

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Isoprinosine Ewopharma 50 mg/ml sirop

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de sirop conține 50 mg inosină acedoben dimepranol. O linguriță (5 ml) de sirop conține de inosină acedoben dimepranol 250 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr 3250 mg, p-Hidroxibenzoat de metil (E 218) 6 mg, p-Hidroxibenzoat de propil (E 218) 1,50 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop

Sirop limpede, incolor până la galben, cu miros de prune.

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 determinate de virusuri de tip herpes: virus *Herpes simplex* tip 1 și 2 (HSV), virusul varicelo-zosterian (VZV), infecții determinate 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 severitatea bolii. Doza zilnică trebuie divizată în mod regulat pe parcursul zilei.

Adulți și vârstnici

Doza zilnică recomandată este de 50 mg/kgc, în general, 3g pe zi până la maxim 4 g pe zi (20 ml de sirop de 3-4 ori pe zi respective 4 lingurițe* de sirop de 3-4 ori pe zi).

Copii cu vârsta peste 1 an

50 mg/kgc, în general, fracționat în 3-4 doze pe zi, administrat conform tabelului de mai jos:

Greutate corporală	Doza
10-14 kg	3 x 5 ml
15-20 kg	3 x 5-7,5 ml
21-30 kg	3 x 7,5-10 ml
31-40 kg	3 x 10-15 ml
41-50 kg	3 x 15-17,5 ml

* Se recomandă utilizarea linguriței dozatoare din plastic inclusă în cutie.

Durata tratamentului

Afecțiuni acute: în afecțiunile cu evoluție de scurtă durată, durata uzuală a tratamentului este de 5-14 zile. După ameliorarea simptomelor, tratamentul trebuie continuat timp de 1 sau 2 zile sau mai mult, în funcție de recomandarea medicului.

Afecțiuni virale cu evoluție de lungă durată: după ameliorarea simptomelor, tratamentul trebuie administrat încă 1-2 săptămâni sau mai mult, în funcție de recomandarea medicului.

Afecțiuni recidivante: pentru faza inițială a tratamentului, se aplică aceleași recomandări ca și pentru tulburări acute. În cursul tratamentului de întreținere, doza poate fi redusă la 500-1000 mg pe zi. Dacă apar semnele inițiale sau recidivă, este necesară întoarcerea la doza zilnică pentru faza acută, care trebuie continuată timp de 1-2 zile, după ameliorarea simptomelor. Această schemă terapeutică poate fi repetată de câteva ori, dacă este necesar, conform evaluării stării clinice efectuată de către medic și la recomandarea acestuia.

Afecțiuni cronice: 50 mg/kg și zi, administrate fracționat, după cum urmează:

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, iar pacientul trebuie monitorizat 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 pe zi timp de 14 - 28 de zile, fie ca monoterapie 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:

- imunodepresie care rezultă din:
 1. infecții cronice sau recurente în antecedente sau oricare alte BTS (boli cu transmitere sexuală)
 2. chimioterapie anticanceroasă
 3. consum zilnic de alcool etilic în exces
- utilizarea contraceptivelor timp îndelungat (2 ani sau mai mult)
- concentrații ale folatului eritrocitar $\leq 660\text{nmol/l}$
- parteneri sexuali multipli sau schimbarea partenerului de lungă durată
- contact sexual vaginal frecvent ($\geq$ de 2-6 ori pe săptămână) sau sex anal
- atopie (predispoziție ereditară pentru hipersensibilitate)
- diabet zaharat incomplet controlat
- fumat
- condiloame genitale de > 2 ani sau > 3 eșecuri terapeutice în antecedente
- fără antecedente de condiloame cutanate în copilărie

Doza în PESS:

100 mg/kg și zi, până la maxim 3-4 g, în mod continuu, cu evaluarea periodică a stării clinice a pacientului și a necesității prelungirii tratamentului.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la inosină dimepranol acedoben sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1. Gută sau concentrații plasmatică 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 plasmatică ale acidului uric se datorează faptului că la om inosina din acest medicament este metabolizată în acid uric. Nu se datorează unei alterări a enzimei induse de medicament sau funcției renale. De aceea, isoprinosina poate fi administrată cu precauție la pacienții cu gută în antecedente, hiperuricemie, urolitiază sau la pacienții cu insuficiență renală. În timpul tratamentului, la acești pacienți, concentrațiile serice ale acidului uric trebuie monitorizate periodic.

La unii pacienți pot să apară reacții de hipersensibilitate (urticarie, angioedem, anafilaxie). Tratamentul cu Isoprinosine Ewopharma 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 50 mg/ml sirop conține zahăr. O doză care depășește 10 ml Isoprinosine sirop conține mai mult de 5 grame de zahăr. Acest lucru va fi luat în considerare de către pacienții cu diabet zaharat.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Isoprinosine Ewopharma 50 mg/ml sirop conține p-Hidroxibenzoat de metil și p-Hidroxibenzoat de propil . Poate provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Acest medicament conține sodiu. O doză care depășește 10 ml Isoprinosine sirop conține mai mult de 1 mmol de sodiu. Acest lucru va fi luat în considerare de către pacienții care urmează o dietă cu restricție de sodiu.

Acest medicament conține cantități mici de alcool etilic, mai puțin de 100 mg pe fiecare doză.

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 sirop amplifică efectul zidovudinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

La om, nu sunt disponibile studii clinice controlate care să monitorizeze riscul la făt și efectele asupra fertilității. Nu se cunoaște dacă inosin dimepranol acedoben se excretă în laptele uman. De aceea, isoprinosina nu trebuie administrată în timpul sarcinii sau alăptării, cu excepția cazului în care medicul decide că beneficiile terapeutice la mamă depășesc riscul potențial la făt.

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

Isoprinosine Ewopharma sirop 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 mai frecvent în timpul tratamentului cu Isoprinosine Ewopharma atât la adulți, cât și la copii este o creștere tranzitorie (de obicei rămânând în limite normale) a concentrațiilor acidului uric din urină și plasmă care, în general, 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 cu sau fără vărsături, discomfort epigastric

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

Investigații diagnostice: Creșterea valorilor serice ale transaminazelor, fosfatazei alcaline sau azotului ureic

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat: Prurit, erupții cutanate tranzitorii

Tulburări ale sistemului nervos: Cefalee, vertij,
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv: Artralgie

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 abdominală 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 la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Nu sunt cunoscute cazuri de supradozaj cu inosină dimepranol acedoben. În studiile de toxicitate efectuate la animale, cu excepția creșterii concentrațiilor de acid uric din organism, este puțin probabilă 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 ARNm 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 plasmactice 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, metaboliții 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 plasmatiche 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

Zahăr

p-Hidroxibenzoat de metil

p-Hidroxibenzoat de propil

Hidroxid de sodiu

Aromă de prune

Citrat monosodic

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6 luni după prima deschidere a flaconului

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi ferit de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună a 150 ml sirop, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii (din PEJD și PP) și linguriță dozatoare gradată la 1,25; 2,5 și 5 ml.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ

EWOPHARMA INTERNATIONAL, s.r.o.

Prokopa Vel'kého 52, 811 04 Bratislava,

Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11714/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .