

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM’a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELP 500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

İnosin pranobeks 500 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Tablet

Beyaz renkli, tek tarafı İNO baskılı, çentiksiz, yuvarlak düz tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

VELP,

- Genital siğili olan hastaların podofilin veya karbon dioksit lazer tedavisine ek tedavi olarak endikedir.
- Bu ilaç, spesifik olmayan bir immünomodülatör olarak, Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tanılı immünokompetan hastalarda standart antiviral tedaviye ek tedavi olarak verilebilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler :

Genital siğili olan hastaların podofilin veya karbon dioksit lazer tedavisine ek tedavi olarak 14-28 gün boyunca günde 3 kere 1g (Günde 3g)

Subakut sklerozan panensefalit (SSPE) tedavisinde her 4 saatte bir bölünmüş doz olarak günde 50-100 mg / kg kullanılır.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir. Tablet(ler) çiğnmeden bütün olarak 1 bardak su ile birlikte yutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına ilişkin veri mevcut değildir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinde doz ayarlamasına ilişkin veri mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon:

1 yaşın üzerindeki çocuklarda vücut ağırlığı başına günlük 50 mg/kg (10 kg ila 20 kg'a kadar 1 tablet, bunun üzerinde erişkin dozu) kullanılır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda doz ayarlaması gerekli değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

VELP,

- Etkin maddesi inosin pranobeks veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Gut hastalığı geçirmekte olan veya ürik asit kan seviyesi yüksek olan hastalarda, böbrek taşı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- İnosin pranobeks, özellikle erkeklerde olmak üzere her iki cinsiyette de yaşlanan popülasyonda genellikle normal aralıkta kalarak (üst limit olarak % 8 mg kullanılması)

başlangıç serum ve üriner ürik asitte geçici yükselmeye neden olabilir. Ürik asit seviyelerinin yükselmesi insanlarda bu ürünün inosin pranobeks kısmının katabolik metabolizmasından kaynaklanmaktadır. Renal klerens fonksiyonu veya enzimin ilaç-indüklü değişimine bağlı değildir. Bu nedenle inosin pranobeks gut hastalığı geçirmekte olan ve hiperürisemi veya ürolitiazisi olan hastalarda kontrendikedir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda tedavi sırasında ürik asit seviyeleri yakından izlenmelidir.

- VELP ile uzun süreli tedavi durumunda (aralıksız olarak 3 ay boyunca uygulanırsa) serum ve idrarda ürik asit seviyeleri, karaciğer fonksiyonu, kan sayımı, renal fonksiyonlar tüm hastalarda düzenli olarak kontrol edilmelidir. Uzun süreli tedavi gören hastalarda üreterik ve biliyer kalsiüri meydana gelebilir.
- Bazı hastalarda akut hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, anjiyoödem, anafilaksi) meydana gelebilir. Böyle durumlarda VELP ile tedaviye devam edilmemelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

- VELP ksantin oksidaz inhibitörleri ve diüretikler dahil ürikozürik ilaçlarla dikkatli kullanılmalıdır.
- İstenilen terapötik etki üzerine farmakokinetik bir etki olabileceğinden VELP bağışıklık baskılayıcı ilaçlarla eş zamanlı uygulanmamalı fakat art arda uygulanabilir.
- VELP azidotimidin (AZT) ile eş zamanlı kullanımı insan kan monositlerinde intraselüler fosforilasyon ve plazma AZT biyoyararlanımının artması dahil olmak üzere birçok mekanizma ile AZT nükleotid oluşumunu artırır. Sonuç olarak VELP AZT'nin etkisini artırır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Veri yoktur.

Geriatrik popülasyon:

Veri yoktur.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

VELP'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3.). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda teratojenik etki göstermemiştir.

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

VELP gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

İnosin asedoben dimeparanol insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İnosin asedoben dimeparanol süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Laktasyon dönemindeki kadınlar VELP kullanmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

VELP'in etkin maddesi inosin pranobeks'in üreme yeteneği/fertilite üzerindeki etkisi bilinmemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VELP'in etkin maddesi inosin pranobeks'in farmakodinamik profili araç ve makine kullanımı üzerinde zayıflatıcı etki oluşturmayacağını işaret etmemektedir. (Bkz. Bölüm 4.8 Sinir sistemi hastalıkları)

4.8 İstenmeyen etkiler

Pediyatrik popülasyonda ve erişkinlerde de inosin pranobeks ile tedavi sırasında ilaç ilişkili olarak sürekli gözlemlenen tek yan etki tedavi bitiminden birkaç gün sonra başlangıç değerlerine

dönen idrar ve serum ürik asit seviyelerinde geçici yükselmedir (genellikle normal aralıkta kalan).

Şu terimler ve sıklık dereceleri kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anjiyoödem, hipersensitivite, ürtiker, anafilaktik reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Sinirlilik

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı, vertigo

Yaygın olmayan: İnsomnia, uyuşukluk

Bilinmiyor: Sersemlik

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kusma, bulantı, epigastrik rahatsızlık

Yaygın olmayan: Diyare, konstipasyon

Bilinmiyor: Üst abdominal ağrı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, prurit

Bilinmiyor: Eritem

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın olmayan: Poliüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk, kırıklık

Araştırmalar

Çok yaygın: Kan ürik asidinde artış, idrar ürik asidinde artış

Yaygın: Kan üre artışı, transaminazlarda artış, kan alkalın fosfatazda artış

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

İnosin asedoben dimeparanol ile doz aşımı deneyimi mevcut değildir. Buna rağmen, hayvan toksisite çalışmaları göz önüne alındığında vücutta ürik asit artışı haricinde ciddi yan etkiler görülmemiştir. Tedavi semptomatik ve destekleyici önlemlerle sınırlı olmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Direkt etkili Antiviraller / Diğer Antiviraller,

ATC kodu : J05AX05

Etki mekanizması:

İnosin asedoben dimeparanol, konakçı immün yanıtların belirgin olarak *in vivo* iyileştirilmesiyle sonuçlanan immünomodülatör ve antiviral özelliklere sahip sentetik bir pürin türevidir.

Klinik çalışmalarda inosin asedoben dimeparanolün Th1 tip cevabı uyandırarak T lenfosit olgunlaşmasını başlatarak ve mitojen veya antijenle aktive hücrelerde indüklenmiş lenfoproliferatif cevapları değiştirerek ve güçlendirerek yetersiz veya işlevsiz hücre-aracılı immüniteyi normalize ettiği gösterilmiştir. Benzer olarak ilacın T-lenfosit ve doğal katil hücre

sitotoksitesini, T8 supresör ve T4 yardımcı hücre fonksiyonlarını değiştirdiği ve aynı zamanda IgG ve komplement yüzey markerlarının sayısını arttırdığı gösterilmiştir.

İnosin asedoben dimeparanol sitokin IL-1 üretimini arttırır ve IL-2 üretimini değiştirir, *in vitro* olarak IL-2 reseptörünün ekspresyonunu upregüle eder. Endojen IFN γ salgılanmasını önemli ölçüde arttırır ve *in vivo* IL-4 üretimini azaltır. Aynı zamanda nötrofil, monosit ve makrofaj kemotaksisini ve fagositozunu güçlendiği gösterilmiştir.

İnosin asedoben dimeparanol *in vivo* olarak, deprese lenfotik mRNA protein sentezini ve translasyonel yeteneği iyileştirir ve aynı zamanda viral RNA sentezini inhibe ederek aşağıdakilere açıklık getirecek derecelerde ulaşılmasını sağlar;

- (1) İnosin asedoben dimeparanol aracılı orotik asitin poliribozomlara katılması
- (2) viral mesenger RNA'ya poliadenilik asidin eklenmesinin inhibisyonu
- (3) Yoğunlukta yaklaşık 3 kat artışla sonuçlanan, lenfosit membranları arası plazma paręacıklarının reorganizasyonu

İnosin asedoben dimepranol cGMP fosfodiesterazı sadece *in vitro* olarak yüksek konsantrasyonlarda ve *in vivo* immünofarmakolojik etkilerde katılımın olmadığı seviyelerde inhibe eder.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral olarak uygulandığında inosin pranobeks gastrointestinal kanaldan hızlıca ve tamamen ($\geq 90\%$) emilir ve kanda görünür. Benzer olarak DIP [N,N-dimetilamino-2-propanol] ve PacBA [p-asetamidobenzoik asit] in IV değerlerinin 94-100%'ü ve Rhesus maymunlarına oral uygulamanın ardından PacBA [p-asetamidobenzoik asit] idrarda geri kazanılır.

Dağılım:

İlaç maymunlara uygulandıktan sonra azalan spesifik aktivite sırasına göre radyo işaretli olarak sırayla böbrekler, akciğer, karaciğer, kalp, dalak, testisler, pankreas, beyin ve iskelet kasında bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

İnosin asedoben dimeparanol 1 g oral dozunun insanlara uygulanmasının ardından plazma seviyeleri DIP ve PAcBA için sırasıyla 3,7 mcg/mL (2 saat) ve 9,4 mcg/mL (1 saat) olmuştur. PAcBA kısmının ve metabolitinin kararlı durum koşullarında üriner geri kazanım çözeltisi beklenen değerden >% 90 olduğu belirlenmiştir. DIP kısmının ve metabolitinin geri kazanımı %76 olmuştur. Plazma EAA'sı DIP ve PAcBA için sırasıyla >88% ve >77% olmuştur.

Eliminasyon:

Günlük 4 g dozda kararlı durum koşullarında PAcBA ve ana metaboliti için 24 saatlik üriner atılımı uygulanan dozun yaklaşık %85'i olarak gerçekleşmiştir. DIP-türevli radyoaktivitenin %95'i idrarda değişmemiş DIP ve DIP N-oksit olarak geri kazanılmıştır. Eliminasyon yarılanma ömrü DIP ve PAcBA için sırasıyla 3,5 saat ve 50 dakika olarak belirlenmiştir. Majör metabolitler DIP için N-oksit ve PAcBA için o-açilglukuroniddir. İnosin kısmı pürin degradasyonu yoluyla ürik asite degrade olduğu için insanlarda radyo işaretli deneyler uygun olmamaktadır. Hayvanlara oral tablet olarak uygulanan inosin asedoben dimeparanolün yaklaşık olarak %70'i uygulandıktan sonra üriner ürik asit olarak geri kazanılabilir ve ksantin ve hipoksantin olarak normal metabolitler kalır.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İnsanlarda yapılan tolerans çalışmalarında ilaç türevli inosin asedoben dimeparanolün ölçütü olarak ürik asit seviyelerinin pik doz sonrası yükselmesi doğrusal değildir ve +10% ile 1-3 saat arasında değişkenlik gösterebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Yaşlı hastalarda:

Veri mevcut değildir.

Pediyatrik hastalarda:

Veri mevcut değildir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliğinde:

Veri mevcut değildir

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

İnosin 1500 mg/kg/gün'e kadar dozlarda fareler, sıçanlar, köpekler, kediler ve maymunlarda çok değişkenli akut, subakut ve kronik toksikolojide düşük toksisite profili ve maksimum 100 mg/kg/gün terapötik dozaj seviyelerinin 50 katında en düşük akut oral LD50 göstermiştir.

Fareler ve sıçanlarda uzun süreli toksikoloji çalışmaları karsinojenik potansiyel kanıtı göstermemiştir. Fareler ve sıçanlarda yapılan standart mutajenik testler, *in vivo* çalışmalar ve insanlarda yapılan *in vitro* çalışmalar periferik kan lenfositlerinde anormal özellikler göstermemiştir.

Terapötik olarak önerilen maksimum insan dozunun (100 mg/kg/gün) 20 katına kadar varan sürekli parenteral dozlarda yapılan çalışmalarda fare, sıçan ve tavşanlarda perinatal toksisite, embriyotoksisite, teratojenite veya bozulmuş üreme fonksiyonu kanıtı göstermemiştir (Hamilelikteki öneriler için ayrıca bakınız Bölüm 4.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mısır nişastası

Povidone K 90

Mikrokristalin selüloz

Stearik asit

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

60 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her karton kutu, opak PVC-PVDC / Alu içinde 10, 20, 40 veya 100 tablet olarak ambalajlanmıştır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

World Medicine İlaç Sanayi ve Tic. A.Ş.
Bağcılar, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2021/338

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk Ruhsat Tarihi: 28.09.2021

Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ