

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem, dotyczącego produktu leczniczego Lecardi, przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby**

Choroby serca i naczyń są najczęstszą przyczyną zgonów i jednym z najczęstszych powodów inwalidztwa w naszym kraju. W roku 2005 zmarło w Polsce 368,3 tys. osób, z czego 168,3 tys. z powodu chorób układu krążenia, co stanowiło 45,7% wszystkich zgonów. Szacuje się, że w Polsce w 2011 roku około 3 mln osób było chorych na chorobę wieńcową. Z powodu zawału serca odnotowano ok. 85 tys. hospitalizacji oraz ok. 135 tys. hospitalizacji z powodu chorób naczyń mózgowych. W oparciu o dostępne dane szacuje się, że w okresie 2011-2015 liczba chorych na chorobę wieńcową może wzrosnąć do 3,2 mln, zaś liczba przebytych zawałów i chorób naczyń mózgowych zakończonych leczeniem szpitalnym odpowiednio do 90 tys. i 140 tys. Choroby układu krążenia są zaliczane do chorób cywilizacyjnych, których leczenie oraz zapobieganie jest długotrwałym procesem.

Do czynników rozwoju chorób sercowo-naczyniowych należą: wiek, płeć, palenie tytoniu, współistniejące schorzenia (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, zaburzenia lipidowe, otyłość).

### **VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

Terapia ASA (kwas acetylosalicylowy) u pacjentów z objawowymi zmianami miażdżycowymi znamienne zmniejsza częstość zawałów serca i udarów mózgu oraz redukuje śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych. W wielu badaniach klinicznych wykazano wysoką skuteczność ASA, szczególnie w prewencji wtórnej chorób układu krążenia. Stosowanie aspiryny zmniejsza o 25 % ryzyko wystąpienia zawału serca, udaru mózgu lub innych zatorowo-zakrzepowych powikłań miażdżycy w profilaktyce wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych. Ewidentne korzyści, w postaci zmniejszenia powikłań i śmiertelności, obserwowano u pacjentów z niestabilną chorobą wieńcową. Przy stosowaniu optymalnie małych dawek aspiryny niskie było ryzyko działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Uszkodzenie śluzówki i krwawienia obserwowano u 1-3 osób na 1000 stosujących aspirynę.

Ogólnoświatowe badanie HOT z udziałem ponad 18 tys. osób w wieku 50-80 lat przyjmujących obok leków hipotensyjnych aspirynę w dawce 75 mg dziennie wykazało redukcję ryzyka zawału serca. Kwas acetylosalicylowy w dawce od 30 do 300 mg/dobę zapobiega wystąpieniu epizodów naczyniowych w 13-22 % przypadków. Badania z udziałem 8926 kobiet po menopauzie w wieku 50-79 lat wykazały, że stosowanie aspiryny znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia zgonu związanego z układem sercowo-naczyniowym. Według metaanalizy Bergera z 2008 r. stosowanie ASA u 1000 chorych w ramach prewencji wtórnej przez średnio 33 miesiące może zapobiec 33 incydentom sercowo-naczyniowym. Duże badanie kliniczne skuteczności aspiryny przeprowadzone w USA z udziałem 24 012 pacjentów w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną miażdżycą tętnic wieńcowych i niewydolnością krążenia wykazało zmniejszenie śmiertelności w grupie pacjentów stosujących leczenie aspiryną o 39 %.

Wyniki prób klinicznych dotyczących prewencji pierwotnej oraz wtórnej u pacjentów chorych na cukrzycę potwierdzają zalecenia stosowania ASA u dorosłych (> 30 lat) pacjentów z wysokim ryzykiem choroby sercowo-naczyniowej.

### VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Skuteczność działania ASA jest osobniczo zmienna. Niektórzy pacjenci wykazują oporność na kwas acetylosalicylowy, co może być spowodowane polimorfizmem genetycznym dotyczącym m.in. konformacji przestrzennej enzymu COX-1, czy też genu kodującego receptor błonowy dla fibrynogenu (GP IIb/III). Zwiększoną agregację płytek krwi mimo zastosowania aspiryny obserwuje się u pacjentów z hiperlipidemią a także palaczy tytoniu. Oporność kliniczna na działanie antyagregacyjne aspiryny różni się w zależności od jednostki chorobowej w granicach od 0 do 60 %.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

#### Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Zwiększone ryzyko krwawień, wydłużenie czasu krwawienia.	ASA jako kwas może wykazywać miejscowe działanie drażniące na ścianę przewodu pokarmowego a także, poprzez działanie systemowe, może zmniejszać ilość prostaglandyn – związków chroniących śluzówkę żołądka. Prowadzi to do nadkwaśności, może nasilać powstawania nadżerek, wrzodów trawiennych i rozwoju ich powikłań, głównie krwawień z przewodu pokarmowego, rzadziej perforacji. Ryzyko krwawienia jest zwiększone przez przeciwplatekcyjne właściwości ASA. Hamowanie zlepiania płytek krwi może być przyczyną krwawienia i wydłużać jego czas.	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Stosowanie najniższej skutecznej dawki ASA.</li><li>▪ Terapia skojarzona z zastosowaniem inhibitorów pompy protonowej (zmniejszających kwaśność treści pokarmowej) czy leków alkalinizujących.</li><li>▪ Zachowanie ostrożności przed zabiegami chirurgicznymi lub czasowe odstawienie leku, po porozumieniu z lekarzem.</li><li>▪ Leku nie należy stosować podczas obfitych krwawień miesiączkowych, gdyż może nasilać krwawienie.</li></ul>
Interakcja z metotreksatem	Wykazano, że stosowanie ASA i metotreksatu nasila toksyczne działania metotreksatu na szpik kostny z powodu wypierania go z połączeń z białkami i zmniejszonego przesączania kłębuszkowego metotreksatu w obecności ASA.	Nie należy stosować łącznie kwasu acetylosalicylowego i metotreksatu w dawce > 15 mg/tydzień. W dawce mniejszej należy zachować ostrożność i wykonywać rutynowe badania krwi.
Terapia pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i/lub wątroby	ASA zmniejsza wydalanie sodu z moczem i powoduje zatrzymanie wody w organizmie, może powodować pogorszenie czynności nerek. Kwas salicylowy –metabolit ASA- oraz jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.	ASA nie powinien być stosowany u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek i/lub wątroby

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	Przy uremii może ulegać zmniejszeniu stopień wiązania z białkami. ASA jest metabolizowany w wątrobie do kwasu salicylowego. Przy ciężkich zaburzeniach wątroby hamowany jest metabolizm leku, co wpływa na jego biodostępność.	
Reakcje nadwrażliwości (astma aspirynozależna, skurcz oskrzeli, pokrzywka);	Nadwrażliwość na ASA występuje w populacji ogólnej z częstością 0,6-2,5 %, a u osób dorosłych z astmą 4,3-11 %. Nadwrażliwość może być wynikiem reakcji krzyżowej z innymi lekami z grupy NLPZ. Rzadziej mechanizm może być związany z wytwarzaniem swoistych względem leku przeciwciał klasy IgE. Molekularne mechanizmy nadwrażliwości pozostają nie do końca wyjaśnione. Istotny w tej reakcji jest wzrost aktywności leukotrienów – czynników pozapalnych, jako efekt zablokowania szlaku tworzenia tromboksanu. Predysponowane do nadwrażliwości na ASA są osoby ze współistniejącą astmą oskrzelową, katarrem siennym, polipami błony śluzowej nosa lub cierpiące na przewlekłe choroby układu oddechowego.	Niestosowanie ASA u osób predysponowanych do nadwrażliwości na ASA (astmatyków, osób z katarrem siennym, polipami błony śluzowej nosa i przewlekłymi chorobami układu oddechowego) bez wcześniejszego rozważenia stosunku korzyści do ryzyka.

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Interakcja z lekami wpływającymi na hemostazę (przeciwwązkopowymi i przeciwplatekocytowymi)	Istnieje zwiększone ryzyko krwawień z powodu zahamowania czynności agregacyjnej płytek krwi a także wypierania leków p/zakrzepowych z połączeń z białkami, co nasila ich działanie farmakologiczne.
Interakcja z lekami przeciwcukrzycowymi (pochodne sulfonilomocznika)	Nasilenie działania hipoglikemicznego (obniżającego poziom cukru we krwi) przez wypieranie leków z połączeń z białkami i tym samym nasilenie ich działania oraz hamowanie metabolizmu tych leków.
Interakcja z lekami	Oslabienie hipotensyjnego działania tych leków na skutek

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)</b>
przeciwnadciśnieniowymi	zmniejszenia przez kwas acetylosalicylowy syntezy prostaglandyn rozszerzających naczynia.
Interakcja z digoksyną i litem	ASA powoduje wzrost stężenia tych leków na skutek wypierania digoksyny z połączeń z białkami i zmniejszenia wydalania digoksyny i litu przez nerki, co prowadzi do zwiększenia siły działania tych leków i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.
Interakcja z kortykosteroidami stosowanymi systemowo	ASA powoduje wzrost stężenia kortykosteroidów na skutek zmniejszenia wydalania przez nerki, co zwiększa ryzyko owrzodzeń i krwawień z przewodu pokarmowego.
Interakcja z lekami wpływającymi na Ośrodkowy Układ Nerwowy (fenytoina, kwas walproinowy)	Kwas acetylosalicylowy zmniejsza wiązanie walproinianu oraz fenytoiny z białkami osocza, zwiększając tym samym stężenia wolnej frakcji leków w osoczu, co nasila toksyczność walproinianu. Działanie terapeutyczne fenytoiny nie wydaje się być znacząco zmienione.
Zmniejszenie wydalania kwasu moczowego i interakcja z lekami przeciwdnawymi	Kwas acetylosalicylowy w małych dawkach zmniejsza wydalanie kwasu moczowego mogąc prowadzić do ataków dny moczanowej.. ASA zwiększa wydalanie leków przeciwdnawych, np. probenecydu, poprzez wypieranie go z połączeń z białkami i szybszą jego eliminację.
Interakcja z cyklosporyną i takrolimusem	Jednoczesne stosowanie ASA z cyklosporyną lub takrolimusem może zwiększać ryzyko nefrotoksyczności cyklosporyny i takrolimusu. W przypadku jednoczesnego stosowania tych leków z kwasem acetylosalicylowym należy monitorować czynność nerek.
Interakcja z inhibitorami anhidrazy węglanowej	Łączne stosowanie ASA i acetazolamindu może powodować ciężką kwasicę i zwiększone toksyczne działanie na obwodowy układ nerwowy.
Interakcja z alkoholem	Zwiększa ryzyko krwawień z przewodu pokarmowego.
Ryzyko związane ze stosowaniem ASA u kobiet w ciąży w dawce powyżej 100 mg na dobę	Wyniki badań epidemiologicznych wskazują na ryzyko wad wrodzonych serca i wytrzewień i poronienia we wczesnym okresie ciąży. U zwierząt obserwowano obumarcie zapłodnionego jaja, obumarcie zarodka, a w okresie organogenezy większą liczbę wad rozwojowych. W trzecim trymestrze ciąży ASA może działać toksycznie na układ krążenia i oddechowy (włącznie z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym) oraz czynność nerek. W końcowym okresie ciąży może wydłużać czas krwawienia, działać antyagregacyjne oraz hamując czynność skurczową macicy prowadzić do opóźnienia porodu lub przedłużenia akcji porodowej. Kwas acetylosalicylowy w dawkach 100 mg na dobę lub większych jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży.

### **Brakujące informacje**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>
-	-

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

Nie dotyczy.

**VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

**VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy.