

Sekcja VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie produktu leczniczego ELOPRINE FORTE, syrop, 500 mg/5 ml

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby

W Europie pranobeks inozyny został zarejestrowany do leczenia infekcji spowodowanych przez wirusy *Herpes simplex* typu I lub typu II – HSV, HHV-1, HHV-2 (opryszczka zwykła) oraz *Herpes varicella-zoster* (ospa wietrzna, półpasiec), a także w innych zakażeniach o etiologii wirusowej (np. podostre stwardniające zapalenie mózgu), a także wspomagająco u osób o obniżonej odporności.

Naturalnym gospodarzem wirusa HSV jest człowiek, ale *in vitro* mogą się one namnażać również w komórkach innych zwierząt. Źródło zakażenia stanowią wyłącznie ludzie, zarówno z opryszczkowymi wykwitami, jak i w stanie bezobjawowego zakażenia. Może się on rozprzestrzeniać poprzez kontakt bezpośredni, może też przechodzić z matki na płód lub na noworodka. Współczynnik zakażenia wirusem HHV-1 waha się pomiędzy 70-80% w społeczeństwach o niskim statusie ekonomiczno-socjalnym oraz 40-60% w społeczeństwach rozwiniętych. Częstość występowania wirusa HHV-2 u ludzi w wieku 15-50 lat wynosi około 535 milionów, co w 2003 roku stanowiło 16% populacji, przy czym większy odsetek występuje u kobiet i w krajach rozwijających się. Największy współczynnik zakażeń wystąpił w rejonie Afryki Subsaharyjskiej, a najmniejszy – w Europie Zachodniej.

Wirus *Herpes varicella-zoster* charakteryzuje się wysokim współczynnikiem zakaźności i występuje na całym świecie. W krajach o klimacie umiarkowanym, ospa wietrzna jest chorobą głównie dzieci, okres występowania przypada na zimę i wiosnę, najprawdopodobniej ze względu na kontakt w szkole. Ospa wietrzna jest chorobą wysoce zakaźną, z współczynnikiem zakażenia 90% w bezpośrednich kontaktach. Większość ludzi zaraża przed osiągnięciem dorosłości, choć około 10% młodych dorosłych pozostaje podatnych na chorobę. W krajach tropikalnych ospa wietrzna często występuje u ludzi w podeszłym wieku i może być chorobą śmiertelną. Półpasiec może rozwinąć się tylko u ludzi, którzy wcześniej przebyli ospę wietrzną. Choroba ta nie jest sezonowa i nie obserwowano epidemii, jednak istnieje powiązanie z wzrastającym wiekiem. Współczynnik zakażeń wzrasta z 1,2-3,4 na 1 000 pacjento-lat u młodszych ludzi do 3,9-11,8 na 1 000 pacjento-lat u osób powyżej 65. roku życia.

Stwardniające podostre zapalenie mózgu (SSPE) jest przewlekłym, postępującym zapaleniem mózgu, które dotyka głównie dzieci i młodzież. Choroba ta jest rzadkim powikłaniem odry, które może wystąpić po jej przechorowaniu. Charakteryzuje się nieprawidłową odpowiedzią immunologiczną w kontakcie z wirusem odry. Szacuje się, że około 1 osoba na 100 000 zakażonych wirusem odry może rozwinąć się SSPE. Brak jest bezpośredniego lekarstwa, jednak niektóre substancje, jak interferon czy pranobeks inozyny mogą pomagać w kontrolowaniu choroby.

VI.2.2. Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Dane dotyczące skuteczności izoprynozyny w różnych infekcjach są sprzeczne. Szereg prac dotyczących leczenia zakażenia wirusami opryszczki z lat 80' wskazuje na wysoką skuteczność leku. Z kolei prace późniejsze – odnoszące się do leczenia i zapobiegania innym chorobom wirusowym (powodowanym przez rinowirusy) – wskazują na niską skuteczność.

Należy pamiętać, że częstość stosowania izoprynozyny w różnych krajach może być różna. Adriaenssens i wsp. dokonali analizy spożycia leków przeciwwirusowych przez wszystkich pacjentów w 12 krajach europejskich oraz przez pacjentów leczonych ambulatoryjnie w 4 krajach. Wyniki wskazują na znaczne zróżnicowanie stosowania leków przeciwwirusowych: od 3,53 DID (dawk na 1 000 mieszkańców na dzień) we Francji do 0,32 DID w Chorwacji. Najczęściej leki przeciwwirusowe stosowane są w przypadkach HIV/AIDS (ponad 50% w większości krajów). Węgry są krajem, w którym izoprynozyna stosowana jest najczęściej. Z powyższych danych wynika, że i ocena skuteczności praktycznej izoprynozyny będzie się wahać w różnych krajach.

Ocena skuteczności terapii izoprynozyną zależy od okresu choroby, w którym lek został zastosowany. Skuteczność w leczeniu neuralgii, jako powikłania półpaśca jest wątpliwa, natomiast zmniejszenie nasilenia objawów i czasu ich występowania w półpaścu określane bywa skutecznością rzędu 77%. Izoprynozyna jest stosowana, zwłaszcza przez ośrodki amerykańskie, w szeregu chorób: dermatozy (gdzie czynnikiem etiologicznym są zakażenia wirusowe – opryszczka, ospa wietrzna, półpasiec, brodawki genitalne), w innych schorzeniach skóry (łysienie plackowate). Lek wykazywał swoją przydatność również w schorzeniach pozaskórnych, takich jak: podostre stwardniające zapalenie mózgu (subacute sclerosing panencephalitis, SSEP), wirusowe zapalenie wątroby typu B, zakażenia górnych dróg oddechowych i innych.

W najnowszych opracowaniach autorzy przywołują wyniki badań potwierdzających skuteczność kliniczną izoprynozyny w zakażeniach wywołanych przez wirusy z rodziny

Herpesviridae HHV-1 i HHV-2. Stosowano dawki dobowe od 25 do 100 mg/kg w 3-4 dawkach podzielonych (sumaryczne dawki dobowe wahały się od 3 do 6 g na dobę).

VI.2.3. Brakujące dane odnoszące się do korzyści wynikających z leczenia

Inozyny pranobeks jest lekiem uznanym i stosowanym od wielu lat. Na podstawie dostępnych danych nie zidentyfikowano braków w wiedzy na temat korzyści leczenia, które wymagałyby przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia.

Brak jest informacji odnośnie stosowania preparatu u podczas ciąży i karmienia piersią. Produktu ELOPRNE FORTE, syrop, 250 mg/5 ml nie należy stosować w tym okresie, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

VI.2.4. Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Istotne rozpoznane ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Zwiększenie stężenia kwasu moczowego we krwi i moczu	Produkt może wywoływać przejściowy wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi i w moczu, jednak w zakresie wartości prawidłowych (8 mg% jako najwyższy limit). Wynika to z metabolizmu leku.	Tak, produkt ELOPRINE FORTE należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną dną moczanową, hiperyrukemią, kamicą moczową oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Produktu ELOPRINE FORTE nie należy stosować u pacjentów z podwyższonym stężeniem kwasu moczowego we krwi i z aktualnie występującym napadem dny moczanowej. Podczas długotrwałego stosowania należy regularnie kontrolować stężenie kwasu moczowego w surowicy i w moczu.
Zwiększenie aktywności aminotransferaz, fosfatazy zasadowej lub azotu mocznikowego we krwi	Podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub dłużej obserwowano często (>1% przypadków w badaniach klinicznych) podwyższone wartości enzymów wątrobowych lub azotu mocznikowego we krwi.	Tak, podczas długotrwałego stosowania należy regularnie kontrolować czynność wątroby.
Wielomocz	Podczas podawania produktu przez okres 3 miesięcy lub	Tak, podczas długotrwałego stosowania należy regularnie

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	dłużej obserwowano niezbyt często (<1% przypadków w badaniach klinicznych) podwyższone wartości enzymów wątrobowych lub azotu mocznikowego we krwi.	parametry i czynność nerek.
Nietolerancja niektórych cukrów	Produkt ELOPRINE FORTE zawiera sacharozę.	Tak, pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami, związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharozy-izomaltazy nie powinni przyjmować produktu ELOPRINE FORTE.
Cukrzyca	W 1 ml syropu ELOPRINE FORTE znajduje się 650 mg sacharozy.	Tak, należy wziąć pod uwagę zawartość sacharozy u pacjentów z cukrzycą stosujących produkt ELOPRINE FORTE.
Interakcje z inhibitorami oksydazy ksantynowej (np. allopuryinol), lekami zwiększającymi wydalanie kwasu moczowego z moczem, włącznie z diuretykami – tiazydowymi (np. hydrochlorotiazyd, chlortalidon, indapamid) i pętlowymi (furosemid, torasemid, kwas etakrynowy).	Lek wpływa na stężenie kwasu moczowego we krwi i w moczu.	Tak, przed rozpoczęciem stosowania produktu ELOPRINE FORTE należy poinformować lekarza o przyjmowanych lekach. Produkt należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów leczonych jednocześnie wymienionymi preparatami. Lekarz może zdecydować o konieczności stosowania produktu ELOPRINE FORTE.
Interakcje z lekami immunosupresyjnymi	Jednoczesne stosowanie produktu ELOPRINE FORTE i leków immunosupresyjnych może zmieniać działanie terapeutyczne produktu ELOPRINE.	Tak, przed rozpoczęciem stosowania produktu ELOPRINE FORTE należy poinformować lekarza o przyjmowanych lekach. Produkt ELOPRINE należy stosować jedynie po zakończeniu terapii lekami immunosupresyjnymi.
Interakcje z azydotymidyną	Jednoczesne stosowanie produktu ELOPRINE FORTE z azydotymidyną zwiększa tworzenie nukleotydów przez azydotymidynę (wzmocnione	Tak, przed rozpoczęciem stosowania produktu ELOPRINE FORTE należy poinformować lekarza o przyjmowanych lekach. Lekarz

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	działanie azydotymidyny) poprzez mechanizmy m.in. zwiększenie biodostępności azydotymidyny w osoczu oraz zwiększenie wewnątrzkomórkowej fosforylacji w monocytach krwi.	może zdecydować o konieczności stosowania produktu ELOPRINE FORTE.

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Co wiadomo (w tym powód, dla którego jest to traktowane jako potencjalne ryzyko)
Nie dotyczy	Nie dotyczy

Istotne brakujące informacje

Ryzyko	Co wiadomo
Stosowanie podczas ciąży i karmienia piersią	Wpływ pranobeksu inozyny na rozwój płodu nie był badany. Nie wiadomo czy inozyna przenika do mleka matki. Produktu ELOPRINE FORTE nie należy stosować w czasie ciąży i karmienia piersią, chyba że lekarz uzna, że korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

VI.2.5. Podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Profil bezpieczeństwa preparatów zawierających pranobeks inozyny jest dobrze poznany. Nie zidentyfikowano nowych zagrożeń dla tych leków, które wpływałyby na stosunek korzyści do ryzyka. Nie ma konieczności planowania dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.6. Przewidywany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego po wydaniu pozwolenia

Nie planuje się przeprowadzenia badań bezpieczeństwa i skuteczności dla produktu ELOPRINE po wydaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Nie dotyczy.