



Seff lucrari dr. Dana Anton-Paduraru

Medic primar Pediatrie

UMF "Grigore T. Popa" Iasi

Beneficiile Isoprinosine in infectiile virale la copii de la teorie la practica

Inosina acedoben dimepranol – *antiviral indirect și imunomodulator*



Isoprinosine – medicament cu valoare adăugată

1. mecanism dublu de acțiune (imunomodulator cu activitate antivirală)
2. experiență de peste 60 ani (prima sinteză: 1957, patent: 1969, prima dată pe piață: 1971)
3. dovezi clinice de eficiență, siguranță și tolerabilitate pentru numeroase indicații terapeutice

1982 – premiul Galien pentru excelență în cercetarea medico- farmaceutică / www.galienfoundation.org/



Isoprinosine – indicații

Isoprinosine este indicat pentru tratamentul deprimării imunității sau disfuncției imunitare mediate celular și simptomatologiei clinice asociate cu:

- **infecții respiratorii virale, primare și secundare, stări imunodepresive, gripă**
- infecții cauzate de virusuri herpes: virus ***Herpes simplex* tip 1 și 2, virusul varicelo-zosterian**
- infecții cauzate de **citomegalovirus și virusul Epstein-Barr**
- **condiloame genitale** (condyloma acuminata) – ca monoterapie sau ca adjuvant la procedeele convenționale topice sau chirurgicale
- tratament adjuvant în infecții cutaneo-mucoase, vulvo-vaginale sau endocervicale provocate de **papilomavirus uman (HPV)**
- **hepatită virală**
- **varicelă** severă sau complicată
- **rubeolă** severă sau complicată
- panencefalită sclerozantă subacută



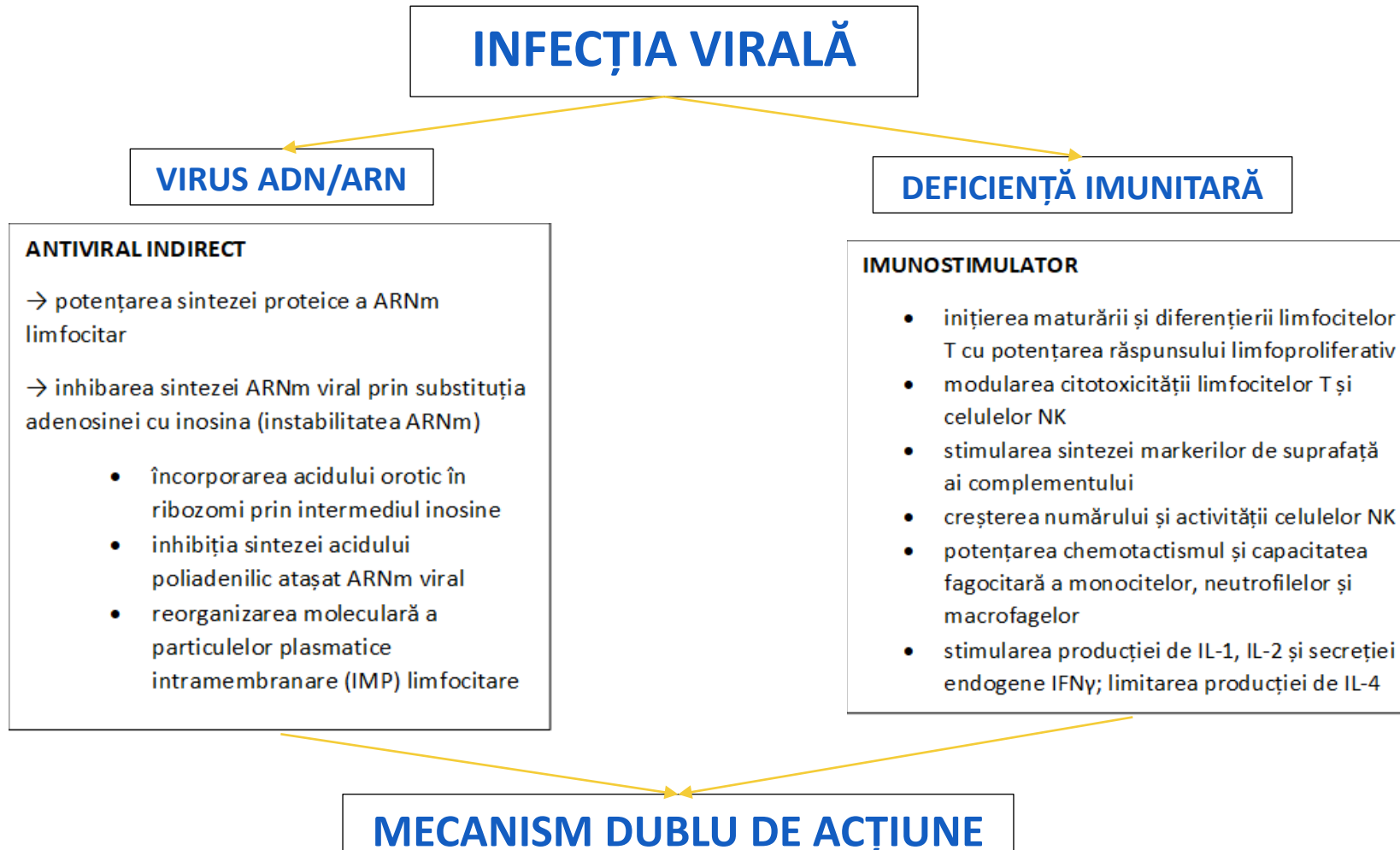
Isoprinosine – mecanism dublu de acțiune

- **efect antiviral indirect**: inhibă replicarea virală fără afectarea celulei gazdă și fără dezvoltarea de tulpini rezistente
- **efect imunostimulator**
 - normalizarea imunității mediate celular
 - stimularea răspunsului imun umoral

infecția acută
infecția cronică
recurențe

! efectul terapeutic depinde de severitatea afecțiunii și faza în care se administrează (eficiență crescută dacă se începe administrarea la apariția simptomelor clinice)

Isoprinosine – mecanism dublu de acțiune



Cum se administrează Isoprinosine?



Doza se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului și de gravitatea afecțiunii.
Doza zilnică trebuie divizată în doze administrate la intervale regulate.

Copii: 50mg (1ml) / kgc / zi, maxim 4g/zi, în 3-4 prize;
comprimatele nu sunt recomandate copiilor ≤ 6 ani

Adulți/vârstnici: 50-100 mg/kgc/zi (3g/zi - maxim 4 g/zi) în 3-4 prize; (20 ml de sirop de 3-4 ori/zi)



Cum se administrează Isoprinosine?

INFECȚIA ACUTĂ: 50-100 mg/kgc/zi sau 1 ml/kgc/zi (3g/zi, maxim 4 g/zi) (20 ml de sirop ÷ 3-4 ori/zi)

→ afecțiuni cu evoluție scurtă, tratamentul trebuie continuat 1 – 2 zile după dispariția simptomatologiei acute, în funcție de decizia medicului; durata uzuală a tratamentului = 5-14 zile

INFECȚIA RECIDIVANTĂ: 50-100 mg/kgc/zi sau 1 ml/kgc/zi (3g/zi, maxim 4 g/zi) (20 ml de sirop ÷ 3-4 ori/zi)

→ în faza inițială, doza recomandată este similară afecțiunilor acute

→ tratament de întreținere: doza se poate reduce la 500-1000 mg/zi; durata tratamentului de întreținere – funcție de evaluarea stării clinice de către medic

INFECȚIA CRONICĂ: 50 mg/kgc/zi, administrate fracționat:

→ cazuri asimptomatice: 30 zile de tratament, 60 zile de pauză

→ simptome ușoare: 60 zile de tratament, 30 zile de pauză

→ simptome severe: 90 zile de tratament, 30 zile de pauză

Isoprinosine – contraindicații și precauții

Contraindicații: hipersensibilitate la inosină dimepranol acedoben sau la oricare dintre excipienții; gută sau concentrații plasmatică crescute de acid uric

Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- poate determina o creștere tranzitorie a concentrației acidului uric în plasmă și urină, care de obicei se menține în limite normale
- se datorează faptului că inosina este metabolizată în acid uric (nu se datorează unei alterări a enzimei induse de medicament sau funcției renale)
- poate fi administrat cu precauție la pacienții cu gută în antecedente, hiperuricemie, urolitiază sau la cei cu insuficiență renală (concentrațiile plasmatică de acid uric trebuie monitorizate periodic)



Cu ce alte medicamente se poate administra Isoprinosine?

- trebuie utilizat cu precauție cu inhibitori ai xantinoxidazei sau cu uricozurice, inclusiv cu diuretice
- poate fi administrat după, dar nu concomitent cu tratamentul cu imunosupresoare
- administrarea concomitentă cu zidovudină crește formarea nucleotidului zidovudină prin mecanisme multiple

Inosine dimepranol acedoben poate fi administrat concomitent cu tratamente simptomatice (infecții respiratorii), antivirale directe (aciclovir, oseltamivir).



Isoprinosine – peste 400 studii clinice



BENEFICII DEMONSTRATE ÎN STUDIILE CLINICE:

- ✓ tratamentul eficient în infecțiilor virale acute cu normalizarea rapidă a funcției imunitare
- ✓ reducerea semnificativă a frecvenței, severității și duratei infecției
- ✓ reducerea semnificativă a frecvenței și severității recurențelor
- ✓ prevenția complicațiilor
- ✓ reducerea intensității simptomatologiei
- ✓ tolerabilitate și siguranță la pacienți de diferite vârste (copii, vârstnici)

Isoprinosine la pacienții cu infecții respiratorii (adulți, copii)

INFECȚII RESPIRATORII (inclusiv recurențe)

- sindrom gripal
- rino-faringită
- faringo-amigdalită
- laringită
- traheo-bronșită
- bronșiolită
- pneumonie
- **acutizări ale unor afecțiuni cronice (copii – AB, bronșită cronică, adulți – AB, bronșită cronică, BPOC)**



BENEFICII TRATAMENT CU ISOPRINOSINE

- ✓ diminuarea duratei afecțiunii cu îmbunătățirea stării generale de sănătate
- ✓ remiterea simptomelor respiratorii în 48-72 h
- ✓ atenuarea simptomelor în câteva zile (tuse, rinoree, otalgie, cefalee, fotofobie, mialgie)
- ✓ efect evident asupra febrei (maxim 2 zile) în administrarea precoce
- ✓ reducerea incidenței recurențelor și reducerea complicațiilor

Beneficii Isoprinosine pentru pacienții cu varicelă/rujeolă

Concluzii generale studii clinice

VARICELĂ

- reducerea semnificativă a duratei de spitalizare comparativ cu placebo (7 zile versus 11 zile)
- incidența redusă a complicațiilor versus placebo (3% versus 12%)
- reducerea semnificativă a duratei complicațiilor bronho-pulmonare (5 zile versus 9 zile pentru placebo)
- tolerabilitate similară placebo

RUJEOLĂ

- reducerea semnificativă a duratei și intensității febrei
- îmbunătățirea rapidă a stării generale de sănătate
- limitarea erupției cutanate (întindere, intensitate)
- diminuarea timpului de spitalizare
- scăderea semnificativă a riscului pentru complicații

Isoprinosine și infecția cu EBV

regim de dozare: 50-100 mg/kgc/zi (în funcție de severitatea afecțiunii), d = 14 zile sau până la remiterea completă a simptomatologiei
→ pentru pacienții cu limfopenie – se recomandă prelungirea tratamentului la 30 zile (normalizarea nivelului de limfocite)

BENEFICII TRATAMENT CU ISOPRINOSINE

- ✓ control hiperpirexie (în primele 48 de ore)
- ✓ dispariția febrei în 3-4 zile (comparativ cu durata normală – 6-8 zile)
- ✓ rezoluție rapidă a hipetrofiei amigdaline
- ✓ rezoluția limfadenopatiei, hepato sau splenomegaliei în maxim 14 zile
- ✓ reducerea timpului de spitalizare
- ✓ creșterea semnificativă a răspunsului limfocitar la antigenele EBV
- ✓ creșterea semnificativă a activității litice a LyT citotoxice

Angioni Gi, Monni A, Angioni Go (1980) Clinical evaluation of Isoprinosine in some viral diseases. Rassegna Medica Sarda

Barca S, Ferrarini E, Gradante M, Distefano G. (1981). Methisoprinol in the treatment of infectious mononucleosis. Presented at del Convegno Siculo-Calabro di Malattie Infettive e Parassitarie, February 6-7, Messina, Italy

Becker Heidemarie and K. Helmke. Inosiplex Enhances the growth of Epstein-Barr Nuclear Antigen-Positive B cells From Patients with Rheumathoid Arthritis and Infectious Mononucleosis. Int J. Immunopharmac, vol. 10, No. 4, pp 439-443, 1988

Grasso E. (1979). Isoprinosine treatment in viral mononucleosis and epidemic parotitis. Presented at del Convegno Internazionale sulla Isoprinosina, April 28, Rome, Italy, 87-93

Janeczko J. (2001). Immunomodulatory treatment of lymphopenia after infectious mononucleosis. Przegl Epidemiol, 55(4):433-41

Isoprinosine – beneficii în infecțiile herpetice

- tratamentul infecțiilor ambelor tulpini (HSV I, HSV II), în special recurențe
- **nu duce la dezvoltarea rezistenței la tratament**, fără efect rebound chiar la 15 luni de la încheierea tratamentului
- siguranță în tratamentul de lungă durată, **bine tolerat** cu efecte adverse minime (durata maximă de tratament – 9 ani cu doză de 100 mg/kg/zi fără efecte adverse)
- eficiență superioară la **inițierea tratamentului la apariția primelor** simptome (primele 24 de ore) → reducerea intensității simptomatologiei: **diminuarea pruritului, reducerea inflamației, edemului**
- reducerea formării de noi leziuni și diminuarea severității infecției; eficiență în **reducerea frecvenței, intensității și duratei recurențelor** (50%)

ÎMBUNĂTĂȚIREA CALITĂȚII VIEȚII

Lawrence AG, Csonka GW, John J. Isoprinosine (inosine pranobex) in the treatment of recurrent herpes simplex genital infections. Study ISO-126-UK. Final Report. 07 May 1987

Miller RD. Safety and efficacy of inosine pranobex in recurrent genital herpes simplex infections. Presented at clinical meeting at the Praed Street Clinic, London (UK), September 1984

Glasky AJ, Miller R. Inosine pranobex in the management of recurrent genital herpes simplex infections. Presented at 14th international Congress of chemotherapy, Kyoto(Japan), 23-28 June 1985

Galli M, Lazzarin A, Moroni M, Zanussi C. Treatment of recurrent viral infectious diseases by methisoprinol. In: Fudenberg HH, Whitten HD, Ambrogi F, eds. Immunomodulation: New Frontiers and Advances. 1984 New York, NY, USA: Plenum Press., 385-397

Isoprinosine – regim de dozare în infecțiile herpetice (se poate asocia cu tratamentul antiviral direct – aciclovir)

Tratament episodic

- 6-8 x 500 mg /zi (în funcție de severitatea infecției), împărțite în 3-4 prize administrate până la curățarea leziunii plus 2 zile după dispariția simptomelor (pentru prevenția recurențelor)
- durata medie a tratamentului: 7-9 zile cu dispariția leziunilor în ziua 5-7 de tratament

Tratament ciclic

- se recomandă utilizarea dozei din episodul acut – 3-4 g/zi Isoprinosine în 3-4 prize pentru 5-7 zile apoi continuarea tratamentului cu doză de menținere 2x500 mg /zi în priză unică până la posibila apariție a recurențelor – în acest caz se continuă similar episodului acut

Cele două reguli de bază în tratamentul infecției cu HSV pentru beneficii maxime sunt:

- administrarea Isoprinosine la prima apariție a simptomelor (prodromale – leziune herpetică) – maxim 24 ore – beneficii maxime cu impact asupra calității vieții
- administrare regulată în 3-4 prize (timp scurt de înjumătățire = 3,5-4 ore) pentru atingerea concentrației plasmatică optime de inosine

Beneficiile tratamentului cu Isoprinosine în herpes zoster

Ținta tratamentului: limitarea severității și durata episodului (în special durerea), reducerea complicațiilor (suprainfecții bacteriene, nevralgie post-herpetică, conjunctivită, ulcer corneal, meningoencefalită)

regim dozare

- 50-100 mg/kgc/zi în 4-6 prize
- administrare precoce (primele semne ale erupției veziculare) cu beneficii maxime
- durata tratamentului: 6-15 zile cu doză 50-100 mg/kgc/zi (dispariția leziunilor cutanate) cu 15 zile doză de menținere: 1 g/zi)

BENEFICII DOVEDITE ÎN STUDII CLINICE:

- ✓ diminuarea intensității și duratei simptomatologiei (febră – 36-48 ore, durere, inflamație)
- ✓ diminuarea timpului de vindecare a erupției
- ✓ limitarea intensității erupției cu prevenția apariției de noi leziuni
- ✓ diminuarea durate erupției la 4-5 zile cu accelerarea procesului de vindecare
- ✓ diminuarea intensității pruritului

Beneficii Isoprinosine în hepatite virale

Hepatită A

- 50-100 mg/kg/zi ÷ 3-4 prize
- durata tratamentului = 12 zile sau până la reducerea semnificativă a simptomatologiei

Hepatită B

- hepatită acută: 50 mg/kg/zi sau 3-4 g/zi până la recuperarea completă
- purtător asimptomatic HBsAg cu imunitate mediată celular deficitară: 3 g/zi, 20 zile consecutive/lună timp de 3 luni
- hepatită cronică: 100 mg/kg/zi pentru 60 de zile consecutiv, apoi pauză și se repetă cicluri de 60 de zile atât timp cât este necesar. Se poate utiliza și schema de tratament pentru 2 ani, în primul an de 4 g/zi timp de 60 de zile consecutive, urmate de pauză 90 - 120 zile; al doilea an: 4 g/zi timp de 30 de zile consecutive, urmate de pauză 90 - 120 zile.

- **reducerea intensității simptomelor** (splenomegalie, febră, icter, normalizarea culorii urinei și fecalelor)
- absența toxicității hepatice
- reducerea timpului de spitalizare cu 30%
- **reducerea incidenței complicațiilor și** diminuarea riscului de cronicizare
- modificarea HBsAg viral în 50% - 96% dintre pacienții după 60 - 90 de zile de tratament
- **reducerea semnificativă a indicatorilor bioumorali** (nivelul bilirubinei, transaminazelor și fosfatazei alcaline) atingând nivelul normal în jurul 20-25 zi de tratament pentru VHA și 30 – 35-a zi de tratament pentru VHB

Isoprinosine® Ewopharma 1g



Doze și mod de administrare

Condiloame genitale externe sau infecții endocervicale asociate HPV

Doza zilnică recomandată: 3g / zi (1 plic de 3 ori/zi), timp de 14 - 28 de zile;

Monoterapie sau ca adjuvant la procedurile convenționale topice sau chirurgicale, conform următoarelor scheme de tratament:

- 14 - 28 zile în tratament continuu la **pacienții cu risc scăzut**, permițând ca până la 2 luni sau mai mult de la finalizarea tratamentului să se atingă remisiunea maximă a leziunii, fără administrarea unui alt medicament
- 5 zile pe săptămână, 1-2 săptămâni consecutiv pe lună, timp de 3 luni la **pacienții cu risc crescut**, permițând să se atingă remisiunea maximă până la sfârșitul celei de-a 3-a luni de tratament

NOUĂ
FORMĂ DE PREZENTARE



Isoprinosine[®] Ewopharma 1g

granule pentru soluție orală în plic
24 x 1000mg



 **ISOPRINOSINE[®]**

Isoprinosine® Ewopharma 1g

✓ Substanță activă: *Inosină Acedoben Dimepranol*



Denumire comercială:

Isoprinosine Ewopharma 1g granule pentru soluție orală în plic

Compoziție calitativă și cantitativă:

Fiecare plic conține 1000mg isoprinosină

Forma farmaceutică:

Granule pentru soluție orală.

Granule de culoare albă sau aproape albă, cu miros de lămâie.

Soluția reconstituită: Soluție limpede, incoloră

Isoprinosine® Ewopharma 1g



Doze și mod de administrare:

Dozajul

Se stabilește în funcție de greutatea corporală a pacientului și de severitatea bolii. Doza zilnică trebuie divizată în mod regulat pe parcursul zilei.

Adulți și vârstnici

50mg/kgc/zi (1 plic / 20kg), în general 3g – max. 4g pe zi, în 3-4 doze separate
(de obicei, 1 plic de 3-4 ori pe zi)

Copii și adolescenți

Copiii cu vârsta de peste 1 an: 50mg/kgc/zi (1 plic / 20kg), administrate în 3-4 doze separate

Isoprinosine® Ewopharma 1g



Mod de administrare:

Acest medicament este destinat exclusiv pentru administrare orală.

Administrarea zilnică ar trebui să fie împărțită în mod egal în timpul orelor de trezire.

Isoprinosine pulbere pentru soluție orală este destinat să fie administrat dizolvat în apă, fie rece, fie la temperatura camerei.

Conținutul plicului trebuie dizolvat amestecând într-un pahar cu apă și administrat imediat după preparare.

Isoprinosine pulbere pentru soluție orală poate fi administrat la orice moment al zilei.

De ce Isoprinosine?

- mecanism dublu de actiune – antiviral și imunomodulator
- dovezi clinice de eficiență, siguranță, tolerabilitate
- administrarea precoce aduce beneficii maxime
- siguranță în administrarea concomitentă cu alte medicamente
- tolerabilitate bună pentru diferite vârste

RCP Isoprinosine

DENUMIREA COMERCIALĂ: ISOPRINOSINE® Ewopharma

COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ: fiecare comprimat conține inosină acedoben dimepranol 500 mg. 1 ml de sirop conține 50 mg inosină acedoben dimepranol. O linguriță (5 ml) de sirop conține inosină acedoben dimepranol 250 mg. 1 g granule pentru soluție orală în plic, Fiecare plic conține 1 g Isoprinosină (Inosină acedoben dimepranol).

INDICAȚII TERAPEUTICE: infecții respiratorii virale, primare și secundare, stări imunodepresive, gripă ; infecții cauzate de virusuri herpetice: virus herpes simplex tip 1 și 2(HSV), virus varicelo-zosterian (VZV), infecții cauzate de citomegalovirus (CMV) și virus Epstein-Barr (VEB); condiloame genitale (condyloma acuminata) – leziuni externe (excluzând localizările perianale sau meatale) ca monoterapie sau ca adjuvant la procedeele convenționale topice sau chirurgicale; tratament adjuvant în infecții cutaneo-mucoase, vulvo-vaginale (subclinice) sau endocervicale provocate de papilomavirus uman (HPV); hepatită virală; varicelă severă sau complicată; rubeolă severă sau complicată; panencefalită sclerozantă subacută (PESS).

DOZE ȘI MOD DE ADMINISTRARE: Adulți și vârstnici: doză zilnică recomandată este 50 mg – 100 mg/kg, de obicei 3 g până la maximum 4 g administrate oral fracționate în 3 - 4 prize. Copii peste vârsta de 1 an - 50 mg /kg zilnic. Datorită formei farmaceutice inadecvate, isoprinosina sub formă de comprimate nu este recomandată la copii cu vârsta sub 6 ani. **CONTRAINDICAȚII:** Hipersensibilitate la inosină dimepranol acedoben sau la oricare dintre excipienții. Gută sau concentrații plasmatice crescute de acid uric.

ATENȚIONĂRI ȘI PRECAUȚII SPECIALE: Isoprinosina poate determina o creștere tranzitorie a concentrației acidului uric în plasmă și urină, care de obicei se menține în limite normal, în special la bărbați și la pacienții vârstnici de ambele sexe. Isoprinosine Ewopharma poate fi administrat cu precauție la pacienții cu gută în antecedente, hiperuricemie, urolitiază sau la cei cu insuficiență renală. În timpul tratamentului, concentrațiile plasmatice de acid uric ale acestor pacienți trebuie monitorizate periodic. La unii pacienți pot să apară reacții de hipersensibilitate (urticarie, angioedem, anafilaxie).

INTERACȚIUNI CU ALTE PRODUSE MEDICAMENTOASE, ALTE INTERACȚIUNI: Medicamentul trebuie utilizat cu precauție cu inhibitori ai xantinoxidazei sau cu uricozurice, inclusiv cu diuretice. Poate fi administrat după, dar nu concomitent cu tratamentul cu imunosupresoare, deoarece poate apărea o influență farmacocinetică asupra efectelor terapeutice dorite. Administrarea concomitentă cu zidovudină (azidotimidină) crește formarea nucleotidului zidovudină prin mecanisme multiple, care implică biodisponibilitatea plasmatică crescută a zidovudinei și fosforilarea intracelulară crescută a monocitelor din sângele uman. Prin urmare, Isoprinosine Ewopharma comprimate amplifică efectul zidovudinei.

REAȚII ADVERSE: Singura reacție adversă observată frecvent în timpul tratamentului cu Isoprinosine Ewopharma atât la adulți, cât și la copii este o creștere tranzitorie (de obicei se menține în limite normale) a concentrațiilor acidului uric în urină și plasmă care, de obicei, revin la valorile inițiale la câteva zile după terminarea tratamentului. Alte reacții frecvente: greață, vărsături, disconfort epigastric; fatigabilitate, indispoziție, creșterea valorilor transaminazelor, fosfatazei alcaline sau ale ureei sanguine; prurit, erupții cutanate tranzitorii; cefalee, vertij, artralgii.

RAPORTAREA REACȚIILOR ADVERSE SUSPECTATE: Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale.

DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ: Ewopharma International, s.r.o. Prokopa Velkeho 52, 811 04 Bratislava, Slovacia

NUMĂRUL APP: 2479/2010/01-02; 11714/2019/01; 13005/2020/01

DATA ULTIMEI REAUTORIZĂRI: Reautorizare, Aprilie 2010; Aprilie 2019; Februarie 2020.

DATA REVIZUIRII TEXTULUI: Iulie 2020; Aprilie 2019; Februarie 2020.

Acesta este un medicament care se eliberează cu prescripție medicală P-RF. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.

Pentru informații suplimentare vă rugăm consultați RCP-ul sau contactați reprezentantul local al DAPP – EWOPHARMA AG ROMANIA cu datele de contact alăturate.

Protecția datelor personale: Ewopharma AG Reprezentanță în România prelucrează datele cu caracter personal furnizate de profesioniștii din domeniul sănătății pentru scopuri legate de promovare directă și menținerea contactelor, în baza unui interes legitim. În acest context, puteți accesa mai multe informații la adresa

<https://www.ewopharma.ro/politica-de-confidentialitate/> sau vă puteți adresa la adresa gdpr@ewopharma.ro cu orice solicitare legată de protecția datelor.



Ewopharma AG, Reprezentanța în România |
Bdul Primăverii Nr. 19-21, Etaj 1, sector 1, 011972 București |
T: +4021 260 1344 | Fax: +4021 202 9327 |
Farmacovigilență: +40374 204 839
info@ewopharma.ro | pharmacovigilance@ewopharma.ro

Muțumesc!

