

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isoprinosine, 50 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml syropu zawiera 50,0 mg inozyny pranobeks (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3.

Jedna łyżka (5 ml) syropu zawiera 250 mg inozyny pranobeks.

Substancje pomocnicze: sacharoza, metylu parahydroksybenzoesan, proszku parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przejrzysty, prawie bezbarwny syrop o owocowym zapachu mirabelki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Zakażenia skóry i błon śluzowych wywołane wirusami: *Herpes simplex* typu I lub typu II (opryszczka zwykła) oraz *Herpes varicella-zoster* (ospa wietrzna, półpasiec).
- Inne zakażenia o etiologii wirusowej (np. podostre stwardniające zapalenie mózgu).
- Wspomagająco u osób o obniżonej odporności.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy przeznaczony jest wyłącznie do podawania doustnego.

Dawka ustalana jest na podstawie masy ciała pacjenta oraz zależy od stopnia nasilenia choroby. Dawka dobową powinna być podzielona na równe dawki pojedyncze podawane kilka razy na dobę. Czas trwania leczenia wynosi zwykle od 5 do 14 dni. Po ustąpieniu objawów podawanie leku należy kontynuować jeszcze przez 1 do 2 dni.

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku

Zalecana dawka dobową wynosi 50 mg/kg masy ciała/dobę (1 ml na 1 kg mc. na dobę), zwykle 3 g (czyli 60 ml syropu na dobę), podawane w 3 lub 4 dawkach podzielonych. Dawka maksymalna wynosi 4 g na dobę.

Dzieci w wieku powyżej 1 roku

50 mg/kg masy ciała/dobę, zwykle 1 ml na 1 kg masy ciała w 3 lub 4 równych podzielonych dawkach podawanych w ciągu doby; stosować zgodnie z poniższą tabelą.

Masa ciała	Dawkowanie*
10–14 kg	3 × 5 ml
15–20 kg	3 × 5 do 7,5 ml
21–30 kg	3 × 7,5 do 10 ml
31–40 kg	3 × 10 do 15 ml
41–50 kg	3 × 15 do 17,5 ml

* Należy użyć załączoną do opakowania plastikową łyżkę miarową!

Dawkowanie w podoстрыm stwardniającym zapaleniu mózgu:

W ostrej fazie choroby dawka może być podwyższona do 100 mg/kg masy ciała/dobę (maksymalnie 4 g na dobę), terapia stała, z regularną oceną stanu pacjenta.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu Isoprinosine nie należy stosować u pacjentów z nadwrażliwością na którykolwiek ze składników produktu lub u których występuje aktualnie napad dny moczanowej lub zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Isoprinosine może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (8 mg % jako najwyższy limit), zwłaszcza u mężczyzn oraz u osób w podeszłym wieku u obu płci. Zwiększenie stężenia kwasu moczowego wynika z zachodzących w organizmie przemian katabolicznych inozynowego składnika produktu do kwasu moczowego. **Nie** jest on natomiast skutkiem polekowych zmian podstawowej czynności enzymu lub klirensu nerkowego. Z tego względu produkt Isoprinosine należy stosować z ostrożnością u pacjentów ze stwierdzoną w wywiadzie dną moczanową, hiperurykemią, kamicą moczową oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W trakcie leczenia tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie kwasu moczowego.

Podczas leczenia długotrwałego, u każdego pacjenta należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu, czynność wątroby, morfologię krwi oraz parametry czynności nerek.

Ważne informacje o niektórych substancjach pomocniczych produktu Isoprinosine

Syrop Isoprinosine zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan, które mogą powodować reakcje alergiczne (również reakcje typu późnego).

Isoprinosine syrop zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego Isoprinosine syrop.

1 ml syropu Isoprinosine zawiera 650 mg sacharozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Produkt Isoprinosine należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopurynol), lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego z moczem, włącznie z diuretykami, w tym diuretykami tiazydowymi (np. hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid) i diuretykami pętlowymi (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy).

Produktu Isoprinosine nie należy przyjmować w trakcie (a jedynie po zakończeniu) terapii lekami immunosupresyjnymi, gdyż jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych może na drodze farmakokinetycznej zmieniać działanie terapeutyczne produktu Isoprinosine.

Jednoczesne stosowanie produktu Isoprinosine z azydotymidyną (AZT) zwiększa tworzenie nukleotydów przez AZT (wzmocnione działanie AZT), poprzez złożone mechanizmy, m.in. zwiększenie biodostępności AZT w osoczu oraz zwiększenie wewnątrzkomórkowej fosforylacji w monocytach krwi.

4.6. Ciąża i laktacja

Wpływ inozyny na rozwój płodu nie był badany u ludzi, jak również nie wiadomo, czy inozyna przenika do mleka matki. W związku z powyższym, produktu Isoprinosine nie należy podawać kobietom w ciąży i w okresie karmienia piersią, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Ze względu na profil farmakodynamiczny inozyny pranobeksu jest mało prawdopodobne, aby lek miał wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. (Patrz także punkt 4.8).

4.8. Działania niepożądane

Jedynym stale występującym działaniem niepożądanym zależnym od leku, jest zwiększone stężenie kwasu moczowego w surowicy krwi i w moczu. Kilka dni po odstawieniu leku poziom kwasu moczowego powraca do normy.

Często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$)

$> 1\%$ przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- zaburzenia żołądka i jelit:	nudności z wymiotami lub bez, bóle w nadbrzuszu
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:	podwyższenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej lub azotu mocznikowego we krwi (BUN)
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:	swędzenie, wysypka
- zaburzenia układu nerwowego:	bóle głowy, zawroty głowy, zmęczenie, złe samopoczucie
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle stawów

Niezbyt często (od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

$< 1\%$ przypadków obserwowanych w badaniach klinicznych podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub dłużej:

- zaburzenia żołądka i jelit:	biegunka, zaparcia
- zaburzenia układu nerwowego:	nerwowość, senność lub bezsenność
- zaburzenia nerek i dróg moczowych:	wielomocz (zwiększona objętość moczu)

4.9. Przedawkowanie

Nie zanotowano przypadków przedawkowania produktu Isoprinosine.

Z punktu widzenia badań nad toksycznością u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie innych działań niepożądanych, niż wyraźne podwyższenie stężenia kwasu moczowego. Leczenie przedawkowania powinno być objawowe i wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania ogólnego, działające bezpośrednio na wirusy.
ATC: J05A X05

Isoprinosine jest syntetyczną pochodną puryny. Wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, które wynika z wyraźnego pobudzenia odpowiedzi odpornościowej gospodarza *in vivo* pod wpływem działania leku.

W badaniach klinicznych wykazano, że inozyny pranobeks normalizuje niedostateczne lub wadliwe mechanizmy odporności komórkowej poprzez wywołanie odpowiedzi typu Th1, co prowadzi do dojrzewania i różnicowania limfocytów T oraz nasilenia indukowanych reakcji limfoproliferacyjnych w komórkach aktywowanych mitogenem lub antygenem. Poza tym udowodniono, że lek reguluje mechanizmy cytotoksyczności limfocytów T oraz komórek NK, funkcjonowanie limfocytów supresorowych T8 oraz pomocniczych T4, a także zwiększa poziom IgG oraz powierzchniowych markerów dopełniacza. W badaniach *in vitro* inozyny pranobeks nasila wytwarzanie cytokiny IL-1 oraz IL-2, jednocześnie zwiększając ekspresję receptora IL-2 *in vitro*. W badaniach *in vivo* znamiennie zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- γ , a zmniejsza wytwarzanie IL-4. Wykazano również, że lek nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofilii, monocytów i makrofagów.

W badaniach *in vivo* inozyny pranobeks wzmacnia pobudzenie obniżonej syntezy mRNA białek limfocytów oraz sprawność procesu translacji z jednoczesnym hamowaniem syntezy wirusowego RNA w następujących mechanizmach (których udział wymaga dalszych badań):

- (1) włączanie związanego z inozyną kwasu orotowego do polirybosomów,
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekąźnikowego,
- (3) reorganizacja limfocytarnych cząsteczek wewnątrz błonowych (IMP, ang. intramembrane plasma particles), prowadząca do niemal trzykrotnego zwiększenia ich gęstości.

Inozyny pranobeks hamuje fosfodiesterazę cGMP *in vitro* jedynie w dużych stężeniach; działanie to nie występuje przy poziomach leku zapewniających działanie immunofarmakologiczne *in vivo*.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Każda składowa leku charakteryzuje się odrębnymi właściwościami farmakokinetycznymi.

Wchłanianie: po podaniu doustnym u człowieka inozyny pranobeks wchłania się natychmiast oraz całkowicie ($\geq 90\%$) z przewodu pokarmowego i pojawia się we krwi. Podobnie, 94%–100% występujących po podaniu dożylnym wartości składników: DIP [N,N-dimetylamino-2-propanol] oraz PacBA [kwas p-acetamidobenzoesowy], stwierdza się w moczu po podaniu doustnym u małp Rhesus.

Dystrybucja: materiał znakowany radioaktywnie był znajdowany w następujących narządach, w kolejności zmniejszającej się aktywności promieniotwórczej, po podaniu leku u małp: nerki, płuca, wątroba, serce, śledziona, jądra, trzustka, mózg i mięśnie szkieletowe.

Metabolizm: u ludzi po podaniu doustnym jednego grama inozyny pranobeksu stwierdzano następujące stężenia DIP oraz PacBA w osoczu, odpowiednio 3,7 µg/ml (2 godziny) oraz 9,4 µg/ml (1 godzina). W badaniach nad tolerancją dawki u ludzi maksymalne zwiększenie stężenia kwasu moczowego, będącego wskaźnikiem przemian inozyny zawartej w preparacie, nie miało przebiegu liniowego i wahało się w zakresie $\pm 10\%$ między 1 a 3 godziną.

Wydalenie: 24-godzinne wydalenie PacBA oraz jego głównego metabolitu z moczem w warunkach stanu równowagi podczas dawkowania 4 g na dobę, wynosiło w przybliżeniu 85% podanej dawki. 95% radioaktywności związanej z DIP odzyskano z moczem w postaci niezmienionego DIP oraz N-tlenku DIP. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi 3,5 godziny dla DIP oraz 50 minut dla PacBA. U ludzi głównym metabolitem DIP jest N-tlenek, a PacBA: o-acyloglukuronid. Ze względu na to, że składowa inozynowa jest metabolizowana w procesie degradacji puryn do kwasu moczowego, badania z zastosowaniem substancji znakowanej radioaktywnie nie są odpowiednie u ludzi. U zwierząt do 70% podanej dawki inozyny może być odzyskane jako kwas moczowy w moczu po doustnym podaniu tabletek, a pozostała ilość jako zwykłe metabolity, ksantyna i hipoksantyna.

Biodostępność (AUC): w warunkach równowagi odzyskiwanie z moczem składowej PacBA oraz jej metabolitu wynosiło $\geq 90\%$ spodziewanej wartości. Odsetek odzyskiwanej składowej DIP oraz jej metabolitu wynosił $\geq 76\%$. Osoczowy AUC wynosił $\geq 88\%$ dla DIP oraz $\geq 77\%$ dla PacBA.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach produkt Isoprinosine wykazywał małą toksyczność. W badaniach ostrej, podostrej i przewlekłej toksyczności u myszy, szczurów, psów, kotów i małp, którym podawano dawki do 1500 mg/kg mc./dobę, dawka LD₅₀ była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg mc./dobę).

Długoterminowe badania toksykologiczne prowadzone na myszach i szczurach nie wykazały właściwości karcinogennych.

Standardowe badania mutagenności oraz badania *in vivo* u myszy i szczurów, a także badania *in vitro* na ludzkich limfocytach krwi obwodowej nie wykazały mutagennych właściwości produktu. Nie ma dowodów na toksyczność okołoporodową, embriotoksyczność, teratogenność lub zaburzenia czynności reprodukcyjnych u myszy, szczurów i królików, którym podawano pozajelitowo nieprzerwanie dawkę do 20-krotnie większą od zalecanej dawki terapeutycznej u ludzi (100 mg/kg mc./dobę). (Patrz także punkt 4.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Metylu parahydroksybenzoesan
Propylu parahydroksybenzoesan
Sodu wodorotlenek
Aromat śliwki mirabelki
Woda oczyszczona
Sodu cytrynian

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nieznane.

6.3. Okres ważności

4 lata.

Po pierwszym użyciu: 6 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie należy stosować produktu Isoprinosine syrop dłużej niż 6 miesięcy po pierwszy otwarciu.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka 150 ml ze szkła oranżowego typu III, z polietylenowym wieczkiem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, umieszczona w tekturowym pudełku wraz z łyżką miarową i ulotką dla pacjenta.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ewopharma International s.r.o.

Hlavna 13

831 01 Bratislava

Słowacja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

| 17673

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

| 27.01.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWJ ZMIANY TEKSU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO 27.01.2011 r.