

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Zawał serca jest głównym ryzykiem chorób układu krążenia. Zawał serca jest znaczącą przyczyną zachorowalności i umieralności na całym świecie. Szacuje się, że u ponad 3 milionów ludzi rocznie występuje ostry zawał serca z uniesieniem odcinka ST (STEMI), a u ponad 4 milionów — zawał serca bez uniesienia odcinka ST (NSTEMI). Zawał serca, spotykany dotychczas przede wszystkim w krajach rozwiniętych, jest coraz bardziej powszechny w krajach rozwijających się (White H.D., Chew D.P., 2008).

W jednej z dużych lokalnych populacji (46 086 hospitalizacji z powodu zawału serca w ciągu 18 691 131 osobo-lat obserwacji od 1999 do 2008 roku w USA) częstość występowania zawału serca znacznie się zmniejszyła po roku 2000, natomiast częstość występowania zawału serca z uniesieniem odcinka ST spadła znacząco po roku 1999. Zmniejszenie krótkoterminowej śmiertelności z powodu zawału serca wydaje się być częściowo spowodowane obniżeniem częstości występowania zawałów serca z uniesieniem odcinka ST i niższą śmiertelnością po zawale serca bez uniesienia odcinka ST (Yeh W.R. i wsp., 2010).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration (2009) przeprowadziła metaanalizę sześciu badań na temat profilaktyki pierwotnej (95 000 osób z niskim przeciętnym ryzykiem, 660 000 osobo-lat, 3554 poważnych zdarzeń naczyniowych) oraz 16 badań na temat profilaktyki wtórnej (17 000 osób z wysokim przeciętnym ryzykiem, 43 000 osobo-lat, 3306 poważnych zdarzeń naczyniowych) nad poważnymi zdarzeniami naczyniowymi (zawał serca [MI], udar mózgu lub zgon z przyczyn naczyniowych) i poważnymi krwawieniami. W tej metaanalizie porównano długotrwałe stosowanie kwasu acetylosalicylowego z kontrolą. Przedstawiono analizy ITT (ang. *intention-to-treat*) dotyczące pierwszych zdarzeń w okresie zaplanowanego leczenia. W badaniach nad profilaktyką pierwotną w grupie stosującej kwas acetylosalicylowy stwierdzono 12-proc. proporcjonalną redukcję poważnych zdarzeń naczyniowych (0,51% w grupie stosującej kwas acetylosalicylowy wobec 0,57% w grupie kontrolnej rocznie, $p = 0,0001$), głównie ze względu na zmniejszenie liczby zawałów serca niezakończonych zgonem o około jedną piątą (0,18% wobec 0,23% rocznie, $p < 0,0001$). Wynik netto w przypadku udaru mózgu nie był istotny (0,20% wobec 0,21% rocznie, $p = 0,4$: udar krwotoczny 0,04% wobec 0,03%, $p = 0,05$; pozostałe udary mózgu 0,16% wobec 0,18% rocznie, $p = 0,08$). Śmiertelność z przyczyn naczyniowych nie różniła się istotnie (0,19% wobec 0,19% rocznie, $p = 0,7$). W grupie stosującej kwas acetylosalicylowy wzrosła liczba poważnych krwawień z przewodu pokarmowego i zewnątrzczaszkowych (0,10% wobec 0,07% rocznie, $p < 0,0001$), a główne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca były także czynnikami ryzyka krwawień. W badaniach nad profilaktyką wtórną w grupie stosującej kwas acetylosalicylowy stwierdzono większą bezwzględną redukcję poważnych zdarzeń naczyniowych (6,7% wobec 8,2% rocznie, $p < 0,0001$) oraz nieistotny wzrost udarów krwotocznych, ale zmniejszenie częstości wszystkich udarów o jedną piątą (2,08% wobec 2,54% rocznie, $p = 0,002$) i incydentów wieńcowych (4,3% wobec 5,3% rocznie, $p < 0,0001$). Zarówno w badaniach nad profilaktyką pierwotną, jak i wtórną proporcjonalne zmniejszenie łącznej liczby wszystkich poważnych zdarzeń naczyniowych było podobne w przypadku kobiet i mężczyzn. We wnioskach stwierdza się, że w prewencji pierwotnej u osób bez wcześniejszej choroby kwas acetylosalicylowy ma niepewną wartość netto, ponieważ należy porównać zmniejszenie liczby incydentów niedokrwienych ze wzrostem liczby poważnych krwawień (Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C. i wsp., 2009).

VI.2.3 Nieznane fakty dotyczące korzyści z leczenia

Kwas acetylosalicylowy zmniejsza częstość występowania raka jelita grubego (OR 0,66, 95% CI 0,90–1,02). Uwzględniając jednak badania, w których kwas acetylosalicylowy był stosowany co drugi dzień, OR wzrasta do 0,91 (95% CI 0,74–1,11). Korzyści dotyczące raka występowały około 5 lat po rozpoczęciu

leczenia. Obliczenia całkowitego wpływu na 10 000 pacjento-lat obserwacji wykazały obniżenie liczby zgonów o 33–46 (zgony ze wszystkich przyczyn), poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych o 60–84 i przypadków choroby niedokrwiennej serca o 47–64 oraz prawdopodobieństwo uniknięcia 34 zgonów z powodu raka jelita grubego. Wykazany wzrost ryzyka względnego (RR) zdarzeń niepożądanych wynikających ze stosowania kwasu acetylosalicylowego wyniósł 37% dla krwawień z przewodu pokarmowego (RR 1,37, 95% CI 1,15–1,62), od 54% (RR 1,54, 95% CI 1,30–1,82) do 62% (RR 1,62, 95% CI 1,31–2,00) dla poważnych krwawień oraz od 32% (RR 1,32, 95% CI 1,00–1,74) do 38% (RR 1,38, 95% CI 1,01–1,82) dla udarów krwotocznych. Zgromadzone dane szacunkowe na temat wzrostu ryzyka względnego krwawień pozostawały niezmiennie w badaniach przeprowadzonych na przestrzeni kilku dekad. Szacunkowe bezwzględne wskaźniki szkód wynikających ze stosowania kwasu acetylosalicylowego na 100 000 pacjento-lat obserwacji wyniosły 99–178 w przypadku nieciężkich krwawień, 46–49 w przypadku poważnych krwawień, 68–117 w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego oraz 8–10 w przypadku udarów krwotocznych (Sutcliffe P. i wsp., 2013).

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Reakcja nadwrażliwości	Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy występuje u 0,3% populacji, w tym u 20% chorych na astmę oskrzelową lub przewlekłą pokrzywkę. Chociaż mechanizm, który leży u podłoża nadwrażliwości na kwas acetylosalicylowy nie jest w pełni zrozumiały, u pacjentów z pokrzywką przewlekłą związaną z nietolerancją kwasu acetylosalicylowego (AICU) wykazano reakcję IgE-zależną. Badanie Bae'a J.S. i współautorów sugeruje, że z fenotypem AICU związane są polimorfizmy genu łańcucha alfa receptora IgE o dużym powinowactwie (FcεpsilonR1α) (Bae J.S. i wsp., 2007).	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Lecniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.
Astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli	Wszystkie niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) hamujące cyklooksygenazę-1 (COX-1), w tym kwas acetylosalicylowy, wywołują skurcz oskrzeli, katar i niedrożność nosa. Astma zaostrzana kwasem acetylosalicylowym (AEA) nazywana jest również triadą Samtera, triadą aspirynową, astmą aspirynową, astmą z nadwrażliwością na aspirynę, nadwrażliwością na aspirynę oraz chorobą dróg oddechowych zaostrzaną aspiryną. Najlepszym określeniem tego zjawiska jest AEA, ponieważ termin ten opisuje chorobę, w której dochodzi do zaostrzeń po spożyciu kwasu acetylosalicylowego i innych leków z klasy NLPZ hamujących cyklooksygenazę COX-1. Mechanizm zależny od immunoglobuliny E (IgE)	Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Lecniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>nie wyjaśnia zjawiska AEA. W jednym badaniu wykazano, że ze zjawiskiem AEA związany jest podwyższony poziom całkowitej IgE, dermatografizm i nadwrażliwość na antybiotyki, ale testy skórne z aspiryną lizynową były negatywne.</p> <p>W schorzeniu tym nie wykrywano konsekwentnie przeciwciał przeciwko kwasowi acetylosalicylowemu ani innym lekom z klasy NLZP (Varghese M., Lockey R.F., 2008).</p> <p>Jenkins i współpracownicy w przeglądzie systematycznym 66 artykułów na temat AEA wykazali, że częstość występowania tego zjawiska wynosi 21% i 5%, odpowiednio u dorosłych i dzieci chorujących na astmę oskrzelową. (Jenkins C., i wsp., 2004).</p>	
<p>Podrażnienie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy</p>	<p>Czynniki związane z podwyższonym ryzykiem powikłań ze strony górnego odcinka przewodu pokarmowego u osób przyjmujących kwas acetylosalicylowy w małej dawce (LDA) to: owrzodzenia lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w wywiadzie, wiek > 70 lat, jednoczesne stosowanie leków z klasy NLZP innych niż kwas acetylosalicylowy, w tym leki z klasy NLPZ będące selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy COX-2 oraz zakażenie bakterią <i>Helicobacter pylori</i> (H. pylori). Ponadto nie stwierdzono istotnych różnic w częstości i ciężkości objawów, takich jak nudności, kwaśne odbijania, zgaga czy wzdęcia, pomiędzy grupą z owrzodzeniami a grupą bez owrzodzeń. Wykazano, że częstość występowania owrzodzeń zlokalizowanych w trzonie, dnie oraz wpuście żołądka u pacjentów z krwawieniem jest istotnie wyższa niż częstość występowania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy u pacjentów przyjmujących kwas acetylosalicylowy w małej dawce. Inhibitory pompy protonowej zmniejszają ryzyko powstawania wrzodów żołądka i dwunastnicy (Iwamoto J. i wsp., 2013).</p> <p>Stwierdzono związek między chorobą wrzodową żołądka a polimorfizmami różnych genów, w tym HRH2, COX-1, IL-17A, IL-17F, MIF i Nrf2. Cyklooksygenaza COX-1 jest tradycyjnie uważana za stale aktywny enzym, który bierze udział w syntezie prostaglandyn, mających znaczenie dla integralności przewodu pokarmowego. Wpływ leków z klasy</p>	<p>Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji niepożądanych.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>NLPZ/kwasu acetylosalicylowego na uszkodzenie błony śluzowej żołądka wynika z zahamowania aktywności tego enzymu. Polimorfizm T-1676C (rs1330344) istotnie wiązał się z rozwojem owrzodzeń trawiennych, zwłaszcza owrzodzeń żołądka. Ponadto polimorfizm rs1330344 był również istotnie związany z rozwojem choroby wrzodowej indukowanej lekami z klasy NLPZ/kwasem acetylosalicylowym. Podsumowując, ocena genotypu polimorfizmu promotora genu cyklooksygenazy COX-1, w szczególności rs1330344, może być przydatna do wykrywania grup wysokiego ryzyka rozwoju choroby wrzodowej indukowanej lekami z klasy NLPZ/kwasem acetylosalicylowym (Arisawa T. i wsp., 2010).</p>	
<p>Zwiększone ryzyko krwawień (w tym podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz trombolitycznych)</p>	<p>Szacunkowe bezwzględne wskaźniki szkód wynikających ze stosowania kwasu acetylosalicylowego na 100 000 pacjento-lat obserwacji wyniosły 99–178 w przypadku nieciężkich krwawień, 46–49 w przypadku poważnych krwawień, 68–117 w przypadku krwawień z przewodu pokarmowego oraz 8–10 w przypadku udarów krwotocznych. Nie przeprowadzono odpowiednich metaanaliz nad ryzykiem krwawienia w zależności od płci ani u chorych na cukrzycę, aby wyciągnąć jednoznaczne wnioski (Sutcliffe P. i wsp., 2013).</p> <p>Steinberg B.A. i współautorzy przeprowadzili badanie obserwacyjne ORBIT-AF (w którym uczestniczyło 10 126 pacjentów) w celu oceny roli jednoczesnego przyjmowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) u pacjentów z migotaniem przedsionków (AF) stosujących doustne leki przeciwzakrzepowe (OAC). Jednoczesne stosowanie OAC i ASA było niezależnie związane z istotnie zwiększonym ryzykiem krwawień w porównaniu z przyjmowaniem tylko OAC. Optymalna strategia leczenia przeciwzakrzepowego u chorych z AF pozostaje nieustalona.</p> <p>Te oraz inne dane wskazują, że u pacjentów chorych na AF, przyjmujących OAC, korzystna może być strategia „mniej znaczy więcej” (Steinberg B.A. i wsp., 2013).</p>	<p>Krótki okres leczenia i niższe dawki zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia tych reakcji niepożądanych.</p> <p>Ostrożne stosowanie leku ACARD 300 jednocześnie z innymi lekami z klasy NLPZ i lekami trombolitycznymi.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.</p>
<p>Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność</p>	<p>U zdrowych dorosłych osób krótkotrwałe stosowanie kwasu</p>	<p>Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
nerek	acetylosalicylowego w dawkach leczniczych nie wpływa na klirens kreatyniny, objętość moczu, klirens osmotyczny ani wydalanie sodu i potasu. Jednakże u osób predysponowanych z kłębuszkowym zapaleniem nerek, marskością wątroby i przewlekłą niewydolnością nerek oraz u dzieci z zastoinową niewydolnością serca krótkotrwałe stosowanie kwasu acetylosalicylowego w dawkach leczniczych może wywołać odwracalną ostrą niewydolność nerek. Ostre zatrucie kwasem acetylosalicylowym (> 300 mg/kg) często powoduje ostrą niewydolność nerek, a dawki 500 mg/kg mogą być śmiertelne. Wykazano, że przewlekłe zatrucie salicylanami może powodować odwracalną lub nieodwracalną ostrą niewydolność nerek wraz z pseudosepsą (D'Agati V., 1996).	na dopuszczenie do obrotu oświadcza, że ryzyko to zostało stosownie opisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) i ulotce dla pacjenta. Nie jest konieczne stosowanie żadnych innych metod zapobiegania zdarzeniom niepożądanym.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Nie stwierdzono.	

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Nie stwierdzono.	

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

ChPL leku ACARD 300, 300 mg, tabl. zawiera przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych osób z fachowego personelu medycznego szczegółowe informacje na temat stosowania leku, związanych z tym zagrożeń oraz zaleceń mających na celu ich zminimalizowanie. Skrócona wersja ChPL, napisana niespecjalistycznym językiem, jest dostępna w formie ulotki informacyjnej dołączonej do opakowania leku. Działania opisane w ChPL i ulotce są rutynowymi metodami minimalizacji ryzyka.

Polfa Warszawa S.A. stwierdza, że substancje czynne zawarte w produkcie ACARD 300 charakteryzują się dobrze znanym profilem bezpieczeństwa, określonym na podstawie długotrwałych doświadczeń porejstracyjnych. Obecnie nie określono celów dotyczących planowania dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z rozpoznanymi istotnymi zidentyfikowanymi zagrożeniami oraz istotnymi potencjalnymi zagrożeniami. Polfa Warszawa S.A. obecnie nie proponuje ani nie planuje żadnych dodatkowych działań związanych z nadzorem nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Istotne wprowadzone zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
PHVDRMP-059-99-00-EN	09 grudnia 2014 r.	<p><u>Zidentyfikowane ryzyko:</u> Reakcja nadwrażliwości Astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli Podrażnienie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy Zwiększone ryzyko krwawień (w tym podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz trombolitycznych) Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek</p> <p><u>Potencjalne ryzyko</u> Nie stwierdzono.</p> <p><u>Brakujące informacje</u> Nie stwierdzono.</p>	Wprowadzenie wstępnego Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP)
PHVDRMP-059-99-01-EN	16 września 2015	<p><u>Zidentyfikowane ryzyko:</u> Reakcja nadwrażliwości Astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli Podrażnienie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy Zwiększone ryzyko krwawień (w tym podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz trombolitycznych) Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek</p> <p><u>Potencjalne ryzyko</u> Nie stwierdzono.</p> <p><u>Brakujące informacje</u> Nie stwierdzono</p>	W wersji uwzględniono ocenę Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (wezwanie nr UR.DRL.RLN.4000.0205.2014. Podmiot Odpowiedzialny Polfa Warszawa SA). Teksty informacyjne produktów zostały odpowiednio zaktualizowane.
PHVDRMP-059-99-02-EN	11 stycznia 2016	<p><u>Zidentyfikowane ryzyko:</u> Reakcja nadwrażliwości Astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli Podrażnienie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy Zwiększone ryzyko krwawień (w tym</p>	W wersji uwzględniono ocenę Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (UR.DRL.RLN.4000.0205.2014

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		podczas jednoczesnego stosowania leków przeciwzakrzepowych oraz trombolitycznych) Zaburzenia czynności nerek, ostra niewydolność nerek <u>Potencjalne ryzyko</u> Nie stwierdzono. <u>Brakujące informacje</u> Nie stwierdzono	.MP.5. Podmiot Odpowiedzialny Polfa Warszawa SA). Teksty informacyjne produktów zostały odpowiednio zaktualizowane.