

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego Ibufen dla dzieci o smaku pomarańczowym przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Produkty lecznicze: Ibuprofen 100 mg/5 ml, zawiesina doustna, Ibuprofen 200 mg/5 ml, zawiesina doustna oraz Ibuprofen 200 mg, kapsułki miękkie są przeznaczone przede wszystkim do stosowania u dzieci i młodzieży w celu zmniejszania gorączki i uśmierzania bólu. Od dawna brakuje danych dotyczących częstości występowania bólu u młodzieży i zapadalności na ból w tej grupie, jak również o częstości występowania cierpienia związanego z bólem. W jednym z badań wykazano, że u 83% dzieci w wieku szkolnym wystąpił epizod bólowy w ciągu poprzednich 3 miesięcy (Roth-Isigkeit A. 2005). Ból to uczucie normalne, ale mogące powodować niesprawność, gdy się utrzymuje i wiąże z cierpieniem. W tej samej próbie badanej 30,8% dzieci i młodzieży stwierdziło, że bóle były obecne przez ponad 6 miesięcy. Bóle mięśniowo-szkieletowe stanowiły 64% wszystkich zgłoszonych przypadków bólu. Wyniki te znalazły poparcie w innych badaniach (Perquin CW i wsp., 2000; Brattberg G. 2004; Palermo T i wsp., 2012).

Migrena — przewlekłe schorzenie neurologiczne cechujące się nawracającymi bólami głowy o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, często w powiązaniu z szeregiem innych objawów, w tym nudnościami, wymiotami, światłowstrętem (zwiększoną wrażliwością na światło) czy dźwiękowstrętem (zwiększoną wrażliwością na dźwięk).

Udokumentowana częstość występowania migreny u dzieci i młodzieży wynosi 0,5–13,6% i rośnie wraz z wiekiem. Migrena może być powiązana z innymi stanami chorobowymi, np. w jednym z badań zgłoszono częstość występowania migreny na poziomie 50% w grupie pacjentów od 9. do 17. roku życia z niedokrwistością sierpowatokrwinkową. Sugerowano, że możliwymi przyczynami tej względnie wysokiej częstości są czynniki powiązane z chorobą podstawową takie jak zawały kości, niedokrwistość i częste stosowanie leków opioidowych (Wiendels NJ i wsp., 2005; Toldo I i wsp., 2012).

Ból głowy typu napięciowego — ból lub uczucie dyskomfortu w głowie, w obrębie owłosionej skóry głowy lub na karku, zazwyczaj w powiązaniu z napięciem mięśni w tych obszarach.

Częstość występowania bólu głowy typu napięciowego wynosi od 0,5 do 72,8%. Szeroki zakres zgłaszanej częstości występowania wynika ze zróżnicowania kryteriów włączania pacjentów oraz metod zbierania danych, jak również z różnic wynikających z dokładności odpowiedzi dzieci i ich rodziców podczas zbierania wywiadu lekarskiego. Ból głowy typu napięciowego częściej występuje u młodzieży niż u dzieci i do 11–12. roku życia dotyka obu płci w równym stopniu. Wśród młodzieży stan ten częściej występuje u kobiet (Anttila P. 2006; Pinto A. i wsp., 2009).

Klasterowy ból głowy — ból jednej strony głowy mogący obejmować łzawienie oczu i zatkanie nosa. Napady występują regularnie przez czas od tygodnia do roku, oddzielone długimi okresami bezbólowymi trwającymi co najmniej miesiąc, a prawdopodobnie jeszcze dłużej.

Klasterowy ból głowy rzadko występuje u dzieci — szacunkowa częstość występowania wynosi 0,1%. Stan ten wykazuje tendencję do występowania po ukończeniu 10. roku życia, jakkolwiek zgłaszano przypadki wcześniejszego wystąpienia choroby. Ból ten częściej występuje u osób płci męskiej. Nie udokumentowano w odpowiedni sposób ani leczenia objawowego, ani profilaktyki u dzieci i młodzieży (Lampl C. 2002; Lewis DW. i wsp., 2005).

Ból przewlekły — ból utrzymujący się przez długi czas.

Głównym celem leczenia bólu przewlekłego jest poprawa jakości życia oraz wszystkich aspektów funkcjonowania. Dzieci cierpiące na ból przewlekły i niesprawność odnoszą największe korzyści z programów międzydyscyplinarnych, w których terapię poznawczo-behawioralną (rozpoznającą powiązania między zachowaniem, myślami a odczuciami) wprowadzono do programów rehabilitacji mających na celu przywrócenie funkcjonowania poprzez rehabilitację fizykalną i zawodową oraz standardową opiekę lekarską (Palermo T. i wsp., 2012).

Gorączka

Częstość występowania schorzeń połączonych z gorączką u dzieci znajduje odzwierciedlenie w statystykach podstawowej opieki zdrowotnej. Gorączka to prawdopodobnie najczęstsza przyczyna zgłaszania się z dzieckiem do lekarza. W badaniu obejmującym 1% krajowej populacji dzieci średni wskaźnik konsultacji w gabinetach lekarza ogólnego wynosił 3,7 na dziecko rocznie oraz prawie dwa razy więcej w grupie dzieci poniżej 4. roku życia. Schorzenia związane z gorączką to także jedna z najczęstszych przyczyn zgłaszania się z dziećmi do szpitalnych oddziałów ratunkowych oraz główna przyczyna przyjęć na oddziały pediatryczne. Schorzenia gorączkowe stanowiły drugą pod względem częstości medyczną przyczynę wizyt w gabinecie lekarskim — odpowiadały za 20% przypadków. Na oddziałach pediatrycznych co najmniej 48% przyjęć wiązało się z zakażeniem. W przypadku większości z tych zakażeń pacjent zgłaszał się ze schorzeniem związanym z gorączką wraz z innymi objawami, takimi jak trudności z oddychaniem, napad drgawkowy, wysypka lub kaszel, albo bez tych objawów. Schorzenia związane z gorączką stanowią drugi pod względem częstości problem prowadzący do hospitalizacji dzieci w przypadkach ostrych, ustępując jedynie trudnościom z oddychaniem (Welsh A. 2007).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

BÓLE GŁOWY, W TYM MIGRENA

Ibuprofen to skuteczny środek przeciwbólowy stosowany w leczeniu różnych typów pierwotnego bólu głowy, w tym migreny i bólu typu napięciowego.

W prospektywnym badaniu randomizowanym, kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupami równoległymi u dzieci w wieku 6–12 lat z migreną, zgodnie z Międzynarodowym Stowarzyszeniem Bólu Głowy (International Headache Society) jeden napad leczono za pomocą ibuprofenu 7,5 mg/kg w porównaniu z placebo. Skuteczność oceniano na podstawie nasilenia bólu głowy ocenianego w skali czteropunktowej (ciężki, umiarkowany, łagodny, brak) po 30, 60, 90, 120, 180 i 240 minutach od podania dawki. W wyniku tego badania stwierdzono, że ibuprofen w badanej dawce dostępnej bez przepisu lekarza, tj. 7,5 mg/kg, był skuteczny i dobrze tolerowany przy stosowaniu w celu uśmierzania bólu w ostrej terapii migreny u dzieci, szczególnie u chłopców (Lewis DW. i wsp., 2002).

Skuteczność i bezpieczeństwo ibuprofenu w dawkach 200 mg i 400 mg porównano z placebo oraz między tymi dawkami w leczeniu migreny (o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego) w ramach randomizowanego badania kontrolowanego placebo, z podwójnie ślepa próbą, w którym terapia trwała 6 godzin (osoby dorosłe w wieku 18–84 lat). W badaniu wykazano, że znacząco więcej pacjentów leczonych ibuprofenem 200 mg lub 400 mg zgłaszało ból łagodny lub brak bólu po 2 godzinach (odpowiednio 41,7% i 40,8%) niż miało to miejsce u osób leczonych placebo (28,1%) (Codispoti JR. 2001).

Skutecznością przeciwbólową ibuprofenu w leczeniu bólu głowy typu napięciowego zajęli się BP. Schachtel i wsp. w randomizowanym badaniu klinicznym z zastosowaniem pojedynczej dawki i podwójnie ślepa próbą. Ogółem 455 ochotników ze skurczem mięśni otrzymało 400 mg ibuprofenu (n = 153), 1000 mg acetaminofenu (n = 151) lub placebo (n = 151) w celu leczenia bólu głowy. W regularnych odstępach w trakcie 4 godzin uczestnicy oceniali nasilenie bólu głowy w wizualnej skali analogowej o długości 100 mm oraz ustąpienie bólu głowy w skali złożonej z 6 kategorii. Stwierdzono, że ibuprofen i acetaminofen znacząco odbiegały od placebo we wszystkich punktach czasowych (0–4 godziny) zarówno pod względem zmniejszania nasilenia bólu, jak i pod względem uśmierzania bólu głowy w ujęciu łącznym (Schachtel BP. i wsp., 1996).

ZMNIEJSZANIE GORĄCZKI

Badanie z podwójnie ślepa próbą przeprowadzono w celu określenia dawki zawiesiny ibuprofenu skutecznie zmniejszającej temperaturę ciała dzieci. Główną miarą skuteczności było zmniejszenie temperatury w dole pachowym o 1°C lub więcej w ciągu 3 godzin od podania dawki. Drugim celem badania było porównanie zapadalności i nasilenia działań niepożądanych oraz właściwości smakowych różnych dawek ibuprofenu. W analizie ujęto 93 dzieci. Podano odpowiednią objętość zawiesiny o każdej z mocy w zależności od masy ciała, tak by dzieci były w skuteczny sposób losowo przypisane do grup przyjmujących jedną z czterech dawek ibuprofenu: 0,625 mg/kg, 1,25 mg/kg, 2,5 mg/kg lub 5,0 mg/kg.

Wyznaczana w toku randomizacji dawka, do której przypisywane było dane dziecko, była powtarzana 6 godzin po podaniu dawki początkowej. Podawanie wszystkich czterech badanych dawek ibuprofenu wiązało się ze zmniejszeniem temperatury, a jedynie przy najniższej dawce nie udało się osiągnąć głównej miary skuteczności. Wpływ dawki na stopień zmniejszenia temperatury ciała był istotny. Najsilniejsze średnie zmniejszenie tej temperatury (o 2°C) osiągnięto przy zastosowaniu dawki 5 mg/kg (Marriott SC. i wsp., 1991).

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca stosowanie drabiny analgetycznej (analgeza oznacza uśmierzanie bólu) do zarządzania stosowaniem leków przeciwbólowych.

Przeciwbólowe leki nieopiodowe takie jak paracetamol, ibuprofen oraz inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) skutecznie uśmierzają ból o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oraz ból przewlekły. Leki z grupy NLPZ mogą być przepisywane w połączeniu z opioidem w celu zwiększenia skuteczności leku narkotycznego, co może pomóc ostatecznie zmniejszyć niezbędną ilość opioidu (Amerykańskie Stowarzyszenie Bólu [ang. American Pain Society], 1999).

Leczenie gorączki jest zalecane, jeśli u dziecka występuje podstawowy problem medyczny, w tym choroba serca, płuca, mózgu lub układu nerwowego. U dzieci, u których w przeszłości występowały drgawki gorączkowe, nie wykazano, by leczenie gorączki zapobiegało drgawkom, ale w dalszym ciągu stanowi uzasadniony środek zaradczy.

Najskuteczniejszym sposobem leczenia gorączki jest stosowanie leku takiego jak acetaminofen lub ibuprofen. Leki te mogą zmniejszyć dyskomfort dziecka oraz obniżyć jego temperaturę o 1–1,5°C. Leki obniżające gorączkę powinny być podawane jedynie w razie potrzeby i odstawiane, gdy tylko kłopotliwe objawy ustąpią.

VI.2.3 Nieznane korzyści wynikające z leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa

Istotne rozpoznane zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
<p>Utrata krwi w układzie pokarmowym (<i>krwawienie z przewodu pokarmowego</i>)</p> <p>Powstanie wrzodu (<i>owrzodzenie</i>)</p> <p>Całkowite przebicie ściany żołądka, jelita cienkiego lub jelita grubego (<i>perforacja</i>)</p>	<p>Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) ibuprofen może być przyczyną wrzodów w żołądku i dwunastnicy, krwawienia z układu trawienego i perforacji. Niemniej ryzyko takich powikłań w porównaniu z liczbą przepisywanych terapii jest bardzo niewielkie. Przy wysokich dawkach (dawka przeciwzapalna) wiek powyżej 60 lat i stwierdzenie w wywiadzie ciężkich powikłań w układzie pokarmowym są czynnikami zwiększającymi ryzyko ciężkich działań niepożądanych NLPZ w obrębie układu pokarmowego (Devillier P. 2001).</p> <p>Leki z grupy NLPZ działają poprzez blokowanie enzymów cyklooksygenaz (COX) i hamowanie syntezy prostaglandyn przez cały czas, a późniejsze hamowanie syntezy prostaglandyn na poziomie ogólnoustrojowym</p>	<p>Krótki czas leczenia i stosowanie niższych dawek zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.</p> <p>Stosowanie NLPZ w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej zmniejsza ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacji (Ray WA. i wsp., 2007).</p> <p>Zdaniem podmiotów odpowiedzialnych, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.</p>

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>prowadzi do upośledzenia błony śluzowej żołądka i górnych dróg pokarmowych. Upośledzona czynność błony śluzowej powoduje podatność na poważne powikłania układu pokarmowego, takie jak krwawienie, owrzodzenie i perforacje, często bez żadnych ostrzeżeń dla pacjenta (Al-Saeed A. 2011). Równolegle stosowane leki, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki hamujące działanie płytek takie jak kwas acetylosalicylowy, mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia.</p> <p>Działania te mieszczą się w następującym zakresie częstości występowania: krwawienie z przewodu pokarmowego — często, tj. od ≥ 1 przypadku na 100 leczonych pacjentów do < 1 na 10 leczonych pacjentów; owrzodzenie i perforacje — rzadko, tj. od ≥ 1 przypadku na 1000 leczonych pacjentów do < 1 na 100 leczonych pacjentów.</p>	
<p>Klasa chorób dotykających serca lub naczyń krwionośnych (<i>schorzenia układu sercowo-naczyniowego</i>)</p>	<p>Podobnie jak w przypadku innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) ibuprofen może być przyczyną schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Wpływ leków z grupy NLPZ na naczynia odbywa się głównie za pośrednictwem dwóch produktów syntezy prostaglandyn COX: tromboksanu A2 (TXA2) — leku obkurczającego naczynia i silnego stymulatora agregacji płytek krwi o działaniu modulowanym przez izoformę COX-1 — oraz prostaglandyny I2 (PGI2) — silnego leku rozszerzającego naczynia i inhibitora czynności płytek krwi o działaniu regulowanym głównie przez izoformę COX-2. TXA2 powoduje nasilenie zatrzymywania soli i płynu w nerkach, zwiększa ciśnienie krwi oraz nasila przemodelowanie mięśnia sercowego i naczyń, natomiast PGI2 ułatwia wydalanie soli i płynu z nerek oraz obniża układowe ciśnienie tętnicze krwi. W zdrowych układach naczyniowych TXA2 i PGI2 pozostają w równowadze. Zaproponowano, że leki z grupy NLPZ w różnym stopniu naruszają równowagę TXA2/PGI2, zwiększając przez to ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych</p>	<p>Krótki czas leczenia i stosowanie niższych dawek zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.</p> <p>Zdaniem podmiotów odpowiedzialnych, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.</p>

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	(McGettigan P., Henry D. 2007). Działanie to mieści się w zakresie działań bardzo rzadkich, tj. występujących w mniej niż 1 przypadku na 10 000 leczonych pacjentów.	
<p>Zaburzenie procesu tworzenia komórkowych składników krwi (zaburzenia hematopoезy)</p> <p>Zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (niedokrwistość)</p> <p>Zmniejszenie liczby białych krwinek (leukopenia)</p> <p>Zmniejszenie liczby płytek krwi (małopłytkowość)</p> <p>Zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek oraz płytek krwi (pancytopenia)</p> <p>Zmniejszenie liczby granulocytów — najważniejszej klasy białych krwinek (agranulocytoza)</p>	<p>Krwawienie z przewodu pokarmowego może doprowadzić do znacznej niedokrwistości u pacjentów przewlekle stosujących niesteroidowe leki przeciwzapalne.</p> <p>Działanie to mieści się w zakresie działań bardzo rzadkich, tj. występujących w mniej niż 1 przypadku na 10 000 leczonych pacjentów.</p>	<p>Krótki czas leczenia i stosowanie niższych dawek zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych.</p> <p>Zdaniem podmiotów odpowiedzialnych, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.</p>
Ciężkie reakcje skórne	<p>Niesterydowe leki przeciwzapalne na całym świecie należą do najczęstszych przyczyn natychmiastowych polekowych reakcji nadwrażliwości skóry. Jakkolwiek część pacjentów reaguje na pojedyncze konkretne leki, liczne inne osoby nie tolerują wielu leków z grupy NLPZ. W przybliżeniu połowa osób reagujących na wiele leków cierpi na przewlekłą samoistną pokrzywkę, natomiast u pozostałych osób nie można wykryć żadnych czynników podstawowych, jakkolwiek pacjenci ci często cechują się autoreaktywnością (Asero R., Quarantino D. 2013).</p>	Nieznana
Wysoka dawka i terapia długotrwała	<p>Najbardziej uderzającym wnioskiem z serii zgłoszonych przypadków przedawkowania jest to, że u zdecydowanej większości pacjentów nie wystąpiły żadne objawy lub wystąpiły jedynie objawy łagodne. Niewiele można</p>	<p>Zaleca się regularne kontrolowanie parametrów czynności wątroby, czynności nerek oraz morfologii krwi podczas długotrwałego</p>

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>osiągnąć za pomocą jakiegokolwiek połączonej analizy takich serii. Doskonale ilustruje to jedna z serii obejmująca 1033 zgłoszeń opisujących połknięcie samego ibuprofenu: u 705 (65%) pacjentów nie wystąpiły żadne objawy, u 199 (18%) wystąpiły objawy łagodne, a u 23 (2%) — objawy umiarkowane. W momencie publikacji nie były znane wyniki od 162 (15%) pacjentów (Volans G. i wsp., 2003).</p> <p>Prawdopodobieństwo działań niepożądanych zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia za pomocą niesteroidowych leków przeciwzapalnych.</p> <p>Przewlekłe leczenie niektórymi lekami z grupy NLPZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem (Rodríguez LAG., González-Pérez A. 2005).</p>	<p>podawania ibuprofenu.</p>
<p>Dysfunkcje mózgu związane z chorobą naczyń krwionośnych zasilających mózg <i>(schorzenia naczyń mózgowych)</i></p>	<p>Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie ibuprofenu (szczególnie długotrwałe i w dużych dawkach — 2400 mg na dobę) może się wiązać z niewielkim zwiększeniem ryzyka zatorów tętnic (np. zawału mięśnia sercowego lub udaru).</p> <p>Dane eksperymentalne sugerują, że ibuprofen może hamować wpływ niskich dawek aspiryny na agregację płytek krwi przy równoległym stosowaniu obu leków. Istotne jest, by pacjenci przyjmowali mniejsze dawki aspiryny w celu zapobiegania atakom serca i udarom.</p>	
<p>Upośledzenie czynności nerek</p>	<p>Istnieje hipoteza, według której działania niepożądane wywołane przez leki z grupy NLPZ takie jak krwawienie z górnego odcinka dróg pokarmowych lub niewydolność nerek są prawdopodobnie powiązane z genotypem CYP2C9 (Kirchheiner i wsp., 2002).</p> <p>P. Nderitu i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę obserwacyjnych badań w praktykach lekarzy ogólnych oraz badań populacyjnych, aby oszacować siłę powiązań między przewlekłym stosowaniem leków z grupy NLPZ a progresją przewlekłej choroby nerek (PChN). Autorzy uznali, że nie jest konieczne unikanie leków z grupy NLPZ przy leczeniu o średnim czasie trwania u pacjentów z PChN o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, o ile nie istnieją</p>	<p>Należy utrzymać jak najniższą dawkę. Zaleca się regularne kontrolowanie czynności nerek podczas długotrwałego podawania ibuprofenu. Lekarze oraz inni klinicyści pracujący w ramach opieki zdrowotnej powinni uważać na stosowanie leków NLPZ u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.</p>

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	inne przeciwwskazania (Nderitu P. i wsp., 2013).	
Upośledzenie czynności wątroby przy długotrwałym leczeniu	<p>Opublikowano bardzo niewiele zgłoszeń działania toksycznego na wątrobę obejmujących stosowanie ibuprofenu. Zgłoszenia te są powiązane zarówno z uszkodzeniem wątrobowokomórkowym, jak i z uszkodzeniem związanym z zastojem żółci. I tak jeden z późniejszych przypadków był powiązany z zespołem zanikających dróg żółciowych. Zasugerowano też, że ibuprofen może zwiększać ryzyko uszkodzenia wątroby, jeśli jest podawany chorym na przewlekłe zapalenie wątroby typu C (Bessone F. 2010). W swoim badaniu kohortowym, do którego zakwalifikowanych zostało tysiące pacjentów przyjmujących różne leki z grupy NLPZ, Traversa i wsp. potwierdzili, że ibuprofen cechuje się bardzo niską częstością wywoływania działań toksycznych na wątrobę: tylko u dwóch pacjentów (z grupy 126 przypadków stosowania leków z grupy NLPZ) wykazano uszkodzenie wątroby związane ze stosowaniem ibuprofenu. Prawdopodobnie dzieje się tak ze względu na krótki okres półtrwania ibuprofenu w osoczu bez tworzenia patologicznych metabolitów (Traversa G. i wsp., 2003).</p> <p>Ostra niewydolność wątroby (ONW) ze względu na polekowe uszkodzenie wątroby jest zjawiskiem rzadkim, ale stanowi powód do obaw dla klinicystów i pacjentów. Grupa ds. badania ostrej niewydolności wątroby (ang. Acute Liver Failure Study Group) prospektywnie zbierała przypadki wszystkich postaci ONW od 1998 r. Grupa ta opisała przypadki idiosynkratycznej postaci ONW ze względu na polekowe uszkodzenie wątroby z okresu kwalifikacji pacjentów trwającego 10,5 lat. Dane zbierano prospektywnie za pomocą szczegółowych kart obserwacji klinicznej od 1198 zakwalifikowanych pacjentów.</p> <p>W analizie przypadków wykazano, że polekowe uszkodzenie wątroby stanowi rzadką przyczynę ONW, cechuje się powolnym rozwojem, dotyka niewspółmierną liczbę kobiet i członków mniejszości, oraz</p>	<p>Należy utrzymać jak najniższą dawkę. Zaleca się regularne kontrolowanie parametrów czynności wątroby podczas długotrwałego podawania ibuprofenu.</p> <p>Lekarze oraz inni klinicyści pracujący w ramach opieki zdrowotnej powinni uważać na stosowanie leków NLPZ u pacjentów z niewydolnością wątroby.</p>

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	rzadko samoistnie ustępuje, przy czym przeszczepienie pozwala osiągnąć doskonałą przeżywalność (Reuben A. i wsp., 2010).	
Nadwrażliwość / reakcje alergiczne	Zespół nadwrażliwości powiązany ze stosowaniem ibuprofenu to zależna od organizmu reakcja na lek, która ma charakter idiosynkratyczny. Reakcja ta jest prawdopodobnie wywołwana przez połączone czynniki metaboliczne i odpornościowe. Elementy zależne od układu odpornościowego takie jak limfocyty T i ich produkty — cytokiny i chemokiny — mogą wzmacniać reakcje komórek i tworzyć złożone szlaki przemian prowadzące do różnych obrazów klinicznych (Nanau RM., Neuman MG. 2010).	Należy przerwać podawanie ibuprofenu przy pierwszym wykryciu wysypki na skórze, zmian błon śluzowych lub każdego innego objawu nadwrażliwości.
Zwiększone ryzyko krwawienia	Na podstawie analizy 20 badań (9 badań obserwacyjnych, 10 badań klinicznych, 1 metaanaliza) SL. Michels i wsp. określili częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem, które są powiązane ze stosowaniem ibuprofenu wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) oraz stosowania dawek ibuprofenu charakterystycznych dla preparatów OTC. Częstość przypadków hospitalizacji w związku z problemami z układem pokarmowym wynosiła < 0,2% w przypadku pacjentów stosujących dawki porównywalne ze stosowaniem bez przepisu lekarza. Zapadalność u osób stosujących takie dawki wynosiła od 0 do 3,19 na 1000 pacjentolat. Zapadalność na zdarzenia związane z krwawieniem z przewodu pokarmowego rosła wraz z wiekiem i równoległym stosowaniem innych leków. Stwierdzono ogólną, zależną od dawki odpowiedź na ibuprofen w tym zakresie, która jednak nie zawsze była statystycznie istotna. Względne ryzyko jakiegokolwiek zdarzenia związanego z krwawieniem z przewodu pokarmowego wynosiło od 1,1 do 2,4 w przypadku osób stosujących dawki ibuprofenu charakterystyczne dla stosowania bez przepisu lekarza w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi tego leku (Michels SL. i wsp., 2012).	Należy ściśle monitorować stan pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Należy unikać równoległego stosowania ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ lub z inhibitorami agregacji płytek krwi.
Osoby w podeszłym wieku	U pacjentów w podeszłym wieku częstość działań niepożądanych NLPZ jest zwiększona.	Należy unikać stosowania przewlekłego, chyba że

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>W szczególności dotyczy to krwawienia z przewodu pokarmowego i jego perforacji, które to zdarzenia mogą kończyć się zgonem. Aby opisać niewłaściwe stosowanie tradycyjnych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (tNLPZ) u osób starszych w kohorcie CADEUS zastosowano kryteria Beersa z 2003 r. zmodyfikowane o zalecenia Francuskiej Agencji ds. Leków (ang. French Medicines Agency). W analizie wykryto, że 18% populacji badanej stanowiły osoby długotrwale stosujące wysokie dawki leków z grupy tNLPZ oraz że 70% z nich otrzymało inhibitor pompy protonowej. Najbardziej nieodpowiedni sposób wydania tNLPZ polegał na jednoczesnym przepisaniu dwóch różnych leków tNLPZ w ciągu 1 miesiąca lub inhibitora agregacji płytek krwi. Należy jeszcze ustalić, jak te wyniki przekładają się na warunki rzeczywiste. Interesujące rezultaty może też dać aktualizacja kryteriów Beersa (Gulmez SE. i wsp., 2011).</p>	<p>alternatywy nie są skuteczne, a pacjent może przyjmować lek chroniący układ pokarmowy. Pacjenci, u których w wywiadzie stwierdzono działanie toksyczne na przewód pokarmowy (szczególnie w podeszłym wieku), powinni zgłaszać wszelkie nietypowe objawy w obrębie jamy brzusznej (ze szczególnym uwzględnieniem krwawienia z przewodu pokarmowego), zwłaszcza na początkowym etapie leczenia. Należy unikać równoległego stosowania ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ lub z inhibitorami agregacji płytek krwi.</p>
<p>Zastosowanie w ostatnim trymestrze ciąży</p>	<p>W czasie trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać na płód, powodując:</p> <ul style="list-style-type: none"> - działanie toksyczne na serce i płuca (wraz z przedwczesnym zamknięciem przewodu tętniczego i nadciśnieniem płucnym); - zaburzenia czynności nerek, które mogą prowadzić do niewydolności nerek z małowodziem. <p>U matki i noworodka w końcowym okresie ciąży:</p> <ul style="list-style-type: none"> - możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciw agregacji, które może wystąpić nawet przy stosowaniu bardzo małych dawek; <p>zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu.</p> <p>W norweskim badaniu poszczególnych skutków stosowania leków NLPZ na wynik ciąży zastosowanie ibuprofenu w drugim i trzecim trymestrze było w istotny sposób powiązane z astmą u dzieci w wieku 18 miesięcy (Nezvalová-Henriksen K. i wsp., 2013).</p> <p>W dużym wieloośrodkowym badaniu</p>	<p>Stosowanie ibuprofenu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży.</p>

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>epidemiologicznym prowadzonym przez LJ. Van Marter i wsp. i dotyczącym ryzyka przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków (PPHN) nie uzyskano żadnych dowodów na poparcie hipotezy głoszącej, że przyjmowanie przez matkę w ciąży leków NLPZ w ujęciu łącznym lub samego ibuprofenu wiąże się z ryzykiem PPHN (Van Marter LJ. i wsp., 2013).</p>	
<p>Ryzyko niewydolności nerek u odwodnionych dzieci</p>	<p>Niesteroidowe leki przeciwzapalne są inhibitorami cyklooksygenaz I i II, zmniejszając produkcję prostaglandyn. Istnieją nieliczne dowody na to, że leki z grupy NLPZ zmniejszają przepływ krwi przez nerki w warunkach normalnej skutecznej objętości krwi w krążeniu. Jednak przy obniżeniu rzeczywistej lub skutecznej objętości krwi w krążeniu leki z grupy NLPZ zmniejszają przepływ krwi przez nerki poprzez blokadę rozszerzania naczyń za pośrednictwem prostaglandyn w tętniczkach przedkłębuszkowych (doprowadzających). To może wywoływać niepowstrzymane zwężenie tętniczek przedkłębuszkowych wskutek działania endogennych katecholamin i innych środków wazoaktywnych. To z kolei może prowadzić do zmniejszenia szybkości przesączania kłębuszkowego (GFR), ograniczenia wydalania sodu z moczem, a w konsekwencji połączone działanie leków z grupy NLPZ i mniejsza skuteczna objętość krwi w krążeniu mogą doprowadzić do niedokrwienia nerek i ostrej martwicy kanalików nerkowych (ATN) (Jason MM. i wsp., 2013).</p> <p>Ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych u dzieci w wieku poniżej 2 lat, u których stosowana jest krótkotrwała terapia ibuprofenem, jest bardzo małe. U około 1–5% ogólnej populacji narażonej na działanie leków NLPZ dochodzi do rozwoju szeregu zespołów nefrotoksycznych wymagających leczenia, co może obejmować ostrą niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, nadmierne stężenie potasu (hiperkaliemia), niedobór sodu (hiponatremia) lub jego nadmiar (hipernatremia).</p> <p>Leki z grupy NLPZ wpływają na czynność nerek, ograniczając przepływ krwi do części</p>	<p>Celem postępowania klinicystów powinno być zapobieganie ostremu uszkodzeniu nerek (AKI), o ile jest to możliwe. Należy unikać odwodnienia podczas leczenia dzieci lekami z grupy NLPZ.</p>

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>nerek odpowiadających za filtrowanie krwi i zwiększając ryzyko u dzieci odwodnionych wskutek wymiotów lub biegunki w trakcie choroby.</p> <p>Dane sugerują, że przy krótkotrwałym stosowaniu ryzyko mniej ciężkiego upośledzenia czynności nerek ustalonego według stężeń azotu mocznikowego we krwi i stężeń kreatyniny jest małe i nie jest znacząco większe niż po podawaniu acetaminofenu.</p> <p>W większości przypadków upośledzenie czynności nerek wywołane przez NLPZ miało nasilenie łagodne i charakter samoograniczający się (John CM. i wsp., 2007).</p>	
<p>Równoległe stosowanie ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2</p>	<p>Ponieważ mechanizm działania ibuprofenu jest podobny do mechanizmu działania innych leków z grupy NLPZ, działania niepożądane tych leków są także podobne (efekt klasy). Wcześniej stwierdzona nadwrażliwość na inne niesteroidowe leki przeciwzapalne stanowi przeciwwskazanie do stosowania ibuprofenu. Przeciwwskazaniem do stosowania ibuprofenu jest też stwierdzenie w wywiadzie perforacji lub krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego w powiązaniu z wcześniejszą inną terapią NLPZ.</p> <p>Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których wcześniej występowało nadciśnienie tętnicze i/lub niewydolność serca ze względu na zgłoszenia zatrzymania płynów i obrzęku w powiązaniu z terapią NLPZ.</p> <p>Przyjmowanie ibuprofenu z innymi lekami z grupy NLPZ (terapia wielolekowa) zwiększa prawdopodobieństwo działań niepożądanych typowych dla tej klasy leków. Jest to o tyle łatwiejsze, że wiele leków z grupy NLPZ jest dostępnych bez recepty.</p>	<p>Ostrzeżenie pacjentów i lekarzy o ryzyku poprzez informacje w ulotce dla pacjenta oraz ChPL.</p>
<p>Dorośli przyjmujący kwas acetylosalicylowy przy dawkach dobowych powyżej 75 mg</p>	<p>Dane eksperymentalne sugerują, że ibuprofen może hamować wpływ niskich dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi przy równoległym stosowaniu obu leków. W jednym badaniu po podaniu pojedynczej dawki 400 mg ibuprofenu w okresie od 8 godzin przed podaniem dawki (81 mg) kwasu acetylosalicylowego o natychmiastowym uwalnianiu do 30 minut po</p>	<p>Pracownicy opieki zdrowotnej powinni informować klientów i pacjentów o właściwym sposobie równoległego stosowania ibuprofenu i aspiryny.</p>

Zagrożenie	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
	<p>tym podaniu doszło do obniżenia wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu i agregację płytek krwi.</p> <p>Pacjenci stosujący aspirynę o natychmiastowym uwalnianiu (bez powłoki dojelitowej) i przyjmujący pojedynczą dawkę 400 mg ibuprofenu powinni przyjmować ibuprofen co najmniej 30 minut po połknięciu aspiryny lub więcej niż 8 godzin przed połknięciem aspiryny, aby uniknąć tłumienia działania aspiryny. Przy stosowaniu ibuprofenu od czasu do czasu ryzyko wynikające z tłumienia przeciwplatekowego działania niskich dawek aspiryny będzie prawdopodobnie minimalne ze względu na długotrwałe działanie aspiryny na płytki krwi (FDA 2006).</p>	

Istotne możliwe zagrożenia

Zagrożenie	Co wiadomo
Wpływ NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń	<p>Podejrzewano, że ze względu na swoje działanie przeciwzapalne leki z grupy NLPZ będą tłumić odporność organizmu podczas zakażenia, szczególnie w przypadku inwazyjnych zakażeń paciorkowcami z grupy A. Jednak określenie zależności przyczynowych między stosowaniem NLPZ a chorobami zakaźnymi było problematyczne, szczególnie w przypadku badań retrospektywnych. W badaniach prospektywnych nie udało się wyznaczyć związku przyczynowego między lekami NLPZ a inwazyjnymi zakażeniami paciorkowcami z grupy A, jakkolwiek badania te nie były projektowane specjalnie w celu zbadania tej zależności (Aronoff DM., Mulla ZD. 2006).</p> <p>W prospektywnym wielośrodkowym badaniu kohortowym prowadzonym we Francji w 2003 roku zasugerowano, że zapadalność na bakteryjne powikłania w obrębie skóry związane z ospą wietrzną była wysoka przed wprowadzeniem szczepień oraz że powikłaniom tym można zapobiegać poprzez ograniczanie przepisywania doustnych leków NLPZ u chorych na ospę wietrzną. W ostatnio przeprowadzonym badaniu wykazano, że leki NLPZ przepisywano chorym na ospę wietrzną w 14–16% przypadków (Dubos F. i wsp., 2008).</p>
Zastosowanie na wczesnym etapie ciąży	<p>A. Ericson i B.A.J. Källén przeprowadzili badanie w celu sprawdzenia wad wrodzonych u niemowląt, których matki stosowały niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) we wczesnym okresie ciąży. Dane uzyskano z trwającego prospektywnego rejestrowania stosowania leków w pierwszym trymestrze. W okresie od 1 lipca 1995 r. do 31 grudnia 1998 r. kobiety, które zgłosiły stosowanie leków z grupy NLPZ we wczesnej ciąży, urodziły 2557 dzieci. Iloraz szans (po</p>

Zagrożenie	Co wiadomo
	<p>uwzględnieniu wieku matki, liczby porodów i palenia tytoniu) dla dowolnej wady wrodzonej wyniósł 1,04 (CI 95%: 0,84–1,29), ale dla wad serca zgłoszonych w medycznym rejestrze urodzin (ang. Medical Birth Registry) wyniósł 1,86 (1,32–2,62) na podstawie 36 przypadków, a dla rozszczepu twarzoczaszki — 2,61 (1,01–6,78) na podstawie tylko 6 przypadków (Ericson A. i Källén B.A.J. 2001).</p> <p>Wyniki populacyjnych badań kohortowych przeprowadzonych przez DK. Li i wsp. wykazały, że przedurodzeniowe stosowanie leków z grupy NLPZ i aspiryny zwiększało ryzyko poronienia. Po dostosowaniu danych do potencjalnych czynników mylących przedurodzeniowe stosowanie NLPZ wiązało się ze wzrostem ryzyka poronienia o 80% (dopasowany hazard względny: 1,8; przedział ufności 95%: 1,0–3,2). Powiązanie to było silniejsze, jeśli początek stosowania NLPZ miał miejsce w okolicach zapłodnienia lub jeśli stosowanie NLPZ trwało dłużej niż tydzień. Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniach zaprojektowanych specjalnie do zbadania tego wyraźnego powiązania (Li DK. i wsp., 2003).</p> <p>RK. Hernandez i wsp. sprawdzili, czy stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) we wczesnej ciąży wiązało się z szeregiem strukturalnych wad urodzeniowych. Na podstawie uzyskanych wyników nie wydaje się, by stosowanie NLPZ we wczesnej ciąży było ważnym czynnikiem ryzyka wad urodzeniowych, jakkolwiek wystąpiło kilka umiarkowanych powiązań między stosowaniem leków z grupy NLPZ a konkretnymi wadami (Hernandez RK. i wsp., 2012).</p>
<p>W przypadku ibuprofenu 100 mg/5 ml, zawiesina doustna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie pozarejestrycyjne u dzieci poniżej 3. miesiąca życia; - stosowanie pozarejestrycyjne u dzieci od 3. do 6. miesiąca życia bez konsultacji z lekarzem i bez zalecenia lekarza. 	<p>Ze względu na status leku wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) przyznane temu produktowi ryzyko stosowania pozarejestrycyjnego u dzieci do 3. miesiąca życia oraz u dzieci od 3. do 6. miesiąca życia bez konsultacji z lekarzem i bez zalecenia lekarza jest znaczne. Może do tego dojść np. w przypadku samodzielnego leczenia gorączki przez rodziców bez zasięgnięcia porady lekarskiej.</p>
<p>W przypadku ibuprofenu 200 mg/5 ml, zawiesina doustna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stosowanie pozarejestrycyjne u dzieci młodszych niż 1 rok i o masie ciała poniżej 10 kg 	<p>Ze względu na status leku wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) przyznane temu produktowi ryzyko stosowania pozarejestrycyjnego u dzieci młodszych niż 1 rok i o masie ciała poniżej 10 kg jest znaczne. Może do tego dojść np. w przypadku samodzielnego leczenia gorączki przez rodziców bez zasięgnięcia porady lekarskiej.</p>
<p>W przypadku ibuprofenu 200 mg, kapsułki miękkie: - stosowanie pozarejestrycyjne u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg</p>	<p>Ze względu na status leku wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) przyznane temu produktowi ryzyko stosowania pozarejestrycyjnego u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg jest znaczne. Może do tego dojść np. w przypadku samodzielnego leczenia gorączki przez rodziców bez zasięgnięcia porady lekarskiej.</p>

Brakujące dane

Zagrożenie	Co wiadomo
W przypadku ibuprofenu 100 mg/5 ml, zawiesina doustna: stosowanie ibuprofenu u dzieci poniżej 3. miesiąca życia i o masie ciała poniżej 5 kg	<p>Ze względu na status leku wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) przyznane lekom zawierającym ibuprofen (w tym lekom przeznaczonym do stosowania u dzieci i młodzieży) ryzyko stosowania pozarejestryjnego u dzieci poniżej 3. miesiąca życia i o masie ciała poniżej 5 kg jest znaczne. Może do tego dojść np. w przypadku samodzielnego leczenia gorączki przez rodziców u tak małych niemowląt bez zasięgnięcia porady lekarskiej.</p> <p>Ograniczone dane o bezpieczeństwie ibuprofenu u bardzo małych dzieci (niemowląt) uzyskiwano w badaniach dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ibuprofenu (głównie w postaci wstrzykiwanej, ale też jako preparaty dojelitowe) w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (PDA). Wykazano w nich, że farmakokinetyka, poziom i specyficzność zdarzeń niepożądanych w przypadku ibuprofenu podawanego doustnie były podobne do analogicznych parametrów u pacjentów dorosłych (Sharma PK. i wsp., 2003; Gouyon JB., Kibleur Y. 2010).</p>
W przypadku ibuprofenu 200 mg/5 ml, zawiesina doustna: stosowanie ibuprofenu u dzieci młodszych niż 1 rok i o masie ciała poniżej 10 kg	<p>Ze względu na status leku wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) przyznane temu produktowi ryzyko stosowania pozarejestryjnego u dzieci młodszych niż 1 rok i o masie ciała poniżej 10 kg jest znaczne. Może do tego dojść np. w przypadku samodzielnego leczenia gorączki przez rodziców bez zasięgnięcia porady lekarskiej.</p>
W przypadku ibuprofenu 200 mg, kapsułki miękkie: stosowanie ibuprofenu u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg	<p>Ze względu na status leku wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) przyznane temu produktowi ryzyko stosowania pozarejestryjnego u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg jest znaczne. Może do tego dojść np. w przypadku samodzielnego leczenia gorączki przez rodziców bez zasięgnięcia porady lekarskiej.</p>
Stosowanie doustnej postaci ibuprofenu do leczenia przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków	<p>W przeciwieństwie do postaci do wstrzyknięć, stosowanie doustnej postaci ibuprofenu w terapii przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków nie jest procedurą standardową.</p> <p>Niedostępność dożylnego ibuprofenu w pewnych częściach świata wraz z dostępnością niedrogich preparatów doustnych doprowadziła do pozarejestryjnego podawania doustnej postaci ibuprofenu przez zgłębnik nosowo-żołądkowy u wcześniaków chorych na PDA. Dowody wspierające pozarejestryjne stosowanie dojelitowej postaci ibuprofenu w leczeniu PDA u wcześniaków są słabe. Konieczne są dobrze zaplanowane badania kontrolowane i farmakologiczne o odpowiedniej mocy, zanim będzie można zalecać stosowanie postaci dojelitowej. W krajach, w których dopuszczona do stosowania jest dożylna postać racemicznej mieszaniny ibuprofenu, nie można popierać pozarejestryjnego stosowania dojelitowej postaci tego racematu (Gouyon JB., Kibleur Y. 2010).</p>

W przypadku produktów Ibuprofen 100 mg/5 ml, zawiesina doustna, Ibuprofen 200 mg/5 ml, zawiesina doustna oraz Ibuprofen 200 mg, kapsułki miękkie mają zastosowanie rutynowe działania minimalizujące

ryzyko. Polegają one na dostarczaniu odpowiednich informacji dla pracowników opieki zdrowotnej poprzez druki informacyjne produktu (charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta).

Firmy Polpharma i Medana nie planują modyfikacji rutynowo stosowanych metod nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w odniesieniu do zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa wyszczególnionych w tym dokumencie (istotne rozpoznane zagrożenia, istotne możliwe zagrożenia oraz brakujące dane).

Wszystkie wyżej wymienione zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa będą oceniane na podstawie danych zamieszczonych w pierwszym raporcie PSUR i kolejnych takich raportach. Jeśli w wyniku tej oceny lub w procesie wykrywania sygnałów pojawi się jakikolwiek sygnał, zostanie wydany odpowiedni komunikat do organów rejestracyjnych wraz z uaktualnioną wersją Planu Zarządzania Ryzykiem oraz dodatkowymi proponowanymi działaniami minimalizującymi zagrożenia.

Firmy Polpharma i Medana wdrożyły odpowiedni system zarządzania sygnałami, który zapewnia prawidłowy i skuteczny przebieg wszystkich działań związanych z tym systemem. Funkcje, zakresy odpowiedzialności i wymagane zadania są standaryzowane i wykonywane przez doświadczony personel sprawujący nadzór nad bezpieczeństwem farmakoterapii, posiadający odpowiednią wiedzę. Systemem zarządzania sygnałami kierują zasady zarządzania jakością. System zapewniania jakości i kontroli jakości jest zgodny ze standardami systemu jakości i został już wdrożony. System ten jest stosowany w całym procesie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii obejmującym proces zarządzania sygnałami.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Firmy Polpharma i Medana oświadczają, że ibuprofen przedłożony do zatwierdzenia ma dobrze poznany profil bezpieczeństwa ustalony podczas kilku lat zbierania doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu.

Nie ma żadnego powodu, aby na tym etapie planować dodatkowe działania w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z rozpoznanymi zagrożeniami: istotnymi rozpoznanymi zagrożeniami, istotnymi możliwymi zagrożeniami oraz brakującymi danymi. W chwili obecnej firmy Polpharma i Medana nie proponują ani nie planują żadnych dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju produktu leczniczego po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych (Ibuprofen 100 mg/5 ml, zawiesina doustna, Ibuprofen 200 mg/5 ml, zawiesina doustna oraz Ibuprofen 200 mg, kapsułki miękkie) firmy Polpharma i Medana będą uważnie śledzić wszystkie zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa za pomocą narzędzi dostępnych w systemie rutynowego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. Firmy Polpharma i Medana nie planują rozszerzenia linii dla tych produktów w zakresie rozwoju ibuprofenu o nowej mocy.

Firmy Polpharma i Medana nie zamierzają dalej rozwijać tego produktu leczniczego w odniesieniu do tych wskazań.

Dlatego też pominięto podsumowanie planu rozwoju po dopuszczeniu do obrotu.

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

Tabela 1. Główne zmiany Planu Zarządzania Ryzykiem na przestrzeni czasu.

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
PHVDRMP-099-00-00-EN	2013-03-29		Wprowadzony wstępny Plan Zarządzania Ryzykiem
PHVDRMP-099-00-01-EN	2013-11-21	<p>Jako istotne rozpoznane zagrożenie dodano wysoką dawkę i terapię długotrwałą</p> <p>Jako istotne rozpoznane zagrożenie dodano schorzenia układu sercowo-naczyniowego</p> <p>Jako istotne rozpoznane zagrożenie dodano upośledzenie czynności nerek</p> <p>Jako istotne rozpoznane zagrożenie dodano upośledzenie czynności wątroby w terapii długotrwałej</p> <p>Jako istotne rozpoznane zagrożenie dodano nadwrażliwość / reakcje alergiczne</p> <p>Jako istotne rozpoznane zagrożenie dodano ryzyko krwawienia</p> <p>Jako istotne rozpoznane zagrożenie dodano podeszły wiek</p> <p>Jako istotne rozpoznane zagrożenie dodano zastosowanie w ostatnim trymestrze ciąży</p> <p>Jako istotne możliwe zagrożenie dodano wpływ NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń</p> <p>Jako istotne możliwe zagrożenie dodano zastosowanie na wczesnym etapie ciąży</p> <p>Jako brakujące dane dodano stosowanie ibuprofenu u dzieci poniżej 3. miesiąca życia bez konsultacji medycznej</p> <p>Jako brakujące dane dodano stosowanie doustnej postaci ibuprofenu do leczenia przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków</p> <p>Jako brakujące dane usunięto stosowanie w populacji osób w podeszłym wieku</p> <p>Jako brakujące dane usunięto stosowanie w okresie ciąży</p>	<p>Opracowano Plan Zarządzania Ryzykiem zgodnie z formatem EMA opublikowanym w: „Wytocznych dotyczących wzoru Planu Zarządzania Ryzykiem w UE” (EMA/465932/2013, wersja 1. z dnia 25 lipca 2013 r.).</p> <p>W wersji RMP PHVDRMP-099-00-01-EN wdrożono uwagi zamieszczone we wstępnym sprawozdaniu z oceny na 70. dzień Planu Zarządzania Ryzykiem na mocy procedury uzyskiwania pozwolenia nr LV/H/0112/002/DC</p>
PHVDRMP-099-00-02-EN	2014-01-24	<p>Jako rozpoznane zagrożenie dodano ryzyko niewydolności nerek u odwodnionych dzieci</p> <p>Jako rozpoznane zagrożenie dodano równoległe stosowanie ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ w tym z selektywnymi inhibitorami</p>	<p>W wersji RMP PHVDRMP-099-00-02-EN wdrożono uwagi zamieszczone w szkicu sprawozdania z oceny na 120. dzień Planu</p>

Wersja	Data	Zastrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa	Uwagi
		<p>cyklooksygenazy-2</p> <p>Jako rozpoznane zagrożenie dodano osoby dorosłe przyjmujące kwas acetylosalicylowy przy dawkach dobowych powyżej 75 mg</p> <p>Jako możliwe zagrożenie dodano stosowanie pozarejestrycyjne ibuprofenu 100 mg/5 ml, zawiesina doustna u dzieci poniżej 3. miesiąca życia oraz u dzieci od 3. do 6. miesiąca życia bez konsultacji z lekarzem i bez zalecenia lekarza</p> <p>Jako możliwe zagrożenie dodano stosowanie pozarejestrycyjne ibuprofenu 200 mg/5 ml, zawiesina doustna u dzieci młodszych niż 1 rok i o masie ciała poniżej 10 kg</p> <p>Jako możliwe zagrożenie dodano stosowanie pozarejestrycyjne ibuprofenu 200 mg, kapsułki miękkie u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg</p> <p>Jako brakujące dane dodano stosowanie ibuprofenu 100 mg/5 ml, zawiesina doustna u dzieci młodszych niż 3 miesiące i o masie ciała poniżej 5 kg</p> <p>Jako brakujące dane dodano stosowanie ibuprofenu 200 mg/5 ml, zawiesina doustna u dzieci młodszych niż 1 rok i o masie ciała poniżej 10 kg</p> <p>Jako brakujące dane dodano stosowanie ibuprofenu 200 mg, kapsułki miękkie u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg</p>	<p>Zarządzania Ryzykiem na mocy procedur uzyskiwania pozwolenia o nr.:</p> <p>LV/H/0112/002/DC</p> <p>LV/H/0114/001/DC</p> <p>LV/H/0114/002/DC</p>