

**PLAN ZARZĄDZANIA RYZYKIEM,**

**STRONA TYTUŁOWA**

Nazwa substancji czynnej (niezastrzeżona nazwa międzynarodowa INN lub nazwa potoczna):	Ibuprofen
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC):	Leki przeciwzapalne i przeciwreumatyczne, niesteroidowe, pochodne kwasu propionowego (M01AE01)
Nazwa podmiotu odpowiedzialnego lub wnioskodawcy:	Stasisport Pharma N.V.
Liczba produktów leczniczych, których dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem:	1
Produkty, których dotyczy niniejszy plan zarządzania ryzykiem (nazwy handlowe):	Ubifine
Numer wersji planu zarządzania ryzykiem	Wersja nr 1
Data końcowa okresu, którego dotyczą dane zawarte w niniejszym planie zarządzania ryzykiem	20 października 2014 r.
Data ostatecznego zatwierdzenia niniejszej wersji planu zarządzania ryzykiem przez podmiot	20 października 2014 r.
Wersja strony tytułowej	Wersja nr 1
Data strony tytułowej	20 października 2014 r.

**Krótki przegląd wersji:**

Numer aktualnej uzgodnionej wersji planu zarządzania ryzykiem:

Numer wersji

Nie dotyczy
-------------

Procedura rejestracyjna

Nie dotyczy
-------------

**Bieżące wersje planu zarządzania ryzykiem będące w trakcie oceny:**

Numer wersji planu	Data złożenia	Procedura rejestracyjna
1	Luty 2014 r.	SE/H/1370/001-003/DC

## SPIS TREŚCI

Część I: Opis produktu (produktów) .....	4
Część II: Moduł SV – Dane z okresu po wydaniu pozwolenia .....	12
Część II: Moduł SVIII – Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa.....	14
Część III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego .....	15
Część IV: Planowanie badania skuteczności po wydaniu pozwolenia .....	16
Część V: Środki minimalizacji ryzyka .....	17
V.1 Środki minimalizacji ryzyka w podziale na poszczególne niepokojące kwestie dotyczące bezpieczeństwa .....	17
V.2 Niepowodzenie zastosowanego środka minimalizacji ryzyka .....	27
V.2.1 Analiza niepowodzenia zastosowanego środka (zastosowanych środków) minimalizacji ryzyka	27
V.2.2 Nowa propozycja środka (środków) minimalizacji ryzyka .....	27
V.3 Tabelaryczne podsumowanie środków minimalizacji ryzyka .....	27
Część VI: Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla każdego produktu oddzielnie .....	35
VI.1 Elementy do tabelarycznych podsumowań w europejskim publicznym sprawozdaniu oceniającym (EPAR) .....	35
VI.1.1 Tabelaryczne podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa .....	35
VI.1.2 Zestawienie tabelaryczne obecnie realizowanych oraz planowanych badań przewidzianych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego .....	35
VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po wydaniu pozwolenia .....	35
VI.1.4 Tabelaryczne podsumowanie środków minimalizacji ryzyka.....	35
VI.2 Elementy planu zarządzania ryzykiem do podania do publicznej wiadomości .....	44
VI.2.1 Zarys epidemiologii choroby .....	44
VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających leczenia.....	45
VI.2.3 Niewiadome odnoszące się do korzyści z leczenia.....	45
VI.2.4 Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa .....	45
VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka w podziale na poszczególne niepokojące kwestie dotyczące bezpieczeństwa .....	49
VI.2.6 Przewidywany plan prac rozwojowych po wydaniu pozwolenia .....	49
VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym .....	49
Część VII: Załączniki.....	50
Załącznik nr 1 – Wersja elektroniczna planu zarządzania ryzykiem stworzona przy użyciu formularza elektronicznego (interfejsu między planem zarządzania ryzykiem a systemem EudraVigilance).....	50
Załącznik nr 2 – Tekst charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) i ulotki dołączonej do opakowania	

.....	50
Załącznik nr 3 — Status rejestracyjny na świecie w podziale na poszczególne kraje (w tym kraje należące do EOG) .....	50
Załącznik nr 4 — Streszczenie programu aktualnie prowadzonych oraz już zakończonych badań klinicznych .....	50
Załącznik nr 5 — Streszczenie programu aktualnie prowadzonych oraz już zakończonych badań farmakoepidemiologicznych .....	50
Załącznik nr 6 — Protokoły proponowanych i już prowadzonych badań w kategoriach 1-3 wymienionych w punkcie „Tabelaryczne podsumowanie dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii” w III części planu zarządzania ryzykiem .....	50
Załącznik nr 7 — Kwestionariusze użyte do uzyskania konkretnych informacji uzupełniających dotyczących konkretnych zdarzeń niepożądanych .....	50
Załącznik nr 8 — Protokoły proponowanych i już prowadzonych badań wymienionych w części IV planu zarządzania ryzykiem .....	50
Załącznik nr 9 — Streszczenie sprawozdań z badań wymienionych w częściach III i IV poprzedniej wersji planu zarządzania ryzykiem, które zostały zakończone .....	51
Załącznik nr 10 — Szczegóły proponowanych dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka .....	51
Załącznik nr 11 — Projekty graficzne narzędzi wykorzystywanych w ramach dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka .....	51
Załącznik nr 12 — Inne dane źródłowe .....	51

## Część I: Opis produktu (produktów)

### Informacje administracyjne dotyczące niniejszego planu zarządzania ryzykiem

Część	Moduł/załącznik	Data poprzedniej aktualizacji w celu złożenia w urzędzie rejestracji (data zatwierdzenia zaktualizowanej wersji przez podmiot odpowiedzialny lub wnioskodawcę)	Numer poprzednio złożonej wersji planu zarządzania ryzykiem albo „Nie dotyczy”
Część II Specyfikacja bezpieczeństwa	Moduł SV Dane z okresu po wydaniu pozwolenia Moduł wymagany wyłącznie w przypadku dokonywania aktualizacji planu zarządzania ryzykiem		Nie dotyczy
	Moduł SVIII Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
Część III Plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego	Część wymagana tylko wówczas, gdy w przypadku produktu referencyjnego istnieje obowiązek przeprowadzenia dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem jego stosowania	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
Część IV Planowane badania skuteczności po wydaniu pozwolenia	Część wymagana tylko wówczas, gdy w przypadku produktu referencyjnego istnieje obowiązek przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
Część V Środki minimalizacji ryzyka		20 października 2014 r.	Nie dotyczy
Część VI Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem		20 października 2014 r.	Nie dotyczy
Część VII Załączniki	ZAŁĄCZNIK NR 1  Wersja elektroniczna planu zarządzania ryzykiem stworzona przy użyciu formularza elektronicznego	20 października 2014 r.	Nie dotyczy

Część	Moduł/załącznik	Data poprzedniej aktualizacji w celu złożenia w urzędzie rejestracji (data zatwierdzenia zaktualizowanej wersji przez podmiot odpowiedzialny lub wnioskodawcę)	Numer poprzednio złożonej wersji planu zarządzania ryzykiem albo „Nie dotyczy”
	(interfejsu między planem zarządzania ryzykiem a systemem EudraVigilance)		
	ZAŁĄCZNIK NR 2 Aktualna lub proponowana treść ChPL/ulotki dołączonej do opakowania	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 3 Status rejestracyjny na świecie w podziale na poszczególne kraje	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 4 Streszczenie programu badań klinicznych będących w toku i zakończonych	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 5 Streszczenie programu badań farmakoepidemiologicznych	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 6 Protokoły proponowanych i aktualnie prowadzonych badań wymienionych w części III planu zarządzania ryzykiem	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 7 Kwestionariusze użyte do uzyskania konkretnych informacji uzupełniających dotyczących konkretnych zdarzeń niepożądanych	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 8 Protokoły badań wymienionych w części IV planu zarządzania ryzykiem	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 9 Streszczenie od niedawna dostępnych sprawozdań z badań wymienionych w części III i IV planu zarządzania ryzykiem	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 10 Szczegóły proponowanych dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka	20 października 2014 r.	Nie dotyczy

Ibuprofen

Tabletki powlekane 200 mg, 400 mg, 600 mg

<b>Część</b>	<b>Moduł/załącznik</b>	<b>Data poprzedniej aktualizacji w celu złożenia w urzędzie rejestracji (data zatwierdzenia zaktualizowanej wersji przez podmiot odpowiedzialny lub wnioskodawcę)</b>	<b>Numer poprzednio złożonej wersji planu zarządzania ryzykiem albo „Nie dotyczy”</b>
	ZAŁĄCZNIK NR 11 Projekty graficzne narzędzi wykorzystywanych w ramach dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka	20 października 2014 r.	Nie dotyczy
	ZAŁĄCZNIK NR 12 Inne dane źródłowe	20 października 2014 r.	Nie dotyczy

Imię i nazwisko QPPV (osoby wykwalifikowanej odpowiedzialnej za nadzór nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych): Nicolaj Donskov Nielsen

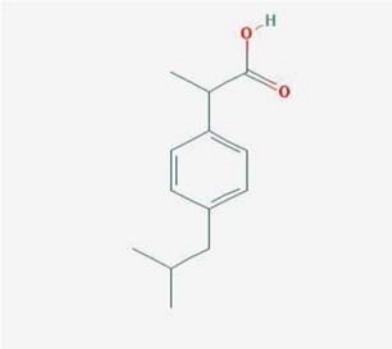
Podpis QPPV .....

Osoba do kontaktu w sprawach związanych z niniejszym planem

zarządzania ryzykiem: Nicolaj Donskov Nielsen

E-mail osoby do kontaktów w sprawach związanych z niniejszym planem zarządzania  
ryzykiem [pharmacovigilance@neogen.be](mailto:pharmacovigilance@neogen.be)

## Dla każdego produktu uwzględnionego w niniejszym planie zarządzania ryzykiem

<b>Nazwa własna (nazwy własne) w krajach Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EOG)</b>	Ibuprofen
<b>Procedura rejestracyjna</b>	Procedura zdecentralizowana
<b>Zwięzły opis produktu uwzględniający:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grupę chemiczną,</li> <li>• podsumowanie mechanizmu działania,</li> <li>• istotne informacje na temat składu (np. pochodzenie substancji czynnej w przypadku biologicznego produktu leczniczego, informacje na temat istotnych adiuwantów lub pozostałości w przypadku szczepionek)</li> </ul>	<p>Ibuprofen to pochodna kwasu propionowego należąca do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).</p> <p><b>Nazwa chemiczna:</b> Kwas 2-[4-(2-metylopropylo)fenylo]propanowy</p> <p><b>Wzór empiryczny:</b> C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub></p> <p><b>Masa cząsteczkowa:</b> 206,280 [g/mol]</p> <p><b>Wzór strukturalny:</b></p>  <p>Ibuprofen wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbólowe i przeciwgorączkowe. Działanie farmakologiczne ibuprofenu jest najprawdopodobniej związane z jego zdolnością hamowania syntezy prostaglandyn. Efekty jego działania wynikają z hamującego wpływu na aktywność enzymatyczną cyklooksygenaz, które uczestniczą w syntezie prostaglandyn. Prostaglandyny odgrywają ważną rolę w wywoływaniu wrażeń bólowych, reakcji zapalnej i gorączki. Ibuprofen wydłuża czas krwawienia w wyniku odwracalnego hamowania agregacji płytek krwi.</p>
<b>Wskazania w krajach EOG</b> Proponowane	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reumatoidalne zapalenie stawów, choroba zwyrodnieniowa stawów.</li> <li>• Bolesne miesiączkowanie na podłożu nieorganicznym.</li> <li>• Ból o nasileniu od małego do umiarkowanego.</li> <li>• Gorączka u dorosłych i młodzieży.</li> <li>• Dzieci w wieku od 6 do 12 lat (o masie ciała powyżej 20 kg): Ostry ból i gorączka występujące w przebiegu przeziębienia. Wskazania do stosowania u dzieci dotyczą wyłącznie tabletek o mocy 200 mg.</li> </ul>
<b>Dawkowanie i sposób podawania w krajach EOG</b> Proponowane	Leczenie należy rozpocząć od najniższej dawki uznanej za najprawdopodobniej skuteczniejszą. Dawkę tę można następnie korygować w zależności od odpowiedzi terapeutycznej i



ewentualnych działań niepożądanych. W leczeniu długookresowym należy dążyć do stosowania niskiej dawki podtrzymującej.

Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najniższej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas konieczny do opanowania objawów.

*Dorośli i młodzież (w wieku od 12 lat):*

*Choroby reumatyczne*

Jedna tabletkę o mocy 400 mg trzy razy na dobę albo jedna tabletkę o mocy 600 mg trzy razy na dobę. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp co najmniej 4 do 6 godzin. W celu szybszego złagodzenia sztywności porannej stawów, pierwszą dawkę można podawać na czczo. W przypadku niewydolności nerek dawkę należy obniżyć. Dawka maksymalna dla okresu 24 godzin wynosi 2400 mg.

*Bolesne miesiączkowanie*

Jedna tabletkę o mocy 400 mg od jednego do trzech razy na dobę, w zależności od potrzeb. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp co najmniej 4 do 6 godzin. Przyjmowanie leku należy rozpocząć, jak tylko pojawią się pierwsze problemy menstruacyjne.

*Ból o nasileniu od małego do umiarkowanego:*

Jedna tabletkę o mocy 200 mg albo o mocy 400 mg w dawce pojedynczej albo od trzech do czterech razy na dobę. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp co najmniej 4 do 6 godzin. Nie wykazano, aby dawki pojedyncze powyżej 400 mg wywierały jakikolwiek dodatkowy efekt przeciwbólowy.

*Gorączka u dorosłych i młodzieży:*

Jedna tabletkę o mocy 200 mg albo o mocy 400 mg od jednego do trzech razy na dobę, w zależności od potrzeb.

*Dzieci w wieku od 6 do 12 lat (o masie ciała powyżej 20 kg)*

*Ostry ból i gorączka występujące w przebiegu przeziębienia*

Jedna tabletkę o mocy 200 mg od jednego do trzech razy na dobę. Pomiędzy kolejnymi dawkami należy zachować odstęp co najmniej 4 do 6 godzin.

*Pacjenci w podeszłym wieku*

	<p>Osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na występowanie poważnych konsekwencji działań niepożądanych. Jeśli stosowanie NLPZ uzna się za konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas. W trakcie leczenia za pomocą NLPZ pacjenta należy monitorować pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego. W przypadku upośledzenia czynności nerek lub wątroby dawkowanie należy ustalać indywidualnie.</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ibuprofen należy podawać z zachowaniem ostrożności. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie. Dawkę należy utrzymywać na jak najniższym poziomie, a czynność nerek należy monitorować.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ibuprofen należy podawać z zachowaniem ostrożności. Dawkowanie należy ustalać indywidualnie, a dawkę należy utrzymywać na jak najniższym poziomie.</p> <p>Tabletki ibuprofenu należy popijać szklanką wody. Tabletki ibuprofenu należy połykać w całości; nie należy ich rozgryzać, przełamywać, rozgniatać ani ssać, aby nie doprowadzić do dyskomfortu i podrażnienia gardła.</p>
<b>Postać farmaceutyczna i moc (moce)</b> Proponowane	Tabletki powlekane o mocy 200 mg/400 mg/600 mg

Kraj i data wydania pierwszego na świecie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

n/d
-----

Kraj i data wprowadzenia do obrotu po raz pierwszy na świecie

n/d
-----

Kraj i data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w EOG

n/d
-----

Czy produkt podlega w UE dodatkowemu monitorowaniu? Tak  Nie

## Część II: Moduł SV – Dane z okresu po wydaniu pozwolenia

Choć niniejsza część wymagana jest wyłącznie w przypadku dokonywania aktualizacji planu zarządzania ryzykiem, to poniżej zamieszczono zwięzłe podsumowanie najnowszych publikacji przeglądowych dotyczących bezpieczeństwa stosowania NLPZ:

### *Przeprowadzona przez CHMP analiza bezpieczeństwa stosowania NLPZ w aspekcie wpływu tej grupy leków na układ krążenia*

Bezpieczeństwo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w aspekcie ich wpływu na układ krążenia jest przedmiotem ciągłych analiz dokonywanych przez EMEA od roku 2004.

W 2004 roku podniesiono obawy o bezpieczeństwo stosowania inhibitorów cyklooksygenazy-2 (czyli tzw. koksybów) (rofekoksybu i celekoksybu), wskutek czego CHMP postanowiła przeprowadzić analizę bezpieczeństwa stosowania wszystkich koksybów w aspekcie ich wpływu na układ krążenia. W toku przeprowadzonej analizy stwierdzono, że stosowanie koksybów — jako grupy farmakologicznej — wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowych, których występowanie jest proporcjonalne do stosowanej dawki i czasu stosowania. Co więcej, w 2005 roku CHMP przeanalizowała dane dotyczące nieselektywnych NLPZ stwierdzając, że stosowanie NLPZ — jako grupy farmakologicznej — wiąże się ze zwiększonym występowaniem zdarzeń sercowo-nerkowych, które mogą negatywnie wpływać na długookresowe ryzyko krążeniowe związane ze stosowaniem tej grupy leków.

W 2006 roku, w kontekście oficjalnej analizy przeglądowej NLPZ, CHMP przeanalizowała badania kliniczne i epidemiologiczne dotyczące bezpieczeństwa stosowania nieselektywnych NLPZ w aspekcie ich wpływu na układ krążenia. Z analizy tej wynikało, że stosowanie ibuprofenu w wysokiej dawce (wynoszącej 2400 mg/dobę) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń zakrzepowych (takich jak zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu). Generalnie z badań epidemiologicznych nie wynikało natomiast, aby stosowanie ibuprofenu w niskich dawkach (np. nieprzekraczających 1200 mg/dobę) było związane ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego. Komisja uznała zatem, iż ogólny bilans korzyści i zagrożeń związanych ze stosowaniem NLPZ nadal jest korzystny, choć nie można wykluczyć możliwości zwiększonego ryzyka bezwzględnego zdarzeń zakrzepowych dla NLPZ jako grupy farmakologicznej, szczególnie w przypadku stosowania wysokich dawek tych leków i stosowania ich przez długi czas.

W 2012 roku EMA sfinalizowała analizę przeglądową najnowszych opublikowanych danych na temat ryzyka stosowania NLPZ dla układu krążenia. Została przeprowadzona metaanaliza badań klinicznych i badań obserwacyjnych, która dała zbieżne wyniki z wynikami dotychczasowych analiz przeprowadzonych przez CHMP. Zasugerowano, że w większości badań nie stwierdzono zwiększonego ryzyka sercowo-naczyniowego związanego ze stosowaniem ibuprofenu. Stwierdzono ponadto, że dawki dobowe ibuprofenu nieprzekraczające 1200 mg wydają się bezpieczniejsze niż dawki wyższe i charakteryzują się korzystniejszym profilem ryzyka sercowo-naczyniowego niż diklofenak. W odniesieniu do naproksenu i ibuprofenu CHMP była zdania, że aktualne porady dotyczące stosowania tych leków w sposób odpowiedni odzwierciedlają aktualny stan wiedzy dotyczącej bezpieczeństwa i skuteczności tych leków. **[Raport oceniający opracowany przez EMEA,**

**październik 2012 r.]**

*Przeprowadzona przez MHRA analiza bezpieczeństwa stosowania NLPZ w aspekcie wpływu tej grupy leków na układ krążenia*

Bezpieczeństwo stosowania niselektywnych NLPZ w aspekcie ich wpływu na układ krążenia jest analizowana w Wielkiej Brytanii od 2005 roku w ramach analiz unijnych. W przeprowadzonej niedawno, w 2013 roku, analizie przeglądowej stwierdzono, że z dostępnych dowodów z badań naukowych nie wynika, aby krótkotrwałe stosowanie ibuprofenu w niskich dawkach niosło ze sobą zwiększone ryzyko zakrzepowe, natomiast stosowanie ibuprofenu w wysokich dawkach (dostępnego tylko na receptę) może być związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem zakrzepowym. Spośród wszystkich niselektywnych NLPZ naproksen i ibuprofen uważane są za leki wykazujące najkorzystniejszy profil bezpieczeństwa zakrzepowego i sercowo-naczyniowego. **[MHRA Drug Safety Update (opublikowana przez MHRA aktualizacja danych na temat bezpieczeństwa farmakoterapii), czerwiec 2013 r.; MHRA Safety information (opublikowane przez MHRA informacje na temat bezpieczeństwa), lipiec 2013 r.]**

## **Część II: Moduł SVIII – Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa**

### **Zagrożenia swoiste dla ibuprofenu:**

<b>Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa</b>	
Istotne zidentyfikowane zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stosowanie w ciąży</li><li>• Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</li><li>• Wpływ na układ krążenia (tętniczne zdarzenia zakrzepowe)</li><li>• Zaburzenia układu oddechowego (astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli, duszność)</li><li>• Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)</li></ul>
Istotne potencjalne zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Brak</li></ul>
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"><li>• Brak</li></ul>

### **Część III: Plan nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktu leczniczego**

Nie dotyczy (lek generyczny — patrz GVP, moduł V, punkt V.C.3.1a)

Dla produktu referencyjnego nie określono żadnych dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem jego stosowania.

#### **Część IV: Planowanie badania skuteczności po wydaniu pozwolenia**

Nie dotyczy (lek generyczny — patrz GVP, moduł V, punkt V.C.3.1a)

W przypadku produktu referencyjnego nie nałożono obowiązku przeprowadzenia badań skuteczności po wydaniu pozwolenia.



## Część V: Środki minimalizacji ryzyka

Rutynowe czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka w przypadku tego produktu generycznego to:

- Charakterystyka Produktu Leczniczego
- Oznakowanie opakowań
- Ulotka dołączona do opakowania
- Wielkość opakowania
- Status prawny produktu

Wszystkie wymienione czynności są zgodne z produktem referencyjnym Brufen.

### V.1 Środki minimalizacji ryzyka w podziale na poszczególne niepokojące kwestie związane z bezpieczeństwem

#### Zagrożenia swoiste dla ibuprofenu

#### Istotne zidentyfikowane zagrożenia:

Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Stosowanie w ciąży
Cel(e) środków minimalizacji ryzyka	Minimalizacja/monitorowanie zwiększonej częstości występowania lub zwiększonego nasilenia albo zmian w obrazie klinicznym tych efektów.
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:  Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i> Trzeci trymestr ciąży.  Wymienione w <i>punkcie 4.6 Ciąża i laktacja</i> Ciąża Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i/lub rozwój zarodkowo-płodowy. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronień i rozwoju wad wrodzonych serca i wytrzewienia po stosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Odnotowano wzrost

Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Stosowanie w ciąży
	<p>bezwzględnego ryzyka rozwoju wad wrodzonych układu krążenia z poniżej 1% do około 1,5%. Ryzyko to, jak się uważa, wzrasta wraz ze wzrostem stosowanej dawki i wydłużeniem okresu stosowania. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia strat przed- i poimplantacyjnych oraz do zwiększenia liczby przypadków obumarcia zarodka lub płodu. Poza tym u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy odnotowywano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym dotyczących układu krążenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży ibuprofenu nie powinno się podawać, chyba że jest to zdecydowanie konieczne. W przypadku stosowania ibuprofenu u kobiety próbującej zajść w ciążę bądź w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę i podawać lek możliwie najkrócej.</p> <p>W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą u płodu prowadzić do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działań toksycznych w obrębie układu krążenia i układu oddechowego (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i rozwojem nadciśnienia płucnego);</li> <li>• dysfunkcji nerek, która może ulegać progresji do niewydolności nerek i małowodzia;</li> </ul> <p>W organizmie matki i noworodka, pod koniec ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do wydłużenia czasu krwawienia;</li> <li>• zahamowania czynności skurczowej macicy prowadzącego do opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej.</li> </ul> <p>W związku z powyższym stosowanie ibuprofenu jest przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży.</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka – status prawny: lek wydawany na receptę.</p>

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Stosowanie w ciąży</b>
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy

<b>Efektywność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób, w jaki będzie mierzona efektywność środków minimalizacji ryzyka w przypadku	Nie dotyczy
Kryteria uznania proponowanych środków minimalizacji ryzyka za efektywne	Nie dotyczy
Planowane daty przeprowadzenia oceny	Nie dotyczy
Wyniki pomiaru efektywności	Nie dotyczy
Wpływ minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Komentarz	Nie dotyczy

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</b>
Cel(e) środków minimalizacji ryzyka	Minimalizacja/monitorowanie zwiększonej częstości występowania lub zwiększonego nasilenia albo zmian w obrazie klinicznym tych efektów.
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania — Pacjenci w podeszłym wieku</i> Osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na występowanie poważnych konsekwencji działań niepożądanych. Jeśli stosowanie NLPZ uzna się za konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas. W trakcie leczenia za pomocą NLPZ pacjenta należy monitorować pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i> Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy bądź stwierdzona w wywiadzie nawrotowa choroba wrzodowa lub nawrotowe krwawienie z owrzodzenia trawiennego (czyli co najmniej dwa oddzielone w czasie udokumentowane epizody owrzodzenia lub krwawienia).</p> <p>Schorzenia, w przebiegu których występuje zwiększona tendencja do krwawień. Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w związku z uprzednim stosowaniem NLPZ.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> <u>Ogólne środki ostrożności</u></p>

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</b>
	<p>Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najniższej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas konieczny do opanowania objawów.</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia przewodu pokarmowego i perforacja przewodu pokarmowego</u></p> <p>Istnieje silny związek między dawką leku a występowaniem ciężkiego krwawienia z przewodu pokarmowego. Należy unikać stosowania ibuprofenu łącznie z innymi NLPZ, w tym z inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2).</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na ryzyko działań niepożądanych w trakcie stosowania NLPZ, szczególnie na ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego, które to działania mogą prowadzić do zgonu.</p> <p>Przypadki potencjalnie śmiertelnych krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego opisywano w przypadku wszystkich NLPZ, w dowolnym momencie ich stosowania, i to zarówno z poprzedzającymi objawami ostrzegawczymi, jak i bez nich, oraz z występowaniem w przeszłości ciężkich zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego, jak i bez tego rodzaju zdarzeń.</p> <p>Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego jest większe im większa jest dawka NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniami trawiennymi wywiadzie, szczególnie jeśli były powikłane krwawieniem lub perforacją, a także u osób w podeszłym wieku. Pacjenci z wymienionymi powyżej czynnikami ryzyka powinni rozpoczynać przyjmowanie omawianego leku od jak najniższej dawki.</p> <p>U tych pacjentów, a także u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach lub inne leki mogące zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne zastosowanie substancji chroniących śluzówkę przewodu pokarmowego (np. mizoprostol lub inhibitory pompy</p>

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</b>
	<p>protonowej).</p> <p>Pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie działaniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, należy poinformować o konieczności zwracania szczególnej uwagi na wszelkie nietypowe objawy brzuszne (szczególnie objawy krwawienia z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowym okresie stosowania omawianego produktu leczniczego, i o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia wspomnianych objawów.</p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie inne leki mogące zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego, np. doustne glikokortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy.</p> <p>Leczenie ibuprofenem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie przewodu pokarmowego.</p> <p>NLPZ należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie (np. z chorobą Leśniowskiego-Crohna), gdyż może dojść do zaostrzenia tych schorzeń.</p> <p><i>Wymienione w punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i></p> <p><i>Jeśli łącznie z ibuprofenem stosowane są wymienione poniżej leki lub substancje, może istnieć konieczność zmodyfikowania dawkowania:</i></p> <p><i>Wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. selective serotonin re-uptake inhibitors):</i> Zarówno SSRI, jak i NLPZ zwiększają ryzyko krwawienia, np. z przewodu pokarmowego. Ryzyko to jest zwiększone w przypadku łącznego stosowania leków z obu tych grup. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska może być związany ze zmniejszonym wychwytem serotoniny przez płytki krwi.</p> <p><i>Kortykosteroidy:</i> łączne stosowanie tych leków może się</p>

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</b>		
	wiązać ze zwiększonym ryzykiem owrzodzeń przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego. <i>Leki przeciwplytkowe:</i> Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.		
	Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i> Zdarzenia niepożądane o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem ibuprofenu przedstawiono zgodnie z konwencją częstości występowania MedDRA w podziale na grupy układowo-narządowe:		
	<b>Grupa układowo-narządowa</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, smoliste stolce, wymioty krwawe, krwawienie z przewodu pokarmowego
	Niezbyst często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego	
Owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego w niektórych przypadkach, szczególnie u osób w podeszłym wieku, mogą prowadzić do zgonu.			
Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka – status prawny: lek wydawany na receptę.			
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy		

<b>Efektywność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób, w jaki będzie mierzona efektywność środków minimalizacji ryzyka w przypadku	Nie dotyczy
Kryteria uznania proponowanych środków minimalizacji ryzyka za efektywne	Nie dotyczy
Planowane daty przeprowadzenia oceny	Nie dotyczy
Wyniki pomiaru efektywności	Nie dotyczy
Wpływ minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Komentarz	Nie dotyczy

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Wpływ na układ krążenia (tętnicze zdarzenia zakrzepowe)</b>
Cel(e) środków minimalizacji ryzyka	Minimalizacja/monitorowanie zwiększonej częstości występowania lub zwiększonego nasilenia albo zmian w obrazie klinicznym tych efektów.
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p><i>Wymienione w punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p><u>Wpływ na układ krążenia</u></p> <p>U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością serca w wywiadzie konieczne jest odpowiednie monitorowanie i poradnictwo, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ opisywano przypadki zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków.</p> <p>Z danych uzyskanych w badaniach klinicznych i z danych epidemiologicznych wynika, iż stosowanie ibuprofenu, szczególnie w wysokiej dawce (wynoszącej 2400 mg/dobę) i długotrwale, może się wiązać z niewielkim wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowych w krążeniu tętniczym (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu). Generalnie z badań epidemiologicznych nie wynika, aby stosowanie ibuprofenu w niskich dawkach (np. nieprzekraczających 1200 mg/dobę) było związane ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego.</p> <p>Pacjenci z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, długotrwałą chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i/lub chorobami naczyń mózgowych powinni być leczeni ibuprofenem tylko po starannym rozważeniu tej kwestii.</p>

	<p>Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia ibuprofenem kwestię tę należy starannie rozważyć również w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, paleniem tytoniu).</p> <p>Konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku stosowania omawianego produktu leczniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca w wywiadzie, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ opisywano przypadki zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i> Z danych uzyskanych w badaniach klinicznych i z danych epidemiologicznych wynika, iż stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w wysokiej dawce i długotrwanie) może się wiązać z nieznacznie zwiększonym ryzykiem tętniczych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu).</p> <p>Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka – status prawny: lek wydawany na receptę.</p>
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy

<b>Efektywność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób, w jaki będzie mierzona efektywność środków minimalizacji ryzyka w przypadku	Nie dotyczy
Kryteria uznania proponowanych środków minimalizacji ryzyka za efektywne	Nie dotyczy
Planowane daty przeprowadzenia oceny	Nie dotyczy
Wyniki pomiaru efektywności	Nie dotyczy
Wpływ minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Komentarz	Nie dotyczy

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Zaburzenia układu oddechowego (astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli, duszność)</b>
Cel(e) środków minimalizacji ryzyka	Minimalizacja/monitorowanie zwiększonej częstości występowania lub zwiększonego nasilenia albo zmian w obrazie klinicznym tych efektów.
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i> Ze względu na występowanie reakcji krzyżowych ibuprofenu nie należy podawać pacjentom, u których</p>



	<p>po przyjęciu aspiryny lub innych NLPZ wystąpiły objawy astmy oskrzelowej, zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i>  Pacjenci chorzy na astmę oskrzelową powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności i w trakcie stosowania NLPZ monitorowani, gdyż leki z tej grupy mogą powodować u nich nasilenie astmy.</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego</u>  U pacjentów obecnie lub w przeszłości chorujących na astmę oskrzelową lub choroby alergiczne podanie omawianego produktu leczniczego może wywołać napad skurczu oskrzeli.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i>  Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:  Częstość występowania: niezbyt często  Działania niepożądane: Astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli, duszność</p>
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka – status prawny: lek wydawany na receptę.
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy

<b>Efektywność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób, w jaki będzie mierzona efektywność środków minimalizacji ryzyka w przypadku	Nie dotyczy
Kryteria uznania proponowanych środków minimalizacji ryzyka za efektywne	Nie dotyczy
Planowane daty przeprowadzenia oceny	Nie dotyczy
Wyniki pomiaru efektywności	Nie dotyczy
Wpływ minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Komentarz	Nie dotyczy

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)</b>
Cel(e) środków minimalizacji ryzyka	Minimalizacja/monitorowanie zwiększonej częstości występowania lub zwiększonego nasilenia albo zmian w obrazie klinicznym tych efektów.
Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p>W związku ze stosowaniem NLPZ opisywano bardzo rzadko przypadki ciężkich reakcji skórnych, w części przypadków zakończonych zgonem, w tym przypadki złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest największe na początku leczenia, przy czym większość przypadków rozwija się w pierwszym miesiącu stosowania. Leczenie ibuprofenem należy przerwać, kiedy tylko pojawią się pierwsze zmiany skórne, zmiany w obrębie błon śluzowych lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i>  <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</u>: Pęcherzowe choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy – Częstość występowania: bardzo rzadko</p>
	Inne rutynowe środki minimalizacji ryzyka – status prawny: lek wydawany na receptę.
Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy

<b>Efektywność środków minimalizacji ryzyka</b>	
Sposób, w jaki będzie mierzona efektywność środków minimalizacji ryzyka w przypadku	Nie dotyczy
Kryteria uznania proponowanych środków minimalizacji ryzyka za efektywne	Nie dotyczy
Planowane daty przeprowadzenia oceny	Nie dotyczy
Wyniki pomiaru efektywności	Nie dotyczy
Wpływ minimalizacji ryzyka	Nie dotyczy
Komentarz	Nie dotyczy

### Istotne potencjalne zagrożenia:

Brak

### Brakujące informacje:

Brak

## V.2 Niepowodzenie zastosowanego środka minimalizacji ryzyka

### V.2.1 Analiza niepowodzenia zastosowanego środka (zastosowanych środków) minimalizacji ryzyka

Nie dotyczy

### V.2.2 Nowa propozycja środka (środków) minimalizacji ryzyka

Nie dotyczy

## V.3 Tabelaryczne podsumowanie środków minimalizacji ryzyka

Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa	Rutynowe środki minimalizacji ryzyka	Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka
<b>Stosowanie w ciąży</b>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w punkcie 4.3 <i>Przeciwwskazania</i> Trzeci trymestr ciąży.</p> <p>Wymienione w punkcie 4.6 <i>Ciąża i laktacja</i> <u>Ciąża</u> Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i/lub rozwój zarodkowo-płodowy. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronień i rozwoju wad wrodzonych serca i wytrzewienia po stosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Odnotowano wzrost bezwzględnego ryzyka rozwoju wad wrodzonych układu krążenia z poniżej 1% do około 1,5%. Ryzyko to, jak się uważa, wzrasta wraz ze wzrostem stosowanej dawki i wydłużeniem okresu stosowania. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia strat przed- i poimplantacyjnych oraz do zwiększenia liczby przypadków obumarcia zarodka lub płodu. Poza tym u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy</p>	Nie zaproponowano

	<p>prostaglandyn w okresie organogenezy odnotowywano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym dotyczących układu krążenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży ibuprofenu nie powinno się podawać, chyba że jest to zdecydowanie konieczne.</p> <p>W przypadku stosowania ibuprofenu u kobiety próbującej zajść w ciążę bądź w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę i podawać lek możliwie najkrócej.</p> <p>W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą u płodu prowadzić do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działań toksycznych w obrębie układu krążenia i układu oddechowego (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i rozwojem nadciśnienia płucnego);</li> <li>• dysfunkcji nerek, która może ulegać progresji do niewydolności nerek i małowodzia;</li> </ul> <p>W organizmie matki i noworodka, pod koniec ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do wydłużenia czasu krwawienia;</li> <li>• zahamowania czynności skurczowej macicy prowadzącego do opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej.</li> </ul> <p>W związku z powyższym stosowanie ibuprofenu jest przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży.</p>	
<p><b>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania — Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na występowanie poważnych konsekwencji działań niepożądanych. Jeśli stosowanie NLPZ uzna się za konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas. W trakcie leczenia za pomocą NLPZ pacjenta należy monitorować pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i></p> <p>Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy bądź stwierdzona w wywiadzie nawrotowa choroba wrzodowa lub nawrotowe krwawienie z owrzodzenia trawiennego (czyli co najmniej dwa oddzielone w czasie udokumentowane epizody owrzodzenia lub krwawienia).</p>	<p>Nie zaproponowano</p>

	<p>Schorzenia, w przebiegu których występuje zwiększona tendencja do krwawień. Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w związku z uprzednim stosowaniem NLPZ.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p><u>Ogólne środki ostrożności</u> Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najniższej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas konieczny do opanowania objawów.</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</u> Istnieje silny związek między dawką leku a występowaniem ciężkiego krwawienia z przewodu pokarmowego. Należy unikać stosowania ibuprofenu łącznie z innymi NLPZ, w tym z inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2).</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na ryzyko działań niepożądanych w trakcie stosowania NLPZ, szczególnie na ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego, które to działania mogą prowadzić do zgonu.</p> <p>Przypadki potencjalnie śmiertelnych krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego opisywano w przypadku wszystkich NLPZ, w dowolnym momencie ich stosowania, i to zarówno z poprzedzającymi objawami ostrzegawczymi, jak i bez nich, oraz z występowaniem w przeszłości ciężkich zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego, jak i bez tego rodzaju zdarzeń.</p> <p>Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego jest większe im większa jest dawka NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniami trawiennymi wywiadzie, szczególnie jeśli były powikłane krwawieniem lub perforacją, a także u osób w podeszłym wieku. Pacjenci z wymienionymi powyżej czynnikami ryzyka powinni rozpoczynać przyjmowanie omawianego leku od jak najniższej dawki.</p> <p>U tych pacjentów, a także u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach lub inne leki mogące</p>	
--	---	--

	<p>zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne zastosowanie substancji chroniących śluzówkę przewodu pokarmowego (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej).</p> <p>Pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie działaniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, należy poinformować o konieczności zwracania szczególnej uwagi na wszelkie nietypowe objawy brzuszne (szczególnie objawy krwawienia z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowym okresie stosowania omawianego produktu leczniczego, i o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia wspomnianych objawów.</p> <p>Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie inne leki mogące zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego, np. doustne glikokortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy.</p> <p>Leczenie ibuprofenem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie przewodu pokarmowego.</p> <p>NLPZ należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie (np. z chorobą Leśniowskiego-Crohna), gdyż może dojść do zaostrzenia tych schorzeń.</p> <p><i>Wymienione w punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji</i></p> <p><i>Jeśli łącznie z ibuprofenem stosowane są wymienione poniżej leki lub substancje, może istnieć konieczność zmodyfikowania dawkowania:</i></p> <p><i>Wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. selective serotonin re-uptake inhibitors):</i></p> <p>Zarówno SSRI, jak i NLPZ zwiększają ryzyko krwawienia, np. z przewodu pokarmowego. Ryzyko to jest zwiększone w przypadku łącznego stosowania leków z obu tych grup. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska może być związany ze zmniejszonym wychwytem serotoniny przez płytki krwi.</p>	
--	---	--

	<p><i>Kortykosteroidy:</i> Łączne stosowanie tych leków może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem owrzodzeń przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.</p> <p><i>Leki przeciwplytkowe:</i> Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.</p> <p>Wymienione w punkcie 4.8 <i>Działania niepożądane</i></p> <p>Zdarzenia niepożądane o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem ibuprofenu przedstawiono zgodnie z konwencją częstości występowania MedDRA w podziale na grupy układowo-narządowe:</p> <table border="1" data-bbox="464 600 1209 1525"> <thead> <tr> <th data-bbox="464 600 671 813">Grupa układu wo-narządowa</th> <th data-bbox="671 600 879 813">Częstość występowania</th> <th data-bbox="879 600 1209 813">Działania niepożądane</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="464 813 671 1149">Zaburzenia żołądka i jelit</td> <td data-bbox="671 813 879 1149">Często</td> <td data-bbox="879 813 1209 1149">Dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, smoliste stolce, wymioty krwawe, krwawienie z przewodu pokarmowego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="464 1149 671 1525"></td> <td data-bbox="671 1149 879 1525">Niezbędnie często</td> <td data-bbox="879 1149 1209 1525">Zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego</td> </tr> </tbody> </table> <p>Owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego w niektórych przypadkach, szczególnie u osób w podeszłym wieku, mogą prowadzić do zgonu.</p>	Grupa układu wo-narządowa	Częstość występowania	Działania niepożądane	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, smoliste stolce, wymioty krwawe, krwawienie z przewodu pokarmowego		Niezbędnie często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego	
Grupa układu wo-narządowa	Częstość występowania	Działania niepożądane									
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, smoliste stolce, wymioty krwawe, krwawienie z przewodu pokarmowego									
	Niezbędnie często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego									
<p><b>Wpływ na układ krążenia (tętnicze zdarzenia zakrzepowe)</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w punkcie 4.4 <i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p><u>Wpływ na układ krążenia</u></p> <p>U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub łagodną bądź</p>	<p>Nie zaproponowano</p>									

	<p>umiarkowaną niewydolnością serca w wywiadzie konieczne jest odpowiednie monitorowanie i poradnictwo, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ opisywano przypadki zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków.</p> <p>Z danych uzyskanych w badaniach klinicznych i z danych epidemiologicznych wynika, iż stosowanie ibuprofenu, szczególnie w wysokiej dawce (wynoszącej 2400 mg/dobę) i długotrwanie, może się wiązać z niewielkim wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowych w krążeniu tętniczym (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu). Generalnie z badań epidemiologicznych nie wynika, aby stosowanie ibuprofenu w niskich dawkach (np. nieprzekraczających 1200 mg/dobę) było związane ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego.</p> <p>Pacjenci z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, długotrwałą chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych i/lub chorobami naczyń mózgowych powinni być leczeni ibuprofenem tylko po starannym rozważeniu tej kwestii. Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia ibuprofenem kwestię tę należy starannie rozważyć również w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, paleniem tytoniu).</p> <p>Konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku stosowania omawianego produktu leczniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca w wywiadzie, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ opisywano przypadki zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków.</p> <p><i>Wymienione w punkcie 4.8 Działania niepożądane</i> Z danych uzyskanych w badaniach klinicznych i z danych epidemiologicznych wynika, iż stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w wysokiej dawce i długotrwanie) może się wiązać z nieznacznie zwiększonym ryzykiem tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu).</p>	
--	--	--



<p><b>Zaburzenia układu oddechowego (astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli, duszność)</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i> Ze względu na występowanie reakcji krzyżowych ibuprofenu nie należy podawać pacjentom, u których po przyjęciu aspiryny lub innych NLPZ wystąpiły objawy astmy oskrzelowej, zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> Pacjenci chorzy na astmę oskrzelową powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności i w trakcie stosowania NLPZ monitorowani, gdyż leki z tej grupy mogą powodować u nich nasilenie astmy.</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego</u> U pacjentów obecnie lub w przeszłości chorujących na astmę oskrzelową lub choroby alergiczne podanie omawianego produktu leczniczego może wywołać napad skurczu oskrzeli.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i> Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Częstość występowania: niezbyt często Działania niepożądane: Astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli, duszność</p>	<p>Nie zaproponowano</p>
<p><b>Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> W związku ze stosowaniem NLPZ opisywano bardzo rzadko przypadki ciężkich reakcji skórnych, w części przypadków zakończonych zgonem, w tym przypadki złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest największe na początku leczenia, przy czym większość przypadków rozwija się w pierwszym miesiącu stosowania. Leczenie ibuprofenem należy przerwać, kiedy tylko pojawią się pierwsze zmiany skórne, zmiany w obrębie błon śluzowych lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i> <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</u> Pęcherzowe choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna</p>	<p>Nie zaproponowano</p>

Ibuprofen

Tabletki powlekane 200 mg, 400 mg, 600 mg

	nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy – Częstość występowania: bardzo rzadko	
--	--	--

## **Część VI: Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla każdego produktu oddzielnie**

### **VI.1 Elementy do tabelarycznych podsumowań w europejskim publicznym sprawozdaniu oceniającym (EPAR)**

#### **VI.1.1 Tabelaryczne podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa**

<b>Podsumowanie niepokojących kwestii dotyczących bezpieczeństwa</b>	
Istotne zidentyfikowane zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Stosowanie w ciąży</li><li>• Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</li><li>• Wpływ na układ krążenia (tętnicze zdarzenia zakrzepowe)</li><li>• Zaburzenia układu oddechowego (astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli, duszność)</li><li>• Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)</li></ul>
Istotne potencjalne zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"><li>• Brak</li></ul>
Brakujące informacje	<ul style="list-style-type: none"><li>• Brak</li></ul>

#### **VI.1.2 Zestawienie tabelaryczne obecnie realizowanych oraz planowanych badań przewidzianych w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania omawianego produktu leczniczego**

Nie dotyczy

#### **VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po wydaniu pozwolenia**

Nie dotyczy

#### **VI.1.4 Tabelaryczne podsumowanie środków minimalizacji ryzyka**

<b>Niepokojąca kwestia dotycząca bezpieczeństwa</b>	<b>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</b>	<b>Dodatkowe środki minimalizacji i ryzyka</b>
---	---	--

<p><b>Stosowanie w ciąży</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i> Trzeci trymestr ciąży.</p> <p>Wymienione w punkcie 4.6 Ciąża i laktacja <u>Ciąża</u> Hamowanie syntezy prostaglandyn może niekorzystnie wpływać na ciążę i/lub rozwój zarodkowo-płodowy. Dane uzyskane w badaniach epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronień i rozwoju wad wrodzonych serca i wytrzewienia po stosowaniu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Odnotowano wzrost bezwzględnego ryzyka rozwoju wad wrodzonych układu krążenia z poniżej 1% do około 1,5%. Ryzyko to, jak się uważa, wzrasta wraz ze wzrostem stosowanej dawki i wydłużeniem okresu stosowania. U zwierząt wykazano, że podawanie inhibitorów syntezy prostaglandyn prowadzi do zwiększenia strat przed- i poimplantacyjnych oraz do zwiększenia liczby przypadków obumarcia zarodka lub płodu. Poza tym u zwierząt otrzymujących inhibitory syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy odnotowywano zwiększoną częstość występowania różnych wad wrodzonych, w tym dotyczących układu krążenia. W pierwszym i drugim trymestrze ciąży ibuprofenu nie powinno się podawać, chyba że jest to zdecydowanie konieczne. W przypadku stosowania ibuprofenu u kobiety próbującej zajść w ciążę bądź w pierwszym lub drugim trymestrze ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę i podawać lek możliwie najkrócej.</p> <p>W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą u płodu prowadzić do:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• działań toksycznych w obrębie układu krążenia i układu oddechowego (z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i rozwojem nadciśnienia płucnego);</li> <li>• dysfunkcji nerek, która może ulegać progresji do niewydolności nerek i małowodzia;</li> </ul> <p>W organizmie matki i noworodka, pod koniec ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• do wydłużenia czasu krwawienia;</li> <li>• zahamowania czynności skurczowej macicy prowadzącego do opóźnienia lub wydłużenia akcji porodowej.</li> </ul> <p>W związku z powyższym stosowanie ibuprofenu jest</p>	<p>Nie zaproponowano</p>
----------------------------------	---	--------------------------

Ibuprofen

Tabletki powlekane 200 mg, 400 mg, 600 mg

	przeciwwskazane w ostatnim trymestrze ciąży.	
--	--	--

<p><b>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.2 Dawkowanie i sposób podawania – Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na występowanie poważnych konsekwencji działań niepożądanych. Jeśli stosowanie NLPZ uzna się za konieczne, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy czas. W trakcie leczenia za pomocą NLPZ pacjenta należy monitorować pod kątem krwawienia z przewodu pokarmowego.</p> <p>Wymienione w punkcie 4.3 Przeciwwskazania</p> <p>Czynna choroba wrzodowa żołądka lub dwunastnicy bądź stwierdzona w wywiadzie nawrotowa choroba wrzodowa lub nawrotowe krwawienie z owrzodzenia trawiennego (czyli co najmniej dwa oddzielone w czasie udokumentowane epizody owrzodzenia lub krwawienia).</p> <p>Schorzenia, w przebiegu których występuje zwiększona tendencja do krwawień. Krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego w związku z uprzednim stosowaniem NLPZ.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p><u>Ogólne środki ostrożności</u></p> <p>Działania niepożądane można zminimalizować poprzez stosowanie najniższej skutecznej dawki przez możliwie najkrótszy czas konieczny do opanowania objawów.</p> <p><u>Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie przewodu pokarmowego lub perforacja przewodu pokarmowego</u></p> <p>Istnieje silny związek między dawką leku a występowaniem ciężkiego krwawienia z przewodu pokarmowego. Należy unikać stosowania ibuprofenu łącznie z innymi NLPZ, w tym z inhibitorami cyklooksygenazy-2 (COX-2).</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku narażeni są na zwiększone ryzyko działań niepożądanych w przypadku stosowania NLPZ, szczególnie na zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego, które to działania mogą prowadzić do zgonu.</p> <p>Przypadki potencjalnie śmiertelnych krwawień z przewodu</p>	<p>Nie zaproponowano</p>
---	--	--------------------------

pokarmowego, owrzodzeń przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego opisywano w przypadku wszystkich NLPZ, w dowolnym momencie ich stosowania, i to zarówno z poprzedzającymi objawami ostrzegawczymi, jak i bez nich, oraz z występowaniem w przeszłości ciężkich zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego, jak i bez tego rodzaju zdarzeń.

Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego jest większe im większa jest dawka NLPZ, u pacjentów z owrzodzeniami trawiennymi wywiadzie, szczególnie jeśli były powikłane krwawieniem lub perforacją, a także u osób w podeszłym wieku. Pacjenci z wymienionymi powyżej czynnikami ryzyka powinni rozpocząć przyjmowanie omawianego leku od jak najniższej dawki.

U tych pacjentów, a także u pacjentów stosujących kwas acetylosalicylowy w niskich dawkach lub inne leki mogące zwiększać ryzyko działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego, należy rozważyć jednoczesne zastosowanie substancji chroniących śluzówkę przewodu pokarmowego (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej).

Pacjentów ze stwierdzonymi w wywiadzie działaniami niepożądanymi dotyczącymi przewodu pokarmowego, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, należy poinformować o konieczności zwracania szczególnej uwagi na wszelkie nietypowe objawy brzuszne (szczególnie objawy krwawienia z przewodu pokarmowego), zwłaszcza w początkowym okresie stosowania omawianego produktu leczniczego, i o konieczności zwrócenia się do lekarza w przypadku wystąpienia wspomnianych objawów.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów stosujących jednocześnie inne leki mogące zwiększać ryzyko owrzodzenia przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego, np. doustne glikokortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, takie jak warfaryna, wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne, takie jak kwas acetylosalicylowy.

Leczenie ibuprofenem należy przerwać, jeśli u pacjenta wystąpi krwawienie z przewodu pokarmowego lub owrzodzenie przewodu pokarmowego.

NLPZ należy stosować z zachowaniem ostrożności u

pacjentów z chorobami układu pokarmowego w wywiadzie (np. z chorobą Leśniowskiego-Crohna), gdyż może dojść do zaostrzenia tych schorzeń.

*Wymienione w punkcie 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji*

*Jeśli łącznie z ibuprofenem stosowane są wymienione poniżej leki lub substancje, może istnieć konieczność zmodyfikowania dawkowania:*

*Wybiórcze inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, ang. selective serotonin re-uptake inhibitors):*

Zarówno SSRI, jak i NLPZ zwiększają ryzyko krwawienia, np. z przewodu pokarmowego. Ryzyko to jest zwiększone w przypadku łącznego stosowania leków z obu tych grup. Mechanizm leżący u podłoża tego zjawiska może być związany ze zmniejszonym wychwytem serotoniny przez płytki krwi.

*Kortykosteroidy:* łączne stosowanie tych leków może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem owrzodzeń przewodu pokarmowego lub krwawienia z przewodu pokarmowego.

*Leki przeciwplatekcyjne:* Zwiększone ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego.

*Wymienione w punkcie 4.8 Działania niepożądane*

Zdarzenia niepożądane o co najmniej możliwym związku ze stosowaniem ibuprofenu przedstawiono zgodnie z konwencją częstości występowania MedDRA w podziale na grupy układowo-narządowe:



	<b>Grupa układowo-narządowa</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działania niepożądane</b>	
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Dyspepsja, biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, wzdęcia, zaparcia, smoliste stolce, wymioty krwawe, krwawienie z przewodu pokarmowego	
		Niezbýt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka, owrzodzenie dwunastnicy, owrzodzenie żołądka, owrzodzenie jamy ustnej, perforacja przewodu pokarmowego	
	Owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego lub krwawienie z przewodu pokarmowego w niektórych przypadkach, szczególnie u osób w podeszłym wieku, mogą prowadzić do zgonu.			

<p><b>Wpływ na układ krążenia (tętnicze zdarzenia zakrzepowe)</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p><u>Wpływ na układ krążenia</u></p> <p>U pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub łagodną bądź umiarkowaną niewydolnością serca w wywiadzie konieczne jest odpowiednie monitorowanie i poradnictwo, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ opisywano przypadki zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków.</p> <p>Z danych uzyskanych w badaniach klinicznych i z danych epidemiologicznych wynika, iż stosowanie ibuprofenu, szczególnie w wysokiej dawce (wynoszącej 2400 mg/dobę) i długotrwanie, może się wiązać z niewielkim wzrostem ryzyka powikłań zakrzepowych w krążeniu tętniczym (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu). Generalnie z badań epidemiologicznych nie wynika, aby stosowanie ibuprofenu w niskich dawkach (np. nieprzekraczających 1200 mg/dobę) było związane ze zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego.</p> <p>Pacjenci z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, długotrwałą chorobą niedokrwienną serca, chorobą naczyń obwodowych i/lub chorobami naczyń mózgowych powinni być leczeni ibuprofenem tylko po starannym rozważeniu tej kwestii. Przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia ibuprofenem kwestię tę należy starannie rozważyć również w przypadku pacjentów z czynnikami ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (np. nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, paleniem tytoniu).</p> <p>Konieczne jest zachowanie ostrożności w przypadku stosowania omawianego produktu leczniczego u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym lub niewydolnością serca w wywiadzie, gdyż w związku ze stosowaniem NLPZ opisywano przypadki zatrzymania płynów w organizmie i obrzęków.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i></p> <p>Z danych uzyskanych w badaniach klinicznych i z danych epidemiologicznych wynika, iż stosowanie niektórych NLPZ (szczególnie w wysokiej dawce i długotrwanie) może się wiązać z nieznacznie zwiększonym ryzykiem tętnicznych zdarzeń zakrzepowych (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru mózgu).</p>	<p>Nie zaproponowano</p>
---	---	--------------------------

<p><b>Zaburzenia układu oddechowego (astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli, duszność)</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.3 Przeciwwskazania</i> Ze względu na występowanie reakcji krzyżowych ibuprofenu nie należy podawać pacjentom, u których po przyjęciu aspiryny lub innych NLPZ wystąpiły objawy astmy oskrzelowej, zapalenia błony śluzowej nosa lub pokrzywki.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> Pacjenci chorzy na astmę oskrzelową powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności i w trakcie stosowania NLPZ monitorowani, gdyż leki z tej grupy mogą powodować u nich nasilenie astmy.</p> <p><u>Zaburzenia układu oddechowego</u> U pacjentów obecnie lub w przeszłości chorujących na astmę oskrzelową lub choroby alergiczne podanie omawianego produktu leczniczego może wywołać napad skurczu oskrzeli.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i> Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Częstość</p>	<p>Nie zaproponowano</p>
<p><b>Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)</b></p>	<p>Czynności zmierzające do minimalizacji ryzyka opisane w odpowiednich punktach ChPL:</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> W związku ze stosowaniem NLPZ opisywano bardzo rzadko przypadki ciężkich reakcji skórnych, w części przypadków zakończonych zgonem, w tym przypadki złuszczonego zapalenia skóry, zespołu Stevensa-Johnsona, toksycznej nekrolizy naskórka. Ryzyko wystąpienia takich reakcji jest największe na początku leczenia, przy czym większość przypadków rozwija się w pierwszym miesiącu stosowania. Leczenie ibuprofenem należy przerwać, kiedy tylko pojawią się pierwsze zmiany skórne, zmiany w obrębie błon śluzowych lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości.</p> <p>Wymienione w <i>punkcie 4.8 Działania niepożądane</i> <u>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</u> Pęcherzowe choroby skóry, w tym zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka i rumień wielopostaciowy – Częstość występowania: bardzo rzadko</p>	<p>Nie zaproponowano</p>

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Ubinafen przeznaczone do publicznej wiadomości**

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

#### **Reumatoidalne zapalenie stawów**

Reumatoidalne zapalenie stawów (RZS) to przewlekła choroba zapalna stawów, w przebiegu której dochodzi do uszkodzenia kości i stawów. Badania w Ameryce Północnej i Europie Północnej wykazały, że rozpowszechnienie RZS wynosi 0,5–1,1%, a w Europie Południowej — 0,3–0,7%. RZS występuje dużo częściej u kobiet niż u mężczyzn. Stosunek zachorowań u kobiet do zachorowań u mężczyzn wynosi 3 : 1. Szczyt zachorowań na RZS przypada w piątej dekadzie życia u kobiet, czyli w okresie zmian hormonalnych. Czynniki dziedziczne odpowiedzialne są za 50–60% ryzyka rozwoju RZS. RZS związane jest ze zwiększonym ryzykiem zgonu, a przewidywany czas przeżycia ulega w przypadku tego schorzenia skróceniu o 3 do 10 lat. Większość chorych na RZS umiera z tych samych przyczyn, co osoby z populacji ogólnej, tyle że wcześniej. [Alamanos Y & Drosos AA 2005; Tobón GT et al, 2010]

#### **Choroba zwyrodnieniowa stawów**

Choroba zwyrodnieniowa stawów to najczęstsza choroba stawów, w której dochodzi do obrzęku jednego lub większej liczby stawów. Jest ona najczęstszą przyczyną niesprawności kończyn dolnych wśród osób starszych. Na chorobę zwyrodnieniową stawów cierpi od 10% do 20% dorosłej populacji. Według danych szacunkowych ryzyko rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego w ciągu całego życia wynosi około 40% w przypadku mężczyzn i 47% w przypadku kobiet, przy czym na wyższe ryzyko narażone są osoby otyłe, natomiast ryzyko rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawu biodrowego wynosi 19% w przypadku mężczyzn i 29% w przypadku kobiet.

Częstość występowania choroby zwyrodnieniowej stawów zaczyna szybko wzrastać po 50. roku życia. Częstość występowania i rozpowszechnienie tego schorzenia rośnie najprawdopodobniej w związku ze starzeniem się populacji i zwiększeniem występowania otyłości. Osoby cierpiące na chorobę zwyrodnieniową stawów narażone są na zwiększone ryzyko zgonu w porównaniu z populacją ogólną. Choroba zwyrodnieniowa stawów może wiązać się ze zwiększoną śmiertelnością ze względu na długotrwałe utrzymywanie się ogólnoustrojowego stanu zapalnego, ze względu na stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych bądź ze względu na obniżony poziom aktywności fizycznej będący konsekwencją choroby zwyrodnieniowej stawów. [Hunter DJ, 2011; Suri P et al 2012; Neogi T & Zhang Y, 2013]

#### **Bolesne miesiączkowanie**

Bolesne miesiączkowanie to schorzenie objawiające się nasilonymi, kurczowymi bólami w podbrzuszu. Bolesne miesiączkowanie to najczęstsze zaburzenie ginekologiczne wśród nastolatek i jedno z najczęstszych zaburzeń ginekologicznych wśród młodych kobiet.

Występuje u około 90% kobiet miesiączkujących. Bolesne miesiączkowanie może utrudniać codzienne życie, negatywnie odbijając się na funkcjonowaniu społecznym. Może ponadto przeszkadzać w normalnym funkcjonowaniu, kiedy od kobiety wymagana jest duża wydajność umysłowa i/lub fizyczna. W badaniu z udziałem uczennic szkół ponadpodstawowych stwierdzono, że około 75% cierpi na bolesne miesiączkowanie (55,3% na postać łagodną, 30,0% na postać umiarkowaną i 14,8% na postać ciężką), z czego 47,4% uczennic nie zgłaszała ograniczenia codziennego funkcjonowania z powodu bolesnego miesiączkowania, co z kolei znamiennej częściej zgłaszały uczennice z ciężką postacią tego schorzenia. [El-Gilany A-H et al, 2005; Reddish S, 2006]

**Dolegliwości bólowe i gorączka** to objawy ogólne, a nie konkretne schorzenia. Są one jednak związane z kilkoma stanami chorobowymi.

### VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających leczenia

Nie przeprowadzono żadnych kluczowych badań klinicznych skuteczności i bezpieczeństwa stosowania omawianego produktu, bowiem produktu ten jest produktem generycznym. Dostępne piśmiennictwo medyczne uznano za wystarczające dla oceny bezpieczeństwa stosowania tego produktu w proponowanym wskazaniu.

### VI.2.3 Niewiadome odnoszące się do korzyści z leczenia

Nie stwierdzono żadnych niewiadomych w populacji docelowej, jeżeli chodzi o skuteczność tabletek ibuprofenu w proponowanych mocach.

### VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa

#### Istotne zidentyfikowane zagrożenia:

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
Stosowanie u kobiet w ciąży	Grupa leków określanych mianem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może powodować uszkodzenie płodu i wywoływać poronienie w pierwszych sześciu miesiącach ciąży. W trzech ostatnich miesiącach ciąży leki z tej grupy mogą powodować poważne uszkodzenia narządów u płodu (np. serca, płuc i nerek) i mogą też wywoływać poważne problemy zdrowotne u matki,	Tak. W pierwszych sześciu miesiącach ciąży ibuprofenu nie powinno się podawać, chyba że jest to zdecydowanie konieczne. W przypadku stosowania ibuprofenu u kobiety próbującej zajść w ciążę lub pierwszych sześciu miesiącach ciąży, należy stosować jak najmniejszą dawkę i podawać lek możliwie najkrócej.  Ibuprofenu nie wolno podawać kobietom w trzech

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
	np. krwawienie i przedłużanie się porodu.	ostatnich miesiącach ciąży.
Krwawienie z żołądka i jelit, owrzodzenia żołądka i jelit, przedziurawienie żołądka i jelit (krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia przewodu pokarmowego, perforacja przewodu pokarmowego)	U pacjentów przyjmujących leki określone mianem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), np. ibuprofen, opisywano przypadki bardzo ciężkich krwawień z przewodu pokarmowego, owrzodzeń przewodu pokarmowego i perforacji przewodu pokarmowego. Powyższe działania niepożądane występują częściej u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów ze stwierdzonymi w przeszłości zmianami chorobowymi w żołądku i jelitach.	Tak. Od pacjenta należy zebrać wywiad dotyczący przebytych wielokrotnych krwawień z żołądka i jelit, owrzodzeń żołądka i jelit i perforacji żołądka i jelit.  Należy ponadto ustalić, czy po stosowaniu leków przeciwbólowych z grupy NLPZ w przeszłości wymienione wyżej objawy występowały, czy też nie. Jeśli u pacjenta stwierdzi się dodatni wywiad w kierunku powyższych zaburzeń albo jeśli u pacjenta będą obecne zmiany chorobowe w żołądku i jelitach, wówczas nie należy rozpoczynać leczenia ibuprofenem.  Przed rozpoczęciem leczenia pacjentów z występującymi w przeszłości problemami zdrowotnymi dotyczącymi żołądka i jelit, szczególnie pacjentów w podeszłym wieku, należy poinformować o konieczności zgłaszania lekarzowi wszelkich nietypowych objawów brzusznych.  Leczenie należy rozpoczynać od najmniejszej dawki ibuprofenu zapewniającej opanowanie objawów (czyli od tabletki o mocy 200 mg) i lek ten należy stosować jak najkrócej.

Zagrozenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
		Nie należy jednocześnie stosować ibuprofenu i innych leków przeciwbólowych z grupy NLPZ. Jeśli ibuprofen będzie miał być przyjmowany z innymi lekami zwiększającymi ryzyko krwawienia z żołądka i jelit (np. kortykosteroidami, lekami przeciwplatekcyjnymi, wybiórczymi inhibitorami zwrotnego wychwytu serotoniny), jego dawka być może będzie musiała zostać zmodyfikowana.
Problemy zdrowotne związane z sercem i naczyniami krwionośnymi (przypadki zakrzepów krwi we	W różnych badaniach wykazano, że długotrwałe leczenie szczególnie wysokimi dawkami ibuprofenu może	Tak. Przed rozpoczęciem leczenia ibuprofenem należy zwrócić szczególną uwagę u pacjentów z nadciśnieniem

Zagrożenie	Co już wiadomo	Możliwości zapobiegania
wnętrzu naczyń krwionośnych) [Wpływ na układ krążenia (tętnicze zdarzenia zakrzepowe)]	nieznacznie podwyższać prawdopodobieństwo wystąpienia takich problemów zdrowotnych związanych z sercem i naczyniami krwionośnymi, jak zawał serca (zawał mięśnia sercowego) czy udar mózgu (wylew krwi do mózgu).	tętnicznym, niewydolnością serca, zaburzeniami krzepnięcia krwi (np. chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych lub chorobami naczyń mózgowych), cukrzycą, wysokim cholesterolem lub nałogiem palenia tytoniu.
Problemy zdrowotne z układem oddechowym, takie jak: astma oskrzelowa (choroba układu oddechowego związana ze zwężeniem dróg oddechowych); skurcz oskrzeli (niewydolność oddechowa spowodowana nagłym zwężeniem dróg oddechowych); duszność (utrudnione oddychanie) [Zaburzenia dróg oddechowych (astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli, duszność)]	W badaniach klinicznych, u pacjentów przyjmujących ibuprofen, opisywano problemy zdrowotne z układem oddechowym, takie jak astma oskrzelowa, skurcz oskrzeli i duszność. Leczenie ibuprofenem może powodować skurcz oskrzeli u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono astmę oskrzelową lub choroby alergiczne.	Tak. Należy zebrać wywiad w kierunku występowania objawów reakcji alergicznych, takich jak astma oskrzelowa, zapalenie błony śluzowej nosa (nieżyt błony śluzowej wyścielającej nos) lub wysypki skórnej po zastosowaniu leków z grupy NLPZ lub aspiryny. Jeśli u pacjenta stwierdzi się dodatni wywiad w kierunku powyższych zaburzeń, wówczas nie należy rozpoczynać leczenia ibuprofenem.  Chorzy na astmę powinni być ściśle monitorowani w trakcie leczenia ibuprofenem.
Ciężkie reakcje skórne (np. zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka)	W związku ze stosowaniem NLPZ opisywano bardzo rzadko przypadki ciężkich reakcji skórnych, zwłaszcza na początku leczenia (głównie w pierwszym miesiącu). Wspomniane reakcje skórne mogą prowadzić do zgonu. Im wcześniej zostaną one rozpoznane, tym szybciej będzie można wdrożyć skuteczne leczenie (w większości przypadków objawowe).	Leczenie ibuprofenem należy natychmiast przerwać, kiedy tylko pojawią się pierwsze objawy wysypki skórnej, zmian w obrębie błon śluzowych lub jakiegokolwiek inne objawy nadwrażliwości (alergii).

**Istotne potencjalne zagrożenia:**

Brak



**Brakujące informacje:**

Brak

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

Każdy lek posiada charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której lekarz, farmaceuta i inny fachowy pracownik ochrony zdrowia może znaleźć informacje szczegółowe na temat sposobu stosowania danego leku oraz na temat zagrożeń i zaleceń dotyczących sposobu ich minimalizacji. Skrócona i napisana w sposób odpowiedni dla przeciętnego pacjenta wersja Charakterystyki produktu leczniczego dostępna jest w postaci ulotki dołączonej do opakowania. Wszystkie te środki minimalizacji ryzyka są podane w ChPL i ulotce dołączonej do opakowania omawianego produktu.

W przypadku tego leku nie obowiązują żadne dodatkowe środki minimalizacji ryzyka.

**VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wydaniu pozwolenia**

Nie są planowane żadne badania po wydaniu pozwolenia dla tego produktu.

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

Punkt ten nie ma zastosowania, gdyż jest to pierwsza wersja planu zarządzania ryzykiem.

## **Część VII: Załączniki**

**Załącznik nr 1 – Wersja elektroniczna planu zarządzania ryzykiem stworzona przy użyciu formularza elektronicznego (interfejsu między planem zarządzania ryzykiem a systemem EudraVigilance)**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 2 – Tekst charakterystyki produktu leczniczego (ChPL) i ulotki dołączonej do opakowania**

Patrz moduł 1.3.1 wniosku o wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**Załącznik nr 3 – Status rejestracyjny na świecie w podziale na poszczególne kraje (w tym kraje należące do EOG)**

Produkt ten nie jest na razie dostępny w żadnej części świata, w tym w żadnym z krajów EOG.

**Załącznik nr 4 – Streszczenie programu aktualnie prowadzonych oraz już zakończonych badań klinicznych**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 5 – Streszczenie programu aktualnie prowadzonych oraz już zakończonych badań farmakoepidemiologicznych**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 6 – Protokoły proponowanych i już prowadzonych badań w kategoriach 1-3 wymienionych w punkcie „Tabelaryczne podsumowanie dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii” w III części planu zarządzania ryzykiem**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 7 – Kwestionariusze użyte do uzyskania konkretnych informacji uzupełniających dotyczących konkretnych zdarzeń niepożądanych**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 8 – Protokoły proponowanych i już prowadzonych badań wymienionych w części IV planu zarządzania ryzykiem**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 9 — Streszczenie sprawozdań z badań wymienionych w częściach III i IV poprzedniej wersji planu zarządzania ryzykiem, które zostały zakończone**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 10 — Szczegóły proponowanych dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 11 — Projekty graficzne narzędzi wykorzystywanych w ramach dodatkowych działań zmierzających do minimalizacji ryzyka**

Nie dotyczy

**Załącznik nr 12 — Inne dane źródłowe**

**Wykaz pozycji piśmiennictwa:**

**Alamanos Y, Drosos AA.**

Epidemiology of adult rheumatoid arthritis.

Autoimmun Rev. 2005; 4(3):130-6.

**El-Gilany AH et al**

Epidemiology of dysmenorrhoea among adolescent students in Mansoura, Egypt.

East Mediterr Health J. 2005; 11(1-2):155-63.

**EMA Assessment report** for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk - 18 October 2012 (EMA/696137/2012): Procedure no. EMEA/H/A-5(3)/1319.

**Hunter DJ.**

Osteoarthritis.

Best Pract Res Clin Rheumatol. 2011; 25(6):801-14

**MHRA Drug Safety Update** June 2013; vol 6: issue 11.

**MHRA Safety information** - Cardiovascular safety of Cox-2 inhibitors and non-selective NSAIDs; last modified: 26 July 2013. (Available on - <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Generalsafetyinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice/Product-specificinformationandadvice-A-F/CardiovascularsafetyofCOX-2inhibitorsandnon-selectiveNSAIDs/>)

**Neogi T, Zhang Y.**

Epidemiology of osteoarthritis.

Rheum Dis Clin North Am. 2013; 39(1):1-19.

Ibuprofen

Tabletki powlekane 200 mg, 400 mg, 600 mg

---

**Reddish S.**

Dysmenorrhoea.

Aust Fam Physician. 2006; 35(11):842-4, 846-9.

**Suri P** et al.

Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities.

PM R. 2012; 4(5 Suppl):S10-9.

**Tobón GJ** et al.

The environment, geo-epidemiology, and autoimmune disease: Rheumatoid arthritis. J Autoimmun. 2010; 35(1):10-4.