

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Avebol®, 500 mg/200 mg, film tablete

INN: paracetamol/ibuprofen

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta leka Avebol sadrži 500 mg paracetamola i 200 mg ibuprofena.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Duguljaste, bikonveksne, uniformne film tablete bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Avebol namenjen je za kratkotrajnu terapiju blagog do umerenog bola:

- glavobolje
- zubobolje
- post-traumatskog bola
- menstrualnog bola
- bolova u leđima
- terapija simptoma prehlade, gripa i groznice

Ovaj proizvod je posebno pogodan za bol koji zahteva jaču analgeziju nego sam ibuprofen ili paracetamol.

4.2. Doziranje i način primene

Lek AVEBOL je namenjen za oralnu i kratkotrajnu primenu.

Za ublažavanje simptoma potrebno je koristiti najnižu efektivnu dozu najkraće moguće vreme (videti odeljak 4.4).

Pacijent treba da se posavetuje sa svojim lekarom ako se simptomi perzistiraju ili se pogoršaju ili ako je potrebno lečenje duže od 3 dana.

Odrasli: Jedna tableta do tri puta na dan, sa vodom. Između dva uzimanja treba da prođe najmanje šest sati.

Ako jedna tableta ne dovede do ublažavanja simptoma, maksimalno se mogu uzeti dve tablete, tri puta na dan. Između dva uzimanja treba da prođe najmanje šest sati.

Ne treba uzeti više od 6 tableta (3000 mg paracetamola, 1200 mg ibuprofena) tokom 24 sata.

Da bi se minimizirala neželjena dejstva, preporučuje se upotreba leka Avebol sa hranom.

Stariji pacijenti: Nije potrebno prilagođavanje doze (videti odeljak 4.4.)

Stariji pacijenti imaju veći rizik od ozbiljnih posledica neželjenih dejstava. Ako je neophodna upotreba NSAIL, potrebno je koristiti najnižu dozu, najkraći mogući period. Za vreme terapije NSAIL potrebno je redovno pratiti pacijente zbog pojave gastrointestinalnog krvarenja.

Ne sme se upotrebljavati kod dece mlađe od 18 godina.

Način upotrebe

Lek je namenjen za oralnu upotrebu.

4.3. Kontraindikacije

Lek je kontraindikovan:

- Kod preosetljivosti na paracetamol, ibuprofen ili na koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Kod reakcije preosetljivosti u anamnezi (npr. angioedem, bronhospazam, astma, rinitis ili urtikarija) povezana sa primenom acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAIL.
- Kod pacijenata sa aktivnim ili istorijom ponovljenog peptičnog ulkusa / hemoragije (dve ili više različitih epizoda dokazanih ulceracija ili krvarenja).
- Kod pacijenata sa istorijom ili postojećim gastrointestinalnim ulkusom/perforacija ili krvarenje uključujući i ono koje se javlja nakon primene bilo kog NSAIL (videti odeljak 4.4).
- Poremećaji koagulacije.
- Teška insuficijencija bubrega i/ili jetre ili teška srčana insuficijencija (NYHA klasa IV) (videti odeljak 4.4).
- Istovremena primena drugih NSAIL uključujući i COX2 inhibitore i acetilsalicilnu kiselinu u dozi višoj od 75 mg – povećava rizik za nastanak neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).
- Istovremena primena sa paracetamolom i drugim preparatima koji sadrže paracetamol – povećan rizik za nastanak neželjenih dejstava (videti odeljak 4.5).
- Tokom poslednjeg trimestra trudnoće zbog rizika od preranog zatvaranja fetusnog *duktusa arteriosusa* sa mogućom plućnom hipertenzijom (videti odeljak 4.6).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ovaj lek je namenjen za kratkotrajnu upotrebu i ne preporučuje se u trajanju dužem od 3 dana.

Paracetamol:

Potreban je oprez pri upotrebi paracetamola kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre. Rizik od predoziranja paracetamolom je veći kod pacijenata sa oboljenjem jetre koje je posledica zloupotrebe alkohola, a nije praćeno cirozom jetre. Ne savetuje se istovremeno upotreba drugih lekova koji sadrže paracetamol. U slučaju predoziranja, potrebno je potražiti hitan medicinski savet, čak i kada se pacijent oseća dobro, zbog rizika od odloženog ozbiljnog oštećenja funkcije jetre (videti odeljak 4.9.)

Savetuje se oprez, ako se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom, zbog povećanog rizika od metaboličke acidoze sa povećanim anjonskim "zjapom" (engl. *high anion metabolic acidosis*, HAGMA), posebno kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega, sepsom, neuhranjenošću i drugim uzrocima nedostatka glutationa (npr. hronični alkoholizam), kao i kod pacijenata koji koriste maksimalne dnevne doze paracetamola. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata, uključujući i merenje 5-oksoprolina u urinu.

Ibuprofen:

Neželjena dejstva se mogu minimizirati upotrebom najmanje efektivne doze tokom najkraćeg mogućeg perioda koji je potreban za kontrolu simptoma (videti odeljak 4.2., i gastrointestinalne kardiovaskularne rizike ispod) i uzimanjem leka sa hranom (Videti odeljak 4.2).

Stariji pacijenti:

Starije osobe imaju povećanu učestalost neželjenih reakcija na NSAIL-ove, naročito gastrointestinalno krvarenje i perforaciju, koji mogu biti sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.2).

Potreban je oprez kod pacijenata sa sledećim stanjima:

- **Respiratorni poremećaji:**

Kod pacijenata koji boluju od, ili sa pozitivnom anamnezom bronhijalne astme ili alergijske bolesti, NSAIL mogu da dovedu do pojave brinospazma.

- **Kardiovaskularno, bubrežno ili hepatičko oštećenje:**

Istovremena primena NSAIL može izazavati dozno zavisno smanjenje formiranja prostaglanidina i ubrzati oštećenje bubrega. Pacijenti sa najvećim rizikom na ovu reakciju su pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega, srčanim oštećenjem, disfunkcijom jetre, pacijenti koji uzimaju diuretike i stariji pacijenti. Kod ovih pacijenata treba da se prati bubrežna funkcija (videti odeljak 4.3.)

Renalna tubularna acidoza i hipokalemija mogu da se jave kod akutnog predoziranja ibuprofenom i kod pacijenata koji koriste ibuprofen tokom dužeg vremenskog perioda u visokim dozama (duže od 4 nedelje), uključujući doze koje prevazilaze preporučene dnevne doze.

- **Uticaj na kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem:**

Kod pacijenata sa hipertenzijom i/ili blagom do umerenom kongestivnom srčanom insuficijencijom u anamnezi, potrebno je odgovarajuće praćenje i redovno savetovanje, jer su prijavljeni slučajevi zadržavanja tečnosti i edemi, povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL.

Kliničke studije ukazuju da upotreba ibuprofena, naročito u velikim dozama (2400 mg dnevno) može biti povezana sa blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (npr. infarkt miokarda ili moždani udar). Sveobuhvatno, epidemiološke studije ne ukazuju na to da su male doze ibuprofena (npr. ≤1200 mg dnevno) povezane sa povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja.

Pacijenti sa nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom (NYHA II-III), utvrđenim ishemijskim oboljenjem srca, perifernom arterijskom bolešću i/ili cerebrovaskularnim oboljenjem treba da uzimaju ibuprofen samo nakon pažljive procene, dok velike doze (2400 mg/dan) treba izbegavati.

Neophodno je pažljivo razmatranje pre započinjanja dugoročne terapije kod pacijenata sa faktorima rizika za razvoj kardiovaskularnih događaja (npr. hipertenzija, hiperlipidemija, dijabetes melitus, pušenje) naročito ako su potrebne velike doze ibuprofena (2400 mg/dan).

- **Gastrointestinalno (GI) krvarenje, ulceracije i perforacije:**

Gastrointestinalno (GI) krvarenje, ulceracije i perforacije, koje može da bude fatalno, je prijavljeno kod svih NSAIL u svakom trenutku terapije, sa ili bez simptoma ili prethodne istorije ozbiljnih GI događaja.

Rizik za GI krvarenje, ulceraciju ili perforaciju je veći sa povećanjem doza NSAIL, kod pacijenata sa ulkusom, u anamnezi, naročito praćeno komplikacijama kao što je krvarenje ili perforacija (videti odeljak 4.3) i kod starijih pacijenata. Kod ovih pacijenata potrebno je započeti terapiju najnižom mogućom dozom. Potrebno je kod ovih pacijenata razmotriti upotrebu protektivnih preparata (inhibitori protonske pumpe ili mizoprostol), kao i kod pacijenata koji uzimaju niske doze aspirina, ili druge lekove koji mogu povećati GI rizik (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa istorijom GI toksičnosti, naročito stariji, treba da prijave bilo koji neobičan abdominalni simptom (naročito GI krvarenje) i naročito u početku terapije.

Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji mogu povećati rizik za nastanak ulceracija ili krvarenja kao što su kortikosteroidi, antikoagulansi kao što je varfarin selektivni inhibitori preuzimanja serotonina ili antitrombotici kao što je acetilsalicilna kiselina (videti odeljak 4.5).

Kada dođe do GI krvarenja ili ulceracija kod pacijenata koji primaju ibuprofen, terapiju treba prekinuti.

NSAIL treba dati sa oprezom kod pacijenata sa istorijom GI oboljenja (ulcerativni kolitis, Kronova bolest) jer može doći do pogoršanja ovih stanja (videti odeljak 4.8).

- **Sistemska eritemski lupus (SLE) i mešovito oboljenje vezivnog tkiva:**

Kod pacijenata sa SLE i mešovitim oboljenjem vezivnog tkiva, može postojati povećan rizik za nastanak aseptičnog meningitisa (videti odeljak 4.8.)

- **Ozbiljne reakcije na koži**

Ozbiljne reakcije na koži, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom, uključujući i ekfolijativni dermatitis, *Stevens-Johnson-ov* sindrom, i toksičnu epidermalnu nekrolizu, prijavljene su veoma retko u vezi sa upotrebom NSAIL (videti odeljak 4.8). Pacijenti su izgleda u najvećem riziku na početku terapije, kada je najveći broj reakcija zabeležen tokom prvih meseci. Upotrebu lekova treba prekinuti pri prvim znacima i simptomima ozbiljnih kožnih reakcija kao što su kožne ospe, mukozne lezije, ili bilo kog drugog znaka preosetljivosti.

Prijavljena je akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) povezana sa primenom lekova koji sadrže ibuprofen. Primenu ovog leka treba prekinuti pri pojavi prvih znakova i simptoma teških reakcija na koži, kao što su osip na koži, lezije sluzokože ili bilo koji drugi znak preosetljivosti.

- **Oštećenje plodnosti kod žena:**

Postoje ograničeni dokazi da lekovi koji inhibiraju sintezu ciklo-oksigenaze / prostaglandina mogu uticati na žensku plodnost efektom na ovulaciju i ne preporučuje se kod žena koje pokušavaju da ostanu u drugom stanju. Ovo je reverzibilno po povlačenju terapije.

Kod žena koje imaju poteškoće sa začećem ili koje su na ispitivanjima neplodnosti, potrebno je razmotriti prekid terapije lekom Avebol.

- **Maskiranje simptoma postojećih infekcija**

Lek Avebol, zbog sadržaja ibuprofena u sebi, može maskirati simptome infekcije, što može dovesti do odlaganja započinjanja odgovarajućeg lečenja i time egzacerbacije infekcije. Ovo je primećeno kod vanbolnički stečene bakterijske pneumonije i bakterijske komplikacije povezane sa varičelom. Kada se ovaj lek primenjuje, za povišenu telesnu temperaturu ili ublažavanje bola koji je povezan sa infekcijom, savetuje se praćenje infekcije. U vanbolničkim uslovima, pacijent treba da se obrati lekaru ako simptomi potraju ili se pogoršaju.

Ovaj proizvod sadrži laktozu monohidrat. Pacijenti sa retkim naslednim problemima intolerancije za galaktozu, nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze-galaktoze ne treba da uzimaju ovaj lek.

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol natrijuma (23 mg) po tableti, tj. suštinski je bez natrijuma.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Lek Avebol (kao i bilo koji drugi proizvod koji sadrži paracetamol) je kontraindikovano u kombinaciji sa drugim proizvodima koji sadrže paracetamol-povećan rizik za nastanak ozbiljnih neželjenih dejstava (videti odeljak 4.3.)

Lek Avebol (kao i bilo koji drugi proizvod koji sadrži ibuprofen i NSAIL) je kontraindikovano u kombinaciji sa:

- Acetilsalicilnom kiselinom, istovremena primena ibuprofena i acetilsalicilne kiseline se generalno ne preporučuje zbog potencijala povećanih štetnih efekata, osim ako je lekar savetovao nisku dozu acetilsalicilne kiseline (ne više od 75 mg), jer može doći do povećanja rizika za nastanak neželjenih dejstava (videti odeljak 4.4). Eksperimentalni podaci sugerišu da ibuprofen može kompetitivno inhibirati dejstvo niske doze acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se istovremeno doziraju. Iako postoje neizvesnosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka u kliničku praksu, ne može se isključiti mogućnost da regularna, dugotrajna upotreba ibuprofena smanjuje kardioprotektivni efekat niske doze acetilsalicilne kiseline. Smatra se da povremena upotreba ibuprofena nema klinički značajan efekat (videti odeljak 5.1).

- Ostalim lekovima iz grupe NSAIL uključujući selektivne inhibitore COX-2, zbog povećanog rizika od nastanka neželjenih dejstava (videti odeljak 4.3).

Lek Avebol (kao i bilo koji drugi proizvod koji sadrži paracetamol) treba uzimati sa oprezom u kombinaciji sa:

Hlofarmfenikolom: Povećava koncentracije hloramfenikola u plazmi.

Holestiramin: Brzina resorpcije paracetamola se smanjuje pri upotrebi holestiramina. Stoga, holestiramin ne treba uzimati u toku jednog sata, ako je potrebna maksimalna analgezija.

Metokolopramid i domperidon: Resorpcija paracetamola je povećana pod uticajem metoklopramida i domperidona. Potrebno je izbegavati istovremenu upotrebu.

Varfarin: Antikoagulaciono dejstvo varfarina i drugih kumarinskih derivata se može pojačati produženom redovnom upotrebom paracetamola sa povećanim rizikom za krvarenja; povremena upotreba nema značajno dejstvo.

Oprez je potreban kada se paracetamol primenjuje istovremeno sa flukloksacilinom, jer je istovremena primena, povezana sa metaboličkom acidozom sa povećanim anjonskim "zjapom", posebno kod pacijenata sa faktorima rizika (videti odeljak 4.4.).

Lek Avebol (kao i bilo koji drugi lek koji sadrži ibuprofen i NSAIL) treba uzimati sa oprezom u kombinaciji sa:

Antikoagulansima: NSAIL mogu pojačati dejstvo antikoagulanasa, npr. Varfarin (videti odeljak 4.4.)

Antihipertenzivi: (ACE inhibitori i antagonisti angiotenzina II) i diuretici: NSAIL mogu smanjiti efekte ovih lekova. Kod nekih pacijenata sa kompromitovanom funkcijom bubrega (npr. dehidriranim pacijentima ili starijim pacijentima sa kompromitovanom funkcijom bubrega), istovremena primena ACE inhibitora ili angiotenzin II antagonista i lekovi koji inhibiraju ciklooksigenazu mogu dovesti do daljeg pogoršanja bubrežne funkcije, uključujući mogućnost akutne bubrežne insuficijencije, koja je obično reverzibilna. Ove interakcije treba uzeti u obzir kod pacijenata koji uzimaju koksib istovremeno sa ACE inhibitorima ili antagonistima angiotenzina II. Zbog toga kombinacija treba primenjivati sa oprezom, posebno kod starijih osoba.

Pacijente treba adekvatno hidrirati i treba uzeti u obzir praćenje bubrežne funkcije nakon iniciranja istovremene terapije i periodično nakon toga. Diuretici mogu povećati rizik od nefrotoksičnosti NSAIL-a.

Anti-agregacioni lekovi i selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja sa NSAIL-ima (videti odeljak 4.4).

Kardiotonični glikozidi: NSAIL-i mogu pogoršati oboljenje srca, umanjiti stopu glomerularne filtracije i povećati nivo kardiotoničnih glikozida u plazmi.

Ciklosporin: Povećan rizik od nefrotoksičnosti.

Kortikosteroidi: povećan rizik od gastrointestinalne ulceracije ili krvarenja sa NSAIL-ima (videti odeljak 4.4).

Litijum: umanjena eliminacija litijuma.

Metotreksat: umanjena eliminacija metotreksata.

Mifepriston: NSAIL-e ne treba koristiti 8-12 dana nakon uzimanja mifepristona pošto NSAIL-i mogu umanjiti dejstvo mifepristona.

Hinolonski antibiotici: podaci istraživanja na životinjama ukazuju da NSAIL-i mogu povećati rizik od konvulzija koje su udružene sa hinolonskim antibioticima. Kod pacijenata koji koriste NSAIL-e i hinolone može doći do povećanog rizika od pojave konvulzija.

Takrolimus: moguće povećan rizik od nefrotoksičnosti kada se NSAIL-i uzimaju sa takrolimusom.

Zidovudin: povećan rizik od hematološke toksičnosti kada se NSAIL-i daju sa zidovudinom. Postoji dokaz o povećanom riziku od hemartroza i hematoma kod HIV (+) hemofilicara koji istovremeno primaju zidovudin i ibuprofen.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća:

Ne postoji iskustvo o upotrebi ovog leka kod ljudi tokom trudnoće.

Paracetamol

Epidemiološke studije u trudnoći kod ljudi nisu pokazale neželjene efekte ukoliko se paracetamol upotrebljava u preporučenim dozama.

Veliki broj podataka o trudnicama ne ukazuje na pojavu malformacija niti fetoneonatalnu toksičnost. Epidemiološka ispitivanja neurološkog razvoja kod dece izložene paracetamolu in utero pokazuju nejasne rezultate. Ukoliko je klinički neophodan, paracetamol se može primeniti tokom trudnoće, ali ga treba primenjivati u najmanjoj efektivnoj dozi u najkraćem mogućem vremenu i sa najmanjom mogućom učestalošću.

Ibuprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može nepovoljno uticati na trudnoću i/ili embrio/fetalni razvoj. Podaci iz epidemioloških studija ukazuju na povećan rizik od pobačaja, srčanih malformacija i nastanka *gastroschisis*-a nakon primene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik za kardiovaskularne malformacije je povećan sa manje od 1% na približno 1,5%. Smatra se da se rizik povećava sa dozom i trajanjem terapije. Kod životinja se pokazalo da primena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećane mogućnosti gubitka ploda pre i posle implantacije, kao i do povećane embrio-fetalne smrtnosti. Pored toga, povećanje učestalosti različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne, prijavljene su kod životinja kojima je primenjivan inhibitor sinteze prostaglandina tokom perioda organogeneze.

Od 20. nedelje trudnoće nadalje, upotreba ibuprofena može izazvati oligohidramnion kao rezultat bubrežne

disfunkcije fetusa. Ovo se može desiti ubrzo nakon početka lečenja i obično je reverzibilno nakon prekida terapije. Pored toga, bilo je izveštaja o kontrakciji *duktusa arteriosusa* nakon terapije u drugom trimestru, od kojih je većina nestala nakon prestanka same terapije. Zbog toga, tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, ibuprofen ne treba davati, osim ako je to zaista neophodno. Ako ibuprofen koristi žena koja pokušava da zatrudni ili tokom prvog i drugog trimestra trudnoće, doza treba da bude što niža, a trajanje lečenja što je moguće kraće. Prenatalno praćenje oligohidramniona i konstrikcije *duktusa arteriosusa* treba razmotriti nakon izlaganja ibuprofenu tokom nekoliko dana od 20. nedelje gestacije nadalje. Primenu ibuprofena treba prekinuti ako se otkrije oligohidramnion ili kontrakcija *ductus arteriosusa*.

Tokom trećeg trimestra trudnoće, svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu izazvati:

kod ploda:

- kardiopulmonalnu toksičnost (sa preranim suženjem/zatvaranjem *duktus arteriosus*-a i plućnom hipertenzijom);
- poremećaj funkcije bubrega (videti gore), koji može napredovati do insuficijencije bubrega sa oligohidroamnionom;

kod majke i ploda, pri kraju trudnoće:

- moguće produženje vremena krvarenja, antiagregacioni efekat koji se može javiti čak i pri veoma malim dozama;
- inhibiciju kontrakcija materice što dovodi do odloženog ili produženog porođaja.

Kao posledica ovoga, ibuprofen je kontraindikovano tokom trećeg trimestra trudnoće (videti odeljak 4.3.)

Zbog toga, ukoliko je moguće, treba izbegavati upotrebu ovog leka u prvih šest meseci trudnoće, a njegova upotreba je kontraindikovana u poslednja tri meseca trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje:

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu da se izluče u veoma maloj količini u majčino mleko (0,0008% od početne doze koju je majka uzela). Nisu poznati štetni efekti na odojče.

Paracetamol se ekskretuje u majčino mleko, ali ne u količini koja ima klinički značaj. Prema dostupnim objavljenim podacima vezanim za paracetamol, dojenje nije kontraindikovano.

Zbog toga nije neophodno prekidati dojenje za vreme kratkotrajnog lečenja preporučenom dozom ovog leka.

Dojenje:

Ibuprofen i njegovi metaboliti mogu da se izluče u veoma maloj količini u majčino mleko (0,0008% od početne doze koju je majka uzela). Nisu poznati štetni efekti na odojče.

Paracetamol se ekskretuje u majčino mleko, ali ne u količini koja ima klinički značaj. Prema dostupnim objavljenim podacima vezanim za paracetamol, dojenje nije kontraindikovano.

Zbog toga nije neophodno prekidati dojenje za vreme kratkotrajnog lečenja preporučenom dozom ovog leka.

Plodnost:

Videti odeljak 4.4 o ženskoj plodnosti.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neželjeni efekti kao što su vrtoglavica, pospanost, zamor i poremećaji vida su mogući nakon uzimanja NSAID-a. Ako utiče na pacijente onda ne treba voziti ili upravljati mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Klinička ispitivanja sa ovim proizvodom nisu pokazala nikakve druge neželjene efekte osim onih za sam ibuprofen ili sam paracetamol.

Sledeća tabela navodi negativne efekte podataka farmakovigilance kod pacijenata koji uzimaju samo ibuprofen ili samo paracetamol u kratkotrajnoj i dugotrajnoj upotrebi.

Za klasifikaciju učestalosti neželjenih dejstava korišćena je sledeća podela:

veoma česta ($\geq 1/10$),

česta ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

povremena ($\geq 1/1000$, $< 1/100$),

retka ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$),

veoma retka ($< 1/10\ 000$),

nepoznata učestalost (ne može se klasifikovati na osnovu raspoloživih podataka).

Klasa sistema organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
<i>Poremećaji na krvi i limfnog sistema</i>	Veoma retko	Hematopoetski poremećaji ¹
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>	Veoma retko	Poremećaj funkcija jetre, hepatitis i žutica ⁸
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>	Često	Hiperhidroza
	Povremeno	Različiti kožni osipi ² .
	Veoma retko	Purpura i fotosenzitivnost, ekfolijativni dermatitis. Bulozne reakcije koje uključuju erythem multiforme, Stevens- Johnsonov sindrom, toksičnu epidermalnu nekrolizu ²
	Nepoznate učestalosti	Reakcija leka sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom) Akutna generalizovana egzantematozna pustuloza (AGEP) Fotosenzitivne reakcije
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Često	Dispepsija, mučnina, dijareja, nelagodnost u stomaku, povraćanje i abdominalni bol ⁵
	Povremeno	Peptični čir, gastrointestinalna perforacija ili gastrointestinalna krvarenja, melena hematemeza ⁶ , ulceracija usta, pogoršanje kolitisa i Crohnova bolest ⁷ , gastritis, pankreatitis, nadimanje i konstipacija.
<i>Psihijatrijski poremećaji</i>	Veoma retko	Konfuzija, depresija i halucinacije.
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>	Povremeno	Glavobolje i vrtoglavica
	Retko	Parestezija
	Veoma retko	Optički neuritis i somnolencija. aseptični meningitis ³
<i>Poremećaji oka</i>	Veoma retko	Poremećaj vida
<i>Poremećaji uha i centra za ravnotežu</i>	Veoma retko	Tinitus i vertigo
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>	Veoma retko	Nefrotoksičnost u različitim oblicima, uključujući intersticijalni nefritis, nefrotični sindrom i akutnu i hroničnu bubrežnu insuficijenciju ⁹
	Nepoznata učestalost	Disurija, kolike uretre
	Nepoznata učestalost	Renalna tubularna acidoza*
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>	Povremeno	Preosetljivost sa urtikarijom i pruritusom ²
	Veoma retko	Teške reakcije preosetljivosti kao što je otok lica, jezika i larinksa, dispneja, tahikardija, hipotenzija (anafilaksa, angioedem ili šok) ² .

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>	Veoma retko	Respiratorne reakcije uključuju: astmu, pogoršanje astme, bronhospazam i dispneju ²
<i>Kardiološki poremećaji</i>	Povremeno	Edem
	Veoma retko	Srčana insuficijencija
<i>Vaskularni poremećaji</i>	Veoma retko	Hipertenzija ⁴
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Veoma retko	Umor i osećaj slabosti.
<i>Ispitivanja</i>	Često	Povećanje vrednosti alanin aminotransferaze, gama-glutamilttransferaze i abnormalni testovi funkcije jetre. Povećanje vrednosti kreatinina i ureje u krvi.
	Povremeno	Povećanje vrednosti aspartat aminotransferaze, alkalne fosfataze, kreatin fosfokinaze, kreatinina. Smanjenje nivoa hemoglobina a povećanje broja trombocita.
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>	Nepoznata učestalost	Smanjen apetit
	Nepoznata učestalost	Hipokalemija*

Opis obeleženih neželjenih reakcija

¹ Primeri uključuju agranulocitozu, anemiju, aplastičnu anemiju, leukopeniju hemolitičke anemije, neutropeniju, pancitopeniju i trombocitopeniju).

Prvi znaci su: groznica, bol u grlu, ulceroze na površni usta, simptomi slični gripu, ozbiljna iscrpljenost, neobjašnjivo krvarenje i modrice i krvarenje nosa.

² Prijavljene su reakcije preosetljivosti. One se mogu sastojati od (a) nespecifičnih alergijskih reakcija i anafilakse, (b) aktivnosti respiratornog trakta, npr. astma, pogoršanje astme, bronhospazam ili dispneja, ili (c) različite reakcije na koži, uključujući osećaje različitih vrsta, pruritus, urtikariju, purpura, angioedem i, retko, ekfolijativne i bulozne dermatoze (uključujući toksičnu epidermalnu nekrolizu, *Stevens-Johnson-ov* sindrom i multiformni eritem).

³ Patogeni mehanizam aseptičnog meningitisa izazvanog lekovima nije u potpunosti shvaćen. Međutim, raspoloživi podaci o aseptičkom meningitisu vezani za NSAIL ukazuju na reakciju preosetljivosti (zbog vremenskog odnosa sa unosom leka i nestanku simptoma nakon prekida terapije lekom). Napominjemo, pojedinačne slučajeve aseptičnog meningitisa kod pacijenata sa postojećim autoimunim poremećajima (kao što su sistemski eritematozni lupus i mešovita oboljenja vezivnog tkiva) tokom terapije ibuprofenom, sa simptomima kao što su: kruti vrat, glavobolja, mučnina, povraćanje, groznica ili dezorijentacija (videti odeljak 4.4).

⁴ Kliničke studije sugerišu da upotreba ibuprofena, posebno kod visoke doze (2400 mg dnevno), može biti povezana sa malim povećanim rizikom od arterijskih trombotičnih događaja (na primer infarkta miokarda ili moždanog udara) (videti odeljak 4.4).

⁵ Najčešće neželjene reakcije su gastrointestinalne prirode

⁶ Ponekad sa smrtnim ishodom, posebno kod starijih pacijenata.

⁷ Videti odeljak 4.4.

⁸ Predoziranje paracetamolom može izazvati akutnu insuficijenciju jetre, insuficijenciju jetre, hepatičnu nekrozu i povrede jetre (videti odjeljak 4.9).

⁹ Posebno u dugotrajnoj upotrebi, povezan sa povećanjem uree u serumu i edemom. Takođe uključuje papilarnu nekrozu.

* Renalna tubularna acidoza i hipokalijemija su izveštavani u postmarketinškom praćenju posebno pri produženoj upotrebi ibuprofena u dozama koje su veće od preporučenih.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju namernog ili slučajnog trovanja lekom Avebol, mogu se javiti simptomi predoziranja. Raniji simptomi predoziranja su vezani za ibuprofen, a kasniji simptomi za paracetamol.

Paracetamol

Oštećenje jetre je moguće kod odraslih koji uzimaju 10 g (ekvivalentno 20 tableta) ili više paracetamola. Gutanje 5 g (ekvivalentno 10 tableta) ili više paracetamola može dovesti do oštećenja jetre ako pacijent ima jedan ili više faktora rizika koji su navedeni u nastavku:

- a) ako je na dugotrajnoj terapiji sa karbamazepinom, fenobarbitonom, fenitoinom, primidonom, rifampicinom, kantarionom ili drugim lekovima koji indukuju enzime jetre.
- b) ako redovno konzumira alkohol više od preporučenih količina.
- c) ako postoji verovatnoća da ima manjak glutaciona, npr. poremećaja u ishrani, cistične fibroze, HIV infekcije, gladovanja, kaheksije

Simptomi

Simptomi predoziranja paracetamolom u prvih 24 sata uključuju bledilo, mučninu, povraćanje, anoreksiju i bol u stomaku. Oštećenje jetre može postati očigledno 12 do 48 časova nakon ingestije, kada dođe do poremećaja vrednosti dobijenih testovima funkcije jetre. Može doći do poremećaja metabolizma glukoze i metaboličke acidoze. Kod ozbiljnih trovanja, insuficijencija jetre može se razviti do encefalopatije, krvarenja, hipoglikemije, cerebralnog edema i smrti. Akutna bubrežna insuficijencija sa akutnom tubularnom nekrozom, na koju ukazuje snažan bol u krstima, hematurija i proteinurija, može se razviti čak i u odsustvu teških oštećenja jetre. Prijavljeni su slučajevi srčane aritmije i pankreatitisa.

Lečenje

Trenutna primena terapije je nužna u lečenju predoziranja paracetamolom. Uprkos tome što nema značajnih ranih simptoma, pacijente treba hitno odvesti u bolnicu radi trenutnog lečenja. Simptomi mogu biti ograničeni na mučninu i povraćanje i tako ne ukazivati na ozbiljnost predoziranja ili na rizik od oštećenja organa. Lečenje treba da je u skladu sa utvrđenim uputstvom za lečenje.

Eventualno treba primeniti i terapiju aktivnim ugljem ukoliko je od predoziranja prošlo najviše jedan sat. Koncentracije paracetamola u plazmi treba izmeriti 4 ili više sati nakon upotrebe leka (koncentracije izmerene ranije su nepouzdana).

Terapija N-acetilcisteinom može se koristiti do 24 časa nakon upotrebe paracetamola, ali se maksimalni zaštitni efekat postiže do 8 časova nakon upotrebe leka. Efektivnost protiv otrova naglo opada nakon ovog perioda. Ukoliko je potrebno, pacijentu treba primeniti N-acetilcistein intravenski, u skladu sa utvrđenim rasporedom doza. Ukoliko povraćanje nije problem, za mesta udaljena od bolnica, odgovarajuća zamena može biti oralna primena metionina. Lečenje pacijenata sa ozbiljnom disfunkcijom jetre, kod kojih je prošlo više od 24 časa nakon upotrebe paracetamola, treba sprovesti u Nacionalnom centru za kontrolu trovanja ili odeljenju za hepatologiju.

Ibuprofen

Kod dece uzimanje više od 400 mg / kg Ibuprofena može izazvati simptome predoziranja. Kod odraslih, efekat odgovora na dozu je manje jasan.

Poluvreme prekomerne doze je 1,5-3 sata.

Simptomi

Većina pacijenata koji su uzeli klinički značajne količine NSAIL-a neće imati teže reakcije od mučnine, povraćanja, epigastričnog bola ili retko dijareju. Tinitus, glavobolja i gastrointestinalno krvarenje takođe su mogući. Kod ozbiljnijih trovanja, toksičnost se ogleda delovanjem na centralni nervni sistem, manifestujući se kao pospanost, povremeno uzbuđenje, dezorientacija ili koma. Povremeno pacijenti razvijaju konvulzije. Kod ozbiljnih trovanja može doći do metaboličke acidoze, a protrombinsko vreme / INR može biti produženo, najverovatnije zbog interferencije na dejstvo cirkulišućih faktora koagulacije. Akutna bubrežna insuficijencija i oštećenje jetre mogu se javiti ukoliko dođe do koincidenta dehidracije. Pogoršanje astme je moguće kod astmatičara.

U slučaju ozbiljnog trovanja može doći do metaboličke acidoze i produženja protrombinskog vremena/INR, verovatno zbog ometanja delovanja faktora koagulacije u krvi. Može doći do akutne bubrežne insuficijencije i oštećenja jetre.

Produžena upotreba većih doza od preporučenih može dovesti do teške hipokalemije i bubrežne tubularne acidoze. Simptomi mogu uključivati smanjen nivo svesti i opštu slabost (videti odeljake 4.4 i 4.8).

Lečenje

Lečenje treba da bude simptomatsko i suportivno i uključi održavanje prohodnosti disajnih puteva i praćenje srčanih i vitalnih znakova dok se ne postanu stabilni. Potrebno je razmisliti o oralnoj primeni aktivnog uglja ukoliko se pacijent obrati lekaru u roku od 1 sata od gutanja potencijalno toksične količine. Ako su konvulzije česte ili produžene, treba ih lečiti intravenskim diazepamom ili lorazepamom. U slučaju astme dati bronhodilatatore.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Analgetici; anilidi

ATC šifra: N02BE51

Farmakološko dejstvo ibuprofena i paracetamola se razlikuje u mestu i načinu delovanja. Ovi komplementarni načini delovanja su sinergistički što dovodi do većeg antinociceptivnog i antipiretičkog dejstva, nego što je dejstvo pojedinačnih lekova.

Ibuprofen je NSAIL koji je pokazao svoju efikasnost na modelima sa životinjama koje imaju inflamaciju, tako što je inhibirao sintezu prostaglandina. Prostaglandinini čine nociceptivne aferentne nervne završetke osetljivim na medijatore kao što je bradikinin. Ibuprofen zato dovodi do analgetskog efekta tako što dolazi

do periferne inhibicije cikloksigenaza-2 (COX-2) izoenzima sa posledičnim smanjenjem senzibilizacije nociceptivnih perifernih nerava. Takođe je pokazano da ibuprofen inhibira migraciju indukovanih-leukocita u oblast inflamacije. Ibuprofen ima izraženo dejstvo unutar kičmene moždine, delimično zbog inhibicije COX-2. Antipiretičko dejstvo ibuprofena je posledica centralne inhibicije prostaglandina u hipotalamusu. Ibuprofen reverzibilno inhibira agregaciju trombocita. Kod ljudi, ibuprofen smanjuje zapaljenski bol, otekline i temperaturu.

Eksperimentalni podaci ukazuju na to da ibuprofen može inhibirati efekat malih doza acetilsalicilne kiseline na agregaciju trombocita kada se istovremeno doziraju. U jednoj studiji farmakodinamike, u kojoj je pojedinačna doza od 400 mg ibuprofena uzeta u roku od 8 sati pre ili u roku od 30 minuta nakon uzimanja tableta acetilsalicilne kiseline (81 mg) sa umerenim oslobađanjem, došlo je do smanjenja efekta acetilsalicilne kiseline na stvaranje tromboksana ili agregaciju trombocita. Iako postoje neizvesnosti u pogledu ekstrapolacije ovih podataka u kliničku situaciju, ne može se isključiti mogućnost da regularna, dugotrajna upotreba ibuprofena smanjuje kardioprotektivni efekat niske doze acetilsalicilne kiseline, a za povremenu primenu se smatra da nema klinički relevantno dejstvo (videti odeljak 4.5).

Tačan mehanizam dejstva paracetamola još uvek nije u potpunosti definisan, ali postoje značajni dokazi koji podržavaju hipotezu centralnog antinociceptivnog efekta. Razne studije ukazuju na biohemijsku inhibiciju centralne COX-2 aktivnosti. Paracetamol može da stimuliše aktivnost silaznih 5-hidroksitriptamin (serotonin) puteva koji inhibišu prenos nociceptivnih signala u kičmenoj moždini. Dokazi pokazuju da je paracetamol veoma slab inhibitor perifernih COX-1 i 2 izoenzima.

Klinička efikasnost ibuprofena i paracetamola je pokazana kod bola koji je povezan sa glavoboljom, zuboboljom, dismenorejom, kao i povišenom telesnom temperaturom; štaviše efikasnost je pokazana kod pacijenata sa bolom i povišenom telesnom temperaturom koji su u vezi sa prehladom i gripom, i bolom u grlu, bolom u mišićima ili povredama mekih tkiva i bolom u leđima.

Ovaj lek je naročito pogodan za bol koji zahteva jače lečenje od pojedinačnih ibuprofena od 400 mg ili paracetamola od 1000 mg, i brže oslobađanje od bolova od ibuprofena.

Rezime kliničkih podataka 2 tablete

Randomizovane, dvostruko slepe, placebom kontrolisane studije su izvedene na modelu post operativnog dentalnog bola, sa kombinovanom primenom. Studije su pokazale sledeće:

- Ovaj lek obezbeđuje mnogo efikasnije oslobađanje od bola od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$) i ibuprofena 400mg ($p < 0,05$) što je klinički i statistički značajno.
- Ovaj lek ima brz početak dejstva sa "potvrđenim primetnim oslobađanjem od bola" koji se postiže za oko 18,3 minuta. Početak dejstva je značajno brži od ibuprofena 400mg (23,8 minuta, $p = 0,0015$). "Značajno oslobađanje od bola" se kod ovog leka postiže za oko 44,6 minuta, što je značajno brže od ibuprofena 400 mg (70,5 minuta, $p < 0,0001$).
- Trajanje analgetskog efekta je značajno duže kod ovog leka (9,1 sat) u poređenju sa paracetamolom 500 mg (4 sata) i 1000 mg (5 sati).
- Globalna ocena studija lekova od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovoljstva sa 93,2% ocena proizvoda kao „dobro“, „vrlo dobro“ ili „odlično“ u postizanju ublažavanja bolova. Lek sa fiksnom kombinacijom ima znatno bolji efekat od paracetamola 1000 mg ($p < 0,0001$).

Randomizovana, dvostruko slepa, placebom kontrolisana studija je izvedena sa ovim lekom koji je korišćen za lečenje hroničnog bola u kolenu. Studija je pokazala:

- Lek omogućava efikasnije oslobađanje od bolova nego 1000 mg paracetamola u kratkoročnoj terapiji ($p < 0,01$) i dugoročnoj terapiji ($p < 0,01$).
- Globalna ocena leka od strane ispitanika je pokazala visok nivo zadovoljstva sa 60,2% ocena proizvoda kao "dobar" ili "odličan" kod dugoročnog tretmana bola u kolenu. Proizvod ima znatno bolji efekat od paracetamola 1000 mg ($p < 0,001$).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Ibuprofen se dobro resorbuje iz gastrointestinalnog trakta i u velikoj meri vezuje za proteine plazme. Ibuprofen prelazi u sinovijalnu tečnost. Ibuprofen iz ovog leka je detektovan u plazmi nakon 5 minuta od uzimanja leka sa maksimalnom koncentracijom u plazmi postignutom u roku od 1 - 2 sata posle uzimanja na prazan stomak.

Nakon uzimanja sa hranom maksimalna koncentracija ibuprofena iz ovog leka u plazmi je bila manja i postignuta je kasnije pri čemu je medijana vremena iznosila 25 minuta, ali je ukupan obim resorpcije ekvivalentan.

Biotransformacija

Ibuprofen se metaboliše u jetri do dva velika metabolita sa primarnom ekskrecijom preko bubrega, bilo kao takav ili kao glavni konjugat, zajedno sa zanemarljivom količinom nepromenjenog ibuprofena. Ekskrecija putem bubrega je i brza i potpuna. Poluvreme eliminacije je oko 2 sata.

U ograničenom broju studija, ibuprofen se pojavljuje u majčinom mleku u veoma malim koncentracijama.

Nema značajne razlike u farmakokinetičkom profilu ibuprofena kod starijih osoba.

Paracetamol se lako resorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Vezivanje za proteine plazme je zanemarljivo u uobičajenim terapijskim koncentracijama, iako je dozno zavisno. Nakon uzimanja ovog leka, paracetamol je u plazmi detektovan nakon 5 minuta sa maksimalnom koncentracijom u plazmi postignutom u roku od 0,5-0,67 sata posle uzimanja na prazan stomak. Nakon uzimanja sa hranom maksimalna koncentracija paracetamola u plazmi je bila niža i postignuta je kasnije pri čemu je medijana vremena iznosila 55 minuta, ali je ukupan obim resorpcije ekvivalentan.

Paracetamol se metaboliše u jetri i izlučuje se urinom, uglavnom kao glukuronid i sulfatni konjugati, pri čemu je oko 10% u obliku glutathion konjugata. Manje od 5% se izlučuje kao nepromenjeni paracetamol. Poluvreme eliminacije je oko 3 sata.

Manje hidroksiliranih metabolita, koji se obično proizvodi u veoma malim količinama kombinovanim procesom u jetri i detoksikuju procesom konjugacije sa glutathionom iz jetre, mogu da se akumuliraju nakon predoziranja paracetamolom i da izazove oštećenje jetre.

Nema značajne razlike u farmakokinetičkom profilu paracetamola kod starijih osoba.

Bioraspoloživost i farmakokinetički profili ibuprofena i paracetamola uzeti kao ovaj proizvod nisu promenjeni kada se uzmu u kombinaciji, kao jedna ili ponovljena doza.

Ovaj lek je formulisan korišćenjem tehnologije koja istovremeno oslobađa i ibuprofen i paracetamol, tako da aktivni sastojci daju kombinovani efekat.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološki bezbednosni profil ibuprofena i paracetamola je utvrđen u eksperimentima na životinjama, a na ljudima na osnovu velikog kliničkog iskustva. Nema novih pretkliničkih podataka od značaja za lekare koji propisuju lek koji bi bili dopuna već navedenim podacima u ovom Sažetku karakteristika leka.

Konvencionalne studije za evaluaciju reproduktivne i razvojne toksičnosti paracetamola, u skladu sa trenutno prihvaćenim standardima, nisu dostupne.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Skrob, kukuruzni;
laktoza, monohidrat;
povidon (Kollidon 30);
celuloza, mikrokristalna;
kopovidon (Kollidon VA 64);
hidroksipropilceluloza, niskosupstituisana (L-HPC LH 11);
kroskarmeloza-natrijum;
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat,
Opadry White 03F28342 (hidroksipropilmetilceluloza 6cP, titan-dioksid, talk, makrogol/PEG 6000).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage i svetlosti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje palovanje je neprovidni beli PVDC/TE/PVC-Al perforirani blister sa 10 film tableta.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan blister i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom).

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

AVE&VETMEDIC DOO BEOGRAD, Petra Lekovića 6,
sprat 3, stan 26, Beograd-Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Avebol, film tbl., 10x (500 mg/200) mg: 000457538 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 21.12.2018.
Datum obnove dozvole: 04.06.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2024.