

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Isoprinosine 500 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 500 mg inosin pranobexu.
Pomocná látka se známým účinkem: pšeničný škrob.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

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

Přípravek Isoprinosine je indikován k léčbě dospělých, dospívajících a dětí od 1 roku věku u následujících onemocnění:

- imunodeficitní stavy, zejména poruchy buněčné imunity provázené protrahovanými nebo opakovanými virovými infekty,
- recidivující herpes labialis a progenerialis,
- herpes zoster,
- subakutní sklerotizující panencefalitida,
- cytomegalovirové infekce a EB virózy,
- condylomata acuminata (zevní genitální kondylomy), mukokutánní, vulvovaginální (subklinické) nebo infekce vyvolané *human papillomavirem* postihující sliznici děložního hrdla

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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

Pokud není určeno jinak, obvyklé dávkové schéma je následující:

Dospělí a starší pacienti: 50 mg/kg tělesné hmotnosti (1 tableta na 10 kg), ve 3–4 rovnoměrně rozdělených dávkách v průběhu dne (obvykle 2 tablety 3–4x denně). Maximální dávka je 4 g/den.

Pediatrická populace:

50 mg/kg tělesné hmotnosti (1 tableta/10 kg) ve 3–4 rovnoměrně rozdělených dávkách v průběhu dne.
Přípravek není určený dětem mladším než 1 rok.

Doba léčby

Akutní onemocnění:

Pro virová onemocnění s krátkodobým průběhem je obvyklá doba léčby 5–10 dní. Léčba má pokračovat ještě minimálně 1–2 dny po odeznění příznaků nebo déle podle stavu pacienta. Pro virová onemocnění s dlouhodobým průběhem má léčba pokračovat ještě 1–2 týdny po odeznění příznaků onemocnění nebo déle podle stavu pacienta.

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 denně (1 až 2 tablety). 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 opakovat.

Dávkování ve zvláštních indikacích:

Zevní genitální kondylomata, mukokutánní, vulvovaginální (subklinické) nebo sliznici děložního hrdla postihující infekce HPV:

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

Pacienti s nízkým rizikem relapsu nebo rekurence

kontinuální léčba po dobu 14–28 dnů s očekávaným dosažením maximální rychlosti clearance do 2 měsíců po ukončení léčby,

Pacienti s vysokým rizikem relapsu nebo rekurence*

5 dní v týdnu ve 2 po sobě následujících týdnech v měsíci po dobu 3 měsíců aby bylo dosaženo maximální rychlosti clearance.

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

- snížení imunity jako následek:
 - rekurentních nebo chronických infekcí nebo jiných sexuálně přenosných chorob v anamnéze
 - chemoterapie nádorového onemocnění
- dlouhodobá hormonální antikoncepce (2 roky a více)
- hodnoty kyseliny listové v erytrocytech ≤ 660 nmol/l
- časté střídání sexuálních partnerů nebo změna dlouhodobého partnera
- častý vaginální sex
- atopie
- nedostatečně kontrolovaný diabetes mellitus
- kouření
- genitální bradavice v anamnéze déle než 2 roky nebo selhání jejich předchozí léčby 3 roky a více
- v anamnéze žádné bradavice na kůži v dětství

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 těsně před užitím tablety rozdrtit a rozpustit v malém množství ochucené tekutiny těsně před použitím.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
Dna

Zvýšená hladina kyseliny močové v krvi.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Isoprinosine může přechodně zvyšovat koncentrace kyseliny močové v séru a v moči, a to zejména u mužů a starších osob obojího pohlaví. Hodnoty však obvykle nepřesahují meze normálních hodnot (s horní hranicí 0,42 mmol/l). Zvýšení hladiny kyseliny močové je způsobeno odbouráváním inosinové složky přípravku jako přirozeného purinu u lidí na kyselinu močovou běžnými metabolickými cestami.

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 má být pravidelně monitorována hladina kyseliny močové v séru a moči i renální funkce.

U pacientů s dlouhotrvající léčbou přípravkem Isoprinosine (3 měsíce a déle) mají být pravidelně kontrolovány hladiny kyseliny močové v séru a v moči, renální funkce, jaterní testy a krevní obraz.

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.

U některých lidí se mohou vyskytnout akutní hypersenzitivní reakce (kopřivka, angioedém, anafylaxe). Léčba přípravkem Isoprinosine musí být v těchto případech ukončena.

Pšeničný škrob v tomto léčivém přípravku obsahuje lepek (gluten) ve velmi malém množství, je považovaný za bezpečný a je velmi nepravděpodobné, že by způsobil problémy, pokud má pacient celiakii. Jedna 500mg tableta neobsahuje více než 6,7 mikrogramů lepku (glutenu). Pokud má pacient alergii na pšenici (odlišnou od celiakie), nemá tento léčivý přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek má být s opatrností užíván při současném podávání inhibitorů xanthinoxidázy (alopurinol), urikosurik nebo diuretik – thiazidových diuretik (jako jsou hydrochlorothiazid, chlortalidon, indapamid) nebo kličkových diuretik (jako jsou furosemid, torasemid, kyselina etakrynová). Isoprinosine se nikdy nepodává současně s imunosupresivy, aby se předešlo vzájemné interakci a snížení požadovaného léčebného účinku.

Současné užití se zidovudinem (AZT, azidothymidin) zvyšuje tvorbu AZT nukleotidu mechanismem zahrnujícím zvýšení biologické dostupnosti AZT v plasmě a zvýšenou intracelulární fosforylaci v krevních monocyttech. Výsledkem je zvýšení účinku AZT.

4.6 Fertilita, 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. Přestože studie na zvířatech neprokázaly teratogenní efekt (viz bod 5.3), Isoprinosine se nemá 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

Při léčbě přípravkem Isoprinosine byla v některých případech pozorována ospalost a závrať, které mohou omezovat schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nežádoucí účinky jsou rozděleny podle frekvence výskytu na:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)
Vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $1/1000$)
Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)
Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Gastrointestinální poruchy

Časté: nauzea, zvracení, diskomfort v oblasti epigastria
Méně časté: průjem, zácpa

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy, závrať
Méně časté: somnolence

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: svědění, vyrážka

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: polyurie

Psychiatrické poruchy

Méně časté: nervozita, insomnie

*Poruchy svalové a kosterní
soustavy a pojivové tkáň*

Časté: artralgie

*Celkové poruchy a reakce
v místě aplikace*

Časté: únava nebo vyčerpání

Vyšetření

Velmi časté: zvýšení hladiny kyseliny močové v krvi a moči
Časté: zvýšení hladiny močoviny a dusíku v krvi,
zvýšení hladin aminotransferáz,
zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi

*Následující nežádoucí účinky byly hlášeny z postmarketingového sledování bezpečnosti léku.
Frekvence jejich výskytu není známa (nemůže být hodnocena z dostupných údajů).*

Gastrointestinální poruchy bolest v epigastriu

Poruchy imunitního systému hypersenzitivita, anafylaktická reakce

Poruchy kůže a podkožní tkáň erytém, angioedém, kopřivka

*Celkové poruchy a reakce
v místě aplikace*

malátnost

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv,
Šrobárova 48,
100 41 Praha 10,
webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Žádné případy předávkování přípravkem 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 podpurná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antivirotika

ATC kód: J05AX05

Mechanismus účinku:

Jedná se o syntetický purinový derivát s imunomodulačním a antivirovým 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 zabíječů, 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-*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

Inosin pranobex je molekulární komplex inosinu, N, N-dimethyl-amino-2-propanolu (DIP) a p acetoamidobenzoátu (PAcBA) molárním poměru 1:3:3. Každá složka léčivé látky má svoje separátní farmakologické vlastnosti

Absorpce:

Po perorálním podání u lidí se inosin pranobex z gastrointestinálního ústrojí rychle a úplně vstřebává ($\geq 90\%$).

Distribuce:

Inosin pranobex je dobře rozpustný a rovnoměrně distribuovaný v tělních tekutinách bez známek akumulace. Distribuční objem je popsán 130–160 l pro DIP a 77–92 l pro PAcBA.

Biotransformace:

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). Metabolismus inosin pranobexu může být rozdělen do tří částí. Inosinová část se metabolizuje purinovou dráhou na kyselinu močovou. PAcBA se konjuguje s glukuronátem na PAcBA oacylglukuronid a DIP se oxiduje na DIP N-oxid.

Eliminace:

Ve studiích na dvou zdravých dobrovolnících byla eliminace DIP a PAcBA rychlá. DIP se vylučoval močí, s maximem rychlosti vylučování nezměněné formy DIP 30–60 min po podání. Třicet % DIP bylo vyloučeno v nezměněné formě a 65 % jako DIP-N-oxid. PAcBA se vylučovala močí, s maximem rychlosti vylučování nezměněné formy 30 min po podání. Třicet % PAcBA se vyloučilo v nezměněné formě a 55 % jako PAcBA glukuronid. PAcBA má biologický poločas zhruba 50 minut, zatímco DIP se vylučuje pomaleji s poločasem 3,5 hodiny.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Inosin pranobex 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. Inosin pranobex 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 uchování

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC/PVDC blistr, krabička.
Balení: 50 nebo 100 tablet (5 nebo 10 blisterů po 10 tabletách)

Upozornění:

Text na blistru je v rumunštině.
Překlad textu je uveden v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Držitel rozhodnutí o registraci

EWOPHARMA INTERNATIONAL, s.r.o.

Prokopa Velkého 52, 811 04 Bratislava, Slovenská republika

Souběžný dovozce

ViaPharma s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1 – Nové Město, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

42/198/81-C/PI/029/23

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 23. 4. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

23. 4. 2024