

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).

Sonstiger Bestandteil 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 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

Die empfohlene Dosierung beträgt 50mg/kg - 100mg/kg Körpergewicht, und richtet sich nach dem Körpergewicht, sowie der Art und Schwere der Erkrankung bis zu einer Höchstdosis von 4g/Tag.

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 $\frac{1}{2}$ 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.

Besondere Patientengruppen:

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Nierenfunktionsstörung:

bei Patienten mit einer mäßigen bis schweren Nierenfunktionsstörung ist eine Dosisreduktionen angezeigt, um eine Hyperurikämie zu verhindern.

Bei Patienten mit einer mäßigen, bis starken Reduktion der GFR $> 30 - 59 \text{ ml/min/1,73m}^3$ sollten der Harnsäurespiegel innerhalb von 48 Stunden nach Behandlungsbeginn bestimmt werden.

Bei Patienten mit einer starken Reduktion der Nierenfunktion bis zu einem Nierenversagen GFR $< 30 \text{ ml/min/1,73m}^3$ muss eine Nutzen-Risiko-Abschätzung durchgeführt werden. Eine begleitende Behandlung mit einem harnsäurereduzierenden Medikament kann in Betracht gezogen werden, z.B. Allupurinol oder Probenecid.

Leberfunktionsstörung:

delimunn wurde zur Behandlung von Patienten mit einer Leberfunktionsstörung ohne Dosisanpassung eingesetzt. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung wird eine genaue Überwachung der Leberfunktion empfohlen.

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

delimunn soll nicht angewendet werden bei:

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erhöhung des Harnsäurespiegels im Serum und im Urin

delimunn 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). Die Erhöhung des Harnsäurespiegels beim Menschen ist auf den katabolen Metabolismus der Inosin-Einheit zu Harnsäure zurückzuführen. Sie ist nicht auf eine grundlegende arzneimittelinduzierte Veränderung der Enzym- oder Nieren-clearance-Funktion zurückzuführen. Daher sollte delimunn 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.

Bei der Einnahme von delimmun sollten die Leberenzyme regelmäßig überprüft und die Nierenfunktion überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von delimmun mit Arzneimitteln, die ebenfalls zu einem Anstieg des Harnsäurespiegels führen oder die Leberfunktion beeinträchtigen können, müssen die Harnsäurespiegel im Serum und Urin, die Nierenfunktion sowie die Leberfunktion bei allen Patienten sorgfältig überwacht werden.

Bei einer Langzeitbehandlung, sollten bei allen Patienten regelmäßig die Harnsäure-spiegel 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.

Leberfunktionsstörung:

Bei Leberfunktionsstörungen wird eine regelmäßige Überwachung der Leberenzyme empfohlen.

Bei einigen Menschen können akute Überempfindlichkeitsreaktionen (Urtikaria, Angio-ödem, 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

delimmun sollte nicht gleichzeitig mit immunsuppressiven Arzneimitteln angewandt werden, da dies zu einer Verstärkung der Immunsuppression führen kann. Die gleichzeitige Anwendung von delimmun und Zidovudin (AZT) wird nicht empfohlen, da dies zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Zidovudin führt.

delimmun sollte aufgrund der antagonisierenden Wirkung, die delimmun auf die Serum-Urat-Spiegel hat, mit Vorsicht zusammen mit Xanthinoxidasehemmern oder Urikosurika, einschließlich Diuretika, angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bislang liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Inosine Pranobex bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung von delimmun während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigem Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob Inosine Pranobex/Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene / Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit delimmun verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit

delimmun zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bislang liegen Daten von mit der Anwendung von Inosine Pranobex zur humanen Fertilität vor. Tierstudien zeigten keinen Einfluss in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

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	Sehr selten	Anaphylaktischer Schock
	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, Oberbauchschmerzen
	Gelegentlich	Diarrhoe, Obstipation
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	Gelegentlich	Polyurie

Nieren und Harnwege		
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: <http://www.bfarm.de>.

Weizenstärke kann Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung im Zusammenhang mit Inosin acedoben Dimepranol 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: Immunstimulanzien, Antivirale Mittel
ATC-Code: L03AX71, J05AX05

1. immunstimulierende Wirkung

delimmun verstärkt die körpereigenen Abwehrkräfte durch:

Stimulierung der Makrophagenaktivität; Potenzierung der Lymphozytenproliferation;
Stimulierung der T-Lymphozyten (insbesondere T-Helfer und T-Suppressorzellen);

Differenzierung von Null Zellen zu T-Zellen; Stimulierung der Lymphokine.

2. antivirale Wirkung

delimmun hemmt die Replikation einer Reihe von DNS und RNS Viren durch beschleunigten Transport der zellulären mRNS vom Kern ins Zytoplasma;

Stabilisierung der zellulären mRNS Polyribosomen Komplexe.

Durch die sich daraus ergebende kompetitive Hemmung des viralen Translationsprozesses wird die Virusproteinsynthese gestört und die Replikation gehemmt.

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

Präklinische Daten lassen auf der Grundlage von Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, Genotoxizität, zum karzinogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

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)
Swords Business Park
Swords
Co. Dublin
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

24.11.2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig