

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Inosine acedoben dimepranol Vale 1000 mg tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 1000 mg inozín-acedoben-dimepranolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Biele až smotanové, oválne, bikonvexné tablety s dĺžkou 20 mm a šírkou 10 mm s deliacou ryhou na jednej strane a vyrytým označením „F“ na strane druhej.

Deliaca ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť, a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Inosine acedoben dimepranol Vale ako nešpecifický imunomodulátor je indikovaný dospelým pacientom ako prídavná liečba k štandardnej antivírusovej liečbe imunokompetentných pacientov s nasledujúcimi vírusovými infekciami:

- primárne a sekundárne vírusové respiračné infekcie a stavy zníženej imunity
- infekcie vyvolané herpetickými vírusmi: vírusom *Herpes simplex* typu 1 a 2
- symptomatická subklinická infekcia vulvy spôsobená ľudským papilomavírusom (*human papillomavirus*, HPV)

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

Odporúčaná denná dávka je 50 mg/kg telesnej hmotnosti (1/2 tablety na 10 kg), zvyčajne 3000 mg/deň až do maximálnej dávky 4000 mg/deň, podávaná perorálne v 3-4 rovnakých dávkach počas dňa.

Osobitné populácie

Starší ľudia

Vo vzťahu k veku nie je potrebná úprava dávky.

Porucha funkcie obličiek

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike inozín-acedoben-dimepranolu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek je 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 (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o farmakokinetike inozín-acedoben-dimepranolu u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pediatrická populácia

Inosine acedoben dimepranol Vale 1000 mg tablety nie sú indikované deťom. Vzhľadom na nevhodnú liekovú formu sa odporúča podávanie inozín-acedoben-dimepranolu vo forme sirupu.

Dávkovanie pri osobitných indikáciách

Symptomatická subklinická infekcia vulvy spôsobená ľudským papilomavírusom (HPV):

3-krát denne 1 tableta (3000 mg) v monoterapii alebo ako doplnok konvenčnej topickej alebo chirurgickej liečby podľa nasledovných schém:

- *pacientky s nízkym rizikom* (bez imunodeficitu alebo pacientky s nízkym rizikom recidívy): v priebehu 3 mesiacov sa podáva liek kontinuálne 14-28 dní s nasledujúcim dvojmesačným obdobím bez liečby, počas ktorého dochádza k zmenšeniu až vymiznutiu lézií;
- *pacientky s vysokým rizikom*¹ (pacientky s imunodeficitom a s vysokým rizikom recidívy): v priebehu 3 mesiacov, 5 dní v týždni 2 po sebe nasledujúce týždne v každom mesiaci alebo 5 dní v týždni každý druhý týždeň.

Liečbu možno podľa potreby niekoľkokrát opakovať.

Dĺžka liečby

Akútne ochorenia: U ochorení 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 500-1000 mg (1/2 až 1 tableta) denne. Pri výskyte prvých príznakov recidívy sa treba ihneď vrátiť k dávkovaniu ako pri akútnych stavoch a pokračovať

¹ Profil pre pacientov s vysokým rizikom recidívy alebo cervikálnej dysplázie u pacientov s genitálnymi HPV infekciami je podobný ako u iných ochorení a zahŕňa:

- Anamnézu genitálnych HPV infekcií >2 roky alebo >3 neúspechy predchádzajúcej liečby
- Zníženie imunity pri:
 - rekurentných alebo chronických infekciách
 - iných sexuálne prenosných chorobách (STD)
 - chemoterapii pri karcinóme
 - habituálnej nadmernej konzumácii alkoholu
- Nedostatočne kontrolovaný diabetes
- Atópiu
- Dlhodobé užívanie perorálnych kontraceptív (2 roky a viac)
- Hodnoty kyseliny listovej v erytrocytoch pod 660 nmol/l
- Viacerých sexuálnych partnerov alebo zmenu dlhodobého partnera
- Vaginálny sex ($\geq 2 - 6$ -krát za týždeň)
- Análny sex
- Bez anamnézy kožných bradavíc v detstve
- Vek nad 20 rokov
- Fajčenie.

v ňom ešte 1-2 dni po ústupe symptómov. Takúto liečbu možno podľa potreby niekoľkokrát opakovať na základe zhodnotenia klinického stavu lekárom a na základe jeho odporúčania.

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

Asymptomatické stavy: 30 dní s prestávkou 60 dní

Ľahké 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.

Spôsob podávania

Tento liek je určený na perorálne použitie.

Denná dávka má byť rozdelená rovnomerne počas dňa.

Na uľahčenie prehltnutia sa tablety môžu pred užitím rozdrviť a rozpustiť v malom množstve tekutiny.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Akútna dna.

Hyperurikémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Inozín-acedoben-dimepranol môže spôsobiť prechodné zvýšenie hladiny kyseliny močovej v sére alebo v moči, predovšetkým u mužov a u starších ľudí, obvykle v rámci normálneho rozmedzia (horný limit do 8 mg/dl, resp. 420 μ mol/l). Zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi je spôsobené katabolizmom inozínu u ľudí na kyselinu močovú. *Nie* je to spôsobené liečivom indukovanou zmenou enzýmu, ani zmenou funkcie renálneho klírensu. Preto je možné podávať inozín-acedoben-dimepranol len s opatnosťou u pacientov s dnou v anamnéze, hyperurikémiou, urolitiázou alebo u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Počas liečby treba u týchto pacientov pravidelne sledovať hladiny kyseliny močovej v sére.

U niektorých pacientov sa môže objaviť reakcia z precitlivenosti (urtikária, angioedém, anafylaktická reakcia). V takomto prípade sa má liečba liekom Inosine acedoben dimepranol Vale prerušiť.

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

4.5 Liekové a iné interakcie

Inozín-acedoben-dimepranol sa má používať opatrne s inhibítormi xantínoxidázy (alopurinol) alebo urikozurickými látkami, diuretikami - tiazidovými diuretikami (ako je hydrochlórtiazid, chlórthalidón, indapamid) alebo kľúčkovými diuretikami (ako je furosemid, torazemid, kyselina etakrynová).

Inozín-acedoben-dimepranol sa vo všeobecnosti môže podávať po ukončení liečby imunosupresívami, ale nie súbežne s imunosupresívami, pretože môže dôjsť k farmakokinetickému ovplyvneniu požadovaných terapeutických účinkov.

Súbežné užívanie s AZT (azidotymidín, zidovudín) zvyšuje tvorbu nukleotidu zidovudínu rôznymi mechanizmami, ktoré vedú k zvýšenej plazmatickej biologickej dostupnosti zidovudínu a k zvýšenej intracelulárnej fosforylácii v monocytoch. Následkom toho inozín-acedoben-dimepranol zvyšuje účinok zidovudínu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Kontrolované štúdie sledujúce riziko pre plod sa u ľudí neuskutočnili (pozri časť 5.3). Preto sa počas gravidity nemá Inosine acedoben dimepranol Vale 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 Inosine acedoben dimepranol Vale podávať. Môže sa podať, len ak lekár zváži, že prínos prevažuje nad potenciálnym rizikom.

Fertilita

Kontrolované štúdie sledujúce riziko pre plod a zníženie fertility sa u ľudí neuskutočnili (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Vzhľadom na farmakodynamický profil inozín-acedoben-dimepranolu je nepravdepodobné, že Inosine acedoben dimepranol Vale ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Počas liečby inozín-acedoben-dimepranolom jedinou konštantne pozorovanou nežiaducou reakciou u dospelých, ako aj u pediatrickej populácie, je prechodné zvýšenie hladiny kyseliny močovej v sére a v moči (obvykle v rámci referenčného rozmedzia), ktorá sa niekoľko dní po ukončení liečby obvykle vráti do normálnych hodnôt.

Reakcie, ktorých výskyt je v súvislosti s inozín-acedoben-dimepranolom možný, sú uvedené podľa tried orgánových systémov a frekvencie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$) a neznáme (nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh; frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Neznáme
<i>Poruchy imunitného systému</i>				angioedém, reakcia z precitlivenosti, žihľavka, anafylaktická reakcia
<i>Psychické poruchy</i>			nervozita	
<i>Poruchy nervového systému</i>		bolesť hlavy	ospanlivosť, nespavosť	závrat
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>		vertigo		
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>		vracanie, nevoľnosť, diskomfort v epigastriu	hnačka, zápcha	bolesť v hornej časti brucha

<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>		pruritus, kožné vyrážky		erytém
<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>		artralgia		
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>			polyúria	
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>		únava, malátnosť		
<i>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</i>	zvýšená hladina kyseliny močovej v krvi a v moči	zvýšené transaminázy a alkalická fosfatáza v krvi		

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

Žiadne prípady predávkovania inozín-acedoben-dimepranolom neboli hlásené. Vzhľadom na výsledky toxikologických štúdií na zvieratách sú závažné nežiaduce reakcie, okrem zvýšenia hladín kyseliny močovej v organizme, nepravdepodobné. Liečba sa obmedzuje 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 protívírusovými účinkami, ktoré sú dokumentované *in vivo* zreteľným zlepšením oslabenej imunitnej odpovede hostiteľa.

V klinických štúdiách inozín-acedoben-dimepranol normalizoval nedostatočnú alebo porušenú bunkami sprostredkovanú imunitu vyvolaním odpovede Th1 typu, ktorá iniciuje maturáciu a diferenciáciu T-lymfocytov a potenciáciu indukovaných lymfoproliferatívnych reakcií v bunkách aktivovaných mitogénom alebo antigénom. Ukázalo sa, že tiež moduluje aj cytotoxicitu T-lymfocytov a NK buniek, funkcie CD8⁺ supresorových a CD⁺ pomocných lymfocytov a zvyšuje aj počet povrchových receptorov pre IgG a komplement. Signifikantne zvyšuje sekréciu endogénneho IFN- γ a znižuje produkciu IL-4.

Inozín-acedoben-dimepranol zvyšuje produkciu cytokínu IL-1 a IL-2 a zvyšuje expresiu IL-2 receptora *in vitro*. 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) inkorporácie kyseliny orotovej do polyribozómov sprostredkovanej inozínom;
- 2) inhibície naväzovania polyadenylových kyselín na vírusovú mRNA;
- 3) molekulárnej reorganizácie transmembránového proteínového komplexu, ktorý je rozpoznávaný T-lymfocyty prostredníctvom špecifického TcR receptora v intramembránových partikulách (IMP) lymfocytu, čo 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

Po perorálnom podaní u človeka sa inozín-acedoben-dimepranol rýchlo a úplne absorbuje ($\geq 90\%$) z tráviaceho traktu a dostáva sa do krvi.

Distribúcia

Nie sú dostupné žiadne údaje u ľudí.

Biotransformácia

U ľudí sa po perorálnom podaní jedného gramu rádioizotopom označeného inozín-acedoben-dimepranolu zistili nasledovné plazmatické hladiny DIP (N,N-dimetylamino-2-propanol) a PABA (p-aminobenzoová kyselina): DIP 3,7 $\mu\text{g/ml}$ (za 2 hodiny) a PABA 9,4 $\mu\text{g/ml}$ (za 1 hodinu).

V tolerančných štúdiách u ľudí, maximálne zvýšenie hladín kyseliny močovej ako miera inozínu dopraveného z inozín-acedoben-dimepranolu nie je lineárne, ale sa môže meniť $\pm 10\%$ v rozmedzí 1-3 hodín.

Eliminácia

Vylučovanie PABA a jej hlavného metabolitu do moču za 24 hodín v podmienkach rovnovážneho stavu pri dávke 4 g denne dosahovalo približne 85 % podanej dávky. 95 % izotopom označeného inozín-acedoben-dimepranolu v moči odvodeného od DIP bolo izolovaných ako nezmenený DIP a DIP-N-oxid. Eliminčný polčas DIP je 3,5 hodiny a PABA 50 minút. Hlavnými metabolitmi u ľudí sú DIP-N-oxid a o-acylglukuronid PABA. Pretože inozínová časť je degradovaná metabolickou cestou degradácie purínov na kyselinu močovú, experimenty s inozín-acedoben-dimepranolom označeným izotopom u ľudí nie sú vhodné.

Biodostupnosť/AUC

Izoláciou z moču v podmienkach rovnovážneho stavu bolo získaných $> 90\%$ predpokladanej hodnoty PABA a jej metabolitu. Izoláciou DIP a jeho metabolitu bolo získaných $> 76\%$. Plazmatická AUC bola $> 88\%$ pre DIP a $> 77\%$ pre PABA.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U inozín-acedoben-dimepranolu bol preukázaný nízky profil toxicity v rôznych štúdiách subakútnej a chronickej toxicity na myšiach, potkanoch a opiciach v dávkach do 8000 mg/kg/deň a najnižšia akútna perorálna LD₅₀ 15-krát vyššia (na základe povrchu tela) ako maximálna terapeutická denná dávka 100 mg/kg/deň.

Inozín-acedoben-dimepranol nebol genotoxický ani mutagénny v štandardnej štúdii bakteriálnej mutagenity a v štúdiách genotoxicity *in vitro* na bunkách ľudského hepatómu HepG2 a fibroblastoch myších embryí a bunkových línii rakoviny pečene. Nepreukázal žiadne nepriaznivé účinky v *in vivo* štúdii genotoxicity na kultúrach ľudských lymfocytov.

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 20-krát vyšších ako sú maximálne odporúčané terapeutické dávky u ľudí (100 mg/kg/deň).

Po perorálnom podaní opiciam Rhesus sa 94-100 % intravenózných hladín zložiek DIP a PABA nájde v moči.

Po podaní opiciam sa rádioaktívne označený materiál detegoval v nasledujúcich tkanivách zoradených podľa klesajúcej špecifickej aktivity: obličky, pľúca, pečeň, srdce, slezina, semenníky, pankreas, mozog a kostrové svalstvo.

V štúdiách na zvieratách možno po perorálnom podaní tablety izolovať až približne 70 % podaného inozínu z moču vo forme kyseliny močovej, a zvyšok ako normálne metabolity (xantín a hypoxantín).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

zemiakový škrob
povidón K-25
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Al/PVC/PE/PVDC bezfarebné blistre, ktoré obsahujú 10 alebo 30 tabliet. Blistre sú umiestnené v škatuli s pribalenou písomnou informáciou.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Vale Pharmaceuticals Limited
3 Anglesea Street
E91 D6C5 Clonmel
Írsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

42/0323/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2025