

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

ISOPRINOSINE 1000 mg granulát na perorálny roztok vo vrecku

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: inozín acedoben dimepranol 1000 mg v jednom vrecku.

Pomocné látky so známym účinkom: oxid siričitý (E 220) - 0,14 µg v jednom vrecku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálny roztok vo vrecku.

Biely až sivobiely, sypký granulát s citrusovou vôňou, úplne rozpustný vo vode.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

ISOPRINOSINE je indikovaný na liečbu alebo úpravu zníženej alebo nefunkčnej bunkovej imunity a na zvládnutie klinických symptómov u dospelých a detí starších ako jeden rok pri týchto ochoreniach:

- Vírusové respiračné infekcie spôsobené respiračnými vírusmi ako napr. adenovírus, parainfluenza vírus typu 1-3, respiračný syncyciálny vírus (RSV), atď.
- Infekcie vyvolané herpetickými vírusmi: vírusom *herpes simplex* typu 1 a 2, *varicella zoster* vírusom (VZV)
- 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) infekcie alebo infekcie asociované s endocervixom vyvolané vírusom HPV (human papillomavirus).
- Vírusové hepatitídy.
- Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE).

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

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

##### Dospelí a starší pacienti

Odporúčaná denná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti, zvyčajne 3 g/deň až do maximálnej dávky 4 g/deň, rozdelených na 3–4 samostatné dávky (zvyčajne 1 vrecko 3–4 krát denne).

### Pediatrická populácia

Odporúčaná dávka pre deti staršie ako 1 rok je 50 mg/kg telesnej hmotnosti v 3-4 rovnakých dávkach počas dňa. Maximálna dávka sú 4 g/deň.

Dĺžka liečby:

Akútne ochorenia: U ochorenia 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

Tento režim dávkovania 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 (1 vrecko tri krát denne) počas 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 pri sledovaní pacienta.

---

<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 neúspešné 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

Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE):

100 mg/kg telesnej hmotnosti denne až do maximálnej dávky 3-4 g počas dňa s pravidelným sledovaním zdravotného stavu pacienta a prehodnocovaním pokračovania v liečbe.

Spôsob podávania

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

ISOPRINOSINE granulát na perorálny roztok vo vrecku sa pred užívaním rozpustí vo vode (studená alebo izbová teplota).

Obsah vrecka by sa mal rozpustiť v pohári vody za miešania a užiť okamžite po rozpustení.

ISOPRINOSINE granulát na perorálny roztok vo vrecku sa užíva nezávisle na prijíme jedla.

Poruchy funkcie obličiek

ISOPRINOSINE je možné podávať len s opatrnosťou.

Poruchy funkcie pečene

ISOPRINOSINE sa metabolizuje na endogénne purínové metabolity. Táto metabolická cesta nie je závislá na funkcii pečene, preto nie je potrebná redukcia dávky pri poruchách funkcie pečene.

#### **4.3 Kontraindikácie**

ISOPRINOSINE 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 môže spôsobiť prechodné zvýšenie hladiny kyseliny močovej v sére alebo v moči, obvykle v rámci normálneho rozmedzia (do 8 mg/dl, resp. 420 µmol/l), predovšetkým u mužov a u starších ľudí. 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 klirensu. Preto je možné podávať ISOPRINOSINE 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 prerušiť.

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.

ISOPRINOSINE obsahuje oxid siričitý (E 220), ktorý môže zriedkavo vyvolať závažné reakcie z precitlivosti a bronchospazmus (kľč svalstva priedušiek).

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

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

ISOPRINOSINE 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 so zidovudínom (azidotymidínom) zvyšuje tvorbu nukleotidu zidovudínu rôznymi mechanizmami, ktoré vedú k zvýšenej plazmatickej biologickej dostupnosti zidovudínu a k zvýšenej intracelulárnej fosforylácii v monocytoch. Následkom toho ISOPRINOSINE zvyšuje účinok zidovudínu.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### **Gravidita**

Nie sú k dispozícii údaje o použití inozín acedoben dimepranol u gravidných žien. Počas gravidity sa môže inozín acedoben dimepranol podávať, len ak lekár zväží, že prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

##### **Dojčenie**

Nie je známe, či sa inozín acedoben dimepranol vylučuje do ľudského mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nie je však možné vylúčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie a začať liečbu inozín acedoben dimepranolom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

##### **Fertilita**

Kontrolované štúdie sledujúce riziko pre plod a zníženie fertility sa u ľudí neuskutočnili.

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

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

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

Počas liečby liekom ISOPRINOSINE 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 (≥ 1/10)	Časté (≥ 1/100 až < 1/10)	Menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)
Poruchy imunitného systému				reakcia z precitlivosti, anafylaktická reakcia
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		angioedém, erytém, žihľavka,
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		artralgia		
Poruchy obličiek a močových ciest			polyúria	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, malátnosť		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi a v moči	zvýšená hladina močoviny v krvi, zvýšené hladiny transamináz a alkalickej fosfatázy 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 T8 supresorových a T4 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 potencuje 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 ( $\geq 90\%$ ) z gastrointestinálneho traktu a dostáva sa do krvi. Podobne po perorálnom podaní u opíc rézus sa z moču izoluje 94–100 % i.v. hladín metabolitov inozínu: 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 nie je maximálne zvýšenie hladín kyseliny močovej ako miera inozínu uvoľneného z lieku 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.

### Biologická dostupnosť/AUC

Izoláciou z moču v podmienkach rovnovážneho stavu (steady-state) bolo získaných > 90 % predpokladanej hodnoty PABA a jej metabolitu. Izoláciou 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 časť 4.6).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Manitol (E 421)  
Sukralóza  
Povidón  
Citrónová príchuť (okrem iného obsahuje oxid siričitý (E 220))

### **6.2 Inkompatibility**

Žiadne.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky

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

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

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

Pap50/Colle/ALU 9/Coex PE vrecko

Veľkosť balenia: 24 vreciek

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

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

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

**7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

42/0398/19-S

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

Dátum prvej registrácie: 10. januára 2020

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2022