

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Modafen Junior przygotowanego do wiadomości publicznej VI.2.1

Omówienie rozpowszechnienia choroby

Ibuprofen to powszechnie znana substancja czynna, o właściwie opisanym działaniu farmakologicznym i dobrze scharakteryzowanych wskazaniach klinicznych zatwierdzonych przez organy ds. zdrowia na całym świecie.

Ten produkt leczniczy jest wskazany do objawowego leczenia **gorączki** i objawowego uśmierzania **bólu o słabym lub umiarkowanym natężeniu**.

W ciągu ostatnich dziesięcioleci **ból** stał się poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Wiele chorób określonych przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) jako choroby globalne (np. zapalenie kości i stawów) jest związanych z bólem lub nawet nim spowodowanych. [1] U pacjentów ból powoduje pogorszenie jakości życia i funkcjonowania oraz ograniczenie aktywności. W wymiarze społecznym ból powoduje znaczne obciążenia finansowe poprzez wzrost zapotrzebowania na usługi zdrowotne i leki, absencję chorobową i wcześniejsze przechodzenie na emeryturę. [2]

Badania epidemiologiczne przeprowadzone w 2008 roku w pięciu krajach Unii Europejskiej (Wielka Brytania, Francja, Włochy, Niemcy, Hiszpania) wykazały występowanie łagodnego i umiarkowanego bólu (zarówno ostrego, jak i przewlekłego) u odpowiednio 3,66% i 12% osób. Szacuje się, że 49,7 miliona osób mieszkających w tych pięciu krajach zgłaszało występowanie w poprzedzającym miesiącu bólu zarówno pod względem nasilenia, jak i częstości występowania. Spośród nich 11,2 mln zgłaszało silny ból, 29,42 mln – umiarkowany ból, a 8,98 mln – łagodny ból. Częstość występowania codziennego bólu w populacji wynosiła 8,85%, z czego 3,47% zgłaszało silny codzienny ból, a 4,70% umiarkowany codzienny ból. Częstość występowania bólu w populacji była największa w grupie wiekowej od 40 do 59 lat, a częstość występowania bólu w populacji kobiet była znacznie większa niż wśród mężczyzn (ogółem 12,30% vs. 7,98%). [4] Badanie ankietowe przeprowadzone w Finlandii w latach 2000-2002 wykazało występowanie ostrego bólu u 15% kobiet i 12% mężczyzn, a przewlekłego bólu odpowiednio u 29% i 24%. [2]

Przewlekły ból jest związany ze znaczną śmiertelnością i zachorowalnością, również z powodu stosowania leków. [3,4] Przewlekły ból jest również związany z wyższymi wskaźnikami depresji i zwiększonym ryzykiem samobójstw (częstość występowania prób samobójczych w ciągu całego życia wynosi 5-14%) [4].

Gorączka to przejściowy wzrost temperatury ciała w odpowiedzi na chorobę. Dziecko ma gorączkę¹, gdy temperatura jego ciała jest równa lub wyższa niż któryś z poniższych poziomów:

- 38°C mierzone w odbycie
- 37,5°C mierzone w ustach
- 37,2°C mierzone po pachą

Dorosły prawdopodobnie ma gorączkę, gdy temperatura jego ciała jest wyższa niż 37,2-37,5°C, w zależności od pory dnia.

Prawidłowa temperatura ciała może się zmieniać w ciągu dnia. Zazwyczaj najwyższa jest wieczorem. Inne czynniki, które mogą mieć wpływ na temperaturę ciała są następujące:

- W drugiej części cyklu miesięczkowego kobiety, temperatura może wzrosnąć o 1 stopień lub więcej.
- Aktywność fizyczna, silne emocje, jedzenie, ciężkie ubrania, leki, wysoka temperatura otoczenia i wysoka wilgotność mogą zwiększyć temperaturę ciała.

Gorączka jest ważnym elementem obrony organizmu przed infekcją. [5, 6]

¹ <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/003090.htm>

Produkt leczniczy: **Ibuprofen 4% zawiesina, procedura zdecentralizowana**

Nazwa dokumentu: 1.8.2 System zarządzania ryzykiem

Ibuprofen zawiesina 4% Moduł CTD 1.8.2 Wersja 1.0 A

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Metoda leczenia **bólu** zależy od występowania bólu w wywiadzie, jego nasilenia, czasu trwania, chorób go zaostających i uśmierzających oraz struktur biorących udział w wywoływaniu bólu.

Zaleca się stopniową strategię leczenia łagodnego do umiarkowanego bólu u dorosłych (osoby w wieku od 16 lat i starsze):

Krok 1 – *paracetamol* to odpowiednie leczenie pierwszego rzutu dla większości osób z bólem o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.

Na ogół zaleca się zwiększenie maksymalnej dawki 1 g cztery razy na dobę przed zmianą na inny środek przeciwbólowy (lub łączne podanie obu leków).

Krok 2 – paracetamol należy zastąpić *małymi dawkami ibuprofenu* (400 mg trzy razy na dobę). W razie potrzeby, dawkę ibuprofenu można zwiększyć do maksymalnie 2,4 gramów na dobę.

Jeżeli pacjent nie może przyjmować niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), zaleca się pełną dawkę terapeutyczną *łabego opioidu* (np. kodeina 60 mg co 4-6 godzin, maksymalnie do 240 mg na dobę).

Krok 3 – należy dodać *paracetamol* (1 gram cztery razy na dobę) do *niskich dawek ibuprofenu* (400 mg trzy razy na dobę, w razie potrzeby dawkę ibuprofenu można zwiększyć do maksymalnie 2,4 gramów na dobę).

U osób nietolerujących NLPZ należy dodać *paracetamol* do *łabego opioidu*.

Krok 4 – *paracetamol* 1 gram cztery razy na dobę. Ibuprofen należy zastąpić *alternatywnym NLPZ* (na przykład diklofenakiem 50 mg trzy razy na dobę lub naproksenem 250 mg do 500 mg dwa razy na dobę).

Krok 5 – pełna dawka terapeutyczna *łabego opioidu* (np. kodeina 60 mg do czterech razy na dobę, maksymalnie 240 mg na dobę) jako dodatek do *pełnej dawki paracetamolu* (1 gram cztery razy na dobę) i/lub NLPZ.

Leki z wyboru do stosowania w łagodnym lub umiarkowanym bólu u dzieci to paracetamol lub ibuprofen (w monoterapii). [7]

Gorączka:

Paracetamol jest zalecanym lekiem przeciwgorączkowym (dla dorosłych i dzieci).

Ibuprofen jest tak samo lub bardziej skuteczny niż paracetamol w leczeniu bólu i gorączki u dorosłych i dzieci i cechuje się zbliżonym bezpieczeństwem. [8]

VI.2.3 Niepełne dane dotyczące korzyści z leczenia

Brak niepełnych danych dotyczących korzyści z leczenia.

VI.2.4 Podsumowanie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa

Istotne stwierdzone ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Zapobieganie
Zaburzenia przewodzenia pokarmowego (krwawienia z przewodzenia pokarmowego, owrzodzenia i perforacje)	Pacjenci, u których kiedykolwiek występowały krwawienia z przewodzenia pokarmowego lub perforacja w związku z wcześniejszym stosowaniem NLPZ, lub u których występują obecnie lub występowały w przeszłości nawracające owrzodzenia	Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego można zminimalizować podając lek podczas posiłków lub popijając go mlekiem. Konieczny jest ścisły nadzór nad leczeniem ibuprofenem, zwłaszcza u pacjentów z chorobami górnego odcinka przewodzenia pokarmowego

DOKUMENT POUFNY

	<p>żołądka/dwunastnicy (wrzody trawienne) lub krwawienie (dwa lub więcej epizodów owrzodzenia bądź krwawienia) nie mogą przyjmować produktu Modafen Junior. Należy zachować ostrożność przy przyjmowaniu innych leków, które mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia, takich jak doustne kortykosteroidy (np. prednizolon), leki na rozrzedzenie krwi (np. warfaryna), selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (lek na depresję) lub leki przeciwplatekcyjne (np. kwas acetylosalicylowy). W przypadku wszystkich NLPZ, w każdym momencie leczenia zgłaszano mogące prowadzić do zgonu krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacje, z objawami ostrzegawczymi lub bez nich, z występowaniem w przeszłości poważnych zdarzeń żołądkowo-jelitowych lub bez.</p>	<p>w wywiadzie. Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najmniejszej dawki przez najkrótszy okres konieczny do złagodzenia objawów. Jeżeli wystąpi krwawienie lub owrzodzenie przewodu pokarmowego, leczenie należy natychmiast przerwać. Ryzyko krwawienia, owrzodzenia lub perforacji przewodu pokarmowego zwiększa się wraz ze wzrostem dawek NLPZ u pacjentów z owrzodzeniami w wywiadzie, zwłaszcza jeżeli były one powikłane krwotokiem lub perforacją (patrz: punkt 2 Kiedy nie przyjmować Modafen Junior oraz u osób w podeszłym wieku. Pacjenci tacy powinni rozpocząć leczenie od najmniejszej dostępnej dawki. Należy rozważyć leczenie skojarzone za pomocą leków ochronnych (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej) u tych pacjentów, a także u osób wymagających jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego w małych dawkach lub innych leków mogących zwiększać ryzyko ze strony układu pokarmowego.</p>
<p>Wpływ na krwinki, które mają kluczową rolę w procesie krzepnięcia krwi (zaburzenia krzepnięcia)</p>	<p>Pacjenci z zaburzeniami krzepnięcia nie mogą stosować produktu Modafen Junior. Ibuprofen może hamować agregację płytek krwi i wydłużyć czas krwawienia.</p>	<p>Pacjentów, u których wydłużenie czasu krwawienia może powodować negatywne konsekwencje należy uważnie obserwować podczas leczenia ibuprofenem.</p>
<p>Choroby serca i naczyń krwionośnych / tworzenie się zakrzepów krwi wewnątrz naczynia krwionośnego (zawał serca, udar mózgu) (Zaburzenia sercowo-naczyniowe / tętnicze zdarzenia zakrzepowe (np. zawał serca, udar mózgu))</p>	<p>Leki takie jak Modafen Junior mogą w niewielkim stopniu zwiększać ryzyko zawału serca lub udaru mózgu. Ryzyko to jest bardziej prawdopodobne przy stosowaniu leku w wysokich dawkach dłuższy okres leczenia. Nie należy przekraczać zalecanej dawki, czas trwania leczenia wynosi 3 dni. Pacjenci, u których wystąpiło krwawienie do mózgu (krwotok śródczaszkowy) lub z innym czynnym krwawieniem</p>	<p>Należy stosować najmniejszą możliwą dawkę przez możliwie najkrótszy czas w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka zdarzeń niepożądanych ze strony układu krążenia.</p>

	nie mogą stosować produktu Modafen Junior.	
Ciężkie reakcje skórne (złuszczające zapalenie skóry – choroba zapalna skóry z rumieniem i łuszczeniem; zespół Stevensa-Johnsona – zagrażająca życiu choroba skóry, toksyczna nekroliza naskórka – zagrażająca życiu choroba skóry)	Ciężkie reakcje skórne (takie jak zespół Stevensa-Johnsona) zgłaszano bardzo rzadko w związku ze stosowaniem leków z grupy NLPZ.	Stosowanie Modafen Junior należy natychmiast przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub innych objawów reakcji alergicznych.
Wywołane chemicznie uszkodzenie nerek (nefrotoksyczność)	Mechanizm działania ibuprofenu może odpowiadać za pogorszenie czynności nerek.	Jeśli to możliwe, należy unikać stosowania leków z grupy NLPZ lub stosować je ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek; zaleca się stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas i monitorować czynność nerek.
Wywołane chemicznie uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)	Mogą wystąpić zmiany czynności wątroby. Ponadto w rzadkich przypadkach zgłaszano ostre uszkodzenie wątroby i zapalenie wątroby.	Należy zachować ostrożność podczas stosowania leków z grupy NLPZ u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.
Choroby alergiczne	Ciężkie, ostre reakcje alergiczne obserwowano bardzo rzadko.	Pacjenci, którzy są uczuleni na ibuprofen lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne nie mogą stosować produktu Modafen Junior. Leczenie produktem Modafen Junior należy przerwać po wystąpieniu pierwszych objawów reakcji alergicznej. Specjalistyczny personel medyczny powinien podjąć wymagane działania zgodnie z występującymi objawami.
Skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną w wywiadzie	Pacjenci, u których kiedykolwiek występowała duszność, astma, katar lub pokrzywka po zastosowaniu kwasu acetylosalicylowego (aspiryny) lub innych podobnych leków przeciwbólowych (NLPZ) nie mogą przyjmować Modafen Junior. U pacjentów z astmą, przewlekłym katarą, polipami nosa lub chorobami alergicznymi w wywiadzie lub wywiadzie rodzinnym może wystąpić duszność.	Należy przestrzegać zalecanego dawkowania i przeciwwskazań. Jeśli wystąpi ciężka reakcja, należy odstawić lek i podać pacjentowi odpowiednie leczenie.
Przedwczesne zamknięcie płodowego przewodu	Stosowanie Modafen Junior w trzecim trymestrze ciąży może	Należy przestrzegać zalecanego dawkowania, sposobu

<p>tętniczego (naczynie krwionośne łączące tętnicę płucną z bliższym odcinkiem aorty zstępującej. Pozwala większości krwi z prawej komory na omijanie wypełnionych płynem, nieczynnych płuc płodu. Po zamknięciu następującym po narodzinach przekształca się w więzadło tętnicze)</p>	<p>narazić płód na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksyczne działanie na serce i płuca oraz przedwczesne zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne (zwiększenie ciśnienia tętniczego w tętnicy płucnej, żyły płucnej, płucnych naczyniach włosowatych, zwanych łącznie unaczynieniem płuc, co prowadzi do duszności, zawrotów głowy, omdleń, obrzęku nóg i innych objawów). 	<p>podawania, wskazań i przeciwwskazań. Stosowanie produktu Modafen Junior jest przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży.</p>
<p>Zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (zapalenie opon mózgowych, bez źródła bakterii ropotwórczych) u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym (układowa choroba autoimmunologiczna) i mieszaną chorobą tkanki łącznej</p>	<p>Przy stosowaniu ibuprofenu bardzo rzadko obserwowano objawy aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ze sztywnością karku, bólem głowy, nudnościami, wymiotami, gorączką lub zaburzeniami świadomości. Pacjenci z chorobami autoimmunologicznymi (toczeń rumieniowaty układowy, mieszana choroba tkanki łącznej) wydają się być predysponowani.</p>	<p>Należy zachować ostrożność u pacjentów z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> toczniem rumieniowatym układowym i mieszaną chorobą tkanki łącznej

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyny klasyfikacji jako potencjalne działania niepożądane)
<p>Zaburzenia płodności u kobiet</p>	<p>Modafen Junior należy do grupy leków (NLPZ), które mogą niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet. Efekt ten jest odwracalny po odstawieniu leku.</p>

Ważne brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje (w tym przyczyny klasyfikacji jako potencjalne działania niepożądane)
<p>Narażenie podczas ciąży</p>	<p>Ibuprofen może niekorzystnie wpływać na ciążę i/lub rozwój zarodka/płodu.</p> <p>Dane epidemiologiczne wykazują zwiększone ryzyko poronienia i wad wrodzonych po stosowaniu ibuprofenu we wczesnym okresie ciąży.</p> <p>Uważa się, że ryzyko to wzrasta wraz z dawką i czasem leczenia.</p>

	W pierwszym i drugim trymestrze ciąży nie należy stosować ibuprofenu, chyba, że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli ibuprofen jest stosowany przez kobietę starającą się zajść w ciążę lub w czasie pierwszego i drugiego trymestru ciąży, należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę terapeutyczną przez możliwie najkrótszy czas.
Ekspozycja wynikająca z przenikania do mleka kobiecego (laktacja)	Ibuprofen i jego metabolity przenikają do mleka kobiet karmiących piersią w małej ilości. Dotychczas nie stwierdzono szkodliwego wpływu na niemowlę karmione piersią, dlatego podczas krótkotrwałego stosowania ibuprofenu w zalecanej dawce zwykle nie ma konieczności przerwania karmienia piersią
Ekspozycja u dzieci poniżej 6. roku życia	Nie zaleca się stosowania produktu Modafen Junior u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub ważących mniej niż 20 kg.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych działań mających na celu ograniczenie ryzyka według zagrożeń dla bezpieczeństwa

Dla produktu nie są dostępne dodatkowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka.

VI.2.6 Plan badań klinicznych po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiem

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Komentarze
1.0	09.12.2013	<p><u>Istotne stwierdzone ryzyko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacje) • Zaburzenia krzepnięcia • Zaburzenia sercowo-naczyniowe / tętnicze zdarzenia zakrzepowe (np. zawał serca, udar mózgu) • Ciężkie reakcje skórne (złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka) • Nefrotoksyczność • Hepatotoksyczność • Choroby alergiczne • Skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną w wywiadzie • Przedwczesne zamknięcie płodowego przewodu tętniczego • Zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z 	Wersja początkowa

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Komentarze
		<p>tocznem rumieniowatym układowym i mieszaną chorobą tkanki łącznej</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia płodności u kobiet <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Narażenie podczas ciąży • Ekspozycja wynikająca z przenikania do mleka kobiecego (laktacja) • Ekspozycja u dzieci poniżej 6. roku życia 	
1.0A	06.08.2014	<p><u>Istotne stwierdzone ryzyko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia przewodów pokarmowych (krwawienia z przewodów pokarmowych, owrzodzenia i perforacje) • Zaburzenia krzepnięcia • Zaburzenia sercowo-naczyniowe / tętnicze zdarzenia zakrzepowe (np. zawał serca, udar mózgu) • Ciężkie reakcje skórne (złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka) • Nefrotoksyczność • Hepatotoksyczność • Choroby alergiczne • Skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub chorobą alergiczną w wywiadzie • Przedwczesne zamknięcie płodowego przewodu tętniczego • Wrodzone zaburzenia metabolizmu porfiryń (np. ostra porfiria przerywana) • Zwiększone ryzyko aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym i mieszaną chorobą tkanki łącznej <p><u>Istotne potencjalne ryzyko:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaburzenia płodności u kobiet <p><u>Brakujące informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Narażenie podczas ciąży 	<p>Nazwy produktu na terenie Europejskiego Obszaru Gospodarczego zostały zaktualizowane dla Czech i Rumunii na podstawie komentarzy w dokumencie RMS D70 PrAR z dnia 27.05.2014.</p> <p><u>Dodano: Część II. SV, Część VII Załącznik 3</u></p> <p><u>Zaktualizowano: Część II. SVIII, Część V, VI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Na podstawie komentarzy w dokumencie RMS D70 PrAR z dnia 27.05.2014, opis działań mających na celu ograniczenie ryzyka nie był wystarczający, ponieważ ostrą porfirię przerywaną wymieniono jako istotne stwierdzone ryzyko, nie podając dalszych działań mających na celu ograniczenie ryzyka. Wnioskodawcę poproszono o uzupełnienie planu działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w zakresie zaburzeń metabolizmu porfiryń, a także opis oceny skuteczności działań mających na celu ograniczenie ryzyka. • Wnioskodawca opracował kompleksową analizę

Wersja	Data	Zagrożenia dla bezpieczeństwa	Komentarze
		<ul style="list-style-type: none">• Ekspozycja wynikająca z przenikania do mleka kobiecego (laktacja)• Ekspozycja u dzieci poniżej 6. roku życia	bezpieczeństwa w odniesieniu do tej kwestii, w której potwierdzono, że ostra porfiria przerywana nie stanowi obecnie istotnego stwierdzonego ryzyka w odniesieniu do ibuprofenu i nie są konieczne dalsze działania mające na celu ograniczenie ryzyka. Po uzgodnieniu z RMS opracowano nową wersję planu zarządzania ryzykiem z wyłączeniem „wrodzonych zaburzeń metabolizmu porfiryn” (np. ostra porfiria przerywana) jako istotnego stwierdzonego ryzyka.