

FACHINFORMATION
(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels / SPC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

delimmun
120,25 mg/379,75 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Inosin, Dimepranol-4-acetamidobenzoat
Jede Tablette enthält 120,25 mg Inosin und 379,75 mg Dimepranol-4-acetamidobenzoat.

Im Körper bildet sich ein Komplex, in dem die Einzelstoffe im Verhältnis 1:3 gebunden vorliegen (Inosiplex).

Hilfsstoff mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 67mg Weizenstärke.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Weiß bis gebrochen weiß, längliche Tabletten mit schwachem Amingeruch und einer Bruchkerbe auf der einen Seite und mit der Prägung „DN“ auf der anderen Seite. Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Immunstimulation bei

- Herpes simplex Infektionen
- subakut sklerosierender Panenzephalitis (SSPE)
- Virusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten (Herpes simplex, Varicella zoster, Masern, Zytomegalie und Epstein-Barr Virusinfektionen)

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene und ältere Menschen

Die empfohlene Dosierung beträgt 50mg/kg - 100mg/kg Körpergewicht, in der Regel 3g/Tag bis zu einer Höchstdosis von 4g/Tag, in 3-4 gleichmäßig verteilten Gaben während der Wachstunden oral zu verabreichen.

1 Tablette delimmun enthält 500 mg arzneilich wirksame Bestandteile.

Herpes-simplex Infektionen:

Erwachsene nehmen je nach Schwere der Erkrankung 6 bis 8 Tabletten täglich, d. h. alle 2 bis 3 Stunden eine Tablette ein. Die Dosierung bei Kindern wird je nach Schwere der Erkrankung vom Arzt festgelegt. Im Allgemeinen werden ½ bis 6 Tabletten (50 bis 100 mg arzneilich wirksame Bestandteile/kg Körpergewicht/Tag) auf mehrere Gaben über den Tag verteilt gegeben.

Subakut sklerosierende Panenzephalitis:

Im Allgemeinen werden 50 bis 100 mg arzneilich wirksame Bestandteile/kg Körpergewicht pro Tag in 4 bis 6 Einzeldosen über den Tag verteilt gegeben.

Virusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten:

Erwachsene erhalten 50 mg arzneilich wirksame Bestandteile/kg Körpergewicht pro Tag auf 3 bis 5 Einzeldosen über den Tag verteilt.

Kinder erhalten 100 mg arzneilich wirksame Bestandteile/kg Körpergewicht pro Tag auf 4 Einzeldosen über den Tag verteilt.

Behandlungsdauer

Herpes simplex Infektionen:

Die Behandlung sollte bis zum Abklingen der Symptome (Bläschen, Schmerzen) durchgeführt werden.

Subakut sklerosierende Panenzephalitis:

Bei der Behandlung ist eine Dauertherapie mit delimmun angezeigt.

Virusinfektionen bei immunsupprimierten Patienten:

Die Behandlung mit delimmun ist so lange durchzuführen, bis die Symptome der Virusinfektion verschwunden sind, d.h. bei normalem Verlauf der Erkrankung 5 bis 8 Tage. In schweren Fällen kann die Behandlung auf 15 Tage oder darüber hinaus verlängert werden.

Hinweise:

Niereninsuffizienz: Bei moderater bis schwerer Niereninsuffizienz ist eine Dosisreduktion angezeigt, um einer Hyperurikämie vorzubeugen.

Leberinsuffizienz: Bei schwerer Leberinsuffizienz ist eine Dosisreduktion angezeigt, da das Arzneimittel weitgehend in der Leber abgebaut wird.

Das Gewicht des Patienten und die Schwere der Erkrankung sind wichtige Faktoren bei der Bestimmung der Dosierung.

Art der Anwendung

Orale Anwendung

Um die Einnahme zu erleichtern, können die Tabletten zum Zeitpunkt der Verabreichung zerkleinert und in etwas wohlschmeckender Flüssigkeit aufgelöst werden.

4.3 Gegenanzeigen

delimmun soll nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Weizenstärke oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gicht, erhöhtem Harnsäurespiegel im Blut, Harn- und Nierensteinen oder eingeschränkter Nierenfunktion, Neigung zu Herzrhythmusstörungen, Krampfanfällen, Magenerkrankungen und Autoimmunerkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- (a) delimmun kann, insbesondere bei Männern und in der älteren Bevölkerung beiderlei Geschlechts, eine vorübergehende Erhöhung der Harnsäure-Ausgangsspiegel in Serum und Harn verursachen, die üblicherweise im Normbereich bleibt (bei Betrachtung von 8 mg% als Obergrenze). Bei diesem Produkt ist die Erhöhung des Harnsäurespiegels beim Menschen auf den katabolen Metabolismus der Inosin-Einheit zu Harnsäure zurückzuführen. Sie ist nicht auf eine grundlegende arzneimittelinduzierte Veränderung der Enzym- oder Nierenclearance-Funktion zurückzuführen. Daher kann delimmun bei Patienten mit Gicht, Hyperurikämie, Urolithiasis in der Vorgeschichte, oder bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden. Während der Behandlung sollte der Harnsäurespiegel bei diesen Patienten engmaschig überwacht werden. Die Harnsäurespiegel in Serum und Urin sowie die Leberfunktion müssen ebenfalls sorgfältig überwacht werden, wenn delimmun in Verbindung mit Arzneimitteln angewendet wird, die ebenfalls zu einem Anstieg des Harnsäurespiegels führen oder die Leberfunktion beeinträchtigen können.
- b) Wenn es sich um eine Langzeitbehandlung handelt, sollten bei allen Patienten regelmäßig die Harnsäurespiegel in Serum und / oder Urin, die Leberfunktion, das Blutbild und die Nierenfunktion überprüft werden. Es besteht die Möglichkeit, dass Harnleiter- und Gallensteine auftreten, wenn Patienten eine Langzeitbehandlung erhalten.
- c) Bei der Einnahme von delimmun sollten die Leberenzyme regelmäßig überprüft und die Nierenfunktion überwacht werden.
- d) Bei Leberfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Leberenzyme empfohlen.

Bei einigen Menschen können akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Angioödem, Anaphylaxie) auftreten. In diesen Fällen sollte die Behandlung mit delimmun abgebrochen werden.

Weizenstärke kann geringe Mengen an Gluten enthalten (als glutenfrei zu betrachten), die aber auch für Patienten, die an Zöliakie leiden, als verträglich gelten. Eine Tablette enthält nicht mehr als 10,5 Mikrogramm Gluten.

Patienten mit Weizenallergie (nicht gleichzusetzen mit Zöliakie) sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Arzneimittel sollte mit Vorsicht zusammen mit Xanthinoxidasehemmern oder Urikosurika, einschließlich Diuretika, angewendet werden.

delimmun kann nach, jedoch nicht gleichzeitig mit Immunsuppressiva verabreicht werden, da die gewünschten therapeutischen Wirkungen möglicherweise pharmakokinetisch beeinflusst werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit AZT (Zidovudin) erhöht die Bildung von AZT-Nukleotiden durch mehrere Mechanismen, die eine erhöhte Plasma-AZT-Bioverfügbarkeit und eine erhöhte intrazelluläre Phosphorylierung in menschlichen Blutmonozyten beinhalten. Infolgedessen verstärkt delimmun die Wirkung von AZT.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrollierte Studien zur Überwachung des fetalen Risikos und der Beeinträchtigung der Fertilität beim Menschen liegen nicht vor. Es ist nicht bekannt, ob delimmun in die Muttermilch übergeht. Daher sollte delimmun nicht während der Schwangerschaft oder Stillzeit verabreicht werden, es sei denn, der Arzt entscheidet, dass der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt.

Obwohl Tierversuche keine teratogene Wirkung gezeigt haben, sollte die Anwendung von delimmun bei Frauen, bei denen der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht oder eine Schwangerschaft bestätigt wurde, vermieden werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

delimmun hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit delimmun sind die einzigen regelmäßig beobachteten arzneimittelbedingten Nebenwirkungen bei Erwachsenen und Kindern ein vorübergehender Anstieg der Harnsäurespiegel in Serum und Urin (in der Regel im Normbereich verbleibend). Die Harnsäurespiegel stellen sich üblicherweise wenige Tage nach Ende der Behandlung wieder auf die Ausgangswerte ein.

Sehr häufig	≥1/10
Häufig	≥1/100, <1/10
Gelegentlich	≥1/1.000, <1/100
Selten	≥1/10.000, <1/1.000
Sehr selten	<1/10.000, einschließlich Spontanberichte
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Frequenz	Unerwünschte Reaktion
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Angioödem, Überempfindlichkeit, Urtikaria, Anaphylaktische Reaktion
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerz, Schwindel (Vertigo)
	Gelegentlich	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit
	Nicht bekannt	Benommenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Erbrechen, epigastrische Beschwerden
	Gelegentlich	Diarrhoe, Obstipation
	Nicht bekannt	Oberbauchschmerzen
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Funktionsstörungen der Leber , Cholestase
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Juckreiz, Hautausschlag
	Nicht bekannt	Erythem, Bullöse Dermatitis
Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes	Häufig	Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Polyurie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Nicht bekannt	Granulozytopenie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ermüdung (Fatigue), Unwohlsein
Untersuchungen	Sehr häufig	Harnsäure im Blut erhöht, Harnsäure im Urin erhöht
	Häufig	Anstieg des Blut-Harnstoffs, Anstieg der Transaminasen, alkalische Phosphatase im Blut erhöht

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von delimmun vor. Schwerwiegende Nebenwirkungen, abgesehen von erhöhten Harnsäurespiegeln im Körper, scheinen jedoch angesichts von Toxizitätsstudien am Tier unwahrscheinlich. Die Behandlung sollte auf symptomatische und unterstützende Maßnahmen beschränkt werden

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel
ATC-Code: L03AX71, J05AX05

delimmun ist ein synthetisches Purinderivat mit immunmodulatorischen und antiviralen Eigenschaften, die von einer offensichtlichen in-vivo-Verstärkung der Immunantwort des Wirts herrühren.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass Inosin-Acedoben-Dimepranol eine defiziente oder fehlerhaft zellvermittelte Immunität normalisiert (bis zum Ausgangswert des Patienten), indem es eine Reaktion vom Th1-Typ hervorruft, die eine Reifung und Differenzierung der T-Lymphozyten und eine Potenzierung der induzierten lymphoproliferativen Reaktionen in mitogen- oder antigen-aktivierten Zellen auslöst. In ähnlicher Weise wurde gezeigt, dass das Arzneimittel die Zytotoxizität von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen sowie die Funktionen von T8-Suppressor- und T4-Helferzellen reguliert, wie auch die Anzahl der IgG- und Komplementoberflächenmarker erhöht. Inosin-Acedoben-Dimepranol erhöht die Cytokin-IL-1-Produktion und steigert die IL-2-Produktion, wodurch die Expression des IL-2-Rezeptors in vitro hochgeregelt wird. Es erhöht die endogene IFN - γ -Sekretion signifikant und verringert die IL-4-Produktion in vivo. Es wurde auch gezeigt, dass es die Chemotaxis und die Phagozytose von Neutrophilen, Monozyten und Makrophagen verstärkt.

In vivo verstärkt Inosin-Acedoben-Dimepranol die Potenzierung einer verringerten lymphozytären mRNA-Proteinsynthese und die Fähigkeit zur Translation, während die virale RNA-Synthese gehemmt wird, was durch noch weiter zu erforschende Abstufungen wie (1) des Einbaus von Inosin-vermittelter Orotsäure in Polyribosomen; (2) der Hemmung der Polyadenylsäureanknüpfung an virale Messenger-RNA und (3) der molekularen Reorganisation der Lymphozyten-Intramembran-Plasmapartikeln (IMP) erreicht wird, was zu einer nahezu dreifachen Erhöhung der Dichte führt.

In vitro hemmt Inosin-Acedoben-Dimepranol die cGMP-Phosphodiesterase nur in hohen Konzentrationen und in Konzentrationen, die in vivo nicht an den immunopharmakologischen Wirkungen beteiligt sind

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Jede funktionelle Gruppe des Arzneimittels zeigt separate pharmakologische Eigenschaften.

Resorption: Bei oraler Verabreichung beim Menschen wird Inosin-Acedoben-Dimepranol

schnell und vollständig ($\geq 90\%$) aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert und ins Blut aufgenommen. In vergleichbarer Weise werden im Urin von Rhesusaffen 94-100% der IV-Werte von DIP-[N, N-Dimethylamino-2-propanol] und PAcBA- [p-Acetamidobenzoessäure]-Komponenten nach oraler Verabreichung nachgewiesen.

Verteilung: Nach Verabreichung des Arzneimittels an Affen wurde radioaktiv markiertes Material in den folgenden Geweben gefunden (in abnehmender Reihenfolge bezüglich der spezifischen Aktivität): Nieren, Lunge, Leber, Herz, Milz, Hoden, Bauchspeicheldrüse, Gehirn und Skelettmuskel.

Metabolismus: Bei Menschen wurden nach einer oralen Gabe von 1 g Inosin-Acedoben-Dimepranol die folgenden Plasmaspiegel für DIP und PAcBA bestimmt: 3,7 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (2 Stunden) und 9,4 $\mu\text{g} / \text{ml}$ (1 Stunde). In Verträglichkeitsstudien beim Menschen ist der Peak des Harnsäurespiegels nach der Verabreichung als Maß für das durch das Arzneimittel verfügbare Inosin nicht linear und kann zwischen 1 und 3 Stunden um 10% variieren.

Ausscheidung: Die 24-Stunden-Ausscheidung von PAcBA und seinem Hauptmetaboliten im Urin, unter Steady-State-Bedingungen bei 4 g pro Tag, betrug ungefähr 85% der verabreichten Dosis. 95% der vom DIP abgeleiteten Radioaktivität im Urin wurden als unverändertes DIP und DIP N-Oxid gewonnen. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 3,5 Stunden für DIP und 50 Minuten für PAcBA. Die Hauptmetaboliten beim Menschen sind das N-Oxid für DIP und das o-Acylglucuronid für PAcBA. Da der Inosin-Anteil durch den Purin-Abbaupfad zu Harnsäure abgebaut wird, sind Experimente mit radioaktiv markierten Inosinanteilen am Menschen ungeeignet. Bei Tieren können nach oraler Gabe in Tablettenform bis zu etwa 70% des verabreichten Inosins als Harnsäure und der Rest als normale Metaboliten Xanthin und Hypoxanthin nachgewiesen werden.

Bioverfügbarkeit / AUC: Es wurde festgestellt, dass unter steady-state Bedingungen $>90\%$ der gelösten Menge der PAcBA-Einheit und ihres Metaboliten im Urin nachgewiesen werden können. Die nachgewiesene Menge des DIP-Anteils und seines Metaboliten betrug $>76\%$. Die Plasma-AUC betrug $> 88\%$ für DIP und $> 77\%$ für PAcBA.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

delimmun zeigte ein geringes Toxizitätsprofil bei multivarianter akuter, subakuter und chronischer Toxikologie an Mäusen, Ratten, Hunden, Katzen und Affen in Dosen von bis zu 1500 mg / kg / Tag und produzierte die niedrigste akute orale LD50 bei 50-facher therapeutischer Höchstdosis von 100 mg / kg / Tag.

Langzeittoxikologische Studien an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein karzinogenes Potenzial.

Standardmutagenitätstests und In-vivo-Studien an Mäusen und Ratten sowie In-vitro-Studien an humanen peripheren Blutlymphozyten ergaben keine abweichenden Eigenschaften.

In Studien mit einer kontinuierlichen parentalen Dosis von bis zum 20-fachen der therapeutisch empfohlenen Maximaldosis beim Menschen (100 mg / kg / Tag) konnten keine Hinweise auf eine perinatale Toxizität, Embryotoxizität, Teratogenität oder Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit bei Mäusen, Ratten und Kaninchen nachgewiesen werden (siehe auch Punkt 4.6 für Anwendungsempfehlungen in der Schwangerschaft.)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

D-Mannitol (E 421), Povidon, Magnesiumstearat, Weizenstärke.

6.2 Inkompatibilitäten

Unzutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung mit Tabletten zum Einnehmen

Originalpackung mit
20 Tabletten (N1),
40 Tabletten und
100 Tabletten (N3)
Anstaltspackung mit 400 (10 x 40) Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

delimmun ist ein registriertes Warenzeichen der

Kora Corporation Ltd (Handelsname Kora Healthcare)
20 Harcourt Street,
Dublin 2,
D02 H364
Ireland

8. ZULASSUNGSNUMMER

3209.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Zulassung: 11.08.1983
Verlängerung: 02.10.2017

10. STAND DER INFORMATION

30.03.2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig