придатності.

2 роки. Термін придатності після першого відкриття: 24 доби.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 120 мл сиропу у флакон. 1 флакон у картонній упаковці, у комплекті зі стаканчиком для дозування на 2,5 -20 мл.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Заявник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина Gedeon Richter Plc, Hungary

Місцезнаходження.

H-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина/H-1103, Budapest Gyomroi ut., 19-21, Hungary

Виробник.

«Гедеон Ріхтер Румунія» А.Т./ «Gedeon Richter Romania» S. A.

Місцезнаходження.

540306, Тиргу-Муреш, вул. Куза Воде, 99-105, Румунія/Cuza Voda str., 99-105, 540306, Targu-Mures, Romania

Виробник.

ТОВ «Гедеон Ріхтер Польща»/«Gedeon Richter Poland» Co Ltd.

Місцезнаходження.

05-825, м. Гродзиськ Мазовецький, вул. кн. Ю. Понятовського, 5, Польща/ *51. Poniatowski*Street, 05-825
GrodziskMazowieckj Poland