

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Resivirtan 100 mg/ml sirop

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru de sirop conține 100 mg inozină pranobex.

Excipienți cu efect cunoscut: sucroză (600 mg/ml), parahidroxibenzoat de metil (1,8 mg/ml), parahidroxibenzoat de propil (0,2 mg/ml) și sodiu (2,04 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop

Soluție vâscoasă, limpede, incoloră până la galben, cu aromă de banană.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ca adjuvant în tratamentul infecțiilor virale recurente ale tractului respirator superior (de exemplu rinofaringită acută, faringită acută, laringită acută, laringofaringită acută).

În tratamentul herpesului labial necomplicat, recurent, cauzat de virusul herpes simplex (*Herpes simplex*).

Medicamentul este indicat la pacienți imunocompetenți, cu o greutate corporală de cel puțin 9 kilograme.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza este determinată în funcție de greutatea corporală a pacientului și de severitatea bolii. Doza zilnică trebuie împărțită în prize individuale egale, administrate de mai multe ori pe zi. Durata tratamentului este de obicei de 5 până la 14 zile. După ce simptomele dispar, tratamentul trebuie continuat timp de încă 1-2 zile.

În tratamentul infecției herpetice recurente este important ca tratamentul să fie început în perioada cu leziuni periorale sau imediat după apariția primelor simptome.

Adulți, inclusiv vârstnici (cu vârsta peste 65 de ani)

Doza recomandată este de 50 mg/kg greutate corporală zilnic (respectiv 0,5 ml per kilogram greutate corporală și zi), de obicei 3 g (30 ml de sirop pe zi), divizată în 3 sau 4 prize. Doza maximă este de 4 g pe zi.

Copii cu greutatea corporală de peste 9 kg

Doza recomandată este de 50 mg/kg de greutate corporală și zi, respectiv 0,5 ml sirop pentru 1 kg greutate corporală și zi, divizată în 3 sau 4 prize zilnic. Dozele se vor administra conform tabelului următor:

Greutate corporală	Doza*
9-14 kg	3 - 4 x 2,5 ml sirop
15-21 kg	3 - 4 x 3 ml sirop
>21 kg	Doza recomandată pentru adulți

* Pentru măsurarea exactă a dozei se recomandă utilizarea măsurii dozatoare incluse în cutie.

Resivirtan nu trebuie utilizat la copiii cu greutatea corporală sub 9 kilograme, deoarece nu este posibilă administrarea dozei adecvate folosind măsura dozatoare.

Mod de administrare

Administrare orală

Durata tratamentului

Afecțiuni acute:

În afecțiunile virale cu evoluție de scurtă durată, tratamentul trebuie continuat încă 1-2 zile după ameliorarea simptomelor sau mai mult timp, conform recomandării medicului. (Durata tratamentului este de obicei de 5 până la 14 zile.)

Afecțiuni virale cu evoluție de lungă durată:

Tratamentul trebuie continuat încă 1-2 săptămâni sau mai mult după ameliorarea simptomelor, în funcție de recomandarea medicului.

Infecții recurente

În faza inițială, doza și durata tratamentului sunt aceleași ca în afecțiunile acute.

După aceea, pentru adulți și vârstnici se recomandă doze de întreținere de 5 până la 10 ml de sirop zilnic până la apariția primelor simptome de recidivă. Apoi se reinstituie dozele recomandate în fază acută, administrarea acestora continuând încă 1-2 zile după ameliorarea simptomelor, și apoi se recomandă doza zilnică de întreținere. Tratamentul poate fi repetat, dacă este necesar, în asocierie cu o monitorizare regulată pentru a evalua starea pacientului și pentru a determina dacă este necesar tratament suplimentar.

Afecțiuni cronice

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

Cazuri asimptomatice: 30 de zile tratament, 60 de zile pauză.

Simptome moderate: 60 de zile tratament, 30 de zile pauză.

Simptome severe: 90 de zile tratament, 30 de zile pauză.

Schema terapeutică se poate repeta, atât timp cât este necesar. Pe durata tratamentului se vor monitoriza semnele de recidivă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Gută (episod acut de gută) sau concentrație crescută de acid uric în sânge.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Resivirtan poate determina o creștere tranzitorie a concentrațiilor serice și urinare ale acidului uric, acestea rămânând de obicei în limitele valorilor normale, în special la bărbați și la populația vârstnică de ambele sexe. Creșterea concentrațiilor acidului uric este determinată de faptul că la om fragmentul de inozină din acest medicament este metabolizat până la acid uric. **Nu este determinată de o modificare fundamentală indusă de medicament asupra unor enzime sau asupra funcției de clearance**

renal. Prin urmare, Resivirtan trebuie administrat cu prudență la pacienții cu antecedente de gută, hiperuricemie, urolitiază sau la pacienții cu insuficiență renală. În timpul tratamentului la acești pacienți, concentrațiile de acid uric trebuie monitorizate periodic.

Unii pacienți pot prezenta reacții de hipersensibilitate severe (urticarie, angioedem, anafilaxie). În aceste cazuri, tratamentul cu Resivirtan trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului pe termen lung (3 luni sau mai mult) poate apărea formarea de calculi renali. Dacă Resivirtan este utilizat pe termen lung (3 luni sau mai mult), la fiecare pacient se recomandă monitorizarea regulată a concentrațiilor serice și urinare ale acidului uric, funcției hepatice, hemoleucogramei și funcțiilor renale.

Informații importante despre unii dintre excipienții medicamentului

Acest medicament conține sucroză. 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.

1 ml de Resivirtan conține 600 mg sucroză. Dacă se administrează doze care depășesc 8 ml de sirop, acestea conțin 5 g de sucroză. Acest fapt va fi luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat. Poate dăuna dinților.

Acest medicament conține parahidroxibenzoat de metil și parahidroxibenzoat de propil care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză recomandată (2,5 – 10 ml sirop), adică practic „nu conține sodiu”. Dacă se administrează mai mult de 11 ml de sirop într-o singură doză, trebuie să se țină cont de această cantitate în cazul persoanelor care urmează o dietă hiposodată.

Doza maximă zilnică recomandată de OMS este de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Trebuie evitată utilizarea concomitentă a Resivirtan cu medicamente imunosupresoare, deoarece aceasta poate afecta efectul terapeutic al ambelor medicamente.

Resivirtan trebuie utilizat cu prudență concomitent cu inhibitori ai xantinoxidazei sau uricozurice, inclusiv diuretice.

Administrarea concomitentă cu zidovudină (azidotimidină, AZT) crește formarea nucleotidelor indusă de AZT (activitate sporită a azidotimidinei), printr-o varietate de mecanisme, inclusiv creșterea biodisponibilității AZT în plasmă și o creștere a fosforilării intracelulare la nivelul monocitelor din sânge. Prin urmare inozina pranobex crește efectul zidovudinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există o cantitate limitată de date (mai puțin de 300 de rezultate ale sarcinii) privind utilizarea inozinei pranobex la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte cu privire la toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Resivirtan în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se știe dacă inozina pranobex se excretă în laptele uman. Nu poate fi exclus un risc pentru copilul alăptat. Resivirtan nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date la om privind efectul inozinei pranobex asupra fertilității. La animale, tratamentul cu inozină pranobex nu a avut efect asupra împerecherii sau fertilității (vezi pct. 5.3).

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

Resivirtan are influență asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pot apărea efecte adverse care afectează performanța psihomotorie, de exemplu cefalee, vertij sau somnolență. (Vezi și pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Cea mai frecvent raportată reacție adversă la medicament în timpul tratamentului cu inozină pranobex este creșterea concentrațiilor serice și urinare ale acidului uric. De obicei, la câteva zile după terminarea tratamentului, concentrațiilor acidului uric revin la valorile inițiale.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție:

Foarte frecvente	$\geq 1/10$
Frecvente	$\geq 1/100$ și $< 1/10$
Mai puțin frecvente	$\geq 1/1000$ și $< 1/100$
Rare	$\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$
Foarte rare	$< 1/10\ 000$
Cu frecvență necunoscută	Care nu poate fi estimată din datele disponibile.

Frecvență	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente
Clasa de aparate, sisteme și organe			
Tulburări psihice			nervozitate insomnie
Tulburări ale sistemului nervos		cefalee, vertij	somnolență
Tulburări gastrointestinale		greață, vărsături, dureri epigastrice	diaree, constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		prurit, erupție cutanată tranzitorie	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		artralgie	
Tulburări renale și ale căilor urinare			poliurie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		oboseală, stare general de rău	
Investigații diagnostice	concentrații serice crescute ale acidului uric concentrații urinare crescute ale acidului uric	concentrații plasmatică crescute de fosfatază alcalină, valori serice crescute ale transaminazelor sau valori crescute ale azotului ureic din sânge (BUN)	

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață, cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

Tulburări ale sistemului imunitar	hipersensibilitate, anafilaxie
Tulburări ale sistemului nervos	vertij
Tulburări gastrointestinale	dureri gastrice și abdominale
Tulburări ale pielii și 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
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nicio experiență de supradozaj cu inozină pranobex. Cu toate acestea, reacțiile adverse grave, în afară de concentrațiile crescute de acid uric în organism, par puțin probabile, având în vedere studiile de toxicitate efectuate la animale. În caz de supradozaj, se recomandă tratament simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Medicament imunomodulator - antiviral. Acționează prin încetinirea creșterii și răspândirii virusului în organism. De asemenea, poate stimula sistemul imunitar din organism, ceea ce ajută la creșterea capacității organismului de a lupta împotriva acestor infecții.

Inozina pranobex este un derivat sintetic de purină, cu proprietăți imunomodulatoare și antivirale, care rezultă dintr-o aparentă îmbunătățire *in vivo* a răspunsurilor imune ale gazdei indusă de medicament.

În studiile clinice s-a demonstrat că inozina pranobex normalizează mecanismele deficitare sau disfuncționale ale imunității celulare prin evocarea unui răspuns de tip Th1 care inițiază maturarea limfocitelor T și diferențierea și potențarea răspunsurilor limfoproliferative induse în celulele mitogene sau activate de antigen. În mod similar, s-a dovedit că medicamentul modulează citotoxicitatea limfocitelor T și a celulelor natural-killer, funcțiile celulelor CD8 supresoare și celulelor CD4 auxiliare și, de asemenea, crește numărul de IgG și markeri de suprafață ai complementului. Inozina pranobex crește producerea de citokine IL-1 și îmbunătățește producerea de IL-2, reglând expresia receptorului IL-2 *in vitro*. Crește semnificativ secreția endogenă de IFN- γ și scade producerea de IL-4 *in vivo*. De asemenea, s-a dovedit că potențează chemotaxia și fagocitoza neutrofilelor, monocitelor și macrofagelor.

In vivo, inozina pranobex îmbunătățește potențarea sintezei reduse a proteinelor limfocitare și capacitatea de translație a ARNm, în timp ce inhibă sinteza ARN viral folosind următoarele mecanisme (sunt necesare studii suplimentare):

- (1) încorporarea acidului orotic mediat de inozină în poliribozomi;
- (2) inhibarea atașării lanțului poliadenil la ARN-ul mesager viral;

(3) reorganizarea particulelor plasmatiche intermembranare ale limfocitelor (IMP), care are ca rezultat o creștere de aproape trei ori a densității.

Inozina pranobex inhibă fosfodiesteraza cGMP numai la concentrații mari *in vitro* și la niveluri care nu sunt implicate în efectele imunofarmacologice *in vivo*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fiecare componentă activă din complexul inozină pranobex al medicamentului prezintă proprietăți farmacocinetice separate.

Absorbție

Atunci când este administrată oral la om, inozina pranobex este absorbită rapid și complet din tractul gastrointestinal și apare în sânge. În studiile izotopice, bazate pe radioactivitatea măsurată în urină, absorbția componentelor N,N-dimetilamino-2-propanol (DIP) și acid p-acetamidobenzoic (PacBA) este practic finalizată în 8 până la 24 de ore de la administrare. În mod similar, 94-100% din valorile intravenoase ale componentelor DIP și PacBA sunt detectate în urină după administrarea orală la maimuțele Rhesus.

Inozina este metabolizată pe calea degradării purinelor. Concentrațiile crescute de acid uric sunt măsurate pentru determinarea cantitativă a absorbției. După administrarea orală (comprimate), până la 70% din inozina exogenă este excretată în urină sub formă de acid uric, restul fiind excretat ca metaboliți normali, adică xantină și hipoxantină. La om, medicamentul radiomarcant nu este adecvat pentru măsurarea absorbției inozinei rezultate, deoarece izotopul radioactiv poate fi ulterior încorporat în ADN prin căile normale ale metabolismului purinelor, ceea ce a fost confirmat în studiile efectuate la animale (radioactivitate a apărut în fracția de nucleotide).

Distributie

Material radiomarcant a fost găsit în următoarele țesuturi, în ordinea descrescătoare a activității specific, atunci când medicamentul și componentele sale au fost administrate la maimuțe: rinichi, plămâni, ficat, inimă, splină, testicule, pancreas, creier și mușchi scheletici.

Metabolizare

Componenta inozină a medicamentului este eliminată prin aceeași cale metabolică (degradarea purinei) ca și inozina endogenă. La om, metabolitul principal este N-oxid pentru DIP și o-acil glucuronoconjugat pentru PacBA.

După administrarea orală a 1 g de inozină pranobex marcată izotopic la om, s-au găsit următoarele concentrații plasmatiche pentru DIP și PacBA, respectiv: 3,7 μg/ml (2 ore) și 9,4 μg/ml (1 oră). În studiile de toleranță la doză la om, după administrarea dozei, concentrația plasmatică maximă a acidului uric ca măsurătoare a inozinei derivate din medicament nu este liniară și poate varia cu ±10%, în intervalul cuprins între 1-3 ore.

Eliminare

Eliminarea urinară în 24 de ore a PacBA și a metabolitului său principal în condițiile de stare de echilibru în cazul administrării dozei de 4 g pe zi a reprezentat aproximativ 85% din doza administrată. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3,5 ore pentru DIP și de 50 de minute pentru PacBA.

Principalii metaboliți la om sunt N-oxidul pentru DIP și o-acilglucuronoconjugatul pentru PacBA. Studiile la om arată că, la starea de echilibru, 0,147 grame de acid uric sunt excretate în urină în 24 de ore din fiecare gram de inozină pranobex în cazul administrării orale.

Biodisponibilitate (ASC)

După administrarea orală, în condițiile stării de echilibru în ziua 4, s-a constatat că recuperările urinare ale fragmentului PacBA și ale metabolitului său sunt ≥90% din valoarea așteptată din soluție.

Recuperarea fragmentului DIP și a metabolitului său a fost ≥76%. Aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp așa cum a fost determinată prin excreția urinară a fost ≥88% pentru DIP și ≥77% pentru PacBA.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale, inozina pranobex a demonstrat un profil scăzut de toxicitate în toxicologia acută, subacută și cronică la șoareci, șobolani, câini, pisici și maimuțe, la doze de până la 1500 mg/kg/zi. Cea mai scăzută DL₅₀ orală acută a fost de 50 de ori mai mare decât doza maximă terapeutică de 100 mg/kg/zi.

Studiile de toxicologie pe termen lung la șoareci și șobolani nu au evidențiat potențial carcinogen.

Testele standard de mutagenitate și studiile *in vivo* la șoareci și șobolani precum și studiile *in vitro* pe limfocite din sângele periferic uman nu au evidențiat proprietăți mutagene pentru inozina pranobex.

Nu au putut fi demonstrate dovezi de toxicitate perinatală, embriotoxicitate, teratogenitate sau afectare a funcției de reproducere la șoareci, șobolani și iepuri în studiile cu administrare parenterală continuă de doze de până la 20 de ori doza terapeutică maximă recomandată la om (100 mg/kg/zi). (vezi, de asemenea, pct. 4.6).

6. DATE FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sucroză

Parahidroxibenzoat de metil (E218)

Parahidroxibenzoat de propil (E216)

Acid citric (E330)

Hidroxid de sodiu (E524)

Zaharină sodică (E954)

Aromă de banane AR 0010 (compoziție: butirat de izoamil, Banane AFFC 338 COEUR, acetat de izoamil, gamma-undecalactonă, propilenglicol E1520)

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Termen de valabilitate

2 ani

După prima deschidere a flaconului: 3 luni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună, cu capac alb din aluminiu și măsură dozatoare din polipropilenă cu gradăție de la 2 ml până la 16 ml, în cutie de carton.

Mărime ambalaj: 100 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

Orice produs medicinal neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu cerințele locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o. o.
Ul. Partyzancka 133/151
95-200 Pabianice
Polonia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14394/2022/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024