

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Dolirief 400 mg filmsko obložene tablete

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg ibuprofena (v obliki 684 mg ibuprofenijevega lizinata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

- filmsko obložena tableta

Podolgovate, bikonveksne, bele do kremaste filmsko obložene tablete s prelomno oznako na eni strani.

Razdelilna zarezka je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

Velikost tablete je približno 20,0 mm x 8,0 mm.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Kratkotrajno simptomatsko zdravljenje blagih do zmernih bolečin, kot so glavobol, migrena, zobobol, dismenoreja, mišična bolečina, bolečina v hrbtu, revmatska bolečina, ter zvišane telesne temperature in simptomov, povezanih s prehladom in gripo.

Zdravilo Dolirief je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let, ki tehtajo vsaj 40 kg.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odmerjanje

Za lajšanje simptomov je treba uporabljati najmanjši učinkovit odmerek najkrajši možni čas (glejte poglavje 4.4).

Odrasli in mladostniki  $\geq 40$  kg (12 let in več):

Če otroci in mladostniki, stari od 12 do 18 let, to zdravilo potrebujejo več kot 3 dni, ali če se simptomi poslabšajo, se je treba posvetovati z zdravnikom.

Odrasel bolnik se mora posvetovati z zdravnikom, če simptomi vztrajajo ali se poslabšajo, ali če to zdravilo potrebuje več kot 5 dni za zdravljenje bolečine in 3 dni za zdravljenje migrene ali zvišane telesne temperature.

Priporočeni odmerek je 1 tableta, zaužita z vodo, po potrebi do trikrat na dan.

Med odmerkoma mora miniti vsaj 6 ur.

V 24-urnem obdobju se ne sme vzeti več kot 3 tablete (1200 mg ibuprofena).

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z najkrajšo potrebno uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka, ki še zadostuje za nadzor simptomov (glejte poglavje 4.4).

### **Posebne skupine bolnikov**

#### *Pediatrična populacija:*

Zdravilo Dolirief je kontraindicirano pri mladostnikih, ki tehtajo manj kot 40 kg, ali otrocih, mlajših od 12 let (glejte poglavje 4.3).

#### *Starejši:*

Odmerka ni potrebno posebno prilagajati. Zaradi možnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4) je priporočljivo starejše zelo skrbno nadzorovati.

#### *Okvara ledvic:*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvične funkcije odmerka ni potrebno zmanjšati (za bolnike s hudim ledvičnim popuščanjem glejte poglavje 4.3).

#### *Okvara jeter (glejte poglavje 5.2):*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jetrne funkcije odmerka ni potrebno zmanjšati (za bolnike s hudo okvaro jeter glejte poglavje 4.3).

#### Način uporabe

Za peroralno in samo kratkotrajno uporabo.

Filmsko obloženo tableto je treba vzeti z vodo.

Priporočljivo je, da bolniki z občutljivim želodcem vzamejo zdravilo Dolirief skupaj s hrano.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, ki so v preteklosti kazali preobčutljivostne reakcije (npr. bronhospazem, astmo, rinitis, angioedem ali urtikarijo) na acetilsalicilno kislino ali druga nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID).

Aktivna ali ponavljajoča se peptična razjeda/krvavitev v anamnezi (dva ali več ločenih pojavov dokazane razjede ali krvavitve).

Anamneza gastrointestinalne krvavitve ali perforacije, povezane s predhodnim zdravljenjem z NSAID.

Hudo srčno popuščanje (stopnje IV po NYHA), odpoved ledvic ali odpoved jeter (glejte poglavje 4.4).

Zadnje trimesečje nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Bolniki s cerebrovaskularnimi ali drugimi aktivnimi krvavitvami.

Bolniki z nepojasnenimi motnjami hematopoeze.

Bolniki s hudo dehidracijo (ki jo je povzročilo bruhanje, diareja ali nezadosten vnos tekočin).

Mladostniki, ki tehtajo manj kot 40 kg, in otroci, mlajši od 12 let.

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Neželene učinke je mogoče zmanjšati z najkrajšo potrebno uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka, ki je potreben za obvladanje simptomov (glejte gastrointestinalna (GI) in kardiovaskularna tveganja, ki so navedena spodaj).

Starejši imajo med zdravljenjem z NSAID pogosteje neželene učinke, zlasti gastrointestinalne krvavitve in perforacije, ki so lahko smrtne.

##### *Dihalne motnje:*

Pri bolnikih, ki imajo ali so kdaj imeli bronhialno astmo ali alergijsko bolezen, lahko ibuprofen sproži bronhospazem.

##### *Drugi NSAID:*

Sočasni uporabi ibuprofena z drugimi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

##### *SLE in mešana vezivnotkivna bolezen:*

Sistemski lupus eritematosus in mešana vezivnotkivna bolezen – povečano tveganje za aseptični meningitis (glejte poglavje 4.8).

##### *Ledvične motnje:*

Okvare ledvic, saj se ledvična funkcija lahko dodatno poslabša (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

##### *Jetrne motnje:*

Moteno delovanje jeter (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

##### *Kardiovaskularni in cerebrovaskularni učinki:*

Previdnost (pogovor z zdravnikom ali farmacevtom) je potrebna pred začetkom zdravljenja bolnikov z anamnezo hipertenzije in/ali srčnega popuščanja, ker so v povezavi s terapijo z NSAID poročali o zastajanju tekočine, hipertenziji in edemih.

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možgansko kap). Epidemiološke študije na splošno ne kažejo, da so majhni odmerki ibuprofena (npr.  $\leq$  1200 mg/dan) povezani s povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke.

Bolniki z nenadzorovano hipertenzijo, kongestivnim srčnim popuščanjem (razred II–III po NYHA), ugotovljeno ishemično srčno boleznijo, periferno arterijsko boleznijo in/ali cerebrovaskularno boleznijo se smejo zdraviti z ibuprofenom samo po temeljitem premisleku, pri tem pa se je treba izogibati velikim odmerkom (2400 mg/dan).

Odločitev je treba temeljito pretehtati tudi pred začetkom dolgotrajnega zdravljenja pri bolnikih z dejavniki tveganja za kardiovaskularne dogodke (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen in kajenje), zlasti če so potrebni veliki odmerki ibuprofena (2400 mg/dan).

Pri bolnikih, ki so se zdravili z ibuprofenom, so poročali o primerih Kounisovega sindroma. Kounisov sindrom je bil opredeljen kot kardiovaskularni simptomi, ki se pojavijo sekundarno po alergijski ali preobčutljivostni reakciji, povezani z zožitvijo koronarnih arterij, kar lahko privede do miokardnega infarkta.

##### *Zmanjšana plodnost pri ženskah:*

Obstaja nekaj dokazov, da lahko učinkovine, ki zavirajo ciklooksigenazo oziroma sintezo prostaglandinov s ciklooksigenazo, vplivajo na ovulacijo in s tem na plodnost ženske. Ta se povrne po prekinitvi jemanja zdravila.

#### *Gastrointestinalne motnje:*

NSAID je treba previdno uporabljati pri bolnikih z anamnezo gastrointestinalnih bolezni (npr. ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni), ker se te bolezni lahko poslabšajo (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z vsemi NSAID so poročali o gastrointestinalnih (GI) krvavitvah, razjedah ali perforacijah, ki so lahko bile smrtne in so se lahko pojavile kadar koli med zdravljenjem, z opozorilnimi simptomi ali anamnezo GI dogodkov ali brez njih.

Tveganje za GI krvavitve, razjede ali perforacije se z večanjem odmerkov NSAID pri bolnikih z anamnezo razjede zvečuje, zlasti če je bila razjeda zapletena s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3), ter pri starejših bolnikih. Ti bolniki morajo zdravljenje začeti z najmanjšim možnim odmerkom.

Bolniki z anamnezo GI toksičnosti, zlasti starejši bolniki, morajo poročati o vseh nenavadnih abdominalnih simptomih (zlasti GI krvavitvah), še posebej ob začetku zdravljenja.

Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki sočasno prejemajo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti, kot je varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina ali antiagregacijska zdravila, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

Ko se pri bolnikih, ki so prejeli ibuprofen, pojavijo GI krvavitve ali razjede, je treba zdravljenje prekiniti.

#### *Hudi kožni neželeni učinki (SCAR):*

V zvezi z uporabo ibuprofena (glejte poglavje 4.8) so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR – *severe cutaneous adverse reactions*), vključno z eksfoliativnim dermatitisom, multifornim eritemom, Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS), toksično epidermalno nekrolizo (TEN), reakcijo na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS) in akutno generalizirano eksantemsko pustulozo (AGEP), ki so lahko življenjsko nevarni ali usodni. Večina teh reakcij se je pojavila v prvem mesecu.

Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z ibuprofenom nemudoma ukiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja (kot je ustrezno).

Izjemoma so lahko norice izvor hudih zapletov okužb kože in vezivnega tkiva. Doslej ni bilo izključeno, da lahko NSAID prispevajo k poslabšanju teh okužb, zato se je pri noricah priporočljivo izogniti uporabi zdravila Dolirief.

#### *Druge opombe:*

Previdnost je potrebna pri bolnikih:

- s prirojenimi motnjami presnove porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- neposredno po večji operaciji,
- ki so dehidrirani,
- ki so imeli preobčutljivostne ali alergijske reakcije na druge snovi, saj so lahko ti bolniki izpostavljeni večjemu tveganju za preobčutljivostne reakcije na zdravilo Dolirief,
- ki imajo seneni nahod, nosne polipe ali kronično obstruktivno pljučno bolezen, ker je tveganje za alergijske reakcije večje. Le-te se lahko kažejo kot napadi astme (t. i. analgetična astma), Quinckejev edem ali urtikarija.

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktični šok) so opažali zelo redko. Ob prvih znakih preobčutljivostne reakcije po uporabi zdravila Dolirief je treba zdravljenje prekiniti. Pristojne osebe morajo izvesti medicinsko potrebne ukrepe, ki so v skladu s simptomi.

Ibuprofen, učinkovina zdravila Dolirief, lahko začasno zavre delovanje trombocitov (njihovo agregacijo). Zato je priporočljivo skrbno spremljati bolnike z motnjami strjevanja krvi.

Po daljši uporabi zdravila Dolirief je potrebno opravljati redno kontrolo testov jetrne in ledvične funkcije ter kontrolo krvne slike.

Dolgotrajna uporaba katerega koli analgetika lahko glavobol poslabša. V takem primeru ali pri sumu nanj se je treba posvetovati z zdravnikom in zdravljenje prekiniti. Sum na diagnozo kroničnega, z analgetiki povzročene glavo bolela lahko zadeva bolnike, ki imajo kljub rednemu jemanju zdravil proti glavobolu (oz. zaradi rednega jemanja analgetikov) glavobole pogosto ali vsak dan.

Na splošno lahko nenehno uživanje zdravil za zdravljenje bolečin, zlasti kombinacije analgetikov, povzroči trajne poškodbe ledvic s tveganjem za njihovo odpoved (analgetična nefropatija). To tveganje se lahko poveča pri telesnih naporih, povezanih z izgubo soli in dehidracijo.

Sočasno uživanje alkohola in NSAID lahko poveča pojavnost z učinkovino povezanih neželenih učinkov, zlasti tistih, ki zadevajo gastrointestinalni trakt ali osrednji živčni sistem.

NSAID lahko prikrijejo simptome okužbe in povišane telesne temperature.

*Prikritje simptomov osnovnih okužb:*

Zdravilo Dolirief lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se zdravilo Dolirief daje zaradi zvišane telesne temperature ali za lajšanje bolečine, povezanih z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

*Pediatrična populacija*

Pri dehidriranih mladostnikih obstaja tveganje za okvaro ledvic.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

*Acetilsalicilna kislina:*

Sočasna uporaba ibuprofena in acetilsalicilne kisline na splošno ni priporočljiva zaradi možnosti povečanja neželenih učinkov, razen pri uporabi nizkih odmerkov acetilsalicilne kisline (do 75 mg na dan), ki jih predpiše zdravnik (glejte poglavje 4.4).

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinično situacijo negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da lahko redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 5.1).

*Drugi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2:*

Izogibati se je treba sočasnemu jemanju dveh ali več NSAID, saj lahko to poveča tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4.4).

*Kortikosteroidi:* saj le-ti lahko povečajo tveganje za pojav gastrointestinalnih razjed ali krvavitev (glejte poglavje 4.4).

*Antihipertenzivi (zaviralci ACE, antagonisti adrenergičnih receptorjev beta, blokatorji receptorjev za angiotenzin II) in diuretiki:*

NSAID lahko zmanjšajo učinek diuretikov in drugih antihipertenzivov. Pri nekaterih bolnikih z motenim delovanjem ledvic (npr. dehidrirani bolniki ali starejši bolniki z motnjo v delovanju ledvic) lahko sočasna uporaba zaviralcev ACE, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta ali blokatorjev receptorjev za angiotenzin II in zdravil, ki inhibirajo ciklooksigenazo, vodi v dodatno poslabšanje delovanja ledvic, lahko pa pride tudi do akutne odpovedi ledvic, ki je navadno reverzibilna. Zato je pri uporabi kombinacije teh zdravil potrebna previdnost, še posebej pri starejših bolnikih. Bolniki morajo biti primerno hidrirani in po uvedbi sočasne uporabe je priporočljivo preveriti delovanje ledvic, nato

pa ga spremljati periodično. Sočasna uporaba zdravila Dolirief in diuretikov, ki varčujejo s kalijem, lahko povzroči hiperkaliemijo.

*Antikoagulanti:*

NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulantov, kot je varfarin (glejte poglavje 4.4).

*Antiagregacijska zdravila in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRIs):* večje tveganje za pojav gastrointestinalnih krvavitev (glejte poglavje 4.4).

*Digoksin, fenitoin, litij:*

Sočasna uporaba zdravila Dolirief z zdravili, ki vsebujejo digoksin, fenitoin ali litij, lahko zviša serumske koncentracije teh učinkovin. Serumskih koncentracij litija, digoksina in fenitoina običajno ni treba spremljati pri priporočenem zdravljenju (ki ne presega 3 dni).

*Metotreksat:*

Uporaba zdravila Dolirief v roku 24 ur pred uporabo metotreksata ali po njegovi uporabi lahko vodi do povišane koncentracije metotreksata in povečanja njegovega toksičnega učinka.

*Probenecid in sulfinpirazon:*

Zdravila, ki vsebujejo probenecid ali sulfinpirazon, lahko zakasnjijo izločanje ibuprofena.

*Sulfonilsečnine:*

Klinične študije so pokazale medsebojna delovanja med NSAID in antidiabetiki (sulfonilsečnine). Pri bolnikih, ki so sočasno jemali sulfonilsečnine in ibuprofen, so poročali o redkih primerih hipoglikemije. Ob sočasnem jemanju teh zdravil je priporočljivo spremljati koncentracije krvnega sladkorja.

*Ciklosporin:*

Povečano je tveganje za nefrotoksičnost.

*Mifepriston:*

NSAID se ne smejo jemati 8 do 12 dni po jemanju mifepristona, saj lahko NSAID zmanjšajo učinek mifepristona.

*Takrolimus:*

Možno je povečano tveganje za nefrotoksičnost pri sočasni uporabi NSAID s takrolimusom.

*Zidovudin:*

Povečano je tveganje za hematološko toksičnost pri sočasni uporabi NSAID z zidovudinom. Pri HIV-pozitivnih hemofilikih, ki se sočasno zdravijo z zidovudinom in ibuprofenom, obstaja povečano tveganje za hemartroze in hematome.

*Kinolonski antibiotiki:*

Podatki pri živalih kažejo, da lahko NSAID povečajo tveganje za konvulzije, ki so povezane z jemanjem kinolonov. Bolniki, ki jemljejo NSAID in kinolone, imajo lahko povečano tveganje za nastanek konvulzij.

*Rastlinski izvlečki:*

Dvokrpi ginko (*Ginkgo biloba*) lahko pri sočasni uporabi z NSAID poveča tveganje za nastanek krvavitev.

*Zaviralci CYP2C9:*

Pri sočasni uporabi ibuprofena in zaviralcev CYP2C9 se lahko poveča izpostavljenost ibuprofenu (substrat CYP2C9). V študiji z vorikonazolom in flukonazolom (zaviralca CYP2C9) se je raven izpostavljenosti S(+)-ibuprofenu povečala za približno 80 do 100 %. Zato je treba razmisliti o

zmanjšanju odmerka ibuprofena, še posebej takrat, ko so veliki odmerki ibuprofena predpisani pri sočasni uporabi vorikonazola ali flukonazola.

#### 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

##### Nosečnost

Zaviranje sinteze prostaglandinov ima lahko neželen vpliv na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki epidemioloških študij kažejo povečano tveganje za spontane splave, malformacije srca in gastrohizo po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnji nosečnosti. Absolutno tveganje za kardiovaskularne malformacije je bilo povečano od manj kot 1 % do približno 1,5 %. Tveganje naj bi se povečevalo z odmerkom in trajanjem zdravljenja.

Ugotovili so, da je uporaba zaviralca sinteze prostaglandinov pri živalih zvečala pred- in postimplantacijsko izgubo ter smrtnost zarodkov in plodov. Poleg tega so med uporabo zaviralcev sinteze prostaglandinov pri živalih v obdobju organogeneze poročali o večji pojavnosti različnih malformacij, vključno z malformacijami srca in ožilja.

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba zdravila Dolirief povzroči oligohidramniji zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem trimesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja. Zato se zdravila Dolirief v prvem in drugem trimesečju nosečnosti ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če zdravilo Dolirief uporablja ženska, ki poskuša zanositi, ali če je to zdravilo uporabljeno v prvem ali drugem trimesečju nosečnosti, mora biti odmerek zdravila čim manjši, zdravljenje pa čim krajše. Po večdnevni izpostavljenosti zdravilu Dolirief od 20. tedna nosečnosti dalje je treba razmisliti o prenatalnem spremljanju oligohidramnija in konstrikcije arterioznega duktusa. Če se pojavi oligohidramniji ali konstrikcija arterioznega duktusa, je treba zdravljenje z zdravilom Dolirief ukiniti.

V tretjem trimesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov povzročijo

- pri plodu:
  - kardiopulmonalno toksičnost (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija),
  - moteno delovanje ledvic, ki lahko privede do odpovedi ledvic z oligohidramnijem (glejte zgoraj);
- pri materi in novorojenčku na koncu nosečnosti pa:
  - možno podaljšanje časa krvavitve, antiagregacijski učinek, ki se lahko pojavi tudi pri zelo majhnih odmerkih,
  - zavrtje krčenja maternice, kar povzroča zapoznel ali dolgotrajen porod.

Zato je zdravilo Dolirief v zadnjem trimesečju nosečnosti kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

##### Dojenje

Omejene študije so pokazale, da se ibuprofen v zelo majhnih koncentracijah izloča v materino mleko, vendar ni verjetno, da bi to imelo neželeni vpliv na dojenčka.

##### Plodnost

Glede plodnosti pri ženskah glejte poglavje 4.4.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ibuprofen na splošno nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ker se pri uporabi zdravila Dolirief v večjih odmerkih lahko pojavijo neželeni učinki v osrednjem živčnem sistemu, kot sta utrujenost in omočica, lahko v posameznih primerih pride do zmanjšanja sposobnosti vožnje in upravljanja strojev. Sočasno uživanje alkohola lahko škodljiv vpliv zdravila poveča.

#### 4.8 Neželeni učinki

Seznam neželenih učinkov vključuje vse neželene učinke, ki so bili opaženi med zdravljenjem z ibuprofenom, vključno s tistimi, ki so se pojavili pri bolnikih z revmatskimi boleznimi, ki so dolgotrajno jemali velike odmerke zdravila. Navedene pogostnosti, ki presegajo zelo redko pogostnost primerov, se nanašajo na kratkotrajno uporabo odmerkov, ki ne presegajo 1200 mg ibuprofena v peroralnih oblikah in ne presegajo 1800 mg ibuprofena v obliki svečk.

Pri naslednjih neželenih učinkih je treba upoštevati, da so pretežno odvisni od odmerka in da variirajo med posamezniki.

Najpogosteje opaženi neželeni učinki so povezani s prebavnim traktom. Lahko se pojavijo peptične razjede, perforacije ali GI krvavitve, ki so včasih lahko smrtne, zlasti pri starejših (glejte poglavje 4.4). Po uporabi so poročali o navzei, bruhanju, diareji, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečini v trebuhu, meleni, hematemezi, ulcerativnem stomatitisu, poslabšanju ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4). Manj pogosto so poročali o gastritisu. Tveganje za gastrointestinalne krvavitve je zlasti odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja.

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, hipertenziji in srčnem popuščanju.

Klinične študije kažejo, da je lahko uporaba ibuprofena, zlasti pri velikih odmerkih (2400 mg/dan), povezana z majhnim povečanim tveganjem za arterijske trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

Prosimo, upoštevajte, da so v razvrstitvah pogostnosti neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )

Zelo redki ( $< 1/10\ 000$ )

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>	Zelo redki	Opisano je bilo poslabšanje z okužbo povezanega vnetja (npr. pojav nekrotizirajočega fasciitisa), ki je časovno sovpadalo z uporabo nesteroidnih protivnetnih zdravil. To je mogoče povezano z mehanizmom delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil. Če se med uporabo zdravila Dolirief pojavijo ali poslabšajo znaki okužbe, mora bolnik nemudoma poiskati zdravniško pomoč. Ugotoviti je namreč treba, ali obstaja indikacija za protimikrobno oz. antibiotično zdravljenje.
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	Zelo redki	Motnje hematopoeze (anemija, levkopenija, trombocitopenija, pancitopenija, agranulocitoza). Prvi znaki so lahko zvišana telesna temperatura, boleče žrelo, površinske razjede v ustih, gripi podobni simptomi, huda izčrpanost, krvavitev iz nosu in kožne krvavitve. V teh primerih je bolniku treba svetovati, naj preneha jemati zdravilo, naj se izogne samozdravljenju z analgetiki ali antipiretiki ter naj se posvetuje z zdravnikom. Pri dolgotrajnem zdravljenju je treba redno spremljati krvno sliko.



<b>Bolezni imunskega sistema</b>	Občasni	Preobčutljivostne reakcije s kožnimi izpuščaji in srbenjem ter napadi astme (z možnim padcem krvnega tlaka), poslabšanje astme, bronhospazem, dispneja. Bolniku je treba svetovati, naj takoj obvesti zdravnika ter naj v tem primeru preneha jemati zdravilo Dolirief.
	Zelo redki	Hude splošne preobčutljivostne reakcije. Lahko se kažejo z znaki, kot so otekanje obraza, jezika in grla z zoženjem dihalnih poti, oteženim dihanjem, tahikardijo in znižanjem krvnega tlaka do smrtno nevarnega šoka. Če se pojavi kateri koli od teh simptomov, kar se lahko zgodi že pri prvi uporabi zdravila, je potrebna nujna zdravniška pomoč. Pri uporabi ibuprofena so opazili simptome aseptičnega meningitisa s togostjo vratu, glavobolom, navzeo, bruhanjem, povišano telesno temperaturo ali moteno zavestjo. Bolniki z avtoimunimi boleznimi (SLE, mešana vezivnotkivna bolezen) so verjetno bolj nagnjeni k tem pojavom.
<b>Psihiatrične motnje</b>	Zelo redki	Psihoteične reakcije, depresija.
<b>Bolezni živčevja</b>	Občasni	Motnje osrednjega živčnega sistema, kot so glavobol, omotica, nespečnost, agitacija, razdražljivost ali utrujenost.
<b>Očesne bolezni</b>	Občasni	Motnje vida.
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	Redki	Tinitus.
<b>Srčne bolezni</b>	Zelo redki	Palpitacije, srčno popuščanje, miokardni infarkt.
	Neznana pogostnost	Kounisov sindrom.
<b>Žilne bolezni</b>	Zelo redki	Arterijska hipertenzija, vaskulitis.
<b>Bolezni prebavil</b>	Pogosti	Težave prebavnega trakta, kot so zgaga, bolečine v trebuhu, navzea, bruhanje, flatulenca, driska, zaprtost in manjše izgube krvi v prebavilih, ki lahko izjemoma povzročijo anemijo.
	Občasni	Razjede v prebavilih, lahko tudi s krvavitvami in predrtjem. Ulcerozni stomatitis, poslabšanje ulceroznega kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4), gastritis.
	Zelo redki	Ezofagitis, pankreatitis, razvoj črevesnih struktur, podobnih diafragmi. Bolniku je treba naročiti, naj v primeru pojava hude bolečine v zgornjem predelu trebuha, melene ali hematemeze takoj preneha uporabljati zdravilo in

		nemudoma poišče zdravniško pomoč.
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	Zelo redki	Motnje delovanja jeter, poškodba jeter, predvsem pri dolgotrajnem zdravljenju, jetrna odpoved in akutni hepatitis.
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	Občasni	Razni kožni izpuščaji.
	Zelo redki	Hudi kožni neželeni učinki (SCAR) (vključno z multiformnim eritemom, eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom [SJS] in toksično epidermalno nekrolizo), alopecija. Med okužbo z virusom noric lahko izjemoma pride do nastanka hudih okužb kože in zapletov mehkih tkiv (glejte tudi "Infekcijske in parazitske bolezni").
	Neznana pogostnost	Reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS), akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), fotosenzitivnostne reakcije.
<b>Bolezni sečil</b>	Redki	Redko se lahko pojavi tudi poškodba ledvičnega tkiva (papilarna nekroza) in zvišana koncentracija sečne kisline v krvi.
	Zelo redki	Nastanek edemov, predvsem pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo ali insuficienco ledvic, nefrotski sindrom, intersticijski nefritis, ki ga lahko spremlja akutna odpoved ledvic. Ledvično funkcijo je zato treba redno preverjati.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

tel.: +386 (0)8 2000 500

faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Pri odmerkih pod 100 mg/kg simptomi niso verjetni.

#### **Simptomi**

Pri večini bolnikov, ki so zaužili klinično pomembno količino NSAID, pride le do navzee, bruhanja, bolečine v epigastriju ali, redkeje, driske. Možen je tudi pojav tinitusa, glavobola in gastrointestinalnih krvavitev. Pri resnejši zastrupitvi pride do toksičnosti na osrednjem živčnem

sistemu, ki se kaže kot zaspanost, včasih razdraženost in dezorientiranost ali koma. Občasno se pojavijo konvulzije. Pri otrocih lahko pride tudi do miokloničnih krčev. Pri resni zastrupitvi se lahko pojavita metabolična acidoza in podaljšanje protrombinskega časa/INR, do katerega najverjetneje pride zaradi vpliva na delovanje cirkulirajočih faktorjev strjevanja krvi. Pojavijo se lahko tudi akutna odpoved ledvic, okvara jeter, omedlevica, hipotenzija, nistagmus, hipotermija, depresija dihanja in cianoza. Dolgotrajna uporaba odmerkov, ki so večji od priporočenih, ali preveliko odmerjanje lahko povzročita ledvično tubulno acidozo in hipokaliemijo. Pri astmatikih lahko pride do poslabšanja astme.

### **Zdravljenje**

Specifičnega protistrupa ni. Zdravljenje je simptomatsko in podporno ter vključuje zagotavljanje prehodnosti dihalnih poti ter spremljanje srčnih in drugih življenjskih znakov, dokler se ne stabilizirajo. Če pride bolnik do medicinske pomoči v roku 1 ure od zaužitja potencialno toksične količine zdravila, pride v poštev dajanje aktivnega oglja. Pogoste ali dolgotrajne konvulzije se zdravijo z diazepamom ali lorazepamom za intravensko uporabo. Astmo se zdravi z bronhodilatatorji.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: nesteroidna protivnetna in protirevmatična zdravila, derivati propionske kisline; oznaka ATC: M01AE01

Ibuprofenjev lizinat je lizinova sol ibuprofena.

#### Mehanizem delovanja

Ibuprofen je derivat propionske kisline in NSAID, za katerega je dokazano, da učinkovito zavira sintezo prostaglandinov. Pri človeku ibuprofen zmanjšuje vnetne bolečine, oteklino in zvišano telesno temperaturo. Poleg tega ibuprofen reverzibilno zavira agregacijo trombocitov. Po peroralni uporabi ibuprofenjev lizinat disociira na ibuprofensko kislino in lizin. Lizin nima dokazanega farmakološkega delovanja. Farmakološke lastnosti ibuprofenijevega lizinata so enake kot farmakološke lastnosti ibuprofenske kisline.

Klinični dokazi kažejo, da učinek blaženja bolečine ene tablete s 684 mg ibuprofenijevega lizinata (kar ustreza 400 mg ibuprofena) traja do 8 ur.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Eksperimentalni podatki kažejo, da lahko ibuprofen pri sočasni uporabi kompetitivno zavira učinek majhnega odmerka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov. Nekatere farmakodinamične študije so pokazale, da se je pri jemanju posameznih odmerkov 400 mg ibuprofena 8 ur ali manj pred odmerjanjem acetilsalicilne kisline s takojšnjim sproščanjem (81 mg) ali do 30 min po njem, zmanjšal učinek acetilsalicilne kisline na nastanek tromboksana ali agregacijo trombocitov. Čeprav je ekstrapolacija teh podatkov na klinično situacijo negotova, ni mogoče izključiti možnosti, da redna, dolgotrajna uporaba ibuprofena lahko zmanjša kardioprotektivne učinke majhnih odmerkov acetilsalicilne kisline. Pri občasni uporabi ibuprofena ni verjetno, da se bodo pojavili klinično pomembni učinki (glejte poglavje 4.5).

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Večina farmakokinetičnih podatkov, pridobljenih po jemanju ibuprofenske kisline, velja tudi za ibuprofenjev lizinat.

#### Absorpcija

Po peroralni uporabi se ibuprofen delno absorbira v želodcu in nato popolnoma absorbira v tankem črevesu. Največje koncentracije v plazmi so dosežene 1–2 uri po zaužitju ibuprofenske kisline v trdni

peroralni farmacevtski obliki s takojšnjim sproščanjem. Ibuprofen se hitreje absorbira iz prebavil po jemanju zdravila Dolirief, z največjimi koncentracijami v serumu, ki se pojavijo približno 30 minut (mediani  $t_{max}$ ) po zaužitju zdravila na tešče (referenčna študija je študija BE UBI-540-16, izvedena leta 2016).

#### Porazdelitev

Vezava na plazemske beljakovine je približno 99 %.

#### Biotransformacija

Ibuprofen se presnavlja v jetrih (hidroksilacija, karboksilacija).

#### Izločanje

Razpolovna doba izločanja ibuprofena je 1,8 do 3,5 ure, tako pri zdravih ljudeh kot pri bolnikih z jetrnimi in ledvičnimi boleznimi. Farmakološko neaktivni presnovki se izločajo popolnoma, predvsem preko ledvic (90 %), pa tudi preko žolča.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Subkronična in kronična toksičnost ibuprofena sta se v poskusih na živalih pokazali predvsem z lezijami in razjedami v prebavilih.

Študije *in vivo* in *in vitro* niso dale klinično pomembnih dokazov o mutagenem potencialu ibuprofena. Študije na podganah in miših niso pokazale kancerogenih učinkov ibuprofena.

Ibuprofen je povzročil zavrtje ovulacije pri samicah kuncev in moteno implantacijo pri različnih živalskih vrstah (kunci, podgane, miši). Eksperimentalne študije so pokazale, da ibuprofen prehaja skozi placento. Po uporabi odmerkov, ki so bili toksični za samice matere, so opažali večjo incidenco malformacij (npr. defektov ventrikularnega septuma).

Ibuprofen lahko škoduje vodnim organizmom.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### *Jedro tablete:*

silicizirana mikrokristalna celuloza,  
kopovidon,  
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A),  
magnezijev stearat.

#### *Filmska obloga tablete:*

Opadry 200 bela 200F280000 (delno hidroliziran polivinilalkohol, titanov dioksid (E171), smukec, makrogol 4000, kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata (1:1), natrijev hidrogenkarbonat).

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Filmsko obložene tablete so pakirane v pretisnem omotu iz bele PVC/PVDC/aluminij folije ali v alternativnem, za otroke varnem pretisnem omotu iz bele PVC/PVDC/aluminij folije, ojačane s slojem PET.

Zdravilo Dolirief je na voljo v pretisnih omotih, ki vsebujejo 10, 12 ali 20 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

ALKALOID-INT d.o.o.

Šlandrova ulica 4

1231 Ljubljana-Črnuče

Slovenija

tel.: +386 (0)1 300 42 90

faks: +386 (0)1 300 42 91

e-pošta: info@alkaloid.si

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/18/02443/001-006

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 10. 4. 2018

Datum zadnjega podaljšanja: 28. 6. 2022

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 11. 2024