

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Isoprinosine Ewopharma 500 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține inosină acedoben dimepranol 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat

Comprimate de culoare albă până la aproape albă, cu miros slab, cu linie mediană de rupere pe una din fețe.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Isoprinosine Ewopharma este indicat pentru tratamentul deprimării imunității sau disfuncției imunitare mediate celular și simptomatologiei clinice asociate cu:

- infecții respiratorii virale, primare și secundare, stări imunodepresive, gripă ;
- infecții cauzate de virusuri herpes: virus *Herpes simplex* tip 1 și 2(HSV), virusul varicelo-zosterian (VZV), infecții cauzate de Citomegalovirus (CMV) și virusul Epstein-Barr (VEB)
- condiloame genitale (condyloma acuminata) – leziuni externe (excluzând localizările perianale sau meatale) ca monoterapie sau ca adjuvant la procedeele convenționale topice sau chirurgicale ;
- tratament adjuvant în infecții cutaneo-mucoase, vulvo-vaginale (subclinice) sau endocervicale provocate de Papilomavirus uman (HPV) ;
- Hepatită virală
- Varicelă severă sau complicată; Rubeolă severă sau complicată;
- Panencefalită sclerozantă subacută (PESS)

4.2 Doze și mod de administrare

Acest medicament este destinat exclusiv administrării orale.

Dozajul

Doza se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului și de gravitatea afecțiunii. Doza zilnică trebuie divizată în doze administrate la intervale regulate.

Adulți și vârstnici

Doza zilnică recomandată este 50 mg – 100 mg/kg, de obicei 3 g până la maximum 4 g administrate oral fracționate în 3 - 4 prize.

Copii peste vârsta de 1 an

50 mg /kg zilnic

Datorită formei farmaceutice inadecvate, isoprinosina sub formă de comprimate nu este recomandată la copii cu vârsta sub 6 ani.

Durata tratamentului

Afecțiuni acute

În afecțiunile cu evoluție de scurtă durată, tratamentul trebuie continuat încă 1 sau 2 zile după ameliorarea simptomelor, sau mai mult timp, în funcție de decizia medicului. Durata uzuală a tratamentului este de 5 - 14 zile.

Afecțiuni cu evoluție de lungă durată

Tratamentul trebuie administrat încă 1-2 săptămâni după ameliorarea simptomelor sau mai mult, în funcție de decizia medicului.

Afecțiuni recidivante

În faza inițială a tratamentului, doza recomandată este aceeași cu cea utilizată în cazul afecțiunilor acute.

În timpul tratamentului de întreținere, doza poate fi scăzută la 500 - 1000 mg (1-2 comprimate) pe zi. Dacă apar semnele inițiale sau recidivă, se reinițiază tratamentul cu dozele pentru faza acută și continuate 1-2 zile după ameliorarea simptomelor. Aceste doze pot fi repetate de câteva ori dacă este necesar, conform evaluării stării clinice efectuată de medic și la recomandarea acestuia.

Afecțiuni cronice

Doze de 50 mg/kg și zi, administrate fracționat, după cum este prezentat mai jos.

Cazuri asimptomatice: 30 zile de tratament, 60 zile de pauză.

Simptome ușoare: 60 zile de tratament, 30 zile de pauză.

Simptome severe: 90 zile de tratament, 30 zile de pauză.

Dacă este necesar, aceste doze pot fi repetate și pacientul trebuie monitorizat în același mod ca pentru afecțiunile recidivante.

Dozele recomandate în indicațiile speciale

Condiloame genitale externe (condiloma acuminata) sau infecții endocervicale asociate cu HPV

Doza zilnică recomandată este de 3 g (2 comprimate de 3 ori pe zi), timp de 14 - 28 de zile, sau ca adjuvant la procedurile convenționale topice sau chirurgicale, conform următoarelor scheme de tratament:

- a) 14 - 28 zile în tratament continuu la pacienții cu “risc scăzut”, permițând ca până la 2 luni sau mai mult de la finalizarea tratamentului să se atingă remisiunea maximă a leziunii sau
- b) 5 zile pe săptămână, 1-2 săptămâni consecutiv pe lună, timp de 3 luni, la pacienții cu “risc crescut”¹, permițând să se atingă remisiunea maximă până la sfârșitul celei de-a 3-a luni de tratament.

¹ Profilul pacientelor cu “risc crescut” de recurență sau displazie cervicală în cazul infecțiilor genitale cu HPV este similar și pentru alte condiții și include:

- antecedente de infecție genitală cu HPV>2 ani
- imunodepresie care rezultă din:
 - infecții cronice sau recurente în antecedente sau oricare alte BTS (boli cu transmitere sexuală);
 - chimioterapie anticanceroasă;
 - consum zilnic de alcool în exces.
- diabet zaharat incomplet controlat
- atopie (predispoziție ereditară pentru hipersensibilitate)
- utilizarea contraceptivelor timp îndelungat (2 ani sau mai mult)
- concentrații ale folatului eritrocitar sub 660 nmol/l

- parteneri sexuali multipli sau orice schimbare a partenerului de lungă durată
- contact sexual vaginal frecvent (\geq 2-6 ori pe săptămână)
- fără antecedente de condiloame cutanate în copilărie
- sex anal
- vârsta sub 20 de ani
- fumat

Dozajul în PESS

100 mg/kg și zi, până la maximum 3-4 g, în mod continuu, cu monitorizare periodică, pentru evaluarea stării pacientului și a necesității continuării tratamentului.

Pentru a fi mai ușoară ingestia, comprimatele trebuie zdrobite și dizolvate în momentul administrării într-o mică cantitate de lichid aromat.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la inosină dimepranol acedoben sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1. Gută sau concentrații plasmatice crescute de acid uric.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Isoprinosina poate determina o creștere tranzitorie a concentrației acidului uric în plasmă și urină, care de obicei se menține în limite normale (utilizând 8 mg % sau respectiv 0,420 mmol/l ca limită superioară), în special la bărbați și la pacienții vârstnici de ambele sexe. Creșterea concentrațiilor plasmatice de acid uric se datorează faptului că la om inosina din medicament este metabolizată în acid uric. Nu se datorează unei alterări a enzimei induse de medicament sau funcției renale. De aceea, Isoprinosine Ewopharma poate fi administrat cu precauție la pacienții cu gută în antecedente, hiperuricemie, urolitiază sau la cei cu insuficiență renală. În timpul tratamentului, concentrațiile plasmatice de acid uric ale acestor pacienți trebuie monitorizate periodic.

La unii pacienți pot să apară reacții de hipersensibilitate (urticarie, angioedem, anafilaxie). Tratamentul cu Isoprinosine trebuie oprit imediat în aceste cazuri.

În cazul tratamentului pe termen lung este posibil să se formeze calculi renali. Concentrațiile de acid uric din plasmă și urină, funcția ficatului, hemoleucograma și funcția renală trebuie monitorizate periodic la toți pacienții care urmează un tratament pe termen lung cu Isoprinosine Ewopharma.

Isoprinosine Ewopharma 500 mg comprimate conține amidon de grâu, ce poate conține gluten în cantități neglijabile (în urme) și de aceea se consideră că poate fi administrat în siguranță pacienților cu boală celiacă. Pacienții cu alergii la grâu (diferită de boala celiacă) nu vor utiliza acest medicament.

Isoprinosine Ewopharma 500 mg comprimate conține manitol, ce poate produce un efect laxativ ușor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Medicamentul trebuie utilizat cu precauție cu inhibitori ai xantinoxidazei sau cu uricozurice, inclusiv cu diuretice.

Isoprinosine Ewopharma poate fi administrat după, dar nu concomitent cu tratamentul cu imunosupresoare, deoarece poate apărea o influență farmacocinetică asupra efectelor terapeutice dorite.

Administrarea concomitentă cu zidovudină (azidotimidină) crește formarea nucleotidului zidovudină prin mecanisme multiple, care implică biodisponibilitatea plasmatică crescută a zidovudinei și fosforilarea intracelulară crescută a monocitelor din sângele uman. Prin urmare, Isoprinosine Ewopharma comprimate amplifică efectul zidovudinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La om, nu sunt disponibile studii controlate care să monitorizeze riscul fetal și efectele asupra fertilității. Nu se cunoaște dacă inosine dimepranol acedoben se excretă în laptele uman. De aceea, inosină acedoben dimepranol nu trebuie administrat în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazului în care medicul decide că beneficiul terapeutic matern depășește riscul potențial asupra fătului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Isoprinosine Ewopharma nu are nici o influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Singura reacție adversă observată frecvent în timpul tratamentului cu Isoprinosine Ewopharma atât la adulți, cât și la copii este o creștere tranzitorie (de obicei se menține în limite normale) a concentrațiilor acidului uric în urină și plasmă care, de obicei, revin la valorile inițiale la câteva zile după terminarea tratamentului.

Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Foarte frecvente

Investigații diagnostice: creșterea concentrațiilor de acid uric în plasmă și urină.

Frecvente

Tulburări gastro-intestinale: greață, vărsături, disconfort epigastric;

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare: fatigabilitate, indispoziție

Investigații diagnostice: creșterea valorilor transaminazelor, fosfatazei alcaline sau ale ureei sanguine;

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: prurit, erupții cutanate tranzitorii;

Tulburări ale sistemului nervos: cefalee, vertij

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: artralгии.

Mai puțin frecvente

Tulburări gastro-intestinale: diaree, constipație;

Tulburări ale sistemului nervos: somnolență, insomnie;

Tulburări psihice: nervozitate

Tulburări renale și ale căilor urinare: poliurie.

Următoarele reacții adverse au fost raportate după punerea pe piață. Frecvența de apariție a acestora este necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tulburări gastro-intestinale: durere epigastrică

Tulburări ale sistemului imunitar: angioedem, hipersensibilitate, urticarie, reacție anafilactică

Tulburări ale sistemului nervos: amețeală

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: eritem

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu sunt cunoscute cazuri de supradozaj cu inosină acedoben dimepranol. În studiile de toxicitate efectuate la animale, cu excepția creșterii concentrațiilor de acid uric din organism, este puțin probabil apariția reacțiilor adverse severe. Tratamentul instituit constă în tratament simptomatic și măsuri de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, cu acțiune directă, cod ATC: J05AX05

Isoprinosina este un derivat purinic de sinteză cu proprietăți imunomodulatoare și antivirale, care rezultă *in vivo* dintr-o creștere aparentă a răspunsurilor imune ale gazdei la medicament.

În studiile clinice, s-a demonstrat că inosină acedoben dimepranol normalizează (la valorile normale ale pacientului) deprimarea imunității sau a disfuncției imunitare mediate celular prin evocarea răspunsului de tip Th₁, care inițiază maturarea limfocitului T și prin diferențierea și potențarea răspunsurilor proliferative induse în celulele mitogene sau antigen-activate. În mod similar, s-a observat că medicamentul modulează citotoxicitatea limfocitului T și a celulelor natural-killer, funcțiile celulelor CD8+ supresoare și CD4+ helper, precum și creșterea numărului de IgG și de markeri ai complementului de suprafață. Inosină acedoben dimepranol crește sinteza de citokine IL-1 și accelerează producerea de IL-2, reglând *in vitro* expresia receptorului IL-2. *In vivo*, isoprinosina crește semnificativ secreția endogenă de γ -IFN și scade producerea de IL-4. De asemenea, s-a demonstrat că potențează chemotaxia neutrofilelor, monocitelor și macrofagelor și fagocitoza.

In vivo, inosina acedoben dimepranol amplifică potențarea sintezei proteice deprimată a ARNm din limfocite și a capacității de translație, în timp ce inhibarea sintezei de ARN viral se realizează la valori neclarificate încă de: (1) încorporarea acidului orotic mediat de inosină în poliribozomi; (2) inhibarea acidului poliadenilic atașat ARN_m viral și (3) reorganizarea moleculară a complexelor de proteine transmembranare implicate în transducerea eficientă a semnalului activator prin intermediul receptorilor specifici celulelor T, în particulele plasmatiche intramembranare (IMP), rezultând o creștere de aproximativ trei ori a densității.

In vitro, inosină acedoben dimepranol inhibă fosfodiesteraza GMPc numai la concentrații mari, și la concentrații care nu exercită efecte imunofarmacologice *in vivo*.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Fiecare componentă a complexului inosină-acedoben-dimepranol a medicamentului manifestă proprietăți farmacologice diferite.

Absorbție: La om, după administrare orală, inosină acedoben dimepranol este absorbită rapid și complet ($\geq 90\%$) din tractul gastro-intestinal și apare în sânge. În mod similar, după administrarea orală la maimuțele Rhesus, 94-100% din valorile intravenoase ale componentelor DIP [N,N-dimetilamino-2-propanol] și PAcBA [acid p-acetamidobenzoic] se regăsesc în urină.

Distribuție: Când medicamentul a fost administrat la maimuțe, materialul radiomarcant a fost regăsit în următoarele țesuturi, în ordinea descreșterii activității specifice: rinichi, plămân, ficat, inimă, splină, testicule, pancreas, creier și mușchii scheletici.

Metabolizare: La subiecții umani la care s-a administrat o doză orală de un gram inosină acedoben dimepranol, au fost găsite următoarele concentrații plasmatiche de DIP și respectiv de PAcBA: 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (la 2 ore) și 9,4 $\mu\text{g/ml}$ (la 1 oră). În studiile de tolerabilitate a dozei la om, creșterea maximă a uricemiei

după administrarea dozei ca măsură a inosinei derivată din medicament nu este liniară și poate varia cu $\pm 10\%$ în decurs de 1 - 3 ore.

Eliminare: După administrarea a 4 g pe zi, excreția urinară în 24 ore a PAcBA și a metabolitului său principal la starea de echilibru a reprezentat aproximativ 85% din doza administrată. 95% din radioactivitatea derivată din DIP din urină s-a regăsit ca DIP și DIP N-oxid nemodificate. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 3,5 ore pentru DIP și 50 minute pentru PAcBA. La om, metabolizii principali sunt N-oxid pentru DIP și o-acilglucuronidă pentru PAcBA. Deoarece componenta de inosină este metabolizată pe calea degradării purinice în acid uric, experimentele radiomarcate la om nu sunt adecvate. La animale, până la aproximativ 70% din inosina administrată oral poate fi regăsită sub formă de acid uric urinar, iar restul sub formă de metaboliți normali, xantină și hipoxantină.

Biodisponibilitate/ASC: După atingerea stării de echilibru, regăsirea în urină a jumătății de PAcBA și a metabolitului său a fost $\geq 90\%$ din valoarea așteptată pentru soluție. Regăsirea DIP și a metabolitului său a fost $\geq 76\%$. Valorile plasmatice ale ASC au fost $\geq 88\%$ pentru DIP și $\geq 77\%$ pentru PAcBA.

5.3 Date preclinice de siguranță

Inosină acedoben dimepranol a demonstrat un profil scăzut de toxicitate în studiile de toxicitate acută, subacută și cronică la șoarece, șobolan, câine, pisică și maimuță la doze de până la 1500 mg/kg și zi și a produs cea mai mică doză orală acută DL_{50} la de 50 ori doza terapeutică maximă de 100 mg/kg și zi).

Studiile de toxicitate pe termen lung efectuate la șoarece și șobolan nu au evidențiat potențial carcinogen.

Testele standard de mutagenitate și studiile *in vivo* la șoarece și șobolan, precum și studiile *in vitro* pe limfocite din sângele uman nu au evidențiat potențial mutagen.

În studiile cu doze de până la de 20 ori doza terapeutică maximă recomandată la om (100 mg/kg și zi) efectuate la șoarece, șobolan și iepure nu s-a evidențiat toxicitate perinatală, embriotoxicitate, teratogenitate sau afectarea funcției de reproducere, în urma administrării parenterale continue (vezi, de asemenea, și pct 4.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol
Amidon de grâu
Povidonă
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate

Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ewopharma International, s.r.o.

Hlavná 13

831 01 Bratislava,

Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

2479/2010/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2010

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2015