# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АКВИР с вкус на ягода 250 mg/5 ml сироп
AKVIR strawberry taste 250 mg/5 ml syrup

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml сироп съдържа 50 mg инозин пранобекс (*inosine pranobex*), представляващ инозин и р-ацетаминобензоена сол на 1-диметиламино-2-пропанол в моларно съотношение 3:1.

Помощни вещества с известно действие: захароза, метилпарахидроксибензоат (E218), пропилпарахидроксибензоат (E216), натрий.
5 ml сироп съдържат 3250 mg захароза и 2,93 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп

Бистър, безцветен до бледожълт сироп с вкус на ягоди.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терепевтични показания

Като добавка в лечението на рекурентни инфекции на горните дихателни пътища при имунокомпрометирани пациенти.
При лечение на херпес на устните и лицето, причинен от вируса на херпес симплекс (*Herpes simplex*).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка
Дозата се определя в зависимост от телесното тегло на пациента и тежестта на заболяването. Дневната доза трябва да се прилага в равни единични дози няколко пъти дневно. Обичайната продължителност на лечението е 5–14 дни. След отшумяване на симптомите лечението трябва да продължи 1–2 дни.
При рекурентни херпесни инфекции е важно лечението да започне след началото на продромалните симптоми, или веднага след появата на първите лезии.

Възрастни и лица в старческа възраст
Препоръчителната доза е 50 mg/kg телесно тегло дневно (1 ml за 1 kg телесно тегло дневно), обикновено 3 g (отговарящо на 60 ml сироп) дневно, разделена в 3 или 4 приема. Максималната дневна доза е 4 g (отговарящо на 80 ml сироп дневно).

Деца над 1 година
50 mg/kg телесно тегло дневно, обикновено 1 ml за 1 kg телесно тегло, разделена в 3 или 4 приема на ден; прилагана в съответствие с таблицата по-долу:

| Телесно тегло | Дозировка* |
|---|---|
| 10–14 kg | 3 x 5 ml |
| 15-20 kg | 3 x 5 – 7,5 ml |
| 21-30 kg | 3 x 7,5 – 10 ml |
| 31-40 kg | 3 x 10 – 15 ml |
| 41-50 kg | 3 x 15 – 17,5 ml |

* Използвайте полипропиленовата дозираща чашка, предоставена с опаковката!

Начин на приложение
Перорално приложение

**4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
Ако пациентът понастоящем страда от подагра.
Ако пациентът има повишени стойности на пикочна киселина в кръвта.

**4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

АКВИРможе да причини преходно повишаване на изходните нива на пикочна киселина в серума и урината, които обичайно остават в нормалните граници (горната граница е съответно 8 mg/dl или 0,42 mmol/l), особено при мъжете и застаряващата популация от двата пола. Повишаването на стойностите на пикочната киселина се дължи при хората на катаболизма на инозиновата съставка на продукта до пикочна киселина. То не се дължи на основни лекарствено-индуцирани промени в активността на ензимите или в бъбречния клирънс. Следователно АКВИРследва да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за подагра, хиперурикемия, уролитиаза или при пациенти с нарушена бъбречна функция. В хода на лечението нивата на пикочна киселина при тези пациенти трябва да се проследяват редовно.

При някои пациенти може да се появят остри реакции на свръхчувствителност (уртикария, ангиоедем, анафилаксия). В такъв случай лечението с лекарствения продукт АКВИР трябва да се прекрати.

Продължителното лечение може да доведе до образуване на бъбречни камъни. В случай на продължително лечение (3 месеца или по-дълго) при всички пациенти трябва да се контролират редовно нивата на пикочна киселина в серума и урината, чернодробната функция, кръвната картина и бъбречната функция.

**Важна информация за някои от помощните вещества на лекарствения продукт АКВИР**

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациенти с редки наследствени проблеми като непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захаразо-изомалтазен дефицит не трябва да приемат това лекарство.
5 ml сироп съдържа 3250 mg захароза. Това трябва да се има предвид при пациенти със захарен диабет.

Този лекарствен продукт съдържа метилпарахидроксибензоат (E218) и пропилпарахидроксибензоат (E216), което може да причини алергични реакции (възможно е да са от забавен тип).

Този лекарствен продукт съдържа 35,16 mg натрий на 60 ml, еквивалентни на 1,76% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарственият продукт АКВИР трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, лекувани едновременно с инхибитори на ксантиноксидазата (например алопуринол), с лекарства, които засилват екскрецията на пикочна киселина в урината, както и диуретици, включително тиазидни диуретици (като хидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид) и бримкови диуретици (фуросемид, торасемид, етакринова киселина).

Лекарственият продукт АКВИР не трябва да се приема по време на лечение с имуносупресивни лекарства (а само след приключване на това лечение), тъй като едновременното приложение на имуносупресивни лекарства може да повлияе фармакокинетиката и да промени терапевтичния ефект на АКВИР.

Едновременната употреба на лекарството АКВИР със зидовудин (известен и като азидотимидин, или AZT) увеличава формирането на нуклеотиди на зидовудин (повишена активност на зидовудин) посредством комплексни механизми, включващи повишена бионаличност на зидовудин в плазмата и повишено интрацелуларно фосфорилиране в кръвните моноцити. В резултат на това лекарственият продукт АКВИР усилва ефекта на зидовудин.

## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Не са провеждани изпитвания при хора за ефекта на инозин върху феталното развитие и не е установено, дали инозин се екскретира в майчината кърма. Поради това АКВИР не трябва да се прилага по време на бременност или кърмене, освен ако лекарят не прецени, че ползите надвишават потенциалния риск.

## 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

АКВИР не повлиява или повлиява в пренебрежима степен способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Единствената постоянно наблюдавана нежелана реакция по време на употреба на лекарствения продукт, при възрастни и в педиатричната популация, е преходното повишение (обичайно оставащо в границите на нормата) на нивата на пикочна киселина в серума и урината. Обикновено тези нива се връщат до изходните стойности няколко дни след края на лечението.

Нежеланите реакции са дефинирани по честота съгласно конвенцията на MedDRA: много чести ≥1/10, чести ≥1/100 to <1/10, нечести ≥1/1000 до <1/100, редки ≥1/10 000 до <1/1000, много редки <1/10 000, с неизвестна честота (честотата не може да се определи от наличните данни).

| **Системо-органен клас** | Много чести | Чести | Нечести | С неизвестна честота |
|---|---|---|---|---|
| Нарушения на имунната система | | | | ангиоедем*, свръхчувствителност*, уртикария*, анафилактична реакция* |
| Психични нарушения | | | нервност | |
| Нарушения на нервната система | | главоболие, вертиго | сомнолентност, инсомния | вертиго* |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Гастроинтестинални нарушения | | повръщане, гадене, дискомфорт в епигастриума | диария, констипация | болка в епигастриума* |
| Нарушения на кожата и подкожната тъкан | | сърбеж, обрив | | еритем* |
| Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан | | артралгия | | |
| Нарушения на бъбреците и пикочните пътища | | | полиурия (повишено количество урина) | |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | | умора, отпадналост | | |
| Изследвания | повишени стойности на пикочна киселина в кръвта, повишени нива на пикочна киселина в урината | повишени стойности на кръвна урея, трансаминази и алкална фосфатаза в кръвта | | |

* Нежеланите реакции са съобщени при постмаркетингово наблюдение. Тези реакции се считат за такива с неизвестна честота (от наличните данни не може да се направи оценка).

Съобщаване на нежелани лекарствени реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:
Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +35 928903417
уебсайт: www.bda.bg

## 4.9 Предозиране

Няма опит с предозиране с инозин пранобекс. Все пак сериозни нежелани реакции, освен повишените нива на пикочна киселина в организма, са малко вероятни, предвид резултатите от проучванията върху токсичността при животни. Лечението трябва да бъде ограничено до симптоматични и поддържащи мерки.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, антивирусни средства с пряко действие,
АТС код: J05AX05

Инозин пранобекс е синтетично пуриново производно с имуномодулиращи и антивирусни свойства, които са резултат от явно *in vivo* усилване на имунния отговор на приемащия, вследствие на лекарственото действие.

Клиничните проучвания показват, че инозин пранобекс нормализира недостатъчния или нарушен клетъчно-медииран имунитет (до изходния за организма), чрез предизвикването на тип Th1 отговор, който инициира узряването и диференцирането на Т лимфоцитите, и потенцирането на индуцирания лимфопролиферативен отговор в митоген- или антиген-активираните клетки. По подобен начин лекарството модулира цитотоксичността на Т лимфоцитите и на естествените клетки-убийци, функциите на Т8 супресорните и на Т4 хелперните клетки, а също повишава броя на IgG и комплемент-повърхностните маркери. Инозин пранобекс увеличава производството на цитокин IL-1 и подпомага продукцията на IL-2, като регулира възходящо експресията на IL-2 рецептора *in vitro*.
Той увеличава значително ендогенната секреция на IFN-γ и намалява *in vivo* продукцията на IL-4. Също така е показано, че той потенцира фагоцитозата и хемотаксиса при неутрофилите, моноцитите и макрофагите.

В изследвания *in vivo* инозин пранобекс подпомага потенцирането на редуцирания синтез и транслационна способност на информационната (матрична) РНК (mRNA) на лимфоцитите, като същевременно инхибира синтеза на вирусната РНК посредством все още неизяснени степени на:
1) включване на инозин-медииираната оротова киселина в полирибозомите;
2) инхибиране на залавянето на полиадениловата киселина към иРНК на вируса;
3) молекулярна реорганизация на лимфоцитните вътремембранни плазмени частици (intramembrane plasma particles, IMP), което води до почти трикратно увеличение на плътността им.

Инозин пранобекс инхибира фосфодиестеразата на цикличния гуанозин монофосфат (cyclic guanosine monophosphate, cGMP) само при високи концентрации *in vitro* и при нива, невключени в проявите на имунофармакологичните ефекти *in vivo*.

В проучвания in vitro инозин пранобекс показва инхибиращ ефект върху репликацията на херпес симплекс вирусите от тип I (HSV-1).
Началните симптоми на херпес включват болка, изтръпване, сърбеж и настъпват преди появата на кожни лезии.
Първичната HSV-1 инфекция води до продукцията на антитела срещу HSV-1. След първичната инфекция херпес вирусите остават латентни в ганглиите и се реактивират в резултат на репликация, което се изявява като повтарящи се лезии под формата на лабиален херпес. Честотата на рецидива варира и зависи от нивото на активност на имунната система (1 до >12 пъти в годината). Вторичните епизоди са манифестирани като лезии около местата на първична инфекция и са причинени от отслабването на имунната система, хормонални промени, стрес, травма или експозиция на UV светлина.

### 5.2 Фармакокинетични свойства

Всяка от съставките на лекарствения продукт показва собствени фармакологични свойства

Абсорбция
Приложен перорално при хора, инозин пранобекс се абсорбира бързо и напълно (≥90%) от стомашно-чревния тракт и преминава в кръвта. Също така след перорално приложение при маймуни от рода *Macacus rhesus* 94-100% от интравенозните стойности на компонентите на DIP [N,N-диметиламино-2-пропанол] и PAcBA [p-ацетаминобензоена киселина] се откриват в урината.

Разпределение
След прилагането на лекарствения продукт и негови компоненти при маймуни е установено радиобелязано количество в следните тъкани – по реда на низходящата специфична активност: бъбреци, бели дробове, черен дроб, сърце, далак, тестиси, панкреас, мозък и скелетна мускулатура.

Биотрансформация
След перорален прием на радиоактивно маркирана доза от 1g инозин пранобекс при хора установените плазмени нива за DIP и PAcBA са били съответно: 3,7 µg/ml (след 2 часа) и 9,4 µg/ml (след 1 час). В проучвания върху поносимостта на дозата при хора пиковото покачване на нивото на пикочна киселина след приема, като мярка за внесения с лекарствения продукт инозин, не е линейно и може да варира с ±10% в рамките на 1–3 часа.

Екскреция
При дневна доза от 4 g в условията на равновесно състояние, 24-часовата екскреция в урината на PAcBA и нейния основен метаболит достига до около 85% от приложената доза. 95% от установената радиоактивност в урината, дължаща се на DIP, идва от неметаболизирания DIP и неговия N-оксид. Времето за полуелиминиране е 3,5 часа за DIP и 50 минути за PAcBA. При хората основният метаболит на DIP е N-оксид, а този на PAcBA – о-ацилглюкуронид. Опитите с радиоизотопи са неподходящи при хора, тъй като инозиновата съставка се катаболизира по пътя на пуриновото разграждане до пикочна киселина. След перорално приложение на таблетка при животни до около 70% от приложения инозин може да бъде установен под формата на пикочна киселина, а остатъкът – като нормалните метаболити ксантин и хипоксантин.

Бионаличност/Площ под кривата (AUC)
В условията на равновесно състояние стойностите в урината за съставката PAcBA и нейния метаболит са ≥ 90% от очакваните за разтвора. Стойностите за съставката DIP и нейния метаболит са ≥ 76%. В плазмата площта под кривата (AUC) е ≥ 88% за DIP и ≥ 77% за PAcBA.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Инозин пранобекс показва нисък профил на токсичност при мултивариантни проучвания върху остра, подостра и хронична токсичност при мишки, плъхове, кучета, котки и маймуни в дози до 1 500 mg/kg/дневно и дава най-ниската средна летална доза ($LD_{50}$) за остра токсичност след перорално приложение, надвишаваща 50-кратно максималната терапевтична доза от 100 mg/kg/дневно.

Продължителни токсикологични проучвания при мишки и плъхове не показват карциногенен потенциал.

Стандартни изследвания за мутагенност и *in vivo* проучвания при мишки и плъхове, както и *in vitro* проучвания върху лимфоцити от човешка периферна кръв не показват аберантни свойства.

Няма данни за перинатална токсичност, ембриотоксичност, тератогенност или нарушена репродуктивна функция при мишки, плъхове и зайци при проучвания с продължително парентерално прилагане на дози, надвишаващи 20-кратно максималната препоръчителна терапевтична доза при хора (100 mg/kg/дневно). (Вж. също точка 4.6).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Натриев цитрат
Лимонена киселина монохидрат
Метилпарахидроксибензоат (E218)
Пропилпарахидроксибензоат (E216)
Аромат на ягода (състав: пропиленгликол (E1520), ароматизиращи съставки)
Пречистена вода

### 6.2 Несъвместимости

Неприложимо

### 6.3 Срок на годност

2 години
Срок на годност след първоначално отваряне на бутилката: 6 месеца.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

### 6.5 Вид и съдържание на опаковката

150 ml сироп се съдържа в бутилка от кафяво стъкло тип III с обем 180 ml. Бутилката е затворена със защитена от деца полиетиленова капачка на винт с уплътнение от полиетилен с ниска плътност (LDPE) и запечатващ пръстен, позволяващ проверка на целостта. Опаковката съдържа и полипропиленова мерителна чашка с деления от 20 ml. Бутилката е опакована в единична картонена кутия.

### 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
19 Pelplińska Street, 83-200 Starogard Gdański, Полша

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20190285

## 9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11.12.2019

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

17.02.2020