

VI.2 Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Nie można przedstawić danych epidemiologicznych bólu typu spontanicznego lub gorączki.

Epidemie grypy, choć nieprzewidywalne, zwykle występują wg trzech wzorów: pandemie co 30 do 40 lat, z wysoką nadmierną śmiertelnością; znacznie częściej występujące epidemie, z mniejszą nadmierną śmiertelnością; oraz ogniska epidemiologiczne, zazwyczaj łagodne i sporadyczne [1].

Grypa w skali światowej pozostaje istotną przyczyną chorób układu oddechowego przebiegających z gorączką. Aktywność wirusa grypy w społeczności skutkuje znaczącą śmiertelnością, zachorowalnością i obciążeniem dla budżetu, w szczególności u pacjentów narażonych na duże ryzyko wystąpienia powikłań, takich jak osoby starsze i osoby z podstawowymi przewlekłymi schorzeniami, takimi jak choroby płuc i cukrzyca [2].

Osoby narażone na ryzyko grypy i związanych z nią powikłań obejmują osoby w podeszłym wieku, małe dzieci i pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek, serca i układu oddechowego. Grypa może wystąpić nagle i może jej towarzyszyć gorączka, dreszcze, bóle, bóle głowy, zmęczenie, kaszel i ogólne osłabienie, mogące utrzymywać się do 14 dni. Powikłania grypy obejmują wtórne bakteryjne zapalenie płuc, pogrypowe zapalenie mózgu, zmiany w EKG serca i wtórne zakażenia bakteryjne, takie jak zapalenie mięśni wywołane przez *Staphylococcus aureus*. Szczepienie przeciw grypie stanowi główną formę leczenia. Odpowiednio wykwalifikowani lekarze i pielęgniarki podające szczepionki w grupach pacjentów powinni posiadać wystarczającą wiedzę na temat wirusa i zapobiegania jego transmisji w celu edukowania pacjentów narażonych na ryzyko wystąpienia grypy w zakresie roli szczepionki w zapobieganiu chorobie [3].

VI.2.2 Omówienie korzyści wynikających z leczenia

Z uwagi na to, że Pyramidon Fast jest generycznym produktem leczniczym, podmiot odpowiedzialny nie przeprowadził badań skuteczności.

¹ Langmuir AD and Schoenbaum SC. The epidemiology of influenza. Hosp Pract. 1976 Oct;11(10):49-56.

² Stephenson I and Zambon M. The epidemiology of influenza. Occup Med (Lond). 2002 Aug;52(5):241-7.

³ Banning M. Influenza: incidence, symptoms and treatment. Br J Nurs. 2005 Dec 8-2006 Jan 11;14(22):1192-7.

Metody leczenia grypy obejmują szereg leków i terapii, stosowanych w odpowiedzi na grypę. Leczenie może bezpośrednio oddziaływać na wirusa grypy lub tylko zmniejszać nasilenie objawów choroby, podczas gdy system odpornościowy zwalcza zakażenie [4].

Przeziębienie i grypa są najczęstszymi chorobami występującymi u ludzi, a leki przeciwbólowe dostępne bez recepty są powszechnie stosowane w leczeniu bólu i gorączki. Kwas acetylosalicylowy, paracetamol i ibuprofen są bezpieczne w dawkach dostępnych bez recepty i nie ma dowodów na różnice pomiędzy lekami w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu przeziębienia i grypy (z wyjątkiem niektórych przypadków, takich jak stosowanie aspiryny u gorączkujących dzieci). Nie ma również dowodów na to, że takie leki przedłużają przebieg przeziębienia, wywierając działanie na układ odpornościowy lub zmniejszając gorączkę [5].

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

Nie określono

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

Obecnie wszystkie zagrożenia dla bezpieczeństwa związane ze stosowaniem kwasu acetylosalicylowego są dobrze znane, a odpowiednie ostrzeżenia uwzględniono w charakterystyce produktu leczniczego i ulotce dla pacjenta.

Ważne zidentyfikowane ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
Reakcje nadwrażliwości	Nadwrażliwość na kwas acetylosalicylowy (ASA) lub aspirynę i niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), obejmuje różnorodną grupę reakcji farmakologicznych i reakcji nadwrażliwości. Reakcje nadwrażliwości obejmują zwykle chorobę dróg oddechowych zaostrzającą się pod wpływem aspiryny (AERD), pokrzywkę wywoływaną przyjmowaniem ASA i anafilaksję [6]. Reakcje wywołane przez NLPZ wydają się być	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta.

⁴ Montalto NJ, Gum KD et al. Updated treatment for influenza A and B. Am Fam Physician. 2000 Dec 1;62(11):2467-76.

⁵ Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. J Clin Pharm Ther. 2006 Aug;31(4):309-19.

⁶ Kong JS et al. Aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity. Clin Rev Allergy Immunol. 2007 Feb;32(1):97-110.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	<p>powodowane przez hamowanie cyklooksygenazy-1 (COX-1); to z kolei aktywuje szlak lipooksygenazy, co ostatecznie zwiększa uwalnianie leukotrienów cysteinyłowych (Cys-LTS), wywołując skurcz oskrzeli i niedrożność nosa. W odniesieniu do metabolizmu kwasu arachidonowego (AA) u pacjentów z astmą nietolerujących NLPZ, obserwowano następujące zmiany: 1) niska produkcja prostaglandyny E2, prawdopodobnie z powodu nieprawidłowej regulacji COX-2; 2) zwiększona ekspresja syntazy leukotrienu-C4; oraz 3) zmniejszone wytwarzanie metabolitów (lipoksyn) uwalnianych podczas transcelularnego metabolizmu AA. U pacjentów z astmą nietolerujących NLPZ występuje większe podstawowe stężenie Cys-LT niż u astmatyków dobrze tolerujących NLPZ. Podobnie stężenie Cys-LT u chorych na astmę nietolerujących NLPZ ulega znacznemu zwiększeniu po badaniach prowokacji z użyciem NLPZ. Dotychczas nie podano żadnego wyjaśnienia łączącego wszystkie te ustalenia, chociaż podejrzewa się, że za ten stan odpowiada nieprawidłowa regulacja COX-2 [7].</p>	
<p>Zwiększone ryzyko krwawień</p>	<p>Powszechnie wiadomo, że leki zawierające kwas acetylosalicylowy podrażniają śluzówkę żołądka i powodują jej podrażnienia. <i>Sørensen HT</i> i wsp. zbadali ryzyko hospitalizacji z powodu krwawienia w górnym odcinku przewodu pokarmowego przy stosowaniu małych dawek kwasu acetylosalicylowego. Przeprowadzili oni badanie kohortowe na podstawie powiązań pomiędzy zapisami w bazie danych leków przepisywanych w populacji i rejestrze wypisów ze szpitala w regionie Jutlandii Północnej w Danii, od 1 stycznia 1991 r. do 31 grudnia 1995 r. Częstość występowania krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego u 27 694 pacjentów przyjmujących małe dawki ASA porównano z częstością występowania w populacji ogólnej w regionie. Zastosowanie małych dawek ASA</p>	<p>Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta.</p>

⁷ Picado C. Mechanisms of aspirin sensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2006 May;6(3):198-202.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	<p>było związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, przy czym ryzyko było jeszcze większe przy skojarzeniu z innymi NLPZ. Powlekanie tabletek otoczką zapobiegająca działaniu soku żołądkowego nie wydawało się zmniejszać tego ryzyka. Wyniki tego badania obserwacyjnego sugerują, że profilaktyczne stosowanie małych dawek ASA może powodować zwiększenie ryzyka krwawienia z przewodu pokarmowego, co pomniejsza znaczenie niektórych jego korzyści [8].</p>	
<p>Ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a u dzieci i młodzieży</p>	<p>Zespół Reye'a to niezwykle rzadka, ale ciężka choroba, prowadząca często do zgonu. Zgony występują w ok. 30–40% przypadków z powodu zaburzenia czynności pnia mózgu. Chorobę tę poprzedza zwykle zakażenie wirusowe w okresie bezobjawowym choroby wynoszącym 3–5 dni. Biochemicznym wyjaśnieniem zespołu Reye'a jest uogólnione zaburzenie metabolizmu mitochondrialnego, ostatecznie prowadzące do niewydolności metabolicznej wątroby i innych tkanek. Etiologia klasycznego zespołu Reye'a nie została poznana. Hipotetycznie, zespół może wynikać z nietypowej odpowiedzi na poprzednią infekcję wirusową, determinowaną przez czynniki genetyczne obecne u gospodarza, ale może być modyfikowany przez wiele czynników zewnętrznych. Z tego powodu wiele infekcji i chorób może dawać objawy kliniczne zbliżone do zespołu Reye'a. Czynniki egzogenne obejmują szereg toksyn, leków (w tym ASA) i innych substancji chemicznych. „Zwiększenie i zmniejszenie” częstości występowania zespołu Reye'a jest wciąż słabo poznane i niewyjaśnione. Z kilkoma wyjątkami, w ciągu ostatnich 10 lat nie zgłaszano nowych przypadków choroby Reye'a, które nie mogłyby zostać wyjaśnione wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu lub błędną diagnozą. Może to odzwierciedlać postęp naukowy w lepszym zrozumieniu</p>	<p>Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta.</p> <p>Produktu Pyramidon Fast nie należy podawać dzieciom do lat 12.</p>

⁸ Sørensen HT. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. Am J Gastroenterol. 2000 Sep;95(9):2218-24.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	<p>zaburzeń komórkowych i molekularnych jako czynników chorobotwórczych. Alternatywnie, odpowiedź immunologiczna na wirusa i zjadliwość wirusa mogły ulec zmianie poprzez zmianę jego kodu genetycznego. Sugestia określonego związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy przyjmowaniem ASA i występowaniem zespołu Reye'a u dzieci nie jest wsparta odpowiednimi faktami. Oczywiście każde leczenie wiąże się z działaniami niepożądanymi. Z tego powodu zawsze konieczna jest wyważona opinia na temat tego, czy leczenie pewnym lekiem jest uzasadnione pod względem stosunku korzyści do ryzyka [⁹].</p>	
<p>Pogorszenie czynności nerek i wątroby</p>	<p>Stosowanie kwasu acetylosalicylowego może powodować przemijające złuszczenie komórek kanalików nerkowych, zmiany w wydalaniu moczanów, hamowanie działania spironolaktonu, oraz, w niektórych sytuacjach klinicznych, odwracalne zmniejszenie czynności nerek objawiające się spadkiem filtracji kłębuszkowej, któremu może towarzyszyć łagodne zatrzymanie wody, sodu i potasu. Aktywny toczeń rumieniowaty układowy, zaawansowana marskość wątroby i przewlekła niewydolność nerek wydaje się predysponować pacjentów do niekorzystnego wpływu na czynność nerek [¹⁰].</p> <p>Mechanizm uszkodzenia wątroby wywołanego stosowaniem ASA nie jest jasny. Kwas acetylosalicylowy wywołuje reakcje hepatotoksyczne jako skumulowane zjawisko, którego rozwój zajmuje wiele dni lub tygodni. Pacjenci z czynną chorobą zwyrodnieniową lub zaburzeniami wytwarzania kolagenu, jak również dzieci, są szczególnie podatne na ich wystąpienie. Stężenie salicylanów we krwi przekraczające 25 mg/dL może w szczególności prowadzić do uszkodzenia</p>	<p>Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta.</p> <p>Parametry laboratoryjne pacjentów otrzymujących długotrwale pełne dawki kwasu acetylosalicylowego powinny być okresowo monitorowane w kierunku uszkodzenia wątroby.</p>

⁹ Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. Paediatr Drugs. 2007;9(3):195-204.

¹⁰ Plotz PH and Kimberly RP. Acute effects of aspirin and acetaminophen on renal function. Arch Intern Med. 1981 Feb 23;141(3 Spec No):343-8.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	wątroby. Stężenie poniżej 15 mg/dl rzadko wywołują takie działania [¹¹].	
Zwiększone ryzyko niepożądanego wpływu na płód	Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na przebieg ciąży i/lub rozwój płodu/zarodka. Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko poronienia i wad wrodzonych serca oraz wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Uważa się, że ryzyko to zwiększa się proporcjonalnie do dawki i czasu trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało zwiększenie liczby poronień przed i po implantacji i śmiertelności zarodków i płodów. Ponadto zgłaszano zwiększenie częstości występowania wad rozwojowych, w tym wad układu krążenia, u zwierząt otrzymujących inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy. Kwas acetylosalicylowy nie powinien być stosowany podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży, jeśli nie jest to konieczne. W przypadku przyjmowania ASA przez kobiety planujące zajście w ciążę lub w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, dawka powinna być jak najmniejsza, a czas leczenia jak najkrótszy [¹²].	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. Nie zaleca się stosowania produktu kwasu acetylosalicylowego w trzecim trymestrze ciąży.
Zwiększone ryzyko napadów dny moczanowej	Kwas acetylosalicylowy wykazuje bimodalny wpływ na resorpcję kwasu moczowego w nerkach. Duże dawki (>3 g/dobę) wykazują działanie urykozuryczne, podczas gdy małe dawki (1-2 g/dobę) powodować zatrzymanie kwasu moczowego. Ustalenia <i>Zhang Y i wsp.</i> sugerują, że stosowanie małych dawek ASA przez dwa kolejne dni wiąże się ze zwiększonym ryzykiem nawrotu dny moczanowej. Spośród 724 uczestników poddanych analizie, 40,5% przyjmowało ASA w dawce ≤325 mg/dobę w fazie narażenia lub kontroli. W porównaniu z brakiem stosowania aspiryny, skorygowany iloraz szans (OR)	Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta. Monitorowanie stężenia moczanów w surowicy podczas jednoczesnego stosowania leków zmniejszających stężenie moczanów i dostosowanie ich dawki u pacjentów z dną moczanową może być szczególnie ważne w celu uniknięcia ryzyka ataków

¹¹ Zimmerman HJ. Effects of aspirin and acetaminophen on the liver. Arch Intern Med. 1981 Feb 23;141(3 Spec No):333-42.

¹² Pyramidon Fast 500 mg – charakterystyka produktu leczniczego

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	<p>wystąpienia napadów dny wzrósł o 81% (OR = 1,81, 95% CI 1,30 do 2,51) przy stosowaniu dawki ASA \leq325 mg/dobę przez dwa kolejne dni. Odpowiednie wartości OR były większe przy mniejszych dawkach (np. OR = 1,91 dla dawki \leq100 mg, 95% CI 1,32 do 2,85). Reakcje te utrzymywały się we wszystkich podgrupach wyodrębnionych na podstawie płci, wieku, kategorii wskaźnika masy ciała i statusu niewydolności nerek. Jednoczesne podawanie allopurynolu usuwało szkodliwy wpływ ASA [13].</p>	<p>dny związanych z małymi dawkami ASA.</p>
<p>Interakcje innymi produktami leczniczymi</p>	<p>z Kwas acetylosalicylowy jest przekształcany w organizmie w kwas salicylowy dzięki działaniu karboksyloesterazy. Mimo że interakcje między ASA i innymi lekami są teoretycznie możliwe, wydaje się, że nie przeprowadzono dotąd badań wykazujących niezbicie, że proces hydrolizy ASA ulega zmianom pod wpływem jednocześnie podawanych leków. Wiadomo jednak, że wiele leków wpływa na szybkość i stopień wchłaniania ASA. Są to np. węgiel aktywowany, leki zobojętniające sok żołądkowy, cholestyramina i metoklopramid. Zgłaszano, że kofeina i metoprolol zwiększają szczytowe stężenie kwasu salicylowego po podaniu ASA a jednoczesne podawanie dipirydamolu i ASA powoduje zwiększenie stężenia ASA w osoczu. Mechanizmy odpowiedzialne za występowanie tego drugiego efektu pozostają nieznane. Kwas salicylowy w znacznym stopniu wiąże się z albuminami osocza, a wiele zgłoszonych interakcji z innymi lekami obejmuje wypieranie jednocześnie podawanych produktów z wiązania z białkami osocza. Wypieranie z wiązania z białkami osocza wydaje się być podstawą interakcji kwasu salicylowego z diklofenakiem, flurbiprofenem, ibuprofenem, izoksykamem, ketoprofenem, naproksenem, fenytoiną i tolmetyną. Po wyparciu tych leków następuje zwiększenie klirensu całkowitej dawki leku, w związku z tym całkowite stężenie leku w osoczu maleje.</p>	<p>Odpowiednie ostrzeżenie w ChPL i ulotce dla pacjenta.</p>

¹³ Zhang Y et al. Low-dose aspirin use and recurrent gout attacks. Ann Rheum Dis. 2014 Feb 1;73(2):385-90.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	<p>Chociaż zasadniczo nie jest ono mierzone, stężenie niezwiązanego leku wchodzącego w interakcję nie powinno być znacznie zmienione. Kwas salicylowy zwiększa także całkowity klirens osoczowy fenoprofenu, ale w przeciwieństwie do interakcji z innymi niesteroidowymi pochodnymi kwasu propionowego, wypieranie z wiązania z białkami osocza wydaje się nie występować w tym przypadku. Istnieje możliwość indukowania metabolizmu fenoprofenu, chociaż w innych badaniach nie potwierdzono niezbicie, że salicylan może indukować metabolizm jednocześnie stosowanych leków. Ponieważ kwas salicylowy jest intensywnie metabolizowany, nie zaskakuje fakt, że może on hamować przemianę niektórych jednocześnie podawanych razem leków i substancji chemicznych. Działanie takie zgłaszano w przypadku kwasu salicylowego, kwasu walproinowego, m-ksylenu i zomepiraku. Interakcje z salicyloamidem, m-ksylenem i zomepirakiem prawdopodobnie mają charakter konkurencyjny z uwagi na wzajemne hamowanie metabolizmu kwasu salicylowego. Istnieje dodatkowy komponent związany z wypieraniem leku z wiązań z białkami osocza, występujący w przypadku interakcji z kwasem walproinowym i zomepirakiem, powodujący zwiększenie stężenia niezwiązanego leku. Niektóre leki lub substancje chemiczne podawane jednocześnie mogą zmieniać metabolizm kwasu salicylowego; hamowanie jego metabolizmu wykazano po leczeniu kwasem benzoesowym, salicylowym, m-ksylenem, zomepirakiem i ewentualnie cymetydyną. Eliminacja kwasu salicylowego jest natomiast zwiększona u kobiet stosujących doustne hormonalne środki antykoncepcyjne i przez leczenie glikokortykosteroidami. Doustne hormonalne środki antykoncepcyjne wywołują zarówno glukuronidację kwasu salicylowego, jak i wytwarzanie kwasu salicylomoczowego.</p>	

¹⁴ Miners JO. Drug interactions involving aspirin (acetylsalicylic acid) and salicylic acid. Clin Pharmacokinet. 1989 Nov;17(5):327-44.

Ryzyko	Co wiadomo	Możliwości zapobiegania
	Pobudzanie metabolizmu proponowano także jako przyczynę działania kortykosteroidów, ale nie została ona dotychczas potwierdzona [14].	

Ważne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Obecny stan wiedzy
Działania niepożądane u noworodków karmionych piersią	Niewielkie ilości kwasu acetylosalicylowego oraz jego metabolitów są wydzielane do mleka kobiet karmiących piersią. Z uwagi na to, że dotychczas nie zgłaszano działań niepożądanych u niemowląt karmionych piersią, nie jest konieczne przerwanie karmienia piersią podczas leczenia. W przypadku długotrwałego stosowania i/lub podawania większych dawek, należy przerwać karmienie piersią [12].
Zaburzenia płodności	Istnieją pewne dowody na to, że inhibitory cyklooksygenazy (inhibitory syntezy prostaglandyn) mogą pogarszać płodność u kobiet poprzez wpływ na owulację [12].

Ważne brakujące informacje

Brak

VI.2.5 Podsumowanie działań dotyczących minimalizacji ryzyka

Dla wszystkich leków opracowano charakterystykę produktu leczniczego, zawierającą szczegółowe informacje dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia, dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana uproszczonym językiem, jest dostępna w formie ulotki dla pacjenta. Działania określone w tych dokumentach to rutynowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka.

Produkt leczniczy objęty niniejszym planem zarządzania ryzykiem nie obejmuje dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Zakładany plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania–produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Dla produktu leczniczego objętego niniejszym planem zarządzania ryzykiem nie przewiduje się badań skuteczności lub bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych do Planu Zarządzania Ryzykiem

Tabela 1 Główne zmiany w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagadnienia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
01	15 maj 2014	<p>Istotne stwierdzone działania niepożądane</p> <ol style="list-style-type: none">1. Reakcje nadwrażliwości2. Zwiększone ryzyko krwawień3. Ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a u dzieci i młodzieży4. Pogorszenie czynności nerek i wątroby5. Zwiększone ryzyko niepożądanego wpływu na płód6. Zwiększone ryzyko ataków dny moczanowej7. Interakcje z innymi produktami leczniczymi <p>Ważne potencjalne ryzyko</p> <ol style="list-style-type: none">1. Działania niepożądane u noworodków karmionych piersią2. Zaburzenia płodności <p>Ważne brakujące informacje</p> <p>Brak</p>	Pierwsze wydanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Pyramidon Fast