

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Ibuprofen/Pseudoephedrine Hydrochloride Diapharm przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Wirusowe infekcje dróg oddechowych, powszechnie znane jako przeziębienia, są najczęstszym typem zakażeń u ludzi [1]. Dzieci przechodzą do 5 przeziębień rocznie, a dorośli 2-3 infekcje, będące przyczyną przykrych dolegliwości oraz absencji w szkole i pracy [2]. Większość infekcji jest wywoływana przez rinowirusy. Do zakażenia dochodzi, kiedy wirusy przedostają się do nosa lub oczu. Przyczepiają się one do komórek na tylnej ścianie gardła. Szerzące się zakażenie wywołuje stan zapalny, który prowadzi do powstania objawów przeziębienia. Przebiegające typowo przeziębienie rozpoczyna się od bólu gardła, do którego dołączają wydzielina z nosa, uczucie zatkanego nosa, kichanie, a na końcu kaszel. Uczucie dyskomfortu, ból głowy czy gorączka nie występują w przebiegu przeziębienia lub mają niewielkie nasilenie [3]. Objawy rozwijają się w ciągu 10-16 godzin po przedostaniu się wirusa do nosa i mają swoje największe nasilenie po dwóch-trzech dniach. Zwykle utrzymują się przez tydzień, choć w 25% przypadków trwają dłużej [1]. Przeziębienie może prowadzić do zwiększonej podatności na jednoczesne lub późniejsze bakteryjne zakażenia górnych dróg oddechowych [3].

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

W badaniu analizowano skuteczność stosowania połączenia ibuprofenu i pseudoefedryny w leczeniu przeziębienia [4]. Zdrowych ochotników zainfekowano rinowirusem i poddano leczeniu niezależnie od tego, czy rozwinęły się u nich objawy przeziębienia. Badaniu poddano 58 osób, z których część otrzymała pseudoefedrynę w dawce 60 mg w monoterapii, część pseudoefedrynę w dawce 60 mg w połączeniu z ibuprofenem w dawce 200 mg, a część placebo. Leki stosowano cztery razy dziennie przez 4,5 dnia, rozpoczynając terapię 30 godzin po donosowym podaniu rinowirusów. Leczenie było dobrze tolerowane. Badanie wykazało skuteczność pseudoefedryny w niwelowaniu niektórych objawów eksperymentalnej infekcji rinowirusowej, a dodatek ibuprofenu, czyli niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NLPZ), może dawać dodatkowe korzyści w zakresie objawów związanych z nosem i jego drożnością.

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie dotyczy.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Wrzody trawienne, perforacja i krwawienie żołądka, [zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wrzody, perforacja i krwawienie)]	Ibuprofen i inne podobne leki przeciwbólowe i przeciwgorączkowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, NLPZ) mogą prowadzić do powstania wrzodów żołądka i krwawień. Najczęściej dochodzi do tego, jeśli lek stosowany jest długo bądź pacjent przyjmuje więcej niż jeden lek z grupy NLPZ. Ryzyko krwawienia, wrzodów czy perforacji, które stanowią	Nie wolno stosować tabletek powlekanych Ibuprofen/Pseudoefedryny chlorowodorek 200mg/30mg, jeśli u pacjenta występuje lub kiedykolwiek występowała choroba wrzodowa żołądka lub krwawienie z żołądka. U osób w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie należy rozważyć stosowanie najmniejszej skutecznej dawki leku przez jak najkrótszy okres.

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	<p>potencjalne zagrożenie dla życia pacjenta, jest większe w przypadku zwiększonych dawek leków z grupy NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie (zwłaszcza powikłaną krwawieniem lub perforacją) oraz u osób powyżej 60 roku życia. Szczególną ostrożność należy zachować stosując lek u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują inne środki zwiększające ryzyko choroby wrzodowej i krwawień, takie jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe (np. warfaryna), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny czy leki przeciwplatekcyjne (np. aspiryna).</p> <p>Działania niepożądane ibuprofenu, takie jak wrzody trawienne, perforacja czy krwawienie, są niezbyt częste (dotyczą średnio 1 na 1000 do 1 na 100 pacjentów).</p>	<p>W tej grupie pacjentów, jak również u tych, którzy wymagają podawania niskich dawek aspiryny lub innych leków mogących zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, należy rozważyć leczenie skojarzone ze środkami ochronnymi (np. mizoprostol lub inhibitory pompy protonowej).</p> <p>Należy zwrócić uwagę na pacjentów z chorobami przewodu pokarmowego w wywiadzie (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Crohna), ponieważ przebieg tych schorzeń może ulec zaostrzeniu.</p>
<p>Zaburzenia naczyniowe serca lub mózgu (zdarzenia sercowo-naczyniowe i naczynio-mózgowe)</p>	<p>Zarówno ibuprofen, jak i pseudoefedryna mogą wpływać na wzrost ciśnienia tętniczego krwi i pogarszać przebieg chorób serca.</p> <p>Dostępne dane sugerują, że duże dawki ibuprofenu (powyżej 2400 mg/dobę) oraz długa terapia lekiem mogą wiązać się z nieznacznym wzrostem ryzyka zawału mięśnia sercowego lub udaru. Efektu tego nie zaobserwowano przy mniejszych dawkach leku (np. poniżej 1200 mg/dobę). Ryzyko wzrasta wraz ze zwiększaniem dawki oraz czasem trwania leczenia.</p> <p>Działania niepożądane ibuprofenu dotyczące układu sercowo-naczyniowego są bardzo rzadkie (dotyczą średnio 1 na 10 000 pacjentów). Nie jest znana częstość występowania zdarzeń niepożądanych dla pseudoefedryny (nie można jej oszacować na</p>	<p>Nie wolno stosować tabletek powlekanych Ibuprofen/ Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg u pacjentów z ciężką chorobą serca, nerek lub wątroby.</p> <p>Pacjentów z chorobą serca należy uważnie obserwować pod kątem ewentualnego zaostrzenia przebiegu ich schorzenia.</p> <p>Należy rozważyć stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez jak najkrótszy okres.</p> <p>Pacjenci z wysokim ciśnieniem tętniczym i/lub chorobą serca przed rozpoczęciem leczenia tabletkami powlekanymi Ibuprofen/ Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg muszą skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	podstawie dostępnych danych).	
Ciężkie reakcje skórne	<p>Ciężkie reakcje skórne, z których część może prowadzić do zgonu (złuszczające zapalenie skóry, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczna nekroliza naskórka), występują bardzo rzadko w przebiegu terapii ibuprofenem i innymi lekami z tej grupy (NLPZ).</p> <p>Wymienione reakcje skórne wystąpiły średnio u 1 na 10 000 pacjentów leczonych ibuprofenem. Wydaje się, że pacjenci są najbardziej narażeni na ryzyko wystąpienia tych reakcji w początkowym okresie leczenia: w większości przypadków rozpoczęły się one w ciągu pierwszego miesiąca terapii.</p>	Pacjentom zaleca się natychmiastowe przerwanie leczenia w momencie wystąpienia wysypki skórnej lub jakichkolwiek zmian w obrębie błon śluzowych (np. błony śluzowej jamy ustnej), a także w przypadku wystąpienia jakichkolwiek objawów nadwrażliwości.
Zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe	<p>Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem pseudoefedryny należą pewne postaci jaskry (zwiększone ciśnienie wewnątrzgałkowe).</p> <p>Częstość występowania tego rodzaju działań niepożądanych nie jest znana.</p>	Jeśli w czasie stosowania leku u pacjenta wystąpią zaburzenia widzenia, należy przeprowadzić pełne badanie okulistyczne.
<p>Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z pewnym rodzajem leków przeciwdepresyjnych, zwanych inhibitorami monoaminooksydazy (I-MAO). Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego z lekiem stosowanym w zapaleniu stawów, łuszczycy i niektórych chorobach nowotworowych, zwanym metotreksatem.</p> <p>[Interakcje lekowe (inhibitory MAO,</p>	<p>Leków zawierających pseudoefedrynę nie należy stosować w tym samym czasie oraz do dwóch tygodni po zastosowaniu inhibitorów monoaminooksydazy (I-MAO), ponieważ mogą one wchodzić w interakcje ze sobą, mogące prowadzić do wzrostu ciśnienia tętniczego do bardzo niebezpiecznego poziomu.</p> <p>Leków zawierających ibuprofen nie należy stosować jednocześnie z metotreksatem. Ibuprofen może prowadzić do wzrostu stężenia metotreksatu we krwi, przyczyniając się do zwiększenia</p>	<p>Inhibitorów monoaminooksydazy (I-MAO) nie wolno stosować jednocześnie z tabletkami powlekanymi Ibuprofen/ Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg. Leczenie I-MAO musi być przerwane na co najmniej 14 dni przed przyjęciem tego leku.</p> <p>Metotreksatu nie wolno stosować jednocześnie z tabletkami powlekanymi Ibuprofen/ Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg. Leczenie metotreksatem musi być przerwane na co najmniej 24 godziny przed przyjęciem tego leku.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
metoreksat)]	<p>jego działania toksycznego.</p> <p>Częstość występowania wymienionych interakcji lekowych nie jest znana.</p>	
Trudności w oddawaniu moczu	<p>Pseudoefedryna działa skurczowo na mięśnie i naczynia krwionośne. Skurcz mięśniówki prostaty prowadzi do zamknięcia światła cewki moczowej, a przez to do trudności w oddawaniu moczu. Ten efekt działania pseudoefedryny po raz pierwszy wykorzystano w leczeniu nietrzymania moczu [5].</p> <p>Częstość występowania tego rodzaju działań niepożądanych nie jest znana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).</p>	<p>Tabletek powlekanych Ibuprofen/ Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg nie wolno stosować u pacjentów z trudnościami w oddawaniu moczu, a zwłaszcza u pacjentów z chorobami cewki moczowej i prostaty.</p>
Omamy	<p>Opisywano przypadki zaburzeń neurologicznych, takich jak omamy po podaniu pseudoefedryny. Dotyczyły one w szczególności epizodów gorączkowych oraz przypadków przedawkowania.</p> <p>Objawy te częściej występowały u dzieci. Omamy po zastosowaniu pseudoefedryny chlorowodoru są rzadkim działaniem niepożądanym (występują średnio u 1 na 10 000 do 1 na 1000 pacjentów).</p>	<p>Należy rozważyć stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez jak najkrótszy okres.</p> <p>Należy zawsze przestrzegać podanego schematu dawkowania oraz informować pacjentów o ryzyku przedawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania leków zawierających środki naczynioskurczowe, takie jak pseudoefedryna.</p>
Bezsenna	<p>Opisywano przypadki zaburzeń neurologicznych, takich jak bezsenna po podaniu pseudoefedryny. Dotyczyły one w szczególności epizodów gorączkowych oraz przypadków przedawkowania.</p> <p>Objawy te częściej występowały u dzieci. Bezsenność po zastosowaniu chlorowodoru pseudoefedryny to rzadkie działanie niepożądane (występuje średnio u 1 na 10 000 do 1 na 1000</p>	<p>Należy rozważyć stosowanie najmniejszej skutecznej dawki przez jak najkrótszy czas.</p> <p>Należy zawsze przestrzegać podanego schematu dawkowania oraz informować pacjentów o ryzyku przedawkowania w przypadku jednoczesnego stosowania leków zawierających środki naczynioskurczowe, takie jak pseudoefedryna.</p>

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
	pacjentów).	
<p>Reakcje alergiczne (Nadwrażliwość)</p>	<p>Reakcje alergiczne mogą być związane zarówno ze stosowaniem ibuprofenu, jak i pseudoefedryny. Inne składniki produktu leczniczego również mogą prowadzić do wystąpienia reakcji alergicznych. Pacjenci, którzy są uczuleni na leki podobne do pseudoefedryny czy ibuprofenu (inne leki z grupy NLPZ) mogą być także uczuleni na ibuprofen/pseudoefedryny chlorowodorek.</p> <p>Stosowanie ibuprofenu i pseudoefedryny chlorowodoru może przyczynić się do zaostrzenia przebiegu chorób takich jak astma.</p> <p>Reakcje alergiczne na lek mogą mieć ciężki przebieg.</p>	<p>Tabletek powlekanych Ibuprofen/Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg nie wolno stosować u pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku reakcji alergicznych na ibuprofen, pseudoefedrynę lub inny składnik preparatu oraz u pacjentów, u których kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna na aspirynę lub inne leki z grupy NLPZ (np. astma, obrzęk twarzy, reakcje skórne).</p>
<p>Przejęciowe zwężenie dróg oddechowych u pacjentów z wywiadem astmy oskrzelowej lub choroby alergicznej</p>	<p>Pacjenci z dodatnim wywiadem w kierunku astmy oskrzelowej lub choroby alergicznej są potencjalnie zagrożeni przejściowym zwężeniem dróg oddechowych (skurczem oskrzeli).</p> <p>Literatura medyczna podaje, że skurcz oskrzeli występuje u 8-20% dorosłych pacjentów z astmą po podaniu aspiryny i innego niesteroidowego leku przeciwzapalnego (NPLZ) (takiego jak ibuprofen) [6]. Zaostrzenie przebiegu astmy lub reakcje nadwrażliwości ze skurczem oskrzeli to rzadkie działania niepożądane występujące po podaniu pseudoefedryny (dotyczą średnio 1 na 10 000 do 1 na 1000 pacjentów).</p>	<p>Tabletek powlekanych Ibuprofen/Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg nie wolno stosować u pacjentów, u których po przyjęciu aspiryny lub innego leku z grupy NLPZ kiedykolwiek wystąpiła reakcja alergiczna, skurcz oskrzeli, napad astmy, wysypka skórna, wyciek z nosa lub obrzęk twarzy.</p>

Istotne potencjalne ryzyko

Ryzyko	Dostępne dane, włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko
Zaburzenia czynności nerek	<p>Uszkodzenie nerek (rzadkie zdarzenie występujące średnio u 1 na 10 000 do 1 na 1000 pacjentów leczonych ibuprofenem). Inne działania niepożądane to obrzęki, niespecyficzne choroby nerek (zespół nerczycowy), zapalenie nerek (śródmiąższowe zapalenie nerek) oraz ostra niewydolność nerek (bardzo rzadkie zdarzenie, występujące średnio u 1 na 10 000 pacjentów leczonych ibuprofenem).</p> <p>Nie wolno stosować leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ze względu na ryzyko zaostrzenia przebiegu choroby.</p>
Zaburzenia czynności wątroby	<p>Do uszkodzenia wątroby indukowanego ibuprofenem lub innym lekiem z grupy NLPZ dochodzi zwykle w pierwszym miesiącu leczenia. Ponieważ prawie wszystkie dostępne leki z grupy NLPZ mają toksyczny wpływ na wątrobę, wysnuto wniosek, że mają one zdolność uszkodzania tkanki wątroby. Nie każdy z leków prowadzi do uszkodzenia wątroby w ten sam sposób – różnią się one częstością występowania, charakterem uszkodzenia oraz jego mechanizmem.</p> <p>Działania niepożądane ibuprofenu to zaburzenia funkcji wątroby, uszkodzenie tkanki wątroby (zwłaszcza w przypadku długotrwałego leczenia), niewydolność wątroby oraz ostre zapalenie wątroby.</p> <p>Wymienione działania niepożądane występują bardzo rzadko (średnio u około 1 na 10 000 pacjentów leczonych ibuprofenem)</p> <p>Nie wolno stosować leku u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ze względu na ryzyko zaostrzenia przebiegu choroby.</p>
Interakcje z kwasem acetylosalicylowym stosowanym małych dawkach	<p>Należy zachować szczególną ostrożność stosując omawiany produkt leczniczy razem z małymi dawkami kwasu acetylosalicylowego (np. aspiryny), ponieważ może to prowadzić do wzrostu ryzyka choroby wrzodowej lub krwawienia.</p> <p>Dane eksperymentalne sugerują, że ibuprofen może hamować działanie niskich dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi, jeśli oba leki podawane są jednocześnie. Jednakże z powodu ograniczonych danych trudno zastosować tę informację w praktyce klinicznej.</p> <p>Częstość występowania wymienionych interakcji lekowych nie jest znana.</p>
Podawanie leku u dzieci poniżej 15 roku życia w innych niż zarejestrowane wskazaniach (użycie niezgodne ze wskazaniem)	<p>Tabletki powlekane Ibuprofen/ Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg są przeciwwskazane u dzieci poniżej 15 roku życia</p> <p>Stosowanie leku w tej populacji, jak również we wskazaniach innych niż zarejestrowane, nie zostało dostatecznie zbadane.</p>
Jednoczesne stosowanie środków naczynioskurczowych podawanych w celu udrożnienia nosa	<p>Pseudoefedryny chlorowodorek jest środkiem naczynioskurczowym.</p> <p>Jednoczesne stosowanie tabletek powlekanych Ibuprofen/ Pseudoefedryny chlorowodorek 200 mg/30 mg i innych środków naczynioskurczowych podawanych donosowo lub doustnie w celu udrożnienia górnych dróg oddechowych (np. fenylopropanoloaminy, fenylefryny, efedryny, ksylometazoliny czy oksymetazoliny) jest przeciwwskazane.</p>

	Jednoczesne stosowanie pseudoefedryny oraz innych środków naczynioskurczowych może prowadzić do skurczu naczyniowego i/lub znacznego, a nawet zagrażającego życiu wzrostu ciśnienia tętniczego krwi (przełom nadciśnieniowy).
--	---

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie leku w okresie ciąży oraz karmienia piersią	<p>Istnieje możliwość, że pseudoefedryna powoduje nieprawidłowy rozwój płodu i z tego powodu należy unikać stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży.</p> <p>Nie należy stosować ibuprofenu w trzecim trymestrze ze względu na jego wpływ na rozwój naczyń krwionośnych serca i płuc płodu. Lek może również wpływać na czynność nerek.</p> <p>Poród może się opóźnić lub przedłużyć, a ryzyko krwawień jest zwiększone zarówno dla matki, jak i dla płodu.</p> <p>Pseudoefedryna przenika do mleka matki, jednak jej wpływ na niemowlęta nie jest znany. Z tego powodu omawiany produkt leczniczy jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.</p>
Stosowanie leku u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek	<p>Parametry farmakokinetyczne ibuprofenu są jedynie nieznacznie zmienione u pacjentów z niewydolnością nerek. Obserwowane odchylenia nie wymagają dostosowania dawki ibuprofenu.</p> <p>Parametry farmakokinetyczne pseudoefedryny u pacjentów z upośledzoną czynnością nerek nie zostały opisane. Większość stosowanej doustnie dawki pseudoefedryny (43-96%) jest wydzielana w niezmienionej postaci z moczem w ciągu 24 godzin. Pogorszenie się funkcji nerek będzie więc prawdopodobnie związane ze znacznym obniżeniem klirensu pseudoefedryny, a przez to z przedłużeniem okresu jej półtrwania, kumulacją leku, a przez to zwiększeniem ryzyka działań niepożądanych. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek we wczesnym okresie leczenia należy prowadzić ścisły nadzór ilości wydalanego moczu oraz parametrów funkcji nerek. Omawiany produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności nerek.</p>
Stosowanie leku u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby	<p>Parametry farmakokinetyczne ibuprofenu są jedynie nieznacznie zmienione u pacjentów z niewydolnością wątroby. Obserwowane odchylenia nie wymagają dostosowania dawki ibuprofenu.</p> <p>Niewiele jest danych na temat parametrów farmakokinetycznych pseudoefedryny u pacjentów z upośledzoną czynnością wątroby. W jednym z badań wykazano, że pseudoefedryna w znacznym stopniu nie jest metabolizowana i upośledzenie czynności wątroby nie będzie miało na nią wpływu.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby we wczesnym okresie leczenia należy prowadzić ścisły nadzór ilości wydalanego moczu oraz parametrów funkcji wątroby. Ponadto omawiany produkt leczniczy jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności wątroby.</p>

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

Nie dotyczy. Bez propozycji dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Nie dotyczy. Zaplanowano działania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

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

Nie dotyczy. Jest to pierwsza wersja planu zarządzania ryzykiem dla tego produktu leczniczego.