

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Dolirief 400 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg ibuprofenu (vo forme 684 mg soli ibuprofenu s lyzínom).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

- Filmom obalená tableta

Podlhovasté, bikonvexné, biele až krémové, filmom obalené tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Deliacia ryha iba pomáha rozlomiť tabletu, aby sa dala ľahšie prehltnúť a neslúži na rozdelenie na rovnaké dávky.

Približné rozmery každej tablety sú: 20,0 mm x 8,0 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Krátkodobá symptomatická liečba miernej až stredne silnej bolesti ako napríklad bolesť hlavy, migréna, bolesť zubov, dysmenorea, bolesť svalov, bolesť chrbta, reumatická bolesť, liečba horúčky a príznakov súvisiacich s bežným prechladnutím a chrípkou.

Dolirief je indikovaný dospelým, dospievajúcim starším ako 12 rokov s minimálnou telesnou hmotnosťou 40 kg.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Má sa použiť najnižšia účinná dávka počas najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na zmiernenie symptómov (pozri časť 4.4).

Dospelí a dospievajúci s hmotnosťou ≥ 40 kg (vo veku 12 rokov a starší):

Ak u detí a dospievajúcich vo veku od 12 do 18 rokov je tento liek potrebné podávať viac ako 3 dni alebo sa príznaky ochorenia zhoršujú, je potrebné poradiť sa s lekárom.

U dospelých, pacient sa má poradiť s lekárom, ak príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak je liek potrebné podávať dlhšie ako 5 dní na liečbu bolesti a 3 dni na liečbu migrény alebo horúčky.

Odporúčaná dávka je 1 tableta užitá s vodou až tri razy denne, podľa potreby.

Medzi dávkami by mal byť odstup najmenej 6 hodín.

Neužívajte viac ako 3 tablety (1 200 mg ibuprofenu) v priebehu 24 hodín.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať podávaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby potrebnej na kontrolu príznakov (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia:

Dolirief je kontraindikovaný dospelým, ktorých telesná hmotnosť je nižšia ako 40 kg alebo deťom mladším ako 12 rokov (pozri časť 4.3).

Starší pacienti:

Nie je potrebná žiadna osobitná úprava dávky. Vzhľadom na možný profil nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4) sa odporúča sledovať starších pacientov zvlášť starostlivo.

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek nie je potrebné žiadne zníženie dávky (pre pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou, pozri časť 4.3).

Porucha funkcie pečene (pozri časť 5.2):

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebné žiadne zníženie dávky (pre pacientov s ťažkou dysfunkciou pečene, pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na perorálne podávanie a len na krátkodobé použitie.

Filmom obalená tableta sa musí prehltnúť celá s vodou.

Odporúča sa, aby pacienti s citlivým žalúdkom užívali Dolirief s jedlom.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti, u ktorých sa predtým prejavili reakcie z precitlivenosti (napr. bronchospazmus, astma, rinitída, angioedém alebo urtikária) ako reakcia na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné nesteroidné protizápalové lieky (NSAID).

Aktívny alebo rekurentný peptický vred v anamnéze/krvácanie (dve alebo viac samostatných epizód potvrdené ulcerácie alebo krvácania).

Gastrointestinálne krvácanie alebo perforácia súvisiaca s predchádzajúcou liečbou NSAID v anamnéze.

Závažné zlyhávanie srdca (trieda IV podľa NYHA), zlyhávanie obličiek alebo pečene (pozri časť 4.4).

Posledný trimester gravidity (pozri časť 4.6).

Pacienti s cerebrovaskulárnym alebo iným aktívnym krvácaním.

Pacienti s neobjasnenými poruchami krvotvorby.

Pacienti s ťažkou dehydratáciou (zapríčinenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).

Dospelí s nižšou telesnou hmotnosťou ako 40 kg a deti mladšie ako 12 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby potrebnej na dosiahnutie kontroly symptómov (pozri nižšie uvedené gastrointestinálne (GI) a kardiovaskulárne riziká).

U starších pacientov sa vyskytuje zvýšená frekvencia nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne.

Dýchací systém:

Bronchospazmus môže vzniknúť u pacientov s bronchiálnou astmou alebo alergickým ochorením alebo s týmito ochoreniami v anamnéze.

Iné NSAID:

Je potrebné sa vyhnúť súbežnému užívaniu ibuprofenu s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (pozri časť 4.5).

SLE a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva:

Systémový lupus erythematosus (SLE) a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva – zvýšené riziko aseptické meningitídy (pozri časť 4.8).

Účinky na obličky:

Porucha funkcie obličiek, keďže obličková funkcia sa môže ešte viac zhoršiť (pozri časti 4.3 a 4.8).

Účinky na pečeň:

Pečeňová dysfunkcia (pozri časti 4.3 a 4.8).

Účinky na kardiovaskulárny a cerebrovaskulárny systém:

Opatrnosť (diskusia s lekárom alebo lekárnikom) sa vyžaduje pred začatím liečby pacientov, ktorí majú v anamnéze hypertenziu a/alebo zlyhávanie srdca, keďže v spojitosti s liečbou NSAID boli zaznamenané zadržiavanie tekutín, hypertenzia a edém.

Klinické štúdie naznačili, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg denne) môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarkt myokardu alebo mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie celkovo nenaznačujú, že by nízke dávky ibuprofenu (napr. $\leq 1\,200$ mg denne) boli spojené so zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca (triedy II – III podľa NYHA), diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení ibuprofenom len po dôkladnom zvážení a nemajú sa používať vysoké dávky (2 400 mg denne).

Pred začatím dlhodobej liečby pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, *diabetes mellitus*, fajčenie) je potrebné dôsledné zváženie, najmä v prípade, ak sú potrebné vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg denne).

U pacientov liečených ibuprofenom boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm bol definovaný ako kardiovaskulárne príznaky sekundárne k alergickej alebo hypersenzitívnej reakcii spojenej so zúžením koronárnych tepien a potenciálne vedúcej k infarktu myokardu.

Porucha ženskej plodnosti:

Existujú dôkazy, že liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov môžu spôsobiť poruchu ženskej plodnosti vplyvom na ovuláciu. Tento účinok je reverzibilný po prerušení liečby.

Účinky na gastrointestinálny trakt:

NSAID sa musia podávať pacientom s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) s opatrnosťou, keďže sa tieto stavy môžu zhoršiť (pozri časť 4.8).

Gastrointestinálne (GI) krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli zaznamenané so všetkými NSAID kedykoľvek počas liečby s alebo bez varovných symptómov alebo predchádzajúcou anamnézou GI príhod.

Riziko GI krvácania, ulcerácie a perforácie sa zvyšuje s rastúcimi dávkami u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol komplikovaný hemorágiou alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou možnou dávkou.

Pacienti s anamnézou GI toxicity, najmä starší pacienti, majú hlásiť akékoľvek neobvyklé abdominálne symptómy (najmä GI krvácanie), zvlášť v úvodných štádiách liečby.

Opatrnosť je potrebná u pacientov súbežne liečených perorálnymi kortikosteroidmi, antikoagulanciami ako je warfarín; selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagreganciami ako je kyselina acetylsalicylová, pretože môže byť zvýšené riziko ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov liečených ibuprofénom vyskytne GI krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa musí ukončiť.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR):

Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR), zahŕňajúce exfoliatívnu dermatitídu, multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxickú epidermálnu nekrolýzu (TEN), liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS) a akútnu generalizovanú exantematóznou pustulózu (AGEP), ktoré môžu byť život ohrožujúce alebo smrteľné, boli hlásené v súvislosti s používaním ibuprofenu (pozri časť 4.8). Väčšina týchto reakcií sa vyskytla v prvom mesiaci liečby. Ak sa objavia prejavy a príznaky naznačujúce tieto reakcie, liečba ibuprofénom sa má okamžite prerušiť a je potrebné zvážiť alternatívnu liečbu (podľa potreby).

Výnimočne môže byť infekcia vírusom varicella dôvodom vzniku závažných komplikácií infekcií kože a mäkkých tkanív. V súčasnosti nie je možné vylúčiť úlohu NSAID v zhoršení týchto infekcií. V prípade infekcie vírusom varicella sa preto odporúča vyhnúť sa užívaniu Doliriefu.

Ďalšie informácie:

Opatrnosť sa vyžaduje u pacientov:

- s vrodenu poruchou metabolizmu porfyrínu (napr. akútna intermitentná porfýria),
- bezprostredne po väčšom chirurgickom zákroku,
- s dehydratáciou,
- ktorí boli precitlivení alebo mali alergické reakcie na iné liečivá, keďže môže byť zvýšené riziko reakcií z precitlivenosti na Dolirief,
- so sennou nádchou, nosovými polypmi alebo chronickou obštrukčnou poruchou dýchania, keďže u nich existuje zvýšené riziko alergických reakcií. Môžu sa prejaviť ako astmatické záchvaty (tzv. analgetická astma), Quinkeho edém alebo urtikária.

Ťažké akútne reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaktický šok) sú pozorované veľmi zriedkavo. Pri prvých náznakoch reakcie z precitlivenosti po užití Doliriefu sa musí liečba ukončiť. Zdravotnícki pracovníci musia podľa príznakov začať potrebné liečebné opatrenia.

Ibuprofén, liečivo v Doliriefe, môže dočasne inhibovať funkciu krvných doštičiek (agregáciu trombocytov). Preto sa odporúča starostlivé sledovanie pacientov s poruchami koagulácie.

Pri dlhodobom podávaní Doliriefu je potrebná pravidelná kontrola testov funkcie pečene, obličiek ako aj krvného obrazu.

Dlhodobé užívanie akýchkoľvek liekov proti bolesti hlavy, môže bolesti zhoršiť. Ak dôjde k tejto situácii, alebo ak je podozrenie, že k tejto situácii došlo, musí sa pacient poradiť s lekárom a liečba sa musí ukončiť. Na bolesť hlavy z nadužívania liekov („*Medication Overuse Headache*“ - MOH) by sa malo myslieť u pacientov, ktorí majú časté alebo každodenné bolesti hlavy napriek (alebo kvôli) pravidelnému užívaniu liekov proti bolesti hlavy.

Návykové užívanie analgetík, najmä kombinácie viacerých analgetík, môže vo všeobecnosti viesť k trvalému poškodeniu obličiek s rizikom ich zlyhania (analgetická nefropatia). Toto riziko sa môže zvýšiť pri fyzickej záťaži spojennej so stratou soli a dehydratáciou.

Súbežné užívanie NSAID a alkoholu môže zvýšiť výskyt nežiaducich účinkov spojených s liekom, najmä takých, ktoré sa týkajú gastrointestinálneho traktu alebo centrálného nervového systému.

NSAID môžu maskovať príznaky infekcie a horúčky.

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií:

Dolirief môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčimi kiahňami. Ak sa Dolirief podáva na zníženie horúčky alebo zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

Pediatrická populácia

U dehydrovaných dospievajúcich existuje riziko poškodenia obličiek.

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kyselina acetylsalicylová

Súbežné podávanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča z dôvodu možných zvýšených nežiaducich účinkov, výnimka je lekárom predpísaná nízka dávka (kyseliny acetylsalicylovej (nepresahujúca 75 mg denne) (pozri časť 4.4).

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofen môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sa podávajú súbežne. Hoci existujú nejasnosti extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa nepredpokladá žiaden klinicky relevantný účinok (pozri časť 5.1).

Iné NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2:

Je nutné vyhýbať sa súbežnému užívaniu dvoch alebo viacerých NSAID, keďže to môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 4.4).

Kortikosteroidy: môže sa zvýšiť riziko ulcerácie v gastrointestinálnom trakte alebo krvácania (pozri časť 4.4).

Antihypertenzíva (ACE inhibítory, blokátory beta-receptorov a antagonisti angiotenzínu-II) a diuretiká: NSAID môžu znížiť účinok diuretík a iných antihypertenzív. U niektorých pacientov so zhoršenou funkciou obličiek (napr. u dehydrovaných pacientov alebo starších pacientov s oslabenou funkciou obličiek) súbežné podávanie ACE inhibítora, blokátora beta-receptorov alebo antagonistu angiotenzínu-II a liečiv, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, môže mať za následok ďalšie zhoršenie funkcie obličiek, vrátane možného akútneho zlyhania obličiek, ktoré je obvykle reverzibilné. Preto sa tieto kombinácie musia podávať s opatnosťou najmä starším pacientom. Pacienti musia byť adekvátne hydratovaní a po začatí súbežnej liečby sa musí zväziť pravidelné monitorovanie obličkových funkcií. Súbežné podávanie Doliriefu a diuretík šetriacich draslík môže viesť k hyperkaliémii.

Antikoagulanciá: NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií, ako napríklad warfarínu (pozri časť 4.4).

Antiagreganciá a selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).

Digoxín, fenytoín, lítium: súbežné užívanie Doliriefu s digoxínom, fenytoínom alebo liekmi s obsahom lítia môže zvýšiť sérové koncentrácie týchto liečiv. Kontrola koncentrácií sérového lítia, sérového digoxínu a sérového fenytoínu sa spravidla nevyžaduje pri správnom užívaní (maximálne počas 3 dní).

Metotrexát: podávanie Doliriefu počas 24 hodín pred alebo po podaní metotrexátu môže viesť k zvýšeniu koncentrácie metotrexátu a k zvýšeniu jeho toxického účinku.

Probenecid a sulfinpyrazón: lieky, ktoré obsahujú probenecid alebo sulfinpyrazón, môžu oddialiť vylučovanie ibuprofenu.

Deriváty sulfonfylmočoviny: klinické štúdie preukázali interakcie medzi NSAID a antidiabetikami (deriváty sulfonfylmočoviny). Boli zaznamenané zriedkavé prípady hypoglykémie u pacientov pri ich súbežnom užívaní derivátov sulfonfylmočoviny a ibuprofenu. Ako preventívne opatrenie sa odporúča kontrola krvných hodnôt glukózy.

Cyklosporín: zvýšené riziko nefrotoxicity.

Mifepristón: lieky zo skupiny NSAID sa nesmú používať 8–12 dní po podaní mifepristónu, keďže NSAID môžu znížiť účinok mifepristónu.

Takrolimus: podávanie NSAID s takrolimom môže zvýšiť riziko nefrotoxicity.

Zidovudín: podávanie NSAID so zidovudínom zvyšuje hematologickú toxicitu. Je dokázané zvýšené riziko hemartrózy a hematómu u HIV (+) hemofilikov súbežne liečených zidovudínom a ibuprofénom.

Chinolónové antibiotiká: údaje získané pokusmi na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvýšiť riziko kŕčov spojených s chinolónovými antibiotikami. Pacienti, ktorí užívajú NSAID a chinolóny, môžu byť vystavení zvýšenému riziku, že sa u nich rozvinú kŕče.

Rastlinné extrakty: ginkgo biloba môže zvýšiť riziko krvácania pri kombinácii s NSAID.

Inhibitory CYP2C9: súbežné podávanie ibuprofenu s inhibítormi CYP2C9 môže zvýšiť expozíciu ibuprofenu (substrát CYP2C9). V štúdií s vorikonazolom a flukonazolom (inhibítormi CYP2C9) sa preukázala zvýšená expozícia S(+)-ibuprofenu o približne 80 až 100 %. Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP2C9 sa musí zvážiť zníženie dávky ibuprofenu, najmä ak sa podáva vysoká dávka ibuprofenu s vorikonazolom alebo flukonazolom.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo pôsobiť na graviditu a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje získané z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšenie rizika spontánneho potratu alebo malformácie srdca a gastroschízy po užití inhibítora syntézy prostaglandínov v ranom štádiu gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnej malformácie sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %.

Predpokladá sa, že toto riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby.

Skúšania na zvieratách preukázali, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov viedlo k zvýšeniu pred- a postimplantačných strát a odumretiu embrya/plodu. Okrem toho bol u zvierat, ktorým bol počas organogenézy podávaný inhibítor syntézy prostaglandínov, zaznamenaný zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie Doliriefu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra gravidity sa preto Dolirief nemá podávať, ak to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak Dolirief užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého alebo druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia. Po expozícii Doliriefom počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa

má zvážiť predpôrodné monitorovanie zamerané na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba Doliriefom sa má ukončiť.

Počas tretieho trimestra gravidity všetky inhibítory syntézy prostaglandínov môžu spôsobiť u

• plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasné zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pulmonálnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu, ktorá môže progredovať až do renálneho zlyhania s oligohydramniómom (pozri vyššie);

• matky a novorodenca na konci gravidity:

- možné predĺženie času krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibíciu kontrakcií maternice, ktorá vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je Dolirief počas tretieho trimestra gravidity kontraindikovaný (pozri časť 4.3).

Dojčenie

V obmedzenom počte štúdií sa ibuprofén vylučoval do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách, ale nie je pravdepodobné, že by mal na dojča nežiaduci účinok.

Fertilita

Pozri časť 4.4 týkajúcu sa ženskej plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ibuprofén nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pri užívaní vyšších dávok Doliriefu sa však môžu vyskytnúť nežiaduce účinky postihujúce centrálny nervový systém, ako únava a závrat, v ojedinelých prípadoch môže byť ovplyvnená schopnosť reagovať a schopnosť aktívne sa zúčastňovať cestnej premávky a obsluhovať stroje. To platí vo zvýšenej miere pri kombinácii s alkoholom.

4.8 Nežiaduce účinky

Zoznam nasledujúcich nežiaducich účinkov pozostáva zo všetkých nežiaducich účinkov, ktoré boli hlásené pri liečbe ibuprofénom, vrátane takých, ktoré sa prejavili u pacientov s reumatizmom pri dlhodobej liečbe vysokými dávkami. Uvedené frekvencie, ktoré presahujú veľmi zriedkavé hlásenia, sa vzťahujú na krátkodobé užívanie denných dávok až do maximálne 1 200 mg ibuprofenu v perorálnych liekových formách a maximálne do 1 800 mg pri čapíkoch.

Je potrebné vziať do úvahy, že nasledujúce nežiaduce účinky prevažne závisia od dávky a medzi jednotlivcami sa líšia.

Najčastejšie pozorované nežiaduce účinky ovplyvňujú gastrointestinálny trakt. Môžu sa vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo GI krvácanie, niekedy fatálne, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4). Po podaní ibuprofenu boli zaznamenané: nauzea, vracanie, hnačka, flatulencia, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4). Menej často bola pozorovaná gastritída. Riziko gastrointestinálneho krvácania závisí najmä od rozsahu dávky a trvania liečby.

V spojitosti s liečbou NSAID boli zaznamenané: edém, hypertenzia a zlyhanie srdca.

Klinické štúdie naznačili, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2 400 mg/deň) môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí podľa klesajúcej závažnosti.

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)

Zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$)

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$)

Neznáme (frekvencia sa nedá určiť z dostupných údajov)

Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé	Počas užívania nesteroidných protizápalových liečiv bola opísaná exacerbácia zápalov súvisiacich s infekciou (napr. vznik nekrotizujúcej fasciitídy). Pravdepodobne to súvisí s mechanizmom účinku nesteroidných protizápalových liečiv. Ak sa počas užívania Doliriefu vyskytne alebo zhorší infekcia, pacient má bezodkladne vyhľadať lekára. Je nutné pacienta vyšetriť, či nie je indikovaná protiinfekčná/antibiotická liečba.
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi zriedkavé	Poruchy hematopoézy (anémia, leukopénia, trombocytopénia, pancytopenia, agranulocytóza). Prvými prejavmi môžu byť: horúčka, bolesť hrdla, povrchové vredy v ústach, príznaky podobné chrípke, ťažká únava, krvácanie z nosa a kože. V týchto prípadoch je potrebné pacientovi odporučiť, aby ukončil užívanie tohto lieku, aby sa vyhýbal akejkolvek samoliečbe analgetikami alebo antipyretikami a poradil sa s lekárom. V prípade dlhodobej liečby sa musí pravidelne kontrolovať krvný obraz.
Poruchy imunitného systému	Menej časté	Reakcie precitlivenosti s kožnými vyrážkami a svrbením, ako aj záchvaty astmy (s možným poklesom krvného tlaku), zhoršenie astmy, bronchospazmus, dyspnoe. Pacienta je potrebné inštruovať, aby okamžite informoval lekára a v takom prípade prestal užívať Dolirief.
	Veľmi zriedkavé	Závažné celkové reakcie precitlivenosti. Môžu sa prejaviť ako edém tváre, opuch jazyka, edém vnútorného hrtana so zúžením dýchacích ciest, respiračná tieseň, tachykardia, pokles krvného tlaku až po život ohrozujúci šok. Ak sa objaví ktorýkoľvek z týchto symptómov, čo sa môže stať už pri prvom užití lieku, je nutná okamžitá lekárska pomoc. Pri užívaní ibuprofenu boli pozorované symptómy aseptické meningitídy so stuhnutosťou šíj, bolesťou hlavy, nauzeou, vracaním, horúčkou alebo zníženou úrovňou vedomia. Predpokladá sa, že pacienti s autoimunitnými ochoreniami (SLE, zmiešaným ochorením spojivového tkaniva) majú predispozíciu.
Psychické poruchy	Veľmi zriedkavé	Psychotické reakcie, depresia.
Poruchy nervového systému	Menej časté	Poruchy centrálného nervového systému, ako bolesť hlavy, závrat, nespavosť, agitácia, podráždenosť alebo únava.

Poruchy oka	Menej časté	Poruchy zraku.
Poruchy ucha a labyrintu	Zriedkavé	Tinitus.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Veľmi zriedkavé	Palpitácie, zlyhanie srdca, infarkt myokardu.
	Neznáme	Kounisov syndróm
Poruchy ciev	Veľmi zriedkavé	Arteriálna hypertenzia, vaskulitída.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Gastrointestinálne ťažkosti, ako pyrôza, bolesť brucha, nauzea, vracanie, flatulencia, hnačka, zápcha a malé straty krvi v gastrointestinálnom trakte, ktoré môžu vo výnimočných prípadoch spôsobiť anémiu.
	Menej časté	Gastrointestinálne vredy, s možným krvácaním a perforáciou. Ulceratívna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4), gastritída.
	Veľmi zriedkavé	Ezofagitída, pankreatitída, vytváranie intestinálnych membránových striktúr. Pacient musí byť inštruovaný, aby ukončil užívanie tohto lieku a okamžite vyhľadal lekára, ak sa dostaví silná bolesť v hornej časti brucha alebo meléna alebo hemateméza.
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé	Dysfunkcia pečene, poškodenie pečene najmä v prípade dlhodobej liečby, zlyhanie pečene, akútna hepatitída.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Rôzne kožné vyrážky.
	Veľmi zriedkavé	Závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR) (vrátane multiformného erytému, exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy). Alopécia. Vo výnimočných prípadoch sa môžu objaviť závažné infekcie kože a komplikácie mäkkého tkaniva počas infekcie vírusom varicella (pozri tiež „Infekcie a nákazy“).
	Neznáme	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (syndróm DRESS), Akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), fotosenzitívne reakcie
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Poškodenie obličkového tkaniva (papilárna nekróza) a zriedkavo sa môžu vyskytnúť aj zvýšené koncentrácie kyseliny močovej v krvi.
	Veľmi zriedkavé	Tvorba edémov, najmä u pacientov s arteriálnou hypertenziou alebo renálnou insuficienciou, nefrotický syndróm, intersticiálna nefritída, ktorá môže byť sprevádzaná akútnou renálnou insuficienciou. Z tohto dôvodu je nutné pravidelne kontrolovať obličkové funkcie.

--	--	--

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pri dávkach nižších ako 100 mg/kg je výskyt príznakov nepravdepodobný.

Symptómy

U väčšiny pacientov, ktorí požili klinicky významné množstvá NSAID, sa prejaví iba nauzea, vracanie, bolesť v oblasti epigastria a zriedkavo hnačka. Môže sa tiež objaviť tinitus, bolesť hlavy a gastrointestinálne krvácanie. V prípade závažnejšej otravy sa toxicita prejaví na úrovni centrálného nervového systému, keď sa manifestuje ako ospalosť, niekedy ako vzrušenie a dezorientácia alebo kóma. Občas sa u pacientov vyvinú kŕče. U detí sa môžu tiež rozvinúť myoklonické kŕče. Pri závažných otravách sa môže vyskytnúť metabolická acidóza a predĺžený protrombínový čas/INR, pravdepodobne v dôsledku interferencie s účinkami obehových koagulačných faktorov. Môže sa objaviť akútne zlyhanie obličiek, poškodenie pečene, mdloba, hypotenzia, nystagmus, hypotermia, respiračná depresia a cyanóza. U astmatikov je možná exacerbácia astmy.

Liečba

Špecifické antidotum neexistuje. Liečba musí byť symptomatická a podporná a musí zahŕňať udržiavanie voľných dýchacích ciest a sledovanie kardiálnych a vitálnych funkcií dovtedy, kým sa stabilizujú. Ak sa pacient prihlási do 1 hodiny po požití potenciálne toxického množstva, je potrebné zvážiť perorálne podanie aktívneho uhlia. Ak sú kŕče časté alebo predĺžené, je potrebné ich liečiť intravenóznym podaním diazepamom alebo lorazepamom. Pri astme sa podávajú bronchodilatátory.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny propiónovej
ATC kód: M01AE01

Soľ ibuprofenu s lyzínom je lyzínová soľ ibuprofenu.

Mechanizmus účinku

Ibuprofén je derivát kyseliny propiónovej, NSAID, ktorý má potvrdený účinok v inhibícii syntézy prostaglandínov. U ľudí ibuprofén znižuje bolesť spôsobenú zápalom, opuchy a horúčku. Okrem toho ibuprofén reverzibilne inhibuje agregáciu krvných doštičiek. Po perorálnom podaní sa soľ ibuprofenu s lyzínom štiepi na kyselinu ibuprofénovú a lyzín. Lyzín nemá farmakologický účinok. Preto sú farmakologické vlastnosti soli ibuprofenu s lyzínom rovnaké ako vlastnosti kyseliny ibuprofénovej.

Klinické dôkazy potvrdzujú, že po užití 1 tablety s obsahom 684 mg soli ibuprofenu s lyzínom (čo zodpovedá 400 mg ibuprofenu) môže trvať úľava od bolesti až 8 hodín.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sa podávajú súbežne. Niektoré farmakodynamické štúdie preukázali, že ak sa jedna dávka ibuprofenu 400 mg užije v priebehu 8 hodín pred alebo v priebehu 30 minút po užití kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním v dávke (81 mg) došlo k zníženiu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo

agregáciu trombocytov. Hoci existujú nejasnosti ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nedá sa vylúčiť možnosť, že pravidelné, dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa nepredpokladá žiaden klinicky relevantný účinok (pozri časť 4.5).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Väčšina farmakokinetických údajov získaných po podaní kyseliny ibuprofenovej platí aj pre soľ ibuprofenu s lyzínom.

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa ibuprofén čiastočne absorbuje v žalúdku, a potom kompletne v tenkom čreve. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú 1–2 hodiny po podaní kyseliny ibuprofenovej v tuhej perorálnej forme s okamžitým uvoľňovaním. Ibuprofén sa však rýchlejšie absorbuje z gastrointestinálneho traktu po podaní Doliriefu nalačno (s odvolaním sa do štúdie bioekvivalencie UBI-540-16 z roku 2016), keď sa maximálna koncentrácia v sére dosiahla približne po 30 minútach (medián T_{max}).

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je okolo 99 %.

Biotransformácia

Ibuprofén sa metabolizuje v pečeni (hydroxyláciou, karboxyláciou).

Eliminácia

Eliminačný polčas u zdravých jedincov a eliminačný polčas u jedincov s ochoreniami pečene alebo obličiek je 1,8–3,5 h. Farmakologicky neúčinné metabolity sa kompletne vylúčia prevažne obličkami (90 %), ale aj žľou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu v testoch na zvieratách bola pozorovaná hlavne ako lézie a ulcerácie v gastrointestinálnom trakte.

Štúdie *in vitro* a *in vivo* neposkytli klinicky relevantný dôkaz o mutagénnom potenciáli ibuprofenu. V štúdiách na potkanoch a myšiach nebol zistený žiaden dôkaz karcinogénnych účinkov. Ibuprofén viedol k inhibícii ovulácie u králikov, ako aj k narušeniu implantácie u rôznych zvieracích druhov (králik, potkan, myš). Experimentálne štúdie preukázali, že ibuprofén prechádza placentou. Pri dávkach toxických pre matku bol pozorovaný zvýšený výskyt malformácií (defekty ventrikulárneho septa).

Ibuprofén môže byť škodlivý pre vodné organizmy.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

silikonizovaná mikrokryštalická celulóza
kopovidón
karboxymetylškrob A
stearát horečnatý

Filmový obal:

Opadry 200 biela 200F280000 (čiasťočne hydrolyzovaný polyvinylalkohol, oxid titaničitý (E171), mastenec, makrogol 4000; kopolymér kyseliny metakrylovej s etylakrylátom (1:1); hydrogénuhličitan sodný)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Filmom obalené tablety sú balené v blistroch s bielou PVC/PVDC/Al fóliou alebo, alternatívne, s bielou detskou bezpečnostnou fóliou z PVC/PVDC/Al, zosilnenej vrstvou PET. Dolirief je dostupný v baleniach obsahujúcich 10, 12, 20 alebo 24 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ALKALOID-INT d.o.o.
Šlandrova ulica 4
Ljubljana-Črnuče, 1231, Slovinsko
email: info@alkaloid.si

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0028/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. januára 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. júna 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2024