

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isoprinosine, 50 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

5 ml syropu zawiera:

3250 mg sacharozy

6 mg metylu parahydroksybenzoesanu

1,5 mg propylu parahydroksybenzoesanu

2,19 mg sodu.

Aromat śliwki zawiera etanol.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop

Przejrzysty, prawie bezbarwny syrop o owocowym zapachu śliwki.

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. Dawkę dobową należy podzielić 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 na dobę (1 ml na 1 kg masy ciała 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 na 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 załączonej do opakowania plastikową łyżkę miarową!

Dawkowanie w podostrym stwardniającym zapaleniu mózgu

W ostrej fazie choroby dawkę można podwyższyć do 100 mg/kg masy ciała na dobę (maksymalnie 4 g na dobę). Leczenie jest stałe, z regularną oceną stanu pacjenta i zachowaniem wymagań dotyczących długotrwałego stosowania.

4.3. Przeciwwskazania

Produktu leczniczego Isoprinosine nie należy stosować:

- u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- u pacjentów, u których występuje aktualnie napad dny moczanowej;
- u pacjentów ze zwiększonym stężeniem kwasu moczowego we krwi.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Isoprinosine może wywoływać przemijające zwiększenie stężenia kwasu moczowego w surowicy i w moczu, pozostające jednak zwykle w zakresie wartości prawidłowych (górna granica wynosi odpowiednio 8 mg/dl lub 0,42 mmol/l), 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 leczniczy 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.

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie reakcje nadwrażliwości (pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja). Należy wówczas przerwać podawanie produktu leczniczego Isoprinosine.

Podczas długotrwałego leczenia mogą tworzyć się kamienie nerkowe.

U każdego pacjenta podczas długotrwałego leczenia 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 leczniczego Isoprinosine

Produkt leczniczy Isoprinosine, syrop zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan. Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne (również reakcje typu późnego).

Produkt leczniczy Isoprinosine, syrop zawiera sacharozę. 1 ml syropu Isoprinosine zawiera 650 mg sacharozy. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów chorych na cukrzycę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

Produkt leczniczy Isoprinosine, syrop zawiera sól. Dawka 10 ml syropu zawiera 4,38 mg sodu. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek i u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Produkt leczniczy Isoprinosine, syrop zawiera etanol (alkohol), jako składnik aromatu śliwki. Jest to mała ilość, mniejsza niż 100 mg na dawkę.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Produkt leczniczy Isoprinosine należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopuryinol), 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 leczniczego 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 leczniczego Isoprinosine z zydowudyną (czyli azydotymidyna lub AZT) zwiększa tworzenie się nukleotydów zydowudyny (wzmocnione działanie zydowudyny), poprzez złożone mechanizmy, m.in. zwiększenie biodostępności zydowudyny w osoczu oraz zwiększenie wewnątrzkomórkowej fosforylacji w monocytach krwi. W konsekwencji produkt leczniczy Isoprinosine nasila działanie zydowudyny.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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 leczniczego Isoprinosine nie należy podawać kobietom w ciąży i w okresie karmienia piersią, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają ryzyko.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Isoprinosine nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8. Działania niepożądane

W czasie stosowania produktu leczniczego Isoprinosine jedynym stale obserwowanym zarówno u pacjentów dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży działaniem niepożądanym zależnym od leku jest przemijające zwiększenie (zazwyczaj pozostające w granicach normy) stężenia kwasu moczowego w surowicy krwi i w moczu. Zazwyczaj kilka dni po odstawieniu leku stężenie kwasu moczowego powraca do normy.

Określenie częstości zgodnie z konwencją MedDRA:

Bardzo często	$\geq 1/10$
Często	$\geq 1/100$ do $< 1/10$
Niezbyt często	$\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko	$\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$
Bardzo rzadko	$< 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Bardzo często

- *Badania diagnostyczne*

Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego w moczu

Często

- *Zaburzenia żołądka i jelit*

Wymioty, nudności, dyskomfort w nadbrzuszu

- *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Zmęczenie, złe samopoczucie

- *Badania diagnostyczne*

Zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi

- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Świąd, wysypka

- *Zaburzenia układu nerwowego*

Ból głowy, zawroty głowy

- *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Ból stawów

Niezbyt często

- *Zaburzenia żołądka i jelit*

Biegunka, zaparcie

- *Zaburzenia układu nerwowego*

Senność, bezsenność

- *Zaburzenia psychiczne*

Nerwowość

- *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Wielomocz (zwiększona objętość moczu)

Poniżej wymienione działania niepożądane zgłaszano podczas monitorowania po dopuszczeniu produktu do obrotu. Częstość ich występowania jest nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- *Zaburzenia żołądka i jelit*

Ból w nadbrzuszu

- *Zaburzenia układu immunologicznego*

Obrzęk naczynioruchowy, nadwrażliwość, pokrzywka, reakcja anafilaktyczna

- *Zaburzenia układu nerwowego*

Zawroty głowy

- *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Rumień.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9. Przedawkowanie

Brak doświadczenia dotyczącego skutków przedawkowania inozyiny pranobeksu.

Z punktu widzenia badań nad toksycznością u zwierząt jest mało prawdopodobne wystąpienie innych ciężkich działań niepożądanych, niż wyraźne podwyższenie stężenia kwasu moczowego. Przedawkowanie należy leczyć objawowo i stosować środki wspomagające czynności życiowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

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

ATC: J05A X05

Produkt leczniczy Isoprinosine zawiera syntetyczną pochodną puryny, która wykazuje działanie immunostymulujące i przeciwwirusowe, wynikające 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 wywoływanie 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 CD8+ oraz pomocniczych CD4+, 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. W badaniach *in vivo* znamienne zwiększa się endogenne wydzielanie IFN- γ , a zmniejsza wytwarzanie IL-4. Wykazano również, że lek nasila chemotaksję i fagocytozę neutrofili, monocytów i makrofagów.

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

- (1) wbudowywanie związanego z inozyną kwasu orotowego do poliribosomów,
- (2) hamowanie dołączania łańcucha poliadenylowego do wirusowego RNA przekątnikowego,
- (3) reorganizacja międzybłonowych kompleksów białkowych, biorących udział w wysyłaniu sygnałów przez specyficzny receptor komórek T (TcR, ang. T-cell receptor) w limfocytarnych cząsteczkach wewnątrzłonowych (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-acetamidobenzoowy] stwierdza się w moczu po podaniu doustnym u małp *Rhesus*.

Dystrybucja

Materiał znakowany radioaktywnie znajdowano 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 $\mu\text{g/ml}$ (2 godziny) oraz 9,4 $\mu\text{g/ml}$ (1 godzina).

W badaniach nad tolerancją dawki u ludzi maksymalne zwiększenie stężenia kwasu moczowego, będącego wskaźnikiem przemian inozyny zawartej w produkcie, nie miało przebiegu liniowego i wahało się w zakresie $\pm 10\%$ między 1. a 3. godziną.

Wydalanie

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 po doustnym podaniu tabletek do 70% podanej dawki inozyny może być odzyskane w postaci kwasu moczowego w moczu, a pozostała ilość w postaci zwykłych metabolitów, ksantyny i hipoksantyny.

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 leczniczy 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
Sodu cytrynian
Woda oczyszczona

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3. Okres ważności

3 lata

Po pierwszym użyciu: 6 miesięcy.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła oranżowego typu III z polietylenowym wieczkiem. Zamknięcie zabezpiecza przed dostępem dzieci. Butelka wraz z łyżką miarową z polistyrenu umieszczona jest w tekturowym pudełku.

Butelka zawiera 150 ml syropu.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ewopharma International, s.r.o.
Prokopa Veľkého 52
811 04 Bratislava
Słowacja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 17673

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27.01.2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13.10.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO