

Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem

Substancje czynne:	<i>Ibuprofenum (Ibuprofenum lysinum)</i>
Nazwy handlowe produktów, których dotyczy RMP:	Lizymax, 684 mg, tabletki powlekane
Nazwa Podmiotu Odpowiedzialnego:	P.P.F. HASCO-LEK S.A. ul. Żmigrodzka 242 E 51-131 Wrocław

Data lock point (dot. modułu)

31.12.2020

Numer wersji RMP, w której ostatnio aktualizowano moduł

2.0

Streszczenie Planu Zarządzania Ryzykiem dla Lizymax, 684 mg, tabletki powlekane

To jest streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Lizymax. Dokument opisuje w szczegółowy sposób istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu Lizymax, w jaki sposób ryzyko można ograniczyć i jak pozyskać więcej informacji o zagrożeniach i danych na temat brakujących informacji związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Lizymax.

Charakterystyka produktu leczniczego Lizymax i ulotka dla pacjenta zawierają najważniejsze informacje dla osób wykonujących zawody medyczne i dla pacjentów, jak produkt leczniczy Lizymax powinien być stosowany.

Ważne nowe zagadnienia lub zmiany odnoszące się do już opisanych kwestii powinny zostać zawarte w aktualizacji RMP dla produktu leczniczego Lizymax.

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Lizymax zarejestrowany do stosowania we wskazaniach: faza ostrego bólu głowy w przebiegu migreny z aurą lub bez aury, napięciowy ból głowy, stany bólowe (np. ból pleców, ból zębów, bóle mięśni, bóle stawów, bolesne miesiączkowanie, nerwobóle), bóle w

przebiegu przeziębienia i grypy, gorączka różnego pochodzenia (między innymi w przebiegu grypy, przeziębienia lub innych chorób zakaźnych).

Produkt leczniczy zawiera ibuprofen jako substancję czynną, podawany jest doustnie.

II. Ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego i aktywności jakie należy podjąć w celu zmniejszenia ryzyka lub dalszego jego scharakteryzowania

Istotne ryzyka produktu leczniczego Lizymax, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk i propozycje badań umożliwiających lepsze poznanie zagrożeń związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Lizymax, wymieniono poniżej.

Działania podejmowane w celu zmniejszenia ryzyka to:

- Specjalne informacje, takie jak ostrzeżenia i specjalne środki ostrożności, zalecenia odnoszące się do prawidłowego sposobu stosowania, zamieszczone w ulotce dla pacjenta, w Charakterystyce produktu leczniczego przeznaczonej dla osób wykonujących zawody medyczne;
- Ważne zalecenia zamieszczone na opakowaniu leku;
- Zatwierdzenie odpowiedniej wielkości opakowania leku, zapewniające jego właściwe stosowanie;
- Nadanie właściwej kategorii dostępności leku – sposób w jaki pacjent nabywa lek (np. z lub bez recepty) może zminimalizować ryzyko związane z jego stosowaniem.

Wszystkie te działania to rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

W uzupełnieniu do tych działań, regularnie gromadzi się i analizuje informacje o niepożądanych działaniach produktu leczniczego, aby w razie potrzeby niezwłocznie podjąć konieczne kroki. Działania te stanowią rutynowe aktywności nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Jeżeli brakuje jeszcze istotnych informacji, które mogłyby wpływać na bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lizymax, są one wymienione poniżej jako „brakujące informacje”.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lizymax to ryzyka, które wymagają specjalnych działań z zakresu zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub podjęcia kroków minimalizujących ryzyko, w taki sposób żeby produkt leczniczy mógł być bezpiecznie przyjmowany. Istotne ryzyka mogą odnosić się do ryzyka zidentyfikowanego lub potencjalnego. Zidentyfikowane ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których w wystarczający sposób możemy udowodnić zależność ryzyka od stosowania produktu Lizymax. Potencjalne ryzyka odnoszą się do sytuacji, w których związek zagrożenia ze stosowaniem leku jest oceniany jako możliwy, po wzięciu pod uwagę dostępnych danych, ale ten związek nie jest dotychczas w pełni ustalony i wymaga dalszej oceny. Brakujące informacje odnoszą się do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, których obecnie brakuje i wymagają zgromadzenia niezbędnych danych (np. dotyczące bezpieczeństwa podczas długotrwałego stosowania leku).

Podsumowanie zagrożeń	
Istotne zidentyfikowane ryzyka	- Krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacja (a także powiązane komplikacje), - Ryzyko sercowo-naczyniowe; - Ciężkie reakcje skórne; - Zaburzenia nerek
Istotne potencjalne ryzyka	- Interakcje z niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego (redukcja kardioprotekcyjnego działania niskich dawek aspiryny)
Brakujące informacje	-Brak

II.B Podsumowanie istotnych zagrożeń

Istotne zidentyfikowane ryzyka	
Krwawienia z przewodu pokarmowego perforacja (a także powiązane komplikacje	
Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	Substancja czynna produktu leczniczego Lizymax, jak i inne leki należące do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych, może prowadzić do powstania wrzodów żołądka i krwawień. Zwykle może dojść do takiej sytuacji, gdy lek jest stosowany

	przewlekłe, bądź w dużych dawkach, niekiedy w skojarzeniu z innym lub innymi lekami z tej samej grupy farmakologicznej. U pacjentów z predyspozycją do wystąpienia tego rodzaju objawów bądź obecnie trwającą chorobą wrzodową, zażycie produktu leczniczego Lizymax, może ten proces indukować bądź nasilać jego przebieg i objawy. W literaturze dostępne są doniesienia prezentujące wpływ niesteroidowych leków przeciwzapalnych na przewód pokarmowy, stosowanych nie tylko w leczeniu bólu i stanu zapalnego, ale również w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego, np.: Shin SJ, Noh CK, Lim SG, Lee KM, Lee KJ, „<i>Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced enteropathy</i>”, Intest Res. 2017 Oct;15(4):446-455; Rao R, Bryowsky K, Mao J, Bunton D, McPherson C, Mathur A, „<i>Gastrointestinal complications associated with ibuprofen therapy for patent ductus arteriosus</i>”, J Perinatol 2011 Jul;31(7):465-70; Bjarnason I, „<i>Gastrointestinal safety of NSAIDs and over-the-counter analgesics</i>”, Int J Clin Pract Suppl, 2013 Jan;(178):37-42; Yehiyan A, Barman S, Varia H, Pettit S, „<i>Short-course high-dose ibuprofen causing both early and delayed jejunal perforations in a non-smoking man</i>” BMJ Case Rep.2017 Dec 22; 2017).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Osoby z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi w przeszłości, mogą przejawiać większe ryzyko wystąpienia omawianych objawów, a stopień nasilenia może być wyższy niż dla pozostałej populacji. Bez wątpienia w grupie ryzyka omawianych działań niepożądanych są pacjenci

	stosujący politerapię. Z reguły są to osoby starsze, o większej wrażliwości i podatności zarówno na wystąpienie objawów ze strony przewodu pokarmowego, jak i na ryzyko interakcji między lekami, które mogą prowadzić do tego typu zaburzeń. Tymi lekami są zwłaszcza leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, jak również kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe, inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI), leki przeciwplatekcyjne. Do czynników ryzyka, poza stosowaniem powyżej wymienionych leków, zaliczyć można również obecność w przewodzie pokarmowym bakterii <i>Helicobacter pylori</i>, a także stosowanie używek, jak papierosy czy kawa, nadużywanie alkoholu oraz nieprawidłowo skomponowana dieta, uboga w antyoksydanty, błonnik i „dobre” tłuszcze.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	- punkt 4.2 ChPL i odpowiadający mu punkt Ulotki dla Pacjenta, - punkt 4.3 ChPL, - punkt 4.4 ChPL, - punkt 4.5 ChPL, - punkt 4.8 ChPL,
Ryzyko sercowo-naczyniowe	
Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	Badania i dane epidemiologiczne donoszą, że ibuprofen stosowany w dużych dawkach, tj. powyżej 2400 mg na dobę) może przyczyniać się do zwiększenia ryzyka zatoru tętnic, prowadząc do zawału serca lub udaru mózgu. Nie wykazano takiej zależności dla mniejszych dawek, tj. 1200 mg i mniej na dobę. Arfè A, Scotti L, C, Nicotra F, Zambon A, Kollhorst B, Schink T, Garbe E, Herings R, Straatman H,

	Schade R, Villa M, Lucchi S, Valkhoff V, Romio S, Thiessard F, Schuemie M, Pariente A, Sturkenboom M, Corrao G; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium, “Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study.”, BMJ. 2016 Sep 28;354:i4857. doi: 10.1136/bmj.i4857. Zingler G, Hermann B Fischer T, Herdegen T, “Cardiovascular adverse events by non-steroidal anti-inflammatory drugs: when the benefits outweigh the risks.”, Expert Rev Clin Pharmacol. 2016 Nov;9(11):1479-1492. doi: 10.1080/17512433.2016.1230495. Epub 2016 Sep 8. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, Lüscher TF, Libby P, Husni ME, Graham DY, Borer JS, Wisniewski LM, Wolski KE, Wang Q, Menon V, Ruschitzka F, Gaffney M, Beckerman B, Berger MF, Bao W, Lincoff AM; PRECISION Trial Investigators., “Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis.”, N Engl J Med. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13. Muñoz Olmo L, Juan Armas J, Gomariz García JJ, „[Risk of fatal/non-fatal events in patients with previous coronary heart disease/acute myocardial infarction and treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs]”, Semergen 2017 Sep 4 pii: S1138-3593(17)30226-5 – ibuprofen zwiększył ryzyko ostrego zespołu wieńcowego po 5 latach od zdarzenia sercowo-naczyniowego, zwłaszcza w
--	---

	drugim roku stosowania. Zażywanie ibuprofenu zwiększa ryzyko udaru. Bavry AA, Khalig A, Gong Y, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ, <i>“Harmful effects of NSAIDs among patients with hypertension and coronary artery disease”</i>, Am J Med, 2011 Jul; 134(7):614-20. – wśród pacjentów z nadciśnieniem i chorobą naczyń wieńcowych, przewlekłe stosowanie NLPZów było związane ze zwiększonym ryzykiem działań niepożądanych - długoterminowy follow-up. Bally M, Beauchamp ME, Abrahamowicz M, Nadeau L, Brophy JM, <i>“Risk of acute myocardial infarction with real-world NSAIDs depends on dose and timing of exposure”</i>, Pharmacoepidemiol Drug Saf 2018 Jan;27(1):69-77 – w publikacji oceniano ryzyko ostrego zawału mięśnia sercowego. Wszystkie powszechnie stosowane NLPZ są związane ze zwiększonym ryzykiem zawału serca. Przykładowo, ryzyko związane z zażywaniem celekoksylu wydaje się zależeć od stosowania leku stale przez dłużej niż 30 dni, podczas gdy ibuprofen, rofekoksyl, diklofenak czy naproksen są w stanie zwiększyć to ryzyko już w ciągu 7 dni terapii. Lin TC, Solomon DH, Tedeschi SK, Yoshida K, Kao Yang YH, <i>„Comparative Risk of Cardiovascular Outcomes between Topical and Oral Non-selective NSAIDs in Taiwanese Patients With Rheumatoid Arthritis”</i> J Am Heart Assoc 2017 Oct 27;6(11) – agencja FDA zastrzegła ostrzeżenia i ujęła ryzyko chorób sercowo-naczyniowych dla wszystkich NLPZów bez względu na miejsce i sposób podawania leku.
--	---

	Nieselektywne NLPZy nie były związane ze zwiększoną śmiertelnością pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Publikacje medyczne w dużej mierze prezentują wpływ ibuprofenu, na układ sercowo-naczyniowy i na ryzyko zawału serca bądź udaru. W świetle badań stwierdza się większe ryzyko przeprowadzanej hospitalizacji pacjentów, niewydolności serca u pacjentów zażywających przewlekłe i w dużych ilościach leki przeciwbólowe i przeciwzapalne, w tym ibuprofen.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci, którzy przewlekłe i w dużych dawkach zażywają leki z grupy NLPZ, w tym ibuprofen, są w grupie zwiększonego ryzyka występowania obrzęków, nadciśnienia, zawału serca, incydentów udarowych. Osoby ze stwierdzonym nadciśnieniem, niewydolnością serca, przebytym zawałem serca bądź chorobą zakrzepową również predysponują do tego typu zdarzeń medycznych.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	- punkt 4.2 ChPL, - punkt 4.3 ChPL, - punkt 4.4 ChPL, - punkt 4.5 ChPL, - punkt 4.8 ChPL.
Ciężkie reakcje skórne	
Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	Objawy skórne, do których zaliczyć można zespół SJS i TEN, są objawami opóźnionej nadwrażliwości i stanu zapalnego. Stanowią ciężkie reakcje niepożądane wywołane np. zażytym lekiem i są stanami potencjalnie zagrażającymi życiu. Istnieją przypadki tego rodzaju stanów chorobowych, spowodowanych nadwrażliwością na ibuprofen. Nadwrażliwość ta nosi miano reakcji

	idiosynkratycznej, czyli wynikającej z indywidualnych uwarunkowań, osobniczo zmiennych reakcji na działanie różnych czynników zewnętrznych. (Siddheshwar S Angadi, Abhishek Karn, <i>“Ibuprofen induced Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal necrolysis in Nepal”</i>, Asia Pac Allergy. 2016 Jan; 6(1): 70–73. Published online 2016 Jan 27 – przypadek 22-letniego mężczyzny, który zastosował 400 mg ibuprofenu co 8 godzin przez dwa dni, u którego wystąpiły powyżej wspomniane działania niepożądane). Polekowy SJS występuje w 50% przypadków i częściej u dorosłych. U dzieci, czynnikiem indukującym są przede wszystkim choroby zakaźne. Zmiany skórne o szerokim zasięgu, włącznie ze zmianami na błonie śluzowej i na narządach płciowych pojawiły się u mężczyzny, który z powodu zęba zażył 400 mg ibuprofenu. W czasie mniejszym niż 24 godziny po zażyciu leku, pacjent zaczął odczuwać pieczenie palca serdecznego. W ciągu kilku godzin objawy rozprzestrzeniły się na powierzchnię górnej wargi i prawej, dolnej części brzucha. Na drodze follow-up ustalono, że gdy pacjent przyjął ponownie ibuprofen, to wystąpiły u niego podobne zmiany w obrębie błony śluzowej odbytnicy oraz narządów płciowych. Przebieg i powtarzalność występowania tego rodzaju zmian sugeruje, że to właśnie ibuprofen przyczynił się do wystąpienia tego typu zmian skórnych. Naukowcy sugerują sporządzenie odpowiedniego narzędzia diagnostycznego, kryteriów diagnostyki różnicowej. Pierwszą diagnozą było fixed drug eruption, aczkolwiek różnicowano to z SJS, hiperkeratosis
--	---

	naskórka. Odstawiono leki GSK, aplikowano rywanol i mupirocynę 2% w kremie (Fazeli SA, Abbasi M, Jalali H, Eskandari S, Shamshirgaran F, Dehghani Z et al. „<i>Bullous fixe drug eruption following ibuprofen ingestion</i>” J Res Pharm Pract 2018;7:50-55). Obok wyżej wspomnianych chorób SJS i TEN, Europejska Agencja Leków zanotowała związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem ibuprofenu w formie doustnej a występowaniem zespołu DRESS (<i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Syndrome</i>) – osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi, czego wynikiem była konieczność wprowadzenia aktualizacji druków informacyjnych produktów leczniczych z ibuprofenem w składzie. Zespół ten charakteryzuje się wysypką plamisto-grudkową, zaburzeniami hematologicznymi (eozynofilia lub atypowe limfocyty) oraz zajęciem narządów wewnętrznych (najczęściej wątroby, nerek, płuc, serca). W obrazie klinicznym często występuje gorączka, limfadenopatia oraz obrzęk twarzy. Śmiertelność w tym zespole wynosi 10-38%. Patogeneza nie jest w pełni poznana, zespół ma najprawdopodobniej podłoże wieloczynnikowe (zakażenia wirusowe, działanie immunomodulujące niektórych leków, zaburzenia metaboliczne, choroby autoimmunizacyjne). W rozpoznaniu kluczową rolę odgrywa odpowiednio przeprowadzony wywiad lekarski. Leczenie polega na odstawieniu leku wywołującego reakcję alergiczną, w cięższych przypadkach stosuje się glikokortykosteroidy i immunoglobuliny (Żydak J,
--	--

	Buda P, Gietka P, Wieteska-Klimczak A, Smorczyńska-Kiljan A, Książek J, „ <i>Ogólnoustrojowa reakcja alergiczna po sulfasalazynie – zespół DRESS w przebiegu młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów</i> ”, Reumatologia 2012;50,1:66-71).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Największe ryzyko wystąpienia ciężkich, skórnych reakcji nadwrażliwości istnieje na początku terapii, w większości w pierwszym miesiącu stosowania. Gdyby pojawiły się pierwsze objawy wysypki skórnej, uszkodzenia błon śluzowych lub innych objawów nadwrażliwości – należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	- punkt 4.2 ChPL, - punkt 4.3 ChPL, - punkt 4.4 ChPL, - punkt 4.8 ChPL, - punkt 6.1 ChPL.
Zaburzenia nerek	
Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	Jednoczesne, długotrwałe stosowanie leków przeciwbólowych może prowadzić do uszkodzenia nerek z ryzykiem niewydolności nerek (nefropatia postanalgetyczna). Ryzyko to może ulec zwiększeniu pod wpływem wysiłku fizycznego na skutek uraty soli i odwodnienia. Parametry farmakokinetyczne ibuprofenu są nieznacznie zmienione u pacjentów z niewydolnością nerek i nie wymagają dostosowania dawki.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby czy nerek nie jest konieczne zmniejszenie dawki produktu leczniczego. Nie należy stosować leku u osób z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek. Istnieje

	ryzyko wystąpienia zaburzeń czynności nerek u odwodnionych dzieci i młodzieży.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	- punkt 4.2 ChPL, - punkt 4.3 ChPL, - punkt 4.4 ChPL, - punkt 4.5 ChPL, - punkt 4.6 ChPL, - punkt 4.8 ChPL
Istotne potencjalne ryzyka	
Interakcje z niskimi dawkami kwasu acetylosalicylowego (redukcja kardioprotekcyjnego działania niskich dawek aspiryny)	
Podstawy wiążące występowanie ryzyka z zażyciem leku	Wysoki odsetek pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi, przewodu pokarmowego, schorzeniami układu krzepnięcia, pacjentów leczonych przewlekłe, pozwolił uznać możliwe interakcje lekowe za istotne i zdefiniowane ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	W grupie ryzyka skutków interakcji lekowych są osoby zażywające równocześnie produkt leczniczy z ibuprofenem wraz z innymi lekami, wymienionymi w powyższej tabeli. W szczególności dotyczy to osób starszych, pacjentów ze stwierdzonymi chorobami przewodu pokarmowego, zaburzeniami sercowo-naczyniowymi, niewydolnością nerek czy reakcjami alergicznymi. Czynnikiem ryzyka są niewątpliwie jednocześnie stosowane niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym inhibitory COX-2, przewlekłe zażywane niskie dawki kwasu acetylosalicylowego (publikacje potwierdzające powyżej opisane działanie: TM MacDonald MD, L Wei MB, „ <i>Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin</i> ”, The Lancet Vol 361, Issue 9357, 15 February 2003, pages 573-574; Francesca Catella-Lawson, M.D., Muredach P. Reilly, M.D.,

	Shiv C. Kapoor, Ph.D., Andrew J. Cucchiara, Ph.D., Susan DeMarco, R.N., Barbara Tournier, R.N., Sachin N. Vyas, Ph.D., and Garret A. FitzGerald, M.D., <i>“Cyclooxygenase Inhibitors and the Antiplatelet Effects of Aspirin”</i> , N Engl J Med 2001; 345:1809-1817 December 20, 2001DOI: 10.1056/NEJMoa003199, MacDonald TM, Wei L, <i>“Is there an interaction between the cardiovascular protective effects of low-dose aspirin and ibuprofen?”</i> , Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006 Mar;98(3):275-80), bądź objawy alergii po przyjęciu tego rodzaju leków w wywiadzie medycznym.
Narzędzia minimalizacji ryzyka	- punkt 4.4 ChPL, - punkt 4.5 ChPL, - punkt 4.6 ChPL, - punkt 4.7 ChPL, - punkt 4.8 ChPL, - punkt 5.1 ChPL.
Brakujące informacje	
Brak	

II.C Plan przewidywanego rozwoju po dopuszczeniu produktu do obrotu

II.C.1 Badania, których przeprowadzenie stanowi warunek uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego

Brak badań będących warunkami na wydanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego albo specjalnych zobowiązań względem Lizymax. Produkt leczniczy w trakcie procesu rerejestracji.

II.C.2 Inne badania porejestracyjne uwzględnione w planie rozwoju produktu leczniczego

Brak badań wymaganych i planowanych dla produktu leczniczego Lizymax.