

## **Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу**

*Торгівельне найменування: ТОЙФЕН.*

*Лікарська форма: капсули м'які (1 капсула м'яка містить ібупрофену 400 мг).*

*МНН: ібупрофен.*

### **VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання**

Біль є величезною проблемою в усьому світі. За оцінками, 20% дорослих у всьому світі страждають від болю, а у 10% щороку вперше діагностується хронічний біль.

Гострий біль - це спосіб, за допомогою якого організм, часто внаслідок травми, подає сигнал, що вимагає негайного втручання. З іншого боку, хронічний біль зберігається протягом кількох днів, місяців або років і зачіпає понад 76,2 млн. осіб в Америці - більше, ніж рак, діабет і хвороба серця. Було підраховано, що кожен п'ятий дорослий у всьому світі страждає від болю, і у кожного десятого дорослого біль діагностується щороку.

Хоча біль зачіпає всі верстви населення, незалежно від віку, статі, доходу, расової/етнічної приналежності чи географічного розташування, він не є рівномірно розподіленим по всьому світу.

Крім поширеності та частоти виникнення хронічного болю, ключовими факторами під час оцінки його тягаря також є тяжкість такого болю і ступінь супутньої інвалідності.

### **VI.2.2. Резюме результатів лікування**

Кожен больовий синдром має запальний профіль, що складається з медіаторів запалення, які присутні в больовому синдромі. Запальний профіль може відрізнитися від однієї людини до іншої, а також може змінюватися в однієї і тієї ж людини в різний час. Ключем до лікування больових синдромів є розуміння їх запального профілю. Больові синдроми можна лікувати медикаментозно або хірургічно. Метою повинно бути гальмування або пригнічення вироблення медіаторів запалення, а також гальмування, пригнічення або модуляція нейронної аферентної та еферентної (моторної) передачі. Успішний результат - це той, що призводить до зменшення запалення, а отже, і болю.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) діють на синтез медіаторів запалення. Одним із класичних представників цього класу препаратів є ібупрофен - селективний інгібітор пробольового фактора циклооксигенази другого типу (ЦОГ-2). Ібупрофен було синтезовано 1962 року, і через майже півстоліття його продовжують призначати лікарі різних спеціальностей як надійний і перевірений анальгетик. Історично ібупрофен є препаратом вибору для купірування болю різного походження, а найбільш повна доказова база накопичена за такими показаннями, як головний, зубний біль, болісні менструації та гарячка.

Ібупрофен залишається одним із найбезпечніших представників НПЗП для купірування больових синдромів різного походження, на відміну від інших традиційних НПЗП - АСК і ацетамінофену - ібупрофен характеризується низьким ризиком передозування. Для ібупрофену не встановлена мінімальна летальна доза.

Традиційні нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) продовжують залишатися золотим стандартом лікування як гострих, так і хронічних больових синдромів різної етіології, зважаючи на їхню доступність і оптимальне співвідношення ефективності та переносимості.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Дедалі частіше визнається, що тонкі генетичні та психологічні варіації впливають на біль, ефективність і безпеку анальгетиків. Вплив статі на цей взаємозв'язок залишається маловивченим, особливо у людини. Виявляється, що жінки використовують більше знеболювальних препаратів, ніж чоловіки; однак залишається незрозумілим, чи відображають ці спостереження справжні відмінності в характері використання анальгетиків, чи це упередженість звітності. Доведено відмінності в ефективності анальгетиків, пов'язані зі статуєю, метаболізмом і гормональними профілями. Було помічено, що жінкам виписується більшу кількість рецептів на анальгетики ніж чоловікам. Жінки, також, частіше використовують безрецептурні анальгетики, ніж чоловіки. У дослідженнях на добровольцях з використанням електричного подразника чоловіки демонстрували значно більший знеболювальний ефект від ібупрофену, ніж жінки.

Психологічні та соціальні елементи статі також пов'язані зі зміною больового досвіду та профілів використання анальгетиків, хоча й зі значними індивідуальними варіаціями. Внутрішньогрупові відмінності можуть виявитися в кінцевому підсумку важливішими, ніж статеві відмінності. Подальші дослідження дадуть змогу розплутати різні нитки, що пов'язують гендерні та статеві ефекти на анальгезію, з метою індивідуалізації анальгезії для оптимізації знеболювання.

Фермент цитохрому P450 CYP2C9 полегшує метаболізм кількох НПЗП, включно з ібупрофеном, і було показано, що частоти алелей CYP2C9 істотно різняться в різних етнічних групах. Дослідження показують, що європейське населення у 7,2 раза частіше демонструє порушення метаболізму CYP2C9, ніж населення країн на південь від Сахари, і в 4,5 раза частіше, ніж населення Східної Азії. Частоти алелів CYP2C9 \*2 і \*3 були значно вищими у вихідців із Центральної/Південної Азії (0,224), за якими слідували мешканці Близького Сходу (0,212), європейці (0,203), йорданські араби (0,178) і латиноамериканці (0,116), що вказує на зниження метаболізму та кліренсу ібупрофену порівняно з американцями (0,064), жителями Океанії (0,045), вихідцями зі Східної Азії (0,04), афроамериканцями/афрокарибцями (0,036) та африканцями на південь від Сахари.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Побічні ефекти, пов'язані зі шлунком або кишечником (Шлунково-кишкова токсичність, включаючи перфорацію, виразки та кровотечі)	Повідомлялося про виразки, перфорації та кровотечі в шлунку або кишечнику при застосуванні всіх НПЗП (ліків, які використовуються для лікування болю та запалення), які можуть призвести до смерті. Ризик виразки, перфорації або кровотечі в шлунку або кишечнику зазвичай збільшується	Якщо застосувати ібупрофен в найнижчій ефективній дозі та протягом якомога коротшого часу, цей ризик зменшується. Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам, які страждають на виразку або кровотечу в шлунку

	<p>при застосуванні вищих доз ібупрофену у пацієнтів, які мали виразку в минулому або у пацієнтів похилого віку. Ризик також підвищується, якщо деякі інші ліки, такі як НПЗП, кортикостероїди (ліки, що використовуються проти запалень), антикоагулянти (ліки для розрідження крові), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ліки для лікування поганого настрою). Біль у животі, здуття живота, нудота, утруднене та хворобливе травлення (диспепсія) – нечасті побічні ефекти при застосуванні ібупрофену, що можуть вражати більше 1 пацієнта з 1000. Блювання, метеоризм, діарея та запор є рідкими побічними ефектами, які можуть вражати більше ніж 1 з 10 000 пацієнтів. Виразки шлунка та кишечника, іноді з кровотечею та перфорацією (отвори або аномальні отвори), мікроскопічна кровотеча з кишечника, яка може призвести до анемії, виділення темної згорнутої крові в калі (мелена) є дуже рідкими побічними ефектами при застосуванні ібупрофену (проявляються у менше, ніж 1 людини з 10 000); Запалення кишечника та загострення запалення шлунка, товстої кишки (коліт), травного тракту (хвороба Крона) – побічні ефекти, частоту яких не можливо встановити.</p>	<p>або тонкому кишечнику, пов'язані з попереднім застосуванням ліків від болю та запалення (НПЗП), або у яких у минулому було два або більше таких епізодів. При появі будь-яких симптомів шлункової кровотечі (наприклад, кров у калі) лікування слід негайно припинити.</p>
<p>Побічні ефекти, пов'язані з серцем та кровоносними судинами (Серцево-судинні та цереброваскулярні порушення)</p>	<p>Такі ліки, як ібупрофен, можуть бути пов'язані з незначним підвищенням ризику серцевого нападу (інфаркту міокарда) або раптового припинення кровопостачання частини мозку (інсульт). Ризик більш вірогідний</p>	<p>Цей препарат не слід вживати пацієнтам із серцевими проблемами. Якщо у вас є проблеми з серцем, ви перенесли інсульт або може бути ризик розвитку цих станів</p>

	<p>при застосуванні високих доз і тривалого лікування.          При лікуванні НПЗП повідомлялося про затримку рідини, високий кров'яний тиск (артеріальна гіпертензія) і серцеву недостатність.          Неприємне відчуття серцебиття, серцева недостатність, серцевий напад є побічними ефектами, про які повідомлялося з дуже рідкою частотою, які можуть вражати до 1 з 10 000 пацієнтів.          Частота виникнення високого кров'яного тиску невідома.</p>	<p>(наприклад, якщо ви маєте високий кров'яний тиск, високий рівень цукру в крові [діабет] або високий вміст жиру [холестерин] або ви палите), порадьтеся зі своїм лікарем.          Побічні ефекти можна звести до мінімуму, якщо застосовувати найнижчу ефективну дозу протягом найкоротшого часу, необхідного для контролю симптомів.</p>
<p>Алергічні реакції, включаючи звуження дихальних шляхів, висип і утворення пухирів або відлущування шкіри (Підвищена чутливість, включаючи анафілаксію, серйозні шкірні реакції)</p>	<p>Застосування ібупрофену може призвести до алергічних реакцій у пацієнти з проблеми з легенями, пов'язаними із звуженням дихальних шляхів, утрудненням дихання (астма), нежиттю, сверблячою шкірною висипкою або набряком губ, обличчя, язика чи горла після прийому ліків, що містять ацетилсаліцилову кислоту, наприклад, аспірин або інших ліків від болю та запалення (НПЗЗ), а також у пацієнтів з алергією на ібупрофен.          Найвищий ризик цих реакцій проявляється у перший місяць лікування.          При застосуванні НПЗЗ дуже рідко повідомлялось про важкі шкірні реакції з почервонінням, утворення бульбашок, сильним запаленням і втратою шкіри (ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз).          Астма, бронхоспазм, задишка та хрипи, тяжкі реакції гіперчутливості, симптоми яких можуть включати набряк обличчя, язика та гортані, задишку, тахікардію, артеріальну гіпотензію, анафілактичні реакції,</p>	<p>Не приймайте цей препарат, якщо відомо про підвищену індивідуальну чутливість до його складових, інших протизапальних ліків або аспірину.          Припиніть застосування цього препарату і негайно зверніться до лікаря, якщо у вас з'явилася шкірний висип, будь-яке ураження слизових оболонок або інші шкірні прояви алергії.</p>

	ангіоневротичний набряк або тяжкий шок – дуже рідкісні побічні ефекти (можуть виникати у 1 з 10 000 пацієнтів, які отримували лікування).	
Порушення функції нирок	<p>Ібупрофен може спричинити проблеми з функцією нирок навіть у пацієнтів, які раніше не мали проблем з нирками.</p> <p>Це може призвести до набряку ніг і, навіть, до серцевої недостатності або високого кров'яного тиску у сприйнятливих людей.</p> <p>Ібупрофен може спричинити ураження нирок, особливо у пацієнтів, які вже мають проблеми з нирками, серцем або печінкою, або приймають метотрексат (використовується для лікування раку), таблетки, що сприяють виведенню рідини (діуретики) або інгібітори АПФ (застосовуються для лікування високого кров'яного тиску), а також у літніх пацієнтів.</p> <p>Припинення прийому ібупрофену зазвичай призводить до одужання.</p> <p>Проблеми з нирками, включаючи розвиток набряку, спричиненого рідиною в тканинах організму (набряк), запалення нирок та ниркову недостатність є дуже рідкісними побічними ефектами, які можуть вражати до 1 із 10000 пацієнтів.</p>	<p>Перед початком лікування ібупрофеном порадьтеся зі своїм лікарем, якщо у вас знижена функція нирок.</p> <p>Цей препарат не можна застосовувати пацієнтам із серйозними захворюваннями нирок.</p> <p>У разі тривалого лікування пацієнтам, які приймають лікарський засіб, особливо пацієнтам із високим ризиком, слід періодично контролювати функцію нирок.</p>
Використання протягом вагітності (Застосування у період вагітності)	<p>Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) не рекомендується приймати жінкам протягом перших 6 місяців вагітності через можливий ризик аномального розвитку майбутньої дитини.</p> <p>Ібупрофен, як і інші НПЗП, не можна приймати протягом останніх 3 місяців вагітності, оскільки він може спричинити серйозні проблеми з серцем, легенями та нирками у</p>	Уникайте прийому цього препарату протягом вагітності.

	<p>майбутньої дитини.          При застосуванні наприкінці вагітності він може викликати тенденцію до кровотечі як у матері, так і у дитини та послабити силу скорочень матки, таким чином затримуючи початок пологів.</p>	
--	--	--

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
Застосування під час годування груддю	Ібупрофен виявляється у грудному молоці у незначних кількостях.
Підвищений ризик кровотеч	Ібупрофен може тимчасово блокувати дію клітин, що відповідають за згортання крові (агрегацію тромбоцитів), і збільшити час кровотечі. НПЗП можуть посилити дію антикоагулянтів, таких як варфарин.
Тяжкі порушення функції печінки	Під час прийому ібупрофену у пацієнтів може виникнути порушення функції печінки. Симптоми включають пожовтіння шкіри та очних яблук, нудоту, блювання, нездужання, сплутаність свідомості, сонливість.

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Не застосовано.

### VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Для всіх лікарських засобів є інструкції для їх медичного застосування, що містять інформацію про застосування лікарського засобу, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

### VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не заплановані.

## VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни в плані управління ризиками протягом часу.

Версія	Дата	Проблема безпеки	Коментар
1.0	На момент реєстрації 13.04.2023	<b>Ідентифіковані ризики:</b> Шлунково-кишкова токсичність, включаючи перфорацію, виразки та кровотечі; Серцево-судинні та цереброваскулярні порушення; Підвищена чутливість та алергічні реакції, включаючи анафілаксію та серйозні шкірні реакції; Порушення функції нирок; Застосування у період вагітності. <b>Потенційні ризики:</b> Застосування під час годування груддю; Підвищений ризик кровотеч; Тяжкі порушення функції печінки. <b>Відсутня інформація:</b> ---	