

ИЗОПРИНОЗИН СИРУП

ПРЕДЛОГ ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Изопринозин®
50 mg/ml сируп

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

1 ml сируп содржи 50,0 mg инозин ацедобен димепранол. Една **супена** лажица (5 ml) сируп содржи 250 mg инозин ацедобен димепранол.

Експципиенси со познато дејство: сахароза, метилпарабен, пропилпарабен, натриум

За целосна листа на помошни состојки, види оддел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Сируп

Јасен, речиси безбоен сируп, со овошен мирис на слива

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Изопринозин е **се користи** за третман или управување на клеточно-посредувана имунодепресија или дисфункција и при клинички симптоми поврзани со:

- Примарни и секундарни вирусно респираторни инфекции и имunosупресивни состојби.
- Инфекции предизвикани од Херпес вируси: херпес симплекс вирусот тип 1 и **тип 2** (ХСВ), варицела-зостер вирусот (ВЗВ), инфекции предизвикани од цитомегаловирус (ЦМВ), и Епштајн-Бар **вирус** (ЕБВ).
- Генитални брадавици (лат. *Condyloma accuminata*) - надворешни лезии (со исклучок на **оние** од перианалната област) како монотерапија или како додаток на конвенционалната локална или хируршка терапија..
- Мукокутани, вулвовагинални (субклинички) или ендоцервикални инфекции поврзувани со ХПВ инфекции (хуман папилома вирус инфекции).
- Вирусен Хепатитис.
- Сипаници тешки или комплицирани
- Паротитис (заушки)
- Субакутно склеротичен паненцефалитис (ССПЕ).

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозирањето е определено врз основа на телесната тежина на пациентот и од сериозноста на болеста.

Возрасни и постари лица

Препорачаната дневна доза е 50 mg /kg телесна тежина дневно (1 ml на 1 kg), обично 3g/на ден до максимум 4 g на инозин ацедобен димепранол дневно (обично 3-4 x 20 ml сируп на ден).

Педијатриска популација

Деца на возраст над 1 година,



50 mg /kg телесна тежина, обично 1 ml на 1kg телесна тежина, **поделено** во 3-4 еднакви дози **во текот на денот** според табелата прикажана подолу:

Телесна Тежина	Дозирање
10-14 kg	3 x 5 ml
15-20kg	3 x 5-7,5 ml
21-30kg	3 x 7,5-10 ml
31-40kg	3 x 10-15 ml
41-50kg	3 x 15-17,5 ml

*Во прилог на дозирањето треба да се користи пластична лажичка!

ВРЕМЕТРАЕЊЕ НА ТРЕТМАНОТ

При акутни заболувања: При појава на болести со кратка еволуција, вообичаеното траење на третманот е од 5 до 14 дена. Третманот треба да се продолжи за 1 или 2 дена по **намалување** на симптомите или подолго, врз основа на проценка на лекарот.

Вирусни болести со подолг период на еволуција: третманот треба да се примени во времетраење од 1 до 2 недели по појавувањето на симптомите или подолго, во зависност од проценката на лекарот.

Рецидивни заболувања: за почетната фаза на третманот, важат истите препораки како и за акутните заболувања. Во текот на терапијата на одржување, дозата може да се намали до(на) 500-1000 mg дневно. Ако првичните знаци на рецидив се појават, потребно е **повторно** да се премине кон акутната дневна доза и треба **да се** продолжи за 1-2 дена откако симптомите престанале. Оваа препорка за третман може да се повтори доколку е потребно неколку пати, според проценката на клиничката состојба од страна на лекар како и на негова лична препорака.

Хронични болести: 50 mg /kg телесна тежина на ден, поделена како што е наведено:

Асимптоматски случаи: 30 дена на 60 дена одмор.

Благи симптоми: 60 дена, 30 дена одмор.

Тешки симптоми: 90 дена, 30 дена одмор.

Оваа доза може да се повтори колку што е потребно, а пациентот треба да биде постојано мониториран, во случај на појава на рецидив..

ДОЗИРАЊЕ ПРИ ПОЈАВА НА ПОСЕБНИ ИНДИКАЦИИ

Надворешни генитални брадавици (лат. *Condyloma Acuminata*) или ендоцервикални инфекции поврзани со ХПВ инфекции:

3g. дневно во период од 14-28 дена, или како монотерапија или како додаток на конвенционалната терапија или хируршки процедури според следниот наведен распоред:

- **Пациенти со низок ризик** (имуно компетентни или пациенти со низок ризик од релапс и појава на рецидив) за 14-28 дена овозможува максимална стапка на клиренс/ремисија на лезиите да се постигне за 2 месеци или повеќе по прекилот на третманот, без давање на друг лек.
 - **Пациенти со висок ризик**^{1*} (пациенти со имунодефициенција и оние со висок ризик од релапс и појава на рецидив за 5 дена неделно, 2 последователни недели месечно, за 3 месеци, постигнувајќи максимална стапка на клиренс/ремисија за лезии до крајот на третиот месец од третманот
- Оваа доза може да се повтори, доколку е потребно, и пациентот треба да се следи за повторливи состојби

ССПЕ¹ Дозирање:

- повеќе сексуални партнери или промена на долгорочен партнер
- чест вагинален сексуален контакт (≥ 2 -6 неделно) или анален секс
- користење на алчиња за контрацепција подолго од 5 години
- атопија (наследна склоност кон хиперсензитивност)

100 mg/kg телесна тежина дневно, до максимум од 3-4 g, континуирано, со редовно следење за да се оцени статусот на пациентот и потребата за продолжен третман

Начин на употреба

Овој лек е наменет исклучиво за орална употреба.

Дневната доза треба да се подели рамномерно во текот на денот..

4.3. Контраиндикации

Изопринозин **не смее** да се користи во следниве случаи:

- во оние случаи каде што постои позната преосетливост на лекот или на било кои од неговите помошни состојки (набројани во глава 6.1);
- во случаи кога пациентот истовремено страда од гихт;
- во случаи кога пациентот има покачено ниво на мочна киселина во крвта.

4.4. Посебни предупредувања и претпазливост при употреба

Изопринозинот може да предизвика минливо покачување на основната вредност на серумот и уринарната мочна киселина,

со тенденција да се остане во рамките на нормалата (со користење на 8mg% како горна граница или 0.420 mmol /l, соодветно), особено кај мажите но и кај постарото население од двата пола. Покачувањето на нивото на мочна киселина се должи на катаболичкиот метаболизам на делот на инозин во овој производ, кај луѓето, до мочна киселина. Тоа не се должи на фундаментална промена на ензимската или функцијата на ренален клиренс предизвикана од лекови. Затоа, Изопринозин треба да се дава со претпазливост кај пациенти со историја на заболување од гихт, хиперурикемија, уролитијаза, или кај пациенти со нарушена бубрежна функција. За време на третманот, нивото на мочна киселина кај овие пациенти треба внимателно и постојано да се следи.

Кај некои луѓе можни се појави на акутни хиперсензитивни реакции (уртикарија, ангиоедем, анафилаксија). Третманот со Изопринозин при појава на вакви случаи треба веднаш да се прекине.

Во случај на долготраен третман, треба редовно да се прават тестови на крвта за проверка на функцијата на бубрезите и црниот дроб. Во случај на долготраен третман може да се појават камења во бубрезите и жолчката. Изопринозин содржи метилхидроксibenзоат и пропилахидроксibenзоат. Тие може да предизвикаат алергиска реакција (можно да е одложена).

Овој производ содржи сахароза и може да биде штетен за забите кога е наменет за хронична употреба, на пр. две недели или повеќе. Една единечна доза од Изопринозин сируп која надминува 10 ml содржи $\geq 5g$ сахароза. Ова треба да се земе во предвид кај пациенти со дијабетес мелитус.

Пациентите кои имаат ретки наследни проблеми со интолеранција на фруктоза, глукоза галактоза малабсорпција или сахароза-изомалтаза инсуфициенција не треба да го земаат овој лек.

Овој лек содржи 24 mg натриум на <10 ml >, што е еквивалентно на 1,2% од препорачана максимална дневна доза од 2 g натриум за возрасен, од СЗО.

Овој медицински производ содржи мали количини на етанол (алкохол), помалку од 100 mg (3,5 mg) на 1 ml.

4.5. Интеракции со други лекови како и други форми на интеракција

Лекот треба да се употребува со претпазливост во случај на употреба на лекови кои содржат инхибитори на

• слабо контролиран дијабетес мелитус

• хронично пушење

• ниски нивоа на фолати (витамин B9) во црвените крвни зрна апиња за контрацепција подолго од 5 години

• генитални брадавици од >2 години или >3 терапевтски неуспеси во историјата

• негативна историја на кожни брадавици во детството

ксантин оксидаза (алопуринол) или урикозурични агенси, вклучувајќи диуретици - тиазидни диуретици (како што се хидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид) или пак од групата на диуретици (како што се фуросемид, торасемид, етакринична киселина).

Изопринозинот може да се употребува после, но не и истовремено со имunosупресивни агенси, затоа што може да има фармакокинетско влијание врз саканиот терапевтски ефект.

Истовремена употреба со АЗТ (зидовудин) го зголемува формирањето на азт нуклеотид преку повеќе механизми кои вклучуваат зголемена биорасположивост на азт во плазмата и зголемена интрацелуларна фосфорилација на моноцитите во човековата крв. Како резултат на тоа Изопринозин го зголемува ефектот на АЗТ.

4.6. Плодност, бременост и лактација

Бременост

Не се достапни контролирани испитувања за следење на феталниот ризик и нарушување на плодноста кај луѓето

Контролирани студии за следење на феталниот ризик и оштетување на плодноста кај луѓето не се достапни. Не е познато дали инозин ацедобен димепранол се излачува во мајчиното млеко. Затоа, Изопринозинот не треба да се употребува за време на бременоста или доене, освен ако лекарот одлучи дека придобивките го надминуваат потенцијалниот ризик.

Доене

Не е познато дали инозин ацедобен димепранол се излачува во мајчиното млеко. Нема податоци за излачувањето на лекот или метаболитите во животинското млеко. Не може да се исклучи ризикот за доенчето. Доенето треба да се прекине за време на третманот со инозин ацедобен димепранол.

Плодност

Нема податоци за влијанието на лекот врз човечката плодност. Студиите на животни не покажаа ефект врз плодноста (види дел 5.3).

4.7. Влијание врз способноста за возење и ракување со машини

Изопринозинот нема или има незначително влијание врз способноста за возење и оперативно ракување со машини.

4.8. Несакани ефекти

За време на третманот со Изопринозин, единствениот конзистентно забележан несакан ефект поврзан со лекот кај возрасните, како и кај педијатриската популација е минливото покачување (обично се задржува во нормални граници) на мочната киселина во серумот и урината, кои обично се враќаат на основните вредности по неколку дена од завршувањето со терапијата.

Фреквенција на конекцијата (MedDRA): Многу чести	>1/10
Чести	>1/100, <1/10
Невообичаени	>1/1000, <1/100
Ретки	>1/10000, <1/1000
Многу ретки	<1/10000, вклучувајќи изолирни извештаи
Непознати	нема изложен пример според расположливите информации

Многу чести

Испитувања

Зголемена мочна киселина во крвта и во урината

Чести

Гастроинтестинални пореметувања:

Повраќање, гадење, епигастрична непријатност
Замор, малаксаност

*Опити нарушувања и
состојби при употреба:*

Испитувања:

Уреата во крвта се зголемува, трансаминази
зголемени, крвната алкална фосфатаза зголемена

*Нарушувања на кожата и
поткожното ткиво:*

Осип, пруритус (чешање)

Нарушувања на нервниот систем:

Главоболка, вртоглавица

Нарушувања на увото и лабиринтот

Вертиго

*Нарушувања на мускулното
и сврзното ткиво:*

Артралгија

Невообичаени

Гастроинтестинални пореметувања:

Дијареа, констипација

Нарушувања на нервниот систем:

Сомноленција,

Психијатриски нарушувања:

Нервоза, Несоница

Бубрежни и уринарни пореметувања:

Полиурија

Следниве несакани дејствија се пријавени во пост-маркетингското набљудување. Зачестеноста со која тие се јавуваат не е познато (не може да се процени од достапните податоци):

Гастроинтестинални нарушувања:

Абдоминална болка во горниот предел

Нарушувања на имуниот систем:

Ангиедем, Анафилактична реакција

Нарушувања на нервниот систем:

Вртоглавица

Кожата и поткожното ткиво:

Ангиедем, Еритем, Уртикарија

Пријавување на очекувани несакани реакции

Пријавувањето на очекувани несакани реакции по добивање на одобрение за ставање во промет е важно. Со ова се овозможува континуирано мониторирање на бенефит/ризик балансот на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите очекувани несакани реакции преку националниот систем за пријавување.

Пријавување на очекувани несакани реакции

Пријавувањето на очекуваните несакани реакции по добивање на одобрение за ставање во промет е важно. Со тоа се овозможува континуирано мониторирање на бенефит/ризик балансот на лекот. Од здравствените работници се бара да ги пријават сите очекувани несакани реакции спред важечките закони до надлежните институции. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб-страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Нема случаи на предозирање со инозин ацедобен димепранол. Сепак, сериозните несакани реакции, освен зголемените нивоа на мочна киселина во телото, изгледаат малку веројатни со оглед на студиите за токсичност на животни. Третманот треба да се ограничи на симптоматски и супортивни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства



Фармакотерапевтска група: имуномодулатор - антивирусен лек

АТЦ: J05AX05

кои произлегуваат од очигледното *in vivo* подобрување на имунолошките одговори на домаќинот поради лекот

Изопринозинот е синтетички пурински дериват со имуномодулаторни и антивирусни својства, кои кои произлегуваат од очигледното *in vivo* подобрување на имунолошките одговори на домаќинот поради лекот

Во клиничките студии, се покажа дека инозин ацедобен димепранол го нормализира недостатокот на дисфункционален имунитет со евоцирање на одговор од типот Th1 кој иницира созревање и диференцијација на Т лимфоцитите и потенцирање на индуцираните лимфопрлиферативни одговори, во митоген или антиген-активирани клетки. Слично, се покажа дека лекот ја модулира цитотоксичноста на Т-лимфоцитите и природните клетки убијци, функциите на помошните клетки на CD8⁺ и исто така го зголемува бројот на IgG и површинските маркери на комплементот.

Инозин ацедобен димепранол го зголемува производството на цитокин IL-1 и го подобрува производството на IL-2, нагоре регулирајќи ја експресијата на рецепторот IL-2 *in vitro*. Тоа значително ја зголемува ендегената секреција на IFN-у и го намалува производството на IL-4 *in vivo*. Исто така, се покажа дека ја потенцира хемотаксата и фагоцитозата на неутрофилите, моноцитите и макрофагите.

In vivo, инозин ацедобен димепранол го подобрува потенцирањето на депресивната лимфоцитна mRNA протеинска синтеза и транслациската способност додека ја инхибира синтезата на вирусна РНК постигната со намалување на (1) инкорпорирање на оротска киселина со посредство на инозин во полирибозомите; (2) инхибиција на приврзаноста на полиаденилна киселина кон вирусна гласник РНК и (3) молекуларна реорганизација на трансмембранските протеински комплекси вклучени во сигнализацијата преку Т-клеточниот специфични рецептор (TcR) во лимфоцитните интрамембрански плазма честички (IMP) што резултира со речиси трикратно зголемување на густина.

Инозин ацедобен димепранол ја инхибира cGMP фосфодиестеразата само при високи концентрации *in vitro* и на нивоа кои не се вклучени во *in vivo* имунофармаколошките ефекти

5.2. Фармакокинетички својства

Секоја доза на лекот пројавува посебни фармаколошки својства

Апсорпција: Кога се дава орално **кај мажи**, инозин ацедобен димепранол брзо и комплетно се апсорбира (> 90%) од гастроинтестиналниот тракт и се појавува во крвта. Слично, 94-100% од IV вредноста на DIP [N, N-диметиламино-2-пропанол] и PAcBA [P-ацетамидобензонична киселина] компонентите се обновени во урината по оралната апликација врз Rhesus monkeys..

Дистрибуција: Радиомаркиран материјал е пронајден во следниве ткива и тоа по редослед на намалување на специфичната активност, кога лекот бил аплициран на мајмуни: бубрези, бели дробови, црн дроб, срце, слезина, тестиси, панкреас, мозок и скелетни мускули.

Метаболизмот: Кај човечки субјекти, после апликација од еден грам орална доза на инозин ацедобен димепранол, пронајдени се следните плазма нивоа за DIP и PAcBA, односно: 3,7 µg/ml (2 часа) и 9,4 µg/ml (1 час). Во студиите за човечка доза на толеранција, врвот по извршената евалуација за аплицирана доза и нивото на мочна киселина како споредбена мерна единица, за распределување на лекот најчесто не се линеарни и може да варираат ± 10% помеѓу 1-3 часа.

Во студиите за толеранција на дози кај луѓето, максималното покачување на нивото на урична киселина после измерената доза на инозин добиен од лекот не е линеарно и може да варира ± 10% помеѓу 1-3 часа.



Екскреција: На 24-часовна уринарна екскреција на РАСВА и неговите метаболити под стабилно одржувани услови на 4g на ден, изнесува околу 85% од администрираната доза. 95% од радиоактивноста добиена од DIP во урината беше обновена како непроменет DIP и DIP N-оксид 95% од DIP дериватите радиоактивноста во урината се излачува како непроменет DIP и DIP N-оксид. Полуживот на елиминација е 3,5 часа за DIP и 50 минути за РАСВА. Главните метаболити кај луѓето се N-оксид за DIP и о-ацилглукурониди за РАСВА.

Бидејќи делот на инозин се разградува со патот на деградација на пурините до урична киселина, експериментите со радио ознаки кај луѓето се несоодветни. Кај животните до околу 70% од администрираниот инозин може да се обнови како уринарна урична киселина по орална администрација на таблети, а остатокот како нормални метаболити, ксантин и хипоксантин

Биорасположивост/AUC: Уринарното опоравување во услови на стабилна состојба на делот РАСВА и неговиот метаболит беше $\geq 90\%$ од очекуваната вредност од растворот. Обновувањето на делот DIP и неговиот метаболит беше 76%. AUC на плазмата беше $\geq 88\%$ за DIP и $\geq 77\%$ за РАСВА.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Изопринозин покажа низок профил на токсичност во мултиваријантната акутна, субакутна и хронична токсикологија кај глвци, стаорци, кучиња, мачки и мајмуни во дози до 1500 mg/kg/ден и произведе најниска акутна орална LD₅₀ за 50 пати од максималното ниво на терапевтска доза од 100 mg/kg/ден.

Долгорочните токсиколошки студии кај глвци и стаорци не покажаа индикации за канцероген потенцијал

Стандардните анализи на мутагеност и in vivo студии кај глвци и стаорци и in vitro студии не открија аберантни својства во човечките лимфоцити од периферната крв.

Нема доказ за перинатална токсичност, ембриотоксичност, тератогеност или оштетена репродуктивна функција кај глвци, стаорци и зајаци, што може да се демонстрира во студии со континуирано парентерално дозирање до 20 пати над максималните терапевтски препорачани дози кај луѓето (100mg/kg /дневно) (Види исто така во делот 4.6 за употреба и препораки за користење во текот на бременоста.)

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1. Листа на ексципиенси(помошни состојки на лекот

Сахароза
Метилпарабен
Пропилпарабен
Натриум хидроксид
Арома на слива
Прочистена вода
Мононатриум цитрат



6.2. Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3. Рок на траење

3 години

6.4. Посебни услови за чување

Да се чува на температура пониска од 25 ° C. Не користете Изопринозин сируп подолго од 6 месеци по првото отворање.

6.5. Карактеристики и состав на амбалажата

Килибарно стаклено шише затворено со лесно остранливо пластично капаче, спакувано во картонска кутија со брошура и лажичка за дозирање на лекот.

Пакување: 150 ml

6.6. Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување

Нема посебни барања за отстранување. Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните правила и прописи

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА ПРОМЕТ

Евофарма АГ, Претставништво Скопје
Ул. Антон Попов 1/2-3
Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-10800/2 на 19.06.2019

9. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ **Мај 2023 година**

