

ИНСТРУКЦИЯ
для специалистов
по медицинскому применению лекарственного средства
ИММУНОЗИН®

Международное непатентованное название: инозин пранобекс (inosine pranobex).

Лекарственная форма: сироп.

Описание лекарственной формы: прозрачная жидкость светло-желтого цвета.

Состав:

- *действующее вещество:* в 5 мл лекарственного средства содержится 250,0 мг метизопринола (инозина пранобекса);
- *вспомогательные вещества:* сахар белый кристаллический (сахароза), метилпарагидроксибензоат (Е 218), лимонная кислота моногидрат, пропилпарагидроксибензоат (Е 216), натрия гидроксид, вода очищенная.

Фармакотерапевтическая группа

Противовирусные средства для системного прямого действия.

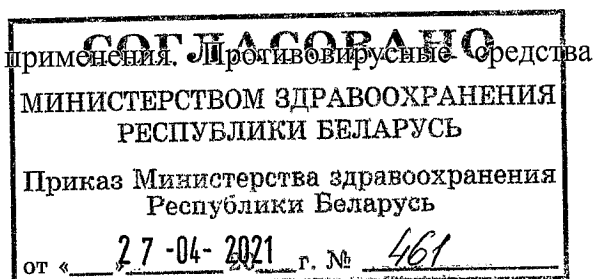
Код АТХ: J05AX05.

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

Инозин пранобекс представляет собой комплекс, содержащий 3 компонента: инозин, соль 4-ацетамидобензойной кислоты и N,N-диметиламино-2-пропанол. Инозин пранобекс оказывает противовирусное и иммуномодулирующее действие. Прямое противовирусное действие обусловлено связыванием с рибосомами пораженных вирусом клеток, что замедляет синтез вирусной и-РНК (нарушение транскрипции и трансляции), что приводит к угнетению репликации РНК- и ДНК-геномных вирусов. Опосредованное противовирусное действие объясняется индукцией образования интерферонов. Иммуномодулирующий эффект обусловлен влиянием на Т-лимфоциты (активизация синтеза цитокинов) и повышением фагоцитарной активности макрофагов. Под влиянием препарата усиливается дифференцирование пре-Т-лимфоцитов, стимулируется индуцированная митогенами пролиферация Т- и В-лимфоцитов, повышается функциональная активность Т-лимфоцитов, в том числе их способность к образованию лимфокинов, нормализуется соотношение между субпопуляциями Т-хелперов и Т-супрессоров (восстанавливается иммунорегуляторный индекс $CD4^+/CD8^+$). Инозин пранобекс увеличивает продукцию интерлейкина-2 лимфоцитами и увеличивает экспрессию рецепторов для интерлейкина-2 на лимфоидных клетках, стимулирует также активность натуральных киллеров (NK-клеток) даже у здоровых людей, стимулирует активность макрофагов к фагоцитозу, процессингу и презентации антигена, что способствует увеличению антителопродуцирующих клеток в организме уже с первых дней лечения. Стимулирует также синтез интерлейкина-1, микробицидность, экспрессию мембранных рецепторов и способность реагировать на лимфокины и хемотаксические факторы. При герпетической инфекции способствует ускорению образования специфических противогерпетических антител, уменьшению выраженности клинических проявлений и частоты рецидивов.

Фармакокинетика



Каждый компонент действующего вещества (инозина пранобекса) характеризуется собственными фармакокинетическими свойствами.

Всасывание

После приема внутрь инозин пранобекс быстро и практически полностью ($\geq 90\%$ и более) всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает в кровь.

Биодоступность (AUC)

В стабильных условиях восстановление фрагмента PAcBA и его метаболита в моче составило $\geq 90\%$ от ожидаемого значения. Восстановление DIP-фрагмента и его метаболита составило $\geq 76\%$. В плазме крови AUC для DIP составил $\geq 88\%$, для PAcBA $\geq 77\%$.

Распределение

Введенный обезьянам меченный радиоактивными изотопами материал обнаруживается в следующих органах в порядке убывания активности: почки, легкие, печень, сердце, селезенка, яички, поджелудочная железа, мозг и скелетная мускулатура.

Метаболизм

При приеме внутрь 1 г инозина пранобекса в плазме определялись 3,7 мкг/мл (через 2 часа) N,N-диметиламино-2-пропанола и 9,4 мкг/мл (через 1 час) 4-ацетамидобензойной кислоты. В исследованиях переносимости препарата у людей подъем концентрации мочевой кислоты (расцениваемой как мера содержащегося в препарате инозина) носил нелинейный характер и варьировал в пределах $\pm 10\%$ в интервале 1-3 часов после приема лекарственного средства. Основными метаболитами в организме человека являются N-оксид для DIP и о-ацилглюкуронид для PAcBA.

Выведение

24-часовая экскреция с мочой PAcBA и ее основного метаболита при постоянном приеме 4 г препарата в день составляла примерно 85% от введенной дозы. 95% радиоактивного меченого DIP было обусловлено наличием DIP в неизменном виде и в виде DIP N-оксида в моче.

Период полувыведения составил 3,5 часа для DIP и 50 минут для PAcBA. Поскольку инозин метаболизируется по пути преобразования пуринов до мочевой кислоты, эксперименты с радиоактивной меткой у человека невозможны. У животных примерно 70% от введенного перорального инозина трансформируется до мочевой кислоты в моче, а остальная часть – до нормальных метаболитов ксантина и гипоксантина.

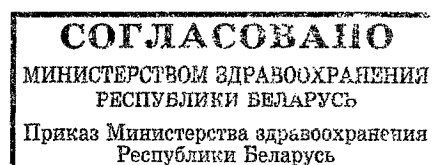
У макак-резус при пероральном введении инозина пранобекса почти полностью (94%-100%) выделялись с мочой N,N-диметиламино-2-пропанол (DIP) и 4-ацетамидобензойная кислота (PAcBA), как и при внутривенном введении.

Доклинические данные по безопасности

Инозин пранобекс продемонстрировал низкую токсичность в исследованиях на животных. В исследованиях острой, подострой и хронической токсичности у мышей, крыс, собак, кошек и обезьян на фоне ежедневного введения дозы 1500 мг/кг LD₅₀ отмечалась в 50 раз больше, чем максимальная рекомендованная терапевтическая доза для людей (100 мг/кг/сутки). Долгосрочные токсикологические исследования на мышьях и крысах не выявили канцерогенного потенциала. Исследования мутагенности *in vivo* на мышьях и крысах, а также исследования *in vitro* на лимфоцитах периферической крови человека не выявили мутагенных свойств препарата. На фоне парентерального введения препарата мышьям, крысам и кроликам в дозах, превышающих до 20 раз рекомендуемую терапевтическую дозу для людей (100 мг/кг/сутки), явления перинатальной токсичности, эмбриотоксичности, тератогенности или репродуктивной токсичности не наблюдались.

Показания к применению

Иммунозин® в форме сиропа применяется для лечения клеточно-опосредованного угнетения иммунитета или иммунной дисфункции, а также клинических симптомов, связанных со следующими состояниями:



- инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусами простого герпеса типа 1 или типа 2;
- подострый склерозирующий панэнцефалит;
- рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей, возникшие на фоне пониженного иммунитета.

Сироп Иммунозин® 250 мг/5 мл предназначен, в первую очередь, для детей в возрасте от 1 года до 6 лет включительно. У пациентов старше 6 лет (масса тела более 21 кг) целесообразно использовать Иммунозин® в форме таблеток для удобства применения. При необходимости (для облегчения проглатывания) таблетку можно измельчить, разжевать или растворить в небольшом количестве воды непосредственно перед приемом.

Способ применения и дозы

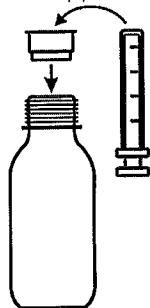
Способ применения

Иммунозин® в форме сиропа предназначен для приема внутрь.

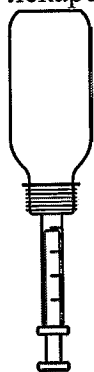
При определении дозы нужно учитывать массу тела пациента и тяжесть заболевания. Суточную дозу следует разделить на равные части для приема в несколько этапов в течение суток. Иммунозин® желательно принимать через равные промежутки времени. Длительность лечения зависит от характера, тяжести заболевания, частоты рецидивов и других факторов. Длительность лечения, как правило, составляет 5-14 дней. Прием лекарственного средства следует продолжать еще 1-2 дня после уменьшения выраженности симптомов заболевания.

При использовании для дозирования лекарственного средства шприца-дозатора:

1. Необходимо вскрыть индивидуальную упаковку, при наличии, со шприцем-дозатором или с комплектом, включающим шприц-дозатор и вкладыш под шприц-дозатор (далее – вкладыш). Снять крышку с флакона, вставить, если это необходимо, в горлышко флакона вкладыш так, чтобы он плотно зафиксировался. Вставить шприц-дозатор в отверстие вкладыша (схема представлена ниже).



2. Перевернуть флакон со шприцем и потянуть поршень шприца до тех пор, пока наконечник поршня не дойдет до метки, соответствующей необходимому объему лекарственного средства (схема представлена ниже).



3. Перевернуть флакон со шприцем в исходное вертикальное положение. Убедиться, что поршень шприца не сместился и наконечник поршня по-прежнему располагается на уровне нужной метки. Вытянуть шприц из отверстия вкладыша (вкладыш следует оставить зафиксированным в горлышке флакона). Закрывать флакон крышкой.

СОГЛАСОВАНО
 МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
 Приказ Министерства здравоохранения
 Республики Беларусь

4. Пациент должен находиться в вертикальном положении. Медленно надавить на поршень шприца, постепенно высвобождая лекарственное средство в полость рта. Не допускается резкое надавливание на поршень. При высвобождении лекарственного средства следует направлять отверстие шприца к внутренней поверхности щеки.

Если необходимый объем лекарственного средства превышает максимальный объем шприца (5 мл), то следует повторить вышеописанные пункты, чтобы суммарный объем принятого внутрь сиропа соответствовал необходимой дозе.

5. Разобрать шприц и промыть его в чистой питьевой воде. Дождаться естественного высыхания цилиндра и поршня шприца.

При использовании для дозирования лекарственного средства стаканчика дозирующего:

1. Пациент должен находиться в вертикальном положении; весь рекомендуемый объем разовой дозы необходимо принять внутрь; остатки лекарственного средства на стенках стаканчика дозирующего смыть небольшим объемом охлажденной до комнатной температуры кипяченой водой и также принять внутрь.

2. После применения промыть стаканчик дозирующий в чистой питьевой воде. Дождаться естественного высыхания стаканчика дозирующего.

Флакон и стаканчик дозирующий и/или шприц-дозатор следует хранить в недоступном для детей месте.

Дозы

Дети старше 1 года

Рекомендуемая суточная доза обычно составляет 50 мг/кг массы тела, что эквивалентно 1 мл сиропа на 1 кг массы тела. Суточную дозу, как правило, делят на 3-4 равные части. Для расчета суточной дозы следует использовать таблицу:

Масса тела, кг	Количество приемов в сутки	Разовая доза*, мл	Суточная доза (из расчета 50 мг/кг массы тела), мл
10-14	3	5	15
15-20	3	5-7,5	15-22,5
21-30	3	7,5-10	22,5-30
31-40	3	10-15	30-45
41-50	3	15-17,5	45-52,5

*В случае необходимости применения дозы, метка для которой отсутствует на стаканчике дозирующем или шприце-дозаторе, для более точного дозирования отмеривание следует произвести в несколько этапов, чтобы суммарный объем принятого внутрь сиропа соответствовал необходимой дозе.

Рекомендуемые режимы применения лекарственного средства при отдельных заболеваниях:

- инфекции кожи и слизистых оболочек, вызванные вирусами простого герпеса типа 1 или типа 2, у детей:* рекомендуется принимать лекарственное средство в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, разделенной на 3-4 приема, в течение 10-14 дней (до исчезновения симптомов);
- подострый склерозирующий панэнцефалит:* суточная доза определяется из расчета 50-100 мг/кг массы тела; ее делят на 6 приемов (каждые 4 часа); длительность курса – 8-10 дней; после 8-дневного перерыва при легком течении дополнительно проводят еще 1-3 курса, при тяжелом течении – до 9 курсов;
- рецидивирующие инфекции верхних дыхательных путей у детей, возникшие на фоне пониженного иммунитета:* рекомендуется принимать лекарственное средство в суточной дозе 50 мг/кг массы тела, разделенной на 3-4 приема, на протяжении 21 дня (или проводят 3 курса по 7-10 дней с такими же перерывами). При коррекции

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

иммунодефицитных состояний продолжительность курса лечения может составлять от 3 до 9 недель.

Взрослые, в том числе лица пожилого возраста

Рекомендуемая суточная доза составляет 50 мг/кг массы тела, что эквивалентно 1 мл сиропа на 1 кг массы тела. Обычно суточная доза составляет 3 г (что эквивалентно 60 мл сиропа в сутки), ее делят на 3-4 равные части. Максимальная суточная доза – 4 г (что эквивалентно 80 мл сиропа в сутки).

Противопоказания

Назначение и применение лекарственного средства Иммунозин® противопоказано в следующих ситуациях:

- известная индивидуальная повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства (к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ) (см. раздел «Состав»);
- обострение подагры;
- гиперурикемия;
- мочекаменная болезнь;
- тяжелая почечная недостаточность (III степени);
- детский возраст до 1 года.

Особые указания и меры предосторожности

Прием лекарственного средства Иммунозин® может приводить к преходящему повышению концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, особенно у мужчин и у пожилых людей обоих полов. Как правило, после такого повышения концентрации мочевой кислоты не выходят за верхнюю границу нормального диапазона (верхней границей нормы является 8 мг/дл, что соответствует 420 ммоль/л). Повышение концентрации мочевой кислоты объясняется катаболизмом инозина до мочевой кислоты в организме человека. Это не связано с индуцированными лекарством модификациями активности фермента или почечного клиренса. Таким образом, Иммунозин® допускается назначать только с осторожностью пациентам с подагрой (в период ремиссии), с нарушенной функцией почек (легкой или средней степени тяжести), а также пациентам, у которых указанные состояния уже отмечались ранее. У таких пациентов в процессе лечения обязательно нужно тщательно контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче.

Существует вероятность образования камней в почках у пациентов, получающих продолжительное лечение. При длительном лечении (3 месяца и более) у каждого пациента необходимо регулярно контролировать концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови и моче, функцию печени и почек, общий анализ крови.

У некоторых пациентов могут развиваться тяжелые реакции гиперчувствительности (крапивница, ангионевротический отек, анафилаксия, анафилактический шок) (см. раздел «Нежелательные реакции»). В таких случаях лечение препаратом Иммунозин® следует прекратить.

Вспомогательные вещества

Иммунозин® содержит метилпарагидроксибензоат (E 218) и пропилпарагидроксибензоат (E 216), которые могут вызывать аллергические реакции (в том числе, отсроченные).

Лекарственное средство содержит сахар белый кристаллический (сахарозу). Пациенты с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, глюкозо-галактозной мальабсорбцией или дефицитом сахаразы-изомальтазы не должны принимать Иммунозин® в форме сиропа.

В 1 мл лекарственного средства содержится 650 мг сахара белого кристаллического (сахароза). Данный факт необходимо принимать во внимание при назначении

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

лекарственного средства пациентам с сахарным диабетом. Также применения препарата в течение двух недель и более может оказывать негативное воздействие на зубы.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами или пищевыми продуктами
Иммунозин[®] необходимо использовать с осторожностью при сопутствующем приеме следующих лекарственных средств:

- ингибиторы ксантиноксидазы (например аллопуринол);
- лекарственные средства, увеличивающие выведение мочевой кислоты с мочой, в том числе тиазидные диуретики (например гидрохлоротиазид, хлорталидон, индапамид), петлевые диуретики (фуросемид, торасемид, этакриновая кислота).

Иммунозин[®] не следует применять одновременно с иммунодепрессантами и непосредственно после окончания курса лечения иммунодепрессантами в связи с вероятностью фармакокинетического взаимодействия, которое может повлиять на терапевтическое действие лекарственного средства Иммунозин[®]. При одновременном применении иммунодепрессанты могут снижать эффективность инозина пранобекса.

Одновременное применение инозина пранобекса с зидовудином увеличивает образование нуклеотидов зидовудина посредством сложных механизмов, что ведет к повышению биодоступности зидовудина и к усилению внутриклеточного фосфорилирования в моноцитах крови. В результате этого Иммунозин[®] усиливает эффекты зидовудина.

Применение в период беременности и кормления грудью

Влияние лекарственного средства на развитие плода и на фертильность у людей не изучалось. Неизвестно, выделяется ли инозин пранобекс в грудное молоко, поэтому Иммунозин[®] не должен применяться в периоды беременности и кормления грудью. Данной категории пациентов Иммунозин[®] может назначаться, только если польза от приема лекарственного средства превышает потенциальные риски.

Нежелательные реакции

Частота возникновения нежелательных реакций представлена по системно-органным классам и оценивается по следующей схеме: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); неизвестно (частота не может быть определена на основе имеющихся данных). В пределах каждой частотной группы нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Иммунозин[®] хорошо переносится даже при длительном применении. Чаще всего как у взрослых, так и у детей отмечают кратковременное незначительное повышение концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче (обычно в пределах нормального диапазона), связанное с метаболизмом инозина. Как правило, уровень мочевой кислоты возвращается к прежним значениям через несколько дней после отмены препарата.

Нежелательные реакции, зафиксированные в клинических исследованиях препаратов на основе инозина пранобекса при применении препарата до 3 месяцев и дольше

Нарушения психики: нечасто – нервозность.

Нарушения со стороны нервной системы: часто – головная боль, головокружение; нечасто – сонливость или бессонница.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота с или без рвоты, боли в эпигастрии; нечасто – диарея, запор.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: часто – кожная сыпь, зуд.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – полиурия (увеличение объема мочи).

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто – артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – суботлиемость; недомогание.

СОЛЖАСОБАН
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень часто – повышение активности трансаминаз и щелочной фосфатазы в крови, повышение концентрации азота мочевины в крови.

Нежелательные реакции, зафиксированные в пострегистрационном периоде при применении препаратов на основе инозина пранобекса

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: частота неизвестна – боли в эпигастральной области.

Нарушения со стороны иммунной системы: частота неизвестна – ангионевротический отек, реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции, анафилактический шок.

Нарушения со стороны нервной системы: частота неизвестна – головокружение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: частота неизвестна – эритема.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения польза/риск лекарственного средства. Необходимо проинформировать пациента о необходимости немедленно сообщать лечащему врачу о всех случаях возникновения нежелательных реакций, перечисленных в данной инструкции, а также не упомянутых в ней, и о случаях неэффективности лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях или неэффективности лекарственного средства в Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» (<https://www.rceth.by/>).

Передозировка

Не зарегистрировано ни одного случая передозировки инозина пранобекса. Учитывая результаты токсикологических исследований на животных, серьезные нежелательные реакции, за исключением значительного повышения концентрации мочевой кислоты в сыворотке, маловероятны. При передозировке рекомендуется провести симптоматическую и поддерживающую терапию.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с движущимися механизмами

Учитывая фармакодинамические свойства инозина пранобекса, маловероятно, что Иммунозин® будет оказывать влияние на способность управлять автотранспортом и работать с другими движущимися механизмами.

Форма выпуска и упаковка

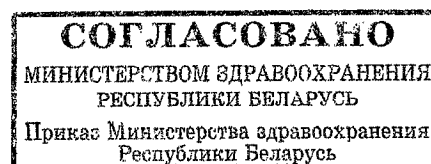
По 150 мл во флаконах пластмассовых из полиэтилентерефталата, укупороенных колпачками полимерными винтовыми. Каждый флакон вместе со стаканчиком дозирующим или со шприцем-дозатором 5,0 мл с белым или оранжевым плунжером, вкладышем под шприц-дозатор и листком-вкладышем помещен в пачку из картона. В случае использования в качестве дозирующего устройства шприца-дозатора вкладыш под шприц-дозатор может быть вставлен в горловину флакона либо вложен в пачку в комплекте со шприцем-дозатором.

Шприц-дозатор или комплект шприц-дозатор и вкладыш под шприц-дозатор вкладываются в пачку из картона в прозрачной или белой защитной индивидуальной упаковке либо без упаковки.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.



Срок годности

2 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Срок хранения после вскрытия флакона 6 месяцев.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта.

Информация о производителе

ООО «Фармтехнология», 220024, г. Минск, ул. Корженевского, 22.

Телефон/факс: (017) 309 44 88; e-mail: ft@ft.by.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь