

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изоприн 50 mg/ml сироп

Izzoprin 50 mg/ml syrup

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml сироп съдържа 50 mg инозин ацедобен димепранол (inosine acedoben dimepranol).

В 5 ml сироп се съдържат 250 mg инозин ацедобен димепранол.

Помощни вещества с известно действие:

Метил парахидроксибензоат 1,8 mg/ml

Пропил парахидроксибензоат 0,2 mg/ml

Съдържа захароза (450 mg/ml)

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Сироп

Бистър, безцветен до бледожълт вискозен разтвор, без утайка с аромат на малина.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Изоприн е показан :

- Като имуномодулатор при потиснат или увреден клетъчен имунитет или за лечение на вирусни инфекции като:
 - херпес симплекс и херпес зостер;
 - вирусни хепатити;
 - инфекциозни заболявания (рубеола, варицела, морбили, заушка, грип);
 - вирусни инфекции на дихателните пътища;
 - цитомегаловирусна инфекция;
 - инфекциозна мононуклеоза;
 - афтозен стоматит;
 - подостър склерозиращ паненцефалит.
- В комплексната терапия на папилома вирусни инфекции (кондиломата акумината).

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дневната доза се определя в зависимост от чистото телесно тегло (без мастната тъкан) на пациента и тежестта на заболяването. Приема се в няколко равномерни приема, а обичайната продължителност на лечението при остро протичащи инфекции е 5 -14 дни.

Възрастни и лица в старческа възраст

Обичайната дневна доза е 50 mg/kg т.т. (1 ml за 1 kg телесно тегло), приема в няколко равномерни приема.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. №

2016-368

Разрешение №

35448, 11-11-2016

Одобрение №



Максималната дневна доза не трябва да надвишава 4 g (обикновено 3 – 4 x 20 ml сироп).

Педиатрична популация

Деца над 1 година - обичайната дневна доза е 50 mg/kg т.т. (1 ml за 1 kg телесно тегло), приета в няколко равномерни приема.

Обичайната дневна доза се разпределя в 3-4 равномерни приема в часовете на будване, като прилаганите дози са както следва:

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

Продължителност на лечението

Остри заболявания

Обичайната продължителност на лечението е 5 -14 дни. То трябва да продължи 1 – 2 дни след отзвучаване на клиничната симптоматика или по-дълго според преценката на лекаря.

Вирусни заболявания с удължено протичане

Лечението трябва да продължи 1 – 2 седмици след отзвучаване на клиничната симптоматика или по-дълго в зависимост от преценката на лекаря.

Рекурентни заболявания

- Начална фаза – необходимо е да се следват препоръките, отнасящи се към продължителността на лечение при остри заболявания.
- Поддържащо лечение – дневната доза може да бъде намалена до 500 – 1000 mg.
- При поява на рецидив лечението започва с препоръчаната дневна доза при остри заболявания, която е необходимо да се прилага 1 – 2 дни след отзвучаване на клиничните прояви. При нужда курсът на лечение се повтаря няколко пъти в съответствие с оценката на клиничното състояние.

Хронични заболявания

Препоръчаната дневна доза е 50 mg/kg т.т., която се прилага както следва:

Протичане на заболяването	Продължителност на приема	Продължителност на прекъсването
Асимптоматично	30 дни	60 дни
Леко изразени клинични симптоми	60 дни	30 дни
Тежко изразени клинични симптоми	90 дни	30 дни

Тази схема на лечение може да бъде повторена при необходимост, като пациентът трябва да бъде проследяван съгласно указанията за рекурентни заболявания.

Специални показания

Кондиломата акумината или ендоцервикално-свързани инфекции с човешки папилома вирус (HPV)

Продуктът се прилага в дневна доза 3 g в продължение на 14 – 28 дни, самостоятелно или в комплексна терапия с конвенционалните локални или хирургични процедури, в съответствие със следната времева схема:

- Ниско-рискови пациенти (имунокомпетентни лица или пациенти с нисък риск за рецидив) – продуктът се прилага в продължение на 14 – 28 дни, което обикновено води до постигане на



максимално съотношение изчистване/рецидив на лезиите за 2 или повече месеца след преустановяване на лечението, без прилагане на други лекарствени средства;

- Високо-рискови пациенти* (лица с имунен дефицит или пациенти с висок риск за рецидив) – продуктът се прилага 5 дни седмично, в 2 последователни седмици на месец, в продължение на 3 месеца, което обикновено води до максимално съотношение изчистване/рецидив на лезиите до края на 3^{ия} месец от лечението.

Посочената терапевтична схема при необходимост може да бъде повтаряна, а проследяването на пациента се извършва в съответствие с препоръките, посочени при рекурентни заболявания.

* Профилите на пациентите с висок риск или цервикална дисплазия или с генитални брадавици включва:

- имунодепресия дължаща се на:
 - анамнеза за хронични или рекурентни или други сексуално-предавани болести;
 - противоракова химиотерапия;
 - ежедневна злоупотреба с алкохол;
- Продължителна (повече от 2 години) употреба на перорални контрацептиви;
- Концентрация на фолат (сол/естер на фолиева киселина) в еритроцитите 660 nmol/L ;
- Неконтролиран захарен диабет;
- Продължително тютюнопушене;
- Атопия;
- Чести вагинални сексуални контакти ($\geq 2 - 6$ седмично) или анален сексуален контакт;
- Многобройни сексуални партньори или промяна на постоянен партньор;
- Генитални брадавици в продължение на > 2 години или > 3 неуспешни лечения, по анамнестични данни;
- Отсъствие на анамнестични данни за брадавици по кожата в детството.

Субакутен склерозиращ паненцефалит (SSPE)

Дневната доза е 100 mg/kg т.т., като максималната дневна доза не трябва да превишава 3 - 4 g.

Продуктът трябва да се прилага продължително при регулярно проследяване на клиничното състояние и оценка на необходимостта от удължаване на лечението.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен за приложение през устата.

Дневната доза е необходимо да бъде разпределена равномерно, в рамките на 3 – 4 приема, като се приема в часовете на бодрстване.

4.3. Противопоказания

- Свръхчувствителност към инозин ацедобен димепранол или към някое от помощните вещества, изброени в т. 6.1.
- Подагра в остра форма
- Повишени стойности на пикочната киселина в кръвта

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

В хода на лечението е възможно преходно повишение на изходните нива на пикочната киселина в кръвта и урината, които обикайно остават в референтни граници. Това повишение се отнася особено за мъжете и застаряващата популация от двата пола и се дължи на катаболния метаболизъм при човека на инозиновия компонент до пикочна киселина.

Повишението на нивата на пикочната киселина не е свързано с индукция на ензимната активност или в елиминационната функция на бъбреците. Пред вид това, продуктът може да се прилага с повишено внимание при пациенти с подагра, която не е в активна фаза в периода на лечение, хиперурикемия, уrolитиаза или при пациенти с нарушения на бъбречната функция при редовно мониториране на стойностите на пикочната киселина.



В хода на лечението не може да бъде изключена поява на остри реакции на свръхчувствителност като уртикария, ангиоедем, анафилаксия, което изисква незабавно прекратяване приема на продукта.

Продължителното лечение може да доведе до нефролитиаза.

В хода на продължително лечение е необходимо регулярно проследяване на стойностите на пикочната киселина в кръвта и/или урината, кръвната картина и на показателите на чернодробната и бъбречна функция.

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

Повишено внимание е необходимо при едновременно приложение със следните лекарствени продукти:

- инхибитори на ксантиноксидазата (алопуринол) или урикозурични средства;
- тиазидни диуретици (хидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид);
- бримкови диуретици (фуросемид, етакринова киселина и др.).

Продуктът не трябва да се прилага едновременно с имunosупресивни средства поради възможни взаимодействия на фармакокинетично ниво, които могат да повлияят терапевтичния ефект. След приключване на имunosупресивната терапия е възможно приложението на Инозин ацедобен димепранол.

Инозин ацедобен димепранол усилва действието на азидотимидин (AZT) при едновременно приложение в резултат на увеличено формиране на AZT нуклеотиди вследствие на повишена бионаличност на AZT и повишена вътреклетъчна фосфорилация в кръвните моноцити.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Няма данно относно действието на Инозин ацедобен димепранол върху фертилитета при хора.

Бременност

Липсват данни от контролирани клинични изпитвания относно ефектите на Инозин ацедобен димепранол върху бременността и феталното развитие при хора, поради което продуктът може да се прилага по време на бременността единствено по лекарско назначение след преценка, че потенциална полза за майката надвишава евентуалния риск за плода и новороденото.

Кърмене

Инозин ацедобен димепранол се екскретира с майчиното мляко. Лекарството може да се прилага по време на кърмене единствено по лекарско назначение след преценка, че потенциална полза за майката надвишава евентуалния риск за кърмачето.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Единствената постоянно наблюдавана нежелана лекарствена реакция, свързана с приложението на Инозин ацедобен димепранол при възрастни и в педиатричната популация е преходно повишение на стойностите на пикочната киселина в кръвта и урината. Обикновено тези стойности остават в референтните граници и се нормализират няколко дни след прекратяване на лечението.



Следната терминология е била използвана при класифицирането на нежеланите реакции по отношение на тяхната честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), с неизвестна честота (честотата не може да бъде определена от наличните данни).

MedDRA SOC/честота	Нежелана лекарствена реакция
Стомашно-чревни нарушения	
Чести	Повръщане, гадене, дискомфорт в областта на епигастриума
Нечести	Диария, констипация
С неизвестна честота	Болка в горната коремна област
Изследвания	
Много чести	Повишени стойности на пикочната киселина в кръвта и урината
Чести	Повишени стойности на кръвната урея, трансаминазите и алкалната фосфатаза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	Обрив, пруритус
С неизвестна честота	Еритем
Нарушения на нервната система	
Чести	Главоболие, вертиго
Нечести	Сомнолентност, инсомния
С неизвестна честота	Замаяност
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести	Артралгия
Психични нарушения	
Нечести	Нервност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Полиурия
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота	Ангиедем, свръхчувствителност, уртикария, анафилактична реакция

Съобщаване на подозирани нежелани 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.: + 359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране



Няма съобщени случаи на предозиране. При необходимост се прилага симптоматично лечение и подходящи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антивирусни средства за системно приложение
АТС код: J05A X05

Механизъм на действие

Инозин ацедобен димепранол е синтетично пуриново производно с имуномодулиращи и антивирусни свойства, които са резултат основно от повишаването в ин виво условия на имунния отговор на гостоприемника вследствие на лекарственото действие.

В клинични проучвания инозин ацедобен димепранол води до нормализиране на дефицита или на дисфункцията на клетъчно-медирания имунитет чрез провокиране на TH1 тип отговор, който инициира Т лимфоцитното съзряване и диференциране и потенциране на индуциран лимфопролиферативен отговор в митоген или антиген-активирани клетки.

В аналогични условия е установено, че инозин ацедобен димепранол модулира Т лимфоцитите и клетъчната цитотоксичност на естествените клетки убийци, CD8+ супресорните и CD4+ хелперни клетъчни функции и също така повишава броя на IgG и допълва повърхностните маркери. Инозин ацедобен димепранол увеличава продукцията на цитокин, IL-1 и IL-2, регулира експресията на IL-2 рецептора в условия ин витро.

Сигнификантно повишава ендогенната секреция на IFN -γ и намалява продукцията на IL-4 в ин виво условия. Също така е установено, че потенцира хемотаксиса и фагоцитозата при неутрофилите, моноцитите и макрофагите.

Ин виво, инозин ацедобен димепранол потенцира потиснатия лимфоцитен протеинов синтез, като увеличава способността на мРНК за трансляция. Инхибирането на синтеза на вирусна РНК се постига посредством:

- промяна в инозин-медираното включване на оротовата киселина в полирибозомите
- потискане на залавянето на полиадениловата киселина към иРНК на вируса
- молекулярна реорганизация на трансмембранните протеинови комплекси, ангажирани в пренасянето на сигнала чрез специфичен Т-клетъчен рецептор в лимфоцитните вътремембранни плазмени частици, като увеличава трикратно плътността им.

Инозин ацедобен димепранол инхибира фосфодиестеразата на цикличния гуанозин 3',5'-монофосфат само във високи концентрации в ин витро условия и при нива, невключени в проявите на имунофармакологичните ефекти ин виво.

Фармакодинамични ефекти

Инозин ацедобен димепранол е имуномодулатор, като резултатите от ин витро тестовете показват, че притежава потенциал да подобрява имунния отговор към различни антигени, като спомага пролиферацията на Т-лимфоцитите, води до активиране на ТН клетките и стимулира диференциацията на макрофагите и лимфоцитите, като едновременно с това стимулира образуването на антитела.

В ин виво и ин витро изследвания е доказано, че инозин ацедобен димепранол намалява заболяемостта и смъртността при експериментално предизвикани грипни инфекции.

Инозин ацедобен димепранол притежава индиректен антивирусен ефект, който е свързан основно с подобряване функциите на имунната система на гостоприемника, като не следва да бъдат изключвани и някои директни ефекти.

По време на вирусна инфекция, обикновено Т-лимфоцитите са с намалена функционалност, като изпоринозин премахва имunosупресията, чрез подобряване на техните физиологични функции и капацитет.

Установено е, че в клетъчна култура може да инхибира репродукцията на ДНК (херпес симплекс вирус, аденовирус, ваксина вирус) и РНК вируси (риновируси, грип А и В вируси, вирус на полиомиелит, морбили вирус, вирус на паротит).



Инозин ацедобен димепранол не оказва ефект върху цялата популация човешки лимфоцити, но може да повиши имунния отговор към фитохемаглутинин или антиген, като инициира и подпомага диференциацията и пролиферацията на Т-лимфоцитите и Т лимфоцитите-кильри. Експерименталните данни сочат, че след третиране с изопринозин на мишки, заразени с грипен вирус, производството на антигени от клетките на слезката и Т-лимфоцитната клетъчна пролиферация се увеличават около три пъти, което води до възстановяване на потиснатите имунни функции

Клинична ефикасност и безопасност

Инозин ацедобен димепранол се прилага като имуноадювант за възстановяване на имунната защита и същевременно за профилактика и лечение на инфекциозни състояния, свързани със съпътстващата имunosупресия: рецидивиращи инфекции с вируса на херпес симплекс – тип 1, остър вирусен енцефалит, субакутен склерозиращ паненцефалит, цитомегален хепатит, афтозен стоматит, епидемичен паротит, морбили и херпес зостер.

Докладваните клинични резултати относно терапевтичната ефективност при херпес симплекс, предизвиканите инфекции могат да бъдат оценени като много добри.

Приложението на продукта при подостър склерозиращ паненцефалит също показва позитивни резултати.

При лечението на генитални брадавици, използване на инозин ацедобен димепранол едновременно с конвенционално не-хирургично лечение води до значително повишение на степента на излекуване в сравнение с темповете за постигане на терапевтичен ефект при използване единствено на конвенционално лечение.

Данните от двойно-слепи плацебо-контролирани клинични изпитвания при хомосексуални мъже с персистираща генерализирана лимфаденопатия с потиснат имунитет, при пациенти с херпес зостер или тип В вирусен хепатит и институционализирани пациенти в старческа възраст, с инфекции на дихателните пътища и/или на пикочните пътища също сочат за статистически значими клинични ползи при използването на инозин.

Инозин ацедобен димепранол е вещество с ниска токсичност. Стойностите на средната летална дози при плъхове след перорално приложение е 9150mg/kg, при мишки 9410mg/kg, съответно.

Не е налична информация в достъпната медицинска научна литература за наличие на тератогенни ефекти, мутагенна активност или канцерогенно действие на инозин ацедобен димепранол.

Педиатрична популация

Инозин ацедобен димепранол се явява средство на избор за лечението при деца с херпесна инфекция и смесени респираторни инфекции, както и за оптимизиране на програмите за лечение на често боледуващи деца. Данните от анализа на различни схеми на лечение при деца с рецидивиращи респираторни инфекции със смесена етиология демонстрират положителен клиничко-серологичен резултат при лечение с инозин ацедобен димепранол.

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение Инозин ацедобен димепранол се абсорбира бързо и пълно ($\geq 90\%$).

Разпределение

Преминава в значителен брой телесни тъкани, като най-големи количества на белязан Инозин ацедобен димепранол се установява в бъбреците, белия и черния дроб, сърцето, далака, тестисите, панкреаса, мозъка и скелетната мускулатура.

Биотрансформация

След прием на дневна доза от 1 g при човека са установени следните метаболити N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) и p-ацетамидобензоена киселина (РАсВА), като техните плазмени нива са били 3,7 mcg/ml на 2^{ра} час след приема и 9,4 mcg/ml на 1^{ва} час след приема, съответно.

Данните от клинични изпитвания при хора показват, че максималното повишение на плазмените концентрации на пикочната киселина като маркер за внесеното в организма



количества инозин не показва линеен характер и в рамките на 3 часа след приема варира в границите $\pm 10\%$.

При човека основен метаболит на DIP е N-оксид, а на PAcBA – o-ацилглюкуронид.

Елиминиране

След прием на доза от 4 g в steady-state условия, 24-часовата екскреция с урината на PAcBA и нейният основен метаболит достига 85%.

95% от установената радиоактивност в урината, дължаща се на DIP се реализира от неметаболизирания DIP и неговия N-оксид.

Времето на полуживот на DIP е 3,5 ч., а за PAcBA – 50 min.

5.3. Предклинични данни за безопасност

В изследвания върху животни е установено, че стойностите на средната летална доза (LD_{50}) надвишават максималната терапевтична доза при хора средно 50 пъти.

Няма данни за мутагенна активност и канцерогенен потенциал.

Не е установено тератогенно и ембриотоксично действие, както и неблагоприятни ефекти върху фертилитета, бременността и раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Захароза

Глицерол

Метил парахидроксибензоат (E 218)

Пропил парахидроксибензоат (E 216),

Аромат на малина, натурален (смес на натурални ароматни вещества и глюкоза)

Натриев цитрат

Пречистена вода

6.2. Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

3 години.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °C.

След първото отваряне на бутилката да се съхранява до 6 месеца при температура под 25 °C.

Да се съхранява в картонената опаковка.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. Данни за опаковката

150 ml или 120 ml сироп в бутилка от тъмно стъкло, затворена с пластмасова капачка, опакована в картонена кутия с листовка за пациента и мерителна лъжичка от 5 ml.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

«Адифарм» ЕАД
Бул «Симеоновско шосе» № 130
1700 София
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09/2016

