

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Isoprinosine, 1000 mg, granulat do sporządzania roztworu doustnego, w saszetce

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna saszetka zawiera 1000 mg inozyny pranobeksu (*Inosinum pranobexum*): kompleksu zawierającego inozynę oraz 4-acetamidobenzoesan 2-hydroksypropylodimetyloamoniowy w stosunku molarnym 1:3.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: mannitol, siarki dwutlenek (E220).

Jedna saszetka (1300 mg) zawiera 259 mg mannitolu oraz 0,14 mikrogramów siarki dwutlenku.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat do sporządzania roztworu doustnego, w saszetce.

Produkt leczniczy Isoprinosine to granulki w kolorze białym lub białawym, o zapachu cytrynowym, całkowicie rozpuszczalne w wodzie.

### 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

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 produktu leczniczego Isoprinosine 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, tj. zwykle 3 g (3 saszetki) na dobę, podawane w 3 dawkach podzielonych (1 saszetka 3 razy na dobę). Dawka maksymalna wynosi 4 g (4 saszetki) na dobę, podawane w 4 dawkach podzielonych (1 saszetka 4 razy na dobę).

##### Dawkowanie w podostrym stwardniającym zapaleniu mózgu

W ostrej fazie choroby dawkę można zwiększyć 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.

##### **Sposób podawania**

Produkt leczniczy Isoprinosine jest przeznaczony wyłącznie do podawania doustnego.

Dawkę dobową należy podzielić na równe dawki pojedyncze podawane kilka razy na dobę.

Produkt leczniczy Isoprinosine, granulaty do sporządzania roztworu doustnego jest przeznaczony do podawania po rozpuszczeniu w chłodnej lub letniej wodzie.

Zawartość saszetki należy rozpuścić mieszając w szklance wody i sporządzony roztwór wypić natychmiast po jego przygotowaniu. Po rozpuszczeniu zawartości saszetki w wodzie powstaje przejrzysty, bezbarwny roztwór o zapachu cytrynowym.

W celu sporządzenia roztworu nie należy stosować innych płynów niż woda.

Produkt leczniczy Isoprinosine można stosować niezależnie od przyjmowanych posiłków.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Występujący aktualnie napad dny moczanowej.

Zwiększone stężenie 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 (górną granicę wynosi odpowiednio 8 mg/dL lub 0,420 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 (3 miesiące lub dłużej) 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 zawiera mannitol (w ilości 259 mg na 1 saszetkę), który może mieć lekkie działanie przeczyszczające.

Ten produkt leczniczy zawiera niewielkie ilości siarki dwutlenku będącego składnikiem aromatu cytrynowego, który w rzadkich przypadkach może wywoływać ciężkie reakcje nadwrażliwości i skurcz oskrzeli.

#### **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. allopurinol), lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego z moczem, włącznie z diuretykami, w tym diuretykami tiazydowymi (np. hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid) i diuretykami pętłowymi (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 leczniczego Isoprinosine.

Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego Isoprinosine z zydowudyną (czyli azydetymidyna 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

##### Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania inozyiny pranobeksu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie zaleca się stosowania inozyiny pranobeksu w czasie ciąży.

##### Karmienie piersią

Brak wystarczających danych dotyczących przenikania inozyiny pranobeksu /metabolitów do mleka ludzkiego. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Isoprinosine, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu inozyiny pranobeksu na płodność u ludzi.

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

Częstość występowania działań niepożądanych zdefiniowana 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	$< 1/10\ 000$
Częstość nieznana	nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	nieznana	nadwrażliwość*, reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia psychiczne	niezbyt często	nerwowość, bezsenność
Zaburzenia układu nerwowego	często	ból głowy
	niezbyt często	senność
	nieznana	zawroty głowy*
Zaburzenia ucha i błędnika	często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego (vertigo)
Zaburzenia żołądka i jelit	często	wymioty, nudności, dyskomfort w nadbrzuszu
	niezbyt często	biegunka, zaparcia

	nieznana	ból w nadbrzuszu*
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	często	świąd, wysypka
	nieznana	obrzęk naczynioruchowy*, rumień*, pokrzywka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	często	ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	niezbyt często	wielomocz (zwiększona objętość moczu)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	zmęczenie, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	bardzo często	zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi, zwiększone stężenie kwasu moczowego w moczu
	często	zwiększone stężenie mocznika we krwi, zwiększona aktywność aminotransferaz i fosfatazy zasadowej we krwi

\* Działania niepożądane zgłaszane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii po wprowadzeniu do obrotu.

#### 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**

Nie ma doświadczenia dotyczącego skutków przedawkowania inozyiny pranobeksu.

Z punktu widzenia badań dotyczących toksyczności u zwierząt, jest mało prawdopodobne wystąpienie ciężkich działań niepożądanych, innych niż znaczne zwiększenie 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 inozyiny 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 cytotoxyczności limfocytów T oraz komórek NK, funkcjonowanie limfocytów supresorowych CD8<sup>+</sup> oraz pomocniczych CD4<sup>+</sup>, a także zwiększa poziom IgG oraz powierzchniowych markerów dopełniacza. W badaniach *in vitro* inozyiny 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- $\gamma$ , 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 przezakźnikowego,
- (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 mikrogramów/mL (2 godziny) oraz 9,4 mikrogramów/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.

### 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 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. na dobę, dawka LD<sub>50</sub> była 50-krotnie większa od maksymalnej dawki terapeutycznej (100 mg/kg mc. na 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. na dobę). (Patrz także punkt 4.6).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Mannitol  
Sukraloza (E955)  
Powidon K30  
Aromat cytrynowy [zawiera między innymi siarki dwutlenek (E220)]

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Saszetka Aluminium/papier/Coex PE, całość w tekturowym pudełku.  
Wielkości opakowania: 24 saszetki.

### **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 Vel'kého 52  
811 04 Bratislava  
Słowacja

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWJ ZMIANY TEKSU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**