

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Elomen 1000 mg/300 mg soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml conține paracetamol 10 mg și ibuprofen sodic dihidrat echivalent cu ibuprofen 3 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Sodiu 35 mg per 100 ml (0,35 mg/ml).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă.

Soluție limpede, incoloră și lipsită de particule vizibile, cu pH: 6,3-7,3 și osmolalitate 285-320 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Elomen este indicat la adulți pentru tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerii acute moderate, atunci când administrarea pe cale intravenoasă este justificată clinic și/sau când administrarea pe alte căi nu este posibilă.

4.2 Doze și mod de administrareDoze

Pentru administrare intravenoasă și utilizare pe termen scurt numai pentru maximum două zile.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum utilizând cea mai mică doză eficace, pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor. (vezi pct. 4.4).

Adulți (greutatea >50 kg)

Se administrează un flacon (100 ml) Elomen în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute la fiecare 6 ore, după cum este necesar. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească patru flacoane (400 ml), ceea ce echivalează cu paracetamol 4000 mg (4 g) și ibuprofen 1200 mg.

Adulți (greutatea ≤50 kg)

Adulții cu greutatea de 50 kg sau mai mică trebuie să primească doze în funcție de greutatea lor corporală, la o doză de 1,5 ml/kg corp, în perfuzie intravenoasă cu durata de 15 minute la fiecare 6 ore, după cum este necesar. Aceasta echivalează cu o doză maximă unică de 75 ml (eliminați medicamentul rămas în flacon) și o doză zilnică totală de paracetamol de 3000 mg (3 g) și ibuprofen 900 mg.

Copii și adolescenți

Elomen este contraindicat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.3).

Grupe speciale de populație

Vârstnici

Stabilirea dozei la un pacient în vârstă trebuie să se facă cu atenție, de obicei începând cu cea mai mică doză din intervalul de doze, reflectând frecvența mai mare a scăderii funcției hepatice, renale sau cardiace, și boala concomitentă sau o altă terapie medicamentoasă.

Persoanele în vârstă prezintă un risc crescut de consecințe grave ale reacțiilor adverse. Dacă un AINS este considerat necesar, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă durată de timp posibilă. Tratamentul trebuie revizuit la intervale regulate și întrerupt dacă nu se observă niciun beneficiu sau apare intoleranța. În timpul tratamentului cu AINS pacientul trebuie monitorizat în mod regulat pentru hemoragii gastrointestinale.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, doza de ibuprofen trebuie administrată cu prudență. Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Doza trebuie evaluată în mod individual. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată, doza inițială trebuie redusă. Doza trebuie menținută cât mai scăzută posibil și utilizată pentru cea mai scurtă durată de timp necesară controlului simptomelor. Funcția renală trebuie monitorizată (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență hepatică

Administrarea de paracetamol în doze mai mari decât cele recomandate poate duce la toxicitate hepatică, chiar insuficiență hepatică și deces. La pacienții cu factori de risc suplimentari pentru toxicitate hepatică, cum ar fi insuficiența hepatocelulară, alcoolismul cronic, malnutriția cronică (rezerve hepatice reduse de glutatation) sau deshidratare, doza zilnică maximă nu trebuie să depășească 3000 mg (3 g) de paracetamol.

Acest medicament este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Un pacient cu simptome și/sau semne care sugerează disfuncție hepatică, sau cu valori anormale ale testelor hepatice, trebuie evaluat pentru apariția unei reacții hepatice mai severe în timpul tratamentului cu ibuprofen, iar Elomen trebuie întrerupt. Dacă apar semne clinice și simptome asociate cu boala hepatică sau dacă apar manifestări sistemice (de exemplu, eozinofilie, erupții cutanate tranzitorii, etc.), Elomen trebuie întrerupt.

Mod de administrare

Elomen trebuie administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute.

Pentru extragerea soluției, utilizați un ac de 0,8 mm (ac măsura 21) și perforați în poziție verticală dopul, în punctul indicat.

La pacienții cu o greutate mai mică de 50 kg, pentru care nu este necesar un flacon întreg (100 ml), trebuie perfuzată cantitatea corectă, iar soluția rămasă trebuie eliminată (de asemenea, vezi pct. 6.6).

Ca pentru toate soluțiile perfuzabile disponibile în flacoane din sticlă, trebuie amintit faptul că este necesară monitorizarea atentă, în special la sfârșitul perfuziei, indiferent de calea de perfuzare. Această monitorizare la sfârșitul perfuziei este valabilă, în special pentru perfuzia centrală, pentru a evita embolia gazoasă.

4.3 Contraindicații

Acest medicament este contraindicat pentru utilizare la pacienți cu:

- hipersensibilitate cunoscută la paracetamol, ibuprofen, alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;

- insuficiență cardiacă severă (clasa IV clasificare NYHA);
- alcoolism activ, deoarece ingestia cronică de alcool etilic în cantitate excesivă poate predispute pacienții la toxicitate hepatică (din cauza substanței active paracetamol);
- astm bronșic, urticarie sau reacții de tip alergic după administrarea de acid acetilsalicilic sau alte AINS;
- istoric de sângerare sau perforație gastro-intestinală asociate cu terapia anterioară cu AINS;
- ulcer gastroduodenal activ sau istoric de ulcer/hemoragie recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare diagnosticate);
- insuficiență hepatică severă sau insuficiență renală severă (vezi pct. 4.4);
- sângerare cerebrovasculară sau altă sângerare activă;
- tulburări de coagulare a sângelui și afecțiuni care implică o tendință crescută la sângerare;
- deshidratare severă (determinată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide);
- la femei gravide în trimestrul trei de sarcină (vezi pct. 4.6);
- vârsta sub 18 ani.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum utilizând cea mai mică doză eficientă pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară pentru a controla simptomele. Acest medicament este pentru utilizare pe termen scurt și nu este recomandat pentru utilizare mai mult de 3 zile.

Utilizarea Elomen concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclooxigenază-2 (COX-2), trebuie evitată.

Pentru a evita riscul de supradozaj,

- verificați dacă celelalte medicamente conțin de asemenea paracetamol,
- respectați dozele maxime recomandate (vezi pct. 4.2).

Evenimente cardiovasculare trombotice

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi), se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral). În general, studiile epidemiologice nu sugerează că o doză mai mică de ibuprofen (de exemplu, 1200 mg/zi) se asociază cu un risc crescut de infarct miocardic.

Pacienții cu hipertensiune arterială fără control terapeutic eficient, insuficiență cardiacă congestivă (clasificarea NYHA clasa II-III), boală cardiacă ischemică diagnosticată, boală arterială periferică și/sau boală cerebrală vasculară, trebuie tratați cu ibuprofen numai după evaluarea atentă, iar dozele mari (2400 mg/zi) trebuie evitate.

De asemenea, se recomandă precauție deosebită la inițierea tratamentului pe termen lung la pacienții cu factori de risc pentru evenimente cardiovasculare (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat tip II, fumat), în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

Insuficiență hepatică

Utilizarea paracetamolului în doze mai mari decât cele recomandate poate duce la toxicitate hepatică, chiar insuficiență hepatică și deces. De asemenea, la pacienții cu disfuncție hepatică sau istoric de afecțiuni hepatice, sau la pacienții în terapie pe termen lung cu ibuprofen sau paracetamol, trebuie monitorizată funcția hepatică periodic, deoarece a fost raportat faptul că ibuprofenul are efect minor și tranzitoriu asupra enzimelor hepatice. Scăderea dozei este recomandată la pacienți cu semne de agravare a funcției hepatice. Tratamentul trebuie oprit definitiv la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Au fost raportate reacții hepatice severe rare, care includ icter și hepatită cu evoluție letală la utilizarea ibuprofen sau a altor AINS. Dacă testele hepatice anormale persistă sau se agravează, sau apar semne și simptome de afectare hepatică sau manifestări sistemice (precum eozinofilie, erupții cutanate

tranzitorii, etc.), utilizarea ibuprofenului trebuie oprită. Pentru ambele substanțe active a fost raportată toxicitate hepatică și chiar insuficiență hepatică, mai ales în cazul paracetamolului.

Insuficiență renală

Paracetamolul poate fi utilizat la pacienții cu boală renală cronică, fără ajustarea dozei. Există un risc minim de toxicitate a paracetamolului la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă. Cu toate acestea, pentru componenta ibuprofen din acest medicament, la inițierea tratamentului cu ibuprofen la pacienții care prezintă deshidratare este necesară prudență. Cei doi metaboliți principali ai ibuprofenului sunt excretați în principal prin urină și afectarea funcției renale poate duce la acumularea acestora. Semnificația acestui fapt este necunoscută. Pentru AINS, există raportări de toxicitate renală sub diferite forme: nefrită interstițială, sindrom nefritic și insuficiență renală. Insuficiența renală apărută la utilizarea ibuprofenului este, de obicei, reversibilă. Dintre pacienții cu insuficiență renală, cardiacă sau insuficiență hepatică, aceia care utilizează diuretice și inhibitori ECA, și vârstnicii, trebuie să manifeste prudență, deoarece utilizarea AINS poate deteriora funcția renală. Doza trebuie să fie cât mai scăzută posibil și trebuie monitorizată funcția renală la acești pacienți. Tratamentul trebuie oprit la acei pacienți care dezvoltă insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

Utilizarea combinată de inhibitori ai ECA sau antagoniști de receptori de angiotensină, medicamente antiinflamatoare și diuretice tiazidice

Utilizarea concomitentă a unui medicament inhibitor al ECA (inhibitor al ECA sau antagonist al receptorilor de angiotensină), un medicament antiinflamator (AINS sau inhibitor COX-2) și un diuretic tiazidic crește riscul de insuficiență renală. Aceasta include utilizarea medicamentelor în combinație fixă cu mai mult de o clasă de medicamente. La utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie monitorizată suplimentar creatinina serică, în special la inițierea tratamentului combinat. Utilizarea concomitentă de medicamente din aceste trei clase impune prudență, în special la pacienții vârstnici sau pacienți cu insuficiență renală pre-existentă.

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei recomandate. Cu toate acestea, se recomandă prudență la utilizarea ibuprofenului, care nu trebuie luat de către adulți cu vârsta de peste 65 de ani fără evaluarea bolilor asociate și a altor medicamente folosite concomitent, din cauza unui risc crescut de reacții adverse, în special insuficiență cardiacă, ulcer gastrointestinal și insuficiență renală.

Efecte hematologice

Rar, au fost raportate discrazii sanguine. Pacienții tratați pe termen lung cu ibuprofen trebuie monitorizați hematologic periodic.

Reacții anafilactoidice

În practica standard, pe durata unei perfuzii intravenoase se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, în special la începutul perfuziei pentru a identifica orice reacție anafilactică provocată de substanța activă sau de excipienți.

Reacțiile de hipersensibilitate acute și severe (de exemplu, șocul anafilactic) sunt observate foarte rar. La primele semne ale unei reacții de hipersensibilitate după administrarea Elomen, tratamentul trebuie oprit și trebuie instituit tratament simptomatic. Trebuie inițiată abordarea terapeutică adecvată în funcție de simptome, de către personalul medical specializat.

Tulburări de coagulare

Ca și alte AINS, ibuprofenul poate inhiba agregarea plachetară. S-a demonstrat că ibuprofenul prelungește timpul de sângerare (dar în limite normale), la subiecți sănătoși. Deoarece, acest efect de sângerare prelungit poate fi exagerat la pacienții cu defecte subiacente ale hemostazei, medicamentele care conțin ibuprofen trebuie utilizate cu precauție la persoanele cu defecte de coagulare intrinseci și la pacienți care iau anticoagulante. Pacienții cu tulburări de coagulare sau supuși unei intervenții chirurgicale trebuie monitorizați. Este necesară atenție deosebită în utilizarea la pacienți imediat după o intervenție chirurgicală majoră.

Reacții adverse gastro-intestinale

Sângerarea gastrointestinală (GI), ulcerația și perforația, care pot fi letale, au fost raportate pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de atenționare sau istoric de evenimente GI grave.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastrointestinală este mai mare la creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu istoric de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3), și la vârstnici. La acești pacienți, tratamentul trebuie inițiat cu cea mai mică doză disponibilă.

La acești pacienți și, de asemenea, la pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot crește riscul gastrointestinal, trebuie luată în considerare terapia combinată cu medicamente protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5). Pacienții cu istoric de toxicitate GI, în special vârstnicii, trebuie să raporteze orice simptome abdominale neobișnuite (în special hemoragia GI), mai ales în stadiile inițiale ale tratamentului.

Se recomandă precauție la pacienții cărora li se administrează tratament concomitent cu medicamente care pot crește riscul de ulcerație sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii cu utilizare orală, anticoagulantele de tipul warfarinei, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamentele antiagregante antiplachetare, cum este acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Datorită substanței active ibuprofen, Elomen trebuie administrat cu precauție la pacienții cu istoric de afecțiuni GI (colită ulcerativă, boală Crohn), precum și la pacienți cu porfirie.

Pacienții vârstnici au o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforație gastrointestinală care pot fi letale (vezi pct. 4.2).

Acest medicament trebuie întrerupt dacă există dovezi de sângerare gastrointestinală sau ulcerație.

Hipertensiune arterială

AINS pot determina debutul hipertensiunii arteriale sau pot agrava hipertensiunea arterială pre-existentă, iar pacienții care utilizează medicamentele antihipertensive împreună cu AINS pot avea un răspuns modificat la terapia antihipertensivă. Se recomandă prudență la prescrierea AINS la pacienți cu hipertensiune arterială. Tensiunea arterială trebuie monitorizată atent la inițierea tratamentului cu AINS și apoi la intervale regulate.

Insuficiență cardiacă

Au fost observate retenția de lichide și edeme la unii pacienți care iau AINS; prin urmare, se recomandă prudență la pacienți cu retenție de lichide sau insuficiență cardiacă.

Reacții cutanate severe

AINS pot determina foarte rar reacții adverse cutanate grave precum dermatita exfoliativă, necroliza epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot fi letale și care apar fără semne de avertizare. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Pacienții par expuși celui mai mare risc pentru astfel de reacții la scurt timp după inițierea tratamentului, debutul reacției survenind în majoritatea cazurilor, în prima lună de tratament.

Pacienții trebuie informați asupra semnelor și simptomelor de reacții cutanate grave, și trebuie să se adreseze medicului care îi îngrijește la prima apariție a unei erupții cutanate sau a oricărui alt semn de hipersensibilitate.

În mod excepțional, varicela poate determina complicații infecțioase grave ale pielii și țesuturilor moi. Până în prezent, nu a fost exclusă implicarea AINS în agravarea acestor infecții. Prin urmare, se recomandă evitarea utilizării Elomen la pacienți cu varicelă.

Astm bronșic preexistent

Medicamentele care conțin ibuprofen nu trebuie administrate la pacienți cu astm bronșic la aspirină, și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu astm bronșic pre-existent.

Efecte oftalmologice

Au fost observate reacții adverse oftalmologice la tratamentul cu AINS; în consecință, pacienții care dezvoltă tulburări vizuale în timpul tratamentului cu medicamente care conțin ibuprofen trebuie să efectueze un consult oftalmologic.

Meningită aseptică

În cazul medicamentelor care conțin ibuprofen, meningita aseptică a fost raportată numai rareori, și a fost prezentă de obicei, dar nu întotdeauna, la pacienți cu lupus eritematos sistemic (LES) sau alte boli ale țesutului conjunctiv.

Potențiale interacțiuni cu testele de laborator

Prin utilizarea sistemelor analitice actuale, paracetamolul nu interferează cu testele de laborator. Cu toate acestea, există anumite metode diagnostice de laborator în care există interacțiuni, așa cum este descris mai jos:

Teste pentru urină

Paracetamolul în doze terapeutice poate interfera cu determinarea acidului 5-hidroxi-indolacetic (5HIAA), cu rezultate fals pozitive. Determinările fals pozitive pot fi reduse prin evitarea ingerării de paracetamol cu câteva ore înainte și în timpul recoltării probei de urină.

Mascarea semnelor de infecție

Elomen poate masca simptome de infecție cu inițierea tardivă a tratamentului adecvat, și agravarea evoluției unei infecții. Acest aspect a fost observat în pneumonia bacteriană comunitară și complicațiile bacteriene ale varicelei. Când Elomen este administrat pentru febră sau ameliorarea durerii din infecție, se recomandă monitorizarea infecției. Pacientul din ambulator trebuie să ceară sfatul unui medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

Utilizarea prelungită a analgezicelor

Utilizarea prelungită a analgezicelor poate determina cefalee, care nu trebuie tratată cu doze crescute de ibuprofen.

Flucloxacilină

Se recomandă prudență dacă paracetamol este administrat concomitent cu flucloxacilină din cauza riscului crescut de acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat (HAGMA), în special la pacienții cu insuficiență renală severă, septicemie, malnutriție și alte surse de deficit de glutatation (de exemplu, alcoolism cronic), precum și la pacienții care folosesc doze maxime zilnice de paracetamol. Se recomandă monitorizarea atentă, și monitorizarea nivelului 5-oxoprolinuriei.

Precauții speciale

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/sinteza prostaglandinelor pot afecta fertilitatea la femeie printr-un efect asupra ovulației. Acest lucru este reversibil la oprirea medicamentului.

Utilizarea ibuprofenului trebuie să se facă numai după evaluarea strictă a raportului beneficiu/risc la pacienții cu afectare congenitală a metabolismului porfirinei (de exemplu, porfirie acută intermitentă).

În cazul utilizării AINS, consumul concomitent de alcool poate exacerba reacțiile adverse asociate substanței active, în special cele care privesc tractul gastrointestinal sau sistemul nervos central.

Este necesară precauție în cazul pacienților cu anumite afecțiuni, care pot fi agravate:

- La pacienții care dezvoltă reacții alergice la alte substanțe, întrucât la acești pacienți există un risc crescut de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate în cazul utilizării acestui medicament.

- La pacienții diagnosticați cu febra fânului, polipoză nazală sau boli respiratorii obstructive cronice, deoarece la acești pacienți există un risc crescut de apariție a reacțiilor alergice. Acești pacienți pot prezenta crize de astm bronșic (așa-numitul astm bronșic indus de analgezice), edem Quincke sau urticarie.

Acest medicament conține 35,06 mg sodiu per flacon de 100 ml, echivalent cu 1,75% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Acest medicament nu trebuie luat împreună cu alte medicamente care conțin paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, salicilați sau oricare alte medicamente antiinflamatoare (AINS), numai dacă medicul recomandă acest lucru.

Ibuprofen:

Ca și în cazul altor medicamente care conțin ibuprofen, trebuie evitate următoarele combinații cu Elomen:

- *Grupa dicumarolului:* AINS pot crește efectul anticoagulantelor precum warfarină. Studii experimentale indică faptul că ibuprofenul potențează efectele warfarinei asupra timpului de sângerare. AINS și medicamentele din grupa dicumarolului sunt metabolizate de aceeași enzimă, CYP2C9.
- *Medicamente antiagregante plachetare:* AINS nu trebuie asociate cu medicamente antiagregante plachetare, cum este ticlopidina, din cauza efectului aditiv de inhibare a funcției plachetare (vezi mai jos).
- *Metotrexat:* AINS inhibă secreția tubulară renală a metotrexatului și, ca rezultat pot, de asemenea, să apară unele interacțiuni metabolice cu scăderea clearance-ului metotrexatului. Riscul unei potențiale interacțiuni între AINS și metotrexat trebuie, de asemenea, luat în considerare în cazul tratamentului cu metotrexat în doze mici, în special la pacienții cu insuficiență renală. Funcția renală trebuie monitorizată în cazul tratamentului asociat. Se recomandă precauție la administrarea AINS și metotrexatului într-un interval de 24 ore, deoarece nivelul plasmatic de metotrexat poate crește, determinând toxicitate crescută. Astfel, în cazul tratamentului cu metotrexat în doze mari, trebuie evitată întotdeauna prescrierea AINS (vezi mai jos).
- *Acid acetilsalicilic:* administrarea concomitentă de ibuprofen și acid acetilsalicilic nu este recomandată în general, din cauza probabilității crescute de apariție a reacțiilor adverse. Datele experimentale sugerează că ibuprofenul poate inhiba în mod competitiv efectul acidului acetilsalicilic administrat în doză mică asupra agregării plachetare, atunci când sunt utilizate concomitent. Deși există incertitudini cu privire la extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca utilizarea regulată îndelungată a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Niciun efect semnificativ clinic nu trebuie considerat a fi probabil la utilizarea ocazională a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).
- *Litiu:* ibuprofenul reduce clearance-ul renal al litiului și, prin urmare, nivelurile serice ale litiului pot crește. Asocierea trebuie evitată, cu excepția cazului în care se poate determina frecvent litiul seric cu posibila reducere a dozei de litiu.
- *Glicozide cardiotonice:* AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce rata de filtrare glomerulară și cresc nivelurile plasmatice de glicozidelor cardiotonice (de exemplu, digoxin).
- *Mifepristona:* teoretic, poate să apară o scădere a eficacității medicamentului ca urmare a proprietăților antiprostaglandinice a medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), inclusiv a acidului acetilsalicilic. Dovezi limitate sugerează faptul că administrarea concomitentă de AINS în ziua în care se administrează prostaglandină, nu influențează defavorabil efectele mifepristonei sau prostaglandinei asupra maturării colului uterin sau contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a medicamentelor utilizate pentru întreruperea sarcinii.
- *Inhibitori ai ECA și antagoniști ai angiotensinei II:* există un risc crescut de insuficiență renală acută, de regulă reversibilă, la pacienții cu afectare a funcției renale (de exemplu, pacienți deshidratați și/sau vârstnici) când tratamentul cu inhibitori ai ECA sau antagoniști ai

angiotensinei II este administrat concomitent cu AINS, inclusiv cu inhibitori selectivi de ciclooxygenază-2. Prin urmare, administrarea concomitentă trebuie făcută cu prudență la pacienții cu tulburări renale, în special la vârstnici. Pacienții trebuie hidratați corespunzător și trebuie luată în considerare o verificare a funcției renale după inițierea tratamentului concomitent și, de asemenea, în timpul tratamentului la intervale regulate (vezi pct. 4.4).

- *Beta-blocante*: AINS contracarează efectul antihipertensiv al blocantelor beta-adrenergice.
- *Sulfoniluree*: a fost raportată rar hipoglicemie la pacienți în tratament cu sulfoniluree care utilizează AINS.
- *Zidovudină*: există un risc crescut de hemartroză și hematoame la pacienți hemofilici seropozitivi (HIV+) în tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.
- *Antibiotice chinolone*: date din studii la animale arată că AINS pot crește riscul de convulsii asociate cu antibioticele chinolone. Pacienții tratați concomitent cu AINS și chinolone pot avea risc crescut de apariție a convulsiilor.
- *Tiazide, diuretice tiazidice înrudite și diuretice de ansă*: AINS pot contracara efectul diuretic al furosemidei și bumetanidei, posibil prin inhibiția sintezei prostaglandinelor. De asemenea, pot contracara efectul antihipertensiv al tiazidelor.
- *Diuretice care economisesc potasiul*: utilizarea concomitentă poate determina hiperkaliemie.
- *Aminoglicozide*: AINS pot încetini eliminarea renală a aminoglicozidelor.
- *Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*: ISRS și AINS cresc fiecare în parte riscul de sângerare, de exemplu la nivelul tractului gastrointestinal. Acest risc este crescut în terapia combinată. Mecanismul se poate corela cu reducerea captării serotoninei la nivelul plachetelor (vezi pct. 4.4).
- *Ciclosporină*: se consideră că administrarea concomitentă a AINS cu ciclosporina poate crește riscul de toxicitate renală datorită scăderii sintezei de prostaciclina în rinichi. Prin urmare, în eventualitatea tratamentului combinat, funcția renală trebuie monitorizată atent.
- *Captopril*: studii experimentale indică faptul că ibuprofenul contracarează efectul captoprilului asupra excreției sodiului.
- *Tacrolimus*: se consideră că administrarea concomitentă a AINS și tacrolimus poate să crească riscul de toxicitate renală datorită scăderii sintezei prostaciclinei în rinichi. Prin urmare, în eventualitatea tratamentului combinat, funcția renală trebuie monitorizată atent.
- *Corticosteroizi*: tratamentul concomitent prezintă risc crescut de ulcerare sau hemoragie gastrointestinală.
- *Inhibitori ai CYP2C9*: utilizare concomitentă de ibuprofen cu inhibitori ai CYP2C9 poate crește expunerea la ibuprofen (substrat pentru CYP2C9). Într-un studiu cu voriconazol și fluconazol (inhibitori ai CYP2C9), s-a arătat o creștere a expunerii la S(+)-ibuprofen cu aproximativ 80 până la 100%. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de ibuprofen când se administrează concomitent inhibitori puternici ai CYP2C9, în special când se administrează doze mari de ibuprofen cu voriconazol sau fluconazol.
- *Fenitoină*: nivelurile plasmatice ale fenitoinii pot fi crescute în cazul tratamentului concomitent cu ibuprofen și, astfel, riscul de toxicitate poate crește.
- *Probenecid și sulfinpirazonă*: medicamentele care conțin probenecid sau sulfinpirazonă pot întârzia excreția ibuprofenului.
- *Extrakte din plante*: Ginkgo biloba poate potența riscul de sângerare al AINS.

Paracetamol:

- Probenecidul inhibă legarea paracetamolului de acidul glucuronic, ducând astfel la o reducere a clearance-ului paracetamolului cu un factor de aproximativ 2 și conduce la o toxicitate mai ridicată. La pacienți care iau concomitent probenecid, doza de paracetamol trebuie redusă.
- Medicamentele inductoare enzimatic, cum sunt unele antiepileptice (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină), scad ASC plasmatică a paracetamolului la aproximativ 60%. Alte substanțe cu proprietăți inductoare enzimatic (de exemplu, rifampicină, sunătoare (*Hypericum perforatum*)) pot, de asemenea, să ducă la scăderea concentrațiilor plasmatice ale paracetamolului. În plus, riscul de afectare hepatică în timpul tratamentului cu doza maximă recomandată de paracetamol este probabil mai mare la pacienții care primesc medicamente inductoare enzimatic.

- Zidovudina poate afecta metabolizarea paracetamolului și invers, aspect care se poate adăuga toxicității ambelor medicamente.
- Medicamente anticoagulante (warfarina) – poate fi necesară reducerea dozei dacă paracetamolul și anticoagulantele sunt luate pentru o perioadă prelungită de timp.
- A fost raportată toxicitate hepatică severă la doze terapeutice sau supradozări moderate de paracetamol în cazul pacienților tratați doar cu izoniazidă sau cu alte medicamente pentru tuberculoză.
- Paracetamolul poate afecta farmacocinetica cloramfenicolului. Prin urmare, se recomandă determinarea nivelului cloramfenicolului în plasmă în cazul în care se utilizează tratamentul combinat cu cloramfenicol injectabil.
- Alcoolul etilic potențează toxicitatea paracetamolului, probabil prin inducerea formării de produși hepatotoxici derivați ai paracetamolului.
- Este necesară prudență atunci când paracetamol este utilizat concomitent cu flucloxacilină, deoarece administrarea concomitentă a fost asociată cu acidoză metabolică cu decalaj anionic ridicat, în special la pacienții cu factori de risc (vezi pct. 4.4).

Efecte asupra testelor de laborator

Consumul de paracetamol poate modifica testele acidului uric care utilizează acid fosfotungstic și testele glicemiei care utilizează glucozo-oxidazo-peroxidază.

Copii și adolescenți

Studiile de interacțiune au fost efectuate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există experiență privind utilizarea acestui medicament la femeie în timpul sarcinii deoarece (componenta) ibuprofen din Elomen este contraindicat pentru utilizare în trimestrul trei de sarcină (vezi mai jos).

Pentru ibuprofen

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate avea o influență negativă asupra sarcinii și/sau a dezvoltării embrionare/fetale. Datele din studii epidemiologice sugerează o creștere a riscului de avort spontan, malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1% la aproximativ 1,5%. Se presupune că riscul crește în raport cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut ca rezultat un număr crescut al pierderilor pre- și post-implant și al deceselor embrio-fetale. În plus, la animalele cărora li s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandină în timpul organogenezei, a fost raportată creșterea incidenței diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare. Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea Elomen 1000 mg/300 mg soluție perfuzabilă poate provoca oligohidramnios, care apare în caz de disfuncție renală fetală. Poate apărea la scurt timp după inițierea tratamentului și, de obicei, este reversibil după întreruperea tratamentului. În plus, în al doilea trimestru de sarcină au fost raportate cazuri de constricție a canalului arterial, cele mai multe dintre acestea fiind rezolvate după încetarea tratamentului. De aceea, în primul și al doilea trimestru de sarcină, Elomen 1000 mg/300 mg soluție perfuzabilă nu trebuie administrat decât dacă este absolut necesar. Dacă Elomen 1000 mg/300 mg soluție perfuzabilă se utilizează de o femeie care încearcă să conceapă un copil sau în primul și al doilea trimestru de sarcină, doza trebuie să fie cât mai mică posibil, iar durata tratamentului să fie cât mai scurtă.

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, monitorizarea prenatală pentru oligohidramnios și constricția canalului arterial trebuie luată în considerare timp de câteva zile după expunerea la Elomen 1000 mg/300 mg soluție perfuzabilă. Administrarea Elomen 1000 mg/300 mg soluție perfuzabilă trebuie întreruptă dacă se constată oligohidramnios sau constricția canalului arterial.

În al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (constricție/închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);

- disfuncție renală care poate progresa la insuficiență renală cu oligohidramnios

mama și nou-născutul, la sfârșitul sarcinii, la:

- o posibilă prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici.
- inhibarea contracțiilor uterine, cu întârzierea apariției nașterii sau prelungirea travaliului.

În consecință, Elomen este contraindicat în trimestrul trei de sarcină (vezi pct. 4.3 și 5.3).

Pentru paracetamol

Un număr mare de date obținute la femei gravide nu au indicat prezența malformațiilor și nici a toxicității feto/neonatale. Rezultatele studiilor epidemiologice privind dezvoltarea nervoasă a copiilor expuși la paracetamol *in utero* sunt neconcludente. Paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii, dacă acest lucru este necesar clinic, cu toate acestea trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, pe cea mai scurtă durată de timp posibilă și cu cea mai mică frecvență de administrare posibilă.

Alăptarea

Paracetamolul este excretat în laptele matern, dar nu într-o cantitate semnificativă clinic, iar datele disponibile publicate nu contraindică alăptarea dacă nu se depășește doza recomandată.

Ibuprofen și metaboliții săi pot trece în cantități foarte mici în laptele matern. La doze terapeutice în tratament pe termen scurt, riscul de afectare a sugarului este puțin probabil.

Având în vedere dovezile de mai sus, nu este necesară întreruperea alăptării, pentru un tratament pe termen scurt cu doza recomandată din acest medicament.

Fertilitatea

Utilizarea medicamentului poate afecta fertilitatea la femeie și nu este recomandat la femei care încearcă să rămână gravide. La femeile care nu reușesc să rămână gravide sau care urmează proceduri de investigare a fertilității, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacțiile adverse, precum: amețeala, somnolența, oboseala și tulburările de vedere, sunt posibile după administrarea AINS. Pacienții care prezintă astfel de manifestări nu trebuie să conducă vehicule și nu trebuie să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Studiile clinice cu Elomen și paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg comprimate filmate nu au indicat alte reacții adverse, altele decât cele pentru paracetamol sau ibuprofen în monoterapie.

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos, folosindu-se termenul preferat MedDRA, pe categorii de aparate, sisteme și organe și cu o frecvență absolută:

foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Infecții și infestări	Foarte rare: A fost raportată exacerbare a inflamațiilor legate de infecții (de exemplu, apariția fascitei necrozante) care coincide cu utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene.
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente: Scăderea hemoglobinei și hematocritului. Deși nu a fost stabilită o relație de cauzalitate, au fost raportate episoade de sângerare (de exemplu, epistaxis, menoragie) în timpul tratamentului cu acest medicament. Foarte rare: Au fost raportate tulburări hematopoietice (agranulocitoză, anemie, anemie aplastică, anemie hemolitică, leucopenie, neutropenie, pancitopenie și trombocitopenie cu sau fără purpură) ca urmare a

	utilizării ibuprofenului, dar nu au fost neapărat legate cauzal de medicament.
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte rare: Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, care includ erupții cutanate și sensibilitate încrucișată la tratamentul cu simpatomimetice. Mai puțin frecvente: Au fost raportate alte reacții alergice, dar nu a fost stabilită o relație de cauzalitate: boală serică, lupus eritematos sistemic, vasculită Henoch-Schönlein, angioedem.
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte rare: În cazul acidozei metabolice, cauzalitatea este incertă, deoarece mai mult de un medicament a fost ingerat. Cazul de acidoză metabolică a urmat după ingestia de 75 g paracetamol, 1,95 g acid acetilsalicilic și o cantitate mică dintr-un detergent lichid de uz casnic. Pacientul avea de asemenea istoric de convulsii, raportate de autori că ar fi putut contribui la un nivel crescut de lactoză care să indice acidoza metabolică. Reacțiile adverse metabolice includ hipokaliemie. Au fost raportate reacții adverse metabolice care includ acidoza metabolică în urma supradozajului cu doze masive de paracetamol. Mai puțin frecvente: ginecomastie, reacție hipoglicemică.
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente: Amețeală, cefalee, nervozitate Mai puțin frecvente: Depresie, insomnie, confuzie, labilitate emoțională, somnolență, meningită aseptică cu febră și comă Rare: Parestezii, halucinații, vise modificate Foarte rare: Stimulare paradoxală, nevrită optică, deficiențe psihomotorii, efecte extrapiramidale, tremor și convulsii.
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente: Ambliopie (vedere încețoșată și/sau diminuată, scotoame și/sau modificarea vederii în culori), de obicei reversibilă la întreruperea tratamentului. Orice pacient cu tulburări de vedere trebuie să facă un consult oftalmologic, care include evaluarea vederii centrale.
Tulburări acustice și vestibulare	Foarte rare: Vertij Frecvente: Tinitus (pentru medicamente care conțin ibuprofen)
Tulburări cardiace	Frecvente: Edem, retenție de lichide; retenția de lichide răspunde în general prompt la întreruperea medicamentului Foarte rare: Palpitații; tahicardie; au fost raportate aritmie și alte tulburări de ritm cardiac. Au fost raportate hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă în asocieră cu tratamentul cu AINS.
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente: Secreții vâscoase ale tractului respirator. La copiii la care se efectuează tonsilectomie a fost raportat stridor. A fost raportată hipoxemie. Foarte rare: Hiperreactivitate respiratorie care include: astmul bronșic, exacerbarea astmului bronșic, bronhospasm și dispnee.
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente: Durere abdominală, diaree, dispepsie, greață, disconfort gastric și vărsături, flatulență, constipație, ușoare pierderi de sânge la nivel gastrointestinal, care pot provoca anemie în cazuri excepționale. Mai puțin frecvente: Ulcer gastro-duodenal/intestinal, perforație sau hemoragie gastrointestinală, cu simptome de hematemeză, melenă, uneori letale, în special la vârstnici. Au fost raportate stomatită ulcerativă și exacerbarea colitei ulceroase și a bolii Crohn în urma administrării. Mai puțin frecvent au fost observate gastrita și pancreatita. A fost raportat ulcer gastroduodenal. Foarte rare: Esofagită, formare a stricturilor intestinale, cu aspect de diafragmă.
Tulburări hepatobiliare	Foarte rare: Leziuni hepatice, în special în tratamentul de lungă durată, insuficiență hepatică. Funcționarea anormală a ficatului, hepatită și

	icter. În supradozaj, paracetamolul poate provoca insuficiență hepatică acută, insuficiență hepatică, necroză hepatică și leziuni hepatice.
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente: Erupție cutanată tranzitorie (include erupția maculopapulară), prurit. Foarte rare: Alopecie. Hiperhidroză, purpură și fotosensibilitate. Dermatitis exfoliativă. Reacțiile buloase includ eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică. Au fost raportate foarte rar cazuri de reacții cutanate grave. În cazuri excepționale, pot apărea infecții severe ale pielii și complicații ale țesuturilor moi în timpul varicelei. Cu frecvență necunoscută: Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)
Tulburări renale și ale căilor urinare	Mai puțin frecvente: Retenție urinară Rare: Leziuni tisulare renale (necroză papilară), în special în terapia pe termen lung. Foarte rare: toxicitate renală în diverse forme, care include nefrită interstițială, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută și cronică. Reacțiile adverse renale sunt cel mai adesea observate după supradozaj, după abuzul cronic (adesea cu mai multe analgezice) sau în asocieră cu hepatotoxicitatea cauzată de paracetamol. Necroza tubulară acută apare de obicei în legătură cu insuficiența hepatică, dar a fost observată izolat, în cazuri rare. De asemenea, o posibilă creștere a riscului de carcinom cu celule renale a fost asociată cu utilizarea cronică de paracetamol. Un studiu de caz de control al pacienților cu boală renală în stadiu terminal a sugerat că, în special la pacienții care au luat mai mult de 1000 mg pe zi, consumul pe termen lung de paracetamol poate crește în mod semnificativ riscul de boală renală în stadiu terminal.
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente: Febră Foarte rare: Fatigabilitate și stare generală de rău.
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Mai puțin frecvente: A fost raportată hemoragie postoperatorie în urma amigdalectomiei.
Investigații diagnostice	Frecvente: Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale gama-glutamyl transferazei și teste ale funcției hepatice anormale la utilizarea de paracetamol. Creșterea creatininei serice și creșterea ureei serice. Mai puțin frecvente: Valori crescute ale aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline și creatin-fosfokinazei în sânge, valori scăzute ale hemoglobinei și valori crescute ale numărului de trombocite. Rare: Valori crescute de acid uric în sânge

Studiile clinice sugerează că utilizarea ibuprofenului, în special în doze mari (2400 mg/zi), poate fi asociată cu o ușoară creștere a riscului de apariție a unor evenimente trombotice arteriale (de exemplu, infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Simptome

Paracetamol

Pot să apară afectare hepatică și chiar insuficiență hepatică în caz de supradozaj cu paracetamol. Simptomele de supradozaj cu paracetamol în primele 24 de ore sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și durere abdominală. Afectarea hepatică poate deveni evidentă la 12-48 ore de la ingestie. Pot să apară anomalii ale metabolismului glucozei și acidoză metabolică. În intoxicații grave, insuficiența hepatică poate evolua la encefalopatie, comă și deces. Se poate dezvolta insuficiența renală acută cu necroză tubulară acută, în lipsa unor leziuni hepatice severe. Au fost raportate aritmii cardiace. Leziunile hepatice sunt posibil să apară la adulții care au luat 10 g sau mai mult de paracetamol, din cauza cantităților suplimentare de metabolit toxic.

Ibuprofen

Simptomele includ greață, durere abdominală și vărsături, amețeală, convulsii și, rar, pierderea stării de conștiință. Caracteristici clinice de supradozaj cu ibuprofen care pot rezulta sunt deprimarea sistemului nervos central și respirator.

În cazul intoxicației grave poate apărea acidoză metabolică.

Tratament

Paracetamol

Tratamentul prompt este esențial în tratamentul supradozajului cu paracetamol, chiar și atunci când nu există simptome evidente, din cauza riscurilor de afectare hepatică, care apar după câteva ore sau chiar zile de întârziere. Tratamentul medical este recomandat fără întârziere la orice pacient care a ingerat 7,5 g sau mai mult de paracetamol în precedentele 4 ore. Trebuie luat în considerare lavajul gastric. Trebuie să fie instituită terapie specifică cu un antidot, cum este acetilcisteină (intravenos) sau metionină (oral) cât mai curând posibil, pentru a inversa leziunile hepatice.

Acetilcisteina este cea mai eficientă atunci când este administrată în primele 8 ore de ingerare a supradozei, efectul diminuându-se progresiv între 8 și 16 ore. S-a crezut că un tratament început după mai mult de 15 ore de la supradozaj nu prezintă niciun beneficiu și ar putea agrava, eventual, riscul de encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, a fost dovedit faptul că administrarea târzie este sigură, iar studiile la pacienții tratați în intervalul de până la 36 de ore de la ingestie, sugerează că rezultatele benefice pot fi obținute și dincolo de 15 ore. În plus, administrarea intravenoasă de acetilcisteină la pacienții care au dezvoltat deja insuficiență hepatică fulminantă a fost demonstrat de a reduce morbiditatea și mortalitatea.

O doză inițială de 150 mg/kg de acetilcisteină în 200 ml glucoză 5% se administrează intravenos timp de 15 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă de 50 mg/kg în 500 ml glucoză 5% timp de 4 ore și apoi la 100 mg/kg în 1 litru de glucoză 5% timp de 16 ore. Volumul intravenos de lichide trebuie modificat pentru copii.

Metionina este administrată oral sub formă de 2,5 g la fiecare 4 ore până la 10 g. Tratamentul cu metionină trebuie început în decurs de 10 ore de la ingestia de paracetamol; în caz contrar, acesta va fi ineficient și poate exacerba afectarea ficatului.

Dovezi ale simptomelor grave pot să nu devină evidente până la 4 sau 5 zile de la supradozaj, pacienții necesitând să fie supravegheați cu atenție pentru o perioadă îndelungată.

Ibuprofen

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și de susținere și include menținerea liberă a unei căi respiratorii și monitorizarea semnelor cardiace și vitale până la stabilizare. Lavajul gastric se recomandă numai în decurs de 60 de minute după ingestia unei doze care pune viața în pericol. Datorită faptului că medicamentul este acid și se excretă în urină, teoretic, este benefic să se

administreze alcalinizante și să se inducă diureza. În plus față de măsurile de susținere, utilizarea de cărbune activat oral poate ajuta la reducerea absorbției și a reabsorbției comprimatelor de ibuprofen.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte analgezice și antipiretice, anilide; codul ATC: N02BE51.

Mecanism de acțiune

Deși locul exact și mecanismul de acțiune analgezic al paracetamolului nu este clar definit, se pare că acesta induce analgezie prin creșterea pragului dureros. Mecanismul potențial poate implica inhibarea căii oxidului nitric mediata de o varietate de receptori pentru neurotransmițători, inclusiv N-metil-D-aspartat și substanță P.

Ibuprofenul este un derivat al acidului propionic cu activitate analgezică, antiinflamatorie și antipiretică. Efectul terapeutic ca medicament antiinflamator nesteroidian rezultă din efectul său inhibitor asupra enzimei ciclooxygenază, ceea ce duce la reducerea sintezei de prostaglandine.

Datele experimentale sugerează că, în cazul administrării concomitente, ibuprofenul poate inhiba competitiv efectul dozelor mici de acid acetilsalicilic asupra agregării plachetare. Unele studii farmacodinamice arată că administrarea unei doze unice de ibuprofen 400 mg cu 8 ore înainte sau cu 30 de minute după administrarea unei doze de acid acetilsalicilic (81 mg) sub formă farmaceutică cu eliberare imediată, a determinat un efect scăzut al acidului acetilsalicilic asupra formării de tromboxan sau agregării plachetare. Deși există incertitudini în ceea ce privește extrapolarea acestor date la situația clinică, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul regulat, prelungit cu ibuprofen să reducă efectul cardioprotector al acidului acetilsalicilic. Se consideră că utilizarea ocazională de ibuprofen nu poate avea vreun efect relevant clinic (vezi pct. 4.5).

Studii clinice

Studiile clinice efectuate cu Elomen nu au inclus subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste, pentru a determina dacă aceștia răspund diferit față de subiecții mai tineri.

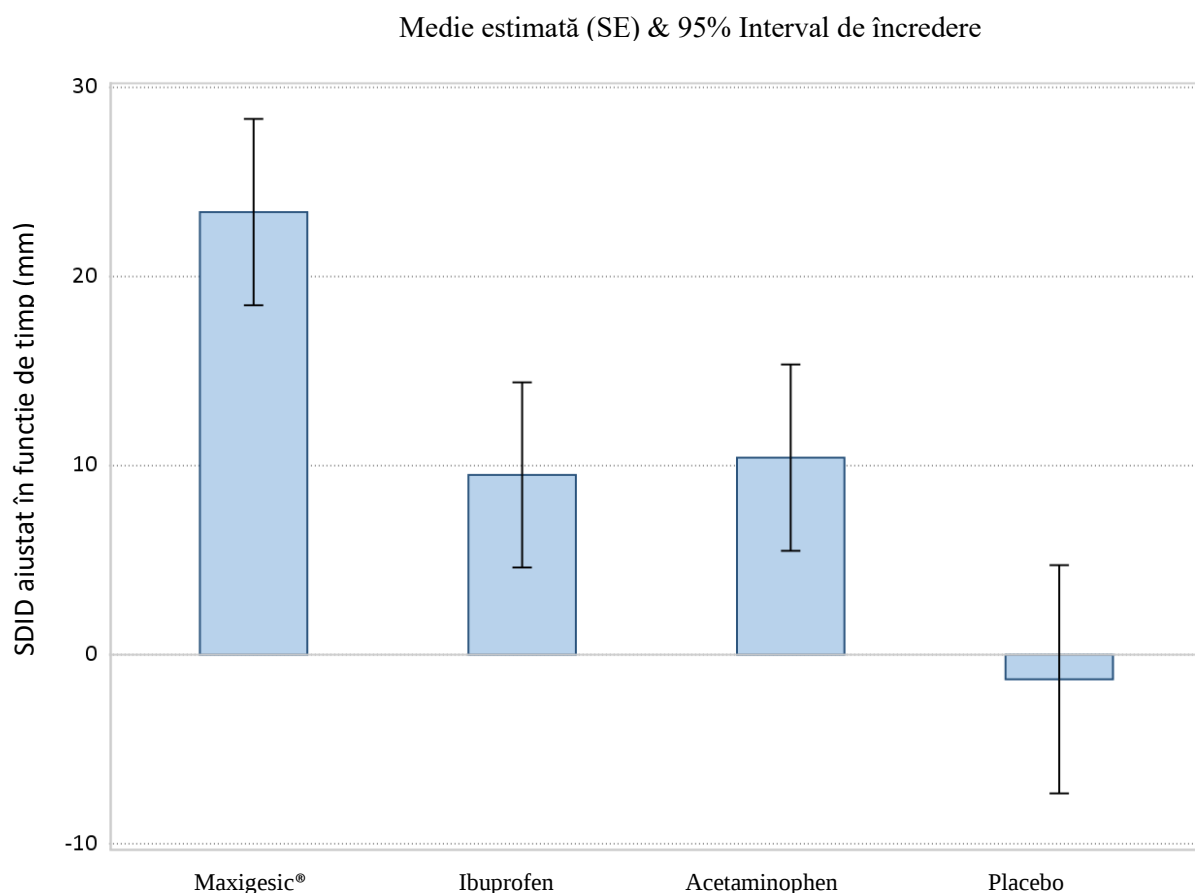
Într-un studiu de faza III, pentru determinarea eficacității la 276 de pacienți cu durere ușoară până la moderată după bunionectomie, Elomen a oferit o ameliorare a durerii mai mare față de placebo sau de doze comparabile de paracetamol sau ibuprofen în monoterapie.

Analiza indicatorului Suma Diferențelor de Intensitate a Durerii (SDID) ajustat în funcție de timp 0-48 de ore a demonstrat că Elomen (medie = 23,41, SE = 2,50) a oferit o ameliorare a durerii mai eficientă decât placebo (medie = -1,30, SE = 3,07), paracetamol (medie = 10,42, SE = 2,50) sau ibuprofen (medie = 9,51, SE = 2,49), cu un nivel ridicat de semnificație statistică ($p < 0,001$).

Tabel 1: Prezentare generală SDID ajustat în funcție de timp (0-48 ore) la Grupul de Tratament

	Elomen	Ibuprofen	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Medie (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Mediana	23,10	5,40	3,45	-4,00
Min ; Max	-34,08 ; 74,17	-30,68 ; 79,98	-26,78 ; 65,43	-22,42 ; 47,50
Medie estimată (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95% Interval de încredere	18,48 ; 28,34	4,61 ; 14,40	5,49 ; 15,35	-7,33 ; 4,74
Diferență estimată (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95% Interval de încredere	-	6,95 ; 20,85	6,02 ; 19,96	16,92 ; 32,50
valoare p	-	<0,001	<0,001	<0,001

Figura 1: SDID₄₈ ajustat în funcție de timp până la prima doză de medicație de salvare.



Nota: Acetaminophen = paracetamol.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Elomen se administrează în perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute, iar concentrația plasmatică maximă a fiecărui medicament este atinsă la sfârșitul perfuziei. Cele două substanțe active din Elomen ating nivelurile plasmatiche maxime în același interval de timp și au perioade de înjumătățire plasmatiche similare (paracetamol $2,39 \pm 0,27$ ore, ibuprofen $1,88 \pm 0,28$ ore).

Parametrii farmacocinetici ai Elomen, în conformitate cu un studiu efectuat la 29 de voluntari sănătoși, sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabel 2: Parametri farmacocinetici medii (SD) ai paracetamolului și ibuprofenului în fiecare grup de tratament.

	Tratament (medie $\pm$ SD)			
<i>Paracetamol</i>	Elomen perfuzie IV, perfuzie 15 minute	Paracetamol IV perfuzie IV, 15 minute	Elomen jumătate din doza de perfuzie IV, 15 minute	Paracetamol /Ibuprofen comprimate orale
$C_{\max}$ (ng/ml)	26709,57 $\pm$ 5814,74	26236,06 $\pm$ 5430,52	12880,39 $\pm$ 2553,15	14907,16 $\pm$ 6255,10
ASC_{0-t} (ng.oră/ml)	37553,97 $\pm$ 9816,96	35846,20 $\pm$ 8734,15	18327,40 $\pm$ 4758,34	34980,80 $\pm$ 9430,21

ASC _{0-∞} (ng.oră/ml)	39419,95 ± 10630,63	37651,43 ± 9454,60	19337,01 ± 5146,46	37023,82 ± 10388,31
T _{max} (oră)	0,25 (sfârșitul perfuziei)	0,25 (sfârșitul perfuziei)	0,25 (sfârșitul perfuziei)	0,73 ± 0,42
t _{1/2} (oră)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
<i>Ibuprofen</i>	Elomen Perfuzie IV, 15 minute	Ibuprofen IV Perfuzie IV, 15 minute	Elomen jumătate din doza Perfuzie IV, 15 minute	Paracetamol /Ibuprofen comprimate Comprimat Oral
C _{max} (ng/ml)	39506,69 ± 6874,06	40292,97 ± 7460,04	20352,05 ± 3090,87	19637,38 ± 5178,29
ASC _{0-t} (ngxoră/ml)	73492,69 ± 16509,61	72169,59 ± 15608,70	39642,48 ± 9679,16	70417,75 ± 16260,16
ASC _{0-∞} (ngxoră/ml)	74743,31 ± 17388,69	73410,65 ± 16500,76	40333,88 ± 10240,30	72202,48 ± 17445,46
T _{max} (oră)	0,25 (sfârșitul perfuziei)	0,25 (sfârșitul perfuziei)	0,25 (sfârșitul perfuziei)	1,49 ± 0,89
t _{1/2} (oră)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Nota: Paracetamol/Ibuprofen comprimate = paracetamol 500 mg/ibuprofen 150 mg comprimate filmate.

Parametrii farmacocinetici au fost similari după o singură doză de Elomen administrat intravenos sau oral, cu excepția C_{max} a formulării intravenoase, care a fost de două ori mai mare decât a formulării orale și, așa cum era de așteptat, T_{max} după administrarea intravenoasă a fost obținut mult mai rapid (în 15 minute) decât cu formularea orală.

Distribuție

Paracetamolul este distribuit în majoritatea țesuturilor organismului. Ibuprofenul este legat puternic (90-99%) de proteinele plasmatice.

Metabolizare

Paracetamolul este metabolizat intens în ficat și excretat în urină, în principal sub formă de conjugați inactivi de glucuronid și sulfat. Mai puțin de 5% este excretat sub formă nemodificată. Metaboliții paracetamolului includ un hidroxilat intermediar minor care are activitate hepatotoxică. Acest intermediar activ este detoxifiat prin conjugare cu glutatation, cu toate acestea, se poate acumula în caz de supradoză cu paracetamol și, dacă este lăsat netratat, are potențialul de a provoca leziuni hepatice severe și chiar ireversibile.

Ibuprofenul este metabolizat în ficat în proporție mare la compuși inactivi, în principal prin glucuronoconjugare.

Într-un studiu clinic cu doză unică, efectul ibuprofenului asupra metabolismului oxidativ al paracetamolului a fost evaluat la voluntari sănătoși, în condiții de repaus alimentar. Rezultatele studiului au indicat că ibuprofenul nu a modificat cantitatea de paracetamol ce suferă metabolizare oxidativă, deoarece cantitatea de paracetamol și ai metaboliților săi (mercapturat-, cistein-, glucuronid- și sulfat-paracetamol) a fost similară atunci când au fost administrați singuri, ca paracetamol, sau prin administrarea concomitentă de ibuprofen (ca o combinație fixă).

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al paracetamolului variază de la aproximativ 1 până la 3 ore.

Atât metaboliții inactivi, cât și o cantitate mică de ibuprofen nemodificat, sunt excretați rapid și complet prin rinichi, cu 95% din doza administrată eliminată în urină în termen de patru ore de la ingestie. Timpul de înjumătățire al ibuprofenului este în intervalul de la 1,9 la 2,2 ore.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile de toxicitate cu doză unică și repetată, efectuate la șobolan, co-administrarea de paracetamol și ibuprofen la un raport care se potrivește cu cel din Elomen (adică la un raport paracetamol-ibuprofen de 3,3 la 1) și la nivelurile de doză aproximativ egale cu cele pe care le-ar primi pacienții când utilizează Elomen la doza maximă recomandată, nu a crescut riscul de apariție a GI sau a toxicității renale.

Efectul dozei unice intravenoase sau perivenoase de Elomen într-un studiu local de iritație locală la iepuri masculi a arătat că Elomen are un potențial mic de a produce manifestări locale, precum iritații atunci când este administrat intravenos la nivelul de doză recomandat. Mai mult decât atât, atunci când s-a efectuat o evaluare a compatibilității sângelui *in vitro*, nu s-a observat hemoliză suplimentară, floculație/precipitare a proteinelor plasmatică sau agregare plachetară cu Elomen față de paracetamol IV sau ibuprofen IV în monoterapie.

Ibuprofen

În studiile la animale, toxicitatea subcronică și cronică a ibuprofen a demonstrat în principal leziuni și ulceratii la nivelul tractului gastro-intestinal. Studiile *in vitro* și *in vivo* nu au furnizat dovezi clinice relevante ale unui potențial mutagen al ibuprofenului. Studiile *in vitro* și *in vivo* nu adus dovezi semnificative clinic ale existenței unor efecte mutagene ale ibuprofen. În studiile efectuate la șobolan și șoarece nu au fost găsite dovezi ale unor efecte carcinogene ale ibuprofen. Ibuprofenul a determinat inhibiția ovulației la iepure, precum și tulburări de implantare la diverse specii de animale (iepure, șobolan, șoarece). Studiile experimentale au indicat faptul că ibuprofenul traversează placenta. După administrarea unor doze toxice pentru mamă, a fost observată o incidență crescută a malformațiilor (defecte septale ventriculare).

Paracetamol

În doze hepatotoxice, paracetamolul a dovedit potențial genotoxic și cancerigen (tumori hepatice și de vezică urinară) la șoarece și șobolan. Cu toate acestea, se consideră că această activitate genotoxică și cancerigenă este legată de modificările metabolismului paracetamolului la doze/concentrații plasmatică mari și nu implică risc pentru utilizare clinică.

Nu sunt disponibile studii convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorhidrat de cisteină monohidrat
Fosfat disodic dihidrat
Manitol
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25 °C. A nu se păstra la frigider sau congela. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Elomen este disponibil în flacoane din sticlă transparentă tip II de 100 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutlic de culoare gri, sigilate cu capsă detașabilă din aluminiu, în cutie cu 10 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, inspectați vizual Elomen pentru a observa prezența particulelor și a modificărilor de culoare, ori de câte ori soluția și recipientul permit. Soluția nu trebuie utilizată dacă prezintă particule opace vizibile, modificări de culoare sau alte particule străine.

În lipsa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie combinat cu diluanți. Dacă pentru o singură doză nu este utilizat întreg flaconul, trebuie perfuzată cantitatea corectă, iar soluția rămasă trebuie eliminată (vezi și pct. 4.2).

Elomen trebuie utilizat la un singur pacient pentru o singură administrare. Nu conține niciun conservant antimicrobian. Orice cantitate de soluție rămasă neutilizată trebuie eliminată.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Medochemie Ltd.,
1-10 Constantinoupoleos Str., 3011 Limassol, Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15947/2025/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2020
Data reautorizării: Martie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025.