ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

ІНОЗИН ПРАНОБЕКС

(INOSINE PRANOBEX)

Склад:

діюча речовина: інозину пранобекс;

1 мл сиропу містить інозину пранобексу 50 мг;

допоміжні речовини: цукор кондитерський; метилпарагідроксибензоат (Е 218); пропілпарагідроксибензоат (Е 216); кислота лимонна, моногідрат; натрію гідроксид; ароматизатор банановий; вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: сироп від безбарвного до жовтуватого кольору, з бананoвим запахом і ледь гірким смаком.

Фармакотерапевтична група. Протиінфекційні засоби для системного застосування. Противірусні засоби для системного застосування. Противірусні засоби прямої дії.

Інші противірусні засоби. Інозин пранобекс.

Код АТХ J05A X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Лікарський засіб ІНОЗИН ПРАНОБЕКС містить метізопринол (інозину пранобекс), що є синтетичною похідною пурину і має імуномодулюючу і противірусну дію, яка виникає в результаті вираженої стимуляції імунної відповіді хазяїна *in vivo.*

У клінічних дослідженнях було показано, що інозину пранобекс усуває дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету шляхом індукції відповідей Th1-типу, що призводить до дозрівання і диференціювання Т-лімфоцитів і потенціювання лімфопроліферативної відповіді у мітогенних або антигеноактивних клітинах. Крім того, було доведено, що препарат регулює механізми цитотоксичності Т-лімфоцитів і NK-клітин,

функціонування супресорних лімфоцитів CD8 і допоміжних лімфоцитів CD4 , а також підвищує рівень IgG і маркерів поверхневого комплементу. У дослідженнях *in vitro* інозину пранобекс підсилює продукування цитокінів IL-1 і IL-2, одночасно збільшуючи експресію рецептора IL-2. У дослідженнях *in vivo* значно збільшувалася секреція ендогенного гамма-інтерферону (IFN-γ) і зменшувалася секреція IL-4. Також було показано, що препарат підсилює хемотаксис і фагоцитоз нейтрофілів, моноцитів і макрофагів.

У дослідженнях *in vivo* виявлено, що інозину пранобекс активує знижений синтез матричної РНК (mRNK) білків лімфоцитів і ефективність процесу трансляції з одночасним гальмуванням синтезу вірусної РНК. Можливі механізми цього впливу такі (їхня роль потребує подальшого підтвердження):

- включення зв'язаної з інозином оротової кислоти в полірибосоми;
- інгібування приєднання поліаденілової кислоти до вірусної матричної РНК;
- реструктуризація мезотеліальних білкових комплексів, що беруть участь у відправці сигналу через специфічний Т-клітинний рецептор (TcR) у лімфоцитарних внутрішньомембранних частках (IMP), що майже втричі збільшує їхню щільність.

Інозину пранобекс пригнічує цГМФ-фосфодіестеразу *in vitro* тільки у високих концентраціях; цей ефект не проявляється при концентраціях лікарського засобу, які забезпечують імунофармакологічну активність *in vivo*.

Фармакокінетика.

Всмоктування. При пероральному прийомі інозину пранобекс швидко та повністю всмоктується (≥ 90 %) зі шлунково-кишкового тракту в кров. Аналогічно 94–100 % дози його компонентів, DIP (N, N-диметиламіно-2-пропанол) і ПАБК (параамінобензойна кислота), виявлялися в сечі після перорального введення у макак-резусів.

Розподіл. У дослідженнях на мавпах після введення міченого радіоізотопами інозину пранобексу матеріал виявляли в таких органах (в порядку зниження специфічної активності): нирки, легені, печінка, серце, селезінка, яєчка, підшлункова залоза, мозок та скелетні м'язи.

Метаболізм. При пероральному застосуванні 1 г міченого радіоізотопами інозину пранобексу у людей концентрації DIP та ПАБК в плазмі становили 3,7 мкг/мл (2 години) та 9,4 мкг/мл (1 година) відповідно.

У процесі досліджень дозової переносимості встановлено, що пікове післядозове підвищення концентрації сечової кислоти як індикатора метаболізму метізопринолу має нелінійний характер і може варіювати у межах ± 10 % протягом 1–3 годин.

Виведення. Добова екскреція із сечею ПАБК та її основного метаболіту в умовах рівноважного стану при дозуванні 4 г/добу становила приблизно 85 % від прийнятої дози. 95 % радіоактивного DIP виявляли в сечі у вигляді незміненої речовини та метаболіту N-оксиду. Період напіввиведення DIP становить 3,5 години, ПАБК — 50 хвилин. Основними метаболітами інозину пранобексу в організмі людини є N-оксид для DIP та орто-ацилглюкуронід для ПАБК. Оскільки молекула інозину метаболізується

шляхом біодеградації пурину до сечової кислоти, експерименти з інозину пранобексом, міченим радіоактивним ізотопом, у 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, ПАБК та її метаболіту становило > 90 % очікуваних значень розчину. Визначення DIP та його метаболіту становило ≥ 76 %. Плазмові значення AUC DIP були ≥ 88 %, ПАБК — ≥ 77 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікарський засіб ІНОЗИН ПРАНОБЕКС показаний для лікування зниженого або нефункціонального клітинного імунітету та для лікування клінічної симптоматики при таких захворюваннях:

- первинні та вторинні вірусні респіраторні інфекції;

· вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи *(VZV)*, цитомегаловірусом *(CMV)*, вірусом Епштейна — Барр *(EBV)*;

· генітальні кондиломи *(condyloma acuminata)* — зовнішні ураження (за винятком меатальної та періанальної локалізації) — як монотерапія або як допоміжний засіб до звичайного місцевого або хірургічного лікування;

· інфекції слизових оболонок, субклінічні вульвовагінальні інфекції або інфекції, викликані ВПЛ (вірус папіломи людини), пов’язані з ендоцервіксом;

· вірусний гепатит;

· кір зі складним перебігом або з ускладненнями;

· підгострий склерозивний паненцефаліт *(SSPE)*.

Протипоказання.

Лікарський засіб не слід застосовувати:

- пацієнтам, у яких виявлено підвищену чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу;
- пацієнтам під час гострого нападу подагри;
- пацієнтам із підвищеним рівнем сечової кислоти в крові (гіперурикемією).

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 із сечею, включаючи тіазидні діуретики (наприклад, гідрохлортіазид, хлорталідон, індапамід) та петльові діуретики (фуросемід, торасемід, етакринова кислота).

Не слід приймати лікарський засіб 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).

Одночасне застосування лікарського засобу із зидовудином (азидотимідином — АЗТ) посилює утворення нуклеотидів зидовудином через різні механізми внаслідок підвищення біодоступності зидовудину у плазмі крові та підвищення внутрішньоклітинного фосфорилювання у моноцитах крові. Це спричиняє посилення ефектів зидовудину під дією препарату.

Особливості застосування.

Лікарський засіб може викликати короткочасне збільшення рівня сечової кислоти в сироватці крові та сечі, але він зазвичай залишається в межах норми (верхня межа становить 8 мг/дл або 0,42 ммоль/л відповідно), особливо у літніх людей і чоловіків молодшого віку. Збільшення рівня сечової кислоти зумовлене катаболічним метаболізмом інозинового компонента діючої речовини до сечової кислоти і не є результатом змін ферментної активності або ниркового кліренсу, спричинених застосуванням лікарських засобів. Отже, інозину пранобекс слід з обережністю застосовувати пацієнтам з подагрою, гіперурикемією, сечокам'яною хворобою та порушеннями функції нирок в анамнезі. Під час лікування потрібно уважно стежити за рівнем сечової кислоти у таких пацієнтів.

У деяких пацієнтів можуть виникати гострі реакції підвищеної чутливості (ангіоневротичний набряк, анафілактичний шок, кропив'янка). У такому разі терапію лікарським засобом слід припинити.

При тривалому лікуванні можуть утворюватися ниркові камені. У кожного пацієнта під час тривалого лікування слід проводити регулярний моніторинг рівня сечової кислоти в сироватці крові та у сечі, функції печінки, показників крові та ниркової функції.

Застереження щодо допоміжних речовин

Лікарський засіб ІНОЗИН ПРАНОБЕКС містить метилпарагідроксибензоат (Е 218) і пропілпарагідроксибензоат (Е 216), тому може спричинити алергічні реакції (можливо, уповільнені).

Лікарський засіб містить цукор кондитерський. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Сироп може бути шкідливим для зубів. В 1 мл сиропу міститься 663 мг цукру кондитерського. З обережністю застосовують хворим на цукровий діабет.

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.

Вплив інозину на розвиток плода та фертильність у людей не вивчався. Невідомо, чи проникає інозину пранобекс у грудне молоко. Не слід застосовувати лікарський засіб під час вагітності та годування груддю, якщо тільки лікар не вважає, що очікувана користь переважає потенційні ризики.

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

Лікарський засіб не впливає або незначно впливає на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб призначений для перорального застосування.

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 (по 20 мл сиропу 3–4 рази на добу). Максимальна добова доза — 4 г.

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

Маса тіла, кг	*Режим дозування*
Менше 9 кг	3–4 рази на добу по 2,5 мл сиропу
9–14 кг	3–4 рази на добу по 5 мл сиропу
14–21 кг	3–4 рази на добу по 7,5 мл сиропу
Понад 21 кг	Та ж доза, що і для дорослих

Для відмірювання дози слід використовувати дозуючий пристрій з мірною шкалою, що входить до комплекту лікарського засобу.

Тривалість лікування

Гострі захворювання. При захворюваннях із короткочасним перебігом курс лікування становить від 5 до 14 днів. Після зниження вираженості симптомів захворювання лікування слід продовжувати ще 1–2 дні або довше, за рішенням лікаря.

Вірусні захворювання з довготривалим перебігом. Лікування слід продовжувати протягом 1–2 тижнів після зниження вираженості симптомів захворювання або довше, за рішенням лікаря.

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

Хронічні захворювання. Рекомендована доза 50 мг/кг маси тіла відповідно до нижчезазначених схем:

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

захворювання із легкими симптомами: приймати протягом 60 днів із перервою 30 днів;

захворювання з тяжкими симптомами: приймати протягом 90 днів із 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.

Дозування для особливих показань

Зовнішня генітальна кондилома (condyloma acuminata) або ВПЛ-інфекції, пов'язані з ендоцервіксом: застосовувати по 3 г/добу протягом 14–28 днів як монотерапію або як доповнення до місцевої терапії чи хірургічного лікування відповідно до нижчезазначених 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;

або

- для лікування *пацієнтів з 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.

*Профіль «високого ризику» рецидиву або дисплазії шийки матки у пацієнтів із генітальною ВПЛ-інфекцією схожий з типом інших захворювань і включає такі захворювання та стани:

· Генітальна ВПЛ-інфекція, що триває більше 2 років, або якщо в анамнезі наявні 3 і більше рецидиви.

· Зниження імунітету, спричинене:

- рецидивними або хронічними інфекціями;

- іншими захворюваннями, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ);

- хіміотерапією при онкологічних захворюваннях;

- хронічним алкоголізмом.

· Недостатньо контрольований діабет.

· Атопія.

· Тривале використання пероральних контрацептивів (2 роки і більше).

· Рівень фолієвої кислоти в еритроцитах нижче 660 нмоль/л.

· Наявність кількох статевих партнерів або зміна постійного статевого партнера.

· Часті вагінальні статеві контакти (≥ 2–6 разів на тиждень).

· Анальний секс.

· Наявність в анамнезі пацієнта шкірних бородавок у дитинстві.

· Вік понад 20 років.

· Паління.

При *підгострому склерозивному паненцефаліті* добова доза становить 100 мг/кг маси тіла, максимальна доза — 60–80 мл/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. Див. розділ *«Спосіб застосування та дози».*

Передозування.

Випадки передозування не спостерігались. З огляду на результати досліджень токсикології у тварин, окрім підвищення рівня сечової кислоти в організмі, серйозні побічні реакції малоймовірні. Лікування симптоматичне та підтримувальне.

Побічні реакції.

Найчастішою побічною дією інозину пранобексу, що виникає як у дорослих, так і у дітей, є тимчасове підвищення (зазвичай у межах норми) рівнів сечової кислоти в сироватці крові та у сечі, які повертаються до початкових нормальних значень за кілька днів після закінчення лікування.

Частота побічних реакцій визначена за такою класифікацією: дуже часті (³1/10), часті (³1/100, <1/10), нечасті (³1/1000, <1/100), рідкі (³1/10000, <1/1000), дуже рідкі (˂1/10000),

частота невідома (неможливо визначити на основі наявних даних).

Системи органів	Частота	Побічні реакції
З боку імунної системи	Частота невідома	Реакції гіперчутливості, анафілактичні реакції.
З боку органів слуху та лабіринту	Часті	Вертиго.
Порушення психіки	Нечасті	Знервованість, безсоння.
З боку нервової системи	Часті Нечасті Частота невідома	Головний біль, вертиго. Сонливість. Запаморочення.
З боку шлунково-кишкового тракту	Часті Нечасті Частота невідома	Блювання, нудота, відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці. Діарея, запор. Біль у верхній частині живота.
З боку шкіри та підшкірних тканин	Часті Частота невідома	Свербіж, шкірні висипи. Еритема, ангіоневротичний набряк, кропив’янка.
З боку опорно-рухового апарату та сполучних тканин	Часті	Артралгія.
З боку нирок та сечовидільної системи	Нечасті	Поліурія (збільшення об’єму сечі).
Загальні порушення та реакції у місці введення	Часті	Відчуття втоми, нездужання.
Лабораторні та функціональні обстеження	Дуже часті Часті	Підвищення рівня сечової кислоти в крові та сечі. Підвищення рівня трансаміназ і лужної фосфатази в 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 їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності лікарського засобу після розкриття флакона не більше 12 місяців.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С**.**

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не зберігати у холодильнику.

Упаковка. По 100 мл або по 150 мл у флаконі; по 1 флакону в комплекті з дозуючим пристроєм в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 12430, Житомирська обл., Житомирський р-н, с. Станишівка, вул. Корольова, б. 4.