

ISOPRINOSINE®

Metisoprinol (Inosina acedoben dimepranol)

500 mg

Tableta

COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene:

Metisoprinol (Inosina acedoben dimepranol) 500 mg

Excipientes c.s.p. 1 tableta

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Isoprinosine® está indicado como inmunomodulador no específico, se puede administrar como terapia complementaria al tratamiento antiviral o quirúrgico estándar en pacientes inmunocompetentes en las siguientes infecciones virales:

- Tratamiento de infecciones virales en las vías respiratorias superiores (tales como: rinofaringitis aguda, faringitis aguda, laringitis aguda, laringofaringitis aguda).
- Infecciones no complicadas, recurrentes, labiales o genitales causadas por el virus del herpes simple.
- Infección por herpes zoster no complicada (que reactiva la infección por HZV del virus del herpes zoster).
- Infecciones por VPH del virus del papiloma humano que afectan a la piel o las membranas mucosas (genitales u orales) (tales como: Condiloma acuminatum).
- Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES).

DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Dosificación

La dosis debe determinarse en función del peso corporal del paciente y de la gravedad de la enfermedad.

La dosis diaria debe distribuirse uniformemente durante las horas normales de vigilia.

No se debe superar la dosis diaria de 4 g.

Adultos y ancianos:

La dosis diaria recomendada es de 50 mg/kg de peso corporal, hasta un máximo de 4 g al día (normalmente 6 - 8 tabletas al día repartidos en 3 - 4 tomas).

Niños y adolescentes:

50 mg/kg de peso corporal al día (normalmente 1 tableta/10 kg de peso corporal hasta 60 kg de peso corporal, dividido en 3 - 4 dosis diarias), en niños con un peso corporal mayor se debe utilizar la dosis habitual para adultos. Si no se puede alcanzar la dosis prescrita con la tableta, se recomienda el uso de otra forma de medicamento (jarabe).

Duración del tratamiento - general

Enfermedades agudas:

En el caso de enfermedades virales de corta duración, el tratamiento debe continuarse durante 1-2 días después del cese de los síntomas, o más según criterio del médico. (La duración del tratamiento suele ser de 5 a 14 días).

Enfermedades virales prolongadas:

El tratamiento debe continuarse durante 1 y 2 semanas, después de la desaparición de los síntomas o durante más tiempo a criterio del médico.

En casos de recaídas:

Inicialmente, la dosis y la duración del tratamiento son las mismas que para la enfermedad aguda. Posteriormente, se recomienda una dosis de mantenimiento reducida para pacientes asintomáticos, que es de 1 a 2 tabletas al día para adultos y ancianos, hasta que aparezcan los primeros síntomas de recaída. Luego se debe volver a la dosis diaria aguda, que se debe continuar durante 1 - 2 días después de que desaparezcan los síntomas, y luego se recomienda nuevamente la dosis diaria de mantenimiento. Con un seguimiento regular para evaluar el estado del paciente y determinar la necesidad de tratamiento adicional, el tratamiento se puede repetir según sea necesario.

Enfermedades crónicas:

50 mg/kg por día según la siguiente posología:

En caso de no presentar síntomas: dosis por 30 días, omitir durante 60 días.

Para síntomas leves: administrar durante 60 días, omitir durante 30 días.

Para síntomas graves: dosis durante 90 días, omitir durante 30 días.

Este método de dosificación se puede repetir según sea necesario. Durante el tratamiento, es necesario controlar los síntomas de recaída.

Indicación, posología y duración específicas.

Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES):

100 mg/kg al día, hasta un máximo de 4 g al día, como tratamiento continuo a largo plazo, con seguimiento clínico, de laboratorio periódico y reevaluación de la necesidad de tratamiento adicional. En casos muy graves, se puede superar la dosis diaria recomendada.

Infecciones genitales causadas por el virus del papiloma humano:

Verrugas genitales externas (excepto verrugas perianales, intraanales o meato) o en infecciones por VPH relacionadas con el endocervix 3 g por día (2 tabletas 3 veces por día) como terapia adyuvante al tratamiento local tradicional o intervención quirúrgica, durante 14 a 28 días, de la siguiente manera:

- a) En pacientes de "bajo riesgo", administrado de forma continua durante 14 a 28 días, seguido de un período sin fármaco de hasta 2 meses para lograr el máximo aclaramiento.
- b) Durante 1 - 2 semanas consecutivas cada mes por 5 días a la semana en 3 meses para lograr la máxima eliminación en pacientes de "alto riesgo"¹.

¹En pacientes con infecciones genitales por VPH, el último "perfil de alto riesgo" aceptado para recurrencias o displasia cervical es similar a los perfiles para otras afecciones e incluye:

- Antecedentes de infección genital por VPH durante más de 2 años o con más de tres tratamientos ineficaces.
- Inmunosupresión por las siguientes razones:
 - ✓ Infecciones recurrentes o crónicas o cualquier otra enfermedad de transmisión sexual en la anamnesis.
 - ✓ Quimioterapia antitumoral.
 - ✓ Consumo excesivo y regular de alcohol.
 - ✓ Diabetes mellitus mal controlada.
 - ✓ Atopia.
- Uso prolongado (al menos 2 años) de anticonceptivos orales.
- El nivel de folato en los glóbulos rojos es inferior a 660 nmol/l.
- Promiscuidad vaginal o cambio de pareja sexual permanente.
- Sexo anal.
- Mayores de 20 años.
- Fumar.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo del producto o a cualquiera de los excipientes.
- Ataque de gota activa del paciente.
- Nivel anormalmente elevado de ácido úrico en suero.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Como resultado de Isoprinosine®, los niveles basales de ácido úrico en suero u orina pueden aumentar temporalmente, pero generalmente permanecen dentro del rango normal (considerando 8 mg % o 420 µmol/l como límite superior). Esto puede ocurrir especialmente en hombres y en el caso de ambos sexos en adultos mayores.

La razón del aumento en el nivel de ácido úrico es que el componente Inosina del medicamento se descompone en ácido úrico en humanos, es decir, la causa del aumento en la concentración sérica de ácido úrico no es un cambio en la enzima o en las funciones de eliminación del riñón causado por el fármaco.

Por lo tanto, los pacientes con antecedentes de gota, hiperuricemia, urolitiasis o insuficiencia renal sólo deben recibir el medicamento con precaución. Es necesario un control regular de los niveles de ácido úrico durante el tratamiento.

En algunos pacientes puede producirse una reacción de hipersensibilidad (urticaria, angioedema, anafilaxia). En estos casos, se debe suspender el tratamiento con Isoprinosine®.

Durante el uso prolongado (3 meses o más), puede producirse la formación de cálculos renales. Se recomienda un control regular de los niveles de ácido úrico en suero y/u orina, la función hepática, el recuento sanguíneo y la función renal para el uso prolongado de Isoprinosine®.

Isoprinosine® contiene almidón de maíz, que puede contener sólo trazas de gluten, lo que la hace segura para pacientes con enfermedad celíaca. Este medicamento no se puede utilizar en pacientes con alergia al maíz (no es lo mismo que la enfermedad celíaca).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS INTERACCIONES

Se debe evitar el uso simultáneo de Isoprinosine® con fármacos inmunosupresores porque pueden modificar los efectos de cada uno.

Isoprinosine® se puede administrar con precaución junto con inhibidores de la xantina oxidasa o agentes que aumentan la excreción de ácido úrico, incluidos los diuréticos.

Como resultado del uso concomitante con AZT (zidovudina), la formación de nucleótidos a partir de AZT (zidovudina) aumenta a través de varios mecanismos diferentes, incluido el aumento de la biodisponibilidad de AZT (zidovudina) y el aumento de la fosforilación intracelular de los monocitos que circulan en la sangre.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Generalmente no se recomienda tomar Isoprinosine® durante el embarazo y durante todo el período de lactancia (debido a la falta de observaciones/datos en humanos), la relación entre los beneficios esperados y los posibles efectos secundarios requiere una consideración individual y recomendación médica.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIA.

Isoprinosine® tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Durante el tratamiento con Isoprinosine®, el efecto secundario más observado relacionado con el uso del fármaco tanto en la población adulta como pediátrica es un aumento temporal de la concentración de ácido úrico en orina y suero (el valor generalmente permanece dentro del rango normal), y generalmente regresa a el nivel inicial unos días después del final del tratamiento.

Categorías de frecuencia según MedDRA:

Muy frecuente	≥ 1/10
Frecuente	≥ 1/100 - <1/10
No frecuente	≥ 1/1000 - <1/100
Raro	≥ 1/10 000 - <1/1000
Muy raro	< 1/10 000
No conocido	No se puede determinar a partir de los datos disponibles

Frecuencia	Muy Frecuente	Frecuente	No Frecuente
Sistema de órganos			
Síntomas psiquiátricos			Nerviosismo e insomnio
Enfermedades y síntomas del sistema nervioso.		Dolor de cabeza y mareo	Somnolencia
Enfermedades y síntomas del sistema digestivo.		Náuseas, vómitos y malestar epigástrico	Diarrea y constipación
Enfermedades y síntomas de la piel y tejido subcutáneo.		Erupción cutánea y picazón	
Enfermedades y síntomas del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo.		Dolores en las articulaciones	
Enfermedades y síntomas del riñón y del tracto urinario.			Poliuria

Frecuencia	Muy Frecuente	Frecuente	No Frecuente
Sistema de órganos			
Síntomas generales, reacciones en el lugar de aplicación.		Sentirse cansado y malestar	
Resultados de pruebas de laboratorio y de otro tipo.	Un aumento en el nivel de ácido úrico en la sangre, un aumento en el nivel de ácido úrico en la orina	Aumento de los niveles de las transaminasas, la fosfatasa alcalina o el nitrógeno ureico en sangre (BUN).	

Se han informado los siguientes efectos secundarios después de la comercialización. Se desconoce su frecuencia de aparición (no se puede determinar a partir de los datos disponibles):

Enfermedades y síntomas del sistema inmunológico.	Hipersensibilidad y reacción anafiláctica
Enfermedades y síntomas del sistema nervioso.	Mareo
Enfermedades y síntomas del sistema digestivo.	Dolor de estómago y abdominal
Enfermedades y síntomas de la piel y tejido subcutáneo.	Angioedema, eritema, urticaria

Notificación de sospechas de reacciones adversas.

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite hacer un seguimiento continuo de la relación beneficio-riesgo del medicamento. Se insta a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa al Sistema de Farmacovigilancia de Lukoll, al correo farmacovigilancia@lukoll.com.pe con ello contribuye a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS

No existe experiencia con respecto a la sobredosis de Isoprinosine®. A la luz de los estudios de toxicidad en animales, es poco probable que se produzcan efectos adversos graves distintos de un aumento temporal de los niveles de ácido úrico. En caso de sobredosis, se recomienda terapia sintomática y de soporte.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de acción directa.

Código ATC: J05AX05

Inmunomodulador - preparación antiviral. Al actuar sobre el sistema inmunológico, influyendo en la respuesta inmune celular, aumenta la capacidad de defensa del propio organismo; al mismo tiempo, también inhibe la reproducción de virus.

inosina-acedoben-dimepranol es un derivado sintético de purina con efectos inmunomoduladores y antivirales. Estos efectos se deben al hecho de que in vivo mejora claramente la respuesta inmunitaria del organismo. En un estudio clínico, se ha demostrado que inosina-acedoben-dimepranol mejora la inmunidad mediada por células deteriorada o que funciona anormalmente al inducir una respuesta de tipo Th1, que inicia la maduración y diferenciación de los linfocitos T y la potenciación de las respuestas linfoproliferativas inducidas en mitógenos o antígenos en células activadas. De manera similar, también se ha demostrado que el fármaco modula la citotoxicidad de los linfocitos T, las células asesinas naturales, las funciones de las células supresoras CD8+ y las células auxiliares CD4+, además de aumentar la cantidad de IgG y marcadores de superficie del complemento. Inosina-acedoben-dimepranol mejora la producción de citoquinas IL-1 e IL-2 y aumenta la expresión del receptor de IL-2 in vitro. In vivo, aumenta significativamente la secreción de IFN-gamma endógeno y reduce la producción de IL-4. Además, se ha demostrado que potencia la quimiotaxis y la actividad fagocítica de los granulocitos neutrófilos, monocitos y macrófagos.

In vivo, inosina-acedoben-dimepranol mejora la síntesis de proteínas reducida y la capacidad de traducción de los linfocitos, mientras que al mismo tiempo inhibe la síntesis de ARN viral a través de los siguientes mecanismos (cuyo alcance aún requiere más estudios):

- (1) incorporación de ácido orótico mediada por inosina en polirribosomas.
- (2) inhibición de la unión del ácido poliadenílico al ARNm viral, y
- (3) hay una reorganización molecular de los complejos proteicos transmembrana que desempeñan un papel en la señalización del receptor específico de las células T, que tiene lugar a través de las partículas plasmáticas intramembrana (IMP) de los linfocitos, y que aumenta casi tres veces la densidad de la membrana.

Inosina-acedoben-dimepranol inhibe la fosfodiesterasa cGMP in vitro sólo en concentraciones elevadas; estas concentraciones no pueden tenerse en cuenta en términos de efectos inmunofarmacológicos in vivo.

Propiedades farmacocinéticas

Ambos componentes del fármaco tienen propiedades farmacológicas independientes.

Absorción

Después de la administración oral en humanos, Isoprinosine® se absorbe rápidamente en el tracto digestivo y aparece en la circulación sistémica. En las pruebas de isótopos, la absorción de los componentes DIP y PAcBA se puede considerar prácticamente completa según las radiactividades medidas en la orina dentro de las 8 a 24 horas posteriores a la ingestión. De manera similar, después de la administración oral en monos Rhesus, el 94 - 100% de las concentraciones intravenosas de los componentes DIP y PAcBA marcados con isótopos radiactivos se pueden detectar en la orina.

La inosina derivada de Isoprinosine® se metaboliza de la misma manera que la inosina endógena a través de la vía de degradación de las purinas. Los aumentos en los niveles de ácido úrico se determinan para cuantificar la absorción. Después de la administración oral (tableta), hasta el 70% de la inosina exógena se excreta en la orina en forma de ácido úrico, la porción restante se excreta en forma de metabolitos normales, es decir, xantina e hipoxantina. En humanos, el fármaco marcado con un isótopo radiactivo no es adecuado para medir la absorción de la inosina resultante, ya que el isótopo radiactivo puede incorporarse posteriormente al ADN a través de las vías del metabolismo normal de las purinas, lo que fue confirmado por experimentos con animales (la radioactividad apareció en la fracción de nucleótidos).

Distribución

Cuando el medicamento marcado con un isótopo radiactivo se utilizó en monos, el isótopo radiactivo se detectó en los siguientes tejidos (en orden descendente): riñón, pulmón, hígado, corazón, bazo, testículo, páncreas, cerebro y músculo esquelético.

Biotransformación

Durante la eliminación, el componente de inosina del preparado sigue la misma vía metabólica (degradación de purinas) que la inosina endógena.

En humanos, el principal metabolito es el N-óxido del N,N-dimetilamino 2 propanol (DIP) y el o-acil glucurónido del ácido p acetamido benzoico (PAcBA).

Después de la ingesta oral de 1 gramo de Isoprinosine® en humanos, se midieron concentraciones plasmáticas de 3,7 g/ml para DIP y 9,4 g/ml para PAcBA 2 y 4 horas después de la ingestión respectivamente. En estudios de tolerancia a la dosis en humanos, el aumento de la concentración sérica de ácido úrico (como marcador indirecto para la medición de la inosina derivada de fármacos) no es lineal y muestra una variabilidad de +/- 10 % entre la primera y la tercera hora.

Eliminación

Con la administración oral de Isoprinosine® a una dosis de 4 gramos/día, el p-acetamidobenzoato (PAcBA) y sus metabolitos correspondientes al 85% de la cantidad administrada se excretan en la orina dentro de las 24 horas. La vida media de eliminación del N,N-dimetilamino-2-propanol (DIP) es de 3 - 5 horas. La vida media de eliminación del ácido p acetamido benzoico (PAcBA) es de 50 minutos.

En humanos, el principal metabolito es el N-óxido de DIP y el o-acilglucurónido de PAcBA.

Según estudios en humanos, se excretan 0,147 gramos de ácido úrico en la orina en 24 horas por cada gramo de Isoprinosine® tomado por vía oral.

Biodisponibilidad/AUC

Después de la administración oral, en el estado de equilibrio alcanzado el cuarto día, la cantidad de ácido p-acetamido-benzoico (PAcBA) y sus metabolitos excretados en la orina es al menos el 90% de la cantidad ingerida, mientras que la de dimetil-amino -2-propanol (DIP) y sus metabolitos en la orina la cantidad excretada fue al menos el 76% de la dosis tomada. El "área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo", determinada sobre la base de las cantidades excretadas en la orina, fue de al menos el 88 % para DIP y al menos el 77 % para PAcBA.

Datos preclínicos de seguridad

En estudios toxicológicos multivariados agudos, subagudos y crónicos en ratones, ratas, perros, gatos y monos, inosina-acedoben-dimepranol mostró poca toxicidad en dosis diarias de 1500 mg/kg de peso corporal. El valor más pequeño de LD50 oral aguda es cincuenta veces la dosis terapéutica máxima, es decir, 100 mg/kg/día.

No se observaron signos de carcinogenicidad en estudios toxicológicos a largo plazo en ratones y ratas.

En las pruebas de mutagenicidad estándar, las pruebas in vivo realizadas en ratones y ratas y las pruebas in vitro realizadas en linfocitos circulantes humanos, no se observó ninguna desviación que indicara un efecto mutagénico.

No se observó toxicidad perinatal, embriotoxicidad, teratogenicidad ni deterioro de las funciones reproductivas en ratones, ratas y conejos con dosis de hasta 20 veces la dosis terapéutica máxima recomendada en humanos (100 mg/kg/día), con administración parenteral continua.

DATOS FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Almidón de maíz, óxido de silicio, estearato de magnesio, ácido esteárico, almidón glicolato sódico, celulosa microcristalina.

INCOMPATIBILIDAD

No se han descrito.

VIDA ÚTIL

3 años

No utilizar el producto luego de la fecha de expira indicada en el envase.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura no mayor de 30°C.

Manténganse fuera de la vista y del alcance de los niños

Venta bajo receta médica

NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 12 y 24 tabletas en empaque folios de Aluminio-Polietileno.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Ningún requerimiento especial.

No existen normas especiales sobre eliminación.

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

15/11/2019

Manufacturado por Cifarma S.A.C.
Carretera Central Carretera 3.0 No. 1315
Santa Anita - Lima
R.U.C. No. 20109346722

LUKOLL S.A.C.
R.U.C: 20507062653