

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Pranovirum 100 mg/ml
sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml sirupu obsahuje 100 mg inozín-pranobexu.

Pomocné látky so známym účinkom: sacharóza (600 mg/ml), metyl-parahydroxybenzoát (1,8 mg/ml), propyl-parahydroxybenzoát (0,2 mg/ml) a sodík (2,04 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup

Viskóznny, číry, bezfarebný až žltý sirup s banánovou príchuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Podporná liečba pri liečbe rekurentných vírusových infekcií horných dýchacích ciest (napr. akútna rinofaryngitída, akútna faryngitída, akútna laryngitída, akútna laryngofaryngitída).
Pri liečbe nekomplikovaného, rekurentného labiálneho herpesu spôsobeného vírusom Herpes simplex (*Herpes simplex*).

Liek je indikovaný imunokompetentným pacientom s telesnou hmotnosťou viac ako 9 kilogramov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa určuje na základe telesnej hmotnosti pacienta a závažnosti ochorenia. Denná dávka sa má rozdeliť na rovnaké jednotlivé dávky podávané niekoľkokrát denne. Trvanie liečby je zvyčajne 5-14 dní. Po ústupe príznakov sa má v liečbe pokračovať 1-2 dni.

Pri liečbe rekurentných herpetických infekcií je dôležité začať liečbu v čase nástupu ochorenia alebo ihneď po objavení sa prvých príznakov.

Dospelí vrátane starších osôb (nad 65 rokov)

Odporúčaná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti denne (0,5 ml/1 kg telesnej hmotnosti/deň), zvyčajne 3 g (30 ml sirupu denne) v 3 alebo 4 rozdelených dávkach. Maximálna dávka je 4 g denne.

Deti s telesnou hmotnosťou viac ako 9 kilogramov

Odporúčaná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti denne, zvyčajne 0,5 ml na 1 kg telesnej hmotnosti v 3 alebo 4 rozdelených dávkach denne, podávaných podľa nasledujúcej tabuľky:

Telesná hmotnosť	Dávkovanie*
9-14 kg	3-4-krát denne 2,5 ml sirupu
15-21 kg	3-4-krát denne 3 ml sirupu
> 21 kg	Dávka pre dospelých

* Na odmeranie presnej dávky sa má použiť odmerka, ktorá je súčasťou balenia.

Pranovirus sa nemá používať u detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 9 kilogramov, pretože odmerkou nie je možné podať primeranú dávku.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Trvanie liečby - všeobecne

Akútne ochorenia:

Pri krátkodobých vírusových ochoreniach sa má v liečbe pokračovať 1 až 2 dni po ústupe príznakov alebo dlhšie, podľa rozhodnutia lekára. (Trvanie liečby je zvyčajne 5 až 14 dní).

Dlhodobé vírusové infekcie:

V liečbe sa má pokračovať 1-2 týždne po ústupe príznakov alebo dlhšie, podľa rozhodnutia lekára.

Rekurentné ochorenia

Začiatkové dávkovanie a trvanie liečby sú rovnaké ako pri akútnych ochoreniach. V priebehu liečby sa odporúča udržiavaciu dávku pre dospelých a starších pacientov znížiť na 5 až 10 ml sirupu denne, pokiaľ sa neobjavia prvé príznaky relapsu. Pri výskyte prvých príznakov relapsu sa má opätovne obnoviť denná dávka ako pri akútnych stavoch a pokračovať v jej užívaní 1-2 dni po ústupe príznakov. Potom sa odporúča denná udržiavacia dávka. Okrem pravidelného sledovania s cieľom posúdiť stav pacienta a určiť, či je potrebná ďalšia liečba, možno liečbu podľa potreby zopakovať.

Chronické ochorenia

50 mg/kg telesnej hmotnosti/deň podľa nasledujúceho dávkovania:

Asymptomatické stavy: podávať 30 dní s prestávkou 60 dní.

Pri miernych príznakoch: podávať 60 dní s prestávkou 30 dní.

Pri závažných príznakoch: podávať 90 dní s prestávkou 30 dní.

Tento dávkovací režim sa môže v prípade potreby zopakovať. Liečba sa má sledovať kvôli prejavom relapsu.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti s akútnym záchvatom dny alebo so zvýšenou hladinou kyseliny močovej v krvi.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pranovirus môže spôsobiť prechodné zvýšenie hladiny kyseliny močovej v sére a moči, ktoré zvyčajne zostávajú v normálnom rozmedzí, predovšetkým u mužov a u starších ľudí. Zvýšenie hladín kyseliny močovej je spôsobené katabolizmom inozínu u ľudí na kyselinu močovú, a nie je spôsobené základnou liečivom indukovanou zmenou enzýmu alebo zmenou funkcie renálneho klirensu. Preto sa u pacientov s dnou v anamnéze, hyperurikémiou, urolitiázou alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek má Pranovirus podávať s opatrnosťou. Počas liečby sa majú u týchto pacientov starostlivo sledovať hladiny kyseliny močovej.

U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť závažné hypersenzitívne reakcie (urtikária, angioedém, anafylaxia). V týchto prípadoch sa má liečba Pranovirusom prerušiť.

Počas dlhodobej liečby (trvajúcej najmenej 3 mesiace) sa majú pravidelne u každého pacienta sledovať hladiny kyseliny močovej v sére a v moči, funkcia pečene, krvný obraz a funkcia obličiek. Počas dlhodobého používania (najmenej 3 mesiace) môžu vznikáť obličkové kamene.

Dôležité informácie o niektorých pomocných látkach lieku

Tento liek obsahuje sacharózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

1 ml sirupu lieku Pranovirum obsahuje 600 mg sacharózy. Ak sa podáva viac ako 8 ml sirupu v dávke, musí sa to vziať do úvahy u pacientov s *diabetes mellitus*.

Môže škodiť zubom.

Tento liek obsahuje metyl-parahydroxybenzoát a propyl-parahydroxybenzoát, ktoré môžu vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v odporúčanej dávke (2,5 - 10 ml sirupu), t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka. Ak sa podáva viac ako 11 ml sirupu v jednorazovej dávke, má sa to obzvlášť vziať do úvahy u pacientov na diéte s nízkym obsahom sodíka. WHO odporúčaný maximálny denný príjem sodíka pre dospelú osobu sú 2 g.

4.5 Liekové a iné interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu lieku Pranovirum s imunosupresívnymi liekmi, pretože to môže ovplyvniť terapeutický účinok oboch liekov.

Pranovirum sa má používať s opatrnosťou v kombinácii s inhibítormi xantínoxidázy alebo s liekmi, ktoré zvyšujú vylučovanie kyseliny močovej v moči, vrátane diuretík.

Súbežné podávanie so zidovudínom (azidotymidín, AZT) zvyšuje tvorbu nukleotidu zidovudínu (zvyšená aktivita zidovudínu) rôznymi mechanizmami, vrátane zvýšenej biologickej dostupnosti AZT v plazme a zvýšenej intracelulárnej fosforylácii v monocytoch. Výsledkom je zosilnený účinok zidovudínu inozín-pranobexom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

K dispozícii nie sú žiadne alebo len obmedzené údaje (menej ako 300 výsledkov tehotenstva) o použití inozín-pranobexu u tehotných žien. Štúdie na zvieratách zamerané na reprodukčnú toxicitu nenaznačujú priame ani nepriame škodlivé účinky (pozri časť 5.3).

Ako preventívne opatrenie sa odporúča vyhnúť sa používaniu lieku Pranovirum počas tehotenstva.

Dojčenie

Nie je známe, či sa inozín-pranobex vylučuje do materského mlieka. Nemožno preto vylúčiť riziko pre dojčené dieťa. Pranovirum sa nemá používať počas dojčenia.

Fertilita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinku inozín-pranobexu na fertilitu u ľudí. U zvierat sa nepozoroval žiadny účinok liečby inozín-pranobexom na párenie alebo plodnosť (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pranovirum má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Môžu sa vyskytnúť nežiaduce účinky zhoršujúce psychomotorický výkon, napr. bolesť hlavy, závrat alebo ospalosť (pozri tiež časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou súvisiacou s liekom počas liečby inozín-pranobexom je zvýšenie hladín kyseliny močovej v sére a v moči. Zvyčajne niekoľko dní po ukončení liečby sa hladiny kyseliny močovej vrátia na normálne hodnoty.

Kategórie frekvencie sú definované podľa konvencie MedDRA:

Veľmi časté	≥1/10
Časté	≥1/100 až <1/10
Menej časté	≥1/1000 až <1/100
Zriedkavé	≥1/10 000 až <1/1000
Veľmi zriedkavé	<1/10 000
Neznáme	Z dostupných údajov sa nedá odhadnúť.

Frekvencia	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Trieda orgánových systémov			
Psychické poruchy			nervozita, nespavosť
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, závrat	ospalosť
Poruchy tráviaceho traktu		nevoľnosť, vracanie, epigastrická bolesť	hnačka, zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, vyrážka	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia	
Poruchy obličiek a močových ciest			polyúria
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, malátnosť	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi, zvýšená hladina kyseliny močovej v moči	zvýšené hladiny alkalického fosfatázy, transaminázy alebo močoviny v krvi (BUN)	

Nasledujúce nežiaduce reakcie boli hlásené po uvedení lieku na trh s frekvenciou: neznáme (z dostupných údajov sa nedá odhadnúť):

Poruchy imunitného systému	precitlivosť, anafylaxia
Poruchy nervového systému	závrat
Poruchy tráviaceho traktu	bolesť žalúdka a brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém, erytém, urtikária

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

S predávkovaním inozín-pranobexom nie sú žiadne skúsenosti. Vzhľadom na štúdie toxicity na zvieratách sa však závažné nežiaduce účinky, okrem zvýšených hladín kyseliny močovej v tele, zdajú byť nepravdepodobné. V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká.
ATC kód: J05AX05.

Imunomodulátor - antivírusové liečivo. Účinkuje tak, že spomaľuje rast a šírenie vírusu v tele. Môže tiež stimulovať imunitný systém v tele, čím pomáha zvýšiť schopnosť tela bojovať proti týmto infekciám.

Inozín-pranobex je syntetický purínový derivát s imunomodulačnými a antivírusovými vlastnosťami, ktoré sú dokumentované *in vivo* zreteľným zvýšením imunitnej odpovede hostiteľa v dôsledku liečiva.

V klinických štúdiách sa preukázalo, že inozín-pranobex normalizuje nedostatočnú alebo porušenú bunkami sprostredkovanú imunitu vyvolaním tvorby buniek typu Th1, čo iniciuje maturáciu a diferenciáciu T-lymfocytov a potenciáciu indukovaných lymfoproliferatívnych odpovedí v bunkách aktivovaných mitogénom alebo antigénom. Podobne sa preukázalo, že inozín-pranobex moduluje cytotoxicitu T-lymfocytov a NK buniek, funkcie CD8⁺ supresorových a CD4⁺ pomocných lymfocytov a zvyšuje aj počet povrchových receptorov pre IgG a komplement. Inozín-pranobex zvyšuje produkciu cytokínu IL -1 a zvyšuje produkciu IL-2, čím zvyšuje expresiu IL-2 receptora *in vitro*. Významne zvyšuje sekréciu endogénneho IFN- γ a znižuje produkciu IL-4 *in vivo*. Ďalej sa preukázalo, že potencuje chemotaxiu a fagocytózu neutrofilov, monocytov a makrofágov.

Inozín-pranobex *in vivo* zvyšuje zníženú translačnú schopnosť lymfocytárnej mRNA a syntézu proteínov, pričom inhibuje syntézu vírusovej RNA pomocou nasledujúcich mechanizmov (zatiaľ neobjasneným spôsobom, sú potrebné ďalšie štúdie):

- (1) inozínom sprostredkovanej inkorporácie kyseliny orotovej do polyribosómov;
- (2) inhibície naväzovania polyadenylových reťazcov na vírusovú mRNA;
- (3) reorganizácie intramembránových plazmatických častíc lymfocytov (intramembrane plasma particles, IMP), ktorá vedie k takmer trojnásobnému zvýšeniu hustoty.

Inozín-pranobex inhibuje cGMP fosfodiesterázu iba vo vysokých koncentráciách *in vitro* a pri hladinách, ktoré sa *in vivo* pri imunofarmakologickom použití nedosahujú.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Každá aktívna zložka liečiva vykazuje samostatné farmakokinetické vlastnosti.

Absorpcia

Pri perorálnom podaní u človeka sa inozín-pranobex rýchlo a úplne vstrebáva z tráviaceho traktu a dostáva sa do krvi. V izotopových štúdiách založených na rádioaktivite meranej v moči sa absorpcia 2-hydroxy-N,N-dimetylpropánamínu (N,N-dimethylamino-2-propanol, DIP) a kyseliny 4-acetylamino benzoovej (p-acetamidobenzoic acid, PacBA) prakticky dosiahla počas 8 až 24 hodín po podaní. Podobne po perorálnom podaní u opíc Makak rézus sa 94-100 % i.v. hladín zlúčenín DIP a PacBA deteguje v moči.

Inozín sa metabolizuje endogénnym inozínom cez purínovú dráhu. Zvýšené hladiny kyseliny močovej sú namerané z dôvodu kvantitatívneho merania absorpcie. Po perorálnom podaní (tablety) sa až do 70 % exogénneho inozínu vylúči močom vo forme kyseliny močovej, zvyšok sa vylúči ako normálne metabolity, t.j. xantín a hypoxantín. U človeka na meranie absorpcie výsledného inozínu nie je vhodné rádioaktívne označené liečivo, pretože rádioaktívne označený izotop sa môže následne včleniť do

DNA prostredníctvom normálnej purínovej metabolickej dráhy, čo sa potvrdilo v štúdiách na zvieratách (rádioaktivita sa objavila v nukleotidovej frakcii).

Distribúcia

Po podaní liečiva a jeho zlúčenín opiciam sa rádioaktívne označený materiál zistil v nasledujúcich tkanivách v poradí klesajúcej špecifickej aktivity: obličky, pľúca, pečeň, srdce, slezina, semenníky, pankreas, mozog a kostrové svalstvo.

Biotransformácia

Inozínová zložka lieku je eliminovaná rovnakou metabolickou cestou (degradácia purínov) ako endogénny inozín. U ľudí je hlavným metabolitom N-oxid pre DIP a o-acylglukuronidový konjugát pre PacBA.

U ľudí sa po perorálnom podaní 1 g izotopom rádioaktívne označeného inozín-pranobexu zistili nasledujúce plazmatické hladiny DIP a PacBA: 3,7 µg/ml (2 hodiny) a 9,4 µg/ml (1 hodina), v uvedenom poradí. V štúdiách tolerancie dávky u ľudí nie je maximálne zvýšenie hladín kyseliny močovej po dávke ako miera inozínu pochádzajúceho z lieku lineárne a môže sa meniť v rozmedzí ±10 % v priebehu 1-3 hodín.

Eliminácia

24-hodinová eliminácia PacBA a jej hlavného metabolitu močom v podmienkach rovnovážneho stavu pri dávke 4 g denne predstavovala približne 85 % podanej dávky. Počas eliminácie DIP je 3,5 hodín a PacBA 50 minút. Hlavnými metabolitmi u ľudí sú N-oxid pre DIP a o-acylglukuronidový konjugát pre PacBA.

Štúdie u ľudí preukazujú, že v podmienkach rovnovážneho stavu sa 0,147 g kyseliny močovej vylúči močom počas 24 hodín z každého gramu perorálne podaného inozín-pranobexu.

Biologická dostupnosť (AUC)

Po perorálnom podaní v podmienkach rovnovážneho stavu bolo izoláciou z moču na 4. deň získaných ≥ 90 % predpokladanej hodnoty PacBA a jej metabolitu. Izoláciou DIP a jeho metabolitu bolo získaných ≥ 76 %. Plazmatická AUC stanovená vylučovaním močom bola ≥ 88 % pre DIP a ≥ 77 % pre PacBA.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách akútnej, subakútnej a chronickej toxicity na zvieratách preukázal inozín-pranobex nízky profil toxicity na myšiach, potkanoch, psoch, mačkách a opiciach v dávkach až do 1 500 mg/kg/deň. Najnižšia akútna perorálna dávka LD₅₀ bola 50-krát vyššia ako maximálna terapeutická dávka 100 mg/kg/deň.

Dlhodobé toxikologické štúdie na myšiach a potkanoch nepreukázali žiadne prejavy karcinogénneho potenciálu.

Štandardné testy mutagenity a *in vivo* štúdie na myšiach a potkanoch a *in vitro* štúdie na ľudských lymfocytoch periférnej krvi neodhalili žiadne mutagénne vlastnosti inozín-pranobexu.

V štúdiách s kontinuálnym parenterálnym podávaním dávok až 20-násobne vyšších ako sú maximálne terapeutické odporúčané dávky u ľudí (100 mg/kg/deň) sa nepreukázal žiadny dôkaz perinatálnej toxicity, embryotoxicity, teratogenity alebo poruchy reprodukčnej funkcie na myšiach, potkanoch a králikoch (pozri tiež časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza

metyl-parahydroxybenzoát (E218)
propyl-parahydroxybenzoát (E216)
kyselina citrónová (E330)
hydroxid sodný (E524)
sacharín, sodná soľ (E954)
banánová príchuť AR 0010 (zloženie: izoamylbutyrát, banánová príchuť AFFC 338 COEUR,
izoamylacetát, gama-undekalaktón, propylénglykol E1520)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení fľaše: 3 mesiace.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa pri teplote do 30°C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z hnedého skla uzatvorená s bielym hliníkovým viečkom a priloženou polypropylénovou odmerkou so stupnicou v rozsahu od 2 do 16 ml v papierovej škatuli.

Veľkosť balenia: 100 ml.

6.6 Osobitné opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.
ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0235/22-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. októbra 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024