

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Изопринозин 500 mg таблетки
Isoprinosine 500 mg tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 500 mg инозин ацедобен димепранол (inosine acedoben dimepranol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки

Бяла до почти бяла, продълговата, без мирис или с лек аминов мирис таблетка с делителна черта върху едната страна. Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Изопринозин 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,
- заушка.

4.2 Дозировка и начин на 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 будване.

Възрастни и пациенти в напреднала възраст

Препоръчителната дневна доза е 50 mg/kg телесно тегло (1 таблетка за 10 kg), обикновено 3 g/дневно до не повече от 4 g инозин ацедобен димепранол (ИАД) дневно, предлагано перорално в 3-4 поравно разделени дози през деня.

Педиатрична популация

Деца над 1-годишна възраст: 50 mg/kg телесно тегло, дневно (1 таблетка за 10 kg телесно тегло)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	20000075
Разрешение №	BG/HA/MB-59988
Одобрение №	20-03-2019



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.

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 (1-2 таблетки) дневно. При поява 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 отзвучаване на симптомите. При необходимост, този курс на лечение може да се повтори неколkokратно, 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.

ДОЗИРОВКА ПРИ СПЕЦИАЛНИ ПОКАЗАНИЯ

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

3 g дневно (2 таблетки x 3 пъти 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 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**¹ (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.

¹ 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 pmol/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 анамнеза
- отсъствие на анамнестични данни за брадавици по кожата в детството



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.

Начин на приложение

Този лекарствен продукт е предназначен изключително за перорално приложение. Дневният прием трябва да се разпредели поравно през часовете на будване.

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

4.3 Противопоказания

Изопринозин не трябва да се прилага:

- при пациенти с известна свръхчувствителност към лекарствения продукт или към някое от помощните вещества.
- 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

Изопринозин може да причини преходно повишение на изходните нива на пикочната киселина в серума и урината, които обикчайно остават в нормалните граници (приемайки 8 mg % или 0,420 mmol/l, съответно, 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, Изопринозин 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 индивиди може да настъпят остри реакции на свръхчувствителност (уртикария, ангиоедем, анафилаксия). В тези случаи, лечението с Изопринозин трябва да бъде преустановено.

При продължително лечение е възможно образуване на камъни в бъбреците. Стойностите на пикочната киселина в серума и/или урината, чернодробните функционални изследвания, кръвната картина и бъбречните функционални изследвания трябва да се проверяват редовно при всички пациенти на продължително лечение с Изопринозин.

Изопринозин съдържа пшенично нишесте, което може да съдържа само следи от глютен и поради това е считано за безопасно при индивиди с цьолиакия. Пациенти с алергия към пшеница (различна от цьолиакия) не трябва да приемат това лекарство.

Изопринозин съдържа 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 ксантинооксидаза (алопуринол) или урикозурични средства – тиазидни диуретици (като хидрохлортиазид, хлорталидон, индапамид) или осмолни диуретици, повлияващи екскрецията през бъбречната бримка (като фуросемид, торасемид, етакринова киселина).



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

Едновременната употреба с азидотимидин (azidothymidine, AZT) увеличава образуването 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, Изопринозин повишава въздействието на AZT.

4.6 Фертилитет, 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, Изопринозин 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

Изопринозин не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

По време на лечението с Изопринозин, единствената постоянно наблюдавана лекарствено-свързана нежелана реакция при възрастни, както и в педиатричната популация, е преходно 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.

Честота по MedDRA конвенцията

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	от наличните данни не може да бъде направена оценка

Много чести

Изследвания

Повишени стойности на пикочната киселина в кръвта и урината

Чести

Стомашно-чревни нарушения

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Изследвания

Повръщане, гадене, дискомфорт в епигастриума
Умора, неразположение

Повишени стойности на уреята в кръвта,
повишени стойности на трансминазите,
повишени стойности на алкалната фосфатаза в
кръвта
Обрив, пруритус

*Нарушения на кожата и подкожната
тъкан*

Нарушения на нервната система

*Нарушения на мускулно-скелетната
система и съединителната тъкан*

Главоболие, вертиго
Артралгия

Нечести



Стомашно-чревни нарушения
Нарушения на нервната система
Психични нарушения
Нарушения на бъбреците и пикочните
пътници

Диария, констипация
Сомнолентност, инсомния
Нервност
Полиурия

Следните нежелани реакции са съобщени при постмаркетинговото наблюдение. Честотата, с която възникват, не е известна (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Стомашно-чревни нарушения
Нарушения на имунната система
Нарушения на нервната система
Нарушения на кожата и подкожната
тъкан

Болка в горната част на корема
Ангиедем, свръхчувствителност, уртикария,
анафилактична реакция
Замаяност
Еритем

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

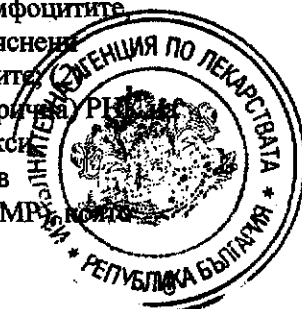
5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуномодулятор – антивирусен лекарствен продукт
АТС код: J05AX05

Изопринозин 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 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 CD8+ супресорните и на CD4+ 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, потискане на залавянето на полиадениловата киселина към информационната (матрична) РНК на вируса и (3) молекулярна реорганизация на трансмембранните протеинови комплекси, ангажирани в пренасянето на сигнала чрез специфичен Т-клетъчен рецептор (TcR) в лимфоцитните вътремембранни плазмени частици (intramembrane plasma particles, IMPs), които 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 р-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 р-ацетамидобензоената киселина (РАсВА): съответно, 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (след 2 часа) и 9,4 $\mu\text{g/ml}$ (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 $\pm 10\%$ 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 р-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 хора, основен метаболит на N,N-диметиламино-2-пропанола (DIP) е N-оксид, а този на р-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 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, находките в урината за съставката р-ацетамидобензоена киселина (РАсВА) и нейния метаболит са $\geq 90\%$ от очакваната стойност за разтвора. Находката 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

Изопринозин 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 (LD_{50}) след перорално приложение, надвишаваща 50-кратно максималната терапевтична доза от 100 mg/kg/дневно.

Продължителните токсикологични проучвания при мишки и плъхове не показват значителен 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

Пшенично нишесте

Повидон

Магнезиев стеарат

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

5 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C в оригиналната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

PVC/PVdC/Al блистер с 20 или 50 таблетки в картонена кутия; листовка с информация за пациента

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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.

811 04 Bratislava

Словашка Република

Тел: +421 2 5479 3508

Факс: +421 2 5479 3085

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20000075



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

Дата на първо разрешаване: 04 февруари 2000 г.

Дата на последно подновяване: 04 април 2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Декември 2018 г.

