

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗОРЕКС 500 mg таблетки
IZOREKS 500 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg инозин ацедобен димепранол (*инозин ацедобен димепранол*)

Помощно вещество с известно действие:

Всяка таблетка съдържа 67 mg манитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20170116
Разрешение №	B61MMMB-57251
	05. 01. 2022
Одобрение №	/

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка.

Бели до почти бели, продълговати, заоблени таблетки с лек амонячен мирис.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ИЗОРЕКС 500 mg таблетки са показани за лечение и облекчаване на имунодефицитни състояния, по-специално нарушения на клетъчния имунитет, и на клиничната симптоматика на вирусни инфекции, като:

- грип/вирусни инфекции на дихателните пътища;
- рецидивиращ херпес симплекс;
- херпес зостер, варицела;
- афтозен стоматит;
- кондиломата акумината (генитални брадавици), инфекции на кожата и лигавиците, причинени от човешки папилома вирус;
- вирусни хепатити;
- цитомегаловирусни и Epstein-Barr-вирусни инфекции;
- подостър склерозиращ паненцефалит (SSPE);
- рубеола, морбили, заушка.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Дозировката се определя въз основа на телесното тегло на пациента и тежестта на заболяването. Дневният прием трябва да се разпределя равномерно през часовете на будуване. Обичайната продължителност на лечението на остро състояние е 7 – 14 дни.

Възрастни и пациенти в старческа възраст

50 mg/kg телесно тегло дневно, до максимална дневна доза 4 g, в 3-4 поравно разделени през деня дози.



Педиатрична популация

Деца над 1-годишна възраст

50 mg/kg телесно тегло дневно (деца до 20 kg: 1 таблетка на 10 kg телесно тегло; над тези килограми се прилага дозата за възрастни).

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 отзвучаване на симптомите или по-дълго, според преценката на лекаря.

Вирусни заболявания с удължено развитие

Лечението трябва да продължи 1 до 2 седмици след отзвучаване на симптомите или по-дълго, според преценката на лекаря.

Рецидивиращи 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 (1-2 таблетки) дневно. При поява на начални признаци на рецидив е необходимо завръщане към дневната дозировка при остри заболявания, като тя трябва да се продължи 1-2 дни след отзвучаване на симптомите. При необходимост, тази схема може да се повтори неколккратно, в съответствие с преценката на клиничния статус от лекаря.

Хронични заболявания

50 mg/kg телесно тегло дневно, в съответствие със следните схеми на лечение:

- 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 рецидивиращи заболявания.

Дозировка при специални показания

Подостър склерозиращ паненцефалит (SSPE)

50-100 mg/kg телесно тегло дневно, в разделени дози на всеки 4 часа, до максимум 3-4 g, продължително, при редовно проследяване на състоянието на пациента и на необходимостта от удължаване на лечението.

Генитални брадавици и инфекции на кожата и лигавиците, причинени от човешки папилома вирус (HPV)

3 g дневно (2 таблетки x 3 пъти дневно) за период от 14-28 дни, като допълнение към конвенционалните локални или хирургични процедури, в съответствие със следните схеми:

- **Ниско-рискови пациенти** (имунокомпетентни лица или пациенти с нисък риск за рецидив): в продължение на 14-28 дни, позволявайки постигане 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 1-2 последователни седмици на месеца, в продължение на 3 месеца, постигайки максимално съотношение изчистване/рецидив на лезиите до края на третия месец от лечението.

*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:



1. Анамнеза за *HPV* генитални заболявания с продължителност над 2 години или повече от 3 неуспешни терапии.
2. Имуносупресия в резултат от:
 - повтарящи се или хронични инфекции или други инфекции, предавани по полов път;
 - противоракова химиотерапия;
 - хронична злоупотреба с алкохол.
3. Нелекуван захарен диабет.
4. Атопия (вродено предразположение към свръхчувствителност).
5. Продължителна употреба на перорални контрацептиви (повече от 2 години).
6. Концентрация на фолат в еритроцитите ≤ 660 pmol/l.
7. Отсъствие на анамнестични данни за брадавици по кожата в детството.
8. Многобройни сексуални партньори или смяна на постоянен партньор.
9. Чести вагинални сексуални контакти (> 2 -6 седмично)
10. Анални сексуални контакти.
11. Възраст (за всяка допълнителна година над 20 ± 3 години) = 1,1 коефициент съотношение $p = 0.001$ при 95 % доверителен интервал).
12. Тютюнопушене.

Начин на приложение

За перорално приложение.

За улесняване на поглъщането таблетката може да се счупи и разтвори в малко количество овкусена течност.

4.3 Противопоказания

ИЗОРЕКС 500 mg таблетки не трябва да се прилагат в случаи на известна свръхчувствителност към лекарствения продукт или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1; при пациенти, страдащи от подагра или с повишени стойности на пикочната киселина в кръвта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Инозин ацедобен димепранол може да причини преходно повишение на изходните нива на пикочната киселина в серума и урината, които обичайно остават в границите на нормата (приемайки 8mg % или 0,420 pmol/l, съответно, като горна граница), особено при мъжете и при застаряващата популация от двата пола. Повишението на стойностите на пикочната киселина при хора се дължи на катаболитния метаболизъм на инозиновата съставка на продукта до пикочна киселина. То *не* се дължи на основни лекарствено-индуцирани промени в активността на ензимите или в пречистващата функция на бъбреците. Следователно, ИЗОРЕКС 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.

При приложение на ИЗОРЕКС 500 mg таблетки в продължение на 3 месеца или повече, стойностите на пикочната киселина в серума и урината, чернодробната функция, кръвната картина и бъбречните функции трябва да се изследват редовно при всички пациенти. При дългосрочно лечение има вероятност за образуване на уретерни и жлъчни камъни.

ИЗОРЕКС 500 mg таблетки съдържат манитол, който може да оказва слаб лаксативен ефект.

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 ксантиноксидазата (алопуринол) или урикозурични средства включително диуретици - тиазидни диуретици (като хидрохлортиазид, хлорталидон,



индапамид) или диуретици, повлияващи екскрецията през бъбречната бримка (като фуросемид, тораземид, етакринова киселина).

Инозин ацедобен димепранол може да се прилага след, но не и едновременно с имunosupресивни средства, поради възможно фармакокинетично повлияване на желаните им лечебни ефекти.

Едновременната употреба с азидотимидин (AZT) увеличава образуването на AZT нуклеотиди чрез различни механизми, включващи повишена бионаличност на AZT в кръвната плазма и повишено интрацелуларно фосфорилиране в моноцитите на човешката кръв. В резултат на това, инозин ацедобен димепранол засилва въздействието на AZT.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсват контролирани проучвания, проследяващи феталния риск и нарушаването на фертилитета при хора. Не е известно дали инозин ацедобен димепранол се екскретира в майчината кърма. Ето защо, ИЗОРЕКС 500 mg таблетки 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

Фармакокинетичният профил на инозин ацедобен димепранол не дава основания за повлияване на способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

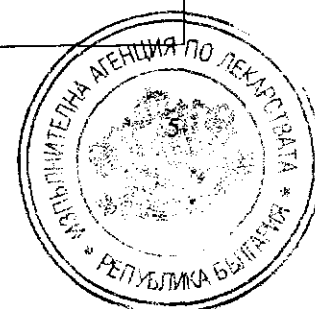
Единствената системно наблюдавана много често (>1/10) лекарствено-свързана нежелана реакция, е преходно повишение (обичайно оставащо в границите на нормата) на стойностите на пикочната киселина в серума и урината, които обикновено се връщат към изходните нива няколко дни след края на лечението.

Чести (>1/100 до <1/10) нежелани реакции, съобщавани при >1% от клинични проучвания с продължителност 3 и повече месеца:

Стомашно-чревни нарушения	Гадене със или без повръщане, дискомфорт в епигастриума
Общи нарушения на мястото на приложение	Отпадналост и неразположение
Изследвания	Повишаване на нивата на трансaminaзите, алкалната фосфатаза или уреиния азот
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Сърбеж, кожни обриви
Нарушения на нервната система	Главоболие, световъртеж
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия

Нечести (>1/1000 to <1/100) нежелани реакции, съобщавани при <1% от клинични проучвания с продължителност 3 и повече месеца:

Стомашно-чревни нарушения	Диария, запек
Нарушения на нервната система	Сънливост или безсъние
Психични нарушения	Нервност
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Полиурия (повишена диуреза)



Следните нежелани реакции са съобщени при постмаркетинговото наблюдение. Честотата им е неизвестна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Стомашно-чревни нарушения	Болка в горната част на корема
Нарушения на имунната система	Ангиоедем, свръхчувствителност, уртикария, анафилактична реакция
Нарушения на нервната система	Замаяност
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Еритем

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 национална система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев“ № 8
1303 София
Тел.: +359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

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: Имуномодулатор, противовирусен лекарствен продукт
АТС код: J05AX05

Инозин ацедобен димепранол 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 предизвикване на тип Th1 отговор, който иницира узряването и диференцирането на Т-лимфоцитите, и потенциране на индуцираните лимфопрлиферативни реакции в митоген- или антиген-активираните 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 трансмембранните плазмени частици (IMP), което увеличава почти трикратно плътността им.

Инозин ацедобен димепранол инхибира фосфодиестеразата на цикличния гуанозин 3',5'-монофосфат (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

Приложено перорално при хора, инозин ацедобен димепранол 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 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 радиомаркиран инозин ацедобен димепранол при хора са установени следните плазмени нива за DIP и РАсВА, съответно: 3,7 (микрограма /ml (след 2 часа) и 9,4 микрограма/ml (след 1 час). В проучвания върху поносимостта на дозата при хора, максималното покачване на нивото на пикочната киселина след приема, като мярка за внесения с лекарствения продукт инозин, не е линейно и може да варира с +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 DIP, идва от неметаболизирания DIP и неговия N-оксид. Времето за полуелиминиране е 3,5 часа за DIP и 50 минути за РАсВА.

При хора, основен метаболит на DIP е N-оксид, а този на РАсВА е 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 равновесно състояние, находките в урината за съставката РАсВА и нейния метаболит са >90% от очакваната стойност за разтвора. Находката за съставката DIP и нейния метаболит са >76%. В плазмата, площта под кривата (AUC) е $\geq 88\%$ за DIP и $\geq 77\%$ за РАсВА.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Инозин ацедобен димепранол показва нисък профил на токсичност при мултивариантни проучвания върху остра, подостра и хронична токсичност при мишки, плъхове, кучета, котки и маймуни в дози до 1500 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

Дългосрочните 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

Манитол
Прежелатинизирано нишесте
Повидон
Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките са опаковани в блистери от прозрачно безцветно PVC/PVDC фолио, запечатано с алуминиево фолио.

Видове опаковки: 20, 50 или 60 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рекс Фармасютикълс Лтд – клон България
София, бул. „Симеоновско шосе” 110
кв. Градина, бл. 12, ет. 4, ап. 16

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



Per. № 20170116

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

Дата на първо разрешаване: 23.03.2017

Дата на последно подновяване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

