

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Dolbedol Duo 200 mg/500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje 200 mg ibuprofenu a 500 mg paracetamolu.

Úplný seznam pomocných látek, viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílá až téměř bílá, oválná, potahovaná tableta, o rozměrech přibližně 19,7 mm x 9,2 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Ke krátkodobé úlevě od mírné až středně silné bolesti související s migrénou, bolesti hlavy, bolesti zad, menstruační bolesti, bolesti zubů, revmatické a svalové bolesti, bolesti způsobené nezávažnou artritidou, k úlevě od příznaků nachlazení a chřipky, bolesti v krku a horečky. Tento přípravek je zvláště vhodný pro úlevu od bolesti, kterou se nepodařilo potlačit pomocí samotného ibuprofenu nebo paracetamolu.

Přípravek Dolbedol Duo je určen pro dospělé od 18 let.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pouze ke krátkodobému použití.

Výskyt nežádoucích účinků lze minimalizovat podáváním nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nutnou k potlačení příznaků onemocnění (viz bod 4.4). Pacient se má poradit s lékařem, pokud příznaky přetrvávají nebo se zhoršují, nebo pokud je třeba léčivý přípravek užívat déle než 3 dny.

Dospělí

Užívá se jedna tableta až třikrát denně s vodou. Interval mezi jednotlivými dávkami má být nejméně šest hodin.

Pokud jedna tableta příznaky nezmírní, lze užít maximálně dvě tablety až třikrát denně. Interval mezi jednotlivými dávkami má být nejméně šest hodin.

Maximální dávka je šest tablet během 24 hodin (3000 mg paracetamolu, 1200 mg ibuprofenu).

Pro minimalizaci nežádoucích účinků mají pacienti užívat přípravek Dolbedol Duo s jídlem.

Starší pacienti

Nevyžadují se žádné zvláštní úpravy dávkování (viz bod 4.4).

U starších pacientů existuje zvýšené riziko závažných následků nežádoucích účinků. Pokud je podání NSAID považováno za nezbytné, má být použita nejnižší účinná dávka po co nejkratší dobu. Během léčby NSAID je třeba pacienta pravidelně kontrolovat s ohledem na možnost vzniku gastrointestinálního krvácení.

Pediatrická populace

Přípravek Dolbedol Duo je kontraindikován u dětí a dospívajících do 18 let (viz bod 4.3).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Tento léčivý přípravek je kontraindikován:

- u pacientů s hypersenzitivitou na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- u pacientů s hypersenzitivními reakcemi v anamnéze (např. bronchospasmus, angioedém, astma, rinitida nebo urtikarie), které jsou spojeny s užitím kyseliny acetylsalicylové nebo jiných nesteroidních protizánětlivých léčiv (NSAID)
- u pacientů s anamnézou nebo existující gastrointestinální ulcerací/perforací nebo krvácením, včetně těch souvisejících s NSAID (viz bod 4.4)
- u pacientů s poruchou koagulace
- u pacientů s těžkou poruchou funkce jater, těžkou poruchou funkce ledvin nebo těžkým srdečním selháním (NYHA třída IV) (viz bod 4.4)
- při souběžném používání s jinými přípravky obsahujícími NSAID, včetně specifických inhibitorů cyklooxygenázy-2 (COX-2) a dávkami kyseliny acetylsalicylové nad 75 mg denně - zvýšené riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.5)
- při souběžném používání s jinými přípravky obsahujícími paracetamol - zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.5)
- během posledního trimestru těhotenství kvůli riziku předčasného uzavěru ductus arteriosus plodu s možnou plicní hypertenzí (viz bod 4.6)
- u pacientů do 18 let.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Riziko spojené s předávkováním paracetamolem je vyšší u pacientů s alkoholickým onemocněním jater bez známek cirhózy. V případě předávkování je nutné okamžitě kontaktovat lékaře, i když se pacient cítí dobře, protože existuje riziko opožděného závažného poškození jater.

Výskyt nežádoucích účinků může být snížen použitím nejnižší účinné dávky po nejkratší dobu nezbytnou ke zlepšení příznaků (viz bod 4.2 a gastrointestinální a kardiovaskulární rizika níže) a užíváním přípravku společně s jídlem (viz bod 4.2).

Maskování příznaků základního infekčního onemocnění

Přípravek Dolbedol Duo může maskovat příznaky infekčního onemocnění, což může vést k opožděnému zahájení vhodné léčby, a tím ke zhoršení průběhu infekce. Tato skutečnost byla pozorována u bakteriální komunitní pneumonie a bakteriálních komplikací varicelly. Když se přípravek Dolbedol Duo podává ke zmírnění horečky nebo bolesti související s infekčním onemocněním, doporučuje se sledovat průběh infekce. V prostředí mimo nemocnici se má pacient poradit s lékařem, jestliže příznaky onemocnění přetrvávají nebo se zhoršují.

Starší pacienti:

Starší pacienti mají zvýšenou frekvenci nežádoucích účinků po užití NSAID, zejména gastrointestinálního krvácení a perforace, což může být fatální (viz bod 4.2).

Opatrnost je nutná u pacientů s následujícími onemocněními/stavy:

– *Respirační onemocnění:*

U pacientů s bronchiálním astmatem nebo alergickým onemocněním nebo s anamnézou těchto onemocnění byly hlášeny po užití NSAID případy bronchospasmu.

– *Kardiovaskulární poruchy, porucha funkce ledvin a jater:*

Podávání NSAID může způsobit na dávce závislé snížení tvorby prostaglandinů a vyvolat selhání ledvin. Pacienti s největším rizikem této reakce jsou pacienti s poruchou funkce ledvin, srdečními poruchami, poruchou funkce jater, pacienti užívající diuretika a starší pacienti. U těchto pacientů má být sledována funkce ledvin (viz bod 4.3).

– *Kardiovaskulární a cerebrovaskulární účinky:*

U pacientů s anamnézou hypertenze a/nebo mírným až středně těžkým kongestivním srdečním selháním je nutné odpovídající sledování a lékařský dohled, protože v souvislosti s léčbou NSAID byla hlášena retence tekutin a edémy.

Klinické studie poukazují na to, že podávání ibuprofenu, obzvláště ve vysokých dávkách (2400 mg/den), může souviset s mírným zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody). Epidemiologické studie nepoukazují na zvýšené riziko arteriálních trombotických příhod při podávání nízkých dávek ibuprofenu (např. 1 200 mg/den).

Pacienti s nekontrolovanou hypertenzí, kongestivním srdečním selháním (NYHA třída II-III), prokázanou ischemickou chorobou srdeční, onemocněním periferních tepen a/nebo cerebrovaskulárním onemocněním smí být léčeni ibuprofenem pouze po důkladném zvážení a je třeba se vyhnout podávání vysokých dávek (2400 mg/den).

Obdobně je třeba zvážit zahájení dlouhodobé léčby u pacientů s rizikovými faktory pro kardiovaskulární choroby (např. hypertenze, hyperlipidemie, diabetes mellitus, kouření), zejména pokud je nutné podávat vysoké dávky ibuprofenu (2400 mg/den).

– *Gastrointestinální krvácení, ulcerace a perforace:*

Gastrointestinální (GI) krvácení, ulcerace nebo perforace, které mohou být fatální, byly hlášeny u všech NSAID kdykoli během léčby, s varovnými příznaky nebo bez nich i bez předchozí anamnézy závažných GI příhod.

Riziko krvácení, ulcerace nebo perforace GI traktu stoupá se zvyšujícími se dávkami NSAID u pacientů s peptickým vředem v anamnéze, zejména pokud byl komplikován krvácením nebo perforací (viz bod 4.3), a u starších pacientů. Tito pacienti mají zahájit léčbu nejnižší možnou dávkou. U těchto pacientů a také u pacientů vyžadujících současné podávání nízkých dávek kyseliny acetylsalicylové nebo jiných léčivých přípravků, které pravděpodobně zvyšují gastrointestinální riziko (viz níže a bod 4.5), má být zváženo souběžné podávání protektivních látek (např. misoprostol nebo inhibitory protonové pumpy).

Pacienti s anamnézou GI toxicity, zejména pokud jsou starší, musí hlásit jakékoli neobvyklé břišní příznaky (zejména krvácení do gastrointestinálního traktu), především v počátečních stádiích léčby.

U pacientů současně užívajících jiné léčivé přípravky, jako jsou perorální kortikosteroidy, antikoagulancia,

např. warfarin, selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu nebo antiagregancia, jako je kyselina acetylsalicylová (viz bod 4.5), je třeba postupovat se zvýšenou opatrností, protože tato léčba může zvyšovat riziko ulcerace nebo krvácení.

Pokud se u pacientů léčených ibuprofenem objeví GI vředy nebo krvácení, musí být léčba ukončena.

NSAID se mají používat opatrně u pacientů s GI onemocněními v anamnéze (ulcerózní kolitida, Crohnova choroba), protože může dojít k exacerbaci těchto onemocnění (viz bod 4.8).

– *SLE a smíšené onemocnění pojivové tkáně:*

U pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) a smíšeným onemocněním pojivové tkáně může být zvýšené riziko aseptické meningitidy (viz bod 4.8).

– *Kožní reakce:*

V souvislosti s užíváním NSAID byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní reakce, z nichž některé byly fatální. Tyto reakce zahrnovaly exfoliativní dermatitidu, Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (viz bod 4.8). Zdá se, že největší riziko těchto reakcí hrozí pacientům na začátku terapie, protože k nástupu reakce dochází ve většině případů během prvního měsíce léčby. V souvislosti s přípravky obsahujícími ibuprofen byl hlášen výskyt akutní generalizované exanthematózní pustulózy (AGEP). Tento přípravek musí být vysazen při prvním výskytu známek závažných kožních reakcí, jako je kožní vyrážka, slizniční léze nebo jakákoliv jiná známka hypersenzitivity.

– *Porucha fertility žen:*

Používání léčivých přípravků, které mohou způsobit poruchu fertility žen, není doporučeno u žen, které se snaží otěhotnět. U žen, které mají potíže s otěhotněním nebo podstupují vyšetření pro neplodnost, je třeba zvážit ukončení užívání přípravku.

Byly hlášeny případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou (*high anion gap metabolic acidosis*, HAGMA) způsobené pyroglutamovou acidózou u pacientů se závažným onemocněním, jako je těžká porucha funkce ledvin a sepse, nebo u pacientů s malnutricí nebo jinými příčinami nedostatku glutathionu (např. chronický alkoholismus), kteří byli dlouhodobě léčeni paracetamolem v terapeutické dávce nebo kombinací paracetamolu a flukloxacilinu. Při podezření na HAGMA způsobenou pyroglutamovou acidózou se doporučuje okamžité vysazení paracetamolu a pečlivé monitorování. Měření 5-oxoprolinu v moči může být užitečné pro identifikaci pyroglutamové acidózy jako základní příčiny HAGMA u pacientů s vícečetnými rizikovými faktory.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Přípravek Dolbedol Duo (stejně jako jiné přípravky obsahující paracetamol) je kontraindikován v kombinaci s jinými přípravky obsahujícími paracetamol pro zvýšené riziko závažných nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

Přípravek Dolbedol Duo (stejně jako jiné přípravky obsahující ibuprofen a NSAID) je kontraindikován v kombinaci s následujícími látkami:

- Kyselina acetylsalicylová: Souběžné podávání ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylové se obecně nedoporučuje z důvodu možného zvýšeného výskytu nežádoucích účinků.
- Jiné NSAID včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy-2, protože mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4.3).

Přípravek Dolbedol Duo (stejně jako jiné přípravky obsahující paracetamol) má být používán s opatrností v kombinaci s následujícími látkami nebo přípravky:

- Chloramfenikol: zvýšení koncentrace chloramfenikolu v plazmě.
- Kolestyramin: Rychlost absorpce paracetamolu je snížena kolestyraminem. Proto se kolestyramin má užívat s odstupem jedné hodiny, pokud je vyžadována maximální analgezie.
- Metoklopramid a domperidon: Metoklopramid a domperidon zvyšují absorpci paracetamolu. Souběžnému použití však není třeba se vyhýbat.
- Warfarin: Antikoagulační účinek warfarinu a dalších kumarinů může být zvýšen při dlouhodobém pravidelném používání paracetamolu, což může vést ke zvýšenému riziku krvácení; příležitostná podání nemají významný účinek.

Přípravek Dolbedol Duo (stejně jako jiné přípravky obsahující ibuprofen a NSAID) má být používán s opatrností v kombinaci s následujícími látkami nebo přípravky:

- Antikoagulancia: NSAID mohou zvyšovat účinky antikoagulancií, jako je warfarin.
- Antihypertenziva (ACE inhibitory a antagonisté angiotenzinu II) a diuretika: NSAID mohou snižovat účinky těchto léků. U některých pacientů se sníženou funkcí ledvin (např. u dehydratovaných pacientů nebo starších pacientů se sníženou funkcí ledvin), může souběžné užívání ACE inhibitoru nebo antagonisty angiotenzinu II a léčivých přípravků, které inhibují cyklooxygenázu, vést k dalšímu zhoršování funkce ledvin, včetně případného akutního selhání ledvin, které je obvykle reverzibilní. Tyto interakce je třeba vzít v úvahu u pacientů užívajících koxib souběžně s ACE inhibitory nebo antagonisty angiotenzinu II. Tyto kombinace mají být proto podávány s opatrností, zejména u starších pacientů. Pacienti mají být dostatečně hydratováni, a je třeba zvážit pravidelné sledování parametrů funkce ledvin bezprostředně po zahájení kombinované terapie, a poté v pravidelných intervalech. Diuretika mohou zvyšovat riziko nefrotoxicity NSAID.
- Antiagregancia a selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI): Zvýšené riziko gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.4).
- Kyselina acetylsalicylová: Experimentální údaje poukazují na to, že ibuprofen při souběžném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé používání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné použití ibuprofenu se klinicky významný vliv nepředpokládá (viz bod 5.1).
- Srdeční glykosidy: NSAID mohou zhoršovat srdeční selhání, snižovat GFR a zvyšovat hladiny glykosidu v plazmě.
- Cyklosporin: zvýšené riziko nefrotoxicity.
- Kortikosteroidy: Zvýšené riziko gastrointestinálních ulcerací nebo krvácení (viz bod 4.4).
- Diuretika: Snížený účinek diuretik. Diuretika mohou zvýšit riziko nefrotoxicity NSAID.
- Lithium: Snížené vylučování lithia.
- Methotrexát: Snížená eliminace methotrexátu.
- Mifepriston: NSAID nemají být používány 8 až 12 dní po podání mifepristonu, protože mohou snižovat jeho účinek.
- Chinolonová antibiotika: Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že NSAID mohou zvyšovat riziko konvulzí spojených s používáním chinolonových antibiotik. U pacientů užívajících NSAID a chinolony může být zvýšené riziko vzniku konvulzí.
- Takrolimus: Možné zvýšené riziko nefrotoxicity, pokud jsou NSAID podávána souběžně s takrolimem.
- Zidovudin: Zvýšené riziko hematologické toxicity vyvolané NSAID při souběžném podávání se zidovudinem. U HIV (+) hemofiliků, kteří jsou souběžně léčeni zidovudinem a ibuprofenem, existuje zvýšené riziko hemartrózy a hematomu.
- Flukloxacilin: Souběžné podávání paracetamolu s flukloxacilem bylo spojeno s metabolickou acidózou s vysokou aniontovou mezerou způsobenou pyroglutamovou acidózou, zejména u pacientů s rizikovými faktory (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

S použitím fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg u žen během těhotenství nejsou žádné zkušenosti.

– Paracetamol

Velké množství dat u těhotných žen neukazuje na malformační, ani na feto/neonatální toxicitu. Výsledky epidemiologických studií neurologického vývoje u dětí, které byly in utero vystaveny paracetamolu, nejsou průkazné. V případě klinické potřeby může být paracetamol během těhotenství podáván v nejnižší účinné dávce po co nejkratší dobu a s nejnižší možnou frekvencí.

– Ibuprofen

Inhibice syntézy prostaglandinů může nepříznivě ovlivnit těhotenství a/nebo embryonální/fetální vývoj. Údaje z epidemiologických studií poukazují na zvýšené riziko potratu a malformací srdce a gastroschízy po používání inhibitorů syntézy prostaglandinů na počátku těhotenství. Absolutní riziko kardiovaskulárních malformací bylo zvýšené z méně než 1 % na přibližně 1,5 %. Riziko se pravděpodobně zvyšuje s dávkou a délkou terapie. Na zvířatech se prokázalo, že podávání inhibitorů syntézy prostaglandinů vede ke zvýšení pre- a postimplantačních ztrát a embryo-fetální letalitě. Navíc u zvířat, která dostávala v průběhu organogeneze inhibitory syntézy prostaglandinů, byla popsána zvýšená incidence různých malformací, včetně kardiovaskulárních.

Od 20. týdne těhotenství může užívání přípravku Dolbedol Duo způsobit oligohydramnion v důsledku poruchy funkce ledvin u plodu. K tomu může dojít krátce po zahájení léčby a po jejím ukončení tento stav obvykle odezní. Kromě toho byly po léčbě ve druhém trimestru hlášeny případy konstrikce ductus arteriosus, z nichž většina po ukončení léčby odezněla. Z těchto důvodů, pokud to není zcela nezbytné, se přípravek Dolbedol Duo nemá podávat v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství. Pokud přípravek Dolbedol Duo užívá žena, která se snaží otěhotnět, nebo v průběhu prvního a druhého trimestru těhotenství, má užívat co nejnižší dávku a léčba má být co nejkratší.

Při podávání přípravku Dolbedol Duo po dobu několika dnů od 20. gestačního týdne je třeba zvážit předporodní monitorování z důvodu možného výskytu oligohydramnie a konstrikce ductus arteriosus. V případě nálezu oligohydramnie nebo konstrikce ductus arteriosus má být podávání přípravku Dolbedol Duo ukončeno.

V průběhu třetího trimestru těhotenství mohou všechny inhibitory syntézy prostaglandinů vystavit plod:

- kardiopulmonální toxicitě (předčasná konstrikce/uzávěr ductus arteriosus a pulmonální hypertenze).
- renální dysfunkci, která může progredovat do poškození ledvin s oligohydramniem (viz výše).

matku a novorozence na konci těhotenství:

- možnému prodloužení doby krvácení, antiagregačnímu účinku, který se může vyskytnout i po velmi nízkých dávkách.
- inhibici kontrakcí dělohy vedoucí k opožděnému nebo prodlouženému porodu.

Proto je přípravek Dolbedol Duo kontraindikován ve třetím trimestru těhotenství (viz bod 4.3).

Proto, pokud je to možné, je třeba se vyvarovat podávání přípravku ženám během prvních 6 měsíců těhotenství a podání je kontraindikováno v posledních 3 měsících těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Ibuprofen a jeho metabolity se mohou ve velmi malém množství (0,0008 % z dávky užití matkou) vylučovat do lidského mateřského mléka. Nejsou známy žádné škodlivé účinky na kojence.

Paracetamol se vylučuje do lidského mateřského mléka, ale ne v klinicky významném množství. Dostupné publikované údaje nenaznačují kontraindikaci kojení.

V důsledku toho není nutné přerušovat kojení při krátkodobé léčbě doporučenými dávkami přípravku.

Fertilita

Viz bod 4.4 ohledně fertility žen.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po užití NSAID se mohou vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závrať, ospalost, únava a poruchy zraku. Pokud pacienti zaznamenají tyto účinky, nemají řídit ani obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Klinické studie s fixní kombinací ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg neprokázaly žádné jiné nežádoucí účinky, než byly prokázány pro samotný ibuprofen nebo paracetamol.

Následující tabulka uvádí nežádoucí účinky z farmakovigilančních dat uvedených u pacientů krátkodobě a dlouhodobě užívajících samotný ibuprofen nebo samotný paracetamol.

Třídy orgánových systémů	Frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy krve a lymfatického systému	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Hematopoetické poruchy (agranulocytóza, anémie, aplastická anémie, hemolytická anémie, leukopenie, neutropenie, pancytopenie a trombocytopenie). První příznaky jsou: horečka, bolest v krku, povrchové vředy v dutině ústní, příznaky podobné chřipce, silné vyčerpání, nevysvětlitelné krvácení, modřiny a krvácení z nosu.
Poruchy imunitního systému	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Byly hlášeny hypersenzitivní reakce ¹ , ty mohou zahrnovat nespecifické alergické reakce a anafylaxi. Závažné hypersenzitivní reakce. Příznaky mohou zahrnovat: otoky obličeje, jazyka a hrtanu, dyspnoe, tachykardii, hypotenzi, (anafylaxe, angioedém nebo závažný šok).
Psychiatrické poruchy	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Zmatenost, deprese, halucinace.
Poruchy nervového systému	Méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100)	Bolest hlavy, závrať.
	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Parestezie, optická neuritida a somnolence. Byly pozorovány izolované případy aseptické meningitidy u pacientů s existujícími autoimunitními poruchami (jako je systémový lupus erythematosus a smíšené onemocnění pojivové tkáně) v průběhu léčby ibuprofenem, jako je ztuhlý krk, bolest hlavy, nauzea, zvracení, horečka a dezorientace (viz bod 4.4).
Poruchy oka	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Poruchy vidění.

Poruchy ucha a labyrintu	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Tinnitus, vertigo.
Srdeční poruchy	Velmi vzácné (< 1/10 000)	V souvislosti s léčbou NSAID byly hlášeny edémy, hypertenze a srdeční selhání. Klinické studie naznačují, že užívání ibuprofenu, zejména ve vysoké dávce (2400 mg/den), může být spojeno s malým zvýšením rizika arteriálních trombotických příhod (např. infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody) (viz bod 4.4).
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Reaktivita respiračního traktu, včetně: astmatu, zhoršení astmatu, bronchospasmu a dyspnoe.
Gastrointestinální poruchy	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Bolest břicha, průjem, dyspepsie, nauzea, žaludeční diskomfort a zvracení.
	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100)	Flatulence a zácpa. Peptické vředy, perforace nebo gastrointestinální krvácení, s příznaky: meléna, hemateméza, někdy fatální, zejména u starších osob (viz bod 4.4). Ulcerózní stomatitida a exacerbace ulcerózní kolitidy a Crohnovy nemoci po podání (viz bod 4.4). Méně často byly hlášeny gastritida a pankreatitida.
Poruchy jater a žlučových cest	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Abnormální jaterní funkce, hepatitida a žloutenka. Předávkování paracetamolem může způsobit akutní jaterní selhání, jaterní selhání, nekrózu jater a poškození jater (viz bod 4.9).
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až < 1/100)	Různé kožní vyrážky včetně pruritu a urtikarie. Angioedém a otok obličeje.
	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita. Exfoliativní dermatitida. Bulózní reakce zahrnující <i>erythema multiforme</i> , Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu.
	Není známo (frekvenci z dostupných údajů nelze určit)	Poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom), akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).
Poruchy ledvin a močových cest	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Různé formy nefrotoxicity, včetně intersticiální nefritidy, nefrotického syndromu, akutního a chronického selhání ledvin.
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Velmi vzácné (< 1/10 000)	Únava, malátnost.
Poruchy metabolismu a výživy	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)	Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou
Vyšetření	Časté ($\geq 1/100$ až < 1/10)	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy,

		zvýšení hladiny gamaglutamyl transferázy a abnormální hodnoty jaterních testů související s paracetamolem. Zvýšení hladiny kreatininu a urey v krvi.
	Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$)	Zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny kreatininfosfokinázy v krvi, zvýšení hladiny kreatininu v krvi, snížení hladiny hemoglobinu a zvýšený počet trombocytů.

¹Byly hlášeny hypersenzitivní reakce. Ty mohou spočívat v (a) nespecifických alergických reakcích a anafylaxi, (b) reaktivitě respiračního traktu, např. astmatu, zhoršeném astmatu, bronchospasmu nebo dyspnoe, nebo (c) různých kožních reakcích, např. pruritu, urtikarii, angioedému a vzácněji exfoliativních a bulózních dermatitidách (včetně toxické epidermální nekrolýzy, Stevensova-Johnsonova syndromu a *erythema multiforme*).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Metabolická acidóza s vysokou aniontovou mezerou

U pacientů s rizikovými faktory, kteří užívají paracetamol, byly pozorovány případy metabolické acidózy s vysokou aniontovou mezerou způsobené pyroglutamovou acidózou (viz bod 4.4). Pyroglutamová acidóza se může u těchto pacientů vyskytnout jako důsledek nízkých hladin glutathionu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

– Paracetamol

Poškození jater je možné u dospělých, kteří užili 10 g (odpovídá 20 tabletám) nebo více paracetamolu. Požití 5 g (odpovídá 10 tabletám) nebo více paracetamolu může vést k poškození jater, pokud je u pacienta přítomen jeden nebo více rizikových faktorů uvedených níže:

- Dlouhodobá léčba karbamazepinem, fenobarbitalem, fenytoinem, primidonem, rifampicinem, třezalkou tečkovanou nebo jinými léky, které indukují jaterní enzymy.
- Pravidelná konzumace nadměrného množství alkoholu.
- Pravděpodobnost deplece glutathionu, např. u poruch příjmu potravy, cystické fibrózy, infekce HIV, hladovění, kachexie.

Příznaky

Mezi příznaky předávkování paracetamolem během prvních 24 hodin patří bledost, nauzea, zvracení, anorexie a bolest břicha. Poškození jater se může projevit 12 až 48 hodin po požití, kdy se objeví abnormální hodnoty jaterních testů. Mohou se vyskytnout abnormality metabolismu glukózy a metabolická acidóza. Při

těžké otravě může selhání jater vést k encefalopatii, krvácení, hypoglykémii, edému mozku a úmrtí. Akutní selhání ledvin s akutní tubulární nekrózou, silnou bolestí v oblasti beder, hematurií a proteinurií se může vyvinout i bez těžkého poškození jater. Byly hlášeny srdeční arytmie a pankreatitida.

Léčba

Při předávkování paracetamolem je nutná okamžitá léčba. Navzdory nedostatku signifikantních časných příznaků mají být pacienti neprodleně převezeni do nemocnice k okamžitému lékařskému ošetření. Příznaky mohou být omezeny na nauzeu nebo zvracení a nemusí odrážet závažnost předávkování nebo riziko poškození orgánů. Léčba má být aplikována v souladu se zavedenými léčebnými postupy.

Do 1 hodiny po předávkování se má zvážet léčba aktivním uhlím. Plazmatická koncentrace paracetamolu má být změřena 4 hodiny po požití nebo později (dřívější údaje o koncentraci jsou nespolehlivé).

Léčba N-acetylcysteinem může být použita až do 24 hodin po požití paracetamolu; maximální ochranný účinek je však dosažen při podání do 8 hodin po požití. Účinnost antidota po této době prudce klesá.

V případě potřeby má být pacientovi podán intravenózní N-acetylcystein v souladu se stanoveným dávkovacím schématem. Pokud pacient nezvrací, může být pro oblasti daleko od nejbližší nemocnice vhodnou alternativou perorální methionin.

Pacienti, u kterých se projeví těžká porucha funkce jater po více než 24 hodinách od požití, mají vyhledat lékařskou pomoc a mají být léčeni v souladu se zavedenými postupy.

– Ibuprofen

U dětí může požití více než 400 mg/kg ibuprofenu způsobit příznaky předávkování. U dospělých je odpověď na dávku méně jasná.

Poločas předávkování je 1,5-3 hodiny.

Příznaky

U většiny pacientů, kteří požili klinicky významná množství NSAID, se vyvine pouze nauzea, zvracení, bolest v epigastriu nebo zřídka průjem. Dalšími možnými příznaky jsou tinitus, bolest hlavy a gastrointestinální krvácení. Při závažnější otravě je pozorováno toxické postižení centrálního nervového systému, které se projevuje jako ospalost, příležitostně excitace a dezorientace nebo kóma. U pacientů se někdy objeví konvulze. V případě závažné otravy může dojít k rozvoji metabolické acidózy a prodloužení protrombinového času/INR, pravděpodobně vlivem účinku na aktivitu koagulačních faktorů. Pokud dojde současně k dehydrataci, může nastat akutní selhání ledvin a poškození jater. U astmatiků je možná exacerbace astmatu. Dlouhodobé užívání vyšších než doporučených dávek nebo předávkování může vést k renální tubulární acidóze a hypokalémii.

Léčba

Léčba má být symptomatická a podpůrná a má zahrnovat udržování průchodnosti dýchacích cest a monitorování srdečních a vitálních funkcí, dokud se nestabilizují. Zvažte perorální podání aktivního uhlí, pokud se pacient dostaví do 1 hodiny po požití potenciálně toxického množství. V případě častých nebo dlouhodobých konvulzí má být intravenózně podán diazepam nebo lorazepam. V případě astmatu se podávají bronchodilatancia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Nesteroidní protizánětlivá a protirevmatická léčiva, deriváty kyseliny propionové, ibuprofen kombinace

ATC kód: M01AE51

Mechanismus účinku

Farmakologické účinky ibuprofenu a paracetamolu se liší v místě a způsobu účinku. Tyto komplementární způsoby účinku jsou synergické, což znamená, že přípravek má silnější antinociceptivní a antipyretické vlastnosti než jeho léčivé látky užívané samostatně.

Ibuprofen je nesteroidní protizánětlivé léčivo (NSAID), jehož účinnost inhibice syntézy prostaglandinů byla potvrzena na konvenčních zvířecích experimentálních zánětlivých modelech. Prostaglandiny zvyšují senzitivitu nociceptivních aferentních nervových zakončení na mediátory, jako je bradykinin. Analgetický účinek ibuprofenu je způsoben periferní inhibicí isoenzymu cyklooxygenázy-2 (COX-2) a následným snížením citlivosti nociceptivních nervových zakončení. Ibuprofen také inhibuje migraci leukocytů do míst zánětu. Ibuprofen má významný vliv na míchu, částečně díky své schopnosti inhibovat aktivitu COX. Antipyretický účinek ibuprofenu je způsoben centrální inhibicí syntézy prostaglandinů v hypothalamu. Ibuprofen reverzibilně inhibuje agregaci trombocytů. U lidí ibuprofen snižuje bolest způsobenou zánětem, otoky a horečku.

Experimentální údaje poukazují na to, že ibuprofen při souběžném podávání s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylové může kompetitivně inhibovat její vliv na agregaci krevních destiček. Jedna studie ukázala, že pokud byla užitá jednorázová dávka 400 mg ibuprofenu během 8 h před nebo do 30 min po podání kyseliny acetylsalicylové s rychlým uvolňováním (81 mg), došlo ke sníženému účinku kyseliny acetylsalicylové na tvorbu tromboxanu nebo agregaci trombocytů. Ačkoliv panuje určitá nejistota týkající se extrapolace těchto údajů na klinickou situaci, nelze vyloučit možnost, že pravidelné a dlouhodobé užívání ibuprofenu může snížit kardioprotektivní účinek nízké dávky kyseliny acetylsalicylové. Při občasné užití ibuprofenu není klinicky významný vliv pravděpodobný (viz bod 4.5).

Přesný mechanismus účinku paracetamolu není dosud zcela objasněn, existují však důkazy, které podporují hypotézu jeho centrálního antinociceptivního účinku. Výsledky různých biochemických testů ukazují na inhibici centrální aktivity enzymu COX-2. Paracetamol může také stimulovat aktivitu sestupných 5-hydroxytryptaminových (serotoninových) drah, které inhibují přenos nociceptivního signálu v míše. Bylo prokázáno, že paracetamol je velmi slabým inhibitorem periferních izoenzymů COX-1 a COX-2.

Fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg je zvláště vhodná k léčbě bolesti, která vyžaduje silnější úlevu od bolesti než 400 mg ibuprofenu nebo 1 000 mg paracetamolu použitých samostatně, nebo jako analgetikum přinášející úlevu od bolesti rychleji než ibuprofen.

Klinická účinnost a bezpečnost

Byly realizovány randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie této léčivé kombinace s využitím modelu akutní pooperační bolesti zubů. Tyto studie prokázaly následující:

- Fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg poskytuje účinnější úlevu od bolesti než paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).
- Doba trvání analgetického účinku fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg byla významně delší (8,4 hodin) ve srovnání s paracetamolem 500 mg (4 hodiny, $p < 0,0001$) nebo 1000 mg (5,2 hodin, $p < 0,0001$).
- Celkové hodnocení studovaného léku subjekty ukázalo vysokou míru spokojenosti, přičemž 88,0 % hodnotilo přípravek jako „dobrý“, „velmi dobrý“ nebo „výborný“ v dosažení úlevy od bolesti. Fixní kombinace měla významně lepší výsledky než ibuprofen 200 mg, paracetamol 500 mg a 1000 mg ($p < 0,001$ ve všech případech).

Jedna tableta fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg poskytuje účinnější úlevu od bolesti než kombinace paracetamol 1000 mg/kodein-fosfát 30 mg ($p = 0,0001$) a ukázalo se, že není horší než kombinace ibuprofenu 400 mg/kodein-fosfát 25,6 mg.

Fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg má rychlý nástup účinku s „potvrzeným analgetickým efektem“, jehož bylo dosaženo průměrně po 15,6 minutách (dávka 1 tableta) nebo 18,3 minutách (dávka 2 tablety). Nástup účinku byl statisticky významně rychlejší než v případě ibuprofenu 200 mg (30,1 minut, $p < 0,001$), ibuprofenu 400 mg (23,8 minut, $p = 0,001$) a paracetamolu 500 mg (23,7 minut, $p = 0,001$). „Významné úlevy od bolesti“ u fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg bylo dosaženo v mediánu 39,3 minut (dávka 1 tablety) nebo 44,6 minut (dávka 2 tablety), což bylo výrazně rychleji než u ibuprofenu 200 mg (80,0 minut, $p < 0,0001$), ibuprofenu 400 mg (70,5 minuty, $p = 0,0001$), paracetamolu 500 mg (50,4 minut, $p = 0,001$) a paracetamolu 1000 mg (45,6 minut, $p < 0,05$).

Další randomizované, dvojité zaslepené placebem kontrolované studie byly provedeny s touto kombinací s použitím modelu akutní pooperační zubní bolesti. Studie ukazují, že:

- Fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg poskytuje účinnější úlevu od bolesti než paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$) a ibuprofen 400 mg ($p < 0,05$)
- Trvání analgezie bylo u fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg významně delší (9,1 hodiny) ve srovnání s paracetamolem 500 mg (4 hodiny) nebo 1000 mg (5,2 hodiny)
- Celkové hodnocení studovaného léku subjekty ukázalo vysokou míru spokojenosti, přičemž 93,2 % hodnotilo produkt jako „dobrý“, „velmi dobrý“ nebo „vynikající“ v dosažení úlevy od bolesti. Fixní kombinovaný přípravek měl významně lepší výsledky než paracetamol 1000 mg ($p < 0,0001$).

Další randomizovaná, dvojité zaslepená kontrolovaná studie byla provedena s fixní kombinací ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg v léčbě chronické bolesti kolene. Studie ukázala, že:

- Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fixní kombinace poskytuje účinnější úlevu od bolesti než paracetamol 1000 mg při krátkodobé léčbě ($p < 0,01$) a dlouhodobé léčbě ($p < 0,01$).
- Celkové hodnocení studovaného léku subjekty ukázalo vysokou míru spokojenosti, přičemž 60,2 % hodnotilo přípravek jako „dobrý“ nebo „výborný“ v dlouhodobé léčbě bolestivého kolena. Ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg fixní kombinace měla významně lepší výsledky než paracetamol 1000 mg ($p < 0,001$).

Fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg poskytuje účinnější úlevu od bolesti než kombinace paracetamol 1000 mg/kodein-fosfát 30 mg ($p < 0,0001$) a kombinace ibuprofen 400 mg/kodein-fosfát 25,6 mg ($p = 0,0001$).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

– **Ibuprofen**

Ibuprofen se dobře vstřebává z gastrointestinálního traktu a je silně vázán na plazmatické bílkoviny. Ibuprofen difunduje do synoviální tekutiny. Po podání fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg byly plazmatické hladiny ibuprofenu detekovány po 5 minutách, s maximální plazmatickou koncentrací dosaženou během 1-2 hodin po podání nalačno. Pokud byla fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg podána spolu s jídlem, maximální plazmatické hladiny ibuprofenu byly nižší a o 25 minut (medián) opožděné, ale celkový rozsah absorpce byl stejný.

– **Paracetamol**

Paracetamol se snadno vstřebává z gastrointestinálního traktu. Vazba na plazmatické bílkoviny je při obvyklých terapeutických koncentracích zanedbatelná, avšak závisí na dávce. Plazmatické hladiny paracetamolu po podání fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg byly detekovány po 5 minutách, s maximální plazmatickou koncentrací dosaženou během 0,5-0,67 hodin po podání nalačno. Pokud byla fixní kombinace ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg podána spolu s jídlem, maximální plazmatické hladiny paracetamolu byly nižší a o 55 minut (medián) opožděné, ale celkový rozsah absorpce

byl stejný.

Biotransformace a eliminace

– **Ibuprofen**

Ibuprofen je metabolizován v játrech na dva hlavní metabolity s primárním vylučováním ledvinami, buď v původní formě, nebo ve formě hlavních konjugátů, spolu se zanedbatelným množstvím nezměněného ibuprofenu. Vylučování ledvinami je rychlé a úplné. Poločas eliminace je asi 2 hodiny.

V omezeném počtu studií byla zjištěna přítomnost velmi nízkých koncentrací ibuprofenu v lidském mateřském mléce.

U starších pacientů nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetickém profilu ibuprofenu.

– **Paracetamol**

Paracetamol je metabolizován v játrech a vylučuje se močí hlavně ve formě glukuronidových a sulfátových konjugátů, přibližně 10 % pak ve formě glutathionových konjugátů. Méně než 5 % se vylučuje jako nezměněný paracetamol. Eliminační poločas je přibližně 3 hodiny.

Minoritní hydroxylovaný metabolit, který je obvykle produkován ve velmi malých množstvích oxidázami se smíšenou funkcí v játrech a detoxikován konjugací s jaterním glutathionem, se může po předávkování paracetamolem hromadit a způsobit poškození jater.

U starších pacientů nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve farmakokinetickém profilu paracetamolu.

Biologická dostupnost a farmakokinetické profily ibuprofenu a paracetamolu obsažených ve fixní kombinaci ibuprofen 200 mg/paracetamol 500 mg se po podání jednorázové dávky ani po podávání opakovaných dávek v této kombinaci nemění.

Přípravek Dolbedol Duo je vyroben pomocí technologie, která současně uvolňuje ibuprofen i paracetamol, takže léčivé látky poskytují kombinovaný účinek.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologický bezpečnostní profil ibuprofenu a paracetamolu byl stanoven na základě studií na zvířatech i na základě rozsáhlých klinických zkušeností u člověka. Neexistují žádná nová předklinická data relevantní pro předepisujícího lékaře, která by doplňovala údaje již uvedené v tomto souhrnu údajů o přípravku.

Paracetamol

Konvenční studie, které k vyhodnocení toxicity pro reprodukci a vývoj používají v současnosti uznávané normy, nejsou k dispozici.

Hodnocení rizik pro životní prostředí (ERA)

Studie hodnocení rizik pro životní prostředí ukázaly, že ibuprofen může představovat riziko pro vodní prostředí (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tableta:

Kukuřičný škrob

Krospovidon typ A (E 1202)

Koloidní bezvodý oxid křemičitý (E 551)

Povidon K 30 (E 1201)

Předbobtnalý škrob (kukuřičný)
Mastek (E 553b)
Kyselina stearová

Potahová vrstva:

Polyvinylalkohol (E 1203)
Mastek (E 553b)
Makrogol 3350 (E 1521)
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10 potahovaných tablet v PVC/PVDC//Al blistru nebo PVC/PVDC//Al perforovaném jednodávkovém blistru.
20 potahovaných tablet v PVC/PVDC//Al blistru nebo PVC/PVDC//Al perforovaném jednodávkovém blistru.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Belupo lijekovi i kozmetika, d.d.
Ulica Danica 5
48000 Koprivnica
Chorvatsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

07/068/26-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 28. 7. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 7. 2026