ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ГРОПІВІРІН®

(GROPIVIRIN)

Склад:

діюча речовина: інозину пранобекс;

1 мл сиропу містить 50 мг інозину пранобексу;

допоміжні речовини: цукроза; натрію цитрат одноосновний безводний; метилпарагідроксибензоат (Е 218); пропілпарагідроксибензоат (Е 216); натрію гідроксид; ароматизатор «Вишня»; вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора рідина від безбарвного до світло-коричневого кольору з запахом вишні.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні препарати для системного застосування.

Код АТХ J05A X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Гропівірін® – противірусний засіб з імуномодулюючими властивостями. Препарат нормалізує (до індивідуальної норми) дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету, індукуючи дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів і T_1-хелперів, потенціюючи індукцію лімфопроліферативної відповіді у мітогенних або антигеноактивних клітинах.

Інозину пранобекс моделює цитотоксичність Т-лімфоцитів і натуральних кілерів, функцію CD8 і CD4, а також збільшує кількість імуноглобуліну G та додаткових поверхневих маркерів компліменту. Інозин пранобекс посилює синтез інтерлейкіну-1 (IL-1) та синтез інтерлейкіну-2 (IL-2), регулюючи експресію рецепторів IL-2. Інозин пранобекс суттєво збільшує секрецію ендогенного гамма-інтерферону та зменшує продукування інтерлейкіну-4 в

організмі. Інозин пранобекс посилює дію нейтрофільних гранулоцитів, хемотаксис та фагоцитоз моноцитів і макрофагів. Інозину пранобекс пригнічує синтез вірусу шляхом вбудовування інозин-оротової кислоти у полірибосоми ураженої вірусом клітини, пригнічення приєднання аденілової кислоти до вірусної і-РНК та молекулярної реорганізації лімфоцитарних внутрішньомембранних плазмових часток, що майже втричі збільшує її щільність.

Фармакокінетика.

Всмоктування. Після перорального прийому інозину пранобекс швидко та повністю всмоктується (≥ 90 %) зі шлунково-кишкового тракту в кров.

Розподіл. При застосуванні препарату та його компонентів у тварин мічений радіоізотопами матеріал виявляли в таких органах (у порядку зниження специфічної активності): нирки, легені, печінка, серце, селезінка, яєчка, підшлункова залоза, мозок та скелетні м’язи.

Метаболізм. При пероральному застосуванні у людей 1 г міченого радіоізотопами інозину пранобексу виявляли такі плазмові рівні 1-диметиламіно-2-пропанолу і 4-ацетиламідобензойної кислоти відповідно: 3,7 мкг/мл (2 години) та 9,4 мкг/мл (1 година). У процесі відомих клінічних досліджень дозової переносимості встановлено, що пікове післядозове підвищення концентрації сечової кислоти як індикатора метаболізму інозину має нелінійний характер і може варіювати у межах 10 % протягом 1-3 годин.

Виведення. Добова екскреція із сечею 4-ацетиламідобензойної кислоти та її основного метаболіту в умовах рівноважного стану при щоденному застосуванні 4 г препарату становила приблизно 85 % прийнятої дози. 95 % радіоактивного 1-диметиламіно-2-пропанолу в сечі виявляли у вигляді незміненого 1-диметиламіно-2-пропанолу та його метаболіту (N-оксиду). Період напіввиведення становить 3,5 години для 1-диметиламіно-2-пропанолу та 50 хвилин - для 4-ацетиламідобензойної кислоти. Основними метаболітами інозину пранобексу в організмі людини є N-оксид для 1-диметиламіно-2-пропанолу і орто-ацилглюкуронід для 4-ацетиламідобензойної кислоти. Оскільки інозин метаболізується шляхом пуринової деградації до сечової кислоти, експериментальні дослідження з міченим радіоізотопами інозином пранобексом за участю людей є неінформативними. У тварин до 70 % введеного інозину пранобексу може виводитися із сечею у вигляді сечової кислоти після перорального застосування таблетованої форми, а решта – у вигляді звичайних метаболітів – ксантину та гіпоксантину.

Біодоступність. Визначення в сечі за умов рівноважного стану 4-ацетамідобензойної кислоти та її метаболіту становило > 90 % очікуваних значень розчину. Визначення 1-диметиламіно-2-пропанолу та його метаболіту становило > 76 %. Плазмові значення AUC 1-диметиламіно-2-пропанолу були ≥ 88 %, 4-ацетамідобензойної кислоти – ≥ 77 % .

Доклінічні дані безпеки

У різних дослідженнях гострої, підгострої та хронічної токсичності на мишах, щурах, собаках, котах і мавпах було показано, що інозин пранобекс має низький профіль токсичності в дозах до 1500 мг/кг/добу, а найнижча гостра летальна доза при пероральному застосуванні у 50 разів вища, ніж максимальні рекомендовані терапевтичні дози людини (100 мг/кг/добу).

Тривалі токсикологічні дослідження у мишей та щурів не виявили ознак канцерогенного потенціалу.

Стандартні тести на мутагенність, дослідження *in vivo* у мишей та щурів та дослідження *in vitro*

в лімфоцитах периферичної крові людини не виявили несприятливих ефектів.

Не існує доказів перинатальної токсичності, ембріотоксичності, тератогенності або порушення репродуктивної функції, як показано в дослідженнях у мишей, щурів та кроликів у безперервних парентеральних дозах у 20 разів вище, ніж максимальні рекомендовані терапевтичні дози людини (100 мг/кг/добу).

Клінічні характеристики.

Показання.

· Вірусні респіраторні інфекції;

· вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барра, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імунодефіцитними станами;

· папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокінцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки (у складі комплексної терапії);

· гострий вірусний енцефаліт (у складі комплексної терапії);

· вірусні гепатити (у складі комплексної терапії);

· підгострий склерозивний паненцефаліт (у складі комплексної терапії).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату, загострення подагри, гіперурикемія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

З обережністю слід призначати препарат з інгібіторами ксантиноксидази або засобами, що сприяють виведенню сечової кислоти, включаючи сечогінні препарати, з тіазидними діуретиками (такими як гідрохлоротіазид, хлорталідон, індапамід) або петльовими діуретиками (такими як фуросемід, торасемід, етакринова кислота).

Інозину пранобекс не слід застосовувати під час терапії імуносупресорами, оскільки одночасне застосування імуносупресорів може вплинути на його очікуваний терапевтичний ефект через особливості фармакокінетичних механізмів (застосування можливе лише після завершення терапії).

При одночасному застосуванні зі зидовудином (азидотимідином) підвищується утворення нуклеотиду внаслідок збільшення біодоступності зидовудину у плазмі крові та збільшення внутрішньоклітинного фосфорилювання у моноцитах крові людини. Це спричиняє посилення ефектів зидовудину під дією препарату.

Особливості застосування.

Під час лікування препаратом Гропівірін® можливе тимчасове підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові та в сечі, особливо у чоловіків та пацієнтів літнього віку, однак зазвичай ці показники залишаються в межах норми (до 8 мг/дл або 420 мкмоль/л відповідно).

Причиною підвищення рівня сечової кислоти є катаболічний метаболізм інозину в людини. Це відбувається не через спричинену препаратом фундаментальну зміну ферментної функції або функції ниркового кліренсу. Тому препарат необхідно застосовувати з особливою обережністю хворим на подагру, гіперурикемію, уролітіаз, а також при зниженій функції нирок. Протягом лікування необхідно контролювати рівень сечової кислоти у цих пацієнтів.

У деяких пацієнтів можуть виникати гострі реакції підвищеної чутливості (ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, кропив'янка). У таких випадках терапію препаратом Гропівірін® слід припинити.

При тривалому застосуванні препарату існує ризик розвитку нефролітіазу.

При тривалому лікуванні у всіх пацієнтів слід регулярно контролювати рівень сечової кислоти в сироватці крові та сечі, функцію печінки, показники крові та функції нирок.

Допоміжні речовини препарату

Лікарський засіб Гропівірін®, сироп, містить метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які можуть спричинити алергічні реакції (можливо, сповільненого типу).

Лікарський засіб Гропівірін®, сироп, містить цукрозу. Пацієнти з рідкісними спадковими порушеннями у вигляді непереносимості фруктози, порушення всмоктування глюкози-галактози або недостатності сахарази-ізомальтази не повинні застосовувати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Контрольовані дослідження стану плода та порушення фертильності у людей відсутні. Невідомо, чи проникає інозину пранобекс у грудне молоко. Таким чином, під час вагітності та лактації препарат призначають тільки в тому випадку, якщо лікар вважає, що очікувана користь перевищує потенційний ризик.

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

Лікарський засіб Гропівірін® не впливає або має незначний вплив на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Препарат застосовувати перорально.

Добова доза залежить від маси тіла, перебігу та тяжкості хвороби, стану хворого.

Добову дозу слід розподілити рівномірно на прийоми протягом доби.

Дорослі, включаючи пацієнтів літнього віку: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), зазвичай 3 г/добу (20 мл сиропу 3-4 рази на добу). Максимальна добова доза для дорослих – 80 мл сиропу (4 г інозину пранобексу).

Діти віком від 1 року: рекомендована добова доза становить 50 мг/кг маси тіла (1 мл/кг), рівномірно розподілена на 3-4 прийоми згідно з нижченаведеною таблицею:

Маса тіла	Дозування
Менше 9 кг	3-4 рази по 2,5 мл сиропу
9 - 14 кг	3-4 рази по 5 мл сиропу
14 - 21 кг	3-4 рази по 7,5 мл сиропу
Понад 21 кг	Така ж доза, як і дорослим

*Щоб відміряти дозу, слід використовувати пристрій для дозування з мірною шкалою, який знаходиться в упаковці.

Тривалість лікування

Гострі захворювання. При захворюваннях із короткочасним перебігом курс лікування становить 5-14 днів. Після зменшення вираженості симптомів захворювання лікування слід продовжувати ще 1-2 дні або довше залежно від перебігу хвороби, стану хворого.

Вірусні захворювання з довготривалим перебігом. Лікування слід продовжувати протягом 1-2 тижнів після зменшення вираженості симптомів захворювання або довше залежно від перебігу хвороби, стану хворого.

Рецидивуючі захворювання. На початковій стадії лікування дотримуються тих же рекомендацій, що й у разі гострих захворювань. У процесі підтримувальної терапії дозу можна зменшити до 500-1000 мг/добу. При появі перших ознак рецидиву необхідно відновити прийом добової дози, рекомендованої у разі гострих захворювань, і слід продовжувати приймати цю дозу протягом 1-2 днів після зникнення симптомів. Курс лікування можна повторювати кілька разів при необхідності, залежно від стану хворого, за рекомендацією лікаря.

Хронічні захворювання. Препарат призначати у добовій дозі 50 мг/кг маси тіла відповідно до таких схем:

безсимптомні захворювання – приймати протягом 30 днів із перервою 60 днів;

захворювання з помірно вираженими симптомами – приймати протягом 60 днів із перервою 30 днів;

захворювання з тяжкими симптомами – приймати протягом 90 днів з перервою 30 днів.

Курс лікування слід повторювати стільки разів, скільки буде потрібно, при цьому необхідно

проводити постійний моніторинг стану пацієнта та показань для подовження терапії.

При *інфекціях, спричинених вірусом папіломи людини* (зовнішні генітальні бородавки (гострокінцеві кондиломи) або папіломавірусна інфекція каналу шийки матки), застосовувати по 3 г/добу протягом 14-28 днів як монотерапію або як доповнення до місцевої терапії або хірургічного лікування відповідно до таких схем:

- для лікування *пацієнтів групи низького ризику* (пацієнти без імунодефіциту або пацієнти з низьким ризиком рецидиву) протягом 3 місяців препарат застосовують безперервно 14–28 днів з подальшим двомісячним періодом без лікування, протягом якого ураження зменшуються або зникають;

- для лікування *пацієнтів із групи високого ризику*[*] (пацієнти з імунодефіцитом або з високим ризиком рецидиву) протягом 3 місяців лікарський засіб застосовують 5 днів на тиждень 2 тижні поспіль кожного місяця або 5 днів на тиждень кожен другий тиждень. За потреби курси лікування можна повторити декілька разів.

*Фактори *високого ризику* у пацієнтів з рецидивами або дисплазією шийки матки, або папіломавірусною інфекцією геніталій, як і при інших подібних захворюваннях, включають:

· папіломавірусна інфекція статевих органів, яка триває більше 2 років або має 3 і більше рецидиви в анамнезі;

· імунодефіцит, спричинений:

– рецидивними або хронічними інфекціями;

– захворюваннями, що передаються статевим шляхом;

– протипухлинною хіміотерапією;

– хронічним алкоголізмом;

· погано контрольований цукровий діабет;

· атопія (спадкова схильність до гіперчутливості);

· тривале застосування контрацептивів (довше 2 років);

· рівень фолатів в еритроцитах ≤ 660 нмоль/л;

· кілька сексуальних партнерів або зміна постійного сексуального партнера;

· часті вагінальні статеві контакти (≥ 2–6 разів на тиждень);

· анальний секс;

· наявність в анамнезі пацієнта шкірних бородавок у дитинстві;

· вік > 20 років;

· хронічне паління.

При *підгострому склерозивному паненцефаліті* добова доза становить 100 мг/кг маси тіла,

максимальна доза – 3-4 г/добу. Лікування є довготривалим, безперервним, з регулярним спостереженням за станом здоров'я пацієнта та переглядом подальшого лікування. Рекомендована добова доза може бути збільшена, особливо у тяжких випадках.

Діти.

Лікарський засіб Гропівірін®, сироп, застосовують дітям віком від 1 року.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомляли. Передозування може спричинити підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові та у сечі. Лікування симптоматичне.

Побічні реакції.

Єдиною постійною побічною реакцією під час лікування інозином пранобексом дорослих і дітей є тимчасове підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові та у сечі, що повертається до початкових нормальних значень за кілька днів після закінчення лікування.

Частота випадків побічних реакцій визначається так: дуже часто(≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); дуже рідко (≥ 1/10000); частота невідома (не може бути оцінена через відсутність даних).

З боку імунної системи: частота невідома − реакція гіперчутливості, анафілактичні реакції;

з боку органів слуху та лабіринту: часто – вертиго;

психічні розлади: нечасто – знервованість, безсоння;

з боку нервової системи: часто – головний біль, вертиго; нечасто – сонливість; частота невідома − запаморочення;

з боку травного тракту: часто – блювання, нудота, відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці; нечасто – діарея, запор; частота невідома − біль у верхній частині живота;

з боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – свербіж, шкірні висипи; частота невідома − еритема, ангіоневротичний набряк, кропив'янка;

з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини: часто – артралгія;

з боку сечовидільної системи: нечасто – поліурія;

загальні розлади: часто – відчуття втоми, нездужання;

лабораторні дослідження: дуже часто – підвищення рівня сечової кислоти у крові, підвищення рівня сечової кислоти у сечі; часто – підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їх законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутність ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https//aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття – 6 місяців.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 100 мл у флаконі. По 1 флакону зі шприцом-дозатором у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.