

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

INOMED 50 mg/ml sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml sirupu obsahuje 50 mg inozín acedoben dimepranolu (synonymá: metizoprinol, inozínpranobex, inoziplex). Jedna odmerka (10 ml) sirupu obsahuje 500 mg inozín acedoben dimepranolu.

Pomocné látky so známym účinkom: sacharóza (0,65 g v 1 ml), metyl-parahydroxybenzoát, propyl-parahydroxybenzoát, propylénglykol a etanol (zložky príchuť citrusového ovocia).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup.

Číry, bledožltý sirup s príchuťou citrusového ovocia.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imunodeficiencie, obzvlášť ochorenia spôsobené vírusmi, ako sú herpetické infekcie.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávkovanie závisí od telesnej hmotnosti pacienta a závažnosti ochorenia. Denná dávka má byť rozdelená rovnomerne počas dňa.

Dospelí a starší pacienti

Odporúčaná denná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/kg), zvyčajne 3 g/deň až do maximálnej dávky 4 g/deň, zvyčajne 3 - 4-krát po 20 ml sirupu denne (3 - 4-krát 2 odmerky*).

Pediatrická populácia

Zvyčajná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/kg) v 3 - 4 rovnakých dávkach počas dňa podávaných podľa tabuľky uvedenej nižšie.

Telesná hmotnosť	Dávkovanie
menej ako 9 kg	3 – 4-krát po 2,5 ml sirupu
9 -14 kg	3 – 4-krát po 5 ml sirupu
14 -21 kg	3 – 4-krát po 7,5 ml sirupu
nad 21 kg	rovnaká dávka ako u dospelých

* Treba používať priloženú plastovú dávkovaciu odmerku.

Dĺžka liečby

Akútne ochorenia: Pri ochoreniach s krátkym vývojom liečba obvykle trvá 5-14 dní. Liečba má pokračovať ešte 1 alebo 2 dni po ústupe symptómov, prípadne dlhšie, podľa rozhodnutia lekára.

Vírusové ochorenia s dlhším vývojom: V liečbe treba pokračovať ešte 1-2 týždne po ústupe symptómov, prípadne dlhšie, podľa rozhodnutia lekára.

Rekurentné ochorenia: Počiatočná liečba je rovnaká ako pri akútnych ochoreniach. V priebehu udržiavacej liečby sa dávka môže redukovať na 500-1 000 mg denne. Pri výskyte prvých príznakov recidívy sa treba ihneď vrátiť k dávkovaniu ako pri akútnych stavoch a pokračovať v ňom ešte 1-2 dni po ústupe symptómov. Takúto liečbu možno podľa potreby niekoľkokrát opakovať na základe zhodnotenia klinického stavu lekárom.

Chronické ochorenia: 50 mg/kg telesnej hmotnosti denne užívaných nasledovne:

Asymptomatické stavy: 30 dní s prestávkou 60 dní.

Lahké príznaky: 60 dní s prestávkou 30 dní.

Závažné príznaky: 90 dní s prestávkou 30 dní.

Táto dávka sa môže v prípade potreby zopakovať. Pacienti musia byť sledovaní kvôli recidíve.

Osobitné populácie

Porucha funkcie obličiek

K dispozícii nie sú žiadne údaje o používaní lieku v tejto skupine pacientov. Napriek tomu je pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek potrebná opatrnosť z dôvodu mierneho prechodného zvýšenia koncentrácie kyseliny močovej v sére a v moči, ktorá môže byť spôsobená liekom. U týchto pacientov sa odporúča monitorovanie koncentrácií kyseliny močovej v sére a v moči.

Porucha funkcie pečene

K dispozícii nie sú žiadne údaje o používaní lieku v tejto skupine pacientov.

Spôsob podávania

Tento liek je určený len na perorálne použitie.

Denná dávka má byť rozdelená rovnomerne počas dňa.

4.3 Kontraindikácie

Sirup INOMED sa nemá podávať:

- v prípadoch známej precitlivenosti na inozín acedoben dimepranol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- u pacientov, ktorí majú akútnu dnu,
- u pacientov s hyperurikémiou.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

U niektorých pacientov sa môže objaviť reakcia z precitlivenosti (urtikária, angioedém, anafylaktická reakcia). V takomto prípade sa má liečba sirupom INOMED prerušiť.

Metabolizmus inozínu obsiahnutého v inozín acedoben dimepranole vedie k zvýšeniu koncentrácie kyseliny močovej v sére a moči; preto sa odporúča opatrnosť pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek, dnou, urolitiázou alebo hyperurikémiou. Počas liečby je potrebné u týchto pacientov pravidelne sledovať hladiny kyseliny močovej v sére a v moči.

Pri dlhodobej liečbe môžu vzniknúť obličkové kamene. Pri dlhodobej liečbe je potrebné pravidelne kontrolovať u všetkých pacientov hladinu kyseliny močovej v sére a v moči, hepatálne funkcie, krvný obraz a renálne funkcie.

Sirup INOMED obsahuje sacharózu

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharázy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Sirup INOMED obsahuje metyl-parahydroxybenzoát a propyl-parahydroxybenzoát
Môže vyvolať alergické reakcie (možno oneskorené).

Sirup INOMED obsahuje propylénglykol

Tento liek obsahuje 140 mg propylénglykolu v maximálnej dennej dávke 4 g, čo zodpovedá 140 mg/80 ml.

Sirup INOMED obsahuje etanol

Tento liek obsahuje 136,6 mg etanolu (alkohol) v maximálnej dennej dávke 4 g, čo zodpovedá 136,6 mg/80 ml. Množstvo v maximálnej dennej dávke 4 g tohto lieku zodpovedá menej ako 4 ml piva alebo 2 ml vína.

4.5 Liekové a iné interakcie

Inozín acedoben dimepranol sa nemá užívať v kombinácii s nasledujúcimi liekmi:

- Lieky používané na liečbu dny, ako sú: alopurinol, indometacín, kolchicín a iné.
- Imunosupresíva používané na liečbu autoimunitných ochorení alebo po transplantácii orgánu.
- Zidovudín, liek používaný na liečbu vírusových infekcií vrátane HIV. Inozín acedoben dimepranol zvyšuje hladinu zidovudínu v krvi, čím zvyšuje riziko nežiaducich účinkov.
- Lieky, ktoré vedú k zvýšenému vylučovaniu kyseliny močovej v moči, vrátane diuretík, ako sú tiazidové diuretiká (ako hydrochlórtiazid, chlórťalidón, indapamid) a slučkové diuretiká (furosemid, torasemid, kyselina etakrynová).
- Pri podávaní 5-fluóracilu, levamizolu, adenínu alebo adenosínu s inozín acedoben dimepranolom je potrebná opatrnosť. Klinický význam týchto interakcií však nie je známy.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

U zvierat neboli hlásené žiadne teratogénne účinky inozín acedoben dimepranolu. Kontrolované štúdie sledujúce riziko pre plod sa u ľudí neuskutočnili. Preto sa počas gravidity nemá inozín acedoben dimepranol podávať. Môže sa podať, len ak lekár zváži, že prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

Dojčenie

Nie je známe, či sa inozín acedoben dimepranol vylučuje do materského mlieka u ľudí. Preto sa počas laktácie nemá inozín acedoben dimepranol podávať. Môže sa podať, len ak lekár zváži, že prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

Fertilita

Neboli pozorované žiadne známky škodlivých účinkov na reprodukčnú schopnosť samcov a samíc zvierat. Kontrolované štúdie sledujúce zníženie fertility sa u ľudí neuskutočnili.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sirup INOMED nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby inozín acedoben dimepranolom neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce účinky.

Boli hlásené nasledovné nežiaduce účinky s neznámou frekvenciou (frekvencia sa z dostupných

údajov nedá odhadnúť):

- Poruchy imunitného systému: reakcia z precitlivenosti, anafylaktická reakcia
- Psychické poruchy: nervozita, nespavosť
- Poruchy nervového systému: bolesti hlavy, závraty, mierny útlm centrálného nervového systému (spojený s užitím nadmernej dávky inozín acedoben dimepranolu)
- Poruchy gastrointestinálneho traktu: vracanie, prechodná nevoľnosť (spojená s užitím nadmernej dávky inozín acedoben dimepranolu), hnačka, zápcha
- Poruchy kože a podkožného tkaniva: urtikária, angioedém, svrbenie, kožné vyrážky
- Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva: artralgia
- Poruchy obličiek a močových ciest: polyúria
- Celkové poruchy a reakcie v mieste podania: únava, malátnosť
- Laboratórne a funkčné vyšetrenia: prechodný vzostup kyseliny močovej v sére a moči, zvýšené hladiny pečenej enzýmov

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Neboli hlásené žiadne prípady predávkovania inozín acedoben dimepranolom. Ako klinické príznaky toxicity sa môžu vyskytnúť nevoľnosť, vracanie, hyperurikémia, renálne zlyhanie. Vzhľadom na výsledky toxikologických štúdií na zvieratách je okrem zvýšených hladín kyseliny močovej v tele nepravdepodobný výskyt iných závažných nežiaducich účinkov. Liečba je obmedzená na symptomatické a podporné opatrenia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, iné antivirotiká
ATC kód: J05AX05

Inozín acedoben dimepranol je syntetický purínový derivát s imunomodulačnými a protívirusovými účinkami, ktoré sú dokumentované *in vivo* zreteľným zvýšením oslabenej imunitnej odpovede hostiteľa.

V klinických štúdiách inozín acedoben dimepranol normalizoval nedostatočnú alebo porušenú bunkami sprostredkovanú imunitu vyvolaním tvorby buniek typu Th1, čo iniciuje maturáciu a diferenciáciu T-lymfocytov a potenciáciu indukovaných lymfoproliferatívnych reakcií v bunkách aktivovaných mitogénom alebo antigénom. Ukázalo sa, že liek moduluje aj cytotoxicitu T-lymfocytov a NK buniek, funkcie CD8⁺ supresorových a CD4⁺ pomocných lymfocytov a zvyšuje aj počet povrchových receptorov pre IgG a komplement. Inozín acedoben dimepranol zvyšuje produkciu cytokínu IL-1, zvyšuje produkciu IL-2 a zvyšuje expresiu IL-2 receptora *in vitro*. Signifikantne zvyšuje sekréciu endogénneho IFN- γ a znižuje produkciu IL-4 *in vivo*. Ďalej sa ukázalo, že potencuje chemotaxiu a fagocytózu neutrofilov, monocytov a makrofágov.

In vivo inozín acedoben dimepranol zvyšuje zníženú translačnú schopnosť lymfocytárnej mRNA a syntézu proteínov, pričom inhibuje syntézu vírusovej RNA zatiaľ neobjasneným spôsobom pomocou

- 1) inozínom sprostredkovanej inkorporácie kyseliny orotovej do polyribosómov;
- 2) inhibície naväzovania polyadenylových kyselín na vírusovú mRNA;
- 3) molekulárnej reorganizácie transmembránového proteínového komplexu, ktorý je rozpoznávaný T-lymfocytmi prostredníctvom špecifického TcR receptora v lymfocyte intramembránových partikul (IMP), ktorá vedie k takmer trojnásobnému vzrastu denzity.

Inozín acedoben dimepranol inhibuje cGMP fosfodiesterázu iba pri vysokých koncentráciách *in vitro* a pri hladinách, ktoré sa *in vivo* pri imunofarmakologickom použití nedosahujú.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Inozín acedoben dimepranol sa rozkladá na množstvo prirodzene sa vyskytujúcich chemických zložiek, čo veľmi sťažuje vykonanie farmakokinetickej analýzy. Inozín acedoben dimepranol sa skladá z inozínu a zo soli 2-hydroxy-N,N-dimetylpropánamínu (N,N-dimethylamino-2-propanol, DIP) a kyseliny 4-acetylaminobenzoovej (p- acetamidobenzoic acid, PAcBA). Po perorálnom podaní inozín acedoben dimepranolu je absorpcia DIP aj PAcBA z kvapalnej liekovej formy mimoriadne rýchla. Maximálne plazmatické koncentrácie DIP a PAcBA sa u zdravých dobrovoľníkov po jednorazovom perorálnom podaní 0,5 g tablety inozín acedoben dimepranolu dosiahnu za $0,98 \pm 0,78$ h a $0,58 \pm 0,12$ h. Maximálne koncentrácie DIP a PAcBA v krvi dosiahli približne 4 a 7 $\mu\text{g/ml}$ 1 hodinu po podaní 1 g tablety inozín acedoben dimepranolu.

Distribúcia

Je k dispozícii málo údajov o distribúcii inozín acedoben dimepranolu u ľudí. Objem distribúcie DIP a PAcBA u zdravých dobrovoľníkov po jednorazovom perorálnom podaní 0,5 g tablety inozín acedoben dimepranolu je $160,3 \pm 27,85$ l a $77,46 \pm 8,85$ l.

Biotransformácia

Po perorálnom alebo intravenóznom podaní sa inozín acedoben dimepranol rýchlo metabolizuje. U ľudí je hlavným eliminačným produktom kyselina močová. Ostatné súčasti inozín acedoben dimepranolu sú oxidované alebo glukuronidované a vylúčené močom. PAcBA sa u ľudí vylučuje močom hlavne ako o-acylglukuronidový konjugát. DIP sa u ľudí oxidačne transformuje na extrémne polárny N-oxid a vylučuje sa v moči. Pretože inozín je rýchlo katabolizovaný a endogénne plazmatické hladiny inozínu sú variabilné, metabolizmus inozínu z inozín acedoben dimepranolu u ľudí bol hodnotený sledovaním hladín kyseliny močovej v moči a súčtom sérových hladín kyseliny močovej. Kyselina močová tvorí 30 % až 70 % podaného inozínu.

Eliminácia

Eliminácia je relatívne rýchla, s polčasom eliminácie 50 min. pre PAcBA a 3,5 h pre DIP, podľa nameraných hodnôt vylúčených nezmenených zložiek liečiva v moči. Hlavnými metabolitmi u ľudí sú DIP-N-oxid a o-acylglukuronid PAcBA. Pretože inozínová časť je degradovaná metabolickou cestou degradácie purínov na kyselinu močovú, experimenty s izotopovo značenými zlúčeninami u ľudí nie sú vhodné.

Biologická dostupnosť/AUC

Biologická dostupnosť liekových foriem inozín acedoben dimepranolu u ľudí bola hodnotená pomocou metód rádioaktívne značeného liečiva po podaní jednorazovej perorálnej dávky 1 g v kvapalnej liekovej forme, a taktiež pri použití skríženého dizajnu štúdie a rôznych liekových foriem vrátane roztoku, tabliet a sirupu. Absorpcia inozín acedoben dimepranolu z kvapalnej liekovej formy bola takmer kvantitatívna, stanovená izolovaním DIP a PAcBA v moči 24 hodín po podaní dávky. Izolované množstvo v moči bolo pri tabletách a sirupe 84 % a 77 % pre DIP a 90 % a 92 % pre PAcBA, v uvedenom poradí.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Pri inozín acedoben dimepranole bol preukázaný nízky profil toxicity v rôznych štúdiách akútnej, subakútnej a chronickej toxicity u zvierat. Akútna toxicita perorálne podanej dávky sa pohybovala v rozmedzí od >5000 do 10000 mg/kg u niekoľkých živočíšnych druhov. Štúdie subakútnej toxicity sa uskutočnili na potkanoch, psoch a opiciach s dávkami inozín acedoben dimepranolu v rozmedzí od 125 do 3000 mg/kg. Málo závažné toxické účinky sa zaznamenali len pri dávkach vyšších ako 500 mg/kg p.o. na potkanoch a na psovi. Žiadne toxické účinky neboli pozorované na opiciach, ktoré

dostávali 125-500 mg/kg inozín acedoben dimepranolu.

Štúdie s inozín acedoben dimepranolom preukázali, že nevykazuje známky toxicity ani pri dávkach, ktoré významne presahujú maximálnu odporúčanú dennú dávku u ľudí (60 mg/kg). Nebola preukázaná imunosupresívna alebo imunitná toxicita, ktorá by bola spojená s podávaním inozín acedoben dimepranolu, dokonca ani pri dávke LD50, t.j. 5 g/kg.

Dlhodobé toxikologické štúdie na myšiach a potkanoch nepreukázali žiadne známky karcinogénneho potenciálu.

Neboli hlásené žiadne mutagénne účinky inozín acedoben dimepranolu. Štúdie dlhodobej toxicity na myšiach a potkanoch nepreukázali žiadne nežiaduce účinky inozínu acedoben dimepranolu.

Neboli hlásené žiadne teratogénne účinky inozín acedoben dimepranolu. Štúdie teratogenity, štúdie fertility a reprodukčné štúdie boli uskutočnené na potkanoch a králikoch. Inozín acedoben dimepranol bol podávaný perorálne v dávkach do 1000 mg/deň. Neboli pozorované žiadne známky škodlivých účinkov na reprodukčné schopnosti u zvierat. Účinok inozín acedoben dimepranolu na fertilitu a reprodukciu bol hodnotený u samcov a samíc potkanov druhu Charles River albino s kontrolnou skupinou a dvoma testovanými skupinami (500 a 100 mg/kg/deň). Výsledky ukázali normálny rast, prírastok hmotnosti a správanie u všetkých zvierat. Laktácia, prežitie, incidencia živého pôrodu a telesná hmotnosť potomkov boli v priebehu štúdie normálne vo všetkých skupinách.

Samice potkanov albínov dostávali inozín acedoben dimepranol v dávke 1000 mg/kg/deň počas gestácie a 21 dní po pôrode. Neboli pozorované žiadne štatisticky významné účinky na dĺžku gestácie, veľkosť vrhov, hmotnosť potomkov, pomer samcov a samíc alebo schopnosť opätovného vrhu. U myší, potkanov alebo králikov liečených inozín acedoben dimepranolom v dávkach 500-2000 mg/kg p.o. od 6. do 15. alebo 6. až 18. dňa gestácie neboli pozorované žiadne teratogénne účinky.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
glycerol
metyl-parahydroxybenzoát
propyl-parahydroxybenzoát
príchut' citrusového ovocia (obsahuje propylénglykol a etanol)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení: 6 mesiacov.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z jantárového skla typu III uzavretá bezpečnostným skrutkovacím polypropylénovým uzáverom s vnútornou vložkou z polyetylénu s nízkou hustotou.

Schválený text k rozhodnutiu o registrácii, ev. č.: 2018/02599-REG

Priložená je polypropylénová dávkovacia odmerka.

Veľkosť balenia: 150 ml

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

CANDE s.r.o.
E. Belluša 6752/4
921 01 Piešťany
Slovenská republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

42/0102/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2020