

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

LONELIX 50 mg/ml sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml sirupu obsahuje 50 mg inozín acedobén dimepranolu.

Pomocné látky so známym účinkom:

Jeden ml sirupu obsahuje 650 mg sacharózy, 1,8 mg metyl-parahydroxybenzoátu a 0,2 mg propyl-parahydroxybenzoátu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup.

Bezfarebná, číra tekutina so sladkou chuťou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

LONELIX 50 mg/ml sirup ako nešpecifický imunomodulátor je indikovaný u imunokompetentných pacientov ako doplnková liečba štandardnej antivírusovej alebo chirurgickej liečby pri nasledujúcich vírusových ochoreniach:

- Liečba vírusových infekcií horných dýchacích ciest (napr. akútna rinofaryngitída, akútna faryngitída, akútna laryngitída, akútna laryngofaryngitída).
- Opakujúce sa nekomplikované labiálne alebo genitálne infekcie spôsobené vírusom *Herpes simplex*.
- Nekomplikovaná infekcia spôsobená vírusom *Herpes zoster* (reaktivácia infekcie vírusom *Varicella zoster* [VZV]).
- Infekcie ľudským papilomavírusom (HPV) postihujúce kožu alebo sliznice (napr. condyloma acuminatum).
- Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávka sa má stanoviť na základe telesnej hmotnosti pacienta a závažnosti ochorenia.

Podanie celkovej dennej dávky sa má rozdeliť na rovnaké jednotlivé dávky rovnomerne počas bdenia. Nemala by sa prekročiť 4-gramová denná dávka.

Dospelí, vrátane starších ľudí

Odporúčaná denná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti (1 ml/kg), nepresahujúca maximálnu dennú dávku 4 g (zvyčajne 4 dávkovacie striekačky* tri- až štyrikrát denne, t.j. 20 ml – tri- až štyrikrát denne).

Pediatrická populácia

50 mg/kg telesnej hmotnosti denne alebo podľa tabuľky uvedenej nižšie:

Telesná hmotnosť	Dávkovanie
Menej ako 9 kg	3–4 - krát pol dávkovacej striekačky* sirupu (3–4 x 2,5 ml) denne
9 -14 kg	3–4 - krát jedna dávkovacia striekačka* sirupu (3–4 x 5 ml) denne
14 -21 kg	3–4 - krát jeden a pol dávkovacej striekačky* sirupu (3–4 x 7,5 ml) denne
Nad 21 kg	rovnaká dávka ako u dospelých

* Na presné dávkovanie sa má použiť dávkovacia striekačka, ktorá je súčasťou balenia lieku. Na uľahčenie podávania je striekačka vybavená stupnicou medzi 0,5 ml a 5 ml.

Trvanie liečby - všeobecne

Akútne infekcie

Pri vírusových infekciách s krátkym trvaním má liečba pokračovať 1 až 2 dni po ústupe príznakov alebo prípadne aj dlhšie, v závislosti od rozhodnutia lekára. Liečebné obdobie je zvyčajne 5–14 dní.

Vírusové ochorenie s dlhým trvaním

V liečbe treba pokračovať ešte 1-2 týždne po ústupe symptómov, prípadne dlhšie, podľa rozhodnutia lekára.

Rekurentné infekcie

Počiatočná liečba je rovnaká ako v prípade akútnych infekcií. Po tomto období sa u pacientov bez príznakov odporúča znížená udržiavacia dávka: u dospelých a starších osôb 2 až 4 dávkovacie striekačky sirupu denne (10 - 20 ml sirupu). Ak sa objavia prvé známky recidívy príznakov, pacientom sa má okamžite vrátiť rovnaké dávkovanie ako v prípade akútnej infekcie, v liečbe sa má pokračovať 1-2 dni po ústupe príznakov a znovu má nasledovať odporúčaná udržiavacia dávka. Tento liečebný režim je možné podľa potreby opakovať niekoľkokrát, na základe pravidelného hodnotenia klinického stavu pacienta a odporúčania lekára.

Chronické ochorenia

50 mg/kg telesnej hmotnosti denne užívaných nasledovne:

- *asymptomatické prípady*: má sa užívať 30 dní, po ktorých nasleduje 60-dňový interval bez liekov.
- *prípady s miernymi príznakmi*: má sa užívať 60 dní, po ktorých nasleduje 30-dňový interval bez liekov.
- *závažné prípady*: má sa užívať 90 dní, po ktorých nasleduje 30-dňový interval bez liekov.

Tento dávkovací režim sa môže podľa potreby opakovať. Počas liečby sa vyžaduje monitorovanie opakujúcich sa príznakov.

Dávkovanie a trvanie liečby špecifické pre osobitné indikácie

Subakútna sklerotizujúca panencefalitída (SSPE)

Denná dávka je 100 mg/kg telesnej hmotnosti, neprekračujúca maximálnu dávku 60-80 ml/deň. Je určená pre dlhodobú nepretržitú liečbu s pravidelným sledovaním klinických a laboratórnych parametrov a hodnotením potreby ďalšej liečby. Vo veľmi závažných prípadoch môže byť odporúčaná denná dávka prekročená.

Genitálna infekcia spojená s HPV

Pri bradaviciach na vonkajších genitáliách (s výnimkou perianálnych, intraanálnych alebo meatických bradavíc) alebo endocervikálnej infekcii spojenej s HPV je odporúčaná denná dávka 60 ml, po dobu 14-28 dní, ako doplnok ku konvenčným lokálnym alebo chirurgickým zákrokom, podľa nasledujúcej schémy:

- a) „nizkoriziková“ *pacienti*: inozín sa podáva nepretržite 14-28 dní, po ktorých nasleduje maximálne dvojmesačná doba bez liečby, aby sa dosiahla maximálna eliminácia vírusu;
- b) „vysokoriziková“¹ *pacienti*: na dosiahnutie maximálnej eliminácie vírusu sa má liek podávať po dobu 3 mesiacov, každý mesiac počas 5 dní v týždni v rámci 1-2 po sebe nasledujúcich týždňov.

¹ Najbežnejší „vysokorizikový“ *profil recidív alebo cervikálnej dysplázie u pacientov s genitálnymi infekciami HPV je podobný ako u iných chorôb a zahŕňa:*

- *Anamnézu genitálnych HPV (> 2 roky alebo > 3 zlyhania predchádzajúcej liečby);*
- *Imunodeficienciu spôsobenú:*
 - *Opakujúcimi sa alebo chronickými infekciami alebo akýmkoľvek inými sexuálne prenosnými chorobami v anamnéze;*
 - *Chemoterapiou rakoviny;*
 - *Návykovou nadmernou konzumáciou alkoholu;*
 - *Nedostatočne kontrolovaným diabetom;*
 - *Atopiou;*
- *Dlhodobé užívanie perorálnej antikoncepcie (2 roky a viac);*
- *Hladinu folátu v červených krvinkách pod 660 nmol/l;*
- *Viacero vaginálnych sexuálnych partnerov alebo akákoľvek zmena v dlhoročnom partnerovi;*
- *Análny sex;*
- *Vek nad 20 ± 3 roky;*
- *Fajčenie.*

Spôsob podávania

Tento liek je určený výlučne na perorálne použitie. Na odmeranie správnej dávky použite dávkovaciu striekačku s objemom 5 ml, ktorá je súčasťou balenia lieku.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Aktuálny záchvat dny.
- Nezvyčajne zvýšená hladina kyseliny močovej v sére.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Inozín acedobén dimepranol môže spôsobiť prechodné zvýšenie hladín kyseliny močovej v sére a moči, ktoré zvyčajne zostáva v normálnom rozmedzí (vzhľadom na hornú hranicu 8 mg/dl, čo zodpovedá 420 µmol/l). Toto zvýšenie možno pozorovať najmä u mužov a u staršieho pohlaví.

Zvýšenie hladín kyseliny močovej je spôsobené katabolizmom inozínovej zložky v tomto lieku u ľudí na kyselinu močovú, to znamená, že zvýšenie hladín kyseliny močovej v sére *nie* je spôsobené zmenou enzýmovej funkcie vyvolanou liekom, ani zmenou funkcie klirensu obličiek.

Preto sa tento liek môže pacientom s dnou v anamnéze, hyperurikémiou, urolitiázou a poruchou funkcie obličiek podávať len so zvýšenou opatrnosťou. Počas liečby je potrebné pravidelne monitorovať hladinu kyseliny močovej.

Počas dlhodobej liečby (3 mesiace alebo dlhšie) sa môžu tvoriť močové kamene. Ak sa inozín acedobén dimepranol používa dlhší čas, odporúča sa pravidelné sledovanie hladín kyseliny močovej v sére a moči, funkcie pečene, počtu krviniek a funkcie obličiek.

U niektorých pacientov sa môžu vyskytnúť reakcie z precitlivenosti (žihľavka, angioedém, anafylaxia). V takýchto prípadoch sa má liečba sirupom LONELIX prerušiť.

Pomocné látky

LONELIX sirup obsahuje metyl- a propyl-parahydroxybenzoát, ktoré môžu spôsobiť alergické reakcie (možno oneskorené).

Tento liek obsahuje sacharózu. Môže škodiť zubom.

LONELIX sirup obsahuje viac ako 5 g sacharózy na dávku presahujúcu 8 ml. Toto je potrebné vziať do úvahy u pacientov s diabetom mellitom.

Pacienti so zriedkavými dedičnými ochoreniami ako sú intolerancia fruktózy, glukózo-galaktózová malabsorpcia alebo deficit sacharázy-izomaltázy nesmú užívať tento liek.

LONELIX sirup obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Je potrebné vyhnúť sa súbežnému použitiu inozín acedobén dimepranolu a imunosupresív, pretože môže dôjsť k vzájomnému ovplyvneniu ich terapeutického účinku.

Inozín acedobén dimepranol sa má súbežne s inhibítormi xantínoxidázy alebo urikozurickými látkami, vrátane diuretík, používať s opatrnosťou.

Súbežné použitie so zidovudínom (azidotymidín, AZT) zvyšuje produkciu nukleotidu zidovudínu rôznymi mechanizmami, čo vedie k zvýšeniu biologickej dostupnosti zidovudínu v plazme a zvýšeniu intracelulárnej fosforylácie v monocytoch. V dôsledku toho inozín acedobén dimepranol zvyšuje účinok zidovudínu.

4.6 Gravidita a laktácia

Používanie lieku LONELIX sa počas celého obdobia tehotenstva a dojčenia (kvôli chýbajúcim štúdiám a údajom u ľudí) neodporúča, inak si pomer očakávaných prínosov a potenciálnych nepriaznivých účinkov vyžaduje individuálne zváženie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Inozín acedobén dimepranol nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie pozorovaným vedľajším účinkom súvisiacim s liekom u dospelých aj detí je prechodné zvýšenie hladín kyseliny močovej v sére a v moči (zvyčajne zostávajú v normálnom rozmedzí), ktoré sa zvyčajne vráti na východiskové hodnoty niekoľko dní po ukončení liečby.

Klasifikácia podľa MedDRA terminológie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), a neznáme (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Frekvencia	Veľmi časté	Časté	Menej časté
Trieda orgánových systémov			
Psychické poruchy			nervozita nespavosť
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy	ospanlivosť
Poruchy ucha a labyrintu		vertigo	
Poruchy gastrointestinálneho traktu		vracanie, nevoľnosť, diskomfort v epigastriu	hnačka, zápcha
Poruchy kože a podkožného tkaniva		pruritus, 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	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi a v moči	zvýšené transaminázy a alkalická fosfatáza v krvi, zvýšenie dusíka močoviny (BUN) v krvi	

Nasledujúce vedľajšie účinky boli hlásené počas sledovania inozín acedobén dimepranolu po uvedení na trh. Ich frekvencia nie je známa (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov):

Poruchy imunitného systému	reakcia z precitlivenosti, anafylaktická reakcia
Poruchy nervového systému	závrat
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť v epigastriu a bruchu
Poruchy kože a podkožného tkaniva	angioedém, erytém, urtikária

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

S predávkovaním inozín acedobén dimepranolom nie sú žiadne skúsenosti.

Závažné nežiaduce účinky okrem prechodného zvýšenia hladín kyseliny močovej sa zdajú nepravdepodobné vzhľadom na štúdie toxicity na zvieratách.

V prípade predávkovania sa odporúča symptomatická a podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, priamo pôsobiace antivirotiká, iné antivirotiká

ATC kód: J05AX05

Inozín acedobén dimepranol je syntetický purínový derivát s imunomodulačnými a protivírusovými vlastnosťami. Pôsobením na imunitný systém a ovplyvnením bunkovej imunitnej odpovede zvyšuje endogénnu imunitu a inhibuje vírusovú replikáciu.

Tieto účinky sú výsledkom zjavného zvýšenia imunitných reakcií *in vivo*.

V klinických štúdiách sa preukázalo, že inozín acedobén dimepranol normalizuje deficitnú alebo nefunkčnú bunkami sprostredkovanú imunitu vyvolaním odpovede typu Th1, ktorá iniciuje dozrievanie T-lymfocytov a diferenciaciu a zosilnenie indukovaných lymfoproliferatívnych odpovedí v bunkách aktivovaných mitogénom alebo antigénom. Podobne sa ukázalo, že toto liečivo moduluje cytotoxicitu T-lymfocytov a NK-buniek (*natural killer cell* - „prirodzené zabíjačské bunky“), funkcie supresorových CD8 + lymfocytov a pomocných CD4 + lymfocytov, a tiež zvyšuje počet povrchových receptorov pre IgG a komplement. Inozín acedobén dimepranol zvyšuje produkciu cytokínov IL-1 a IL-2 a *in vitro* zvyšuje expresiu IL-2 receptora. Významne zvyšuje endogénnu sekréciu IFN- γ a znižuje produkciu IL-4 *in vivo*. Ukázalo sa tiež, že potencuje chemotaxiu a fagocytózu neutrofilov, monocytov a makrofágov.

In vivo inozín acedobén dimepranol zvyšuje zníženú translačnú schopnosť lymfocytovej mRNA a syntézu proteínov, pričom inhibuje syntézu vírusovej RNA (zatiaľ neobjasneným spôsobom) pomocou:

- (1) inkorporácie kyseliny orotovej do polyribosómov sprostredkovanej inozínom;
- (2) inhibície naviazania polyadenylových kyselín na vírusovú mRNA;
- (3) molekulárnej reorganizácie transmembránového proteínového komplexu, ktorý zohráva úlohu pri signalizácii receptora špecifického pre T-lymfocyty, ktorá sa uskutočňuje prostredníctvom lymfocytových intramembránových plazmatických častíc (IMP), a vedie k takmer trojnásobnému zvýšeniu hustoty.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Každá zložka liečiva vykazuje odlišné farmakologické vlastnosti.

Absorpcia

Po perorálnom podaní u človeka sa inozín acedobén dimepranol rýchlo a úplne absorbuje zo zažívacieho traktu a dostáva sa do krvi. V štúdiách s rádioaktívnym značením možno na základe rádioaktivity meranej v moči absorpciu zložiek DIP (N,N-dimetylamo-2-propanol) a PAcBA (kyselina 4-acetylamino-benzoová, p-acetamido-benzoic acid) považovať za prakticky úplnú od 8 do 24 hodín po požití.

Podobne po perorálnom podaní u makaka rýzus (*Rhesus*) sa z moču izoluje 94–100 % i.v. hladín zložiek DIP a PAcBA.

Inozín pochádzajúci z inozín acedobén dimepranolu sa metabolizuje rovnako ako endogénny inozín prostredníctvom purínovej metabolickej cesty. Zvýšenie hladiny kyseliny močovej sa stanovuje s účelom merania kvantitatívnej miery absorpcie. Po perorálnom podaní tabliet sa až 70 % exogénneho inozínu vylučuje močom vo forme kyseliny močovej. Zvyšné množstvo je vylúčené vo forme normálnych metabolitov (t.j. xantínu a hypoxantínu).

U ľudí nie je rádioaktívne označená látka vhodná na meranie absorpcie vytvoreného inozínu, pretože rádioaktívny izotop sa môže neskôr inkorporovať do DNA normálnymi metabolickými cestami purínu, čo sa preukázalo v štúdiách na zvieratách (rádioaktivita sa objavila v nukleotidovej frakcii).

Distribúcia

Po podaní opiciam sa rádioizotopmi značené látky zistili v nasledujúcich tkanivách zoradených podľa klesajúcej špecifickej aktivity: obličky, pľúca, pečeň, srdce, slezina, semenníky, pankreas, mozog a kostrové svalstvo.

Biotransformácia

Inozínová zložka lieku je eliminovaná rovnakou metabolickou cestou (degradáciou purínov) ako endogénny inozín.

U ľudí je hlavným metabolitom N-oxid pre DIP a O-acylglukuronidový konjugát pre PAcBA.

U ľudí sa po perorálnom podaní jedného gramu rádioizotopom značeného inozín acedobén dimepranolu zistili nasledovné plazmatické hladiny DIP a PAcBA: DIP 3,7 µg/ml a PAcBA 9,4 µg/ml po 2 alebo 4 hodinách. Maximálne zvýšenie hladín kyseliny močovej po dávke ako nepriamy marker merania inozínu odvodeného z liečiva v tolerančných štúdiách u ľudí nie je lineárne, ale sa môže meniť $\pm 10\%$ v rozmedzí 1-3 hodín.

Eliminácia

Vylučovanie PAcBA a jej hlavného metabolitu do moču za 24 hodín v podmienkach rovnovážneho stavu pri dávke 4 g denne dosahovalo približne 85 % podanej dávky. Eliminačný polčas DIP je 3,5 hodiny a PAcBA 50 minút.

Podľa štúdií na ľuďoch sa v rovnovážnom stave z každého gramu perorálne podaného inozín acedobén dimepranolu vylúči 0,147 g kyseliny močovej za 24 hodín.

Biologická dostupnosť/AUC

Po perorálnom podaní v rovnovážnom stave dosiahnutom na 4. deň tvorí nález PAcBA a jej metabolitov v moči $\geq 90\%$ z celkovej dávky. Nález DIP a jeho metabolitov bol $\geq 76\%$. AUC bola $\geq 88\%$ pre DIP a $\geq 77\%$ pre PAcBA vypočítaných na základe nálezov z moču.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U inozín acedobén dimepranolu bol preukázaný nízky profil toxicity v multivariačných štúdiách akútnej, subakútnej a chronickej toxicity na myšiach, potkanoch, psoch, mačkách a opiciach v dávkach do 1 500 mg/kg/deň a výsledná najnižšia akútna perorálna LD₅₀ bola 50-krát vyššia ako maximálna terapeutická denná dávka 100 mg/kg/deň.

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

Štandardné testy mutagenity, *in vivo* štúdie na myšiach a potkanoch, ani *in vitro* štúdie na ľudských lymfocytoch z periférnej krvi nepreukázali žiadne rozdiely týkajúce sa mutagénnych účinkov.

Neexistuje dôkaz o perinatálnej toxicite, embryotoxicite, teratogenite alebo poškodení reprodukčnej funkcie, čo sa preukázalo v štúdiách na myšiach, potkanoch a králikoch pri nepretržitom parenterálnom podávaní dávok až 20-krát vyšších ako sú maximálne odporúčané terapeutické dávky u ľudí (100 mg/kg/deň) (pozri časť 4.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
metyl-parahydroxybenzoát (E218)
propyl-parahydroxybenzoát (E216)
hydroxid sodný (na úpravu pH, E524)
monohydrát kyseliny citrónovej (na úpravu pH, E330)
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávať v chladničke, ani mrazničke.

Podmienky skladovania po prvom otvorení:

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 6 mesiacov. Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Neuchovávať v chladničke, ani mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

LONELIX 50 mg/ml sirup je dostupný vo fľaškách z jantárového skla s hydrolytickou odolnosťou typu III obsahujúcich 150 ml sirupu. Fľaša je uzatvorená bielym HDPE uzáverom s HDPE bezpečnostným prstencom a priehľadným LDPE viečkom. K baleniu je pripojená dávkovacia striekačka s mierkou uľahčujúcou dávkovanie (od 0,5 ml do 5 ml). Valec striekačky je vyrobený z polyetylénu s nízkou hustotou (LDPE), zatiaľ čo piest striekačky je vyrobený z polystyrénu. Fľaša je umiestnená v škatuli s písomnou informáciou pre používateľa.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapešť
Maďarsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0035/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 5. apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2024