

РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ

(Версія 2.1/ 28.08.2024)

Для лікарського засобу

АФФИДА СИРОП

**Суспензія оральна з абрикосовим смаком (5 мл суспензії містять 100 мг ібупрофену)
По 100 мл у флаконі з темного скла; по 1 флакону в комплекті зі шприцом-дозатором у
картонній коробці.**

VI.2. ЕЛЕМЕНТИ РЕЗЮМЕ ДЛЯ ГРОМАДСЬКОСТІ

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Показання до застосування

Короткотривале лікування пропасниці та болю у дітей.

Біль

У дослідженні, що проводилися в декількох країнах ЄС, прийняли участь 51,8 мільйонів респондентів із котрих повідомили про біль (20,9%) це трохи більше ніж кожний п'ятий від населення старше 18 років. Про помірний біль повідомили 29,4 млн. чоловік, а про легкій - 9,0 млн. чоловік. Частота виникнення болю варіювала від щоденної до такої, що спостерігалась один раз на місяць. Дослідження показали, що жінки частіше страждають на біль, ніж чоловіки. Поява болю її інтенсивність та частота збільшується з віком, результати (принаймні для важких та помірних болів) вказують на найвищий показник у віці від 40 до 59 років.

Groholt EK та співавтори вивчали загальні прояви головного болю, болю у животі та болю у спині серед дітей 7-17 років, було виявлено 14,9, 8,3 і 4,7%, відповідно. Найбільш поширеною була комбінація головного болю та болю у животі. Біль була найчастішою серед дівчат. Випадки були трохи вищими у малозабезпечених сім'ях порівняно з тими, що мають більш високий соціальний статус. Діти, які живуть у малоосвічених, малозабезпечених сім'ях працівників, мали приблизно в 1,4 рази частіше появу болі. Існував міцний зв'язок між різними больовими станами та іншими формами страждання у однієї дитини.

Пропасниця/Лихоманка

Щонайменше 20% дитячих лихоманок не мають очевидної причини. Невелике, але значне число з цих пацієнтів може мати серйозну бактеріальну інфекцію; найбільший ризик лихоманки у новонароджених та дітей віком до 36 місяців. В 10-20% лихоманка є причиною дитячих візитів до медичних працівників. Пацієнти у котрих причину лихоманки та джерело інфекції легко ідентифікувати мають більш позитивний прогноз. Не своєчасно діагностоване джерело інфекції може спричинити тяжке захворювання і навіть смерть. Менінгіт, пневмонія, інфекція сечовивідних шляхів (ІМП), герпесвірус людини 6 (HHV-6) та бактеріємія є серйозними джерелами лихоманки у новонароджених та маленьких дітей. Незрілі імунні системи новонароджених ставлять їх до більшого ризику загальної інфекції. Застуда – найпоширеніша хвороба людини, і вона вражає людей у всьому світі. Дорослі, як правило, щорічно переносять від двох до п'яти інфекцій, а діти можуть мати від шести до десяти застудних захворювань на рік (і до дванадцяти простудних захворювань на рік у

школярів). Щороку діти страждають близько 5 таких інфекцій і дорослих від двох до трьох інфекцій. Одне дослідження у дітей в Норвегії у віці від 4 до 5 років виявило, що у 48% щорічно траплялося більше двох випадків застудних захворювань.

За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, в усьому світі виникають епідемії грипу які мають тяжкі прояви хвороби у 3-5 мільйонів осіб. Смертність від сезонного грипу є найвищою у дітей та людей похилого віку.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Національні західні настанови рекомендують лікувати дітей з неускладненою лихоманкою за наявності дискомфорту та/чи болю амбулаторно, із застосуванням антипіретиків і анальгетиків парацетамолу та ібупрофену за наявності дискомфорту та/чи болю (Sullivan D.J., Chappini E., NICE). Обидва препарати добре переносяться та мають рівний статус у національних та міжнародних рекомендаціях.

Попередні результати поточних досліджень звичних рекомендацій лікарів і фармацевтів виявили такі тренди:

ібупрофен і парацетамол — найчастіше рекомендовані анальгетики;
у разі лихоманки парацетамол призначають найчастіше і дітям, і дорослим;
для усунення болю педіатри найчастіше виписують ібупрофен;
за наявності запального процесу ібупрофен виписують найчастіше як дітям, так і дорослим.

Згідно з результатами останніх клінічних досліджень, в яких ібупрофен та парацетамол застосовували як терапію першої лінії, загальна кількість пацієнтів, які мали навіть мінімальні побічні ефекти, становила близько 10% для парацетамолу порівняно з 8% — для ібупрофену (Kanabar D.J.).

Порівняна безпека ібупрофену і парацетамолу доведена у численних дослідженнях. Наприклад, в одному з останніх метааналізів, який включив 85 досліджень, значних відмінностей між обома агентами за кількістю побічних ефектів у пацієнтів педіатричного профілю не виявлено (стандартизована різниця середніх 0,82; 95% довірчий інтервал 0,60–1,12) (Pierce C.A., Voss B.).

У дослідженні E.H. Giannini та співавторів порівнювали ефективність та безпеку застосування ібупрофену та АСК протягом 12 тиж регулярного застосування. На тлі однакової ефективності в ібупрофену виявили нижчу частоту розвитку побічних ефектів, що проявилось у меншій кількості пацієнтів, які відмовилися від подальшого лікування внаслідок їх розвитку. За результатами цього дослідження безпека ібупрофену визнана прийнятною.

Безпека застосування ібупрофену у дітей з лихоманкою досліджена в декількох великих Клінічних Дослідженнях. Найважливіше з них — дослідження S.M. Lesko та A.A. Mitchell, результати якого опубліковані в 1995 р. У дослідженні взяли участь 84 656 дітей. Учасників дослідження рандомізували у три групи залежно від застосування парацетамолу в разовій дозі 12 мг/кг маси тіла, ібупрофену — в разовій дозі 5 мг/кг або ібупрофену — в разовій дозі 10 мг/кг. Дітей залучали у дослідження під час звернення за медичною допомогою з приводу лихоманки внаслідок гострих запальних захворювань, найчастіше ГРЗ (42%).

Згодом опубліковано результати ще одного дослідження (Wong A. et al.) за участю великої кількості дітей — 628. Учасників рандомізували у три групи для застосування:

метамізолу у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла, парацетамолу — в разовій дозі в середньому 12 мг/кг та ібупрофену — в разовій дозі 5 або 10 мг/кг маси тіла при температурі тіла 39,2 або $\geq 39,2$ °C відповідно. За результатами дослідження загальна кількість побічних ефектів, що можна було пов'язати з прийомом антипіретика, була статистично зіставна серед груп дослідження і становила 2,4; 1,4 та 2,9% для метамізолу, парацетамолу та ібупрофену відповідно.

Таким чином, згідно з результатами КД, проведених на великих групах учасників, ібупрофен є безпечним засобом для симптоматичного лікування у разі болю та лихоманки у дітей.

На базі кафедри педіатрії післядипломної освіти Національного медичного університету імені О.О. Богомольця проведено власне дослідження ефективності та безпеки застосування ібупрофену у формі суспензії для лікування дітей з лихоманкою (Марушко Ю.В. та співавт.). Мета роботи — узагальнення досвіду застосування (200 мг ібупрофену у 5 мл суспензії) у дітей із ГРІ, що супроводжується лихоманкою та синдромом інтоксикації. У дослідженні взяли участь 98 дітей, хворих на ГРІ (48 (49%) хлопчиків та 50 (51%) дівчаток), середній вік — $7,1 \pm 0,2$ року (4–12 років).

Висновки

1. Ібупрофен справляє знеболювальну, жарознижувальну і протизапальну дію, характеризується високим профілем ефективності та безпеки при лікуванні дітей з лихоманкою, болем легкої та помірної інтенсивності.
2. Ібупрофен слід застосовувати в мінімальній ефективній дозі і в найкоротші терміни — не більше 3 днів при лихоманці і 5 днів при болю. Не рекомендується приймати більше одного препарату з групи нестероїдних протизапальних засобів.
3. Ібупрофен в безрецептурних дозах має низьку ймовірність серйозних побічних ефектів.

Сучасні дані щодо безпеки застосування ібупрофену в педіатричній практиці
Марушко Ю.В., Вільяньєра О.М.

Посилання: (www.umj.com.ua/uk/publikatsia-117942-suchasni-dani-shhodo-bezpeki-zastosuvannya-ibuprofenu-v-pediatricnij-praktitsi)

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

На підставі наявних даних відсутні недоліки у знаннях про ефективність ібупрофену в цільових групах, що могло би вимагати проведення постмаркетингових досліджень з ефективності та безпеки Крім того, немає доказів того, що результати лікування можуть бути різними в будь-якій цільовій підгрупі населення за будь-якими показниками з урахуванням таких факторів, як вік, стать, раса.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ	Пацієнтам з гіперчутливістю до ібупрофену, інших компонентів препарату, а також з реакціями гіперчутливості на інші	Пацієнтам з зазначеною гіперчутливістю призначення препарату протипоказано.

	НПЗЗ, що містять зазначені речовини, не призначаються. Слід проявляти обережність, призначаючи ібупрофен пацієнтам, у яких спостерігались реакції гіперчутливості або алергічні реакції до інших речовин, таких як, наприклад, інші анальгетики, жарознижувальні засоби, нестероїдні протизапальні препарати, оскільки вони знаходяться в групі підвищеного ризику виникнення реакцій гіперчутливості при застосуванні ібупрофену. Слід проявляти обережність, призначаючи ібупрофен пацієнтам з бронхіальною гіперактивністю (астма), сінною лихоманкою, носовими поліпами або хронічними обструктивними захворюваннями дихальних шляхів чи попередніми епізодами ангіоневротичного набряку, через підвищений ризик виникнення в таких пацієнтів алергічних реакцій. Ібупрофен може викликати тяжкі шкірні реакції з серйозними наслідками які можуть спричинити смерть пацієнта. Найвищий ризик такої реакції може бути на початку лікування ібупрофеном.	Пацієнтам з підвищеною чутливістю до НПЗЗ або аспірину призначення препарату протипоказано. Використання ібупрофену протипоказано пацієнтами у котрих прийом НПЗЗ супроводжувався появою бронхіальної астми.
--	---	--

Підвищена схильність до кровотечі або активна кровотеча, цереброваскулярні кровотечі, порушення кровотворення або згортання крові	Такі ліки як кортикостероїди, антикоагулянти, варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антитромбоцитарні засоби такі як аспірин при одночасному застосуванні з ібупрофеном збільшують ризик шлунково-кишкових кровотеч. Пацієнти з порушенням згорання крові (коагуляції) або пацієнти, які отримують лікування антикоагулянтами, повинні бути під ретельним наглядом	
Активна чи рецидивна виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча. Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація в анамнезі, пов'язані з прийомом НПЗЗ	Використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), таких як ібупрофен, збільшує ризик кровоточивості шлунку, появи виразки та перфорації що може призвести до смерті. НПЗЗ не слід давати пацієнти, які мають виразку шлунку, перфорацію або кровотечу або хто мав два подібних епізоди в анамнезі, особливо якщо вони були пов'язані з прийомом НПЗЗ. Застосування ібупрофену та інших НПЗЗ в таких пацієнтів слід уникати. НПЗЗ можуть погіршувати хронічні запальні хвороби кишечника, такі як хвороба Крона або виразковий коліт.	Обговорення з лікарем або фармацевтом перед початком лікування ібупрофеном. Використовуючи ібупрофен в найменшій ефективній дозі та якомога коротший час зменшує цей ризик. Якщо симптоми кровотечі з'являються (наприклад, кров у калі) необхідно припинити лікування та негайно звернутися до лікаря.
Тяжка серцева недостатність (IV функціональний клас за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA))	Дослідження показують, що високі дози ібупрофену при лікуванні протягом тривалого часу збільшують ризик серцевого нападу. Але короткострокове застосування мінімально ефективних доз не збільшують такої ризик. Повідомлялося про випадки синдрому Коуніса у	Цей ризик буде зменшеним при застосуванні ібупрофену в мінімально ефективній дозі та якомога коротший час.

	пацієнтів, які отримували ібупрофен. Синдром Коуніса визначено як серцево-судинні симптоми, що пов'язані зі звуженням коронарних артерій і потенційно призводять до інфаркту міокарда.	
Тяжка печінкова недостатність	Прийом ібупрофену може викликати погіршення функції печінки, що проявляється слабкістю, нудотою, блюванням естетичністю склери очей та шкіри	Пацієнтам з цими захворюваннями призначати ібупрофен слід з обережністю. При появі перших симптомів ураження печінки лікування ібупрофеном слід зупинити
Тяжка ниркова недостатність (клубочкова фільтрація < 30 мл/хв)	Пацієнти з серйозними нирковими проблемами не слід призначати ібупрофен, оскільки це може спричинити ниркову недостатність.	Пацієнтам з проблемами нирок призначати ібупрофен слід з обережністю, обов'язкова консультація лікаря.
Третій вагітності триместр	Протягом третього триместру вагітності всі інгібітори синтезу простагландину можуть становити такі ризики:	ібупрофен протипоказаний протягом третього триместру вагітності.

	- для плода: передчасне <u>звуження/закриття</u> артеріальної протоки та легенева гіпертензія; ниркова дисфункція; - для матері та новонародженого можливе подовження часу кровотечі; пригнічення скорочень матки, що призводить до затримки чи подовження пологів.	
--	--	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

<i>Ризик</i>	<i>Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)</i>
Застосування супутними НПЗП	Не рекомендується застосовувати ібупрофен одночасно з ацетилсаліциловою кислотою/ аспірином, через підвищення імовірності розвитку побічних реакцій. <i>Інші НПЗП, включаючи саліцилати.</i> Одночасне застосування кількох НПЗП може збільшувати ризик розвитку шлунково-кишкових виразок та кровотеч
Тривале використання	Небажані ефекти можна мінімізувати шляхом застосування найменшої ефективної дози протягом найкоротшого періоду, необхідного для контролю симптомів через вплив на шлунково-кишковий тракт і серцево-судинну систему, порушеннями функції нирок. Найбільш високий ризик таких реакцій існує у пацієнтів з порушенням функції нирок, серцевою декомпенсацією, дисфункцією печінки, пацієнтів літнього віку та тих, хто приймає діуретики та інгібітори АПФ.
Пацієнти літнього віку	У пацієнтів літнього віку спостерігається підвищена частота виникнення побічних реакцій при прийомі НПЗП, особливо шлунково-кишкової кровотечі та перфорації, які можуть бути летальними. Діуретики можуть збільшувати ризик нефротоксичності, асоційованої з прийомом НПЗП, особливо у літніх пацієнтів
Маскування симптомів основних інфекцій, асептичний менінгіт	Ібупрофен може викликати зниження кількості лейкоцитів і зменшити опірність інфекції. Існуючі інфекції, пов'язані з шкірою, можуть розвиватися або прояви її ставати більш важкими (може розвинути некротичний фасциит, який характеризується інтенсивним болем, високою температурою, набрякшою та гарячою шкірою, пухирцями, некрозом). Асептичний менінгіт, ймовірно, частіше зустрічається у пацієнтів з системним червоним вовчаком та іншими хворобами сполучної тканини (великі колагенози) схильні до асептичного

	менінгіту, хвороби що характеризується запаленням оболонок мозку.
Наявність вітряної віспи	У виняткових випадках серйозні інфекційні ускладнення з боку шкіри та м'яких тканин можуть бути спричинені вітряною віспою. На сучасному етапі не можна виключати впливу НПЗЗ на загострення цих інфекцій. У зв'язку з цим рекомендовано уникати застосування ібупрофену за наявності в пацієнта вітряної віспи.
1 та 2 триместри вагітності та застосування під час пологів	Починаючи з 20-го тижня вагітності застосування ібупрофену може спричинити маловоддя (олігогідрамніон) внаслідок дисфункції нирок плода. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, більшість з яких пройшли після припинення лікування. Тому протягом першого та другого триместру вагітності ібупрофен не слід призначати, якщо в цьому немає потреби. Якщо ібупрофен застосовується жінкою, яка намагається завагітніти, або протягом першого і другого триместру вагітності, доза повинна бути якомога нижчою, а тривалість лікування – якомога коротшою. <i>Пологи</i> Не рекомендується застосовувати ібупрофен під час пологів. Можливі затримка та пролонгація пологів, а також подовження часу кровотечі у матері та дитини.

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

Даний лікарський засіб має інструкцію для медичного застосування, яка забезпечує лікарів, фармацевтів та пацієнтів докладною інформацією про те, як застосовувати цей лікарський засіб, вказуються можливі ризики і надаються рекомендації по їх мінімізації.

Рекомендації дані в цьому документі фактично є рутинними заходами з мінімізації ризиків. Даний лікарський засіб не потребує будь-яких додаткових заходів щодо мінімізації ризиків.

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

Ібупрофен є добре вивченим лікарським засобом і не вимагає додаткових досліджень в післяреєстраційному періоді.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Основні зміни у Плані управління ризиками з плином часу

Версія	Дата	Питання безпеки	Коментарі
1.0	На момент процедури реєстрації 21.12.2018	Розроблені розділи інструкції відповідно до актуальної КХЛЗ	Надавався у складі досьє для реєстрації,

Версія	Дата	Питання безпеки	Коментарі				
		Сформовані та описані ризики, властиві ЛЗ та заходи мінімізації ризиків <table><tr><th colspan="2">Основні проблеми безпеки</th></tr><tr><td>Важливі ідентифіковані ризики</td><td> - Серцева недостатність - Інфаркт міокарда (ІМ) - Гострі цереброваскулярні порушення - Шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорація - Загострення виразкового коліту та хвороби Крона - Серйозні шкірні реакції (включаючи ексfolіативний дерматит, Синдром Стівенса Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) - Нефротоксичність / ниркова недостатність - Використання під час третього триместру вагітності - Взаємодія з ліками, що можуть збільшити ризик кровотечі та виразки, такі як кортикостероїди, антикоагулянти, такі як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антитромбоцитарні засоби такі як аспірин - Взаємодія з антигіпертензивними засобами (наприклад, діуретиками, бета-блокатори) - Використання пацієнтами літнього віку - Використання пацієнтами </td></tr></table>	Основні проблеми безпеки		Важливі ідентифіковані ризики	- Серцева недостатність - Інфаркт міокарда (ІМ) - Гострі цереброваскулярні порушення - Шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорація - Загострення виразкового коліту та хвороби Крона - Серйозні шкірні реакції (включаючи ексfolіативний дерматит, Синдром Стівенса Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) - Нефротоксичність / ниркова недостатність - Використання під час третього триместру вагітності - Взаємодія з ліками, що можуть збільшити ризик кровотечі та виразки, такі як кортикостероїди, антикоагулянти, такі як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антитромбоцитарні засоби такі як аспірин - Взаємодія з антигіпертензивними засобами (наприклад, діуретиками, бета-блокатори) - Використання пацієнтами літнього віку - Використання пацієнтами	це перша версія ПУР
Основні проблеми безпеки							
Важливі ідентифіковані ризики	- Серцева недостатність - Інфаркт міокарда (ІМ) - Гострі цереброваскулярні порушення - Шлунково-кишкові кровотечі, виразки та перфорація - Загострення виразкового коліту та хвороби Крона - Серйозні шкірні реакції (включаючи ексfolіативний дерматит, Синдром Стівенса Джонсона, токсичний епідермальний некроліз) - Нефротоксичність / ниркова недостатність - Використання під час третього триместру вагітності - Взаємодія з ліками, що можуть збільшити ризик кровотечі та виразки, такі як кортикостероїди, антикоагулянти, такі як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або антитромбоцитарні засоби такі як аспірин - Взаємодія з антигіпертензивними засобами (наприклад, діуретиками, бета-блокатори) - Використання пацієнтами літнього віку - Використання пацієнтами						

Версія	Дата	Питання безпеки		Коментарі				
			бронхіальною астмою в анамнезі • Реакції гіперчутливості • Підвищена чутливість до НПЗЗ або аспірину • Печінкові розлади • Асептичний менінгіт • Передчасне закриття артеріального протоки у плоду					
		Важливі потенційні ризики	• Зниження фертильності у жінок • Головний біль при тривалому застосуванні • Використовувати під час першого та другого триместру вагітності • Другий інфаркт міокарда після лікування ібупрофеном					
		Відсутня інформація	• Лікування тривалістю більше 14 днів					
2.0	На момент перереєстрації 20.06.2024	Внесені зміни в розділи інструкції Фармакотерапевтична група. Фармакологічні властивості. Протипоказання. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Особливості застосування. Спосіб застосування та дози. Передозування. Побічні реакції. Пересмотрені ризики, властиві ЛЗ. Наразі перелік проблем безпеки виглядає наступним чином – <table><tr><td colspan="2">Основні проблеми безпеки</td></tr><tr><td>Важливі ідентифіковані ризики</td><td> Відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ Підвищена схильність до кровотечі або активна кровотеча, </td></tr></table>		Основні проблеми безпеки		Важливі ідентифіковані ризики	Відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ Підвищена схильність до кровотечі або активна кровотеча,	Надається у складі досьє для перереєстрації, це друга версія ПУР з внесеними суттєвими змінами в інформацію з безпеки
Основні проблеми безпеки								
Важливі ідентифіковані ризики	Відома гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату, ацетилсаліцилової кислоти або інших НПЗЗ Підвищена схильність до кровотечі або активна кровотеча,							

Версія	Дата	Питання безпеки		Коментарі
			цереброваскулярні кровотечі, порушення кровотворення або згортання крові Активна чи рецидивна виразкова хвороба або шлунково-кишкова кровотеча. Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація в анамнезі, пов'язані з прийомом НПЗЗ Тяжка серцева недостатність (IV функціональний клас за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA)) Тяжка печінкова недостатність Тяжка ниркова недостатність (клубочкова фільтрація < 30 мл/хв) Третій триместр вагітності	
		<i>Важливі потенційні ризики</i>	Застосування с супутними НПЗП Тривале використання Пациенти літнього віку Маскування симптомів основних інфекцій, асептичний менінгіт Наявність вітряної віспи 1 та 2 триместри вагітності та застосування під час пологів	
		<i>Відсутня інформація</i>	Немає	
2.1	28.08.2024	Згідно зауважень експерта в процесі перереєстрації внесені зміни в розділи інструкції - Особливості застосування. Передозування. Побічні реакції.		Внесені відповідні зміни, що не є суттєвими, доповнення в

Версія	Дата	Питання безпеки	Коментарі
		Внесені відповідні зміни в розділи щодо рутинних засобів мінімізації ризиків	інформацію з безпеки, тож версія ПУР - 2.1