

Souhrn údajů o přípravku

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isoprinosine
tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: inosinum pranobexum 500 mg v 1 tabletě

Pomocné látky: pšeničný škrob

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Bílé až naředlé oválné tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

(Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, není určena k dělení dávky.)

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- Imunodeficitní stavy, zejména poruchy buněčné imunity provázené protrahovanými nebo opakovanými virovými infekty
- Recidivující herpes labialis a progeneritalis,
- Herpes zoster, varicella
- Spalničky
- Subakutní sklerotizující panencefalitida
- Cytomegalovirové infekce a EB virózy
- Condylomata acuminata (zevní genitální kondylomy), mukokutánní, vulvovaginální (subklinické) nebo sliznici děložního hrdla postihující infekce vyvolané human papilloma virem

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování přípravku je individuální na základě tělesné hmotnosti pacienta a povaze a závažnosti onemocnění.

Pokud není určeno jinak, obvyklé dávkové schéma je následující:

Dospělí: 50 mg/kg tělesné hmotnosti a den, maximálně 4 g/den, rozděleně ve 3–4 dílčích dávkách (obvykle 2 tablety 3–4x denně).

Děti od 1 roku: 50 mg/kg tělesné hmotnosti (1 tableta/10 kg do 20 kg tělesné hmotnosti, dále dávkování jako u dospělých pacientů).

Doba léčby

Akutní onemocnění: Pro virová onemocnění s krátkodobým průběhem platí doporučení pokračovat ještě minimálně 1–2 dny po odeznění příznaků nebo déle podle úvahy lékaře. Obvyklá doba léčby je 5–10 dní.

U virových infekcí vyžadujících dlouhodobější léčbu se v léčbě pokračuje ještě 1–2 týdny po vymizení příznaků onemocnění nebo déle na základě úvahy ošetřujícího lékaře.

Rekurentní onemocnění: Pro úvodní fázi léčby platí stejná doporučení jako pro léčbu akutních onemocnění. V udržovací léčbě lze dávku zredukovat na 500–1 000 mg (1–2 tablety) denně. Projeví-li se první známky relapsu, je nutno se vrátit k dávkování užívanému u akutních stavů a pokračovat v něm minimálně 1–2 dny po ústupu klinických příznaků. Výše uvedený postup je možno na základě posouzení klinického stavu ošetřujícím lékařem a jeho doporučení podle potřeby opakovat.

- Zevní genitální kondylomy, mukokutánní, vulvovaginální (subklinické) nebo sliznici děložního hrdla postihující infekce vyvolané human papilloma virem

Isoprinosine se podává v dávce 3 g (3x denně 2 tablety) po dobu 14–28 dnů buď v monoterapii, nebo v kombinaci s konvenční místní léčbou nebo chirurgickým zákrokem podle následujícího schématu:

- a) kontinuální léčba po dobu 14–28 dnů u pacientů s nízkým rizikem relapsu nebo rekurence, s očekávaným dosažením maximální rychlosti clearance do 2 měsíců po ukončení léčby
- b) 5 dní v týdnu ve 2 po sobě následujících týdnech v měsíci po dobu 3 měsíců u pacientů s vysokým rizikem recidivy nebo relapsu*, aby bylo dosaženo maximální rychlosti clearance.

* Faktory „vysokého rizika“ rekurencí nebo cervikální dysplasie u pacientů s genitálními HPV infekcemi zahrnují:

- genitální HPV infekce v anamnéze >2 roky nebo >3 selhání předchozí léčby
- snížení imunity jako následek
 - rekurentních nebo chronických infekcích nebo jiných sexuálních přenosných chorob v anamnéze
 - chemoterapie nádorového onemocnění
- nadměrné požívání alkoholu
- nedostatečně kontrolovaný diabetes
- atopie
- dlouhodobá hormonální antikoncepce (2 roky a více)
- hodnoty kyseliny listové v erytrocytech ≤ 660 nmol/l
- v anamnéze žádné bradavice na kůži v dětství
- časté střídání sexuálních partnerů nebo změna dlouhodobého partnera
- častý vaginální sex
- věk – riziko stoupá s věkem
- kouření

Subakutní sklerotizující panencefalitida: 100 mg/kg tělesné hmotnosti a den do maximální dávky 3–4 g/den, kontinuálně, s pravidelným sledováním klinického stavu pacienta a zhodnocením potřeby pokračovat v léčbě.

Způsob podání

Při potížích s polykáním celých tablet je možno tablety rozdrtit a rozpustit v malém množství ochucené tekutiny těsně před užitím.

4.3. Kontraindikace

Isoprinosine by neměl být užíván při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku a dále u pacientů současně trpících dnou nebo zvýšenou hladinou kyseliny močové v krvi.

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Isoprinosine může přechodně zvyšovat koncentrace kyseliny močové v séru a v moči, zejména u mužů a starších osob obojího pohlaví. Hodnoty však obvykle nepřesahují meze normálních hodnot (tj. 0,18–0,42 mmol/l). Zvýšení hladiny kyseliny močové je způsobeno odbouráváním inosinové složky přípravku jako přirozeného purinu u lidí na kyselinu močovou. Nejedná se o zásadní, lékem navozený zásah do enzymatického systému nebo do renálních funkcí.

Isoprinosine je proto třeba podávat se zvýšenou opatrností u pacientů s dnou, hyperurikemií, urolitiázou v anamnéze a u nemocných se závažnými onemocněními ledvin sdruženými s poruchou funkce ledvin. Ve všech těchto případech by měla být pravidelně monitorována urikemie.

Při dlouhodobém kontinuálním podávání (3 měsíce nebo déle) by měla být pravidelně kontrolována kyselina močová v séru a v moči, renální funkce, jaterní testy a krevní obraz.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

V případě léčby imunosupresivy může být podávání Isoprinosinu zahájeno až po jejím ukončení. Isoprinosine se nikdy nepodává současně s imunosupresivy, aby se předešlo vzájemné interakci a snížení požadovaného léčebného účinku.

Je-li Isoprinosine používán v kombinaci s léky, které rovněž zvyšují urikemii, nebo mohou způsobit dysfunkci ledvin, je třeba pečlivě monitorovat hladiny kyseliny močové v séru i v moči. S opatrností je třeba současně podávat inhibitory xantinoxidázy nebo urikosurika včetně diuretik.

4.6. Těhotenství a kojení

Nejsou dostupné klinické studie hodnotící vliv přípravku na plod a fertilitu. Není známo, jestli se léčivá látka, inosin pranobex, vylučuje do mateřského mléka. Isoprinosine by se proto neměl podávat v těhotenství a v období kojení, pokud lékař pečlivě nezhodnotí, zda přínos převáží její možná rizika.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Farmakodynamický profil přípravku je bezpečný a vliv na schopnost řídit motorové vozidlo nebo obsluhovat stroje je nepravděpodobný.

4.8. Nežádoucí účinky

- a) jediným pravidelněji pozorovaným nežádoucím účinkem je přechodný vzestup hladin kyseliny močové v moči i v séru, které se obvykle vracejí k výchozím hodnotám za několik dní po ukončení léčby.
- b) časté nežádoucí účinky zjištěné v tříměsíčních a delších klinických studiích a v některých případech hlášené v rámci postmarketingového sledování:
 - Gastrointestinální poruchy: nauzea, zvracení, nepříjemné pocity v nadbřišku
 - Poruchy jater a žlučových cest: zvýšení aminotransferáz, alkalické fosfatázy, dusíku močoviny (BUN) v krvi
 - Poruchy kůže a podkožní tkáně: svědění, rash
 - Poruchy nervového systému: bolest hlavy, závrať, únava nebo vyčerpání
 - Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně: artralgie
- c) méně časté nežádoucí účinky zaznamenané v tříměsíčních a delších klinických studiích a vzácně hlášené při postmarketingovém sledování:
 - Gastrointestinální poruchy: průjem, zácpa
 - Poruchy nervového systému: nervozita, ospalost, nespavost
 - Poruchy ledvin a močových cest: polyurie

4.9. Předávkování

Žádné případy předávkování přípravku nebyly dosud popsány.

Závažné nežádoucí účinky s výjimkou přechodného zvýšení hladiny kyseliny močové se zdají nepravděpodobné vzhledem k dosaženým výsledkům toxikologických studií u experimentálních zvířat. Případná léčba by byla omezena na symptomatická a podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antivirotika

ATC kód: J05AX05

Jedná se o syntetický purinový derivát s imunomodulačním a protivirovým účinkem, dokumentovaným *in vivo* zřetelným zvýšením oslabené imunitní odpovědi hostitele. V klinických studiích inosin pranobex normalizoval (na pacientovy výchozí hodnoty) nedostatečnou nebo porušenou buněčnou imunitu vyvoláním odpovědi typu Th1, která iniciuje maturaci a diferenciaci T-lymfocytů a potenciaci indukovaných lymfoproliferativních reakcí v buňkách aktivovaných mitogenem nebo antigenem. Přípravek moduluje i cytotoxicitu T-lymfocytů a přirozených zabijců, funkce T8 supresorových a T4 pomocných lymfocytů a rovněž zvyšuje počet povrchových receptorů pro IgG a komplement. Inosin pranobex zvyšuje produkci cytokinu IL-1, zvyšuje tvorbu IL-2 a zvyšuje expresi IL-2 receptoru *in vitro*. Signifikantně zvyšuje sekreci endogenního IFN- γ a snižuje produkci IL-4 *in vivo*. Dále potencuje chemotaxi neutrofilů, monocytů a makrofágů a fagocytózu.

In vivo inosin pranobex zvyšuje sníženou translační schopnost lymfocytární mRNA a potlačenu syntézu proteinů a zároveň inhibuje syntézu virové RNA zatím neobjasněným podílem;

- 1) inkorporace inosinem zprostředkované kyseliny orotové do polyribosómů
- 2) inhibice navazování polyadenylových kyselin na virovou mRNA a
- 3) molekulární reorganizace intramembránových plazmatických partikul (IMP), která vede k téměř trojnásobnému vzrůstu denzity.

Inosin pranobex inhibuje cGMP fosfodiesterázu jen při vysokých koncentracích *in vitro*, při hladinách, kterých pro dosažení imunofarmakologického účinku *in vivo* není třeba.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Každá složka léčivé látky má svoje separátní farmakologické vlastnosti.

Absorpce: Po perorálním podání u lidí se inosin pranobex ze zažívacího ústrojí rychle a úplně vstřebává ($\geq 90\%$). Vylučuje se močí.

U opic Makak Rhesus se močí po perorálním podání přípravku vyloučilo 94–100 % hodnot DIP (N,N-dimethylamino-2-propanolu) a PAcBA (p-aminobenzoové kyseliny) zjištěných v krvi.

Distribuce: U opic byla značená látka nalezena v následujících tkáních (v pořadí podle snižující se specifické aktivity): ledvinách, plicích, játrech, srdci, slezině, varlotech, slinivce a kosterním svalstvu.

Metabolismus: U zdravých lidských dobrovolníků se po perorálním podání 1 000 mg značené látky zjistily plazmatické koncentrace DIP 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (za 2 hodiny) a PAcBA 9,4 $\mu\text{g/ml}$ (za 1 hodinu).

V klinických tolerančních studiích při použití různých dávek maximální koncentrace kyseliny močové po perorální dávce přípravku jako měření inosinové složky nejsou lineární a mohou kolísat v rozmezí $\pm 10\%$ mezi jednou až třemi hodinami.

Vylučování: Exkrece PAcBA a jejích hlavních metabolitů močí v rovnovážném stavu při dávce 4 g denně dosáhla přibližně 85 % podané dávky. 95 % radioaktivity odvozené od DIP činil nezměněný a DIP N-oxid. Eliminační poločas DIP je 3,5 hodiny a PAcBA 50 minut. Hlavními metabolity u lidí jsou DIP N-oxid a PAcBA o-acylglukuronid. Protože inosinová složka přípravku se metabolizuje stejně jako endogenní inosin na kyselinu močovou, není vhodné u lidí provádět studie se značenou látkou. Ve studiích u zvířat se 70 % podaného inosinu vylučuje močí ve formě kyseliny močové, zbylá část jako xantin a hypoxantin.

Biologická dostupnost/AUC: Vylučování PAcBA složky a jejích metabolitů do moči v rovnovážném stavu činí ≥ 90 %, DIP složky a jeho metabolitů ≥ 76 %. Hodnoty AUC byly ≥ 88 % u DIP a 77 % u PAcBA.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Isoprinosine vykázal nízkou toxicitu v mnoha různých studiích akutní, subchronické a chronické toxicity u myši, potkanů, psů, koček a opic v dávkách do 1 500 mg/kg/den. Hodnota nejnižší LD₅₀ ve studiích akutní perorální toxicity byla 50x vyšší než maximální terapeutická dávka 100 mg/kg/den. Dlouhodobé toxikologické studie u myši a potkanů neprokázaly karcinogenní riziko přípravku. Isoprinosine neměl mutagenní účinky *in vivo* u myši a potkanů, ani v *in vitro* studiích na lidských periferních leukocytech.

Dávky inosin pranobexu odpovídající dvacetinásobku doporučené maximální terapeutické dávky pro člověka (100 mg/kg/den) ve studiích u myši, potkanů a králíků neovlivnily negativně fertilitu pokusných zvířat, rovněž nebyl prokázán škodlivý vliv na plod.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1. Seznam pomocných látek

Mannitol
Pšeničný škrob
Povidon
Magnesium-stearát

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

5 let

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C, v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5. Druh obalu a velikost balení

Al/PVC/PVDC blistr, krabička.

Balení: 50 nebo 100 tablet (5 blisterů po 10 nebo 20 tabletách)

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Perorální podání.

Dávkování vždy určí lékař.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Všechny nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Ewopharma International, s.r.o.

Hlavná 13,

831 01 Bratislava

Slovenská republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

42/198/81-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

30.12.1981 / 25.11. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

17.5.2010