

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Isoprinosine
1000 mg
prašak za oralni rastvor
inozin acedoben dimepranol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Aktivna supstanca: inozin acedoben dimepranol 1000 mg u jednoj kesici.

Za potpuni spisak pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu otopinu.
Bijele do skoro bijele granule mirisa citrusa, potpuno topljive u vodi.

4. KLINIČKE OSOBINE

4.1 Terapijske indikacije

Lijek Isoprinosine je indiciran za liječenje ili upravljanje depresijom ili disfunkcijom ćelijski posredovanog imuniteta (celularnog imuniteta) i kliničkih simptoma povezanih sa:

- Virusne respiratorne infekcije, primarna i sekundarna i imunosupresivna stanja
- Infekcije uzrokovane Herpes virusima: virus herpes simplex tipa 1 i 2 (HSV), varicella-zoster virus (VZV), infekcije uzrokovane citomegalovirusom (CMV) i Epstein-Barrov virus (EBV)
- Genitalne bradavice (*condyloma accuminata*) - vanjske lezije (isključujući perianalna ili meatalna mjesta) kao monoterapija ili kao dodatak konvencionalnoj lokalnoj ili hirurškoj terapiji
- Sluzokožne, vulvovaginalne (subkliničke) ili endocervikalno povezane HPV infekcije (infekcije humanim papiloma virusom)
- Virusni hepatitis.
- Ospice - teške ili komplicirane
- Parotitis
- Subakutni sklerozni panencefalitis (SSPE)
- Virusni aftozni stomatitis
- Gripa

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje se određuje na osnovu tjelesne težine pacijenta i težine bolesti. Svakodnevnu primjenu treba podijeliti ravnomjerno za vrijeme budnosti.

Odobreno
ALMBIH
21.2.2025.

Odrasli i starije osobe

Preporučena doza je 50mg/kg tjelesne težine, obično 3g/dan do najviše 4g/dan, u 3-4 podjeljene doze tokom dana (obično 1 kesica 3-4 puta dnevno).

Pedijatrijska populacija

Djeca starija od 1 godine 50 mg/kg tjelesne težine u 3-4 odvojene doze tokom dana.

TRAJANJE LIJEČENJA

Akutne bolesti: Kod kratkotrajnih bolesti, uobičajeno trajanje liječenja je 5 do 14 dana. Liječenje treba nastaviti 1 ili 2 dana nakon smirivanja simptoma ili duže, na osnovu prosudbe ljekara.

Virusne infekcije dužeg razvoja: lijek treba primjenjivati 1 do 2 sedmice nakon popuštanja simptoma ili duže, ovisno o prosudbi ljekara.

Ponavljajuće bolesti: Za početnu fazu liječenja primjenjuju se iste preporuke kao i za akutne poremećaje. U toku terapije održavanja, doza se može smanjiti na 500-1000 mg dnevno. Ako se pojave početni znakovi relapsa, potrebno je vratiti se na akutnu dnevnu dozu i nastaviti 1-2 dana nakon popuštanja simptoma. Ovaj postupak liječenja može se ponoviti nekoliko puta, ako je potrebno - prema procjeni kliničkog statusa od strane ljekara i prema njegovoj preporuci.

Hronične bolesti: 50 mg/kg tjelesne težine dnevno podijeljeno na sljedeći način:

Asimptomatski slučajevi: 30 dana, 60 dana odmora.

Blagi simptomi: 60 dana, 30 dana odmora.

Teški simptomi: 90 dana, 30 dana odmora.

Ova doza se može ponoviti po potrebi, a pacijenta treba nadzirati kao i zbog ponovljenih stanja.

DOZIRANJE U POSEBNIM INDIKACIJAMA

Vanjske genitalne bradavice (*condyloma acuminata*) ili endocervikalno povezane HPV-infekcije:

Lijek Isoprinosine granule se primjenjuje u dozi od 3 g (1 kesica 3 puta dnevno) tokom perioda od 14 do 28 dana, bilo kao monoterapija ili kao dodatak konvencionalnim lokalnim ili hirurškim zahvatima prema sljedećem rasporedu:

- **Pacijenti niskog rizika** (imunološki kompetentni ili pacijenti sa malim rizikom od relapsa i recidiva) tokom 14-28 dana, omogućavajući maksimalnu stopu klirensa/remisije za lezije tokom 2 mjeseca ili više nakon prekida liječenja, bez primjene drugog lijeka.
- **Pacijenti visokog rizika¹** (pacijenti sa imunodeficijencijom i oni sa visokim rizikom od relapsa i recidiva) 5 dana u nedelji, 2 uzastopne nedelje mesečno, tokom 3 mjeseca, postižući maksimalnu stopu klirensa/remisije za lezije do kraja trećeg meseca liječenja.

Ova doza se može ponoviti po potrebi, a pacijenta treba nadzirati kao i zbog ponovljenih stanja.

¹Profil pacijenata sa visokim rizikom od recidiva ili sa cervikalnom displazijom ili genitalnim bradavicama sličan je drugim stanjima, i uključuje:

- imunodepresija uzrokovana
 - prethodnim hroničnim ili rekurentnim infekcijama ili bilo kojim drugim spolno prenosivim bolestima
 - hemoterapija protiv raka
 - HIV infekcija
- koncentracija folata eritrocita ≤ 660 nmol / l
- višestruki seksualni partneri ili promjena dugoročnog partnera
- česti vaginalni seksualni kontakti (≥ 2 -6 sedmično) ili analni seks
- upotreba kontracepcijskih pilula duže od 5 godina
- atopija (nasledna sklonost preosjetljivosti)
- slabo kontrolisani dijabetes melitus
- hronično pušenje
- nizak nivo folata (vitamin B9) u eritrocitima (crvena krvna zrnca)
- genitalne bradavice dulje od 2 godine ili više od 3 terapijska neuspjeha u liječenju

- negativna historija kožnih bradavica u djetinjstvu

Subakutni sklerozirajući panencefalitis (SSPE)

Doziranje: 100 mg/kg tjelesne težine dnevno, do najviše 3-4 g, kontinuirano, uz redovno praćenje radi procjene stanja pacijenta i potrebe za produženim liječenjem.

Način primjene

Ovaj lijek je namijenjen isključivo za oralnu primjenu.
Svakodnevnu dozu treba podijeliti ravnomjerno za vrijeme budnosti.

Isoprinosine prašak za oralni rastvor se primjenjuje tako što se prašak otopi u hladnoj do mlakoj vodi. Sadržaj vrećice treba otopiti uz miješanje u čaši vode i uzeti odmah nakon pripreme. Rekonstituirana kesica će dati bistru, bezbojnu otopinu s mirisom limuna. Isoprinosine prašak za oralni rastvor može se primijeniti bez obzira na vrijeme unosa hrane.

4.3 Kontraindikacije

Lijek Isoprinosine se ne smije koristiti:

- u slučaju kada postoji poznata preosjetljivost na proizvod ili bilo koju pomoćnu tvar;
- u slučaju kada pacijent trenutno pati od gihta;
- u slučaju kada pacijent ima povišene nivoe mokraćne kiseline u krvi.

4.4 Posebna upozorenja i opreza pri upotrebi

Lijek Isoprinosine može prouzrokovati prolazno povišenje bazalnih vrijednosti mokraćne kiseline u serumu i u urinu, koje obično ostaje u granicama normale (koristeći 8 mg % kao gornju granicu ili 0,420 mmol/l), posebno kod muškaraca i kod starije populacije oba spola. Povišenje nivoa mokraćne kiseline posljedica je kataboličkog metabolizma ostatka inozinovog dijela ovog proizvoda kod ljudi u mokraćnu kiselinu. Povišenje nivoa mokraćne kiseline **nije** posljedica lijekovima izazvane promjene vrijednosti enzima ili funkcije bubrežnog klirensa. Stoga lijek Isoprinosine treba primjenjivati s oprezom kod pacijenata s anamnezom gihta, hiperurikemije, urolitijaze ili kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom. Tokom liječenja treba pažljivo pratiti nivo mokraćne kiseline kod ovih pacijenata.

Kod nekih pacijenata mogu se javiti akutne reakcije preosjetljivosti (urtikarija, angioedem, anafilaksija). U tim slučajevima treba prekinuti liječenje lijekom Isoprinosine.

U slučaju dugotrajnog liječenja, postoji mogućnost da se pojave kamenci u bubrežima i žučni. Nivo mokraćne kiseline u serumu i / ili urinu, funkciju jetre, krvnu sliku i bubrežnu funkciju treba redovno provjeravati kod svih pacijenata na dugotrajnom liječenju lijekom Isoprinosine.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijek Isoprinosine treba koristiti s oprezom sa inhibitorima ksantin oksidaze (alopurinol) ili urikozuričnim agensima, uključujući diuretike - tiazidne diuretike (poput hidroklorotiazida, klortalidona, indapamida) ili diuretike Henleove petlje (poput furosemida, torsemida, etakrinske kiseline).

Lijek Isoprinosine se može davati nakon, ali ne istovremeno sa imunosupresivima, jer može postojati farmakokinetički efekat na željena terapijska dejstva.

Istovremena primjena sa AZT (zidovudinom) povećava stvaranje AZT nukleotida kroz više mehanizama koji uključuju povećanu bioraspoloživost AZT u plazmi i povećanu unutarćelijsku fosforilaciju u monocitima ljudske krvi. Kao rezultat, lijek Isoprinosine povećava efekat AZT.

Odobreno
ALMBIH
21.2.2025.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu dostupna kontrolisana ispitivanja koja prate fetalni rizik i uticaj na plodnost kod ljudi. Nije poznato da li se inozin acedoben dimepranol izlučuje u majčino mlijeko. Stoga se lijek Isoprinosine ne smije koristiti tokom trudnoće ili dojenja, osim ako ljekar odluči da koristi primjene lijeka prevazilazi potencijalni rizik.

Dojenje

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

Plodnost

Nema podataka o uticaju lijeka na plodnost čovjeka. Studije na životinjama nisu pokazale uticaj na plodnost (vidjeti dio 5.3)

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Lijek Isoprinosine nema uticaj (ili ima zanemariv uticaj) na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Tokom liječenja lijekom Isoprinosine, jedina konstantno uočena nuspojava povezana sa primjenom lijeka, kako kod odraslih tako i u pedijatrijskoj populaciji, je prolazno povišenje vrijednosti mokraćne kiseline u serumu i u urinu (obično unutar normalnih granica), koje se obično vrate na početne vrijednosti nekoliko dana nakon završetka liječenja.

Učestalost prema MedDRA konvenciji

Vrlo često	>1/10
Često	>1/100 do <1/10
Povremeno	>1/1000 do <1/100
Rijetko	>1/10,000 do <1/1,000
Veoma rijetko	< 1/ 10,000
Nepoznato	ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

Vrlo često

Nalazi: povišene vrijednosti mokraćne kiseline u krvi (serumu) i u urinu

Često

Gastrointestinalni poremećaji: povraćanje, mučnina, epigastrična nelagoda

Opšti poremećaji: umor, malaksalost

Nalazi: povišene vrijednosti uree u krvi, povišene transaminaze i alkalna fosfataza u krvi

Odobreno
ALMBIH
21.2.2025.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: osip, pruritis

Poremećaji nervnog sistema: glavobolja

Poremećaji uha i ušnog labirinta: vrtoglavica

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva: artralgija

Povremeno

Gastrointestinalni poremećaji: dijareja, zatvor

Poremećaji nervnog sistema: somnolencija

Psihijatrijski poremećaji: nervoza, nesanica

Renalni i urinarni poremećaji: poliurija

U postmarketinškom nadzoru zabilježeni su sljedeći neželjeni efekti. Učestalost s kojom oni se javljaju nisu poznati (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka):

Gastrointestinalni poremećaji: bolovi u gornjem dijelu trbuha

Poremećaji imunološkog sistema: preosjetljivost, anafilaktička reakcija

Poremećaji nervnog sistema: vrtoglavica

Poremećaji kože i potkožnog tkiva: angioedem, eritem, urtikarija

Prijavljivanje neželjenih efekata

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjene efekte lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeni efekat lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih efekata lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i

Odobreno
ALMBIH
21.2.2025.

Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: b.tubic@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nije bilo slučajeva predoziranja sa inozin acedoben dimepranolom. Uzevši u obzir studije toksičnosti provedene na životinjama, malo je vjerovatno da se mogu desiti ozbiljni neželjeni efekti prilikom uzimanja ovog lijeka, izuzev povišenih vrijednosti mokraćne kiseline u krvi i u urinu. Liječenje predoziranja bi trebalo bazirati na simptomatskom i suprotivnom liječenju.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Ostali antivirusni lijekovi

ATC: J05AX05

Isoprinosine (inozin acedoben dimepranol) je sintetski derivat purina sa imunomodulatornim i antivirusnim dejstvom, koji rezultira očiglednim *in vivo* poboljšanjem imunološkog odgovora domaćina.

U kliničkim studijama pokazano je da inozin acedoben dimepranol dovodi do normalizacije (vraća na pacijentove početne vrednosti) deficijentnog ili disfunkcionalnog ćelijski posredovanog imunološkog odgovora podstičući Th1 tip imunološkog odgovora koji započinje maturacijom i diferencijacijom T limfocita i potencira mitogenima ili antigenima indukovanu proliferaciju limfocita. Slično tome, pokazano je da ovaj lijek modulira citotoksičnost T limfocita i *natural killer* ćelija, funkciju T8 supresorskih i T4 *helper* ćelija, a takođe povećava i broj površinskih markera za IgG i komplement. *In vitro*, inozin acedoben dimepranol povećava proizvodnju citokina IL-1 i podstiče proizvodnju IL-2, povećavajući ekspresiju receptora za IL-2. *In vivo*, inozin acedoben dimepranol značajno povećava sekreciju endogenog IFN- γ i smanjuje stvaranje IL-4. Pokazano je da potencira hemotoksičnu i fagocitnu moć neutrofila, monocita i makrofaga.

In vivo, inozin acedoben dimepranol pojačava potenciju limfocitne mRNK u sintezi proteina i translaciji, dok inhibira sintezu virusne RNK, mehanizmom koji tek treba da bude razjašnjen: (1) inkorporacija inozin-posredovane orotične kiseline u poliribozome; (2) inhibicija vezivanja poliadenilne kiseline na virusnu mRNK i (3) molekularna reorganizacija transmembranskih proteinskih kompleksa uključenih u signalizacije preko T-ćelijskih specifičnih receptora (TcR) u intramembranskoj partikuli limfocita (IMP) što rezultira gotovo trostrukim povećanjem gustine.

Inozin acedoben dimepranol inhibira cGMP fosfodiesteraze tek pri visokim koncentracijama *in vitro* i na nivou u kome nisu uključene u *in vivo* imunofarmakološke efekte.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Svaka komponenta lijeka ima posebne farmakološke osobine.

Apsorpcija: Kada se primenjuje oralno kod ljudi, inozin acedoben dimepranol se brzo i potpuno resorbuje ($\geq 90\%$) iz gastrointestinalnog trakta. Izlučuje se urinom. Slično, 94-100% IV vrijednosti DIP [N,N-dimetilamino-2-propanol] i PacBA [p-acetamidobenzoeva kiselina] se nalazi u urinu (engl. urine recovery nakon oralne primene kod Rhesus majmuna).

Odobreno
ALMBIH
21.2.2025.

Distribucija: Radioaktivni materijal je nađen u sljedećim tkivima kada se lijek primjenio kod majmuna: bubrezi, pluća, jetra, srce, slezena, testisi, pankreas, mozak i skeletni mišići.

Metabolizam: Kod ljudi, nakon oralne doze od 1g inozin acedoben dimepranola, pronađene su sljedeće koncentracije u plazmi za DIP i PacBA: 3,7 mikrograma/mL (2 sata) odnosno 9,4 mikrograma/mL (1 sat). U ispitivanjima podnošljivosti doze kod ljudi, maksimalno povećanje koncentracije mokraćne kiseline, kao mjera inozina koji potiče od lijeka, nije linearno i može varirati $\pm 10\%$ između 1-3 h.

Eliminacija: Ekskrecija PacBA i njenog glavnog metabolita tokom 24 sata putem urina, u stanju ravnoteže, do 4 g dnevno iznosi približno 85% od primjenjene doze. 95% radioaktivno obilježenog DIP-a u urinu se nalazi kao nepromenjen DIP i DIP N-oksidi. Poluvreme eliminacije je 3,5 sata za DIP i 50 minuta za PacBA. Glavni metaboliti kod ljudi su N-oksidi za DIP i o-acilglukuronid za PacBA. Pošto se inozin metaboliše putem purinske degradacije do mokraćne kiseline, eksperimenti sa radioaktivnim obilježavanjem kod ljudi nisu odgovarajući. Kod životinja, do oko 70% oralno primjenjenog inozina u urinu se nalazi kao mokraćna kiselina, a ostatak kao normalni metaboliti, ksantini i hipoksantini.

Bioraspoloživost: U stanju ravnoteže PacBA i njeni metaboliti se u urinu nalaze $\geq 90\%$ od očekivanih vrednosti. Vrijednost u kojoj se DIP i njegovi metaboliti mogu naći u urinu iznosi $\geq 76\%$. Vrednosti PIK je $\geq 88\%$, za DIP i $\geq 77\%$ za PACBA.

5.3. Preklinički sigurnosni podaci

Isoprinosine ispoljava nisku toksičnost u studijama akutne, subakutne i hronične toksičnosti na miševima, pacovima, psima, mačkama i majmunima u dozama do 1500 mg/kg/dan. Najmanja akutna oralna LD₅₀ je 50 puta veća od maksimalne terapijske doze od 100 mg/kg/dan.

Dugotrajna toksikološka ispitivanja na miševima i štakorima nisu pokazala indikacije kancerogenog potencijala. Standardni testovi mutagenosti i *in vivo* studije na miševima i štakorima i *in vitro* studije na ljudskim perifernim limfocitima, nisu otkrili aberantna svojstva.

U studijama kontinuiranog doziranja roditeljskih jedinki životinja, dozama 20 puta većim od maksimalne terapijske preporučene doze kod ljudi (100 mg/kg/dan), nije dokazana perinatalna toksičnost, embriotoksičnost, teratogenost ili oštećenje reproduktivne funkcije kod miševa, štakora i kunića (također vidjeti dio 4.6)

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Manitol
Sukraloza
Povidon
Pročišćena voda
Okus limuna

6.2 Inkompatibilnost

Nije primjenljivo.

6.3 Rok trajanja

3 godine.

6.4 Posebne predostrožnosti pri čuvanju

Odobreno
ALMBIH
21.2.2025.

Čuvati na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju.

6.5 Priroda i sadržaj pakovanja

Pap50/Colle/ALU 9/Coex PE kesice
Veličina pakovanja: 24 kesice.

6.6 Uputstva za upotrebu, čuvanje i odlaganje

Nema specijalnih zahtjeva.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljebarski recept.

7. PROIZVOĐAČ

Lusomedicamenta - Sociedade Tecnica Farmaceutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, 66, 69-B,
Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena,
Portugal

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijekau promet)

Lusomedicamenta - Sociedade Tecnica Farmaceutica, S.A.
Estrada Consiglieri Pedroso, 66, 69-B,
Queluz de Baixo,
2730-055 Barcarena,
Portugal

NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Ewopharma d.o.o. Sarajevo
Rajlovačka cesta 23
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

04-07.3-1-6802/21 od 26.05.2023.

9. Datum revizije teksta

21.02.2025.

**Odobreno
ALMBIH
21.2.2025.**