

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Isoprinosine® 50 mg/ml сироп

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml сироп съдържа 50 mg инозин ацедобен димепранол (*inosine acedoben dimepranol*). Една пълна мерителна лъжица (5 ml) от сиропа съдържа 250 mg инозин ацедобен димепранол.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп

Бистър, почти безцветен сироп с аромат на изсушена слива (вид бяла изсушена слива от Елзас).

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

ISOPRINOSINE® е показан за лечение или повлияване на потиснатия или увреден клетъчен имунитет и на клиничната симптоматика при вирусни инфекции, например:

- грип / вирусни инфекции на дихателните пътища
- херпес симплекс,
- херпес зостер,
- афтозен стоматит,
- папилома вирус (кондиломата акумината),
- вирусни хепатити,
- Epstein-Barr-вирусни инфекции,
- цитомегаловирусна инфекция,
- подостър склерозиращ паненцефалит,
- рубеола и варицела,
- морбили,
- заушки.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен изключително за перорално приложение.

ДОЗИРОВКА

Дозировката се определя от телесното тегло (без мастната тъкан) на пациента и тежестта на заболяването. Дневният прием трябва да се разпредели поравно през часовете на будуване.

Възрастни и пациенти в старческа възраст

Препоръчителната дневна доза е 50 mg/kg телесно тегло дневно (1 ml за 1 kg), обикновено 3 g/дневно до не повече от 4 g инозин ацедобен димепранол (ИАД) дневно (обичайно 3-4 x 20 ml сироп дневно).

Деца над 1-годишна възраст

50 mg/kg телесно тегло, обикновено 1 ml за 1 kg телесно тегло, в 3-4 поравно разпределени през часовете на будване дози се прилагат 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

* Трябва да се използва приложената пластмасова мерителна лъжица!

Дозировка при субакутен склерозиращ паненцефалит (subacute sclerosing panencephalitis, SSPE):

100 mg/kg телесно тегло дневно, до не повече от 3-4 g, продължително, при редовно проследяване на състоянието на пациента и на необходимостта от удължаване на лечението.

ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЛЕЧЕНИЕТО

Остри заболявания: при заболявания с бързо развитие, обичайната продължителност на лечението е от 5 до 14 дни. Лечението трябва да продължи 1 или 2 дни след отзвучаването на симптомите или по-дълго, според преценката на лекаря.

Вирусни заболявания с удължено развитие: лечението трябва да продължи от 1 до 2 седмици след отзвучаването на симптомите или по-дълго, според преценката на лекаря.

Рекурентни заболявания: за началната фаза на лечението важат същите препоръки, както при острите заболявания. В хода на поддържащото лечение дозата може да се намали до 500-1 000 mg дневно. При появата на начални признаци на рецидив е необходимо завръщане към дневната дозировка, прилагана при остри заболявания, като тя трябва да се продължи 1-2 дни след отзвучаването на симптомите. При необходимост, този курс на лечение може да се повтори неколкостранно, в съответствие с преценката на клиничния статус от лекаря и по негова препоръка.

Хронични заболявания: 50 mg/kg телесно тегло дневно, разделени както следва:

Асимптоматични случаи: 30-дневен прием, 60-дневно прекъсване.

Леко изразени симптоми: 60-дневен прием, 30-дневно прекъсване.

Тежко изразени симптоми: 90-дневен прием, 30-дневно прекъсване.

Тази дозировка може да бъде повтаряна при необходимост, а пациентът трябва да бъде проследяван, както при рекурентни заболявания.

Брадавици на външните полови органи (condyloma acuminata) или ендоцервикално-свързани инфекции с човешки папилома вирус (human papilloma virus, HPV):

3 g дневно за период от 14-28 дни, прилагани самостоятелно или като допълнение към конвенционалните локални или хирургични процедури, в съответствие със следните времеви графици:

- **Ниско-рискови пациенти** (имунокомпетентни лица или пациенти с нисък риск за рецидив): в продължение на 14-28 дни, позволявайки постигането на максимално съотношение изчистване/рецидив на лезиите за 2 или повече месеца след прекъсване на лечението, без прилагане на друго лекарство.
- **Високо-рискови пациенти*** (пациенти с имунодефицит или такива с висок риск за рецидив): 5 дни седмично, в 2 последователни седмици на месеца, в продължение на 3

месеца, постигайки максимално съотношение изчистване/рецидив на лезиите до края на третия месец от лечението.

Тази дозировка може да бъде повтаряна при необходимост, а пациентът трябва да бъде проследяван, както при рекурентни заболявания.

* Профилите на пациентите с висок риск за рецидив или с цервикална дисплазия, или с генитални брадавици са сходни с тези при други заболявания и включват:

- имунодепресия, дължаща се на:
 1. анамнеза за хронични или рекурентни инфекции или други сексуално предавани болести (sexually transmitted disease, STD)
 2. противоракова химиотерапия
 3. ежедневна злоупотреба с алкохол
- продължителна употреба на перорални контрацептиви (повече от 2 години)
- концентрация на фолат (сол/естер на фолиевата киселина) в еритроцитите ≤ 660 nmol/l
- многобройни сексуални партньори или промяна на постоянен партньор
- чести вагинални сексуални контакти (≥ 2 -6 седмично) или анален сексуален контакт
- атопия (вродено предразположение към свръхчувствителност)
- нелекуван захарен диабет
- продължително тютюнопушене
- генитални брадавици в продължение на > 2 години или > 3 неуспешни лечения, описани в анамнезата
- отсъствие на анамнестични данни за брадавици по кожата в детството

4.3. Противопоказания

Isoprinosine не трябва да се употребява при пациенти с известна свръхчувствителност към съставките на лекарствения продукт или при пациенти, понастоящем страдащи от подагра или с повишени стойности на пикочната киселина в кръвта.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Isoprinosine може да причини преходно повишение на изходните нива на пикочната киселина в серума и урината, които обичайно остават в нормалните граници (приемайки 8mg % като горна граница), особено при мъжете и застаряващата популация от двата пола. Повишаването на стойностите на пикочната киселина се дължи на катаболитния метаболизъм на инозиновата съставка на продукта при хората до пикочна киселина. То **не** се дължи на основни лекарствено-индуцирани промени в активността на ензимите или в пречистващата функция на бъбреците. Следователно, Isoprinosine може да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнестични данни за подагра, хиперурикемия, уролитиаза или при пациенти с нарушена бъбречна функция. По време на лечението, стойностите на пикочната киселина при тези пациенти трябва да се проследяват редовно.

В случай на продължително лечение, при всички пациенти трябва се контролират редовно стойностите на пикочната киселина в серума и/или урината, чернодробната функция, кръвната картина и бъбречната функция.

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

Лекарственият продукт трябва да се използва с повишено внимание при едновременно прилагане с инхибитори на ксантинооксидаза (алопуринол) или урикозурични средства, диуретици – тиазидни диуретици (като хидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид) или диуретици, повлияващи екскрецията през бъбречната бримка (като фуросемид, тораземид, етакринова киселина).

Isoprinosine може да се прилага след, но не и едновременно с имunosупресивни средства, тъй като е възможно упражняване на фармакокинетично повлияване върху желаните лечебни ефекти.

Едновременната употреба с азидотимидин (azidothymidine, AZT) увеличава формирането на AZT нуклеотиди чрез множество механизми, включващи повишена бионаличност на AZT в кръвната плазма и повишена интрацелуларна фосфорилация в моноцитите на човешката кръв. В резултат на това, Isoprinosine повишава въздействието на AZT.

4.6. Бременност и кърмене

Липсват контролирани проучвания, проследяващи риска за фетуса и нарушаването на фертилитета при **хора**. Не е известно дали инозин ацедобен димепранол се екскретира в майчината кърма. Ето защо, Isoprinosine 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

Малко вероятно е фармакодинамичният профил на инозин ацедобен димепранол да произведе отслабващ ефект върху способността за шофиране или работа с машини. (вж. също точка 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”).

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Единствената постоянно наблюдавана лекарствено-свързана нежелана реакция е преходното повишение (обичайно оставащо в границите на нормата) на стойностите на пикочната киселина в серума и урината, които обикновено се завръщат към изходните си нива няколко дни след края на лечението.

<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Гадене със или без повръщане, дискомфорт в епигастриума
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>	Повишаване на нивата на трансаминазите, алкалната фосфатаза или урейнния азот
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	Сърбеж, кожни обриви
<i>Нарушения на нервната система</i>	Главоболие, световъртеж, умора или неразположение
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>	Артралгия (болки в ставите)

Нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$) нежелани реакции, отбелязани в $< 1\%$ от клиничните проучвания с продължителност 3 и повече месеца:

<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Диария, запек
<i>Нарушения на нервната система</i>	Нервност, сънливост или безсъние
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните</i>	Полиурия (повишена диуреза)

4.9. Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с инозин ацедобен димепранол. Сериозни нежелани реакции, обаче, 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: Имуномодулятор – антивирусен лекарствен продукт
АТС код: J05A X05

Isoprinosine е синтетично пуриново производно с имуномодулиращи и противовирусни свойства, които са резултат от явно *in vivo* усилване на имунния отговор на организма, благодарение на лекарствения продукт.

Клиничните проучвания показват, че инозин ацедобен димепранол нормализира недостатъчния или нарушен клетъчно-медиран имунитет (до изходния за организма) чрез предизвикването на тип Th1 отговор, който иницира узряването и диференцирането на Т лимфоцитите, и потенцирането на индуцираните лимфопролиферативни реакции в митоген- или антиген-активирани клетки. По подобен начин, лекарственият продукт модулира цитотоксичността на Т лимфоцитите и на естествените клетки-убийци, функциите на Т8 супресорните и на Т4 хелперните клетки, а така също и повишава броя на IgG и комплемент-повърхностните маркери. Инозин ацедобен димепранол увеличава производството на цитокина IL-1 и подпомага продукцията на IL-2, регулирайки възходящо експресията на IL-2 рецептора *in vitro*. Той увеличава значително ендогенната секреция на IFN- γ и намалява *in vivo* продукцията на IL-4. Освен това, той потенцира химиотаксиса и фагоцитозата на неутрофилите, моноцитите и макрофагите.

In vivo, инозин ацедобен димепранол подпомага потенцирането на потиснатия синтез и транслационната способност на информационната (матрична) РНК (mRNA) на лимфоцитите, като същевременно инхибира синтеза на вирусната РНК посредством все още неизяснени степени на (1) инозин-медирано включване на оротовата киселина в полирибозомите; (2) потискане на залавянето на полиадениловата киселина към информационната (матрична) РНК на вируса и (3) молекулярна реорганизация на лимфоцитните вътремембранни плазмени частици (intramembrane plasma particles, IMP), която увеличава почти трикратно плътността им.

Инозин ацедобен димепранол инхибира фосфодиестеразата на цикличния гуанозин 3',5'-монофосфат (cyclic guanosine 3',5'-monophosphate, cGMP) само при високи концентрации *in vitro* и при нива, невключени в проявите на имунофармакологичните ефекти *in vivo*.

5.2. Фармакокинетични свойства

Всяка от съставките на лекарствения продукт показва собствени фармакологични свойства.

Абсорбция: Приложен перорално при хора, инозин ацедобен димепранол се абсорбира бързо и напълно ($\geq 90\%$) от стомашно-чревния тракт и преминава в кръвта. Също така, след пероралното му приложение при маймуни от рода "Macacus rhesus", 94-100% от интравенозните стойности на компонентите на N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) и p-ацетамидобензоената киселина (РАсВА) се откриват в урината им.

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

Метаболизъм: След перорално приложение на 1 g инозин ацедобен димепранол при хора са установени следните плазмени нива за N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) и p-ацетамидобензоената киселина (РАсВА): 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 пикочната киселина след приема, като мярка за внесения с лекарствения продукт инозин, не е линейно и може да варира с $\pm 10\%$ в последващите приема 1-3 часа.

Екскреция: При доза от 4 g дневно и в условията на устойчиво състояние, 24-часовата екскреция в урината на p-ацетамидобензоената киселина (РАсВА) и нейния основен метаболит достига до около 85% от получената доза. 95% от радиоактивността в урината, дължаща се на N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP), идва от неметаболизирания N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) и неговия N-оксид. Времето за полуелиминиране е 3,5 часа за N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) и 50 минути за -ацетамидобензоената киселина (РАсВА). При хората, основен метаболит на N,N-диметиламино-2-пропанола (DIP) е N-оксид, а този на p-ацетамидобензоената киселина (РАсВА) – o-ацилглюкуронид. Опитите с радиоизотопи са неподходящи при хора, тъй като инозиновата съставка се катаболизира по пътя на пуриновото разграждане до пикочна киселина. След пероралното приложение на таблетка при животни, до около 70% от получения инозин може да бъде установен под формата на пикочна киселина, а остатъкът му – като нормалните метаболити ксантин и хипоксантин.

Бионаличност/Площ под кривата (AUC): В условията на устойчиво състояние, нахождките в урината за съставката p-ацетамидобензоена киселина (РАсВА) и нейния метаболит са $\geq 90\%$ от очакваната стойност за разтвора. Нахождката за съставката N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) и нейния метаболит са $\geq 76\%$. В плазмата, площта под кривата (AUC) е $\geq 88\%$ за DIP и $\geq 77\%$ за РАсВА.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Isoprinosine 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 произвежда най-ниската средна летална доза (LD₅₀) след перорално приложение, надвишаваща 50-кратно максималната терапевтична доза от 100 mg/kg/дневно.

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

Стандартните изследвания за мутагенност и *in vivo* проучвания при мишки и плъхове, както и *in vitro* проучванията върху лимфоцити от човешка периферна кръв, не показват аберентни 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, относно препоръките за употреба по време на бременност).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Захароза
Метилпарабен
Пропилпарабен
Натриев хидроксид
Овкусител, вид изсушена бяла слива от Елзас
Пречистена вода
Натриев дихидроген цитрат

6.2. Несъвместимости

Неизвестни

6.3. Срок на годност

4 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5. Данни за опаковката

Бутилки от тъмно стъкло, пакетирани в картонени кутии с информационна листовка за пациента.

Големина на опаковката: 150 ml

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ewopharma International, s.r.o.
831 01 Bratislava
Словакия