

Część VI: Streszczenie planu zarządzania ryzykiem

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Ibuprofen Altan (ibuprofen)

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

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

Streszczenie planu zarządzania ryzykiem dla produktu Ibuprofen Altan powinno się czytać biorąc pod uwagę wszystkie dane zawarte w raporcie oceniającym i streszczeniu napisanym w potocznym języku, wchodzących w skład Publicznego Raportu Oceniającego.

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

I. Informacje o produkcie i wskazaniach do jego stosowania

Produkt leczniczy Ibuprofen Altan zarejestrowany do stosowania we wskazaniu leczenia utrzymującego się przez krótki czas objawowego bólu o umiarkowanym natężeniu oraz gorączki i także w procesach zapalnych, kiedy podawanie drogą dożylną jest klinicznie uzasadnione, gdy inne drogi podawania nie są możliwe (patrz Charakterystyka produktu leczniczego w celu uzyskania pełnych wskazań). Produkt leczniczy zawiera ibuprofen jako substancję czynną, podawany jest drogą dożylną (infuzja).

Dalsze informacje na temat oceny korzyści ze stosowania produktu Ibuprofen Altan można znaleźć w Publicznym Raporcie Oceniającym dla produktu Ibuprofen Altan, włączając w to streszczenie napisane językiem potocznym, dostępne na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych pod nazwą produktu leczniczego.

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

Istotne ryzyka produktu leczniczego Ibuprofen Altan, łącznie z działaniami podejmowanymi w celu zmniejszenia tych ryzyk 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.

II.A Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji

Istotne ryzyka związane ze stosowaniem produktu leczniczego Ibuprofen Altan 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 podawany. 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 Ibuprofen Altan. 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).

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji (z Części II: Modułu SVIII)		
Istotne	zidentyfikowane	• Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacje • Choroby układu sercowo-naczyniowego i choroby naczyniowo-mózgowe (np. nadciśnienie tętnicze, obrzęk, niewydolność serca oraz zaburzenia zakrzepowe włącznie z zawałem mięśnia sercowego, udarem) • Zaburzenia krwi • Ciężkie reakcje skórne • Leczenie w dużych dawkach lub przez długi czas • Zaburzenia nerek • Zaburzenia wątroby w leczeniu długoterminowym • Nadwrażliwość/reakcje alergiczne • Ryzyko toksyczności płodu (toksyczność sercowo-płucna i nefrotoksyczność) podczas trzeciego trymestru ciąży • Ryzyko poronienia lub wad wrodzonych podczas pierwszego i drugiego trymestru ciąży • Podwyższone ryzyko krwawienia • Interakcje z innymi lekami które mogą podwyższyć ryzyko krwawienia (inne NLPZ, kortykosteroidy
ryzyka		

Lista istotnych zagrożeń i brakujących informacji (z Części II: Modułu SVIII)	
	doustne, leki przeciwzakrzepowe, leki antypłytkowe, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny) • Interakcje z lekami które mogą wpływać na działanie nerek (środki moczopędne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagoniści receptora angiotensyny II) • Aseptyczne zapalenie opon mózgowych u pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym i mieszaną chorobą tkanki łącznej
Istotne potencjalne ryzyka	• Wpływ NLPZ na pogorszenie stanu infekcji • Zaburzenia płodności u kobiet
Brakujące informacje	• Nie istnieją

II.B Podsumowanie informacji o istotnych ryzykach

Krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie lub perforacja	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ryzyko krwawienie z przewodu pokarmowego jest powszechnie i od dawna znanym ryzykiem związanym z lekami należącymi do grupy NLPZ (włącznie z ibuprofenem). Te działania niepożądane wywodzą się z mechanizmu działania tych leków, mianowicie ibuprofen redukuje syntezę prostaglandyn wykazujących działanie ochronne na błony śluzowe, zmniejszając ten efekt na żołądek. Zważając na fakt, że zarówno duża częstość jak i ciężki stopień krwawienia były notowane przy stosowaniu tych leków (mogąc prowadzić do śmiertelnego krwotoku, itp), to ryzyko zostało uwzględnione jako istotne zidentyfikowane ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta ze wzrostem dawek NLPZ, u pacjentów u których występowała choroba wrzodowa, szczególnie jeśli wystąpiły powikłania w postaci krwawienia lub perforacji oraz u osób w podeszłym wieku.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkty 2, 4 Zalecenia ostrożności w przypadku leczenia pacjentów u których występują wcześniejsze stany mogące predysponować pacjenta do krwawienia z układu pokarmowego znajdują się w punkcie 4.4. ChPL. Instrukcje odnośnie rozpoczęcia leczenia najniższą możliwą dawką oraz równoczesna terapia ochronna w przypadku pacjentów ze zwiększonym ryzykiem znajduje się w punkcie 4.4. ChPL. Ostrzeżenie, że szczególna uwaga jest wskazana w przypadku pacjentów, którzy równocześnie otrzymują inne leki, które mogą zwiększać ryzyko

	owrzodzenia oraz krwawienia z przewodu pokarmowego jest opisane w punktach 4.4 i 4.5 ChPL. W punkcie 2. ulotki dla pacjenta informuje się pacjentów, że powinni powiadomić lekarza jeśli istnienie u nich historia krwawienia z przewodu pokarmowego w punkcie 2. ulotki dla pacjenta. Pacjenci są poinformowani, aby skonsultować się z lekarzem zanim użyją ibuprofenu razem z innymi lekami. W punkcie 4 Ulotki dla pacjenta informuje się iż należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem jeśli pojawi się ostry ból w górnej części brzucha lub jeśli pojawi się krew w stolcu lub w wymiocinach. Status prawny: lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Zaburzenia sercowo-naczyniowe i naczyniowo-mózgowe (np. nadciśnienie, obrzęk, niewydolność serca oraz zaburzenia zakrzepowe włącznie z zawałem mięśnia sercowego i udarem)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Zaburzenia sercowo-naczyniowe, jak nadciśnienie spowodowane zatrzymaniem płynów i niewydolność serca są dobrze znanymi efektami klasy dla leków NLPZ (włączając ibuprofen), które mogą wiązać się z ich mechanizmem działania. Jako że te zaburzenia mogą prowadzić do ciężkich, powodujących inwalidztwo działań niepożądanych zostały one uwzględnione jako istotne potencjalne ryzyko związane z zażywaniem ibuprofenu. W lipcu 2005. roku, opierając się na przeglądzie danych z obejmujących długi czas, kontrolowanych przez placebo oraz aktywny komparator badań klinicznych leków NLPZ, FDA zadecydowała, że podwyższone ryzyko ciężkich działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego mogą być efektem klasy dla wszystkich leków NLPZ, zarówno tych hamujących COX-2 selektywnie jak i nieselektywnych. Niewielki wzrost ryzyka problemów sercowo-naczyniowych, jak zawał serca lub udar, zostały potwierdzone u pacjentów którzy przyjmują duże dawki ibuprofenu (2.400 mg lub więcej dziennie).
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z nadciśnieniem oraz niewydolnością nerek mogą być bardziej podatni na zatrzymywanie płynów. Duże dawki ibuprofenu mogą stwarzać dodatkowe ryzyko zawału serca lub udaru. Inne czynniki zwiększające ryzyko to wysoki poziom lipidów we krwi, cukrzyca lub palenie.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkt 4 Informacja o konieczności zachowania ostrożności w przypadku pacjentów z współwystępującymi chorobami, które mogą podwyższać

	ryzyko zatrzymywania płynów, nadciśnienia lub obrzęku są podane w punkcie 4.4. ChPL. Należy podawać najmniejszą skuteczną dawkę. Punkt 4.4 zawiera informację, że pacjenci z niewyrównanym nadciśnieniem, zastoinową niewydolnością serca, wyrównaną chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych lub chorobę naczyniowo-mózgową powinni być leczeni ibuprofenem jedynie jeżeli lekarz uzna stosunek korzyści do ryzyka jako pozytywny. Podobne czynniki powinny być brane pod uwagę przed rozpoczęciem przewlekłego leczenia pacjentów z ryzykiem sercowo-naczyniowym (np. nadciśnienie, hiperlipidemia, cukrzyca, palenie). W ulotce dla pacjenta, w punkcie 2. uprzedza się pacjentów o konieczności poinformowania lekarza o wystąpieniu obrzęku, zaburzeń serca, wysokiego ciśnienia krwi, cukrzycy, wysokiego cholesterolu lub jeśli palą, oraz o tym, że nie powinni przekraczać zalecanej dziennej dawki ani zalecanego okresu przyjmowania leku. W punkcie 2 ulotki dla pacjenta, pacjenci są powiadomieni iż powinni skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką przed użyciem ibuprofenu jeśli mają niewydolność serca, dusznicę bolesną (ból w klatce piersiowej) lub jeśli przeszli zawał mięśnia sercowego, operację pomostowania tętnic (bypassów), chorobą tętnic obwodowych (problemy krążenia w nogach lub stopach spowodowane zwężeniem lub niedrożnością tętnic) lub inne rodzaje udaru (włączając „mini-udar” i udar). Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Zaburzenia hematologiczne	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Zaburzenia hematologiczne mogą stać się zagrożeniem dla życia w przypadku niektórych pacjentów. Z tego powodu zostały one uwzględnione jako istotne, zidentyfikowane ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Podwyższone ryzyko krwawienia może wystąpić u pacjentów z predyspozycją do krwawienia i którzy otrzymują równocześnie inne leki, potencjalnie zwiększające ryzyko krwawienia/dyskrazji krwi.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkty 2, 4 W punkcie 4.4. ChPL uprzedza się o konieczności monitorowania pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi lub którzy przeszli operacje. Specjalny nadzór medyczny jest konieczny u pacjentów którzy niedawno przebyli poważne operacje. Należy zachować ostrożność u pacjentów, którzy przyjmują kwas acetylosalicylowy aby zapobiec agregacji płytek krwi.

	Pacjenci powinni poinformować lekarza jeśli będą poddawani jakimkolwiek badaniom klinicznym, ponieważ czas krwawienia może być wydłużony oraz hematokryt oraz hemoglobina mogą być zaniżone, o czym informuje się pacjentów w punkcie 2. ulotki dla pacjenta. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Ciężkie reakcje skórne	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	W literaturze naukowej, można znaleźć różne badania epidemiologiczne, opisy przypadków i serie przypadków, które wiążą NLPZ z ciężkimi reakcjami skórnymi włączając zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) i toksyczną martwicę rozplywną naskórka. Mimo, że występują bardzo rzadko, ciężkie reakcje skórne mogą pozostawić stałe następstwa takie jak blizny, utrata wzroku czy słuchu. Co ważne, te reakcje mogą nastąpić nagle, bez objawów je zapowiadających. Biorąc pod uwagę te fakty, ciężkie reakcje skórne zostały uznane za istotne zidentyfikowane ryzyko dla ibuprofenu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Istnieje większe ryzyko występowania tych reakcji na początku terapii, w większości przypadków reakcje te następują podczas pierwszego miesiąca terapii. Dodatkowymi czynnikami ryzyka są podeszły wiek, płeć żeńska, wcześniejsze reakcje skórne, nadwrażliwość oraz idiosynkrazja.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkt 2 Informacja, że lek należy odstawić natychmiast po wystąpieniu pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonie śluzowej oraz jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości jest zawarta w punkcie 4.4. ChPL. Ulotka dla pacjenta, punkt 4: Pacjenci powinni poinformować lekarza jeśli wystąpią u nich opisane objawy lub jeśli odczują pogorszenie stanu zdrowia. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Stosowanie dużych dawek oraz leczenie przewlekłe	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Po wprowadzeniu do obrotu odnotowano wzrost liczby przypadków uszkodzenie wątroby spowodowanych stosowaniem ibuprofenu w dużych dawkach lub przez długi czas. Badania kliniczne sugerują, że istnieje małe podwyższenie ryzyka zawału mięśnia sercowego lub udaru powiązane z dużymi dawkami przyjmowanymi przewlekłe.

	Z racji, że te okoliczności mogą stanowić ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu działania niepożądane, zostały one zaklasyfikowane jako ważne zidentyfikowane ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta przy zwiększonych dawkach NLPZ u pacjentów, z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli wystąpiły powikłania w postaci krwawienia lub perforacji oraz u osób w podeszłym wieku. Ryzyko hepatotoksyczności jest wyższe u osób z współwystępującymi chorobami wątroby oraz osób spożywających alkohol w sposób przewlekły. Ryzyko uszkodzenia wątroby wzrasta u pacjentów z upośledzeniem czynności wątroby oraz u pacjentów w podeszłym wieku.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkty 2, 4 Punkt 4.4 ChPL: te ryzyka powinny być brane pod uwagę przed rozpoczęciem długiego leczenia pacjentów z dodatkowymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów leczonych przewlekłe ibuprofenem, powinno się regularnie kontrolować czynność wątroby i obraz krwi. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Upośledzenie wydolności nerek	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Zaburzenia czynności nerek są od dawna znanymi efektami klasy dla leków NLPZ. Ryzyko może stać się ciężkie i nieodwracalne w przypadku pacjentów z grupy ryzyka, z tego powodu powinny brać się pod uwagę specjalne środki ostrożności. Ze względu na tę powszechnie znaną kwestię bezpieczeństwa, upośledzenie czynności nerek została zaliczona do istotnych, zidentyfikowanych zagrożeń.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z zaburzeniem czynności nerek, pacjenci którzy przyjmują leki moczopędne lub inhibitory konwertazy angiotensyny oraz pacjenci leczeni przewlekłe mogą przedstawiać zwiększone ryzyko uszkodzenia nerek. Jednoczesne leczenie beta-adrenolitykami, cyklosporyną, baklofenem, antagonistami receptora angiotensyny II lub inhibitorami cyklooksygenazy mogą prowadzić do pogorszenia czynności nerek.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkt 4

	Instrukcje dotyczące zmniejszenia dawek w przypadku pacjentów z łagodnym do umiarkowanego upośledzenia czynności nerek znajdują się w punkcie 4.2. ChPL. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w przypadku pacjentów z poważnym upośledzeniem czynności nerek. W punkcie 4.4. ChPL zaleca się ostrożność w przypadku pacjentów z chorobami nerek w wywiadzie i w szczególności w przypadku pacjentów leczonych diuretykami ze względu na możliwość zatrzymywania płynów i pogorszenia czynności nerek. Instruuje się, iż dawki ibuprofenu powinny być możliwie najmniejsze oraz, że należy kontrolować czynność nerek. W przypadku odwodnienia, powinno się dopilnować odpowiedniego przyjęcia płynów, jako że odwodnienie może spowodować rozwój niewydolności nerek. W punkcie 2. ulotki dla pacjenta, ostrzega się pacjentów o konieczności odpowiedniego przyjmowania płynów oraz o konieczności natychmiastowego powiadomienia lekarza w wypadku odwodnienia, ponieważ ibuprofen w tym przypadku jako konsekwencja odwodnienia może prowadzić do niewydolności nerek. Powinno się zasięgnąć porady lekarza jeśli przyjmuje się leki moczopędne ponieważ czynność nerek powinna być w tym przypadku monitorowana. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Upośledzenie czynności wątroby podczas leczenia przewlekłego	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Stopień hepatotoksyczności spowodowanych lekami NLPZ waha się od bezobjawowego, podwyższonego poziomu aminotransferaz we krwi, zapalenia wątroby z żółtaczką do ostrej/piorunującej niewydolności wątroby i śmierci. Szeroko zakrojony przegląd obszernych badań populacyjnych dotyczących uszkodzenia wątroby spowodowanego NLPZ przeprowadzony przez AM Walkera w 1997 roku, wykazuje iż hepatotoksyczność spowodowana przez NLPZ jest rzadkie i występuje w 6-184 przypadkach na 100,000 osób rocznie. Zaburzenia wątroby zostały dodane do istotnych, zidentyfikowanych zagrożeń, ze względu na szerokie stosowanie ibuprofenu w leczonej populacji oraz ciężkości tego działania niepożądanego.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z niewydolnością wątroby w wywiadzie, kobiety oraz pacjenci z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C mogą być bardziej podatni. Wskaźnik podniesionego poziomu aminotransferaz waha się według badań populacyjnych, występując częściej u pacjentów otyłych oraz u pacjentów z poważnymi chorobami współwystępującymi.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8

	Ulotka dla pacjenta, punkt 4 W punkcie 4.2. ChPL jest zamieszczona informacja, że pacjenci z łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby powinni rozpocząć leczenie mniejszą dawką i że dawka powinna pozostać najmniejsza jak to możliwe, czas trwania leczenia powinien być minimalny a pacjenci powinni być monitorowani. Ten produkt leczniczy jest przeciwwskazany w przypadku poważnego upośledzenia czynności wątroby. W punkcie 4.4. ChPL, ostrzega się, że pacjenci objęci leczeniem przewlekłym powinni zostać poddani profilaktycznej kontroli czynności wątroby. W przypadku istotnego podwyższenia poziomu aminotransferaz, leczenie powinno zostać przerwane. W punkcie 2. ulotki dla pacjenta, informuje się pacjentów, że powinni skonsultować się ze swoim lekarzem lub pielęgniarką jeśli występowały u nich wcześniej zaburzenia wątroby. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Nadwrażliwość / Reakcje alergiczne	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ryzyko reakcji alergicznych związanych z użyciem NLPZ zostały powszechnie potwierdzone i zostało ono włączone do istotnych, zidentyfikowanych zagrożeń, ze względu na wagę niektórych objawów alergii, pomimo że ogólna częstotliwość tej reakcji jest mała.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Niektórzy pacjenci mogą być obarczeni podwyższonym ryzykiem tych działań niepożądanych, między innymi pacjenci u których wcześniej wystąpiła alergia, wysypka, katar sienny lub astma. Można się spodziewać kurczy oskrzeli u pacjentów z astmą oskrzelową lub reakcją alergiczną, obecnie występującą lub w wywiadzie.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, sekcje 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, sekcja 4 W punkcie 4.4. ChPL, informuje się, że ibuprofen powinien być natychmiast odstawiony w przypadku pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na śluzówce lub jakichkolwiek innych objawów nadwrażliwości. Powinno się bacznie obserwować pacjentów na początku infuzji ze względu na możliwość wystąpienia reakcji alergicznej/wstrząsu anafilaktycznego na którykolwiek ze składników leku. Infuzja powinna zostać przerwana a leczenie objawowe powinno zostać wprowadzone. Odpowiednie działania medyczne, zgodne z objawami pacjenta, muszą zostać podjęte przez specjalistyczny personel medyczny.

	W punkcie 4 ulotki dla pacjenta, informuje się pacjentów, iż powinni oni przestać przyjmować lek oraz poszukać porady medycznej w przypadku pojawienia się objawów reakcji alergicznej. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Toksyczny wpływ na płód (toksyczność sercowo-płucna i nefrotoksyczność) podczas trzeciego trymestru ciąży	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Istniejące dowody epidemiologiczne wiążące prenatalne narażenie na NLPZ i przetrwałe nadciśnienie płucne u noworodków (Persistent pulmonary hypertension in the newborn – PPHN) są ograniczone i oparte na mniejszych badaniach. Związek między zażywaniem NLPZ przez matkę podczas ciąży oraz PPHN opiera się w dużej mierze o opisy serii przypadków.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Czynniki, niezależnie powiązane z podwyższonym ryzykiem przetrwałego nadciśnienia płucnego u noworodków, zidentyfikowane w artykule naukowym Hernánz-Díaz S. et al, to między innymi męska płeć noworodka, czarna lub azjatycka rasa matki, wysokie BMI podczas ciąży (>27 vs <20), cukrzyca i astma, poród przez cesarskie cięcie. Porównując do noworodków urodzonych między 37. a 41. tygodniem ciąży, ryzyko było większe u tych urodzonych między 34. a 37. tygodniem oraz tych urodzonych po 41. tygodniu.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkt 4.6 Ulotka dla pacjenta, punkt 2 W punktach 4.3. oraz 4.6. ChPL, informuje się, że ibuprofen jest przeciwwskazany w trzecim trymestrze ciąży, ze względu na możliwe reakcje niepożądane na które płód mógłby być wystawiony podczas tego etapu ciąży. W punkcie 2. ulotki dla pacjenta, informuje się pacjentów, że ibuprofen nie może być stosowany podczas trzeciego trymestru ciąży. Również, o tym że pacjentki powinny poradzić się swojego lekarza jeśli są w ciąży, przypuszczają że mogą być w ciąży lub gdy planują zajść w ciążę. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Ryzyko poronienia oraz wad wrodzonych w pierwszym i drugim trymestrze ciąży	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Badania z udziałem ludzi i na zwierzętach nie wykazały spójnych dowodów na istnienie zwiększonych efektów teratogennych po zażywaniu dawek terapeutycznych podczas pierwszego trymestru ciąży. Jednakże, istnieje znany szkodliwy wpływ na zwierzęta leczone NPZL, który skutkuje zwiększoną liczbą poronień przed i po implantacyjnych oraz zwiększoną umieralnością płodu jak również zwiększoną ilością wad rozwojowych w tym sercowo-naczyniowych, podwojonych według

	niektórych badań epidemiologicznych sugerując zwiększone ryzyko poronień oraz wad kardiologicznych i żołądkowo-jelitowych po zażyciu inhibitorów syntezy prostaglandyn we wczesnych etapach ciąży. W oparciu o te fakty, ryzyko to zostało uwzględnione jako istotne zidentyfikowane ryzyko.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ryzyko teratogenności może zwiększyć się wraz z dawką oraz okresem leczenia.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkt 4.6 Ulotka dla pacjenta, punkt 2 Punkty 4.3 oraz 4.6 ChPL zawierają informacje o tym, że ibuprofen nie powinien być podawany podczas pierwszego oraz drugiego trymestru ciąży ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych, na które płód mógłby zostać wystawiony na tym etapie ciąży. Jeśli ibuprofen jest zażywany przez kobiety, które starają się zajść w ciążę lub podczas pierwszego lub drugiego trymestru ciąży, dawki powinny być utrzymane na poziomie najmniejszej skutecznej dawki a czas leczenia skrócony do minimum. W punkcie 2. ulotki dla pacjenta informuje się pacjentki o konieczności powiadomienia lekarza jeśli znajdują się w pierwszych 6. miesiącach ciąży. A także o tym, że powinny poradzić się swojego lekarza jeśli są w ciąży, przypuszczają że mogą być w ciąży lub gdy planują zajść w ciążę. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Zwiększone ryzyko krwawienia	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ryzyko krwawienia jest powszechnie znanym i od dawna potwierdzonym efektem dla leków należących do grupy NLPZ (w tym ibuprofen). Te działania niepożądane wywodzą się z mechanizmu działania, mianowicie ibuprofen powoduje zmniejszenie syntezy prostaglandyn (mających działanie ochronne na błonę śluzową), ograniczając w ten sposób efekt ochronny tych związków endogenicznych. Z racji, że duża częstotaść i ciężkość zostały odnotowane w przypadku krwawienia (możliwe doprowadzające do śmiertelnego krwotoku, itp), to ryzyko zostało zaliczone do istotnych zidentyfikowanych zagrożeń.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Ludzie w podeszłym wieku obarczeni są zwiększonym ryzykiem doświadczania działań niepożądanych po zastosowaniu NLPZ, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą być śmiertelne. Ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji wzrasta wraz z dawkami NLPZ, u pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli wystąpiły powikłania w postaci krwotoku lub perforacji.

	Kortykosteroidy, leki przeciwplatekcyjne, leki przeciwzakrzepowe, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) oraz pentoksylina mogą zwiększyć ryzyko krwawienia jeśli są zażywane jednocześnie z ibuprofenem. To ryzyko jest zależne od dawki oraz okresu leczenia.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkt 4 W punkcie 4.4. ChPL informuje się pacjentów z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli wystąpiły powikłania w postaci krwotoku lub perforacji oraz pacjentów w podeszłym wieku, że powinni zacząć leczenie najmniejszą skuteczną dawką oraz że powinni zażywać równocześnie środki ochronne. To również dotyczy pacjentów, którzy muszą zażywać jednocześnie małe dawki aspiryny lub innych leków, które mogą podwyższyć ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Powinno się ostrzec pacjentów, którzy zażywają jednocześnie inne leki, potencjalnie zwiększające ryzyko owrzodzenia lub krwawienia z przewodu pokarmowego, takie jak kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) oraz leki przeciwplatekcyjne jak na przykład aspiryna. Jeśli u pacjenta zażywającego ibuprofen nastąpią krwawienie z przewodu pokarmowego lub choroba wrzodowa powinno się natychmiast odstawić leczenie. Specjalne środki ostrożności powinny być brane pod uwagę po operacjach. Specjalna opieka medyczna jest konieczna podczas podawania ibuprofenu pacjentom, którzy niedawno przebyli poważne operacje. W przypadku pacjentów leczonych ibuprofenem przewlekłe, jako środek zapobiegawczy, należy kontrolować obraz krwi. W punkcie 4. ulotki dla pacjenta, ostrzega się pacjentów, aby przestali zażywać lek i zasięgnęli natychmiastowej porady lekarza jeśli pojawią się u nich objawy krwawienia jelitowego. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Interakcje z lekami które mogą zwiększać ryzyko krwawienia (inne NLPZ-y, kortykosteroidy doustne, leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplatekcyjne, SSRI)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ryzyko krwawienia podczas jednoczesnej terapii innymi lekami, które mają efekt synergiczny z NLPZ-ami jest dobrze znany. Jako że ryzyko może być większe u pacjentów z większymi dawkami i dłuższym okresem terapii, zostało ono uwzględnione jako istotne zidentyfikowane ryzyko dla ibuprofenu.

Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci z chorobą wrzodową w wywiadzie, szczególnie jeśli pojawiły się powikłania w postaci krwotoku lub perforacji, oraz dawkowanie i czas leczenia.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka</u> ChPL, punkty 4.4., 4.5, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkt 4 W punkcie 4.4. ChPL ostrzega się, że terapia skojarzona ze środkami ochronnymi (np.: mizoprostol, inhibitory pompy protonowej) powinna być brana pod uwagę w przypadku pacjentów, którzy muszą zażywać małe dawki aspiryny lub innych leków które mogą zwiększać ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego. Zaleca się monitorowanie parametrów krzepliwości podczas jednoczesnego leczenia lekami przeciwzakrzepowymi. W punkcie 2. ulotki dla pacjenta, oznajmia się, że pacjenci powinni powiadomić swojego lekarza jeśli używają leków, które zaburzają krzepnięcie krwi, takich jak leki przeciwzakrzepowe, leki przeciwplatekcyjne jak kwas acetylosalicylowy. Powinni oni również poinformować lekarza jeśli używają innych leków, które mogą podnieść ryzyko krwotoku, jak na przykład kortykosteroidy oraz selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Interakcje z lekami które mogą mieć wpływ na czynność nerek (diuretyki, inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-adrenolitykami, antagonistami receptora angiotensyny II)	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Ryzyko upośledzenia czynności funkcji nerek podczas jednoczesnego leczenia diuretykami lub/i lekami przeciwnadciśnieniowymi jest dobrze znane. Jako że ryzyko może być wyższe w przypadku pacjentów z grupy ryzyka, zostało ono uznane za istotny zidentyfikowane ryzyko ibuprofenu.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z upośledzoną czynnością nerek, pacjenci w podeszłym wieku, pacjenci odwodnieni.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka.</u> ChPL, punkty 4.4, 4.5, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkt 4 W punkcie 4.4. ChPL oświadcza się, że ibuprofen powinien być używany z zachowaniem szczególnej ostrożności w przypadku pacjentów z chorobami nerek w wywiadzie, szczególnie jeśli są oni jednocześnie leczeni diuretykami. W przypadku podawania ibuprofenu tym pacjentom, powinno się stosować najmniejsze skuteczne dawki a czynność nerek powinna być regularnie monitorowana. W punkcie 4.5. ChPL informuje się, że w przypadku pacjentów z niewydolnością nerek, powinno się zachować ostrożność, szczególnie w

	przypadku pacjentów w podeszłym wieku, jeśli jednocześnie przyjmują oni inhibitory konwertazy angiotensyny, beta-andrenolityki, antagonistów receptora angiotensyny II i/lub inhibitory cyklooksygenazy. Pacjenci powinni być odpowiednio nawodnieni i okresowo monitorowani pod kątem sprawdzenia czynności nerek tuż po rozpoczęciu leczenia. W punkcie 2. ulotki dla pacjenta, informuje się pacjentów że powinni oni poinformować swojego lekarza przed rozpoczęciem leczenia jeśli zażywają preparaty moczopędne ponieważ lekarz powinien kontrolować czynność ich nerek. Pacjenci również powinni powiadomić lekarza jeśli zażywają inhibitory konwertazy angiotensyny jak captopril, beta-andrenolityki jak atenolol i/lub antagonistów receptora angiotensyny II jak losartan. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Aseptyczne zapalenie opon mózgowych u pacjentów z toczeniem rumieniowatym układowym i mieszaną chorobą tkanki łącznej	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Występowanie aseptycznego zapalenia opon mózgowych podczas leczenia NLPZ zaobserwowano po raz pierwszy w 1978. roku u pacjenta z toczeniem rumieniowatym układowym, który zażywał ibuprofen. Od tamtego czasu, odnotowano kilka przypadków aseptycznego zapalenia opon mózgowych u pacjentów z lub bez chorób tkanki łącznej lub chorób autoimmunologicznych po zażyciu różnych NLPZ, najczęściej ibuprofenu. W większości przypadków występowało nawracające zapalenie opon mózgowych po wielokrotnym zażyciu NLPZ.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z toczeniem rumieniowatym układowym i powiązanymi chorobami tkanki łącznej mogą być obarczeni podwyższonym ryzykiem zachorowania na aseptyczne zapalenie opon mózgowych.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka.</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkt 4 Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Wpływ NLPZ na pogorszenie przebiegu infekcji	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Dane epidemiologiczne sugerują, że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) przyczyniają się do zaostrzenia infekcji paciorkowcowych z grupy A, aczkolwiek korzystny wpływ NLPZ został wykazany w innych eksperymentalnych infekcjach bakteryjnych.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Pacjenci z ospą wietrzną mogą mieć podwyższone ryzyko zakażenia w trakcie leczenia NLPZ.

	Genotyp gospodarza, czynniki etiologiczne, miejsce i stadium infekcji, oraz czas podawania NLPZ na początku infekcji może mieć wpływ na następstwa infekcji.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka.</u> ChPL, punkty 4.4, 4.8 Ulotka dla pacjenta, punkty 2, 4 W punkcie 4.4. ChPL jest zamieszczone ostrzeżenie, że w razie ospy wietrznej powinno się unikać podawania ibuprofenu. Jeśli pojawią się lub pogorszą objawy infekcji podczas podawania ibuprofenu, sugeruje się natychmiastową wizytę u lekarza. Powinno się rozpatrzyć czy można zastosować antybiotyki. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.
Zaburzenia płodności u kobiet	
Dowody wskazujące na istnienie związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a istnieniem danego zagrożenia	Istnieją ograniczone dane na to, że inhibitory syntezy prostaglandyn mogą zaburzać płodność u kobiet. Dane, które łączą regularne zażywanie NLPZ z odwracalnym zespołem LUF (luteinized unruptured follicle, zespół luteinizacji niepękniętego pęcherzyka) wywodzą się z badań na zwierzętach i kilku badaniach klinicznych. U zwierząt, podanie podobnego leku, który obniża poziom prostaglandyn we krwi powodowało zaburzenia ciąży i powodowało poronienia. Ten stan jest odwracalny po odstawieniu leczenia. Bezpośrednia zależność przyczynowo-skutkowa nie może zostać ustalona, jednakże istnieją dowody sugerujące możliwość istnienia niepłodności powiązanej z ibuprofenem.
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	Potencjalnymi czynnikami ryzyka związanego z bezpłodnością u kobiet mogą być choroby podstawowe (jak reumatoidalne zapalenie stawów u kobiet, które stosują ibuprofen), ograniczone funkcje seksualne oraz libido w związku z bólem, zmęczeniem, obniżony wskaźnik stosunków płciowych, itp.
Środki minimalizacji ryzyka	<u>Rutynowe środki minimalizacji ryzyka.</u> ChPL, punkty 4.4, 4.6 Ulotka dla pacjenta, punkt 2 W punkcie 2. ulotki dla pacjenta, ostrzega się aby powiadomić swojego lekarza przed rozpoczęciem leczenia ibuprofenem jeśli ma się problemy z zajściem w ciążę. Status prawny: Lek wydawany wyłącznie na receptę. Brak dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

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

Nie istnieją badania, które są warunkiem uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego.

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

Dla Ibuprofen Altan nie są wymagane żadne dalsze badania.