

**Wissenschaftliche Informationen sowie Informationen über
Bezugsquellen für Gepon® (Human Ezrin Peptide One ;HEP1)**
(nach Prof. Dr. R. Ataulakhanov) Stand: 22-12-2008

1. Ärztliche Informationen für Gepon® (engl.)

GRANTED PRODUCT LICENSE FOR GEPON IN RUSSIA
MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN FEDERATION

APPROVED

BY THE PHARMACOLOGICAL COMMITTEE OF THE MINISTRY OF HEALTH OF
THE RUSSIAN FEDERATION

12 APRIL 2001

MINUTES No 6

INSTRUCTION

for medical application of Gepon preparation

(Registration Number: R No 000015/01-2000)

International nomenclature name - Gepon (Geponum)

Chemical name: tetradecapeptide Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu.

Drug form: a lyophilizate to prepare solution for oral and topical administrations

Content: One vial or ampoule contents Gepon tetradecapeptide " 1mg, or 2mg; or 10mg.

Description: a white coloured lyophilised powder, without smell, easily soluble in water and physiological solution.

Pharmacological qualities: Gepon is an immunomodulator with anti-viral activity.

Immunopharmacological and anti-viral mechanisms of Gepon are as follows:

- Gepon induces production of alpha- and beta- interferons
- Gepon mobilises and activates macrophages
- Gepon reduces production of inflammatory cytokines (interleukins 1, 6, 8 and tumour necrosis factor)
- Gepon enhances production of antibodies towards various antigens of an infectious nature
- Gepon suppresses virus replication (encephalomyocarditis virus, herpes simplex viruses types I and II, hepatitis C virus, and others)
- Gepon increases resistance of human organism to infections caused by viruses, bacteria and fungi

In patients infected with HIV, Gepon decreases concentration of HIV in blood cells and blood serum, at the same time activating immune reactions specific to HIV. In majority of patients infected with HIV Gepon therapy leads to the following positive changes:

- increases the number of CD4⁺T and NK cells
- increases the functional activity of neutrophils and CD8⁺T cells that are crucial elements of the body defence against bacteria, viruses and fungi
- Increases production of antibodies specific to antigens of HIV, as well as to antigens of opportunistic infectious agents actual to a particular patient.

Clinical effect of a 1-month course Gepon therapy is in the prevention of recurring opportunistic infections during periods of 3-6 months.

A short course of Gepon therapy (3-5 applications only) allows treating recurrent skin and mucosa infections caused by Candida fungi.

Gepon application provides anti-inflammatory effect. 1-2 days after Gepon treatment, the signs of inflammation get significantly reduced, for instance, redness, oedema, as well as discomfort, burning and itching sensations in the inflamed areas of skin and mucosa decline.

Pharmacokinetics of the preparation was not studied because it is a peptide and the protein sequence occurs naturally in humans.

Indications for application

- for correction of weakened immune system and immunodeficiency conditions
- for therapy of HIV infection
- for increase of immunodefence against infections, for the prevention and therapy of opportunistic infections caused by bacteria, viruses or fungi
- for treatment of skin and mucosa infections caused by Candida fungi
- for prevention of skin and mucosa candidiasis as a result of antibiotics therapy
- for reduction of inflammation (redness, oedema, pain, burning and itching) of skin and mucosa, as well as dryness of mucosa

Contraindications

The preparation cannot be administered to patients with hypersensitivity to Gepon. Also can not be used for treatment of children younger than 12 years of age.

Pregnancy and breastfeeding

There is no data covering Gepon influence on pregnant women. As in cases with other medical preparations, Gepon should not be administered during pregnancy, unless the benefits it provides to the patient are greater than a possible risk factor to the foetus.

Breastfeeding mothers are not recommended to use Gepon.

Administration and dosage

The preparation is *ex tempore* dissolved in water or physiological solution.

Recommended dosage for adults and children over 12 is 2-10mg internally (orally) once a day, or 1-2mg as 0,02-0,04% solution for local application on skin and mucosa once a day.

- For treatment of opportunistic infections in HIV-infected patients or in cases of other immunodeficient conditions it is recommended to administer a course of daily Gepon therapy, at 10mg orally during 1-3 months.
- For prevention and treatment of skin and mucosa infections caused by *Candida* fungi, local administration of Gepon using irrigation of damaged areas of skin and mucosa with 0,02-0,04% Gepon solution. In total, 3-5 irrigations with 1-3 days intervals between procedures.
- When treating female patients with vulvovaginitis, urethritis or cervicitis, irrigations with 0,02-0,04% Gepon solution of vulvae, cervical and vaginal mucosa, as well as napkin applications on damaged skin areas near vaginal entrance are used.
- When treating male patients with urethritis and balanoposthitis, instillations of 0,02-0,04% Gepon solution are administered into urethra and on damaged skin. Dressing of mucosa and skin is repeated 3-5 times with 1-3 days interval between treatments.
- As preventative therapy against skin and mucosa candidiasis caused as a possible side effect during intensive antibiotic therapy, it is recommended to administer irrigations (or napkin applications) of 0,02-0,04% Gepon solution, given during antibiotics'™ course of therapy.
- To reduce intensity of inflammation of mucosa it is advised to administer irrigations of 0,02-0,04% Gepon solution, and to dress the inflamed areas with gauze napkins soaked in 0,02-0,04% Gepon solution

Interaction with other medical preparations

Not described

Side effects

Not found

2. Übersetzung des englischen Textes

Produkt-Zulassung für **Gepon®** in Rußland

Gesundheitsministerium der Russischen Föderation
Zulassung durch das Komitee für Pharmaka des Gesundheitsministeriums der Russischen
Föderation

12. April 2001
Erlaß Nr. 6

Instruktion

für die medizinische Anwendung der Gepon-Zubereitung
(Registrier-Nr: R No 000015/01-2000)

Name nach internationaler Nomenklatur: Gepon (Geponum)

Chemische Bezeichnung: Tetradekapeptid Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu.

Darreichungsform: Lyophilisat zur Herstellung von Lösungen für orale Gabe oder für lokale Applikation.

Inhalt: Ein Röhrchen oder eine Ampulle enthält 1mg, oder 2mg, oder 10mg Gepon Tetradekapeptid.

Beschreibung: Weißes lyophilisiertes Pulver, geruchlos, leicht löslich in Wasser oder physiologischen Salzlösungen.

Pharmakologische Eigenschaften: Gepon ist ein Immunmodulator mit zusätzlicher antiviraler Aktivität.

Die immunpharmakologischen und antiviralen Effekte von Gepon sind:

- Gepon induziert die Synthese von alpha- und beta-Interferonen
- Gepon mobilisiert und aktiviert Makrophagen
- Gepon reduziert die Produktion von inflammatorischen Zytokinen (Interleukine 1, 6, 8, und Tumor-Nekrosis-Faktor)
- Gepon verstärkt die Produktion von Antikörpern gegen verschiedene Infektionen
- Gepon unterdrückt die Virus-Vermehrung (Enzephalomyocarditisvirus, Herpes simplex-Viren Typ I und II, Hepatitis C-Virus und andere)
- Gepon stärkt die Widerstandsfähigkeit des menschlichen Organismus gegen Infektionen mit Viren, Bakterien und Pilzen.

Bei Patienten mit HIV-Infektion führt Gepon zu einer Verringerung der Viruslast in Blutzellen und im Blutserum, gleichzeitig aktiviert es spezifische Immunreaktionen gegen HIV. In der Mehrzahl der Patienten mit HIV-Infektion führt Gepon zu folgenden Veränderungen:

- Zunahme der Zahl von CD4+T-Zellen und NK-Zellen
- Zunahme der Aktivität von Neutrophilen und von CD8+ T-Zellen, die entscheidenden Elemente in der Abwehr von Bakterien, Viren und Pilze
- Zunahme der Produktion von Antikörpern, die spezifisch gegen HIV gerichtet sind, sowie von Antikörpern gegen jeweils aktuelle opportunistische Infektionen.

Klinischer Effekt einer einmonatigen Behandlung mit Gepon ist der Schutz gegen wiederkehrende opportunistische Infektionen für einen Zeitraum von 3-6 Monaten.

Ein kurzes Behandlungsschema von 3-5 Anwendungen erlaubt die Behandlung wiederkehrender Haut- und Schleimhaut-Infektionen mit Candida-Pilzen.

Gepon hat einen entzündungshemmenden Effekt. 1-2 Tage nach Beginn der Behandlung gehen die Zeichen der Entzündung zurück, so z.B. Rötung, Schwellung, Mißgeföhle, Brennen und Jucken.

Pharmakokinetik konnte nicht untersucht werden, weil das Peptid in einer Eiweißstruktur des menschlichen Organismus natürlich vorkommt.

Indikationen

- Korrektur von Immunschwäche und Immundefizienz
- Therapie der HIV-Infektion
- Verbesserung der Immunabwehr gegen Infektionen, zur Vorbeugung und Behandlung von opportunistischen Infektionen durch Bakterien, Viren und Pilze
- Zur Verhütung von Candidiasis der Haut und der Schleimhäute nach Antibiotika-Therapie
- Verringerung von Entzündungsmanifestationen (Rötung, Schwellung, Schmerz und Jucken) von Haut und Schleimhäuten, sowie von Austrocknung der Schleimhaut.

Gegenanzeigen

Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Gepon kann es nicht gegeben werden. Es soll nicht bei Kindern unter 12 Jahren eingesetzt werden.

Schwangerschaft und Stillzeit

Daten über die Wirkung auf Schwangere liegen für Epon nicht vor. Wie bei anderen Pharmaka sollte Gepon nicht während der Schwangerschaft gegeben werden, oder nur dann, wenn eine Abwägung ergibt, daß der Vorteil für die Schwangere größer ist als das mögliche Risiko für das Ungeborene.

Müttern, die mit der Brust stillen, wird empfohlen, Gepon nicht zu nehmen.

Darreichung und Dosierung

Die Präparation wird unmittelbar vor der Behandlung in Wasser oder einer physiologischen Salzlösung gelöst.

Empfohlene Dosis für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren ist
2-10 mg 2-10 mg oral einmal täglich, oder
1-2 mg in Form einer 0,02-0,04%igen Lösung zur örtlichen Anwendung auf Haut und Schleimhaut einmal täglich.

- Zur Behandlung opportunistischer Infektionen bei HIV-infizierten Patienten oder bei anderen Immunschwächen wird die tägliche orale Gabe von 10 mg Gepon für 3 Monate empfohlen.
- Zur Vorbeugung gegen und Behandlung von Haut- und Schleimhaut-Infektionen, verursacht durch Candida Pilze: Örtliche Spülung des befallenen Bereichs von Haut oder Schleimhaut mit einer 0,02-0,04%igen Gepon-Lösung. Insgesamt 3-5 Spülungen im Abstand von 1-3 Tagen.
- Bei Patientinnen mit Vulvovaginitis, Urethritis oder Cervicitis werden Spülungen mit einer 0,02-0,04%igen Gepon-Lösung der Schleimhaut von Vulva, Vagina und Cervix sowie Betupfen der vaginanahen befallenen Haut angewandt.
- Männlichen Patienten mit Urethritis (Harnröhrentzündung) und Balanoposthitis (Entzündung von Eichel und Vorhaut) werden die Urethra und die befallene Haut mit einer 0,02-0,04%igen Gepon-Lösung gespült. Der Verbandwechsel wird 3-5 Mal im Abstand von 1-3 Tagen vorgenommen.
- Vorbeugung gegen Candida-Pilzbefall von Haut und Schleimhaut als mögliche Folge einer Antibiotika-Therapie: Spülungen oder Betupfen mit einer 0,02-0,04%igen Gepon-Lösung während der Dauer der Antibiotika-Therapie.
- Schleimhautentzündungen werden durch Spülung mit einer 0,02-0,04%igen Gepon-Lösung behandelt und dann abgedeckt mit einem feuchten Gaze-Umschlag der 0,02-0,04%igen Gepon-Lösung.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Unbekannt

Nebenwirkungen

Bisher nicht beschrieben.

3. Bezugsquellen Gepon

Gepon

ca. 70 Euro/Vial

auch im Dreissigerpack

Discount for Gepon:

Number of vials Discount>

> 300 vials-5%

> 500 vials-10%

Die Präparate sind erhältlich in Apotheken, wir haben gute Erfahrungen mit der

Obstland Apotheke

Dr. Heinevetter

Luise Jahn Str. 1

14542 Werder/Havel

obstland-apotheke@t-online.de

Tel. 03327-45569

Fax 03327-42858

Der Patient/Arzt sendet sein Rezept an die Apotheke, die Arznei wird von der Apotheke beim Grosshändler in Russland bestellt und von der Apotheke gegen Rechnung versandt.

4. Literatur

4.1. USE OF THE IMMUNO-ENHANCER GEPON FOR THE TREATMENT OF ULCERATIVE COLITIS

Malakhova N.S.¹, Pichugin AV², Khaliph I.L.², Ataulakhanov R.I.³

¹Ministry of Health, Centre for Coloproctology, Russian Federation,

²Ministry of Health, Institute of Immunology, Russian Federation,

³Immapharma

The efficacy of the immuno-enhancer Gepon® (Human Ezrin Peptide 324-337; TEKKRRETVEREKE) was studied for treatment of patients having distal forms of Ulcerative Colitis, such as ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. 36 patients with Ulcerative Colitis, resistant to the conventional anti-inflammatory therapy, have been participated in this study.

Use of Gepon in the drug forms of rectal suppository or micro-enema led to a significant improvement in majority of patients. Symptoms of Ulcerative colitis have been declined and the remission achieved in 65% patients with ulcerative proctitis and 70% patients with ulcerative proctosigmoiditis. Besides, use of Gepon led to a normalisation of patients' immune status parameters. Based on the results of this study we recommend a use of Gepon for treatment of Ulcerative Colitis patients.

Pharmateka, 2005, No. 6[101], pp 105-108

4.2 Treatment of Hepatitis C Virus Infection with Human Ezrin Peptide One (HEP1; Gepon®) in HIV Infected Patients

German Salamov¹, Rupert Holms², Wolfgang G. Bessler³, Ravshan Ataulakhanov⁴

¹Russian Medical Academy of Sciences, Satellite HIV Clinic, Moscow, Russia,

²Medezrin Limited, London, U.K., ³Institute for Molecular Medicine and Cell Research, University Clinic, Freiburg, Germany, ⁴Institute of Immunology, Moscow, Russia

Abstract: This report shows the therapeutic benefit of HEP1 (Human Ezrin Peptide 324-337; TEKKRRETVEREKE) monotherapy of HCV infection in HIV infected patients in 2 clinical studies. In the Pilot Study I, 16 of 18 patients responded well to the treatment with significant reductions of HCV viral load and a normalization of serum liver enzymes. In 8 of 18 patients, HCV RNA became undetectable, and 3 of 8 interferon/ribavirin treatment failure patients showed undetectable HCV load following HEP1 treatment. In the second study, 8 of 10 patients responded well to the treatment with a pronounced reduction of the HCV viral load and a normalization of serum liver enzymes. 3 of 15 patients (20%) showed an undetectable viral load 30 days after the end of a 30 day course of HEP1 treatment. In both studies, all genotypes of HCV were sensitive to HEP1 treatment. Analysis of the combined data from both studies showed the overall efficacy of HEP1 therapy: in 37 HCV+HIV patients, HEP1 therapy gave the following results: 10 of 37 (27%) HCV+HIV patients showed a reduction of viral load between -7 log (-10,000,000x) and -3 log (-1,000x); 4 of 37 (11%) a reduction of -3 log (-1,000x); 6 of 37 (16%) a reduction of -2 log (-100x); 11 of 37 (30%) a reduction of -1 log (-10x); 6 of 37 (16%) a reduction of less than -1 log (-10x); 0 of 37 (0%) had an increase in viral load, and the average reduction in viral load for all 37 patients was -2 log (-100x). No adverse reactions or side effects were detected and the improving CD4/CD8 ratio showed that the therapy had no negative impact on the immunological status. Thus, oral HEP1 therapy matches the efficacy results for injectable peginterferon/oral ribavirin therapy with the advantages of more rapid action and less side effects. HEP1 therapy should be used in patients where either peginterferon/ribavirin therapy fails or is contraindicated.

Arzneimittel-Forschung (Drug Research) 2007; 57(7): 497-504

5. Anhang: R. Ataullakhanov: Ergebnisse klinischer Studien

HEP1 Clinical trials: STD infections

HEP1 treatment of Sexually Transmitted Disease				
DISEASE	Patients	HEP1	Duration	RESULT
1 HIV opportunistic infections	20	10mg oral 30 doses	30 days	Reduction in fungal, bacterial and viral opportunistic infection
2 Chronic recurrent candida	70	2mg vaginal 3 doses	7 days	Rapid decline in inflammation and clearance in 90% group
3 Chronic recurrent candida	50	2mg urithral vaginal,topic 3 doses	7 days	Rapid decline in inflammation and clearance in 84% group
4 Chronic Trichomonas+Candida	16	2mg oral 3 doses	7 days	Rapid decline in inflammation and clearance in 56% group
5 Chronic recurrent Herpes II	35	2mg oral+ topical 4 doses	7 days	50% reduction in duration and 2.5X reduction in relapse rate
6 Chronic HPV vaginal warts	27	2mg oral+ topical 10 doses	20 days	Wart disappearance 4x faster with HEP1 vs controls

35

HEP1 Clinical trials: Hepatitis

HEP1 treatment of Hepatitis				
DISEASE	Patients	HEP1	Duration	RESULT
1 Acute or chronic Hepatitis A, Hepatitis B or HCV	77 children	1mg oral up to 60	up to 30 days	reduction in viral load, ALT AST and clinical improvement
2 Chronic HCV (moderate)	21	2mg oral 90 doses & aINF	90 days	reduction in viral load, ALT AST and clinical improvement reduction in aINF side-effects
3 Chronic HCV with fibrosis	40	2mg oral & aINF	daily	long term study
4 Chronic HCV HIV double infection	19	2mg oral 40 doses	30 days	reduction in viral load, ALT AST and clinical improvement one third clear HCV
5 Chronic HCV HIV double infection	20	2mg oral 40 doses	30 days	reduction in viral load, ALT AST and clinical improvement ongoing study

37

HEP1 clinical trials: Intestinal and Respiratory infections

HEP1 treatment of Intestinal Infections					
	DISEASE	Patients	HEP1	Duration	RESULT
1	Enterocolitis due to Shigellae Salmonellae Klebsiellae	50 children	1mg oral 10 doses	7 days	clearance of pathogens and restoration of normal flora
2	Acute gastroenteritis due to rotavirus	40 children	1mg oral 10 doses	5 days	clearance of rotavirus and restoration of normal flora
HEP1 treatment of Respiratory Infections					
	DISEASE	Patients	HEP1	Duration	RESULT
3	Acute respiratory diseases + laringotracheobronchitis immune failure	100 children	0.4mg nasal up to 90	up to 30 days	rapid decline in inflammation 2-3x faster recovery than controls 75% cured
4	chronic recurrent pharyngitis tonsillitis&allergic rhinitis	58	2mg aerosol 5 doses	5 days	rapid decline in inflammation clearance of mucosal infection prevention of recurrence +6months

39

HEP1 clinical trials: Ulcers

HEP1 treatment of Ulcers					
	DISEASE	Patients	HEP1	Duration	RESULT
1	Stomach and Duodenal Ulcers PPI AB Treatment failures	37	2mg catheter 3 doses	7 days	95% patients healed in 10-14 days
2	Stomach and Duodenal Ulcers Elderly Treatment failures	15	2mg oral 3 doses	7 days	87% patients healed in 10-14 days
3	Irritable bowel syndrome	16	2mg rectal 5 doses	10 days	reduction in disease index in all patients
4	Ulcerative Colitis	36	1mg rectal 7 doses	7 days	reduction in disease index in 70% of patients
5	Mucosal radiation damage of rectum and bladder	35	2mg rectal/ bladder 30 doses	av 15 days	lesions healed 15-20 days, healing 2x faster than controls
6	Mucosal radiation ulcers of soft tissues and epithelium	37	2mg topical 10 doses	10 days	5log reduction in bacterial load healing 2x faster than controls
7	Chronic epithelial leg ulcers varicose or diabetic	54	2mg topical 5 doses	10 days	granulation day 3, scar day 8 healing 3x faster then controls

43