

ИЗОПРИНОЗИН ТАБЛЕТИ

ПРЕДЛОГ ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ



ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Isoprinosine® 500 mg
Изопринозин® 500 mg
таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ НА ЛЕКОТ

Секоја таблета содржи 500 mg инозин ацедобен димепранол.
За целосна листа на помошните состојки, види оддел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблети

Бела до белезникава со форма на правоаголник, без мирис или со слаб мирис на аминит, таблета со рез во вид на линија на едната страна. Рез линија служи само за да се олесни кршење на таблетата за полесно да биде проголтана, а не за да се подели на две еднакви дози.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Изопринозинот се употребува за лекување или регулирање на клеточниот имунитет, имунодепресија или дисфункција, како и клиничките симптоми поврзани со:

- Примарни и секундарни вирусно респираторни инфекции и имунодепресивни состојби.
- Инфекции предизвикани од Херпес вируси: херпес симплекс вирусот тип 1 и 2 (ХСВ), варицела-зостер вирусот (ВЗВ), инфекции предизвикани од цитомегаловирус (ЦМВ), и Епштајн-Бар вирусот (ЕБВ).
- Генитални брадавици (лат. *Condyloma acuminata*) - надворешни лезии (со исклучок на перианалната област или другите природни отвори и канали на телото) или како монотерапија односно како додаток на конвенционалните терапии за локално делување или пак како хируршка терапија.
- Мукокутани, вулвовагинални (субклинички) или ендоцервикални инфекции најчесто поврзувани со ХПВ инфекции (хуман папилома вирус инфекции).
- Вирусен Хепатитис.
- Морбили или компликации поврзани со истите
- Субакутно склеротичен паненцефалитис (ССПЕ).
- Заушки
- Вирусен афтозен стоматитис
- Рубеола
- Грип

4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозирање

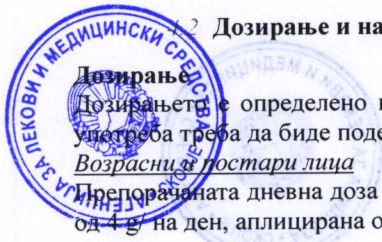
Дозирањето е определено врз основа на телесната тежина на пациентот и од сериозноста на болеста. Дневната употреба треба да биде поделена во текот на денот.

Возрасни и постари лица

Препорачаната дневна доза е 50 mg / kg телесна тежина дневно (1 таблета на 10 kg), обично 3g/дневно до максимум од 4 g/ на ден, аплицирана орално во 3-4 еднакво поделени дози во текот на денот.

Педијатриска популација

Деца на возраст над 1 година, 50 mg / kg телесна тежина, (1 таблета на 10 kg).



ВРЕМЕТРАЕЊЕ НА ТРЕТМАНОТ

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

Вирусни болести со подолг период на инкубација: Третманот треба да се примени во времетраење од 1 до 2 недели по појвувањето на симптомите или подолго, врз основа на проценка 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 500-1000 mg дневно (1 до 2 таблети). Ако првичните знаци на рецидив се појават, потребно е да се премине повторно кон акутната дневна доза и треба да продолжи за 1-2 дена откако симптомите престанале. Оваа препорака за третман може да се повтори доколку е потребно, неколку пати, според проценката на општата клиничкиот состојба од страна на лекар како и на негова лична препорака.

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

Асимптоматски случаи: 30 дена на 60 дена одмор.

Благи симптоми: 60 дена, 30 дена одмор.

Тежки симптоми: 90 дена, 30 дена одмор.

Оваа доза може да се повтори колку што е потребно, а пациентот треба да биде постојано мониториран, и тоа исто онака како да се работи за пациент со рецидивирачко заболување.

ДОЗИРАЊЕ ПРИ ПОЈАВА НА ПОСЕБНИ ИНДИКАЦИИ

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

3g(2 таблети x 3 пати на ден) во период од 14-28 дена, или како монотерапија или како додаток на конвенционалните терапии за локално делување или пак како хируршка терапија според даден распоред:

Пациенти со низок ризик (имунолошки компетентни или пациенти со низок ризик за појава на рецидив и повторување на клиничките симптоми) за 14-28 дена овозможувајќи максималниот клиренс / степенот за појава на лезии, да се постигнат во период од 2 месеци или повеќе по прекинувањето на третманот, и тоа без давање на некој друг лек.

Пациенти со висок ризик 1 * (пациенти со имунодефициенција и оние со висок ризик од појава на рецидив и повторување на клиничките симптоми) за 5 дена неделно, 2 последователни недели месечно, за 3 месеци се постигнува максимално ниво на активност / превенирање на висок степен од рецидивирање и појава на лезии до крајот на третиот месец од предвидениот третман.

Оваа доза може да се повтори колку што е потребно и пациентот треба да се следи како при појава на рецидивни

1 Профили на пациенти со висок ризик од појава на рецидив или со цервикална дисплазија односно појава на гениталните брадавици се слични на многу други појави, во кои се вклучени:

- имунодепресија предизвикана при:
 1. историја на долги хронични или рецидивни инфекции или било која друга СПБ(сексуално пренослива болест)
 2. антиканцер хемотерапија
 3. секојдневно злоупотреба при конзумирање на алкохол
- користењето на контрацептивни средства за подолг временски период (повеќе од 2 години)
- концентрации на еритроцитни фолати $\leq 660 \text{ nmol / l}$
- повеќе сексуални партнери или промена на долгорочен партнер
- чест вагинален сексуален контакт (≥ 2 -6 неделно) или анален секс
- атопија (наследни склоности кон хиперсензитивност)
- лошо контролиран дијабетес мелитус
- хронична никотинска зависност
- генитални брадавици од >2 години или >3 терапевтски неуспеси во историјата
- негативни историјата на кожни брадавици во детството



заболувања.

ССПЕ² Дозирање:

100 mg / kg телесна тежина дневно, до максимум од 3-4 г, континуирано, со редовно следење за да се оцени статусот на пациентот и постоење на услови 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.

За да се направи голтањето на таблети полесно, може да биде смачкана и растворена во мала количина на вкусна течност за времето на администрација.

4.3. Контраиндикации

Изопринозин не треба да се користи во следниве случаи:

- во оние случаи каде што постои позната преосетливост на лекот или на било кои од неговите помошни состојки;
- 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 минливи отстапувања од предвиденото основно ниво на мочна киселина во серумот и урината, 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. Покаченото ниво на мочната киселина кај луѓето, делумно се должи и на катаболичкиот метаболизмот на инозинот до мочна киселина. Тоа не се должи на основната апликација на лекот кој предизвикува индуцирана промена на ензимот или зголемена ренална функција. Затоа, Изопринозинот 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, анафилаксия). Третирањето со Изопринозин при појава на вакви случаи треба веднаш да се прекине.

Во случај на долготраен третман, можна е појава на камења во бубрезите и камен во жолчката.

Нивото на мочната киселина во серумот и/или урината, функцијата на црниот дроб, крвната слика и реналната функција треба да се проверува редовно кај сите пациенти на долги третмани со Изопринозинот.

Изопринозинот содржи пченична скроб, која може но не мора да предизвика проблеми кај лица со целијачна болест. Пациенти со алергија на пченица (различна од целијачната болест) не треба да го користат овој лек.

Изопринозинот содржи манитол, кој може да има благ лаксативен ефект.

4.5. Интеракции со други медицински продукти и други форми на интеракција

Лекот треба да се употребува со претпазливост во случај на употреба на лекови кои содржат инхибитори на ксантин оксидаза (алопуринол) или урикозурични агенси, диуретици - тиазидни диуретици (како што се хидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид) или пак од групата на диуретици на асцеднтниот крак на Хенлеовата петелка (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 на лекот со АЗТ³, го зголемува АЗТ нуклеотидно формирање преку повеќе механизми кои вклучуваат зголемување на плазмата, АЗТ биорасположивост и зголемување на интрацелуларната фосфорилација на моноцитите во човековта крв. Како резултат на тоа Изопринозинот го зголемува ефектот на АЗТ.

2 ССПЕ – Субакутен склеротичен паненцефалитис, чести рубеолни инфекции на мозочните обвивки

3 АЗТ, или полното име азидотимидин, исто така нарекуван и зидовудин, лек кој се користи за пролонгирање на развојот на АИДС (здобен синдром на имунодефициенција) кај пациенти инфицирани со ХИВ (хумана имунодефициенција).



4.6 Фертилитет, бременост и лактација

Контролирани студии за следење на феталниот ризик и оштетување на плодноста кај луѓето не се достапни. Не е познато дали инозин ацедобен димепранол се излучува во мајчиното млеко. Затоа, Изопринозинот не треба да се употребува за време на бременоста или доењето, освен ако лекарот лично одлучи дека придобивките ги надминуваат потенцијалните опасности од ризик.

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 дејства

За време на третманите со Изопринозинот, единствено доследно набљудувано несакано дејство кај возрасни, како и кај педијатриската популација е транзиторната елевација (обично се задржува во нормални граници) на мочната киселина во урината и серумот кои обично се враќаат на основните вредности по неколку дена од завршувањето со терапијата.

Фреквенција на конвенцијата (МедДРА⁴)

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	Не изложени според расположливите информации

Многу чести

Испитувања

Чести

Гастроинтестинални пореметувања:

Опити нарушувања и

состојби при употреба:

Испитувања:

Нарушувања на кожата и
поткожното ткиво:

Нарушувања на нервниот систем:

Нарушувања на мускулното

и сврзното ткиво:

Невообичаени

Гастроинтестинални пореметувања:

Нарушувања на нервниот систем:

Психијатриски нарушувања:

Бубрежни и уринарни пореметувања:

Зголемена мочна киселина во крвта и во урината

Повраќање, гадење, епигастрична непријатност

Замор, малаксаност

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

Осип, пруритус

Главоболка, вртоглавица

Артралгија

Дијареа, констипација

Сомноленција, Несоница

Нервоза

Полиурија

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

Гастроинтестинални нарушувања:

Нарушувања на имуниот систем:

Нарушувања на нервниот систем:

Абдоминална болка во горниот предел

Ангиоедем, Преосетливост, Уртикарија, Анафилактична реакција

Вртоглавица



4

MedDRA(МедДРА) или медицински речник за регулаторни активности е клинички потврдена меѓународна медицинска терминологија која се користи од страна на регулаторните органи и регулираната биофармацевтска индустрија во текот на регулаторните процеси, од пред-маркетинг до пост-маркетинг активности, како и за внес на податоци, пребарување, евалуација, и презентација на фармацевтскиот продукт.

Кожа и поткожното ткиво:

Еритем

4.9 Предозирање

Засега нема искуство на предозирање со инозин ацедобен димепранол. Сепак, сериозни несакани ефекти, освен од зголемено ниво на мочна киселина во телото се чини малку веројатно со оглед на животински студии за токсичност. Третманот треба да биде ограничен на симптоматично лекување и како мерка на терапевтска поддршка.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамички својства

Фармакотерапевтска група: имуномодулатор - антивирусен лек

АТЦ: J05A X05⁵

Изопринозинот е синтетички пурински дериват со имуномодулаторни и антивирусни својства, кои се резултат од очигледно ин vivo имунолошкото подобрување на човекот домакин, кое се должи на лекот.

Во клиничките студии инозин ацедобен димепранолот се покажа добар во нормализирање (на основната линија на пациентот) на дефицитарни или дисфункционални состојби на клеточниот имунитет, со провоцирање на Th1 тип на одговор кој пак директно иницира Т лимфоцитни созревања и диференцијација како и потенцирање на индуцирани лимфопрлиферативни одговори, во митогенски или антиген-активирани клетки. Слично на тоа, лекот се покажа како успешен во моделирање на Т лимфоцитите и природните клетки убијци цитотоксичити, ЦД8 + стабилизатор и ЦД4 + помошник на клеточните функции; како и зголемување на бројот на Имуноглобулин Г и комплементарни површински маркери. Инозин ацедобен димепранолот го зголемува производството на цитокинот ИЛ-1, а на цитокинот ИЛ-2 покрај неговата продукција, го регулира истакнувањето на ИЛ-2 рецепторите во ин vitro услови. Тоа значително ја зголемува ендогени ИФН - γ секреција и го намалува ИЛ-4 производството во ин vivo услови. Исто така, е докажанпо дека ги поттикнува неутрофилите, моноцитите и макрофагите на хемотакса и фагоцитоза.

Во ин vivo услови, инозин ацедобен димепранолот ја подобрува потентноста на депресивните лимфоцити преку mRNK протеинска синтеза и транслационата способност за инхибиција на синтезата на вирусната РНК што се постигнува преку следниве степени (1) воведување на инозин со посредство на оротична киселина во полирибозомите, (2) инхибиција на полиадениличната киселина која е приврзана за месинџерот на вирусната РНК и (3) молекуларна реорганизација на трансмембранските протеински комплекси кои се вклучени во сигнализација преку Т-клетка и специфичниот рецептор (TcR) во лимфоцитната интрамембранска плазма (IMP), што резултира во речиси трикратно зголемување на густината.

Инозин ацедобен димепранолот инхибира cGMP фосфодиестераза само при високи концентрации ин vitro и на нивоа кои не се вклучени во ин vivo имунофармаколошките ефекти.

5.2 Фармакокинетички својства

Секоја доза на лекот пројавува посебни фармаколошки својства

Апсорпција: Кога се дава орално кај луѓето, инозин ацедобен димепранолот брзо и комплетно се апсорбира ($\approx 90\%$) од гастроинтестиналниот тракт и се појавува во крвта. Слично на тоа, 94-100% од IV вредноста на DIP [N, N-диметиламино-2-пропанол] и РасВА [Р-ацетамидобензонична киселина] компонентите се обновени во урината по оралната апликација врз Резус макаки мајмуните.

Дистрибуција: Радиомаркиран материјал е пронајден во следниве ткива и тоа по редослед на намалување на специфичната активност, кога лекот бил аплициран на мајмуни: бубрезите, белите дробови, црниот дроб, срцето, слезината, тестисите, панкреасот, мозокот и скелетните мускули.

Метаболизмот: Кај човечки субјекти, после апликација од еден грам орална доза на инозин ацедобен димепранол,

5

АТЦ - Антивирални лекови за системска употреба е терапевтска подгрупа на Анатомско Терапевтски Хемиски систем на класификација, систем од алфанумерички кодови развиен од страна на СЗО за класификација на лекови и други медицински производи. Подгрупа J05 е дел од анатомски група на антиинфективи за системска употреба.

следниве плазмени нивоа се пронајдени за DIP и PAcBA, односно: 3,7 μ g/ml (2 часа) и 9,4 μ g/ml (1 час). Во студиите за човечки 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 $\pm 10\%$ помеѓу 1-3 часа.

Екскреција: На 24-часовна уринарна екскреција на PAcBA и неговите метаболити под стабилно одржувани услови на 4 грама / на ден, изнесува околу 85% од администрираната доза. 95% од DIP дериватите радиоактивноста во урината се излучува како непроменет DIP и DIP N-оксид. Полуживот на елиминација е 3,5 часа за DIP и 50 минути за PAcBA. Главните метаболити кај луѓето се N-оксид за DIP и о-ацилглукурониди за PAcBA. Бидејќи инозинот на половина е деградиран од страна на пуринскиот деградационен пат до мочна киселина, радиомаркираните експерименти кај луѓето се несоодветни. Кај животните до околу 70% од аплицираниот инозин може да се обнови како уринарна мочна киселина по давање на орална таблета, а остатокот како нормални метаболити, ксантинот и хипоксантинот.

Биорасположивост / AUC: Уринарното заздравување под услови на стабилна состојба на PAcBA и неговите метаболити се пронајдени во границите $> 90\%$ од очекуваната вредност на растворот. Закрепнувањето на DIP и неговите метаболити е $> 76\%$. Плазма вредностите на AUC се $> 88\%$ за DIP и $> 77\%$ за PAcBA.

5.3. Предклинички податоци за безбедноста

Изопринозинот покажа профил на многу ниска токсичност во многовариантните акутни, субакутни и хронични токсикологии кај глвци, стаорци, кучиња, мачки и мајмуни во дози до 1500mg/kg/дневно и прикажа најниска акутната орална LD₅₀ доза, за 50 пати поголема од максималната терапевтска доза на ниво од 100mg / kg / ден.

Долгогодишна токсиколошка студија кај глвци и стаорци не покажа било какви индикации за канцероген потенцијал.

Стандардните мутагени анализи како и ин виво студиите кај глвци и стаорци и ин витро студии за човечките периферни крвни лимфоцити не откри несоодветно својства.

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 (100 mg / kg / ден) (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)

Манитол
Пченична скроб
Повидон
Магнезиум стеарат

6.2. Инкомпатибилности

Ниту еден познат.

6.3. Рок на траење

5 години

6.4. Посебни услови за чување

Да се чува на температура до 25°C

Да се чува на места достапни за деца!



6.5. Карактеристики и состав на амбалажата

PVC / PVDC / Al-блистер во картонска кутија со 20, 50 или 100 таблети, со упатство за пациентот.

Не сите пакувачни големини се за малопродажба.

6.6. Посебни мерки на претпазливост за употреба и ракување

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалните правила и прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Евофарма АГ, Претставништво Скопје

Ул. Антон Попов 1/2-3

Скопје, Македонија

Тел: 02/511 35 99; e-mail: info@ewopharma.mk

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ / ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО

10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

