

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Isoprinosine Ewopharma 500 mg tablete

2. KVALITATIVNI I KVANITITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži 500 mg inozin acedoben dimepranola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: manitol (67,0 mg), pšenični škrob (67,0 mg).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tablete.

Bijele do prljavo bijele, ovalne tablete bez mirisa ili s laganim mirisom amina s urezom na jednoj strani. Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne da bi se podijelila na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Isoprinosine je indiciran za liječenje:

- a) Mukokutanih infekcija virusom herpes simpleks tipa 1 ili 2 (labijalni, genitalni).
- b) Genitalnih bradavica uzrokovanih humanim papiloma virusom (HPV) u kombinaciji s lokalnim liječenjem podofilinom ili kirurškom terapijom.
- c) Subakutnog sklerozirajućeg panencefalitisa (SSPE).

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Ukupna dnevna doza se mora podijeliti na više jednakih doza i primijeniti u pravilnim vremenskim razmacima tijekom dana.

Odrasli:

Mukokutani herpes simpleks: 1 g 4 puta dnevno (ukupno 4 g dnevno) kroz 7 do 14 dana.

Genitalne bradavice: 1 g 3 puta dnevno (ukupno 3 g dnevno) kroz 14 do 28 dana.

Odrasli i djeca starija od 6 godina (tjelesne mase od 20 i više kg):

Subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE): 100 mg/kg tjelesne mase na dan, do najviše 4 g dnevno (8 tableta dnevno), podijeljeno u više (od 3 do 8) pojedinačnih doza. Liječenje se provodi kontinuirano, s redovitom procjenom stanja bolesnika i potrebe za nastavkom liječenja.

Stariji:

Nije potrebna prilagodba doze u starijih osoba.

Način primjene

Lijek se primjenjuje kroz usta. Tabletu je potrebno progutati s čašom vode.

Ukupna dnevna doza se mora podijeliti na više jednakih doza i primijeniti u pravilnim vremenskim razmacima tijekom dana.

Kako bi se olakšalo gutanje, tablete se u vrijeme primjene mogu zdrobiti i otopiti u maloj količini napitka s nekim okusom.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1. ili u slučajevima kada bolesnik trenutačno pati od gihta ili ima povišene razine mokraćne kiseline u krvi.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Isoprinosine može prouzročiti prolazno povišenje razine mokraćne kiseline u serumu i u mokraći, koja većinom ostaje u normalnom rasponu (koristeći 420 $\mu\text{mol/l}$ kao gornju granicu), posebice u muškaraca i starijih osoba oba spola. Do povišenja razine mokraćne kiseline dolazi zbog kataboličkog metabolizma inozinske komponente ovog lijeka na mokraćnu kiselinu u ljudi. Razlog tomu *nije* fundamentalna promjena funkcije enzima ili bubrežnog klirensa povezana s ovim lijekom. Stoga se Isoprinosine treba s oprezom davati bolesnicima koji su u prošlosti imali giht, hiperuricemiju, urolitijazu ili bolesnicima s oslabljenom bubrežnom funkcijom. Tijekom liječenja treba pažljivo nadzirati razinu mokraćne kiseline kod tih bolesnika.

U nekih osoba mogu se pojaviti akutne reakcije preosjetljivosti (urtikarija, angioedem, anafilaksija). U tim slučajevima mora se prekinuti primjena lijeka Isoprinosine.

U slučaju dugotrajnog liječenja mogu se pojaviti bubrežni ili žučni kamenci.

U slučaju dugotrajnog liječenja lijekom Isoprinosine u svih bolesnika potrebno je redovito kontrolirati razinu mokraćne kiseline u serumu, funkciju jetre, krvnu sliku i bubrežne funkcije.

Pšenični škrob u ovom lijeku sadrži samo vrlo nisku razinu glutena i malo je vjerojatno da će uzrokovati probleme ako imate celijakiju. Jedna Isoprinosine Ewopharma 500 mg tableta ne sadrži više od 201 μg glutena.

Ako imate alergiju na pšenicu (što je stanje koje je različito od celijakije) ne smijete uzimati ovaj lijek.

Isoprinosine sadrži manitol, koji može imati blagi laksativni učinak.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijek se mora uzimati s oprezom s inhibitorima ksantin oksidaze (npr. alopurinol) ili s lijekovima koji imaju urikozurički učinak, uključujući diuretike - tiazidni diuretici (poput hidroklorotiazida, klortalidona, indapamida) ili diuretici Henleove petlje (poput furosemida, torasemida, etakriničke kiseline).

Isoprinosine se može dati nakon, ali ne istodobno s imunosupresivnim lijekovima, budući da bi moglo doći do farmakinetičkog učinka na željene terapijske učinke.

Istodobna primjena sa zidovudinom (azidotimidinom) povećava formiranje nukleotida iz zidovudina preko više mehanizama, koji uključuju povećanu bioraspoloživost zidovudina u plazmi te povećanu unutarstaničnu fosforilaciju u monocitima ljudske krvi. Uslijed toga Isoprinosine povećava učinak zidovudina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kontrolirana ispitivanja koja bi nadzirala rizik za fetus i utjecaj na plodnost u ljudi nisu dostupna. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se inozin acedoben dimepranol u majčino mlijeko. Nema podataka o izlučivanju djelatne tvari ili metabolita u mlijeko životinja. Ne može se isključiti rizik za dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja inozin acedoben dimepranolom.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju lijeka na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala učinak na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Isoprinosine ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Tijekom liječenja lijekom Isoprinosine jedina konzistentno primijećena nuspojava u odraslih, kao i u pedijatrijskoj populaciji, je prolazno povišenje (koje većinom ostaje u normalnom rasponu) razine mokraćne kiseline u mokraći i u serumu, koja se većinom vraća na početne vrijednosti nekoliko dana nakon završetka liječenja.

MedDRA prikaz učestalosti nuspojave:

Vrlo često	$\geq 1/10$
Često	$\geq 1/100$ i $< 1/10$
Manje često	$\geq 1/1000$ i $< 1/100$
Rijetko	$\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$
Vrlo rijetko	$< 1/10\ 000$, uključujući izolirane prijave
Nepoznato	Ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Nuspojava
Poremećaji uha i labirinta	Često	vrtoglavica
Poremećaji probavnog sustava	Često	povraćanje, mučnina, osjećaj neugode u području epigastrija
	Manje često	proljevanje, konstipacija
	Nepoznato	bol u gornjem dijelu abdomena
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	umor, malaksalost
Pretrage	Vrlo često	povišena mokraćna kiselina u krvi, povišena mokraćna kiselina u urinu
	Često	povišena razina ureje u krvi, povišenje transaminaza, povišenje alkalne fosfataze u krvi
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	artralgija
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja
	Manje često	somnolencija
	Nepoznato	omaglica

Psihijatrijski poremećaji	Manje često	nervoza, nesаница
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Manje često	poliurija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	svrbež, osip
	Nepoznato	eritem, angioedem, urtikarija
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	preosjetljivost, anafilaktička reakcija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9. Predoziranje

Nema iskustava s predoziranjem inozinom acedoben dimepranolom. No nisu vjerojatne ozbiljne nuspojave osim povišene razine mokraćne kiseline u tijelu s obzirom na ispitivanja toksičnosti u životinja. Liječenje bi trebalo biti ograničeno na simptomatske i potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antivirolici za sustavnu primjenu; Ostali antivirolici.
ATK oznaka: J05AX05

Isoprinosine je sintetički derivat purina s imunomodularnim i antivirusnim svojstvima, koja proizlaze iz poboljšanja imunskih reakcija domaćina.

U kliničkim ispitivanjima pokazano je da inozin acedoben dimepranol normalizira (do bolesnikovih bazalnih vrijednosti) nedostatnu ili disfunkcionalnu, stanicama posredovanu imunost, evocirajući Th1 tip odgovora, koji pobuđuje sazrijevanje i diferencijaciju T-limfocita te potencira inducirani limfoproliferativni odgovor u mitogenim ili antigenom aktiviranim stanicama. Slično tome, lijek je pokazao da modulira T limfocite i citotoksičnost prirodnih stanica ubojica, funkcije CD8+ supresorskih i CD4+ pomoćničkih stanica te također povećava broj IgG i površinskih markera komplementa.

In vitro inozin acedoben dimepranol povećava proizvodnju citokina IL-1 i IL-2, pojačavajući ekspresiju IL-2 receptora. *In vivo*, on značajno povećava sekreciju endogenog IFN- γ i smanjuje stvaranje IL-4. Također je pokazano da potencira kemotaksiju i fagocitozu neutrofila, monocita i makrofaga.

In vivo, inozin acedoben dimepranol potencira sintezu proteina suprimirane limfocitne glasničke RNK i sposobnost translacije, dok postiže inhibiciju sintezu virusne RNK još nerazjašnjenim stupnjevima: (1) inkorporacije iz inozina pregrađene orotatne kiseline u poliribosome, (2) inhibicije kontakta poliadenilatne kiseline na virusnu glasničku RNK i (3) molekularne reorganizacije transmembranskih proteinskih kompleksa uključenih u prijenos signala putem receptora specifičnih za T-stanice (TcR) u česticama intramembranske plazme (IMP) limfocita, što rezultira u gotovo trostruko povećanoj gustoći.

Inozin acedoben dimepranol inhibira cGMP fosfodiesterazu samo pri visokim koncentracijama *in vitro* te pri razinama koje nisu uključene u *in vivo* imunofarmakološke učinke.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Inozin acedoben dimepranol se sastoji od β -polimorfa inozina, N,N-dimetilamino-2-propanola (DIP) i p-acetamidobenzoatne kiseline (PACBA). Svaka komponenta djelatne tvari pokazuje različita farmakološka svojstva.

Apsorpcija

Primijenjen kroz usta u ljudi, inozin acedoben dimepranol se brzo i potpuno apsorbira ($\geq 90\%$) iz gastrointestinalnog sustava i pojavljuje u krvi. Nakon primjene kroz usta u Rhesus majmuna, 94-100% DIP-a i PACBA se izlučuje u urin.

Bioraspoloživost

U uvjetima dinamičke ravnoteže ekvipotentne doze inozin acedoben dimepranola primijenjene u tabletama pokazuju prosječnu bioekvivalenciju (AUC_{ss}) za PACBA i DIP.

Distribucija

Nakon primjene kod majmuna, radioaktivno označeni materijal pronađen je u sljedećim tkivima, u redoslijedu prema smanjenju specifične aktivnosti: bubrezima, plućima, jetri, srcu, slezeni, testisima, gušterači, mozgu i skeletnoj muskulaturi.

Metabolizam

Nakon oralne primjene 1 g inozin acedoben dimepranola u ljudi izmjerene su sljedeće razine u plazmi za DIP odnosno za PACBA: 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (2 sata), odnosno 9,4 $\mu\text{g/ml}$ (1 sat). U ispitivanju podnošljivosti doze u ljudi vršna razina mokraćne kiseline, kao mjera za inozin pregrađen iz lijeka, nije linearna i može varirati $\pm 10\%$ u periodu od 1 do 3 sata.

Eliminacija

24-satno izlučivanje PACBA i njegovog glavnog metabolita u urin, u stanju dinamičke ravnoteže, kod primjene 4 g dnevno iznosilo je oko 85% primijenjene doze. 95% radioaktivno označenog DIP-a u urinu pronađeni su kao nepromijenjeni DIP i DIP dušični oksid. Poluvrijeme eliminacije iznosi 3,5 sati za DIP i 50 minuta za PACBA. Glavni metaboliti u ljudi su dušični oksid za DIP i o-acilglukuronid za PACBA. Kako je komponenta inozin razgrađena purinskom degradacijom do mokraćne kiseline, eksperimenti s radioaktivno označenim tvarima u ljudi nisu odgovarajući. U životinja do 70% inozina nakon oralne primjene može se pronaći u urinu kao mokraćna kiselina te ostatak u obliku normalnih metabolita ksantina i hipoksantina.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Isoprinosine je pokazao profil niske toksičnosti u raznim ispitivanjima akutne, subakutne i kronične toksičnosti u miševa, štakora, pasa, mačaka i majmuna u dozama do 1500 mg/kg/dan. Najniži oralni LD_{50} je 50 puta veći od najviše preporučene terapijske doze od 100 mg/kg/dan.

Dugotrajna toksikološka ispitivanja na miševima i štakorima nisu pokazala nikakvu indicaciju kancerogenog potencijala.

Standardna ispitivanja mutagenosti i *in vivo* ispitivanja na miševima i štakorima te *in vitro* ispitivanja na ljudskim limfocitima periferne krvi nisu pokazala nikakva aberantna svojstva.

Nisu dobiveni nikakvi dokazi perinatalne toksičnosti, embriotoksičnosti, teratogenosti ili oštećene reproduktivne funkcije u miševa, štakora i kunića u ispitivanjima s kontinuiranom dozom kod roditelja do 20 puta većom od najviše preporučene doze u ljudi (100 mg/kg/dan).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

manitol
pšenični škrob
povidon
magnezijev stearat

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 25 °C u originalnom pakiranju.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Veličina pakiranja: 20, 50 ili 100 tableta u blisteru (PVC/PVdC//Al).

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ewopharma International, s.r.o.
Prokopa Vel'kého 52
811 04 Bratislava
Slovačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-152615722

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. travnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. veljače 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23. svibnja 2023.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode na <http://www.halmed.hr> .