

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

DOLBEDOL DUO

200 mg/500 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 200 mg ibuprofenu a 500 mg paracetamolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela filmom obalená tableta oválneho tvaru s rozmermi približne 19,7 mm × 9,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek sa používa na krátkodobú liečbu miernej až stredne silnej bolesti spojenej s migrénou, bolesťou hlavy, chrbta, menštruačnou bolesťou, bolesťou zubov, reumatickou a svalovou bolesťou, bolesťou pri nezávažnej artritíde, príznakmi prechladnutia a chrípky, bolesťami hrdla a horúčkou.

Tento liek je vhodný najmä na bolesť, ktorá vyžaduje silnejšiu analgéziu ako poskytuje samostatný ibuprofen alebo paracetamol.

DOLBEDOL DUO je určený pre dospelých od 18 rokov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Len na krátkodobé použitie.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby potrebnej na úľavu symptómov (pozri časť 4.4). Ak príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú, alebo ak je liek potrebné užívať viac ako 3 dni, pacient sa má poradiť s lekárom.

Dospelí

Jedna tableta sa užíva najviac trikrát denne a zapije sa vodou. Interval medzi dávkami má byť najmenej 6 hodín.

Ak dávka jednej tablety nezmierni príznaky, môžu sa užiť maximálne dve tablety najviac trikrát denne. Interval medzi dávkami má byť najmenej šesť hodín.

Počas 24 hodín sa nemá užiť viac ako šesť tabliet (3 000 mg paracetamolu, 1 200 mg ibuprofenu).

Aby sa minimalizovali nežiaduce účinky, pacienti majú užívať DOLBEDOL DUO s jedlom.

Staršie osoby

Nevyžadujú sa žiadne zvláštne úpravy dávkovania (pozri časť 4.4).

Starší pacienti sú vystavení zvýšenému riziku závažných následkov nežiaducich reakcií. Ak sa nesteroidový protizápalový liek (NSAID) považuje za nevyhnutný, má sa použiť najnižšia účinná

dávka počas čo najkratšieho možného obdobia. Počas liečby NSAID je potrebné pacienta pravidelne sledovať na gastrointestinálne krvácanie.

Pediatrická populácia

DOLBEDOL DUO je kontraindikovaný u detí mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.3).

Spôsob podávania

Na perorálne užitie.

4.3 Kontraindikácie

Tento liek je kontraindikovaný:

- u pacientov so známou precitlivenosťou na liečivá (ibuprofén, paracetamol) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- u pacientov s anamnézou hypersenzitívnej reakcie (napr. bronchospazmus, angioedém, astma, rinitída alebo urtikária) na kyselinu acetylsalicylovú alebo iné nesteroidové protizápalové lieky (NSAID)
- u pacientov s anamnézou alebo súčasným výskytom gastrointestinálneho vredu/perforácie alebo krvácania, vrátane tých, ktoré súvisia s liečbou NSAID (pozri časť 4.4)
- u pacientov s poruchami zrážanlivosti krvi
- u pacientov so závažným zlyhávaním pečene, závažným zlyhávaním obličiek alebo závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda IV) (pozri časť 4.4)
- pri súbežnom užívaní s inými liekmi obsahujúcimi NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2 (COX-2) a s dávkami kyseliny acetylsalicylovej nad 75 mg denne – zvýšené riziko nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5)
- pri súbežnom užívaní s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol – zvýšené riziko závažných nežiaducich reakcií (pozri časť 4.5)
- počas posledného trimestra gravidity kvôli riziku predčasného uzavretia fetálneho *ductus arteriosus* s možnou pľúcnou hypertenziou (pozri časť 4.6)
- u pacientov mladších ako 18 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Riziko predávkovania paracetamolom je vyššie u pacientov s poškodením pečene spôsobeným alkoholom bez príznakov cirhózy. V prípade predávkovania je potrebné okamžite vyhľadať lekársku pomoc, aj keď sa pacient cíti dobre, kvôli riziku oneskoreného závažného poškodenia pečene. Nežiaduce účinky možno minimalizovať užitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby potrebnej na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie) a užitím lieku s jedlom (pozri časť 4.2).

Maskovanie príznakov skrytých infekcií

DOLBEDOL DUO môže maskovať príznaky infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým zhoršiť výsledok infekcie. Toto sa pozorovalo pri bakteriálnej komunitnej získanej pneumónie a bakteriálnych komplikáciách spôsobených ovčimi kiahňami. Keď sa DOLBEDOL DUO podáva na zníženie horúčky alebo bolesti v súvislosti s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice má pacient pri pretrvávajúcich alebo zhoršujúcich sa príznakoch stav konzultovať s lekárom.

Starší pacienti

Starší pacienti majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforáciu, čo môže byť smrteľné (pozri časť 4.2).

Opatrnosť je potrebná u pacientov s nasledujúcimi stavmi:

- Poruchy dýchacej sústavy

U pacientov trpiacich bronchiálnou astmou alebo alergickými ochoreniami alebo s anamnézou týchto ochorení boli po liečbe NSAID hlásené prípady bronchospazmu.

- *Poruchy funkcie kardiovaskulárneho systému, obličiek a pečene*

Podávanie NSAID môže spôsobiť od dávky závislé zníženie tvorby prostaglandínov a urýchliť zlyhanie obličiek. Pacienti s najväčším rizikom tejto reakcie sú pacienti s poruchou funkcie obličiek, poruchou srdca, poruchou funkcie pečene, pacienti užívajúci diuretiká a starší pacienti. U týchto pacientov sa má sledovať funkcia obličiek (pozri časť 4.3).

- *Kardiovaskulárne a cerebrovaskulárne účinky*

U pacientov s anamnézou hypertenzie a/alebo miernym až stredne závažným kongestívnym zlyhávaním srdca sa vyžaduje primerané monitorovanie a lekárska pomoc, pretože v súvislosti s liečbou NSAID bolo hlásené zadržiavanie tekutín a opuchy.

Klinické štúdie naznačujú, že použitie ibuprofenu, najmä vo vysokej dávke (2 400 mg/deň), môže byť spojené s mierne zvýšeným rizikom arteriálnych trombembolických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Epidemiologické štúdie celkovo nenaznačujú, že nízka dávka ibuprofenu (napr. $\leq 1\,200$ mg/deň) je spojená so zvýšeným rizikom arteriálnych trombembolických príhod.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym zlyhávaním srdca (NYHA II-III), so zistenou ischemickou chorobou srdca, periférnou artériovou chorobou a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením sa majú liečiť ibuprofenom iba po starostlivom zvážení a majú sa vyhnúť vysokým dávkam (2 400 mg/deň).

Starostlivé zváženie je nevyhnutné urobiť pred začatím dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne príhody (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, *diabetes mellitus*, fajčenie), najmä ak sú potrebné vysoké dávky ibuprofenu (2 400 mg/deň).

- *Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia a perforácia*

Gastrointestinálne (GI) krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť fatálne, boli hlásené u všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby, s varovnými príznakmi alebo bez nich, alebo s predchádzajúcou anamnézou závažných gastrointestinálnych príhod.

Riziko krvácania, ulcerácie alebo perforácie gastrointestinálneho traktu je vyššie so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID u pacientov s peptickým vredom v anamnéze, najmä ak je komplikované krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov. Títo pacienti majú začať liečbu najnižšou dostupnou dávkou. U týchto pacientov, ako aj u pacientov vyžadujúcich súbežnú nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov, u ktorých je pravdepodobné, že zvyšujú gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5), sa má zvážiť kombinovaná liečba s ochrannými látkami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy).

Pacienti s anamnézou gastrointestinálnej toxicity, najmä ak sú starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky v oblasti brucha (najmä krvácanie do gastrointestinálneho traktu), najmä v počiatočných štádiách liečby.

Opatrnosť je potrebná u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá, ako je warfarín, selektívne inhibitory spätného vychytávania serotonínu alebo antiagregačné látky, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Ak sa u pacientov, ktorí užívajú lieky s obsahom ibuprofenu, objaví gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť.

U pacientov s gastrointestinálnymi ochoreniami v anamnéze (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) sa majú NSAID používať s opatrnosťou, pretože môže dôjsť k zhoršeniu ich stavu (pozri časť 4.8).

- *SLE a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva*

U pacientov so systémovým lupus erythematosus (SLE) a zmiešaným ochorením spojivového tkaniva môže byť zvýšené riziko aseptickej meningitídy (pozri časť 4.8).

- *Kožné reakcie*

Závažné kožné reakcie, z ktorých niektoré boli smrteľné, vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy, boli veľmi zriedkavo hlásené v súvislosti s užívaním NSAID (pozri časť 4.8). Zdá sa, že u pacientov je najvyššie riziko týchto reakcií na začiatku liečby, pričom výskyt reakcie sa objavuje vo väčšine prípadov v priebehu prvého mesiaca liečby. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bola hlásená akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP). Použitie tohto lieku sa musí ukončiť pri prvom výskyte vyrážky, slizničných lézií alebo akýchkoľvek iných prejavoch precitlivenosti.

- *Zníženie plodnosti u žien*

Užívanie tohto lieku môže ovplyvniť plodnosť u žien, a preto sa neodporúča ženám, ktoré plánujú otehotieť. U žien, ktoré majú ťažkosti s otehotnením alebo ktoré podstupujú vyšetrenie neplodnosti, je potrebné zvážiť ukončenie liečby.

Boli hlásené prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou (*High anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej acidózy u pacientov so závažným ochorením, ako je závažná porucha funkcie obličiek a sepsa, alebo u pacientov s podvýživou alebo inými zdrojmi nedostatku glutatiónu (napr. chronickým alkoholizmom), ktorí boli liečení terapeutickými dávkami paracetamolu dlhodobo alebo kombináciou paracetamolu a flukloxacilínu. Ak vznikne podozrenie na HAGMA v dôsledku pyroglutámovej acidózy, odporúča sa okamžité ukončenie liečby paracetamolom a starostlivé sledovanie pacienta. Meranie 5-oxoprolínu v moči môže byť užitočné na identifikáciu pyroglutámovej acidózy, ako základnej príčiny HAGMA u pacientov s viacerými rizikovými faktormi.

4.5 Liekové a iné interakcie

DOLBEDOL DUO (tak ako iné lieky obsahujúce paracetamol) je kontraindikovaný v kombinácii s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol - zvýšené riziko závažných nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).

DOLBEDOL DUO (tak ako iné lieky obsahujúce ibuprofén a NSAID) je kontraindikovaný v kombinácii s:

- kyselinou acetylsalicylovou: súbežné užívanie ibuprofénu a kyseliny acetylsalicylovej sa vo všeobecnosti neodporúča kvôli možnému zvýšeniu nežiaducich účinkov.
- inými NSAID vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2, pretože tieto môžu zvyšovať riziko nežiaducich účinkov (pozri časť 4.3).

DOLBEDOL DUO (tak ako iné lieky obsahujúce paracetamol) sa má používať opatrne v kombinácii s:

- chloramfenikolom: zvýšená koncentrácia chloramfenikolu v plazme.
- cholestyramínom: rýchlosť absorpcie paracetamolu sa cholestyramínom znižuje. Preto sa kolestyramín nemá užívať do jednej hodiny, ak je potrebná maximálna analgézia.
- metoklopramidom a domperidónom: metoklopramid a domperidón zvyšujú absorpciu paracetamolu. Súbežnému užívaniu sa však nie je potrebné vyhýbať.
- warfarínom: antikoagulačný účinok warfarínu a iných kumarínov sa môže dlhodobým a pravidelným užívaním paracetamolu zvýšiť spolu so zvýšeným rizikom krvácania; príležitostné dávky nemajú žiadny významný účinok.

DOLBEDOL DUO (tak ako iné lieky obsahujúce ibuprofén a NSAID) sa má používať opatrne v kombinácii s:

- antikoagulanciami: NSAID môžu zosilniť účinky antikoagulancií, ako je warfarín
- antihypertenzívami: (ACE inhibítory a antagonisti angiotenzínu II) a diuretikami: NSAID môžu znižovať účinky týchto liekov. U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydratovaní pacienti alebo starší pacienti s poruchou funkcie obličiek) môže súbežné podávanie ACE inhibítora alebo antagonistu angiotenzínu II a látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu, viesť k ďalšiemu zhoršeniu funkcie obličiek, vrátane možného akútneho

zlyhania obličiek, ktorý je zvyčajne reverzibilný. Tieto interakcie sa majú zväžiť u pacientov užívajúcich koxiby súčasne s ACE inhibítormi alebo antagonistami angiotenzínu II. Preto sa má kombinácia podávať s opatnosťou, najmä u starších pacientov. Pacienti majú byť primerane hydratovaní a má sa zväžiť sledovanie funkcie obličiek po začatí súbežnej liečby a následne pravidelne aj počas liečby. Diuretiká môžu zvýšiť riziko nefrotoxicity NSAID.

- antiagregačnými látkami a selektívnymi inhibítormi spätného vychytávania serotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4)
- kyselinou acetylsalicylovou: experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, keď sa podáva súbežne. Aj keď existujú nejasnosti týkajúce sa extrapolácie týchto údajov na klinickú situáciu, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé používanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. V prípade príležitostného používania ibuprofenu sa žiaden klinicky relevantný účinok nepovažuje za pravdepodobný (pozri časť 5.1).
- srdcovými glykozidmi: NSAID môžu zhoršiť srdcové zlyhávanie, znížiť GFR a zvýšiť hladiny glykozidov v plazme
- cyklosporínom: zvýšené riziko nefrotoxicity
- kortikosteroidmi: zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania (pozri časť 4.4)
- diuretikami: znížený diuretický účinok. Diuretiká môžu zvýšiť riziko nefrotoxicity NSAID
- lítium: znížené vylučovanie lítia
- metotrexátom: znížené vylučovanie metotrexátu
- mifepristónom: NSAID sa nemajú používať 8 až 12 dní po podaní mifepristónu, pretože NSAID môžu znižovať účinok mifepristónu
- chinolónovými antibiotikami: údaje zo štúdií na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko záchvatov spojených s užívaním chinolónových antibiotík. Pacienti užívajúci NSAID a chinolóny môže mať zvýšené riziko vzniku kŕčov.
- takrolimom: možné zvýšené riziko nefrotoxicity, keď sa NSAID podávajú súbežne s takrolimom
- zidovudínom: zvýšené riziko hematologickej toxicity NSAID pri súbežnom užívaní so zidovudínom. Existujú dôkazy o zvýšenom riziku hemartrózy a hematómu u HIV (+) hemofilikov, ktorí sú súbežne liečení zidovudínom a ibuprofénom.
- flukloxacilínom: súbežné užívanie paracetamolu s flukloxacilínom je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

S užívaním fixnej kombinácie ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg počas tehotenstva u ľudí nie sú žiadne skúsenosti.

- Paracetamol

Veľké množstvo údajov o gravidných ženách nenaznačuje malformačnú ani feto/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie týkajúce sa neurologického vývoja u detí vystavených paracetamolu *in utero* poskytujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, paracetamol sa môže užívať počas gravidity, má sa však užívať v najnižšej účinnej dávke počas čo najkratšej doby a s najnižšou možnou frekvenciou.

- Ibuprofén

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo vývoj embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcovej malformácie a gastroschízy po užití inhibítora syntézy prostaglandínov na začiatku gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítora syntézy prostaglandínov vedie k zvýšeným preimplantačným a postimplantačným stratám a embryofetálnej letalite. Okrem toho bol u zvierat, ktorým bol počas organogenetického obdobia podávaný inhibítor syntézy prostaglandínov, hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa gravidity môže užívanie lieku DOLBEDOL DUO spôsobiť oligohydramnión v dôsledku fetálnej renálnej dysfunkcie. Môže sa to vyskytnúť krátko po začatí liečby a zvyčajne je reverzibilné po ukončení liečby. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby. Preto sa počas prvého a druhého trimestra gravidity DOLBEDOL DUO nemá podávať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Ak DOLBEDOL DUO užíva žena, ktorá plánuje otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra gravidity, dávka má byť čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Po expozícii lieku DOLBEDOL DUO počas niekoľkých dní od 20. týždňa gravidity sa má zväziť prenatálne sledovanie na oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Liečba liekom DOLBEDOL DUO sa má ukončiť, ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*.

Počas tretieho trimestra gravidity môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasná konstriktia/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálna dysfunkcia, ktorá sa môže rozvinúť do renálneho zlyhania s oligohydramniómom (pozri vyššie);

matke a novorodencovi na konci tehotenstva:

- môžu predĺžiť čas krvácania, antiagregačný účinok, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- môžu inhibovať kontrakcie maternice, čo vedie k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

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

Preto, ak je to možné, sa treba užívaniu tohto lieku vyhnúť počas prvých šiestich mesiacov gravidity a užívanie je kontraindikované v posledných troch mesiacoch gravidity (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Ibuprofén a jeho metabolity môžu prechádzať do materského mlieka vo veľmi nízkych množstvách (0,0008 % dávky podanej matke). Nie sú známe žiadne škodlivé účinky na dojčatá.

Paracetamol sa vylučuje do materského mlieka, ale nie v klinicky významnom množstve. Dostupné publikované údaje nekontraindikujú dojčenie.

Preto pri krátkodobej liečbe v odporúčaných dávkach nie je zvyčajne potrebné prerušenie dojčenia.

Fertilita

Pozri časť 4.4 týkajúcu sa plodnosti žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Po užití NSAID sa môžu vyskytnúť nežiaduce účinky, ako sú závrat, ospalosť, únava a poruchy videnia. Ak sa vyskytnú, pacienti nemajú viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie s fixnou kombináciou 200 mg ibuprofenu a 500 mg paracetamolu nepreukázali žiadne iné nežiaduce účinky okrem tých, ktoré boli pozorované pri samotnom ibuprofene alebo paracetamole.

Nasledujúca tabuľka uvádza nežiaduce účinky z údajov o farmakovigilancii, ktoré sa vyskytli u pacientov užívajúcich samotný ibuprofén alebo samotný paracetamol pri krátkodobom a dlhodobom používaní.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy krvi a lymfatického systému	veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Poruchy hematopoetického systému (agranulocytóza, anémia, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, neutropénia, pancytopenia a trombocytopenia). Prvými prejavmi sú: horúčka, bolesť hrdla, povrchové vredy v ústach, príznaky podobné chrípke, ťažké vyčerpanie, nevysvetliteľné krvácanie, modriny a krvácanie z nosa.
Poruchy imunitného systému	veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Boli hlásené reakcie z precitlivenosti ¹ , ktoré môžu pozostávať z nešpecifických alergických reakcií a anafylaktických reakcií. Závažné reakcie z precitlivenosti. Symptómy môžu zahŕňať: opuch tváre, jazyka a hrtana, dyspnoe, tachykardiu, hypotenziu (anafylaxia, angioedém alebo ťažký šok).
Psychiatrické poruchy	veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Zmätenosť, depresia a halucinácie.
Poruchy nervového systému	menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100)	Bolesť hlavy a závrat.
	veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Parestézia, optická neuritída a somnolencia. Počas liečby ibuprofénom boli pozorované ojedinelé prípady aseptické meningitídy u pacientov s existujúcimi autoimunitnými poruchami (ako je systémový lupus erythematosus a zmiešané ochorenie spojivového tkaniva) s príznakmi ako: stuhnutý krk, bolesť hlavy, nevoľnosť, vracanie, horúčka alebo dezorientácia (pozri časť 4.4).
Poruchy oka	veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Poruchy videnia.
Poruchy ucha a labyrintu	veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Tinnitus a vertigo.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	V súvislosti s liečbou NSAID boli hlásené edémy, hypertenzia a srdcové zlyhanie. Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokej dávke (2 400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	veľmi zriedkavé (< 1/10 000)	Respiračná reaktivita vrátane: astmy, exacerbácie astmy, bronchospazmu a dyspnoe.
	časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Bolesť brucha, hnačka, dyspepsia, nevoľnosť, brušné nepohodlie a vracanie.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Nežiaduce účinky
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Nadúvanie a zápcha. Peptický vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie s príznakmi melény, hematemézy, niekedy fatálne, najmä u starších pacientov (pozri časť 4.4). Ulcerózna stomatitída a exacerbácia ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby po podaní lieku (pozri časť 4.4). Gastritída a pankreatitída boli hlásené menej často.
Poruchy pečene a žlčových ciest	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Porucha funkcie pečene, hepatitída a žltáčka. Pri predávkovaní môže paracetamol spôsobiť akútne zlyhanie pečene, zlyhanie pečene, nekrozu pečene a poškodenie pečene (pozri časť 4.9).
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Rôzne typy vyrážok vrátane svrbenia a žihľavky. Angioedém a opuch tváre.
	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Exfoliačná dermatóza. Bulózne reakcie vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxikkej epidermálnej nekrolýzy.
	neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)	Reakcia liečiva na eozinofiliu a systémové príznaky (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantémová pustulóza (AGEP).
Poruchy obličiek a močových ciest	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Rôzne formy nefrotoxicity vrátane intersticiálnej nefritídy, nefrotického syndrómu a akútneho alebo chronického zlyhania obličiek.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)	Únava a malátnosť.
Poruchy metabolizmu a výživy	neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov)	Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou.
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy a zmenené parametre funkcie pečene po podaní paracetamolu. Zvýšená hladina kreatinínu a močoviny v krvi.
	menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)	Zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina kreatíninfosfokinázy v krvi, znížená hladina hemoglobínu a zvýšený počet krvných doštičiek.

¹ Hlásené boli reakcie z precitlivenosti. Tie môžu pozostávať z (a) nešpecifických alergických reakcií a anafylaxie, (b) aktivity dýchacieho traktu, napr. astma, zhoršená astma, bronchospazmus alebo dyspnoe, alebo (c) rôznych kožných reakcií, napr. pruritus, žihľavka, angioedém a zriedkavejšie exfoliatívne a bulózne dermatózy (vrátane epidermálnej nekrolýzy a multiformného erytému).

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou

U pacientov s rizikovými faktormi užívajúcich paracetamol boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy (pozri časť 4.4).

Pyroglutámová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

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 [Prílohe V](#)**.

4.9 Predávkovanie

- Paracetamol

K poškodeniu pečene u dospelých môže dôjsť po užití paracetamolu v množstve 10 g (čo zodpovedá 20 tabletám) alebo viac. Ak má pacient jeden alebo viac z nasledujúcich rizikových faktorov, užitie paracetamolu v množstve 5 g (čo zodpovedá 10 tabletám) alebo viac môže viesť k poškodeniu pečene:

- a) Dlhodobá liečba karbamazepínom, fenobarbitónom, fenytoínom, primidónom, rifampicínom, ľubovníkom bodkovaným alebo inými liekmi, ktoré indukujú pečenné enzýmy.
- b) Pravidelná konzumácia alkoholu v nadmernom množstve.
- c) Pravdepodobnosť vyčerpania glutatiónu, napr. pri poruchách stravovania, cystickej fibróze, infekcii HIV, hladovaní, kachexii.

Príznaky

Príznaky predávkovania paracetamolom počas prvých 24 hodín zahŕňajú bledosť, nevoľnosť, vracanie, anorexiu a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejaviť 12 až 48 hodín po užití, ak testy funkcie pečene vykazujú hodnoty mimo normálu. Môžu sa vyskytnúť abnormality metabolizmu glukózy a metabolickej acidózy. Pri ťažkej otrave môže zlyhanie pečene viesť k encefalopatii, krvácaniu, hypoglykémii, edému mozgu a smrti. Akútne zlyhanie obličiek s akútnou tubulárnou nekrózou, sprevádzanou silnou bolesťou bedier, hematúriou a proteinúriou, sa môže vyvinúť aj bez vážneho poškodenia pečene. Boli hlásené srdcové arytmie a pankreatitída.

Liečba

Pri liečbe predávkovania paracetamolom je nevyhnutná okamžitá liečba. Napriek neprítomnosti zjavných skorých príznakov, majú byť pacienti ihneď prepravení do nemocnice, aby im bola poskytnutá okamžitá lekárska starostlivosť. Príznaky predávkovania môžu byť zúžené na nevoľnosť alebo vracanie a nemusia odrážať závažnosť predávkovania alebo riziko poškodenia orgánov. Liečba má prebiehať v súlade so zavedenými odporúčaniami pre liečbu predávkovania.

Do 1 hodiny po predávkovaní sa má zvážiť podanie aktívneho uhlia. Plazmatická koncentrácia paracetamolu sa má zmerať po 4 hodinách alebo neskôr po užití paracetamolu (skôr namerané koncentrácie sú nespoľahlivé).

Liečba N-acetylcysteínom sa však môže použiť do 24 hodín po predávkovaní paracetamolom; maximálny ochranný účinok sa dosiahne do 8 hodín po užití. Účinnosť protilátky po tomto čase výrazne klesá.

Ak je to potrebné, pacient by mal intravenózne dostať N-acetylcysteín v súlade so stanoveným rozvrhnutím dávky. Ak stav nekomplikuje vracanie, perorálne podanie metionínu môže byť vhodnou alternatívou pre odľahlé oblasti mimo nemocnice.

Pacienti, u ktorých sa neskôr ako po 24 hodinách od užitia prejaví závažná renálna dysfunkcia, sa majú liečiť v súlade s ustanovenými usmerneniami.

- Ibuprofén

U detí môže užitie viac ako 400 mg/kg ibuprofenu spôsobiť príznaky predávkovania.

U dospelých je účinok odpovede na dávku menej jasný.

Polčas pri predávkovaní je 1,5 – 3 hodiny.

Príznaky

U väčšiny pacientov, ktorí užíli klinicky významné množstvo NSAID sa vyvinie nevoľnosť, vracanie, bolesť v epigastriu alebo zriedkavejšie hnačka. Tinitus, bolesť hlavy a gastrointestinálne krvácanie sú tiež možné. Pri závažnejšej otrave sa prejavuje toxicita v centrálnom nervovom systéme ako ospalosť, príležitostné vzrušenie a dezorientácia alebo kóma. U pacientov sa niekedy vyskytnú kŕče. Pri závažnej otrave sa môže vyskytnúť metabolická acidóza a môže sa predĺžiť protrombínový čas/INR, pravdepodobne kvôli účinku na aktivitu faktorov zrážania krvi. V prípade súbežnej dehydratácie, môže dôjsť k akútnemu zlyhaniu obličiek a poškodeniu pečene. U astmatikov je možná exacerbácia astmy. Dlhodobé užívanie vyšších dávok ako sú odporúčané alebo predávkovanie môže viesť k renálnej tubulárnej acidóze a hypokaliémii.

Liečba

Liečba má byť symptomatická a podporná a má zahŕňať udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest a monitorovanie srdcových a vitálnych funkcií, až kým nebudú stabilné. Do 1 hodiny po užití potenciálne toxického množstva sa má zvážiť perorálne podanie aktívneho uhlia. V prípade častých alebo dlhotrvajúcich kŕčov sa má intravenózne podať diazepam alebo lorazepam. Na astmu sa má podať bronchodilatátor.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidové antiflogistiká a antireumatiká, deriváty kyseliny propiónovej, kombinácie ibuprofenu
ATC kód: M01AE51

Mechanizmus účinku

Farmakologické účinky ibuprofenu a paracetamolu sa líšia miestom a spôsobom účinku. Tieto komplementárne spôsoby pôsobenia sú synergické, čo znamená, že liek má silnejšie antinociceptívne a antipyretické vlastnosti ako samotné liečivá jednotlivo.

Ibuprofén je nesteroidové protizápalové liečivo (NSAID), ktorého účinnosť inhibície syntézy prostaglandínov bola potvrdená na konvenčných modeloch zápalu u zvierat. Prostaglandíny senzibilizujú nociceptívne aferentné nervové zakončenia na mediátory, ako je bradykinín. Analgetický účinok ibuprofenu je preto spôsobený periférnou inhibíciou izoenzýmu cyklooxygenázy-2 (COX-2) a následným znížením citlivosti nociceptívnych nervových zakončení. U ibuprofenu sa tiež preukázalo, že inhibuje migráciu leukocytov do miest zápalu. Ibuprofén má významný účinok na miechu, čiastočne kvôli jeho schopnosti inhibovať aktivitu COX. Antipyretický účinok ibuprofenu je spôsobený centrálnou inhibíciou syntézy prostaglandínov v hypotalame. Ibuprofén reverzibilne inhibuje agregáciu krvných doštičiek. U ľudí ibuprofén znižuje ibuprofén bolesť spôsobenú zápalom, opuchom a horúčkou.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, keď sa podávajú súbežne. V jednej štúdii sa zaznamenalo, že keď sa jednorazová dávka ibuprofenu 400 mg užíla do 8 hodín pred užitím kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg) alebo do 30 minút po jej užití, došlo k zníženému účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregácie trombocytov. Hoci existujú nejasnosti s ohľadom na extrapoláciu týchto údajov na klinickú situáciu, 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).

Presný mechanizmus účinku paracetamolu stále nie je úplne objasnený, existuje však dostatok dôkazov na podporu hypotézy jeho centrálného antinociceptívneho účinku. Výsledky rôznych biochemických testov poukazujú na inhibíciu aktivity enzýmu centrálného COX-2. Paracetamol môže tiež stimulovať aktivitu zostupných 5-hydroxytryptamínových (serotonínových) dráh, ktoré inhibujú prenos nociceptívneho signálu v mieche. Štúdie ukázali, že paracetamol je veľmi slabým inhibítorom periférnych izoenzýmov COX-1 a COX-2.

Fixná kombinácia ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg je vhodná najmä na liečbu bolesti, ktorá si vyžaduje silnejšiu úľavu od bolesti ako poskytuje 400 mg ibuprofenu alebo 1 000 mg paracetamolu použitého samostatne, alebo ktorá zmierni bolesť rýchlejšie ako ibuprofén.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Uskutočnili sa randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie s touto kombináciou s použitím modelu akútnej pooperačnej bolesti zubov. Štúdie preukázali, že:

- fixná kombinácia ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg poskytuje účinnejšiu úľavu od bolesti ako 1 000 mg paracetamolu ($p < 0,0001$);
- trvanie analgézie bolo podstatne dlhšie pre fixnú kombináciu ibuprofén 200 mg/paracetamol 500 mg (8,4 hodiny) v porovnaní s paracetamolom 500 mg (4 hodiny, $p < 0,0001$) alebo 1 000 mg (5,2 hodiny, $p < 0,0001$);
- celkové hodnotenie skúšaného lieku pacientmi ukázalo vysokú mieru spokojnosti s 88,0 % hodnotením lieku ako „dobrý“, „veľmi dobrý“ alebo „výborný“ pri dosiahnutí úľavy od bolesti. Liek s fixnou kombináciou dosahoval signifikantne lepšie výsledky ako ibuprofén 200 mg, paracetamol 500 mg a 1 000 mg ($p < 0,001$ vo všetkých prípadoch).

Jedna tableta fixnej kombinácie ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg poskytuje účinnejšiu úľavu od bolesti ako kombinácia paracetamolu 1 000 mg/kodeínium-fosfátu 30 mg ($p = 0,0001$) a ukázalo sa, že nie je horšia ako kombinácia ibuprofenu 400 mg/kodeínium-fosfátu 25,6 mg.

Fixná kombinácia ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg má rýchly nástup účinku s „potvrdenou zreteľnou úľavou od bolesti“ dosiahnutou v priemere za 15,6 minúty (1 tableta) alebo 18,3 minúty (2 tablety), čo je rýchlejšie ako pri ibuprofene 200 mg (30,1 minúty, $p < 0,001$), ibuprofene 400 mg (23,8 minúty, $p = 0,0001$) a paracetamole 500 mg (23,7 minúty, $p = 0,0001$). „Zreteľná úľava od bolesti“ pri fixnej kombinácii ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg sa dosiahla v priemere za 39,3 minút (1 tableta) alebo 44,6 minút (2 tablety), čo bolo výrazne rýchlejšie ako pri ibuprofene 200 mg (80,0 minút, $p < 0,0001$), ibuprofene 400 mg (70,5 minúty, $p = 0,0001$), paracetamole 500 mg (50,4 minúty, $p = 0,001$) a paracetamole 1 000 mg (45,6 minút, $p < 0,05$).

Ďalšie randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované štúdie sa uskutočnili s touto kombináciou s použitím modelu akútnej pooperačnej bolesti zubov. Štúdie preukázali, že:

- fixná kombinácia Ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg poskytuje účinnejšiu úľavu od bolesti ako paracetamol 1 000 mg ($p < 0,0001$) a ibuprofén 400 mg ($p < 0,05$);
- Trvanie analgézie bolo výrazne dlhšie pri fixnej kombinácii ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg (9,1 hodiny) v porovnaní s paracetamolom 500 mg (4 hodiny) alebo 1 000 mg (5,2 hodiny);
- celkové hodnotenie skúšaného lieku pacientmi ukázalo vysokú mieru spokojnosti s 93,2 % hodnotením lieku ako „dobrý“, „veľmi dobrý“ alebo „výborný“ pri dosiahnutí úľavy od bolesti. Liek s fixnou kombináciou dosahoval signifikantne lepšie výsledky ako paracetamol 1 000 mg ($p < 0,0001$).

Ďalšia randomizovaná, dvojito zaslepená kontrolovaná klinická štúdia sa uskutočnila s fixnou kombináciou ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg pri liečbe chronickej bolesti kolena. Štúdia preukázala, že:

- fixná kombinácia ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg poskytuje účinnejšiu úľavu od bolesti ako paracetamol 1000 mg pri krátkodobej liečbe ($p < 0,01$) a dlhodobaj liečbe ($p < 0,01$);
- celkové hodnotenie lieku pacientmi ukázalo vysokú mieru spokojnosti so 60,2 % hodnotením lieku ako „dobrý“ alebo „výborný“ ako dlhodobá liečba bolestivého kolena. Ibuprofén 200 mg/paracetamol 500 mg fixná kombinácia dosahovala signifikantne lepšie výsledky ako paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$).

Fixná kombinácia ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg poskytuje účinnejšiu úľavu od bolesti ako kombinácia paracetamolu 1 000 mg/kodeínium-fosfátu 30 mg ($p < 0,0001$) a kombinácia ibuprofenu 400 mg/kodeínium-fosfátu 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

- **Ibuprofén**

Ibuprofén sa dobre vstrebáva z gastrointestinálneho traktu a vo veľkej miere sa viaže na plazmatické bielkoviny. Ibuprofén prechádza do synoviálnej tekutiny. Plazmatické hladiny ibuprofenu z fixnej kombinácie ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg sa zisťujú po 5 minútach s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosiahnutými v priebehu 1 – 2 hodín po užití nalačno. Keď sa fixná kombinácia ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg užívala s jedlom, maximálne plazmatické hladiny ibuprofenu boli nižšie a oneskorené v priemere o 25 minút, ale celkový rozsah absorpcie bol rovnaký.

- **Paracetamol**

Paracetamol sa ľahko vstrebáva z gastrointestinálneho traktu. Väzba na plazmatické bielkoviny je pri zvyčajných terapeutických koncentráciách zanedbateľná, hoci závisí od dávky. Plazmatické hladiny paracetamolu z fixnej kombinácie ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg sa zisťujú po 5 minútach s maximálnymi plazmatickými koncentráciami dosiahnutými v priebehu 0,5 – 0,67 hodiny po užití nalačno. Keď sa fixná kombinácia ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg užívala s jedlom, maximálne plazmatické hladiny paracetamolu boli nižšie a oneskorené v priemere o 55 minút, ale celkový rozsah absorpcie bol rovnaký.

Biotransformácia a eliminácia

- **Ibuprofén**

Ibuprofén sa metabolizuje v pečeni na dva hlavné metabolity, ktoré sa spolu so zanedbateľným množstvom nezmeneného ibuprofenu, primárne vylučujú obličkami, buď v nezmenenej forme, alebo ako konjugáty.

Vylučovanie obličkami je rýchle a úplné. Eliminačný polčas je približne 2 hodiny.

V limitovaných štúdiách sa ibuprofén vyskytuje v materskom mlieku vo veľmi nízkych koncentráciách.

U starších pacientov sa nepozorovali žiadne významné rozdiely vo farmakokinetickom profile ibuprofenu.

- **Paracetamol**

Paracetamol sa metabolizuje v pečeni a vylučuje sa močom hlavne vo forme glukuronidových a sulfátových konjugátov, pričom asi 10 % tvorí glutatiónové konjugáty. Menej ako 5 % sa vylúči ako nezmenený paracetamol. Eliminačný polčas je približne 3 hodiny.

Menší hydroxylovaný metabolit, ktorý je zvyčajne produkován vo veľmi malých množstvách oxidázami so zmiešanou funkciou v pečeni a detoxikovaný konjugáciou s pečevým glutatiónom, sa môže hromadiť po predávkovaní paracetamolom a spôsobiť poškodenie pečene.

U starších pacientov sa nepozorovali žiadne významné rozdiely vo farmakokinetickom profile paracetamolu.

Biologická dostupnosť a farmakokinetické profily ibuprofenu a paracetamolu užívaných ako fixná kombinácia ibuprofenu 200 mg/paracetamolu 500 mg sa nemení, keď sa užívajú v kombinácii v jednorazovej alebo opakovanej dávke.

DOLBEDOL DUO je vyrobený technológiou, ktorá súbežne uvoľňuje ibuprofén aj paracetamol, takže aktívne zložky poskytujú kombinovaný účinok.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologický bezpečnostný profil ibuprofenu a paracetamolu bol stanovený pokusmi na zvieratách a na základe rozsiahlych klinických skúseností u ľudí. Neexistujú žiadne nové predklinické údaje, ktoré by mali význam pre predpisujúceho lekára a ktoré by dopĺňali údaje už uvedené v tomto súhrne charakteristických vlastností lieku.

Paracetamol

Bežné štúdie využívajúce v súčasnosti uznávané štandardy na hodnotenie reprodukčnej a vývojovej toxicity nie sú dostupné.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie hodnotenia environmentálneho rizika preukázali, že ibuprofén môže predstavovať riziko pre vodné prostredie (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

kukuričný škrob
krospovidón typ A (E1202)
koloidný bezvodý oxid kremičitý (E551)
povidón K-30 (E1201)
predželatinovaný škrob (kukuričný)
mastenec (E553b)
kyselina stearová

Obal tablety:

polyvinylalkohol (E1203)
mastenec (E553b)
makrogol 3350 (E1521)
oxid titaničitý (E171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek sa má uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

10 filmom obalených tablet v PVC/PVDC//Al blistri alebo v PVC/PVDC//Al perforovanom blistri s jednotlivými dávkami.
20 filmom obalených tablet v PVC/PVDC//Al blistri alebo v PVC/PVDC//Al perforovanom blistri s jednotlivými dávkami.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Belupo lijekovi i kozmetika d.d.
Ulica Danica 5
48 000 Koprivnica
Chorvátska republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0342/26-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

08/2026