

671/29.03.05 *Меруц*

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. Търговско име на лекарствения продукт

ISOPRINOSINE®
ИЗОПРИНОЗИН

2. Качествен и количествен състав

Една таблетка съдържа 500 mg Inosine pranobex*, който представлява сол на p-acetamidobenzoic acid с N,N-dimethylamino-2-propanol (DIP.PAcBA) и inosine в моларно съотношение 3:1.

*Наименование за Обединеното кралство (BAN) – непатентованото обозначение

3. Лекарствена форма

Таблетки

4. Клинични данни

4.1 Показания

ISOPRINOSINE® е показан за лечение или повлияване на потиснатия или увреден клетъчен имунитет и на клиничната симптоматика при вирусни инфекции, например:

- грип,
- херпес симплекс,
- херпес зостер,
- афтозен стоматит,
- папилома вирус (кондиломата акумината),
- вирусни хепатити,
- Epstein-Barr-вирусни инфекции,
- цитомегаловирусна инфекция,
- подостър склерозиращ паненцефалит,
- рубеола,
- морбили,
- заушки.



4.2 Дозировка и начин на употреба

- а) Начин на употреба – перорално приложение
- б) Дозировка:

Дозировката се определя от телесното тегло (без мастната тъкан) на пациента и тежестта на заболяването. Дневното приложение следва да се разпредели по равно през обичайните часове на будване.

При възрастни и стари хора:

Нормална доза: По 50 mg/kg телесно тегло (т.т.) дневно, но не повече от 4 g (обикновено по 2 таблетки 3–4 пъти на ден).

Висока доза: До 100 mg/kg т.т. дневно, но не повече от 4 g, може да се прилага при тежки случаи.

Намалена доза: 2 таблетки дневно, взети наведнъж.

При деца:

Нормална доза: По 50 mg/kg телесно тегло (т.т.) дневно (по 1 таблетка на 10 kg до 20-килограмово тегло, а след това да се прилага дозата за възрастни).

Висока доза: До 100 mg/kg т.т. дневно (по 2 таблетки на 10 kg до 20-килограмово тегло, а след това да се прилага дозата за възрастни).

Намалена доза: ½ от нормалната дневна доза, взета наведнъж.

Направете справка при отделните показания по-долу, за да определите специфичните схеми на лечение съобразно установените предшестващи условия и да проследите предизвиканите реакции. (Препоръките са изработени въз основа на резултатите от направените проучвания.)

Схеми на лечението в зависимост от показанията

ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ/ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
ВИРУСНИ ИНФЕКЦИИ НА ДИХАТЕЛНАТА СИСТЕМА¹⁻²⁸ Първични Вторични Продуктът е подходящ за лечението на болни с: ▪ Нормален имунитет ▪ Имунен недостиг поради: – рецидиви – незрялост – новородени, кърмачета, деца (общо) – остаряване	▪ По-кратко е протичането на заболяването. ▪ Бързо изчезват симптомите, особено: – фебрилитетът; – кашлицата; – диспнеята; – застоят; – съгъвяването на храчките. ▪ По-редки са рецидивите. ▪ Намалена е тежестта на протичането на инфекциите. ▪ Избягват се усложненията. ▪ Благоприятните ефекти са наблюдавани у 91,9% (1 573 от 1 711) от сборните случаи.	Нормализиране до полагащите се за организма нива на: ▪ Клетъчният имунитет – – <i>общият брой на CD4 лимфоцитите</i> ; – <i>общият брой на лимфоцитите</i> ; ▪ Хуморалният имунитет – – <i>съотношенията между IgG, IgM и IgA</i> ; ▪ Цитотоксичната реакция – – <i>фагоцитозата</i> ; – <i>активността на гранулоцитите</i> ; – <i>функцията на неутрофилите</i> ; ▪ Лабораторните показатели на – – <i>хемоглобина</i> ; – <i>белтъка</i> ; – <i>електролитите</i> ; ▪ Функцията на серумния C3 комплемент. ▪ Реакциите са отчетени у 92,9% (1 230 от 1 324) от проучените сборни случаи.	При остра инфекция Нормалната доза се взима в продължение на 7 до 10 дни, вкл. 1–2 дни след изчезването на симптомите, за да се избегне рецидив. При остра и тежка инфекция с катарални явления Нормалната доза се взима в продължение на 10 дни. Намалената доза се дава до изчезването на симптомите. При нужда лекарството се прилага заедно с антибиотици. При рецидивираща или хронична инфекция Нормалната доза се взима без прекъсване в 15-дневни курсове. Те се повтарят до трайното изчезване на симптомите, което става обикновено за 3 месеца.



ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ/ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
<p>СЪСТОЯНИЯ НА ПОТИСНАТ ИМУНИТЕТ</p> <p>При вирусни инфекции²⁹⁻³¹ При остаряване³²⁻³⁴ При операции^{35,36} При изгаряния³⁷</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на болни с потиснат имунитет:</p> <p>При вирусни инфекции</p> <ul style="list-style-type: none"> Рецидивиращи Хронични Вторични – при неопластични заболявания с тежък недостиг или увреда на имунитета Следвирозен синдром <p>При остаряване</p> <p>– Възрастово обусловен имунен недостиг</p> <ul style="list-style-type: none"> Рецидивиращи или хронични инфекции – причинени от вируси в дихателната система или от устойчиви бактери в пикочния тракт <p>При операции</p> <ul style="list-style-type: none"> Кожна анергия при проба за късна свръхчувствителност (<i>преди</i> операцията) <p>При изгаряния</p> <ul style="list-style-type: none"> Тежки Обширни 	<p>При вирусни инфекции</p> <p>При честите или хроничните инфекции намаляват:</p> <ul style="list-style-type: none"> броят на рецидивите; силата на симптомите; честотата на усложненията. <p>При вторичните или персистиращите инфекции се постига</p> <ul style="list-style-type: none"> ефективна профилактика срещу <i>рецидиви</i>. <p>При остаряване</p> <p>За една година:</p> <ul style="list-style-type: none"> спада броят на инфекциозните пристъпи (23 у лекуваните срещу 40 у болните с плацебо; $P < 0,05$); намаляват дните със заболяване в цялата група (129 у лекуваните срещу 272 у болните с плацебо; $P < 0,01$). <p>При операции</p> <p>В сравнение с болните с плацебо, които остават анергични преди операцията, при лекуваните</p> <ul style="list-style-type: none"> са по-редки системните ($P > 0,05$) и локалните ($P > 0,005$) следоперативни гнойни усложнения; е по-ниска смъртността ($P > 0,01$). <p>При изгаряния</p> <p>При изгаряния на средно 44% (с добавъчно лечение) и 52% (със стандартна подкрепяща терапия) от телесната повърхност са постигнати следните резултати:</p> <ul style="list-style-type: none"> по-малко гнойни усложнения – 40% (4/10) срещу 90% (9/10); по-ниска смъртност – 10% (1/10) срещу 30% (3/10). 	<p>При вирусни инфекции</p> <ul style="list-style-type: none"> Премахва се недостигът на клетъчния имунитет. Повишава се броят и се засилва функцията на <i>активните</i> Т4 лимфоцити. Покачва се спадналото ниво на IgG. Намалява повишеното ниво на IgE. <p>При остаряване</p> <ul style="list-style-type: none"> Засилват се реакциите при кожните проби за анергичен или хипоергичен имунен статус с <i>Candida</i> и <i>Trichophyton</i> у лекуваните в сравнение с болните с плацебо ($P < 0,01$). Възстановява се фагоцитарната способност на полиморфноядрените левкоцити и на моноцитите. Подобрява се увредената антибактериална функция, която се индуцира от Т лимфоцити. <p>При операции</p> <p>В отделни проучвания след <i>предоперативно</i> лечение е постигнато превръщане от пълна анергия в нормоергия или в хипоергия:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>преди</i> операцията у 81% (26/32) от лекуваните срещу 16,6% (5/30) от болните с плацебо ($P > 0,0005$); рано <i>след</i> операцията у 91% (20/22) от лекуваните много остро заболели пациенти в сравнение с 64% (29/46) от болните с плацебо. <p>При изгаряния</p> <p>В сравнение със стандартната подкрепяща терапия добавъчното лечение осигурява:</p> <ul style="list-style-type: none"> пикове на засилена фагоцитоза на 5-ия и на 12-ия ден ($P < 0,001$); по-добра неутрофилина активност срещу <i>Candida</i> в кръвта, която се свързва пряко с благоприятния клиничен изход при болните с изгаряния. 	<p>При вирусни инфекции</p> <ul style="list-style-type: none"> Нормалната доза се взима в продължение на 5 до 10 дни (докато изчезнат симптомите и още 2 дни, за да се избегне рецидив). Лечението се започва още при първата клинична проява на инфекциозен пристъп или на усложнение. Продължава се с намалена доза за профилактика* срещу <i>рецидиви</i>, като се преценява периодично нуждата от по-продължително лечение. *Забележка: Начинът на действие на инозин пранобекса включва наличието на митогени. Следователно той действа профилактично <i>преди</i> излагането на инфекциозния причинител. <p>При остаряване</p> <ul style="list-style-type: none"> Нормалната доза се взима без прекъсване в продължение на 3 месеца. <p>При операции</p> <ul style="list-style-type: none"> Максимално допустимата нормална доза се взима <i>предоперативно</i> в продължение на 10–21 дни според тежестта на имунния недостиг. Забележка: Съчетаното прилагане на лекарството с имуностимулираща ентерална или парентерална хранителна подкрепяща терапия би имало синергично действие. <p>При изгаряния</p> <ul style="list-style-type: none"> Високата доза се взима в продължение на 8 дни като добавка към стандартната подкрепяща терапия.



ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ/ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
<p>ИНФЕКЦИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ ВИРУСА НА HERPES SIMPLEX</p> <p>По гениталните³⁸⁻⁴⁶ По устата^{47,48}</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на всякакъв вид болни с:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Първична инфекция ▪ Рецидивиращи пристъпи 	<p>При инфекция по гениталните</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Реакциите са само по време на пристъпа – ранното лечение (до 48 часа от появата на лезията) на първичната инфекция премахва симптомите ѝ. ▪ При рецидивите болката, отокът и везикуларният обрив отслабват значимо до 3-тия ден у 93,3% (28/30) от лекуваните в сравнение с 10% (3/30) от болните с плацебо (P<0,05). ▪ Лезиите заздравяват до 7-ия ден у 93,3% (28/30) от лекуваните в сравнение със 7-8 дни у болните с плацебо (P=0,01). ▪ Протичането на инфекцията се скъсява до 5-6 дни у лекуваните в сравнение със 7-8 дни у болните с плацебо (P=0,01). ▪ Едногодишната потискаща терапия трайно намалява с 46,7% честота на рецидивите месечно и отлага появата им с 80-450 дни след спирането на лекарството. <p>При инфекция по устата</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ При първична инфекция общият индекс на болката, сърбежа и възпалението спада значимо повече у 143 лекувани в сравнение със 168 болни с плацебо (P<0,01). ▪ Клиничната реакция е значимо по-благоприятна – както при първична инфекция, така и при рецидиви – у 404 лекувани в сравнение с 408 болни с плацебо (P<0,01). ▪ При болните с анамнеза за чести рецидиви се отчита намаляването им (P>0,002) – у 30,4% (7/23) от лекуваните в сравнение с 0% (16/16) от болните с плацебо – и <i>изчезването им</i> – през вторите 6 месеца след 12-седмичното интермитентно лечение. 	<p>У болните с често рецидивиращи инфекции по гениталните:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Намалява пръскането на вируса в 6-месечния период на проучване средно с 1,48 положителни за вируса на herpes simplex култури у групата на 35 лекувани в сравнение със средно 2,33 положителни за вируса култури у групата на 41 болни с плацебо (P<0,025). ▪ В края на курса от циклично-потискащото лечение инозин пранобексът няма да предизвика остатъчна депресия на лимфоцитния имунитет, което обаче е характерно за някои стандартни терапии. ▪ Не предизвиква ефекта “на отскачашата топка”, водещ до рецидив след спирането на лекарството. <p>Общо:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Не допринася за появата на устойчиви инфекциозни щамове. 	<p>По време на пристъпа: при инфекция по гениталните или по устата</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Прилага се при първите пристъпи или ако рецидивите за една година са по-малко от 8. ▪ Обичайната или максимално допустимата нормална доза (в зависимост от тежестта на инфекцията) се взима без прекъсване до изчезването на лезиите. Продължава се още 2 дни, за да се избегне рецидив. ▪ Обичайният срок на лечение е 7 до 10 дни, като лезиите изчезват нормално за 5 до 8 дни. <p>Интермитентна: при инфекция по устата</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Прилага се, ако рецидивите за една година са повече от 8. ▪ Взима се максимално допустимата нормална доза в продължение на 7 дни. ▪ Провеждат се 3 такива курса през 4-седмични интервали. <p>Циклично-потискаща: при инфекция по гениталните</p> <p>Обичайната или максимално допустимата нормална доза (в зависимост от тежестта на инфекцията) се взима в продължение на 5 дни. Намалената доза се дава до появата на първия белег за рецидив. Дава се отново нормалната доза в продължение на 5 дни. Редува се нормалната с намалената доза според нуждата, като болните се следят редовно за преценка на състоянието им и на нуждата от продължаване на лечението.</p>



ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ/ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
<p>ХЕРПЕСЕН КЕРАТИТ⁴⁹⁻⁵¹</p> <p>Дисковиден Дендритен Точковиден Кератокоњунктивит Увеит</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на болни с:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Първични инфекции ▪ Рецидивиращи пристъпи ▪ Липса на реакция спрямо стандартните терапии ▪ Нормална функция на имунитета ▪ Диагностициран имунен недостиг 	<p>При диагностициран имунен недостиг първичните инфекции реагират най-добре на 1 курс <i>интермитентна</i> терапия със</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Заздравяване на язвите и ▪ Възстановяване на епитела. <p>Ако имунитетът функционира нормално, при първичните или рефрактерните рецидиви (16 лекувани; 16 болни с плацебо) се:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Облекчават <i>функционалните</i> симптоми – – болка; – светобоязън; – съзене; – намалена зрителна острота; ▪ Подобрят <i>физикалните</i> белези – – разязвяване; – оток; – повишена чувствителност; – хипотония; – кръг около роговицата; – възпаление на ендотела; – предно сегментиране. ▪ До 10-ия ден се излекуват 100% (14/14) от повърхностните форми. 	<p>При болните с първична или рецидивираща инфекция на фона на диагностициран имунен недостиг се:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Повишава спадналият среден брой на Т лимфоцитите – – от 51,4% на 62,2% (при средна норма 66%); ▪ Показва средният брой на В лимфоцитите – – от 16,5% на 17,0% (при средна норма 21,0%); ▪ Повишава средната скорост на узряване на Т лимфоцитите с 54%. 	<p>Интермитентна: при първична или рецидивираща инфекция и диагностициран имунен недостиг</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Високата доза се взима в продължение на 5 дни. Следва пауза от 2 дни. Повтаря се според нуждата до изчезването на симптомите. ▪ Повечето болни се излекуват с I курс. ▪ Прилага се в съчетание с обичайна локална терапия. <p>По време на пристъпа: при първична или рецидивираща/ рефрактерна инфекция и нормална имунна функция</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Максимално допустимата доза се взима в продължение на 7–10 дни. ▪ Прилага се в съчетание с обичайна локална терапия.
<p>ВИРУСЕН АФТЪЗЕН СТОМАТИТ⁵²⁻⁵⁴</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на болни с:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Първична и тежка инфекция, особено – милиарната форма – периаденита на Sutton ▪ Рецидивираща инфекция ▪ Персистираща инфекция, при които стандартното лечение е неуспешно ▪ Имунен недостиг 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Силата и времетраенето на болката и дисфагията намаляват за 2–3 дни. ▪ Устойчивите лезии навлизат в пълна клинична ремисия до 5-ия ден. ▪ Средният интервал до следващия рецидив нараства от 0,8 месеца на 2,3 месеца (у 40 болни). ▪ Не се съобщават рецидиви през 6–10-месечен период на проследяване у 50% (8/16) от друга група с ранно клинично повлияване. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ При болни с рецидивиращи, рефрактерни инфекции имунната модулация <i>in vivo</i> отчита: – увеличаване на активните Т розетки от 21,8% на 29,5% ($P < 0,01$); – повишаване на стимулираната от фитохемаглутинин реакция на Т лимфоцитите от 433 000 кл./min на 575 000 кл./min ($P < 0,05$); – повишаване на стимулираната от фитохемаглутинин продукция на интерлевкин-2 от левкоцитите в кръвта от 0,9 на 2,0 единици ($P < 0,01$). ▪ Определянето на имунния профил преди терапията се оказва подходящ ключ към диагнозата и предсказва точно реакцията към лечението. 	<p>При първична инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нормалната доза се взима до излекуването – до 10 дни. ▪ Симптомите изчезват средно за 5,7 дни. <p>При рецидивираща инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нормалната доза се взима в продължение на 7 дни при появата на първия симптом. ▪ Повтаря се според нуждата до постигането на стабилна ремисия – от 1 до 3 месеца. <p>При тежка инфекция и диагностициран имунен недостиг</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Максимално допустимата нормална доза се взима в продължение на 6 дни. След това се намалява до нормалната доза, която се взима само 2 дни седмично в продължение на още 6 седмици.



ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ/ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
<p>ИНФЕКЦИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ ВИРУСА НА ВАРИЦЕЛОПОДОБНИЯ HERPES ZOSTER⁵⁵⁻⁶⁰</p> <p>Кожен herpes zoster Очен herpes zoster Варицела</p> <p>Продуктът е подходящ за:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Прилагане при деца и възрастни ▪ Ранно започване на лечението ▪ Тежки и усложнени случаи ▪ Болни с нормален имунитет ▪ Пациенти с увреден имунитет и анамнеза за – колагеноза, засягаща съдовете – неопластични заболявания – системни или дисеминирани заболявания 	<p>При всичките форми:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Спада фебрилитетът; ▪ По-рано се подобрява общото клинично състояние; ▪ Намалява количеството на обривните единици; ▪ Отслабва силата на инфекцията; ▪ Намалява честотата на усложненията. 	<p>Предимства на съчетаното лечение пред монотерапията:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Увеличава активните Е-розетки със $78,3 \pm 2,3\%$; ▪ Засилва кожната реакция към 2,4-динитрохлорбензола (DNCSB) с 80%; ▪ Балансира съотношението CD4/CD8 (между хелпърните и супресорните Т лимфоцити) на 0,85. 	<p>Монотерапия при кожен herpes zoster у болни с нормален имунитет</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Максимално допустимата нормална доза се взима в продължение на 7–10 дни. <p>Монотерапия при варицела у болни с нормален имунитет</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ При по-лека инфекция у възрастни и деца отначало се прилага високата доза, която се намалява до нормалната в рамките на 6 дни. ▪ Лечението се започва с появата на обрива. <p>Съчетано лечение на кожен herpes zoster или варицела у болни с нормален имунитет</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Прилагането на лекарството се ограничава за тежките случаи. ▪ Нормалната доза се взима в продължение на 5 дни заедно с 20 mg/kg т.т. ацикловир през устата. (Ацикловирът да се раздели на 4 приема и да не надвишава 800 mg дневно). ▪ Лечението се започва не по-късно от 24 часа след появата на обрива. <p>Съчетано лечение на кожен herpes zoster у болни с увреден имунитет</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Намалената доза се взима 10 дни заедно с ацикловир по 1500 mg/m² дневно в продължение на 5 дни. <p>Очен herpes zoster</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Максимално допустимата нормална доза се взима в продължение на 5–7 дни до появата на корички и изчезването на невралгията.



ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ/ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
<p>CONDYLOMATA ACUMINATA⁶⁷⁻⁷⁰</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на болни с:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нормална функция на имунитета ▪ Имунен недостиг ▪ Рецидивиращи лезии ▪ Рефрактерни лезии ▪ "Висок риск" за поява на рецидиви. <p>Продуктът <i>не</i> се препоръчва при:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Перинални лезии. <p>Забележка:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Лечението на лезиите по пикочните отвори или на интрааналните лезии досега не е било обект на клинично проучване. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Изчезване на лезиите ▪ Избягване на рецидивите 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Подобрване на клетъчната морфология: – липса на койлоцити с човешки папиломен вирус в здравата тъкан около мястото на изчезналите лезии. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Като добавка към обичайните локални или хирургични манипулации, до 4-седмично лечение по една от двете схеми: ▪ Болните с "нисък риск" взимат нормалната доза в продължение на 2 до 4 седмици без прекъсване, като през следващите 2 месеца без лекарство се очаква максималното изчезване на лезиите; ▪ Болните с "висок риск"* взимат нормалната доза 5 дни седмично, 1 до 2 последователни седмици в месеца, в продължение на 3 месеца, като към края на 3-тия месец се очаква максималното изчезване на лезиите.



ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ/ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
<p>ИНФЕКЦИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ ЧОВЕШКИЯ ПАПИЛОМЕН ВИРУС</p> <p>Кожнолигавична⁷¹⁻⁷⁵ Ларингеална⁷⁶⁻⁷⁷ Вулвовагинална⁷⁸ Ендоцервикална⁷⁹⁻⁸¹</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на болни със следните инфекции:</p> <p>Кожнолигавична</p> <ul style="list-style-type: none"> При анамнеза за персистиране поне от 3 месеца. Неповлияна от обичайното аблационно лечение, когато е проведено самостоятелно. <p>Ларингеална</p> <ul style="list-style-type: none"> При анамнеза за рецидиви и честн ексцизии. <p>Вулвовагинална</p> <ul style="list-style-type: none"> Субклинична форма. При системен или локален имуен недостиг. При анамнеза за персистираща инфекция. <p>Ендоцервикална</p> <ul style="list-style-type: none"> При анамнеза за рецидиви. При цитологична находка на атипични плоски клетки с неопределена значимост (ASCUS) или на нискостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия (LSIL). При хистологична находка на цервикална интраепителна неоплазма от I ст. (CIN I). <p>Продуктът <i>не</i> се препоръчва при:</p> <ul style="list-style-type: none"> цитологична находка на атипични жлезни клетки с неопределена значимост (AGCUS) или на високостепенна плоскоклетъчна интраепителна лезия (HSIL) хистологична находка на цервикална интраепителна неоплазма от II или III ст. (CIN II или CIN III). 	<p>При кожнолигавична инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Лезиите заздравяват без некроза, възпаление и cicatricexi. Най-ранната реакция настъпва между 2-та и 4-та седмица. Най-добре се повлияват плоските брадавици, по-слабо – обикновените и най-слабо – тези по стъпалата. При подходящо дозиране и продължителност на терапията лезиите изчезват напълно у около 50% от лекуваните болни. <p>При ларингеална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> По-редки рецидиви и по-малко лезии Без усложнения, без кървене, по-слаб или никакъв оток, по-ясен глас или говор след операцията. По-рядка нужда от трахеостомия. По-лесни следващи операции. Без разсейване на лезии по интактната лигавица. <p>При вулвовагинална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Премахване на сърбежа, свързан с инфекцията, причинена от човешкия папиломен вирус. <p>При ендоцервикална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Изчезване на лезиите. Избягване на рецидивите. 	<p>При кожнолигавична инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Предизвикано е балансирано увеличение на CD4 хелперните и на CD8 цитотоксичните T лимфоцити чрез реакцията “на трансплантата срещу приемателя”. Уравновесено е клетъчното съотношение CD4/CD8 в биопсиите от брадавичните лезии. Повишеният брой на циркулиращите T4 лимфоцити се задържа 3 месеца след лечението. <p>При ларингеална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Всички рецидивиращи лезии се превръщат в по-слабо агресивни форми и растат по-бавно. <p>При вулвовагинална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Значимо подобряване на клетъчната морфология на вулвата у 63,5% (14/22) от лекуваните в сравнение с 16,7% (4/24) от болните с плацебо (P=0,005). <p>При ендоцервикална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Липса или значимо намаляване на койлоцитите с човешки папиломен вирус в здравата тъкан около мястото на изчезналите лезии. 	<p>При кожнолигавична инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Нормалната доза се взима в продължение на 8 седмици без прекъсване като добавка към обичайното хирургично и локално медикаментозно лечение. Забележка: За да се постигне адекватна реакция, трябва да се завърши целият терапевтичен курс. <p>При ларингеална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Нормалната доза се взима 2 дни преди и 8 дни след добавъчното оперативно лечение с лазер. <p>При вулвовагинална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Нормалната доза се взима в продължение на 6 седмици без прекъсване. При нужда се прилага заедно с антимикробна или антимикотична терапия. <p>При ендоцервикална инфекция</p> <ul style="list-style-type: none"> Болните с “висок риск”* взимат нормалната доза 5 дни седмично, 1 до 2 последователни седмици в месеца, в продължение на 3 месеца, като към края на 3-тия месец се очаква максималното изчезване на лезиите. Да се лекуват лезиите по penis на партньора и да се насърчава употребата на кондом. При рефрактерни лезии или дисплазия (цервикална интраепителна неоплазма, CIN) лекарството да се прилага заедно с обичайното хирургично лечение.



ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ/ ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
<p>MOLLUSCUM CONTAGIOSUM⁸²⁻⁸⁴</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Деца ▪ Болни с нормален или увреден имунитет ▪ Пациенти, които не се повлияват от обичайното хирургично лечение 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Лезиите нарастват без да оставят цикатрикси, но може да се появи некроза или сърбеж, тъй като протичането на инфекцията не се спира, а се ускорява и смекчавя. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Активни CD4 лимфоцити се вмъкват между клетките на епителните лезии. 	<p>При кратка анамнеза у болни с нормална имунна функция</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нормалната доза се взима в продължение на 10 дни. <p>При персистираща поне 4 месеца инфекция у болни с увреден имунитет</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Нормалната доза се взима в продължение на 4 до 5 седмици без прекъсване. ▪ Забележка: Остатъчното кожно възпаление е типично и може да персистира 2 до 3 седмици след изчезването на лезиите. ▪ Да се проведе нов кратък курс с нормална доза, ако настъпи рецидив.

ВИРУСЕН ХЕПАТИТ

Остър хепатит⁸⁵⁻⁸⁹ Хроничен активен хепатит В⁹⁰⁻⁹²

Продуктът е подходящ за лечението на:

- Болни с нормален имунитет
- Пациенти с симумен недостиг
- деца
- Безсимптомни носители на HbsAg с активна инфекция:
- изложени на висок риск в околната си среда
- с подчертан имумен недостиг
- заболели след неонаталния си период
- с нормални стойности на чернодробните ензими

При остър вирусен хепатит

- Избягване на усложненията
- Премахване на субективните оплаквания:
 - диспептични нарушения, безопаситиите, безсилие, болки по ставите и мускулите, сърбеж
- Премахване на обективните белези:
 - хепатомегалия, спленомегалия, фебрилитет, жълтеница, променен цвят на урината и изпражненията, болка в черния дроб.

При хроничен активен хепатит В След 2-годишно лечение 43% (9/21) от лекуваните – в сравнение с 11% (2/18) от нелекуваните – показват трайно отрицателна реакция за ДНК-полимераза, имат сероконверсия към анти-Hbe и при биопсия показват хистологична ремисия.

При остър вирусен хепатит

- У лекуваните се постига сероконверсия при 68% (19/28) до 30-ия ден и при 96% (27/28) до 90-ия ден в сравнение с 21% (6/29) и 45% (13/29) от болните с плацебо (P<0,01).
- Стойностите на общия билирубин, SGOT, SGPT и алкалната фосфатаза са значимо по-ниски у лекуваните в сравнение с болните с плацебо (P<0,05).

При хроничен активен хепатит В

- Двумесечното лечение увеличава количеството и подобрява функцията на популацията от Т клетки у болните с имуни разстройства (P<0,05).
- Повторните лечения нормализират рецидивиращите имунологични отклонения, като този ефект трае до 4–5 месеца след всяко лечение (P<0,001).

При безсимптомни носители на хроничен хепатит В с активна инфекция

- 57,1% (8/14) от лекуваните се освобождават от антигена HbsAg, което се потвърждава на 3-ия и на 6-ия месец.
- Възстановяване на потиснатия брой и функция на Т лимфоцитите и на Е розетките.

При остър вирусен хепатит

- В зависимост от тежестта на инфекцията се взима максимално допустимата нормална доза или високата доза в продължение на 10–25 дни или до излекуването.

При хроничен активен хепатит В

- Максимално допустимата нормална доза се взима по следния начин:
 - През първата година: отначало в продължение на 60 дни, следва пауза от 90–120 дни, след това се взима отново в продължение на 30 дни. Да се повтори схемата на лечение.
 - През втората година: три 30-дневни курса на всеки 90–120 дни според нуждата.

При безсимптомни носители на хроничен хепатит В с активна инфекция

- Нормалната доза се взима в продължение на 20 дни месечно на всеки 3 месеца.

ИНФЕКЦИИ, ПРИЧИНЕНИ ОТ ВИРУСА НА EPSTEIN-BARR⁹³⁻⁹⁸

Продуктът е подходящ за лечението на болни с

- Мононуклеоза (“жлезна треска”)
- Имунен недостиг

- Средната продължителност на фебрилитета спада до 2,5 дни у лекуваните в сравнение с 6 дни у болните с плацебо (P<0,01).
- Премахването на
 - ексудата от сливиците
 - левкоцитозата и
 - лимфаденопатията
 става за 3 дни у лекуваните, докато у болните с плацебо са нужни 7 дни (P<0,01).

- Значимо усилените реакции на сенсibiliзираните лимфоцити към антигените на вируса у лицата, които са положителни за вируса на Epstein-Barr
- Засилена лимфоцитна реакция към автоложните клетки, които са променени от вируса на Epstein-Barr
- Потенцирано производство на цитотоксични лимфоцити.

- В зависимост от тежестта на инфекцията се взима максимално допустимата нормална доза или високата доза в продължение на 7–10 дни или до изчезването на симптомите.



ПОКАЗАНИЯ И ПРЕДШЕСТВАЩИ СЪСТОЯНИЯ	КЛИНИЧНИ РЕАКЦИИ	ИМУНОЛОГИЧНИ РЕАКЦИИ / ЛАБОРАТОРНИ ПОКАЗАТЕЛИ	СХЕМИ НА ЛЕЧЕНИЕ
<p>ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНА БОЛЕСТ⁹⁹⁻¹⁰¹</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на болни с:</p> <ul style="list-style-type: none"> Имуnen недостиг 	<ul style="list-style-type: none"> Намаляване на лимфаденопатията и фебрилитета, свързани с цитомегаловируса 	<p>В края на 12-та седмица:</p> <ul style="list-style-type: none"> 80% (4/5) от лекуваните са серонегативни за цитомегаловирус в сравнение с 0% (0/9) от HIV-положителните болни с комплекс, свързан със СПИН (ARC), оставени на плацебо. 	<ul style="list-style-type: none"> Нормалната доза се взима в продължение на 4 седмици без прекъсване.
<p>ПОДОСТЪР СКЛЕРОЗИРАЩ ПАНИЦЕФАЛИТ¹⁰²⁻¹⁰⁸</p> <p>Продуктът е подходящ за лечението на болни:</p> <ul style="list-style-type: none"> С бавно развиваща се форма (<66,6% пълни вътреядрени включвания 9 месеца след началото ѝ) Преди III стадий на ПСПЕ (по Jabbouг или Freeman) 	<p>У 89 лекувани в сравнение с 62 нелекувани болни:</p> <ul style="list-style-type: none"> Се забавя напредването на болестта <ul style="list-style-type: none"> с 31,7% срещу 5,7% Се удължава преживяемостта (P<0,01) <ul style="list-style-type: none"> с 98% срещу 75% в края на 1-та година с 85% срещу 51% в края на 5-та година Се подобрява качеството на живота. 	<ul style="list-style-type: none"> При непрекъснатото взимане на лекарството се възстановява и поддържа функционалната базална продукция на ендогенен γ-интерферон. 	<ul style="list-style-type: none"> Високата доза се взима без прекъсване, като редовно се следи болния за преценка на състоянието му и на нуждата от по-нататъшно лечение.



РУБЕОЛА¹⁰⁹⁻¹¹²

Продуктът е подходящ за лечението на:

- Тежки инфекции
- Болни с усложнения
- Пациенти с висок риск за усложнения или смъртност
 - новородени или кърмачета
 - недохранени

- След 48-часово лечение настъпват по-малко нови усложнения: у 5,8% (3/52) от лекуваните в сравнение с 24% (12/50) от болните с плацебо.
- Съществуващите преди лечението бронхобелодробни усложнения изчезват по-бързо: за 5,7 дни у лекуваните в сравнение с 8,9 дни у групата с плацебо ($P=0,052$).
- Смъртността е по-ниска: 3,3% (1/30) и 6,0% (6/100) у лекуваните в сравнение с 13,8% (4/29) и 15% (15/100) у болните с плацебо (в последната група $P>0,025$).

▪ Положителният отговор на клетъчния имунитет намира израз в клиничната реакция.

▪ Нормалната или високата доза се взима в продължение на 5 до 12 дни в зависимост от тежестта и честотата на усложненията.

▪ При нужда лекарството да се прилага заедно с антибиотици.

ЗАУШКИ¹¹³⁻¹¹⁵

Продуктът е подходящ за:

- Ранно лечение на неусложнените случаи
- Тежки инфекции
- Болни от всяка възраст, вкл. възрастните
- Късно лечение на пациентите с усложнена инфекция

- Ранното лечение на неусложнената инфекция с минимални симптоми дава бърз резултат:
 - фебрилитетът изчезва средно за 14 часа;
 - подутите паротидни жлези спадат средно за 40 часа.
- Лечението на умерената инфекция (отчетено по спадането на фебрилитета и на отока по паротидните жлези и тестисите) скъсява продължителността ѝ:
 - на средно 3,5 дни у 24 лекувани в сравнение със средно 6 дни у 24 от болните с плацебо.
 - При късно започналото лечение на 49 болни, от които 79,5% (39) са над 15 години и у 85,7% (42) са настъпили усложнения:
 - Менингеалният синдром изчезва у 10 от 10 болни без прилагането на противовъзпалителни лекарства или кортизон.
 - Персистиращите фебрилитет, главоболие и менингеално дразнене изчезват бързо у 5 от 6 пациенти с лимфоцитарен менингит
 - Отокът и възпалението на тестисите и болезненото напрежение в скротума изчезват за 36–48 часа у 16 от 16 болни с орхит.

При ранното лечение на неусложнената инфекция:

▪ Хуморалните промени, свързани със заушките, изчезват заедно с клиничните прояви.

При късно започналото лечение, когато вече има усложнения:

- Свързаните със заушките лабораторни показатели у 1 от 6 болни с лимфоцитарен менингит се нормализират до 15 дни след края на терапията.
- Наблюдаваната преходна урикемия у 22% (11/49) от тежко болните с усложнения изчезва към края на лечението.

Ранно лечение при неусложнена инфекция

▪ Възрастните и децата да взимат нормалната или високата доза, в зависимост от тежестта на инфекцията, до изчезването на симптомите и още 2 дни след това, за да се избегне рецидив.

▪ Клиничните симптоми изчезват средно за 2 до 3,5 дни.

Късно започнато лечение при вече усложнена инфекция

▪ Максимално допустимата нормална доза се взима до 10 дни, след което тя се намалява постепенно в продължение на 10–12 дни.

▪ До 15 дни след лечението се нормализират свързаните със заболяването лабораторни промени при наличието на тежки усложнения.

Уалцизираното съставно понятие “висок риск” за рецидиви или цервикална дисплазия у болните с инфекции по гениталиите, причинени от човешкия папиломен вирус, е както при други състояния и включва:

- Над 2-годишна анамнеза за инфекции по гениталиите, причинени от човешкия папиломен вирус, или повече от 3 неуспеха в лечението им
- Потиснат имунитет в резултат на:
 - анамнеза за рецидивиращи или хронични инфекции или за други болести, предавани по полов път
 - онкохимиотерапия
 - обичайна злоупотреба с алкохол
- Лошо лекуван диабет
- Алергия
- Продължителна употреба на перорални противозачатъчни средства (2 или повече години)
- Ниво на фолиевата киселина в еритроцитите ≤ 660 pmol/L
- Без анамнестични данни за кожни брадавици в детството
- Множествени партньори за вагинален секс или промяна на постоянния партньор
- Честота на вагинален секс ($\geq 2-6$ пъти седмично)
- Анален секс
- Възраст (за всяка година над медианната възраст 20 ± 3 г.) с коефициент 1,1 ($P=0,001$; доверителен интервал 95%)
- Пушене в момента; то обаче оказва предпазно действие у колежанките с медианна възраст 20 ± 3 г.

За по-лесно поглъщане таблетките могат да се натрошат и разтворят в малко количество ароматизирана течност преди приема им.



4.3 Противопоказания

ISOPRINOSINE® не трябва да се употребява при известна свръхчувствителност към съставките му. ISOPRINOSINE® не трябва да се употребява при пациенти с повишени стойности на пикочната киселина в кръвта или страдащи от подагра.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

- а) ISOPRINOSINE® може да причини преходно повишаване на базалното ниво на пикочната киселина в серума и урината, което обичайно остава в нормалните граници (горната граница е 8 mg %), особено у мъжете и у застаряващите представители на двата пола. Повишаването на стойностите на пикочната киселина се дължи на катаболитния метаболизъм на инозиновата съставка на продукта у хората до пикочна киселина. То не се дължи на основни промени в активността на ензимите или в очистващата функция на бъбреците, които да са предизвикани от лекарството. Следователно ISOPRINOSINE® може да се прилага с предпазливост у болните с анамнестични данни за подагра, хиперурикемия, уролитиаза и у болните с увредена бъбречна функция. По време на лечението на тези пациенти трябва да се следят редовно стойностите на пикочната киселина.
- б) Ако ISOPRINOSINE® се прилага без прекъсване в продължение на 3 месеца или повече трябва да се контролират редовно стойностите на пикочната киселина в серума и урината, чернодробната функция, кръвната картина и бъбречната функция.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

- а) ISOPRINOSINE® може да се прилага след, но не едновременно с имunosупресивни средства, тъй като може да се осъществи фармакокинетично влияние върху желаните лечебни ефекти на ISOPRINOSINE® и/или на другия лекарствен продукт/ продукти.
- б) ISOPRINOSINE® следва да се използва с предпазливост при лечение с ксантиноксидазни инхибитори или урикозурични средства, вкл. диуретици.

4.6 Бременност и кърмене

Няма контролирани проучвания върху риска за плода и увреждането на фертилитета у хората. Не е известно дали ISOPRINOSINE® се отделя в майчиното мляко. Следователно ISOPRINOSINE® не следва да се прилага по време на бременност и кърмене, освен ако лекарят прецени, че ползата от лекарството надвишава потенциалния му риск.

Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ISOPRINOSINE® не повлиява способността за шофиране и работа с машини. (Виж нежелани реакции.)

4.8 Нежелани лекарствени реакции

- а) При употреба на ISOPRINOSINE® се наблюдава преходно повишаване (задържащо се обичайно в нормалните граници) на нивата на пикочната киселина в серума и урината, които обикновено спадат до изходните си стойности няколко дни след края на лечението.
- б) Нежелани реакции, които са отбелязани в повече от 1% от клиничните проучвания, траещи 3 месеца или по-дълго, и са съобщавани не често в следмаркетинговото наблюдение:

Стомашиночревни: Гадене с или без повръщане, дискомфорт в епигастриума

Чернодробни: Повишаване на нивата на трансминазите, алкалната фосфатаза или уреичния азот

Кожни: Сърбеж, обриви по кожата

Неврологични: Главоболие, световъртеж, умора или неразположение

Други: Болки по ставите



- в) Нежелани реакции, които са отбелязани в по-малко от 1% от клиничните проучвания, траещи 3 месеца или по-дълго, и са съобщавани рядко в следмаркетинговото наблюдение:

Стомашночревни: Диария, запек
Неврологични: Нервност, сънливост или безсъние
Урогенитални: Полиурия (повишена диуреза).

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране на ISOPRINOSINE®. Сериозните нежелани реакции, освен повишените нива на пикочна киселина в организма, са малко вероятни предвид резултатите от проучванията върху токсичността му у животни. Лечението им следва да бъде само симптоматично и поддържащо.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

ISOPRINOSINE® е синтетично пуриново производно с имуномодулиращи и противовирусни свойства, които са резултат от явното усилване *in vivo* на имунната реакция на организма благодарение на лекарствения продукт. Клиничните проучвания показват, че ISOPRINOSINE® нормализира недостатъчния или увредения клетъчен имунитет (до полагащия се за организма) чрез предизвикването на Th1 реакция, която инициира узряването и диференцирането на Т лимфоцитите и потенцирането на индуцираните лимфопролиферативни реакции у клетките, които са активирани от митогени или от антигени. Освен това ISOPRINOSINE® модулира цитотоксичността на Т лимфоцитите и на естествените клетки-убийци, функциите на Т8 супресорните и на Т4 хелперните клетки, а също така повишава броя на повърхностните IgG и комплементни маркери. ISOPRINOSINE® увеличава производството на интерлевкин-1 и улеснява продукцията на интерлевкин-2, като регулира “нагоре” експресията на рецепторите за интерлевкин-2 *in vitro*. ISOPRINOSINE® увеличава значимо секрецията на ендогенния γ-интерферон и намалява производството на интерлевкин-4 *in vivo*. Освен това ISOPRINOSINE® потенцира химиотаксиса и фагоцитозата у неутрофилите, моноцитите и макрофагите.

In vivo ISOPRINOSINE® улеснява потенцирането на потиснатите синтез и транслационна способност на матричната РНК у лимфоцитите, като същевременно инхибира синтеза на вирусната РНК чрез още неизяснените степени на (1) включване на оротовата киселина в полирибозомите с посредничеството на инозина; (2) потискане на залавянето на полиадениловата киселина към матричната РНК на вируса и (3) молекулярна реорганизация на вътремембранните плазмени частици (IMP) на лимфоцита, която увеличава почти трикратно плътността им.

ISOPRINOSINE® инхибира фосфодиестеразата на цГМФ само при високи концентрации *in vitro* и при по-високи нива от необходимите за имунофармакологичните му ефекти *in vivo*.

5.2 Фармакокинетични свойства

Всяка от съставките на ISOPRINOSINE® показва собствени фармакологични свойства.

Резорбция: Приложен през устата у хора, ISOPRINOSINE® се резорбира бързо и напълно (≥ 90%) в стомашночревния тракт и се появява в кръвта. Също така след пероралното му прилагане у маймуни от рода “*Macacus rhesus*” 94–100% от интравенозните стойности на N,N-диметиламино-2-пропанола и на ρ-ацетамидобензоената киселина се откриват в урината им.

Разпределение: След прилагане на белязан ISOPRINOSINE® (или на съставките му) у маймуни е отчетена низходяща специфична радиоактивност в следните тъкани: бъбреци, бели дробове, черен дроб, сърце, далак, тестиси, панкреас, мозък и скелетна мускулатура.

Метаболизъм: След прилагане на доза от 1g радиобелязан ISOPRINOSINE® през устата в плазмата на здрави лица се измерва 3,7 μg/ml N,N-диметиламино-2-пропанол (след 2 часа) и 9,4 μg/ml ρ-ацетамидобензоена киселина (след 1 час). В проучванията върху поносимостта на дозата



пиковото покачване на нивото на пикочната киселина след приема, като мярка за внесения с лекарствения продукт инозин, не е линейно и може да се колебае с $\pm 10\%$ в следващите 1–3 часа.

Екскреция: При доза от 4 g дневно и уравниесени концентрации екскрецията в урината за 24 часа на *p*-ацетамидобензоената киселина и на основния ѝ метаболит възлиза на около 85% от получената доза. 95% от радиоактивността в урината, дължаща се на N,N-диметиламино-2-пропанола, идва от неметаболизирания N,N-диметиламино-2-пропанол и от неговия N-оксид. Времето за полуелиминиране е 3,5 часа за N,N-диметиламино-2-пропанола и 50 минути за *p*-ацетамидобензоената киселина. У хората основен метаболит на N,N-диметиламино-2-пропанола е N-оксидът, а на *p*-ацетамидобензоената киселина – о-ацилглюкуронидът. Опитите с радиоизотопи са неподходящи у хората, тъй като инозиновата съставка се катаболизира по пътя на пуриновото разграждане до пикочна киселина. У животните след прилагането на таблетка ISOPRINOSINE® през устата до около 70% от приложения инозин може да бъде открит под формата на пикочна киселина, а остатъкът му – като нормалните метаболити ксантин и хипоксантин.

Бионаличност/площ под кривата (AUC): В урината при уравниесени концентрации находката на съставката *p*-ацетамидобензоена киселина и на нейния метаболит е $\geq 90\%$ от очакваната за разтвора стойност, а находката на съставката N,N-диметиламино-2-пропанол и на метаболита му е $\geq 76\%$. В плазмата площта под кривата е $\geq 88\%$ за N,N-диметиламино-2-пропанола и $\geq 77\%$ за *p*-ацетамидобензоената киселина.

Предклинични данни за безопасност

ISOPRINOSINE® показва ниска токсичност при мултивариационни опити за остра, подостра и хронична токсичност у мишки, плъхове, кучета, котки и маймуни в дози до 1 500 mg/kg дневно и има ниска DL₅₀ за остра токсичност през устата, която надвишава 50 пъти максималната му лечебна дозировка от 100 mg/kg дневно.

Продължителните токсикологични проучвания у мишки и плъхове не показват карциногенен потенциал.

Стандартните изследвания за мутагенност и проучванията *in vivo* у мишки и плъхове, както и проучванията *in vitro* върху лимфоцити от човешка периферна кръв, не показват аберентни свойства.

Не се откриват данни за перинатална токсичност, ембриотоксичност, тератогенност или увредена репродуктивна функция у мишки, плъхове и зайци при проучвания с непрекъснато прилагане на ISOPRINOSINE® у родителите им в дозировка, надвишаваща до 20 пъти препоръчаната максимална лечебна доза у хората (100 mg/kg дневно) (Виж също т. 4.6 с препоръките за прилагане при бременност.)

6.0 Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества

Mannitol	0,067 g
Wheat starch	0,067 g
Povidone	0,010 g
Magnesium stearate	0,006 g
Ethanol 96%	qs
Purified water	qs

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

5 години.



6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка. Не се изискват специални условия на съхранение.

6.5 Данни за опаковката

50 таблетки в блистери от PVC/PVdC и алуминиево фолио, поставени в картонена кутия.

6.6 Препоръки при употреба

Няма

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

Ewopharma AG, Vordergasse 43, CH 8200 Schaffhausen, Switzerland.

8. Регистрационен № в Регистъра по чл.28 от ЗЛАХМ

20000075

9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)

Дата на първо разрешаване за употреба в България: 04.02.2000 г.

10. Дата на (частична) актуализация на текста

Април 2003 г.

