

Wersja 1.1

CZĘŚĆ VI Podsumowanie działań w ramach planu zarządzania ryzykiem według produktu**VI.1 Elementy tabeli podsumowującej w EPAR****VI.1.1 Tabela podsumowująca zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa****Tabela 67 Podsumowanie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do ibuprofenu**

Istotne zidentyfikowane zagrożenia	<p>Reakcje nadwrażliwości i ciężkie reakcje skórne, w tym reakcje anafilaktyczne i skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą</p> <p>Hepatotoksyczność</p> <p>Owrzodzenie trawienne i krwawienie z przewodu pokarmowego</p> <p>Nefrotoksyczność</p> <p>Nadciśnienie tętnicze</p> <p>Wpływ na mięsień sercowy, układ krążenia i naczynia mózgowe</p> <p>Agranulocytoza i inne zaburzenia składu krwi</p> <p>Interakcje z innymi NLPZ</p> <p>Interakcje z lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi i diuretykami)</p> <p>Interakcje z metotreksatem</p> <p>Interakcje z litem</p> <p>Interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną)</p> <p>Zaburzenia krzepliwości krwi</p> <p>Stosowanie w trzecim trymestrze ciąży (w tym ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego)</p>
Istotne potencjalne	Pozarejestryjne stosowanie u dzieci poniżej 12. roku życia

Wersja 1.1

zagrożenia	Aseptyczne zapalenie opon mózgowych (zwłaszcza u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym lub innymi chorobami tkanki łącznej) Niekorzystny wpływ na płodność u kobiet
Brakujące informacje	Bezpieczeństwo w czasie pierwszych 6 miesięcy ciąży i karmienia piersią

Tabela 68 Podsumowanie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa w odniesieniu do paracetamolu

Istotne zidentyfikowane zagrożenia	Reakcje nadwrażliwości i ciężkie reakcje skórne, w tym reakcje anafilaktyczne i skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą Hepatotoksyczność Owrzodzenie trawienne i krwawienie z przewodu pokarmowego Nefrotoksyczność Nadciśnienie tętnicze Wpływ na mięsień sercowy, układ krążenia i naczynia mózgowe Agranulocytoza i inne zaburzenia składu krwi Interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną)
Istotne potencjalne zagrożenia	Pozarejestryjne stosowanie u dzieci poniżej 12. roku życia
Brakujące informacje	Bezpieczeństwo w czasie pierwszych 6 miesięcy ciąży i karmienia piersią

VI.1.2 Tabela dotycząca trwających i planowanych dodatkowych badań/czynności kontrolnych w ramach planu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (jeżeli dotyczy)

Nie dotyczy.

VI.1.3 Podsumowanie planu badań skuteczności po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu (jeżeli dotyczy)

POUFNE

Wersja 1.1

Nie dotyczy.

VI.1.4 Tabela podsumowująca działania minimalizujące ryzyko

Tabela 69 Podsumowanie działań minimalizujących ryzyko

Zastrzeżenie dotyczące bezpieczeństwa	Rutynowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka	Dodatkowe działania mające na celu ograniczenie ryzyka
Reakcje nadwrażliwości i ciężkie reakcje skórne	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Specjalne ostrzeżenie zawarte w punkcie 4.4. Wymienione w punkcie 4.8.	Nie dotyczy
Hepatotoksyczność	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Specjalne ostrzeżenia związane z ryzykiem upośledzenia czynności wątroby zawarte w punkcie 4.4. Ostrzeżenie dotyczące interakcji z innymi lekami zawarte w punkcie 4.5. Wymienione w punkcie 4.8. W punkcie 4.9 zawarto informacje dotyczące przedawkowania paracetamolu	Nie dotyczy
Owrzodzenie trawienne i krwawienie z przewodu pokarmowego	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Ostrzeżenie dotyczące ryzyka wystąpienia owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego, poważnego krwawienia i perforacji, przedstawione w punkcie 4.4. Punkt 4.5 zawiera informacje nt. jednocześnie stosowanych	Nie dotyczy

POUFNE

Wersja 1.1

	leków właściwych dla tego ryzyka. Wymienione w punkcie 4.8.	
Nefrotoksyczność	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Specjalne ostrzeżenie dotyczące upośledzenia czynności nerek zawarte w punkcie 4.4. Wymienione w punkcie 4.8. W punkcie 4.9 zawarto informacje dotyczące przedawkowania paracetamolu	Nie dotyczy
Nadciśnienie tętnicze	Specjalne ostrzeżenie dotyczące nadciśnienia tętniczego zawarte w punkcie 4.4. Punkt 4.5 zawiera informacje nt. jednocześnie stosowanych leków właściwych dla tego ryzyka. Wymienione w punkcie 4.8.	Nie dotyczy
Wpływ na mięsień sercowy, układ krążenia i naczynia mózgowe	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Specjalne ostrzeżenie dotyczące tego ryzyka zawarte w punkcie 4.4. Wymienione w punkcie 4.8.	Nie dotyczy

Wersja 1.1

Agranulocytoza i inne zaburzenia składu krwi	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Specjalne ostrzeżenie dotyczące zaburzeń składu krwi zawarte w punkcie 4.4. Wymienione w punkcie 4.8.	Nie dotyczy
Interakcje z innymi NLPZ	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Specjalne ostrzeżenie zawarte w punkcie 4.4. Ostrzeżenie dotyczące jednocześnie stosowanych leków zawarte w punkcie 4.5.	Nie dotyczy
Interakcje z lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi i diuretykami)	Specjalne ostrzeżenia i podsumowanie informacji zawarte w punkcie 4.4. Ostrzeżenie dotyczące interakcji z innymi lekami zawarte w punkcie 4.5.	Nie dotyczy
Interakcje z metotreksatem	Ostrzeżenie dotyczące interakcji z innymi lekami zawarte w punkcie 4.5.	Nie dotyczy
Interakcje z litem	Ostrzeżenie dotyczące interakcji z innymi lekami zawarte w punkcie 4.5.	Nie dotyczy
Interakcje z lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną)	Ostrzeżenie dotyczące interakcji z innymi lekami zawarte w punkcie 4.5.	Nie dotyczy
Zaburzenia krzepliwości krwi	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Odpowiednie informacje podane w punkcie 4.4. Wymienione w punkcie 4.8.	Nie dotyczy

Wersja 1.1

Stosowanie w trzecim trymestrze ciąży (w tym ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego)	Przeciwwskazanie zawarte w punkcie 4.3. Zbiornicze informacje dotyczące ciąży w punkcie 4.6.	Nie dotyczy
Pozarejestrycyjne stosowanie u dzieci poniżej 12. roku życia	Informacje dotyczące dawkowania i ograniczenia wiedzy dotyczącej stosowania u dzieci i młodzieży przedstawione w punkcie 4.2.	Nie dotyczy
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych (zwłaszcza u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym lub innymi chorobami tkanki łącznej)	Specjalne ostrzeżenie dotyczące tego ryzyka zawarte w punkcie 4.4. Wymienione w punkcie 4.8.	Nie dotyczy
Niekorzystny wpływ na płodność u kobiet	Specjalne ostrzeżenie dotyczące tego ryzyka zawarte w punkcie 4.4.	Nie dotyczy
Bezpieczeństwo w czasie pierwszych 6 miesięcy ciąży i karmienia piersią	Zbiornicze informacje dotyczące ciąży i karmienia piersią w punkcie 4.6.	Nie dotyczy

VI.2 Elementy streszczenia dla ogółu społeczeństwa**VI.2.1 Informacje ogólne na temat epidemiologii choroby****Ból**

Na przestrzeni ostatnich dziesięcioleci ból stał się poważnym problemem zdrowia publicznego na całym świecie. Ból jest ponadto jednym z najczęstszych powodów szukania pomocy medycznej, a opieka nad pacjentami z bólem jest istotnym problemem. Ostry ból stanowi jedną z najczęstszych dolegliwości zgłaszanych lekarzom podstawowej opieki zdrowotnej i odpowiada za niemal połowę wizyt pacjentów⁸⁵.

We współczesnym badaniu obejmującym pięć krajów europejskich – Wielką Brytanię, Francję, Hiszpanię, Niemcy i Włochy – 43,22% respondentów stwierdziło, że ból powodował

Wersja 1.1

istotne ograniczenie w wykonywaniu codziennych czynności, a zdaniem 22,63% – umiarkowanie ograniczenie. Niezależnie od aktualnego nasilenia bólu 70% lub więcej osób doświadczających ciężkiego lub umiarkowanego bólu nie zgłasza zmiany dotychczasowego lekarza prowadzącego lub zmian wystawianych recept po skierowaniu do specjalisty leczenia bólu⁸⁶.

Paracetamol i Ibuprofen są jednymi z najczęściej stosowanych leków tymczasowo łagodzących ból⁸⁷.

VI.2.2 Krótki opis korzyści terapeutycznych

Korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem ibuprofenu i paracetamolu w leczeniu bólu badano w ramach licznych badań klinicznych, i jak wynika z całości zgromadzonych danych, stosowanie dawki złożonej ibuprofenu / paracetamolu stanowi opcję terapeutyczną w wielu przypadkach bolesnych dolegliwości. Ponadto podawanie tych leków w skojarzeniu zapewnia lepszy poziom analgezji niż w przypadku maksymalnej zalecanej dawki samego paracetamolu lub ibuprofenu.

Jak wynika z długoterminowego doświadczenia klinicznego w zakresie jednoczesnego stosowania paracetamolu i ibuprofenu, wraz z opublikowanymi dowodami⁸⁸ dotyczącymi stosowania dawki złożonej ibuprofenu / paracetamolu, korzyści terapeutyczne zostały potwierdzone.

VI.2.3 Niewiadome dotyczące korzyści terapeutycznych

Nie stwierdzono.

VI.2.4 Podsumowanie zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa

Tabela 70 Istotne zidentyfikowane zagrożenia

Istotne zidentyfikowane zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Reakcje nadwrażliwości i ciężkie reakcje skórne, a także skurcz oskrzeli u pacjentów z astmą.	Opisywano reakcje nadwrażliwości i ciężkie reakcje skórne po podaniu ibuprofenu / paracetamolu. Nadmierna reaktywność dróg oddechowych może przejawiać się w postaci astmy i skurczu oskrzeli.	Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na paracetamol, ibuprofen, inne NLPZ lub którąkolwiek z substancji pomocniczych zawartych w tym produkcie nie powinni przyjmować tabletek ibuprofenu / paracetamolu.

Wersja 1.1

Niewydolność wątroby (hepatotoksyczność)	<p>Paracetamol jest najczęstszą przyczyną ostrej niewydolności wątroby w krajach rozwiniętych. Paracetamol jest hepatotoksyczny w wysokich dawkach, które nie są stosowane w praktyce klinicznej. Może on powodować poważne uszkodzenie wątroby, a nawet niewydolność wątroby. Przedawkowanie paracetamolu może spowodować konieczność przeszczepu wątroby. Zgłaszano, że ibuprofen może mieć niewielki i przejściowy wpływ na aktywność enzymów wątrobowych.</p>	<p>Pacjenci z czynną chorobą alkoholową lub przewlekle spożywający nadmierne ilości alkoholu nie powinni używać tego produktu.</p> <p>Pacjenci z upośledzeniem czynności wątroby lub w trakcie długotrwałej terapii ibuprofenem lub paracetamolem powinni być regularnie poddawani badaniom czynności wątroby.</p> <p>Nie należy przekraczać dawki 4 g paracetamolu w ciągu 24 godzin.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania innych leków mogących zwiększać ryzyko hepatotoksyczności.</p>
Owrzodzenie trawienne i krwawienie z przewodu pokarmowego	<p>Opisywano przypadki owrzodzenia górnego odcinka przewodu pokarmowego, ciężkiego krwawienia lub perforacji w przebiegu leczenia przy użyciu NLPZ. Zagrożenia te zwiększają się wraz z dawką i czasem trwania leczenia, i są częstsze u pacjentów powyżej 65. roku życia.</p>	<p>Pacjenci z czynnym bądź wcześniej przebyłym krwawieniem z przewodu pokarmowego lub owrzodzeniem trawiennym nie powinni przyjmować tego produktu.</p> <p>Nie należy go również przyjmować z innymi produktami zawierającymi paracetamol, ibuprofen, aspirynę, salicylany ani z innymi lekami przeciwzapalnymi, chyba że zaleci to lekarz.</p>

Wersja 1.1

Istotne zidentyfikowane zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Upośledzenie czynności nerek (nefrotoksyczność)	Dwa główne metabolity ibuprofenu są wydalane głównie z moczem, a upośledzenie czynności nerek może prowadzić do ich gromadzenia.	Należy zachować ostrożność, rozpoczynając leczenie ibuprofenem u pacjentów odwodnionych. Ostrożność jest wymagana także w przypadku stosowania produktu u pacjentów z niewydolnością nerek, serca lub wątroby, przyjmujących leki moczopędne i inhibitory ACE, a także u osób w podeszłym wieku.
Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie tętnicze)	NLPZ mogą prowadzić do rozwinięcia się nowego nadciśnienia tętniczego lub pogorszenia wcześniej istniejącego nadciśnienia tętniczego, przy czym u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe jednocześnie z NLPZ może wystąpić osłabione działanie przeciwnadciśnieniowe.	Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania NLPZ pacjentom z nadciśnieniem tętniczym. Ciśnienie krwi należy ściśle monitorować w trakcie rozpoczynania leczenia za pomocą NLPZ, a następnie w regularnych odstępach czasu.
Wpływ na mięsień sercowy, układ krążenia i naczynia mózgowe	U niektórych pacjentów przyjmujących NLPZ stwierdzono zatrzymanie płynów w organizmie i obrzęk; w związku z tym zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z nadmierną retencją płynów lub niewydolnością serca. Co więcej, badania obserwacyjne wykazały, że NLPZ takie jak ibuprofen	Zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z nadmierną retencją płynów lub niewydolnością serca. Co więcej, stosowanie ibuprofenu / paracetamolu w skojarzeniu jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z ciężką niewydolnością serca. Aby ograniczyć do minimum potencjalne ryzyko wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-

Wersja 1.1

	<p>mogą powodować zwiększone ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zawału serca oraz udaru mózgu. Efekt ten może nasilać się wraz z dawką lub czasem stosowania. Zagrożenia określono jako minimalne przy podawaniu maksymalnych dawek dobowych wynoszących 1200 mg ibuprofenu, tj. przy zalecanej dawce maksymalnej zawartej w tym produkcie.</p>	<p>naczyniowych u pacjentów przyjmujących NLPZ, zwłaszcza u tych z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, należy stosować najmniejszą skuteczną dawkę przez możliwie najkrótszy okres.</p>
--	---	---

Istotne zidentyfikowane zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
<p>Obniżona liczba określonego rodzaju białych krwinek (agranulocytoza) oraz inne zaburzenia równowagi składu krwi (dyskrazja)</p>	<p>Zaburzenia krwi stanowią występujące niezbyt często działania niepożądane ibuprofenu oraz występujące bardzo rzadko działania niepożądane paracetamolu.</p>	<p>U pacjentów długoterminowo leczonych ibuprofenem należy regularnie monitorować parametry hematologiczne. Co więcej, stosowanie ibuprofenu / paracetamolu w skojarzeniu jest przeciwwskazane w przypadku pacjentów z zaburzeniami procesów krwiotwórczych.</p>
<p>Interakcje z innymi NLPZ</p>	<p>Równoczesne stosowanie tego produktu z innymi NLPZ zwiększa ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.</p>	<p>Nie należy go również przyjmować z innymi produktami zawierającymi paracetamol, ibuprofen, aspirynę, salicylany ani z innymi lekami przeciwzapalnymi, chyba że</p>

Wersja 1.1

		zaleci to lekarz.
Interakcje z lekami przeciwnadciśnieniowymi (np. inhibitorami ACE, lekami beta-adrenolitycznymi i diuretykami)	Jednoczesne stosowanie leku hamującego ACE (inhibitora ACE lub antagonisty receptora angiotensyny), leku przeciwwzapalnego (NLPZ lub inhibitora COX-2) i diuretyku tiazydowego zwiększa ryzyko upośledzenia czynności nerek. Ponadto u pacjentów przyjmujących leki przeciwnadciśnieniowe z innymi NLPZ może wystąpić osłabione działanie przeciwnadciśnieniowe.	Jednoczesnemu stosowaniu tych leków powinno towarzyszyć nasilone monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy, szczególnie tuż po rozpoczęciu leczenia tym skojarzeniem. Skojarzenie leków z tych grup należy stosować ostrożnie, zwłaszcza u osób w podeszłym wieku lub ze stwierdzonym wcześniej upośledzeniem czynności nerek.
Interakcje z metotreksatem	Przepisywanie NLPZ jest na ogół przeciwwskazane w przypadku pacjentów przyjmujących duże dawki metotreksatu ze względu na toksyczność dla szpiku kostnego, niewydolność nerek i zaburzenia czynności wątroby.	Jednoczesne stosowanie wymienionych produktów leczniczych z omawianym produktem wymaga zachowania ostrożności.
Interakcje z litem	Ibuprofen może zwiększać stężenie litu w osoczu poprzez zmniejszenie jego klirensu nerkowego.	Jednoczesne stosowanie litu z omawianym produktem wymaga zachowania ostrożności.

Istotne zidentyfikowane zagrożenie	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Interakcje z lekami stosowanymi w celu	Jednoczesne stosowanie leków przeciwzakrzepowych	U pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne leki

Wersja 1.1

zapobiegania powstawaniu skrzepów krwi (przeciwwskazanych), np. warfarynę	z paracetamolem i ibuprofenem może spowodować wzmocnienie działania przeciwwskazanych, a tym samym ryzyko krwawienia.	przeciwwskazanych należy regularnie badać wartość międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR).
Zaburzenia krzepności krwi	Wykazano, że ibuprofen wydłuża czas krwawienia (w normalnym zakresie) u zdrowych osób. Ten efekt przedłużonego krwawienia może być nasilony u pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami hemostazy.	U pacjentów długoterminowo leczonych ibuprofenem należy regularnie monitorować parametry hematologiczne. Produkty zawierające ibuprofen należy stosować ostrożnie u osób z wrodzonymi zaburzeniami krzepnięcia, jak również przyjmujących leki przeciwwskazanych.
Stosowanie w trzecim trymestrze ciąży (w tym ryzyko przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego)	Zgłaszano przypadki przedwczesnego zamknięcia przewodu tętniczego oraz upośledzenia czynności nerek po narażeniu matki na działanie NLPZ w ostatnim trymestrze ciąży ⁸² .	Stosowanie omawianego produktu w ostatnim trymestrze ciąży jest przeciwwskazane.

Tabela 71 Istotne potencjalne zagrożenia

Istotne potencjalne zagrożenie	Dostępne informacje (w tym przyczyny klasyfikacji jako potencjalne zagrożenie)
Pozarejestrowane stosowanie u dzieci poniżej 12. roku życia	Skutki stosowania tabletek ibuprofenu / paracetamolu u dzieci poniżej 12. roku życia nie zostały dostatecznie zbadane. Wyniki takiego leczenia nie są znane, dlatego nie zaleca się stosowania tego produktu u dzieci i młodzieży.
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych (zwłaszcza u pacjentów z układowym toczniem)	W przypadku produktów zawierających ibuprofen aseptyczne zapalenie opon mózgowych odnotowywano rzadko, zazwyczaj – ale nie zawsze –

Wersja 1.1

rumieniowatym lub innymi chorobami tkanki łącznej)	u pacjentów w układowym tocznym rumieniowatym lub innymi chorobami tkanki łącznej.
Niekorzystny wpływ na płodność u kobiet	Stosowanie NLPZ może niekorzystnie wpływać na płodność u kobiet i nie jest zalecane u kobiet, które planują zajście w ciążę. W przypadku kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub są poddawane badaniom w związku z niepłodnością, należy rozważyć zakończenie stosowania NLPZ.

Tabela 72 Brakujące informacje

Brakujące informacje	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo w czasie pierwszych 6 miesięcy ciąży i karmienia piersią	<p>Nie są dostępne wystarczające dane w zakresie bezpieczeństwa stosowania ibuprofenu u kobiet w ciąży i karmiących piersią.</p> <p>Nie przeprowadzono specjalistycznych badań, które mogłyby wykazać bezpieczeństwo stosowania paracetamolu w czasie ciąży lub karmienia piersią.</p>

VI.2.5 Podsumowanie działań mających na celu ograniczenie ryzyka według zastrzeżenia dotyczącego bezpieczeństwa

Nie dotyczy.

VI.2.6 Plan badań klinicznych po uzyskaniu pozwolenia na wprowadzenie leku do obrotu (jeżeli dotyczy)

Nie dotyczy.

VI.2.7 Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiem w czasie

Nie dotyczy pierwotnego planu zarządzania ryzykiem.