

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НЕОПРИНОЗИН
(NEOPRINOSIN)

Склад:

діюча речовина: інозин пранобекс;

5 мл сиропу містить 250 мг інозину пранобексу;

допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), сахароза, кислота лимонна безводна, натрію гідроксид, пропіленгліколь, ароматизатор банановий, вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

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

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби прямої дії. Код АТХ J05A X05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Інозин пранобекс складається з 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 співвідношенні 1:3.

Активна речовина інозин пранобекс чинить пряму противірусну та імуномодулюючу дію. Пряма противірусна дія обумовлена зв'язуванням із рибосомами уражених вірусом клітин, що уповільнює синтез вірусної матричної РНК і призводить до пригнічення реплікації РНК-та ДНК-геномних вірусів; опосередкована дія пояснюється індукцією інтерфероноутворення.

У ході досліджень *in vivo* виявлено, що інозин пранобекс активує знижений синтез матричної РНК 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 поліаденілової кислоти до вірусної матричної РНК і реструктуризація лімфоцитарних внутрішньомембранних плазмових часток, що майже втричі збільшує їх щільність.

Імуномодулюючий ефект обумовлений впливом на Т-лімфоцити (активація синтезу цитокінів) та підвищенням фагоцитарної активності макрофагів. Інозин пранобекс посилює диференціацію пре-Т-лімфоцитів, стимулює індуковану 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 лімфоцитами та сприяє експресії рецепторів до цього інтерлейкіну на лімфоїдних клітинах; також стимулює активність натуральних кілерів (НК-клітин); стимулює активність макрофагів до фагоцитозу, процесингу та презентації антигену, що сприяє збільшенню кількості клітин, які продукують антитіла, вже з перших днів лікування. Інозин пранобекс регулює також механізми цитотоксичності Т-лімфоцитів та НК-клітин.

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

У ході досліджень *in vivo* відмічалось значне підвищення продукції ендogenous гамма-інтерферону та зменшення продукції інтерлейкіну-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, які беруть участь 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.

Кожний компонент активної речовини має окремі фармакологічні властивості.

Після перорального прийому інозин пранобекс швидко і повністю всмоктується ($\geq 90\%$) з травного тракту у кров.

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

24-годинна екскреція ПАБК і її основного метаболіту в рівноважних умовах при призначенні 4 г препарату на добу становила близько 85 % введеної дози. 95 % радіоактивності ДП-похідних у сечі відновлювалися у вигляді незміненого ДП і ДП-N-оксиду. Період напіввиведення ДП становить 3,5 години, ПАБК – 50 хв. Основні метаболіти в організмі людини: N-оксид для ДП і о-ацил глюкуронід 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. Відновлення в сечі ПАБК і її метаболіту в рівноважних умовах становило $\geq 90\%$ очікуваного значення. Відновлення ДП і його метаболіту становило $\geq 76\%$. Площа під кривою «концентрація-час» в плазмі крові становила $\geq 88\%$ для ДП і $\geq 77\%$ для ПАБК.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

- Вірусні респіраторні інфекції;
- вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр, 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 склерозуючий паненцефаліт (у складі комплексної терапії).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; подагра; гіперурикемія.

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).

Неопринозин 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 фосфорилування в моноцитах. Це спричиняє посилення ефектів зидовудину під дією Неопринозину.

Особливості застосування.

Слід пам'ятати, що Неопринозин, як і інші противірусні засоби, при гострих вірусних інфекціях найбільш ефективний, якщо лікування почати на ранній стадії хвороби (краще – в першу добу). Препарат застосовують як для монотерапії, так і при 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 Неопринозин з обережністю застосовують пацієнтам із подагрою та гіперурикемією в анамнезі, уролітіазом та нирковою недостатністю. У разі 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. Слід враховувати, що в осіб літнього віку частіше спостерігається підвищення рівня сечової кислоти в сироватці крові та в сечі.

Важлива інформація про допоміжні речовини препарату.

Неопринозин містить метилпарагідроксибензоат і пропілпарагідроксибензоат, які можуть спричинити алергічні реакції (у тому числі сповільненого типу).

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

В 1 мл сиропу Неопринозин міститься 663 мг сахарози. Це слід враховувати пацієнтам з цукровим діабетом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Через відсутність даних щодо застосування інозину пранобексу у період вагітності не рекомендується призначати препарат у цей період.

Період годування груддю. Невідомо, чи проникає інозин пранобекс у грудне молоко, тому препарат не рекомендується призначати у період годування груддю.

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

Вплив препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не досліджувався. Але слід враховувати можливі побічні реакції з боку нервової системи (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Препарат призначають внутрішньо.

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

Добову дозу слід розподілити рівномірно на прийоми протягом дня.

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 – 4 г.

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	Режим дозування
10-14 кг	3 рази х 5 мл
15-20 кг	3 рази х 5 – 7,5 мл
21-30 кг	3 рази х 7,5 – 10 мл
31-40 кг	3 рази х 10 – 15 мл
41-50 кг	3 рази х 15 – 17,5 мл

Для зручності дозування слід використовувати дозуючий пристрій, що входить до комплекту препарату.

Тривалість лікування.

Гострі захворювання. При захворюваннях з короткочасним перебігом курс лікування становить від 5 до 14 днів. Після зниження 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 зниження вираженості симптомів захворювання або довше, залежно від перебігу хвороби, стану хворого.

Рецидивуючі захворювання. На початковій стадії лікування дотримуються тих же рекомендацій, що у разі гострих захворювань. В ході підтримуючої 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 прийом 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. Препарат призначають у добовій дозі 50 мг/кг маси тіла відповідно до нижчезазначених схем:

асимптоматичні захворювання – приймати 30 днів із перервою 60 днів;

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

захворювання з тяжкими симптомами – застосовувати 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 продовження терапії.

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

- для лікування *пацієнтів групи низького ризику* (хворі з нормальним імунітетом або пацієнти з низьким ризиком рецидиву) препарат застосовують протягом 14-28 днів до досягнення максимальної ерадикації вірусу, потім слід зробити перерву на 2 місяці. Курс лікування можна повторювати із застосуванням тієї ж дози, при цьому необхідно проводити постійний моніторинг стану пацієнта та показань для продовження терапії;
- для лікування *пацієнтів групи високого ризику** (хворі з імунодефіцитом або з високим ризиком рецидиву) препарат застосовують 5 днів на тиждень послідовно 1-

2 тижні на місяць протягом 3 місяців. Курс лікування слід повторювати стільки разів, скільки буде потрібно, при цьому необхідно проводити постійний моніторинг стану пацієнта та показань для продовження терапії;

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

- імунодефіцит, спричинений:
 - наявністю в анамнезі хронічних або рецидивуючих інфекцій або захворювань, що передаються статевим шляхом;
 - хіміотерапією;
 - хронічним алкоголізмом;
 - тривалі застосування пероральних контрацептивів (2 роки та довше);
 - рівень фолатів в еритроцитах менше 660 нмоль/л;
 - кілька сексуальних партнерів або зміна постійного сексуального партнера;
 - часті вагінальні статеві контакти (≥ 2 -6 разів на тиждень) або анальний секс;
 - атопія (спадкова схильність до підвищеної чутливості);
 - погано контрольований діабет;
 - паління;
 - папіломавірусна інфекція геніталій, яка триває більше 2 років або має 3 і більше рецидиви в анамнезі;
 - негативний анамнез шкірних бородавок у дитинстві.

При *підгострому склерозуючому паненцефаліті* добова доза становить 100 мг/кг маси тіла, максимальна доза – 3 г/добу, при цьому необхідно проводити постійний моніторинг стану пацієнта та показань для продовження терапії.

Діти.

Застосовують дітям віком від 1 року.

Передозування.

Випадки передозування не спостерігалися. Передозування може спричинити підвищення концентрації сечової кислоти в сироватці крові і в сечі.

Лікування. При передозуванні показані промивання шлунка та симптоматична терапія.

Побічні реакції.

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.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, нервозність, сонливість або безсоння, розлади сну.

З боку травного тракту: нудота з блюванням чи без, біль у надчеревній ділянці, діарея, запор, відсутність апетиту, відчуття дискомфорту в епігастральній ділянці живота, біль у животі (у верхній частині).

З боку шкіри: свербіж, шкірні висипання, еритема.

З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня трансаміназ, лужної фосфатази або азоту сечовини в крові.

З боку кістково-м'язової системи: біль у суглобах, артралгія.

З боку сечовидільної системи: поліурія (збільшення об'єму сечі).

З боку імунної системи: анафілактичні реакції, анафілактичний шок, реакції гіперчутливості (включаючи ангіоневротичний набряк), кропив'янка.

Загальні порушення: підвищена втомлюваність, нездужання.

Лабораторні показники: підвищення рівня сечової кислоти у крові, підвищення рівня сечової кислоти у сечі, підвищення рівня азоту сечовини у крові, підвищення рівня трансаміназ, підвищення рівня лужної фосфатази у крові.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після першого відкриття – 24 доби.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Не зберігати у холодильнику.

Упаковка.

По 100 мл або 150 мл у флаконі №1 у комплекті з дозуючим пристроєм.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники.

ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна.

ТОВ «Афлофарм Фармація Польська», Польща.

Місцезнаходження виробників та адреси місць провадження їх діяльності.

Україна, 12430, Житомирська обл., Житомирський р-н, с. Станишівка, вул. Корольова, б. 4.

Вул. Партизанська, 133/151, 95-200 м. Пабяніце, Польща.

Вул. Кшива, 2, 95-030 м. Жгув, Польща.

Заявник.

ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна.

Місцезнаходження заявника.

Україна, 10014, Житомирська обл., м. Житомир, Корольовський р-н, вул. Лермонтовська, б. 5.