

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ИЗОРЕКС 50 mg/ml перорален разтвор

IZOREKS 50 mg/ml oral solution

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки 1 ml перорален разтвор съдържа 50 mg инозин ацедобен димепранол (*inosine acedoben dimepranol*).

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

Всяка бутилка от 120 ml съдържа 6 g инозин ацедобен димепранол.

Всяка бутилка от 240 ml съдържа 12 g инозин ацедобен димепранол.

Пълният списък на помощните вещества, виж в точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Перорален разтвор.

Бистър, светложълт разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ИЗОРЕКС перорален разтвор е показан:

- Като имуномодулатор при лечение на пациенти с имунодепресивни състояния и персистиращи вирусни инфекции, като подостър склерозиращ паненцефалит, херпес симплекс тип 1 и 2.
- За лечение на рецидивирани херпес симплекс тип 1 и 2.
- Като допълнение при лечението на гениталните брадавици.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

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

Възрастни и пациенти в старческа възраст:

50 mg/kg телесно тегло, до максимална дневна доза 4 g (обикновено 20 ml x 3-4 пъти дневно).

Деца на и над 1 година:

50 mg/kg телесно тегло дневно, (10 ml при тегло от 10 до 20 kg; над тези килограми се използва дозата за възрастни).

Дозировка при субакутен склерозиращ паненцефалит (SSPE):

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

Дозировка при пациенти с генитални брадавици:

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20130053
Разрешение №	64585 05-02-2024
BG/MA/MP -	/
Одобрение №	/



3 g (20 ml x 3 пъти на ден) за общо 14-28 дни, като допълнение към конвенционалните локални или хирургични процедури, в съответствие със следните времеви графици:

а) 14-28 дни при *ниско рискови пациенти*, позволявайки постигането на максимално съотношение изчистване/рецидив на лезиите за 2 или повече месеца след прекъсване на лечението, без прилагане на друго лекарство ;

б) 5 дни седмично, 1-2 последователни седмици на месец, в продължение на 3 месеца при *високо рискови пациенти (пациенти с имуноен дефицит или такива с висок риск за рецидив)*, 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 генитални брадавици са сходни с тези при други заболявания и включват:

1. Генитални заболявания с вирусна история >2 години или > от 3 неуспешни минали 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.
5. Продължителна употреба на орални контрацептиви (2 години или повече).
6. Концентрация на фолат (сол/естер на фолиевата киселина) в еритроцитите < 660 nmol/L.
7. Липса на анамнеза за кожни брадавици в детството.
8. Многобройни сексуални партньори или всяка промяна на дългогодишния партньор.
9. Чести вагинални сексуални контакти (>2-6 пъти седмично).
10. Анален секс.
11. Възраст (за всяка допълнителна година над 20 ± 3 години) = 1.1 коефициент съотношение $p = 0.001$ при 95 % CI).
12. Продължително тютюнопушене.

Начин на приложение:

За перорална употреба.

Дневният прием трябва да се разпределя равномерно през часовете на будване.

4.3 Противопоказания

ИЗОРЕКС не трябва да се употребява:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.;
- при пациенти, понастоящем страдащи от подагра;
- при пациенти с повишени стойности на пикочната киселина в кръвта.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

ИЗОРЕКС може да предизвика преходно повишаване на изходните нива на пикочната киселина в серума и урината, които обичайно остават в нормалните граници (приемайки 8 mg % 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, 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 някои пациенти може да настъпят остри реакции на свръхчувствителност (уртикария, ангиоедем, анафилаксия). В тези случаи, лечението с ИЗОРЕКС трябва да се преустанови.

При продължително лечение е възможно образуване на камъни в бъбреците. В случай на продължително лечение над 3 и повече месеци, при всички пациенти трябва да се контролират редовно стойностите на пикочната киселина в серума и/или урината, чернодробната функция, кръвната картина и бъбречната функция.

ИЗОРЕКС съдържа захароза.

Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукроза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

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, диуретици – тиазидни диуретици (като хидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид) или диуретици, повлияващи екскрецията през бъбречната бримка (като фуросемид, етакринова киселина).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

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

ИЗОРЕКС не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Единствената системно наблюдавана много често ($\geq 1/10$) 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 си нива няколко дни след края на лечението.

Чести ($\geq 1/100$ to $< 1/10$) нежелани реакции са съобщени 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 трансаминазите, 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 ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$) нежелани реакции са съобщени при $< 1\%$ от клинични проучвания с продължителност 3 и повече месеца и при постмаркетингови наблюдения:

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	Ангиедем, 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 пикочната 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: J05 AX05

Механизъм на действие

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.

Фармакодинамични ефекти



Клинични проучвания показват, че инозин ацедобен димепранол нормализира недостатъчния или нарушен клетъчно-медиран имунитет (до изходния за организма) чрез предизвикването на тип Th1 отговор, който индуцира узряването и диференцирането на Т-лимфоцитите, и потенцирането на индуцираните лимфопролиферативни реакции в митогенен- или антиген-активираните клетки. По подобен начин, лекарствения 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 повърхностните маркери за комплемента.

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.

Клинична ефикасност и безопасност

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 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 (≥ 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 DIP [N,N-диметиламино-2-пропанол] и PAcBA [p-ацетамидобензоената киселина] компонентите се откриват в урината им.

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

Метаболизъм: След перорално приложение на 1 g инозин ацедобен димепранол при хора са установени следните плазмени нива за DIP и PAcBA, съответно: 3.7 micrograms/ml (след 2 часа) и 9.4 micrograms/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 ± 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 (PAcBA) и нейния основен метаболит достига 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 на полуживот е 3,5 часа за N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) и 50 минути за p-ацетамидобензоената киселина (PAcBA). При хората, основен метаболит на N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) е N-оксид,



ацетамидобензоената киселина (РАсВА)- о-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 сиропа 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, находките в урината за съставката р-ацетамидобензоената киселина (РАсВА) и нейния метаболит са ≥ 90 % от очакваната стойност за разтвора. Находката за съставката N,N-диметиламино-2- пропанол (DIP) и нейния метаболит са ≥ 76 %.

В плазмата, площта под кривата (AUC) е >88 % за DIP и ≥ 77 % за РАсВА.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Изорекс 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. 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* проучвания 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). (Виж също точка 4.6, относно препоръките за употреба по време на бременност).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Захароза
Глицерол
Метил-р-хидроксибензоат Е 219
Пропил-р-хидроксибензоат Е 217
Аромат на цитрусови плодове
Пречистена вода

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

Срок на годност след първо отваряне на бутилката - 3 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Не изисква специални условия за съхранение.



Да се съхранява в оригиналната опаковка и да се затваря плътно.

6.5 Данни за опаковката

Стъклени бутилки с жълт кехлибарен цвят от тип III – 120 ml и 240 ml със запушалка- капачка от полипропилен (с вътрешно уплътнение от пролипропилен с ниска плътност), обезопасена спрямо деца, придружени от дозираща чашка от полипропилен с ниска плътност.

6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рекс Фармасютикълс Лондон ЕООД
бул. „Симеоновско шосе” 110
кв. Градина, бл. 12, ет. 4, ап. 16
1700 София, България

8. НОМЕР/А/ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20130053

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

Дата на първо разрешаване - 08.02.2013 г.

Дата на подновяване на разрешението – 07.03.2018 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

08. 2023

