

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Isoprinosine 50 mg/ml sirup

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml sirupu obsahuje 50 mg inozín acedoben dimepranolu (synonymá: metizoprinol, inozín pranobex, inoziplex). Jedna lyžička (5 ml) sirupu obsahuje 250 mg inozín acedoben dimepranolu.

Pomocné látky so známym účinkom: sacharóza, metylparabén, propylparabén, sodík.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

sirup

Číry, takmer bezfarebný sirup so slivkovou arómou.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Isoprinosine sirup je indikovaný na liečbu alebo úpravu zníženej alebo nefunkčnej bunkovej imunity a na zvládnutie klinickej symptomatológie pri týchto ochoreniach:

- Vírusové respiračné infekcie primárne a sekundárne a stavy zníženej imunity.
- Infekcie vyvolané herpetickými vírusmi: vírusom *herpes simplex* typu 1 a 2, *varicella zoster vírusom* (VZV), *cytomegalovírusom* (CMV) alebo *Epstein-Barrovej vírusom* (EBV).
- Genitálne kondylómy (*condyloma acuminata*) - vonkajšie lézie (s výnimkou meatálnej a perianálnej lokalizácie) v monoterapii alebo ako doplnok konvenčnej topickej alebo chirurgickej liečby.
- Mukokutánne, vulvovaginálne (subklinické) alebo HPV (human papillomavirus) infekcie asociované s endocervixom.
- Vírusové hepatitídy.
- Osýpky s ťažkým priebehom alebo s komplikáciami.
- Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

Dávkovanie závisí od telesnej hmotnosti pacienta a závažnosti ochorenia. Denná dávka má byť rozdelená rovnomerne počas dňa.

##### Dospelí a starší pacienti

Odporúčaná denná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/kg), zvyčajne 3 g/deň až do maximálnej dávky 4 g/deň (zvyčajne 3–4-krát po 20 ml sirupu denne {3-4 krát 4 lyžičky\*}).

### Pediatrická populácia

Zvyčajná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/kg ) v 3-4 rovnakých dávkach počas dňa podávaných podľa tabuľky uvedenej nižšie.

Telesná hmotnosť	Dávkovanie
Menej ako 9 kg	3 – 4-krát denne 0,5 lyžičky (3 – 4-krát po 2,5 ml) sirupu
9 -14 kg	3 – 4-krát denne 1 lyžička (3 – 4-krát po 5 ml) sirupu
14 -21 kg	3 – 4-krát denne 1,5 lyžičky (3 – 4-krát po 7,5 ml) sirupu
Nad 21 kg	Rovnaká dávka ako u dospelých

\* Treba používať priloženú plastovú dávkovacu lyžičku.

### Dĺžka liečby:

Akútne ochorenia: U ochorení s krátkym vývojom liečba obvykle trvá 5-14 dní. Liečba má pokračovať ešte 1 alebo 2 dni po ústupe symptómov, prípadne dlhšie, podľa rozhodnutia lekára.

Vírusové ochorenia s dlhším vývojom: V liečbe treba pokračovať ešte 1-2 týždne po ústupe symptómov, prípadne dlhšie, podľa rozhodnutia lekára.

Rekurentné ochorenia: Počiatočná liečba je rovnaká ako pri akútnych ochoreniach. V priebehu udržiavacej liečby sa dávka môže znížiť na 500-1 000 mg denne. Pri výskyte prvých príznakov recidívy sa treba ihneď vrátiť k dávkovaniu ako pri akútnych stavoch a pokračovať v ňom ešte 1 - 2 dni po ústupe symptómov. Takúto liečbu možno podľa potreby niekoľkokrát opakovať na základe zhodnotenia klinického stavu lekárom a na základe jeho odporúčania.

Chronické ochorenia: 50 mg/kg telesnej hmotnosti denne užívaných nasledovne:

*Asymptomatické stavy:* 30 dní s prestávkou 60 dní

*Lahké príznaky:* 60 dní s prestávkou 30 dní

*Závažné príznaky:* 90 dní s prestávkou 30 dní

Táto dávka sa môže v prípade potreby zopakovať. Pacienti musia byť sledovaní kvôli recidíve.

### Dávkovanie pri osobitných indikáciách

Vonkajšie genitálne kondylómy (condyloma acuminata) alebo HPV infekcie asociované s endocervixom:

3 g (60 ml denne) 14-28 dní v monoterapii alebo ako doplnok konvenčnej topickej alebo chirurgickej liečby podľa nasledovných schém:

- a) **pacienti s nízkym rizikom** (bez imunodeficitu alebo pacienti s nízkym rizikom recidívy):  
V priebehu 3 mesiacov sa podáva liek kontinuálne 14-28 dní s nasledujúcim dvojmesačným obdobím bez liečby, počas ktorého dochádza k zmenšeniu až vymiznutiu lézií; alebo

- b) **pacienti s vysokým rizikom<sup>1</sup>** (pacienti s imunodeficitom a s vysokým rizikom recidívy):  
v priebehu 3 mesiacov, 5 dní v týždni 2 po sebe nasledujúce týždne v každom mesiaci alebo 5 dní v týždni každý druhý týždeň.

Liečbu možno podľa potreby niekoľkokrát opakovať.

Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE) :

100 mg/kg telesnej hmotnosti denne až do maximálnej dávky 60-80 ml/deň. Liečba je dlhodobá, kontinuálna, s pravidelným sledovaním zdravotného stavu pacienta a prehodnocovaním pokračovania v liečbe. Odporúčaná denná dávka sa môže zvýšiť, najmä v závažných prípadoch.

Spôsob podávania

Tento liek je určený výlučne na perorálne použitie.  
Denná dávka má byť rozdelená rovnomerne počas dňa.

### 4.3 Kontraindikácie

Isoprinosine sirup sa nemá podávať:

- v prípadoch známej precitlivosti na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- u pacientov, ktorí majú akútnu dnu,
- u pacientov s hyperurikémiou.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Isoprinosine sirup môže spôsobiť prechodné zvýšenie hladiny kyseliny močovej v sére alebo v moči, predovšetkým u mužov a u starších ľudí, obvykle v rámci normálneho rozmedzia (do 8 mg/dl, resp. 420 µmol/l). Zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi je spôsobené katabolizmom inozínu u ľudí na kyselinu močovú. Nie je to spôsobené liečivom indukovanou zmenou enzýmu ani zmenou funkcie renálneho klírensu. Preto je možné podávať Isoprinosine sirup len s opatrnosťou u pacientov s dnou v anamnéze, hyperurikémiou, urolitiázou alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Počas liečby treba u týchto pacientov pravidelne sledovať hladiny kyseliny močovej v sére.

U niektorých pacientov sa môže objaviť reakcia z precitlivosti (urtikária, angioedém, anafylaktická reakcia). V takomto prípade by sa mala liečba liekom Isoprinosine sirup prerušiť.

---

<sup>1</sup> Profil "vysokého rizika" recidívy alebo cervikálnej dysplázie u pacientov s genitálnymi HPV infekciami je podobný ako u iných ochorení a zahŕňa:

- Anamnézu genitálnych HPV infekcií >2 roky alebo >3 neúspechy predchádzajúcej liečby
- Zníženie imunity pri:
  - rekurentných alebo chronických infekciách
  - iných sexuálne prenosných chorobách (STD)
  - chemoterapii pri karcinóme
  - habituálnej nadmernej konzumácii alkoholu
- Nedostatočne kontrolovaný diabetes
- Atopiu
- Dlhodobé užívanie perorálnych kontraceptív (2 roky a viac)
- Hodnoty kyseliny listovej v erytrocytoch pod 660 nmol/l
- Viacerých sexuálnych partnerov alebo zmenu dlhodobého partnera
- Vaginálny sex (≥ 2 – 6-krát za týždeň)
- Análny sex
- Bez anamnézy kožných bradavíc v detstve
- Vek nad 20 rokov
- Fajčenie

Pri dlhodobej liečbe môžu vzniknúť obličkové kamene. Pri dlhodobej liečbe treba pravidelne kontrolovať u všetkých pacientov hladinu kyseliny močovej v sére a v moči, hepatálne funkcie, krvný obraz a renálne funkcie.

#### Pomocné látky

Tento liek obsahuje sacharózu. Dávka Isoprinosine sirupu vyššia ako 10 ml obsahuje  $\geq 5$  g sacharózy. Musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek. Môže škodiť zubom.

Tento liek obsahuje sodík. Dávka Isoprinosine sirupu vyššia ako 10 ml obsahuje viac ako 1 mmol (>24 mg) sodíka, čo zodpovedá 1,2 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2g sodíka pre dospelú osobu. Toto sa má vziať do úvahy u pacientov na diéte s kontrolovaným obsahom sodíka.

Tento liek obsahuje metylparabén a propylparabén. Môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol), menej ako 100 mg v jednej dávke, pri odporúčanom dávkovaní, (pozri časť 4.2).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Liek sa má používať opatrne s inhibítormi xantínoxidázy (alopurinol) alebo urikozurickými látkami, diuretikami – tiazidovými diuretikami (ako je hydrochlorotiazid, chlortalidón, indapamid) alebo kľúčkovými diuretikami (ako je furosemid, torasemid, kyselina etakrynová).

Isoprinosine sirup sa vo všeobecnosti môže podávať po skončení liečby imunosupresívami, ale nie súbežne s imunosupresívami; pretože môže dôjsť k farmakokinetickému ovplyvneniu požadovaných terapeutických účinkov.

Súbežné užívanie s AZT (zidovudín) zvyšuje tvorbu nukleotidu zidovudínu rôznymi mechanizmami, ktoré vedú k zvýšenej plazmatickej biologickej dostupnosti zidovudínu a k zvýšenej intracelulárnej fosforylácii v monocytoch. Následkom toho Isoprinosine sirup zvyšuje účinok zidovudínu.

#### **4.6 Gravidita a laktácia**

Kontrolované štúdie sledujúce riziko pre plod a zníženie fertility sa u ľudí neuskutočnili. Nie je známe, či sa inozín acedoben dimepranol vylučuje do materského mlieka u ľudí. Preto sa počas gravidity a laktácie môže inozín acedoben dimepranol podávať, len ak lekár zváži, že prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Isoprinosine sirup nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Počas liečby liekom Isoprinosine sirup jedinou konštantne pozorovanou nežiaducou reakciou u dospelých, ako aj u pediatrickej populácie je prechodné zvýšenie hladiny kyseliny močovej v sére a v moči (obvykle v rámci referenčného rozmedzia), ktorá sa niekoľko dní po ukončení liečby obvykle vráti do normálnych hodnôt.

Reakcie, ktorých výskyt je v súvislosti s inozín acedoben dimepranolom prinajmenšom možný, sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie ich výskytu s použitím nasledujúcej

konvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ) a neznáme (nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh; frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100$ až $< 1/10$ )	Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$ )	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému				reakcia z precitlivosti, anafylaktická reakcia
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo		
Psychické poruchy			Nervozita nespavosť	
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, vertigo	ospanlivosť,	závrat
Poruchy gastrointestinálneho traktu		vracanie, nevoľnosť, diskomfort v epigastriu	hnačka, zápcha	bolesť hornej časti brucha
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, kožné vyrážky		erytém, angioedém, žihľavka,
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia		
Poruchy obličiek a močových ciest			polyúria (zvýšený objem moču)	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únavu, malátnosť		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi a v moči	zvýšené transaminázy a alkalická fosfatáza v krvi		

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

#### **4.9 Predávkovanie**

Žiadne prípady predávkovania inozín acedoben dimepranolom neboli hlásené. Vzhľadom na výsledky toxikologických štúdií u zvierat sú závažné nežiaduce reakcie, okrem zvýšenia hladín kyseliny močovej v organizme, nepravdepodobné. Liečba sa obmedzuje na symptomatické a podporné opatrenia.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, iné antivirotiká  
ATC kód: J05AX05

Inozín acedoben dimepranol je syntetický purínový derivát s imunomodulačnými a protivírusovými účinkami, ktoré sú dokumentované *in vivo* zreteľným zvýšením oslabenej imunitnej odpovede hostiteľa.

V klinických štúdiách inozín acedoben dimepranol normalizoval nedostatočnú alebo porušenú bunkami sprostredkovanú imunitu vyvolaním odpovede Th1 typu, ktorá iniciuje maturáciu a diferenciáciu T-lymfocytov a potenciáciu indukovaných lymfoproliferatívnych reakcií v bunkách aktivovaných mitogénom alebo antigénom. Ukázalo sa, že liek moduluje aj cytotoxicitu T-lymfocytov a NK buniek, funkcie CD 8+ supresorových a CD4+ pomocných lymfocytov a zvyšuje aj počet povrchových receptorov pre IgG a komplement. Inozín acedoben dimepranol zvyšuje produkciu cytokínu IL-1, zvyšuje produkciu IL-2 a zvyšuje expresiu IL-2 receptora *in vitro*.

Signifikantne zvyšuje sekréciu endogénneho IFN- $\gamma$  a znižuje produkciu IL-4 *in vivo*. Ďalej sa ukázalo, že potencie chemotaxiu a fagocytózu neutrofilov, monocytov a makrofágov.

*In vivo* inozín acedoben dimepranol zvyšuje zníženú translačnú schopnosť lymfocytárnej mRNA a syntézu proteínov, pričom inhibuje syntézu vírusovej RNA zatiaľ neobjasneným spôsobom pomocou

- 1) inkorporácie kyseliny orotovej do polyribozómov sprostredkovanej inozínom;
- 2) inhibície naväzovania polyadenylových kyselín na vírusovú mRNA;
- 3) molekulárnej reorganizácie transmembránového proteínového komplexu, ktorý je rozpoznávaný T-lymfocytmi prostredníctvom špecifického TcR receptora v lymfocyte intramembránových partikul (IMP), ktorá vedie k takmer trojnásobnému vzrastu denzity.

Inozín acedoben dimepranol inhibuje cGMP fosfodiesterázu iba pri vysokých koncentráciách *in vitro* a pri hladinách, ktoré sa *in vivo* pri imunofarmakologickom použití nedosahujú.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

#### Absorpcia

Po perorálnom podaní u človeka sa inozín acedoben dimepranol rýchlo a úplne absorbuje ( $\geq 90$  %) zo zažívacieho traktu a dostáva sa do krvi. Podobne po perorálnom podaní u opíc rézus sa z moču izoluje 94–100 % i.v. hladín zložiek DIP (N,N-dimetylamino-2-propanol) a PABA (p-aminobenzoová kyselina).

#### Distribúcia

Po podaní opiciam sa rádioizotopmi značený materiál zistil v nasledujúcich tkanivách zoradených podľa klesajúcej špecifickej aktivity: obličky, pľúca, pečeň, srdce, slezina, semenníky, pankreas, mozog a kostrové svalstvo.

#### Biotransformácia

U ľudí sa po perorálnom podaní jedného gramu rádioizotopom značeného inozín acedoben dimepranolu zistili nasledovné plazmatické hladiny DIP a PABA: DIP 3,7  $\mu\text{g/ml}$  (za 2 hodiny) a PABA 9,4  $\mu\text{g/ml}$  (za 1 hodinu). V tolerančných štúdiách u ľudí, maximálne zvýšenie hladín kyseliny močovej ako miera inozínu dopraveného z lieku nie je lineárne, ale sa môže meniť  $\pm 10$  % v rozmedzí 1-3 hodín.

### Eliminácia

Vylučovanie PABA a jej hlavného metabolitu do moču za 24 hodín v podmienkach rovnovážneho stavu pri dávke 4 g denne dosahovalo približne 85 % podanej dávky. 95 % izotopom značenej látky v moči odvodenej od DIP bolo izolovanej ako nezmenený DIP a DIP-N-oxid. Eliminačný polčas DIP je 3,5 hodiny a PABA 50 minút. Hlavnými metabolitmi u ľudí sú DIP-N-oxid a o-acylglukuronid PABA. Pretože inozínová časť je degradovaná metabolickou cestou degradácie purínov na kyselinu močovú, experimenty so zlúčeninami značenými izotopom u ľudí nie sú vhodné. V štúdiách na zvieratách po perorálnom podaní tablety sa približne až 70 % podaného inozínu dá izolovať z moču ako kyselina močová a zvyšok ako normálne metabolity - xantín a hypoxantín.

### Biodostupnosť/AUC

Izoláciu z moču v podmienkach rovnovážneho stavu (steady-state) bolo získaných > 90 % predpokladanej hodnoty PABA a jej metabolitu. Izoláciu DIP a jeho metabolitu bolo získaných > 76 %. Plazmatická AUC bola > 88 % pre DIP a > 77 % pre PABA.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

U inozín acedoben dimepranolu bol preukázaný nízky profil toxicity v rôznych štúdiách akútnej, subakútnej a chronickej toxicity na myšiach, potkanoch, psoch, mačkách a opiciach v dávkach do 1 500 mg/kg/deň a najnižšia akútna perorálna LD<sub>50</sub> 50-krát vyššia ako maximálna terapeutická denná dávka 100 mg/kg/deň.

Dlhodobé toxikologické štúdie na myšiach a potkanoch nepreukázali žiadne známky karcinogénneho potenciálu.

Štandardné testy mutagenity, *in vivo* štúdie na myšiach a potkanoch, ani *in vitro* štúdie na ľudských lymfocytoch z periférnej krvi nepreukázali žiadne nežiaduce účinky.

Neexistuje dôkaz o perinatálnej toxicite, embryotoxicite, teratogenite alebo poškodení reprodukčnej funkcie, čo sa preukázalo v štúdiách na myšiach, potkanoch a králikoch pri nepretržitom parenterálnom podávaní dávok 20-krát vyšších ako sú maximálne odporúčané terapeutické dávky u ľudí (100 mg/kg/deň) (pozri 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sacharóza  
metylparabén  
propylparabén  
hydroxid sodný  
slivková aróma  
čistená voda  
nátriumcitrát

### **6.2 Inkompatibility**

Žiadne.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Žltohnedé sklenené fľašky zo skla typu III s plastovým detským bezpečnostným uzáverom a s priloženou plastovou dávkovacou lyžičkou.

*Veľkosť balenia:* 150 ml

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

Ewopharma International, s.r.o  
Prokopa Veľkého 52  
811 04 Bratislava  
Slovenská republika

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

42/0868/09-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 22. december 2009

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. september 2014

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

08/2024