

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Neosine duo, 1000 mg + 6,25 mg Zn²⁺, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę zawiera:

- 1000 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*)
- 6,25 mg jonów cynku w postaci cynku glukonianu (*Zinci gluconas*)

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletkę zawiera: 50,44 mg skrobi pszenicznej, ok. 5,23 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę.

Tabletkę podłużna, owalna, obustronnie wypukła, barwy białej z jednostronną kreską dzielącą.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Wspomagająco u osób o obniżonej odporności, w przypadku nawracających infekcji górnych dróg oddechowych.
- W leczeniu opryszczki warg i skóry twarzy wywołanej przez wirus opryszczki pospolitej (*Herpes simplex*).
- Produkt leczniczy stosuje się w stanach zwiększonego zapotrzebowania na cynk, występującego w wyżej wymienionych wskazaniach.

Produkt leczniczy jest wskazany do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku powyżej 8 lat.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta. Zalecana dawka inozyny pranobeksu to 50 mg na kg masy ciała na dobę. Dawka dobową powinna być podzielona na równe dawki pojedyncze podawane kilka razy na dobę.

W przypadku wystąpienia infekcji ważne jest rozpoczęcie leczenia tuż po pojawieniu się pierwszych objawów. Czas trwania leczenia wynosi zwykle od 5 do 14 dni. Po ustąpieniu objawów podawanie produktu leczniczego należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

W przypadku stosowania produktu leczniczego w celu immunomodulacji u dzieci w wieku powyżej 8 lat i młodzieży o obniżonej odporności produkt leczniczy należy stosować przez 10 dni w miesiącu, przez kolejne 3 miesiące.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Zalecana dawka to zwykle 1 tabletkę 3 razy na dobę. Nie należy stosować więcej niż 4 tabletki na dobę. Dawka maksymalna wynosi 4 g inozyny pranobeksu na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 8 lat

Zalecana dawka to zwykle ½ tabletki 3-4 razy na dobę, zgodnie z poniższą tabelą:

Masa ciała dziecka	Dawka
26 do 36 kg	½ tabletki 3 razy na dobę
powyżej 36 kg	½ tabletki 4 razy na dobę

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występujący aktualnie napad dny moczanowej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Inozyliny pranobeks może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (0,18-0,42 mmol/l), zwłaszcza u mężczyzn oraz u osób w podeszłym wieku u obu płci. Zwiększenie stężenia kwasu moczowego wynika z zachodzących w organizmie przemian katabolicznych inozynowego składnika produktu do kwasu moczowego. Nie jest on natomiast skutkiem polekowych zmian podstawowej czynności enzymu lub klirensu nerkowego. Z tego względu produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie dną moczanową, hiperurykemią, kamicą moczową oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie leczenia tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kwasu moczowego.

Podczas leczenia długotrwałego, trwającego co najmniej 3 miesiące, u każdego pacjenta należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek.

Podczas przyjmowania produktu leczniczego zaleca się ostrożność w przypadku przyjmowania innych produktów leczniczych i (lub) suplementów diety zawierających w swym składzie cynk.

Specjalne ostrzeżenia dotyczące substancji pomocniczych

Produkt leczniczy zawiera skrobię pszeniczną.

Ten produkt leczniczy zawiera bardzo małe ilości glutenu (pochodzącego ze skrobi pszenicznej) i określa się jako „bezglutenowy”.

W związku z tym jest bardzo mało prawdopodobne, aby spowodowało to jakiegokolwiek problemy u pacjentów z chorobą trzewną (celiaklą).

Jedna tabletki zawiera nie więcej niż 5 mikrogramów glutenu.

Produktu leczniczego nie powinni stosować pacjenci z alergią na pszenicę (inną niż choroba trzewna).

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w jednej tabletki, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje zależne od inozyliny pranobeksu

Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie:

- inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopuryzol);

- lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego z moczem, włącznie z diuretykami, w tym diuretykami tiazydowymi (np. hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid) i diuretykami pętlowymi (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy).

Produktu leczniczego nie należy przyjmować w trakcie (a jedynie po zakończeniu) terapii lekami immunosupresyjnymi, gdyż jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych może na drodze farmakokinetycznej zmieniać jego działanie terapeutyczne.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z azydotymidyną (AZT) zwiększa tworzenie nukleotydów przez AZT (wzmocnione działanie AZT), poprzez złożone mechanizmy, m.in. zwiększenie biodostępności AZT w osoczu oraz zwiększenie wewnątrzkomórkowej fosforylacji w monocytach krwi.

Interakcje zależne od cynku

Wchłanianie cynku może pogorszyć się przy jednoczesnym przyjmowaniu soli żelaza, wapnia i substancji chelatujących (np. D-penicylamina).

Duże dawki cynku mogą zmniejszać przyswajanie żelaza.

Cynk zmniejsza przyswajanie tetracyklin, ofloksacyny i innych chinolonów (np. norfloksacyny, cyprofloksacyny). Z tego powodu należy zachować co najmniej 3-godzinny odstęp między przyjęciem produktu leczniczego a wyżej wymienionych leków.

Nie należy stosować jednocześnie związków cynku i kwasu acetylosalicylowego, ibuprofenu, indometacyny, diuretyków tiazydowych, kortykosteroidów.

Duże ilości cynku hamują wchłanianie miedzi.

Produkty mleczne zmniejszają wchłanianie soli cynku.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Cynk przenika przez barierę łożyska. Brak danych dotyczących wpływu cynku na reprodukcję u zwierząt. Brak danych dotyczących stosowania cynku i inozyny pranobeksu u kobiet w okresie ciąży.

Nie należy podawać produktu leczniczego kobietom w okresie ciąży, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają ryzyko.

Karmienie piersią

Cynk przenika do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu cynku na organizm dzieci karmionych piersią. Nie wiadomo, czy inozyny pranobeks przenika do mleka ludzkiego. Nie należy podawać produktu leczniczego kobietom w okresie karmienia piersią, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają ryzyko.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ze względu na profil farmakodynamiczny inozyny pranobeksu i cynku jest mało prawdopodobne, aby produkt leczniczy miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Mogą jednak wystąpić działania niepożądane osłabiające sprawność psychofizyczną, np.: ból głowy, zawroty głowy lub uczucie senności. (Patrz także punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane, które mogą wystąpić w czasie stosowania produktu leczniczego, wymieniono poniżej zgodnie z częstością występowania oraz z klasyfikacją układów i narządów.

Częstość występowania określono w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$)

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

Działania niepożądane wynikające z obecności inozyiny pranobeksu w produkcie leczniczym

Jedynym stale występującym działaniem niepożądanym zależnym od produktu leczniczego, jest zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu. Kilka dni po odstawieniu produktu leczniczego stężenie kwasu moczowego powraca do normy.

Często

>1% przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania inozyiny pranobeksu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- | | |
|---|--|
| - zaburzenia żołądka i jelit: | nudności z wymiotami lub bez, bóle w nadbrzuszu |
| - zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: | podwyższenie aktywności aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi lub zwiększenie stężenia azotu moczynowego we krwi (BUN) |
| - zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: | swędzenie, wysypka |
| - zaburzenia układu nerwowego: | bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, złe samopoczucie |
| - zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | bóle stawów |

Niezbyt często

<1% przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania inozyiny pranobeksu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| - zaburzenia żołądka i jelit: | biegunka, zaparcia |
| - zaburzenia układu nerwowego: | nerwowość, senność lub bezsenność |
| - zaburzenia nerek i dróg moczowych: | wielomocz (zwiększona objętość moczu) |

Działania niepożądane wynikające z obecności cynku glukonianu w produkcie leczniczym

Bardzo rzadko

Na początku leczenia sole cynku mogą powodować bóle brzucha, nudności, niestrawność, biegunkę. Te dolegliwości występują częściej, gdy cynk jest przyjmowany na pusty żołądek, niż gdy jest przyjmowany przy posiłkach. Po odstawieniu produktu leczniczego objawy szybko ustępują.

Długotrwałe stosowanie cynku w dużych dawkach może prowadzić do niedoboru miedzi.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Inozyny pranobeks

Nie odnotowano przypadków przedawkowania inozyny pranobeksu.

Z punktu widzenia badań dotyczących toksyczności u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych działań niepożądanych, niż znaczne zwiększenie stężenia kwasu moczowego.

Leczenie przedawkowania powinno być objawowe i wspomagające.

Cynku glukonian

Przedawkowanie występuje jedynie po przyjęciu dawki wielokrotnie większej niż dawka terapeutyczna produktu leczniczego.

Najczęstsze objawy toksyczności po podaniu jednorazowym cynku to zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Objawy ostrego zatrucia solami cynku obejmują: metaliczny posmak na języku, bóle brzucha, nudności i wymioty. Inne zgłaszane działania niepożądane: ospałość, ból głowy, niedokrwistość i zawroty głowy.

Nie jest znane swoiste antidotum. Zaleca się leczenie objawowe oraz EDTA 4 (nasila wydalanie jonów cynku z moczem). Po podaniu doustnym u dorosłych 10-20 g cynku w postaci siarczanu następuje zgon.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, działające bezpośrednio na wirusy, kod ATC: jeszcze nie przydzielony

Inozyny pranobeks

Inozyny pranobeks (kompleksowy związek inozyny) jest syntetyczną pochodną puryny. Wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, które wynika zarówno z bezpośredniego działania na wirusy jak i z wyraźnego pobudzenia odpowiedzi odpornościowej gospodarza *in vivo* pod wpływem działania produktu leczniczego.

Immunomodulacyjne działanie inozyny pranobeksu związane jest ze wzrostem odporności humoralnej a także komórkowej, co prowadzi do niszczenia i usuwania wirusów. W badaniach klinicznych wykazano, że inozyny pranobeks normalizuje niedostateczne lub wadliwe mechanizmy odporności komórkowej poprzez wywoływanie odpowiedzi typu Th1, co prowadzi do dojrzewania i różnicowania limfocytów T oraz nasilenia indukowanych reakcji limfoproliferacyjnych w komórkach aktywowanych mitogenem lub antygenem, także wirusowym. Poza tym udowodniono, że inozyny pranobeks reguluje mechanizmy cytotoxyczności limfocytów T oraz komórek NK, funkcjonowanie limfocytów supresorowych T CD8 oraz pomocniczych T CD4, a także zwiększa poziom IgG oraz powierzchniowych markerów dopełniacza i liczbę limfocytów CD3+. W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks nasila wytwarzanie cytokiny IL-1 oraz IL-2, (cytokiny będącej najważniejszym czynnikiem wzrostu dla limfocytów T, komórek NK), jednocześnie zwiększając ekspresję receptora IL-2 *in vitro*. W badaniach *in vivo* znamienne zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- γ oraz TNF- α , a zmniejsza wytwarzanie IL-4, IL-10. Wykazano również, że inozyny pranobeks nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofilii, monocytów i makrofagów (jednojądrzastych komórek fagocytarnych). W rezultacie powyższych mogą rozwijać się elementy nieswoistej odpowiedzi immunologicznej oraz swoistej odpowiedzi przeciwwirusowej.

W badaniach *in vivo* inozyny pranobeks wzmacnia pobudzenie obniżonej syntezy mRNA białek limfocytów oraz sprawność procesu translacji z jednoczesnym hamowaniem syntezy wirusowego materiału genetycznego w następujących mechanizmach (których udział wymaga dalszych badań):

- (1) włączanie związanego z inozyną kwasu orotowego do polirybosomów;
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekąźnikowego;
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrzblonowych (IMP, ang. intramembrane plasma particles), prowadząca do niemal trzykrotnego zwiększenia ich gęstości.

Inozyny pranobeks hamuje fosfodiesterazę cGMP *in vitro* jedynie w dużych stężeniach; działanie to nie występuje przy poziomach produktu leczniczego zapewniających działanie immunofarmakologiczne *in vivo*. Zatem bezpośrednie działanie przeciwwirusowe polega na hamowaniu procesu namnażania wirusów, które po wnikięciu do komórek gospodarza swobodnie powielają się i infekują kolejne komórki. Synteza wirusowego materiału genetycznego, która jest integralną częścią procesu namnażania wirusa, zostaje zahamowana poprzez niewłaściwe odczytywanie lub nieodczytywanie zasad kwasu nukleinowego. Ogranicza to użycie rybosomalnego RNA komórek do procesu produkcji białek wirusa.

W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks wykazuje działanie hamujące replikację wirusa opryszczki typu I (HSV-1).

Inozyny pranobeks jest skuteczny w leczeniu nawracającej opryszczki wargowej, zarówno u dzieci jak i osób dorosłych. Początkowe objawy opryszczki to ból, mrowienie, swędzenie, występują one przed pojawieniem się uszkodzeń skóry. W wyniku infekcji pierwotnej wirusem HSV-1 dochodzi do powstawania przeciwciał anty-HSV-1. Po infekcji pierwotnej herpeswirusy pozostają w zwojach nerwowych

w postaci utajonej, aby reaktywować się w wyniku replikacji, co objawia się zmianami nawracającymi w postaci opryszczki wargowej. Częstotliwość nawrotów jest zróżnicowana i uzależniona od poziomu aktywności układu odpornościowego (1- >12 razy w ciągu roku). Wtórne epizody manifestują się zmianami w pobliżu miejsc pierwotnego zakażenia i są prowokowane przez osłabienie układu odpornościowego, zmiany hormonalne, stres, urazy czy ekspozycję na promienie słoneczne UV.

Cynku glukonian

Cynk należy do pierwiastków śladowych, biorących udział m. in. w syntezie białek i przemianie węglowodanów. Spełnia wiele podstawowych funkcji metabolicznych w organizmie ludzkim jako część koenzymatyczna lub aktywator enzymów. Jest niezbędny w syntezie kwasów nukleinowych, uczestniczy również w procesie podziału i wzrostu komórek. Uczestniczy w przemianach metabolicznych lipidów, białek i węglowodanów. Jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu oddechowego i rozrodczego. Uczestniczy w eliminacji wolnych rodników ponadtlennokowych (hamuje utlenianie nienasyconych kwasów tłuszczowych). Zapewnia prawidłowe funkcjonowanie skóry i błon śluzowych. Wykazuje aktywność przeciwwirusową, warunkuje prawidłowe funkcjonowanie układu immunologicznego.

W badaniach na hodowlach komórkowych wykazano, że mechanizm odpowiadający za hamowanie przez jony cynku replikacji arteriowirusów i koronawirusów polega na blokowaniu polimerazy RNA zależnej od RNA (RdRp) niezbędnej do ich namnażania.

Działanie immunomodulacyjne i przeciwzapalne zostało ocenione w wielu badaniach.

Niedobór cynku hamuje zarówno odporność wrodzoną (powoduje zmniejszenie aktywności komórek NK, ograniczenie fagocytozy z udziałem makrofagów i neutrofilów, upośledzenie pewnych funkcji komórek, np. chemotaksji, zabijania wewnątrzkomórkowego, produkcję cytokin przez makrofagi czy nagłego uwalniania reaktywnych form tlenu) jak i swoistą. Jony cynku mogą także modulować uwalnianie interleukin: IL-1, IL-6, TNF- α oraz aktywność monocytów.

Objawami niedoboru cynku w organizmie są: obniżona odporność i zwiększona podatność organizmu na infekcje i alergie.

Terapia glukonianem cynku może przyczyniać się do szybszego ustąpienia objawów przeziębienia, zmniejszenia nasilenia choroby deficytów psychomotorycznych indukowanych przeziębieniem, zmniejsza częstość występowania infekcji.

Połączenie inozyny pranobeksu z cynku glukonianem

W badaniu *in vitro* na zainfekowanych koronawirusem SARS-CoV-2 liniach komórkowych Vero E6 wykazano zahamownie infekcji koronawirusem SARS-CoV-2 mierzone metodą RT-qPCR w

pierwszej i drugiej dobie prowadzenia eksperymentu po zastosowaniu pranobeksu inozyny z glukonianem cynku w stosunku masowym odpowiadającym ilości substancji czynnych w produkcie leczniczym Neosine duo.

W badaniu *in vitro*, przeprowadzonym na liniach komórkowych, z wykorzystaniem metody biologii molekularnej (real-time PCR) wykazano, że pranobeks inozyny w połączeniu z glukonianem cynku w stosunku masowym odpowiadającym ilości substancji czynnych w produkcie leczniczym Neosine duo, powoduje zahamowanie infekcji wirusem grypy AH1N1.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego zależą od jego substancji czynnych.

Inozyny pranobeks

Każda składowa inozyny pranobeksu charakteryzuje się odrębnymi właściwościami farmakokinetycznymi.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym u człowieka inozyny pranobeks wchłania się natychmiast oraz całkowicie ($\geq 90\%$) z przewodu pokarmowego i pojawia się we krwi. Podobnie, 94%–100% występujących po podaniu dożylnym wartości składników: DIP [N,N-dimetylamino-2-propanol] oraz PacBA [kwas p-acetamidobenzoesowy], stwierdza się w moczu po podaniu doustnym u małp *Rhesus*.

Dystrybucja

Materiał znakowany radioaktywnie znajdowano w następujących narządach, w kolejności zmniejszającej się aktywności promieniotwórczej, po podaniu produktu leczniczego u małp: nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

Metabolizm

U ludzi po podaniu doustnym jednego grama inozyny pranobeksu stwierdzano następujące stężenia DIP oraz PacBA w osoczu: odpowiednio 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (2 godziny) oraz 9,4 $\mu\text{g/ml}$ (1 godzina). W badaniach nad tolerancją dawki u ludzi maksymalne zwiększenie stężenia kwasu moczowego, będącego wskaźnikiem przemian inozyny zawartej w produkcie leczniczym, nie miało przebiegu liniowego i wahało się w zakresie $\pm 10\%$ między 1 a 3 godziną.

Wydalenie

Wydalenie w ciągu 24-godzin PacBA oraz jego głównego metabolitu z moczem w warunkach stanu równowagi podczas dawkowania 4 g na dobę, wynosiło w przybliżeniu 85% podanej dawki. 95% radioaktywności związanej z DIP odzyskano z moczem w postaci niezmienionego DIP oraz N-tlenku DIP. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3,5 godziny dla DIP oraz 50 minut dla PacBA. U ludzi głównym metabolitem DIP jest N-tlenek, a PacBA: o-acyloglukuronid. Ze względu na to, że składowa inozynowa jest metabolizowana w procesie degradacji puryn do kwasu moczowego, badania z zastosowaniem substancji znakowanej radioaktywnie nie są odpowiednie u ludzi. U zwierząt do 70% podanej dawki inozyny może być odzyskane jako kwas moczowy w moczu po doustnym podaniu tabletek, a pozostała ilość jako zwykłe metabolity, ksantyna i hipoksantyna.

Biodostępność (AUC)

W warunkach równowagi odzyskiwanie z moczem składowej PacBA oraz jej metabolitu wynosiło $\geq 90\%$ spodziewanej wartości. Odsetek odzyskiwanej składowej DIP oraz jej metabolitu wynosił $\geq 76\%$. Osoczowy AUC wynosił $\geq 88\%$ dla DIP oraz $\geq 77\%$ dla PacBA.

Cynku glukonian

Wchłanianie:

Wchłanianie cynku odbywa się w jelicie cienkim za pośrednictwem białek transportowych, bez nasycenia w normalnych warunkach fizjologicznych. Cynk spożywany w dużych ilościach jest również wchłaniany poprzez absorpcję zwykłą (nienasyconą) lub bierną dyfuzję. Kinetyka

wchłaniania jest prawdopodobnie nasycalna, ponieważ wraz z wyczerpywaniem się cynku wzrasta prędkość jego transportu. Ponadto ekspresja transportera w jelicie cienkim reaguje na wielkość spożycia cynku pokarmowego w ten sposób, że przy niskim spożyciu cynku wzrasta wchłanianie jelitowe, co prowadzi do zmniejszenia jego ubytków w jelicie. Homeostaza cynku jest regulowana za pośrednictwem układu pokarmowego. Ta ścisła regulacja wymaga skoordynowanego wspólnego działania różnorodnych mechanizmów transportujących. Wchłanianie cynku z pożywienia wynosi od 15 do 60%. Zawartość cynku w tkankach i przebieg procesów zależnych od cynku są utrzymywane nawet przy dużych wahaniami ilości cynku przyjmowanego z pożywieniem. Kiedy wzrasta spożycie cynku, zmniejsza się stopień wchłaniania i zwiększa się wydalanie jelitowe, przy zachowaniu niemal stałej wielkości utraty cynku z moczem.

Dystrybucja:

Najwyższe stężenia występują we włosach, oczach, męskich organach płciowych i kościach. Niższe stężenia są obecne w wątrobie, nerkach i mięśniach. We krwi 80% cynku znajduje się w erytrocytach. Cynk w osoczu słabo wiąże się z albuminą. Około 7% wiąże się z aminokwasami, a pozostała część tworzy ściśle wiązania z makroglobuliną alfa 2 i innymi białkami.

Metabolizm:

Cynk występuje w organizmie w postaci dwuwartościowych kationów i nie ulega metabolizmowi.

Wydalanie:

Większość wchłoniętego cynku jest wydalana z żółcią a następnie z kałem. Nie stwierdzono specjalnego magazynu cynku w organizmie.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Inozyny pranobeks

W badaniach na zwierzętach produkt leczniczy wykazywał małą toksyczność. W badaniach ostrej, podostrej i przewlekłej toksyczności u myszy, szczurów, psów, kotów i małp, którym podawano dawki do 1500 mg/kg mc. na dobę, dawka LD₅₀ była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg mc. na dobę).

Długoterminowe badania toksykologiczne prowadzone na myszach i szczurach nie wykazały właściwości karcynogennych.

Standardowe badania mutagenności oraz badania *in vivo* u myszy i szczurów, a także badania *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej nie wykazały mutagennych właściwości produktu.

Nie ma dowodów na toksyczność okołoporodową, embriotoksyczność, teratogenność lub zaburzenia czynności reprodukcyjnych u myszy, szczurów i królików, którym podawano pozajelitowo nieprzerwanie dawkę do 20-krotnie większą od zalecanej dawki terapeutycznej u ludzi (100 mg/kg mc. na dobę). (Patrz także punkt 4.6).

Cynku glukonian

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skrobia pszeniczna

Powidon 30

Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)

Sodu laurylosiarczan

Mannitol

Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

10 szt.

30 szt.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Aflofarm Farmacja Polska Sp. z o.o.

ul. Partyzancka 133/151

95-200 Pabianice

Tel. (42) 22-53-100

aflofarm@aflofarm.pl

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 25315

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO