

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Ibufen 200 mg czopki, przeznaczone do publicznej wiadomości

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Gorączka towarzysząca różnym chorobom może być poważnym i powszechnym problemem, zarówno medycznym jak i społeczno-ekonomicznym. Ponieważ gorączka jest objawem wielu chorób o różnej etiologii, nie jest możliwe oszacowanie częstości występowania u dzieci. Choroby, którym towarzyszy gorączka, są bardzo powszechne u małych dzieci i są zgłaszane przez rodziców u 20 do 40% dzieci w ciągu roku.

Częstość występowania u dzieci chorób z towarzyszącą gorączką można określić za pomocą statystyk z podstawowej opieki zdrowotnej. Gorączka jest prawdopodobnie najczęstszą przyczyną wizyty dziecka u lekarza. W badaniu 1% krajowej populacji dziecięcej, współczynnik konsultacji z lekarzem pierwszego kontaktu wynosił 3,7 na dziecko rocznie i prawie dwukrotnie więcej u dzieci w wieku poniżej 4 lat.

Gorączka jest również jedną z najczęstszych powodów wizyt dzieci w szpitalnych oddziałach ratunkowych jak również hospitalizacji na oddziałach dziecięcych. Gorączka u dzieci była drugą najczęstszą przyczyną medyczną hospitalizacji, co stanowi 20% wszystkich przyjęć. (Welsh A. 2007).

VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Ibuprofen jest skutecznym lekiem przeciwgorączkowym u dorosłych i dzieci, stosowanym także w zwalczaniu bólu pooperacyjnego, z małą ilością skutków ubocznych. Farmakokinetyka doodbytniczej postaci ibuprofenu nie była badana, ale czopki często stosuje się w opanowaniu bólu okołopooperacyjnego u dzieci.

Marriott SC. i wsp. przeprowadzili badanie, z podwójnie ślepą próbą, w celu określenia dawki zawiesiny ibuprofenu skutecznie zmniejszającej temperaturę ciała u dzieci. Główną miarą skuteczności było zmniejszenie temperatury w dole pachowym o 1°C lub więcej w ciągu 3 godzin od podania dawki. Dzieci zostały włączone do analizy i przydzielone losowo do otrzymywania jednej z czterech dawek ibuprofenu. Podawanie wszystkich czterech badanych dawek ibuprofenu wiązało się ze zmniejszeniem temperatury, a jedynie przy najniższej dawce nie udało się osiągnąć satysfakcjonującej skuteczności. Wpływ dawki na stopień zmniejszenia temperatury ciała był istotny. Najsilniejsze średnie zmniejszenie temperatury (o 2°C) osiągnięto przy zastosowaniu dawki 5 mg/kg (Marriott SC. i wsp., 1991).

Kyllönen M. i wsp. prowadzili badanie w celu oceny farmakokinetyki doodbytniczej postaci ibuprofenu. Pojedyncza dawka ibuprofenu, czopek w dawce 20 mg.kg(-1) podany po rozpoczęciu znieczulenia zapewniał przeciwbólowe stężenie w osoczu we wczesnym okresie pooperacyjnym. Z wyjątkiem opóźnionej absorpcji ibuprofenu u dorosłych i wyższej fizjologicznej wartości $t(1/2)$ u niemowląt w wieku 1-7 tygodni, nie obserwowano większych różnic farmakokinetycznych pomiędzy grupami badawczymi (Kyllönen M. i wsp., 2005).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Brak jest informacji lub są one niewystarczające na temat stosowania ibuprofenu:

- Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ibuprofenu u dzieci poniżej 6 roku życia i masy ciała poniżej 20 kg
- Skuteczności i bezpieczeństwa stosowania doodbytniczych postaci ibuprofenu w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków.

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Krwawienie	Podobnie jak w przypadku innych niesterydowych	Krótki czas leczenia i

z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja	leków przeciwzapalnych (NLPZ) ibuprofen może być przyczyną wrzodów żołądka i dwunastnicy, krwawienia z układu trawiennego i perforacji. Niemniej jednak ryzyko takich powikłań w porównaniu z liczbą przepisywanych leków zawierających ibuprofen jest bardzo niewielkie. Przy wysokich dawkach (przeciwzapalnych), wiek powyżej 60 lat i stwierdzone w wywiadzie ciężkie powikłania w układzie pokarmowym są czynnikami zwiększającymi ryzyko ciężkich działań niepożądanych NLPZ w obrębie układu pokarmowego (Devillier P. 2001). Leki z grupy NLPZ działają poprzez blokowanie enzymów cyklooksygenaz (COX) i hamowania syntezy prostaglandyn przez cały czas, a późniejsze hamowanie syntezy prostaglandyn na poziomie ogólnoustrojowym prowadzi do uszkodzenia błony śluzowej żołądka i górnego odcinka 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 wychwyty zwrotnego serotoniny lub leki hamujące działanie płytek takie jak kwas acetylosalicylowy, mogą zwiększać ryzyko owrzodzenia lub krwawienia. 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.	stosowanie niższych dawek zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych. Stosowanie NLPZ w połączeniu z inhibitorem pompy protonowej zmniejsza ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacji (Ray WA. i wsp., 2007). Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
<i>Schorzenia układu sercowo-naczyniowego</i> (nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, niewydolność serca, zawał serca, obrzęk, nadciśnienie, niewydolność serca)	Podobnie jak w przypadku innych niesterydowych 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) - substancji obkurczającej naczynia i silnego stymulatora agregacji płytek krwi o działaniu modulowanym przez izoformę COX-1 oraz prostaglandyny I₂ (PGI₂) - silnej substancji rozszerzającej naczynia i inhibitora aktywności płytek krwi o działaniu regulowanym głównie	Krótki czas leczenia i stosowanie niższych dawek zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.

	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. Zasugerowano, że leki z grupy NLPZ w różnym stopniu naruszają równowagę TXA2/PGI2, zwiększając przez to ryzyko schorzeń sercowo-naczyniowych (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.	
Zaburzenie hematologiczne (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza)	Krwawienie z przewodu pokarmowego może doprowadzić do znacznej niedokrwistości u pacjentów przewlekłe stosujących niesterydowe leki przeciwzapalne. Działanie to mieści się w zakresie działań bardzo rzadkich, tj. występujących w mniej niż 1 przypadku na 10 000 leczonych pacjentów.	Krótki czas leczenia i stosowanie niższych dawek zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia tych działań niepożądanych. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka)	Niesterydowe leki przeciwzapalne należą do najczęstszych przyczyn natychmiastowych polekowych reakcji nadwrażliwości skóry na świecie. Jakkolwiek część pacjentów reaguje na pojedyncze, konkretne leki, wielu nie toleruje licznych leków z grupy NLPZ. W przybliżeniu połowa osób reagujących na wiele NLPZ 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).	Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Wysoka dawka i długotrwała terapia	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 osiągnąć za pomocą jakiegokolwiek połączonej analizy takich serii. Doskonale ilustruje to jedna z serii obejmująca 1033 zgłoszeń obejmujących przyjęcie doustne samego ibuprofenu: u 705 (65%) pacjentów nie wystąpiły żadne objawy,	Zaleca się regularne kontrolowanie parametrów czynności wątroby, czynności nerek oraz morfologii krwi podczas długotrwałego podawania ibuprofenu. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób

	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). Prawdopodobieństwo działań niepożądanych zwiększa się wraz z dawką i czasem trwania leczenia za pomocą niesterydowych leków przeciwzapalnych. Przewlekłe leczenie niektórymi lekami z grupy NLPZ wiąże się z nieznacznie zwiększonym ryzykiem zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem (Rodríguez LAG., González-Pérez A. 2005).	przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Zaburzenia naczyniowo-mózgowe (zawał serca, udar mózgu)	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). 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.	Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Upośledzenie czynności nerek (zmniejszona ilość oddawanego moczu, ostra niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych, zwiększenie stężenia sodu w osoczu, zmniejszenie ilości wydalanego mocznika i zwiększone stężenie mocznika w surowicy, krwimocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, białkomocz)	Istnieje hipoteza, według której działania niepożądane wywoływane 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. Nderitu i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę badań obserwacyjnych w praktykach lekarzy ogólnych oraz badań populacyjnych, aby oszacować siłę związku pomiędzy 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 inne przeciwwskazania (Nderitu P. i wsp., 2013).	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. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Upośledzenie czynności wątroby przy długotrwałym leczeniu (żółtaczką cholestatyczną, zapalenie wątroby, zwiększenie	Opublikowano bardzo niewiele zgłoszeń dotyczących działania toksycznego ibuprofenu na wątrobę powiązanymi zarówno z uszkodzeniem wątrobowokomórkowym, jak i z uszkodzeniem związanym z zastojem żółci. I tak jeden z ostatnich przypadków był powiązany z zespołem zanikających dróg żółciowych. Zasugerowano	Należy utrzymać jak najniższą dawkę. Zaleca się regularne kontrolowanie parametrów czynności wątroby podczas długotrwałego podawania ibuprofenu. Lekarze oraz inni klinicyści

aktywności enzymów wątrobowych w surowicy)	też, że ibuprofen może zwiększać ryzyko uszkodzenia wątroby, jeśli jest podawany chorym z przewlekłym zapaleniem 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). Ostra niewydolność wątroby (ONW) z powodu polekowego 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 z powodu polekowego uszkodzenie wątroby uzyskane w okresie 10,5 lat. Dane zbierano prospektywnie za pomocą szczegółowych kart obserwacji klinicznej od 1198 zakwalifikowanych pacjentów. W analizie przypadków wykazano, że polekowe uszkodzenie wątroby stanowi rzadką przyczynę ONW, cechuje się powolnym rozwojem, dotyka niewspółmierną liczbę kobiet i członków mniejszości, oraz rzadko samoistnie ustępuje, przy czym przeszczep pozwala osiągnąć doskonałą przeżywalność (Reuben A. i wsp., 2010).	pracujący w ramach opieki zdrowotnej powinni uważać na stosowanie leków NLPZ u pacjentów z niewydolnością wątroby. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Nadwrażliwości / reakcje alergiczne (obrzęk twarzy, języka i krtani, duszność, tachykardia - zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze, wstrząs)	Zespół nadwrażliwości powiązany ze stosowaniem ibuprofenu to zależna od organizmu reakcja na lek, która ma charakter idiosynkratyczny. Reakcja ta jest prawdopodobnie wywoływana 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. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.

Zwiększone ryzyko krwawienia	Opierając się na analizie dwudziestu badań obserwacyjnych (9 badań obserwacyjnych, 10 badań klinicznych, 1 metaanaliza) Michels SL. i wsp. określili częstość występowania zdarzeń związanych z krwawieniem, które są powiązane ze stosowaniem ibuprofenu wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) lub 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 pacjento-lat. Częstość występowania krwawień z przewodu pokarmowego rosła wraz z wiekiem i równoległym stosowaniem innych leków. Stwierdzono ogólną, jednak nie zawsze istotną statystycznie zależność dawka-odpowiedź dla ibuprofenu. 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. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Stosowanie u osób w podeszłym wieku	U pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania działań niepożądanych po NLPZ jest zwiększona, w szczególności perforacji i krwawienia z przewodu pokarmowego, które mogą zakończyć się zgonem. Aby opisać niewłaściwe stosowanie tradycyjnych niesterydowych 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 powszechny, nieodpowiedni sposób ordynowania 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 i byłoby interesujące czy rezultaty mogą uaktualnić kryteria Beersa	Należy unikać stosowania przewlekłego, chyba że 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

	(Gulmez SE. i wsp., 2011).	krwi. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Stosowanie w ostatnim trymestrze ciąży	W czasie trzeciego trymestru ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą wpływać na płód, powodując: - 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. U matki i noworodka w końcowym okresie ciąży: - możliwe wydłużenie czasu krwawienia, działanie przeciw agregacji, które może wystąpić nawet przy stosowaniu bardzo małych dawek; zahamowanie czynności skurczowej macicy prowadzące do opóźnienia lub wydłużenia porodu. 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). W dużym wieloośrodkowym badaniu epidemiologicznym prowadzonym przez LJ. Van Marter i wsp., 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).	Stosowanie ibuprofenu jest przeciwwskazane w trzecim trymestrze ciąży. Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Ryzyko niewydolności nerek u odwodnionych dzieci	Niesterydowe leki przeciwzapalne są inhibitorami cyklooksygenaz I i II, zmniejszającymi 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	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. Zdaniem podmiotu

	naczyń zależnego od prostaglandyn w tętniczkach przedkłębuszkowych (doprowadzających). To może prowadzić do niepowstrzymanego zwężenia tętniczek przedkłębuszkowych wskutek działania endogennych katecholamin i innych czynników wazoaktywnych. To może prowadzić do zmniejszenia szybkości przesączania kłębuszkowego, ograniczenia wydalania sodu z moczem, i w wyniku wspólnego działania leków NLPZ oraz zmniejszonej skutecznej objętość krwi w krążeniu, mogą doprowadzić do niedokrwienia nerek i ostrej martwicy kanalików nerkowych (Jason MM. i wsp., 2013). 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 przyjmującej leki NLPZ dochodzi do rozwoju szeregu zespołów nefrotoksycznych wymagających leczenia, mogących obejmować ostrą niewydolność nerek, śródmiąższowe zapalenie nerek, nadciśnienie tętnicze, nadmierne stężenie potasu (hiperkaliemia), niedobór sodu (hiponatremia) lub jego nadmiar (hipernatremia). Leki z grupy NLPZ wpływają na czynność nerek, ograniczając przepływ krwi do części nerek odpowiadających za filtrowanie krwi i zwiększając ryzyko u dzieci, odwodnionych wskutek wymiotów lub biegunki w trakcie choroby. Dane sugerują, że przy krótkotrwałym stosowaniu ryzyko niezbyt 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. W większości przypadków upośledzenie czynności nerek wywołane przez NLPZ miało nasilenie łagodne i charakter samoograniczający się (John CM. i wsp., 2007).	odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.
Równoległe stosowanie ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2	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 niesterydowe leki przeciwzapalne stanowi przeciwwskazanie do stosowania ibuprofenu. Także stwierdzona w wywiadzie perforacja lub krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego w powiązaniu z wcześniejszą terapią innym NLPZ jest przeciwwskazaniem do	Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.

	stosowania ibuprofenu. Szczególnej uwagi wymagają pacjenci, u których wcześniej występowało nadciśnienie tętnicze i/lub niewydolność serca ze względu na odnotowane zatrzymania płynów i obrzęk związane z terapią NLPZ. Przyjmowanie ibuprofenu z innymi lekami z grupy NLPZ (terapia wielolekowa) zwiększa prawdopodobieństwo działań niepożądanych typowych dla tej klasy leków. Sprzyja temu fakt, że wiele leków z grupy NLPZ jest dostępnych bez recepty.	
Dorośli przyjmujący kwas acetylosalicylowy przy dawkach dobowych powyżej 75 mg	Dane eksperymentalne sugerują, że ibuprofen może hamować wpływ niskich dawek kwasu acetylosalicylowego na agregację płytek krwi przy równoległym stosowaniu obu leków. W jednym z badań 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 tym podaniu doszło do obniżenia wpływu kwasu acetylosalicylowego na powstawanie tromboksanu i agregację płytek krwi. 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 okazjonalnym stosowaniu ibuprofenu ryzyko wynikające z tłumienia przeciwplatekowego działania niskich dawek aspiryny będzie prawdopodobnie minimalne ze względu na długotrwałe działanie aspiryny na płytki krwi (FDA 2006).	Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego, informacje dotyczące tego ryzyka są w odpowiedni sposób przekazane w ChPL. Żadne inne środki zapobiegawcze nie są konieczne.

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Wpływ NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń	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

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
	ZD. 2006). W prospektywnym wieloośrodkowym 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 były przepisywane chorym na ospę wietrzną w 14–16% przypadków (Dubos F. i wsp., 2008).
Zastosowanie na wczesnym etapie ciąży	A. Ericson i B.A.J. Källén przeprowadzili badanie w celu sprawdzenia wad wrodzonych u niemowląt, których matki stosowały niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ) we wczesnym okresie ciąży. Dane uzyskano z prospektywnego rejestrowania przypadków 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 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). Wyniki populacyjnych badań kohortowych przeprowadzonych przez DK. Li i wsp. wykazały, że przedurodzeniowe stosowanie leków z grupy NLPZ i aspiryny zwiększało ryzyko poronienia. Po skorygowaniu względem potencjalnych czynników zakłócających, przedurodzeniowe stosowanie NLPZ wiązało się ze wzrostem ryzyka poronienia o 80% (skorygowany współczynnik ryzyka: 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 związku (Li DK. i wsp., 2003). RK. Hernandez i wsp. sprawdzili, czy stosowanie niesterydowych 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).
Pozarejestrowane stosowanie u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg	Ze względu na status leku wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) ryzyko pozarejestrowanego stosowania tego produktu 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.

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Stosowanie ibuprofenu u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg	Ze względu na status leku wydawanego bez przepisu lekarza (OTC) ryzyko pozarejestryjnego stosowania tego produktu 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.
Stosowanie doodbytniczej postaci ibuprofenu do leczenia przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków	W przeciwieństwie do formy iniekcyjnej, stosowanie doodbytniczej postaci ibuprofenu w terapii przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków nie jest procedurą standardową (Surkov D. et al. 2014). Dowody wspierające pozarejestryjne stosowanie enteralnych postaci ibuprofenu w leczeniu PDA u wcześniaków są słabe. Konieczne są dobrze zaplanowane, odpowiednio przekonujące farmakologiczne i kontrolowane badania kliniczne zanim stosowanie postaci dojelitowej będzie mogło być rekomendowane. W krajach, w których dopuszczona jest dożylna postać racemicznej mieszaniny ibuprofenu, użycie poza wskazaniami enteralnej formy racemicznej mieszaniny ibuprofenu nie może być wspierane (Gouyon JB., Kibleur Y. 2010).

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

Charakterystyka Produktu Leczniczego dla Ibufen 200 mg, czopki zapewnia lekarzom, farmaceutom i innym pracownikom służby zdrowia szczegółowe informacje dotyczące stosowania produktu leczniczego oraz zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja charakterystyki, w języku potocznym, dostarczona jest w formie ulotki dla pacjenta (PL). Charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotki dla pacjenta są rutynowymi środkami minimalizacji ryzyka stosowania produktu leczniczego.

Polpharma oświadcza, że zastosowanie ibuprofenu ma dobrze poznany profil bezpieczeństwa ustalony podczas długiego okresu doświadczeń po dopuszczeniu do obrotu.

Nie stwierdzono obecnie powodów dla planowania podjęcia dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii w związku z rozpoznanymi zagrożeniami: istotnego zidentyfikowanego ryzyka, istotnego potencjalnego ryzyka, oraz brakujących informacji. W chwili obecnej Polpharma nie proponuje ani nie planuje żadnych dodatkowych działań w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Polpharma nie planuje dalszych badań dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Ibufen 200 mg, czopki. Polpharma będzie uważnie monitorować wszystkie zagadnienia bezpieczeństwa przy użyciu rutynowych metod nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

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

Istotne wprowadzone zmiany w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
PHVDRMP-099-00-00-EN	29.03.2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja Zaburzenia sercowo-naczyniowe Skutki hematologiczne Ciężkie reakcje skórne <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Nie stwierdzono <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie u osób w podeszłym wieku Stosowanie w ciąży	Wprowadzony wstępny Plan Zarządzania Ryzykiem
PHVDRMP-099-00-01-EN	21.11.2013	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja Zaburzenia sercowo-naczyniowe Skutki hematologiczne Ciężkie reakcje skórne Wysoka dawka i długotrwała terapia Schorzenia naczyń mózgowych Upośledzenie czynności nerek Upośledzenie czynności wątroby przy długotrwałym leczeniu Nadwrażliwość / reakcje alergiczne Zwiększone ryzyko krwawienia Stosowanie u osób w podeszłym wieku Stosowanie w ciąży w ostatnim trymestrze <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Wpływ leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń Zastosowanie na wczesnym etapie ciąży <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie ibuprofenu u dzieci poniżej 3 miesiąca życia bez konsultacji lekarskiej. Stosowanie doodbytniczych form ibuprofenu w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków.	Opracowano Plan Zarządzania Ryzykiem zgodnie z formatem EMA opublikowanym w: „Wytycznych dotyczących wzoru Planu Zarządzania Ryzykiem w UE” (EMA/465932/2013, wersja 1. z dnia 25 lipca 2013 r.). 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
PHVDRMP-	24.01.2014	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u>	W wersji RMP

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
099-00-02-EN		Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja Zaburzenia sercowo-naczyniowe Skutki hematologiczne Ciężkie reakcje skórne Wysoka dawka i długotrwała terapia Schorzenia naczyń mózgowych Upośledzenie czynności nerek Upośledzenie czynności wątroby przy długotrwałym leczeniu Nadwrażliwość / reakcje alergiczne Zwiększone ryzyko krwawienia Stosowanie u osób w podeszłym wieku Stosowanie w ciąży w ostatnim trymestrze Ryzyko niewydolności nerek u odwodnionych dzieci Równoległe stosowanie ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 Dorośli przyjmujący kwas acetylosalicylowy przy dawkach dobowych powyżej 75 mg <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Wpływ leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń Wpływ leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń Zastosowanie na wczesnym etapie ciąży Pozarejestrowane stosowanie u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie ibuprofenu u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg. Stosowanie doodbytniczych form ibuprofenu w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków.	PHVDRMP-099-00-02-EN wdrożono uwagi zamieszczone w szkicu sprawozdania z oceny na 120. dzień Planu Zarządzania Ryzykiem na mocy procedur uzyskiwania pozwolenia o nr.: LV/H/0112/002/DC LV/H/0114/001/DC LV/H/0114/002/DC
PHVDRMP-099-00-03-EN	20.03.2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja Zaburzenia sercowo-naczyniowe Skutki hematologiczne Ciężkie reakcje skórne	Zawartość merytoryczna tego dokumentu nie różni się od poprzedniej wersji (PHVDRMP-099-00-02-EN) i przedkładana jest w związku ze złożeniem

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		Wysoka dawka i długotrwała terapia Schorzenia naczyń mózgowych Upośledzenie czynności nerek Upośledzenie czynności wątroby przy długotrwałym leczeniu Nadwrażliwość / reakcje alergiczne Zwiększone ryzyko krwawienia Stosowanie u osób w podeszłym wieku Stosowanie w ciąży w ostatnim trymestrze Ryzyko niewydolności nerek u odwodnionych dzieci Równoległe stosowanie ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 Dorośli przyjmujący kwas acetylosalicylowy przy dawkach dobowych powyżej 75 mg <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Wpływ leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń Zastosowanie na wczesnym etapie ciąży Pozarejestacyjne stosowanie u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie ibuprofenu u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg. Stosowanie doodbytniczych form ibuprofenu w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków.	dossier (Polska) na dopuszczenie do obrotu nowego produktu przez Polpharma SA.
PHVDRMP-099-00-04-EN	31.03.2015	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja Zaburzenia sercowo-naczyniowe Skutki hematologiczne Ciężkie reakcje skórne Wysoka dawka i długotrwała terapia Schorzenia naczyń mózgowych Upośledzenie czynności nerek Upośledzenie czynności wątroby przy długotrwałym leczeniu Nadwrażliwość / reakcje alergiczne Zwiększone ryzyko krwawienia	Zawartość merytoryczna tego dokumentu nie różni się od poprzedniej wersji (PHVDRMP-099-00-03-EN) i przedkładana jest w związku ze złożeniem dossier (Polska) na dopuszczenie do obrotu nowego produktu przez Polpharma SA.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		Stosowanie u osób w podeszłym wieku Stosowanie w ciąży w ostatnim trymestrze Ryzyko niewydolności nerek u odwodnionych dzieci Równoległe stosowanie ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 Dorośli przyjmujący kwas acetylosalicylowy przy dawkach dobowych powyżej 75 mg <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Wpływ leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń Zastosowanie na wczesnym etapie ciąży Pozarejestryjne stosowanie u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie ibuprofenu u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg. Stosowanie doodbytniczych form ibuprofenu w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków.	
PHVDRMP-099-00-05-EN/WEU	17.06.2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</u> Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenia i perforacja Schorzenia układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, kołatanie serca, niewydolność serca, zawał serca, obrzęk, nadciśnienie, niewydolność serca) Zaburzenie hematologiczne (niedokrwistość, leukopenia, trombocytopenia, pancytopenia, agranulocytoza) Ciężkie reakcje skórne (rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna martwica naskórka) Wysoka dawka i długotrwała terapia Zaburzenia naczyniowo-mózgowe (zawał serca, udar mózgu) Upośledzenie czynności nerek (zmniejszona ilość oddawanego moczu, ostra niewydolność nerek, martwica brodawek nerkowych, zwiększenie stężenia sodu w osoczu, zmniejszenie ilości wydalanego mocznika i zwiększone stężenie mocznika w surowicy,	W PHVDRMP-099-00-05-EN/WEU wprowadzono zalecenia / komentarze zawarte w ocenie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (pismo nr. UR.DRL.RLN.4000.0083.2015.MP.7). Teksty informacyjne produktów zostały zaktualizowane.

Wersja dokumentu	Data	Zagadnienie	Komentarze
		krwiomocz, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, białkomocz) Upośledzenie czynności wątroby przy długotrwałym leczeniu (żółtaczka cholestatyczna, zapalenie wątroby, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy) Nadwrażliwości / reakcje alergiczne (obrzęk twarzy, języka i krtani, duszność, tachykardia - zaburzenia rytmu serca, niedociśnienie tętnicze, wstrząs) Zwiększone ryzyko krwawienia Stosowanie u osób w podeszłym wieku Stosowanie w ostatnim trymestrze ciąży Ryzyko niewydolności nerek u odwodnionych dzieci Równoległe stosowanie ibuprofenu z lekami z grupy NLPZ, w tym z selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 Dorośli przyjmujący kwas acetylosalicylowy przy dawkach dobowych powyżej 75 mg <u>Istotne potencjalne ryzyko</u> Wpływ leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu zakażeń Zastosowanie na wczesnym etapie ciąży Pozarejestryjne stosowanie u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg <u>Brakujące informacje</u> Stosowanie ibuprofenu u dzieci młodszych niż 6 lat i o masie ciała poniżej 20 kg. Stosowanie doodbytniczych form ibuprofenu w leczeniu przetrwałego przewodu tętniczego (PDA) u noworodków	