

## 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.

Soluția 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 administrare

##### Doze

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

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

##### ***Adulți (greutatea >50 kg)***

Se administrează un flacon (100 ml) Elomen în perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute la fiecare 6 ore, dacă 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 peste trebuie dozați în funcție de greutatea lor, la o doză de 1,5 ml/kg, în perfuzie intravenoasă cu durată de 15 minute la fiecare 6 ore, dacă este necesar.

Aceasta echivalează cu o doză maximă unică de 75 ml (aruncați medicamentul rămas în flacon) și o doză zilnică totală de paracetamol 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***

Selecția dozei pentru un pacient în vârstă trebuie să fie prudentă, de obicei începând de la sfârșitul intervalului de dozare, reflectând frecvența mai mare a scăderii funcției hepatice, renale sau cardiace, și a bolii concomitente sau a altei terapii medicamentoase.

Persoanele în vârstă prezintă un risc crescut de consecințe grave în ceea ce privește reacțiile adverse. În cazul în care un AINS este considerat necesar, cea mai mică doză eficientă trebuie să fie utilizată pentru cea mai scurtă durată posibilă. Tratamentul trebuie revizuit la intervale regulate și întrerupt dacă nu se observă niciun beneficiu sau dacă apare intoleranța. În timpul tratamentului cu AINS pacientul trebuie monitorizat în mod regulat pentru hemoragii gastro-intestinale.

### ***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 la cea mai mică valoare posibilă și pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării 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 hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică și deces. La pacienții cu factori de risc suplimentari pentru hepatotoxicitate, cum ar fi insuficiența hepatocelulară, alcoolism cronic, malnutriția cronică (depozite hepatice reduse de glutatone) sau deshidratare, doza zilnică maximă nu trebuie să depășească paracetamol 3000 mg (3 g).

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

Un pacient cu simptome și/sau semne care sugerează o disfuncție hepatică sau cu valori anormale ale testelor care investighează funcția hepatică, trebuie evaluat pentru a se evidenția evoluția unei reacții hepatice mai severe în timpul tratamentului cu ibuprofen și Elomen trebuie întrerupt. Dacă apar simptome 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 de 21 gauge), perforați dopul vertical, în punctul indicat.

La pacienții cu o greutate mai mică de 50 kg, pentru care nu este necesar un flacon întreg (100 ml), trebuie administrată în perfuzie cantitatea corectă și soluția rămasă se aruncă (de asemenea, vezi pct. 6.6).

Ca pentru toate soluțiile perfuzabile prezentate 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 calea centrală de perfuzare, pentru a evita embolia gazoasă.

## **4.3 Contraindicații**

Acest medicament este contraindicat pentru utilizare:

- la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la paracetamol, ibuprofen, alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- la pacienții cu insuficiență cardiacă severă (clasa IV clasificare NYHA);

- la pacienții cu alcoolism activ, deoarece ingestia cronică de alcool etilic în cantitate excesivă poate predispuce pacienții la hepatotoxicitate (din cauza substanței active paracetamol);
- la pacienții care au prezentat astm bronșic, urticarie, sau reacții de tip alergic după administrarea de acid acetilsalicilic sau alte AINS;
- la pacienții cu antecedente de sângerare sau perforație gastro-intestinală asociate cu terapia anterioară cu AINS;
- la pacienți cu ulcer peptic activ sau antecedente de ulcer/hemoragie recurente (două sau mai multe episoade distincte de ulcerare sau sângerare dovedite);
- la pacienții cu insuficiență hepatică sau renală severă (vezi pct. 4.4);
- la pacienții cu sângerare cerebrovasculară sau altă sângerare activă;
- la pacienții cu tulburări de coagulare a sângelui și afecțiuni care implică o tendință crescută la sângerare;
- la pacienții cu deshidratare severă (determinată de vărsături, diaree sau aport insuficient de lichide);
- în timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină (vezi pct. 4.6);
- la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin administrarea celei mai mici doze eficiente pentru cea mai scurtă perioadă necesară controlării simptomelor. Acest medicament este destinat numai pentru utilizarea de scurtă durată și nu este recomandat pentru utilizare mai mult de 2 zile.

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

Pentru a evita riscul de supradozaj,

- verificați dacă celelalte medicamente nu conțin 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 necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă (II-III NYHA), boală cardiacă ischemică instalată, boală arterială periferică și/sau boală cerebrală vasculară trebuie tratați cu ibuprofen doar după o evaluare 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, fumat), în special dacă sunt necesare doze mari de ibuprofen (2400 mg/zi).

##### ***Insuficiență hepatică***

Utilizarea paracetamolului la doze mai mari decât cele recomandate poate duce la hepatotoxicitate și chiar insuficiență hepatică și deces. De asemenea, pacienții cu disfuncție hepatică sau antecedente de afecțiuni hepatice, ori pacienții care urmează o terapie pe termen lung cu ibuprofen sau tratament cu paracetamol, trebuie să le fie monitorizată funcția hepatică în mod regulat, deoarece a fost raportat faptul că ibuprofenul prezintă un efect minor și tranzitoriu asupra enzimelor hepatice. Reducerea dozei este recomandată la pacienții care prezintă semne de agravare a funcției hepatice. Tratamentul trebuie oprit la acei pacienți care prezintă insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Au fost raportate reacții hepatice severe, inclusiv icter și cazuri letale de hepatită, dar rare, fie cu ibuprofen sau cu alte AINS. În cazul în care testele hepatice anormale persistă sau se agravează, sau dacă apar semne și simptome de afecțiuni hepatice, sau în cazul în care apar manifestări sistemice (de

exemplu, eozinofilie, erupții cutanate tranzitorii, etc), ibuprofenul trebuie întrerupt. Ambele substanțe active au fost raportate a cauza hepatotoxicitate 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, la pacienții care prezintă deshidratare este necesară prudență în ceea ce privește componenta de ibuprofen a acestui medicament la inițierea tratamentului cu ibuprofen. Cei doi metaboliți principali ai ibuprofenului sunt excretați în principal în urină și modificări ale funcției renale pot duce la acumularea lor. Semnificația acestui fapt este necunoscută. AINS au fost raportate de a provoca nefrotoxicitate sub diferite forme: nefrită interstițială, sindrom nefritic și insuficiență renală. Insuficiența renală apărută în urma utilizării de ibuprofen este de obicei reversibilă. La pacienții cu insuficiență renală, cardiacă sau insuficiență hepatică, cei care au luat diuretice și inhibitori ai ECA, și la persoanele în vârstă, este necesară prudență, deoarece utilizarea de medicamente AINS poate duce la deteriorarea funcției renale. Doza trebuie să fie cât mai scăzută posibil și trebuie monitorizată funcția renală a acestor pacienți. Tratamentul trebuie oprit la acei pacienți care prezintă insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3).

### ***Utilizarea asociată de inhibitori ai ECA sau antagoniști de receptori de angiotensină, medicamente anti-inflamatorii și diureticele tiazidice***

Utilizarea concomitentă a unui medicament inhibitor ECA (inhibitor ECA sau antagonist al receptorilor angiotensinei), un medicament anti-inflamator (AINS sau inhibitor COX-2) și diuretic tiazidic crește riscul de insuficiență renală. Aceasta include utilizarea în medicamentele de combinație fixă care conțin mai mult de o clasă de medicamente. Utilizarea concomitentă a acestor medicamente trebuie să fie însoțită de o monitorizare sporită a creatininei serice, în special la instituirea asocierii. Asocierea de medicamente din aceste trei clase trebuie să fie utilizată cu prudență în special la pacienții vârstnici sau la cei cu insuficiență renală pre-existentă.

### ***Vârstnici***

Nu este necesară ajustarea dozei recomandate. Cu toate acestea, se recomandă prudență în ceea ce privește utilizarea de ibuprofen, datorită faptului că nu trebuie să fie utilizată de către adulți cu vârsta de peste 65 de ani fără a se ține cont de comorbidități și alte medicamente folosite, din cauza unui risc crescut de reacții adverse, în special insuficiență cardiacă, ulcer gastro-intestinal și insuficiență renală.

### ***Efecte hematologice***

Rar, au fost raportate discrazii sanguine. Pacienții tratați pe termen lung cu ibuprofen trebuie să aibă o monitorizare hematologică periodică.

### ***Reacții anafilactoidice***

Ca practică standard în cursul perfuziei intravenoase, se recomandă monitorizarea atentă a pacientului, în special la începutul perfuziei, pentru a detecta 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 de reacție de hipersensibilitate în urma administrării de Elomen, tratamentul trebuie oprit și trebuie instituit un tratament simptomatic. Trebuie să se instituie măsurile clinice necesare, în funcție de simptome, de către personalul specializat.

### ***Defecte de coagulare***

Similar altor AINS, ibuprofenul poate inhiba agregarea plachetară. A fost demonstrat faptul că ibuprofenul prelungeste timpul de sângerare (dar în limitele normale) în cazul pacienților sănătoși. Deoarece efectul de sângerare prelungită poate fi exagerat la pacienții care au ca substrat defecte hemostatice, medicamentele care conțin ibuprofen trebuie utilizate cu precauție la persoanele cu defecte de coagulare intrinseci și cei care urmează o terapie anticoagulantă. Pacienții cu tulburări de coagulare sau cei supuși unei intervenții chirurgicale trebuie monitorizați. Este necesară o vigilență medicală deosebită în cazul utilizării la pacienți aflați imediat după o intervenție chirurgicală majoră.

### ***Evenimente gastro-intestinale***

Sângerarea gastro-intestinală (GI), ulcerația și perforația, care poate fi letală, a fost raportată pentru toate AINS și în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de alarmare sau antecedente de evenimente GI grave.

Riscul de hemoragie, ulcerație sau perforație gastro-intestinală este mai mare odată cu creșterea dozelor de AINS, la pacienții cu antecedente 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 de afecțiuni gastro-intestinale, trebuie luată în considerare terapia asociată cu protectoare gastrice (de exemplu, misoprostol sau inhibitori de pompă de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5). Pacienții cu antecedente 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 orali, 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 antecedente de afecțiuni GI (colită ulcerativă, boală Crohn), precum și la pacienții cu porfirie.

Pacienții vârstnici au o frecvență crescută de apariție a reacțiilor adverse la AINS, în special sângerare și perforare gastro-intestinală, care pot fi letale (vezi pct. 4.8).

Acest medicament trebuie întrerupt dacă există dovezi de sângerare gastro-intestinală sau ulcerații.

### ***Hipertensiune arterială***

AINS pot duce la apariția de noi hipertensiuni arteriale sau agravarea hipertensiunii arteriale pre-existente și pacienții care utilizează medicamente antihipertensive cu AINS pot avea un răspuns antihipertensiv afectat. Se recomandă prudență în cazul prescrierii AINS la pacienții cu hipertensiune arterială. Tensiunea arterială trebuie monitorizată îndeaproape pe durata inițierii tratamentului cu AINS și apoi la intervale regulate.

### ***Insuficiență cardiacă***

Au fost observate retenție de lichide și edeme în cazul pacienților care utilizează AINS; prin urmare, se recomandă prudență la pacienții cu retenție de lichide sau insuficiență cardiacă.

### ***Reacții cutanate severe***

AINS pot determina foarte rar reacții adverse cutanate grave, cum sunt: dermatita exfoliativă, necroliză epidermică toxică (NET) și sindromul Stevens-Johnson (SSJ), care pot fi letale și care apar fără avertisment. Au fost raportate cazuri de pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) în asociere cu medicamentele care conțin ibuprofen. Pacienții par expuși celui mai mare risc de 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 să se adreseze medicului lor la prima apariție a unei erupții pe piele sau orice alt semn de hipersensibilitate.

În mod excepțional, varicela poate fi determina complicațiilor infecțioase grave ale țesutului moale sau țesutului cutanat. Până în prezent, nu s-a putut determina rolul AINS în agravarea acestor afecțiuni. Prin urmare, se recomandă a se evita utilizarea Elomen în cazurile de varicelă.

### ***Astm bronșic preexistent***

Medicamentele care conțin ibuprofen nu trebuie administrate pacienților cu astm bronșic sensibil la acid acetilsalicilic și trebuie utilizate cu precauție la pacienții cu astm bronșic pre-existent.

### ***Efecte oftalmologice***

Au fost observate efecte oftalmologice adverse la tratamentul cu AINS; în consecință, pacienții care prezintă tulburări de vedere în timpul tratamentului cu medicamente care conțin ibuprofen trebuie să urmeze un examen oftalmologic.

### ***Meningită aseptică***

În cazul medicamentelor care conțin ibuprofen, meningita aseptică a fost raportată rar, de obicei dar nu întotdeauna, în cazul pacienților cu lupus eritematos sistemic (LES) sau alte tulburări ale țesutului conjunctiv.

### ***Potențiale interferențe de testare de laborator***

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

#### *Teste de urină:*

Paracetamolul, în doze terapeutice, poate interfera cu determinarea acidului 5-hidroxiindolacetic (5HIAA), provocând rezultate fals pozitive. Determinările false pot fi eliminate prin evitarea ingerării de paracetamol cu câteva ore înainte și în timpul colectării probei de urină.

### ***Mascarea semnelor de infecție***

Elomen poate masca simptomele infecției, ceea ce poate duce la inițierea întârziată a tratamentului adecvat și, prin urmare, la agravarea rezultatului infecției. Aceasta a fost observată în pneumonia bacteriană dobândită în comunitate și în complicațiile bacteriene la varicelă. Când Elomen este administrat pentru febră sau ameliorarea durerii în raport cu infecția, se recomandă monitorizarea infecției. Când se află în afara mediului spitalicesc, pacientul trebuie să consulte un medic dacă simptomele persistă sau se agravează.

### ***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, inclusiv evaluarea nivelului 5-oxoprolinei urinare.

### ***Utilizarea prelungită a analgezicelor***

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

### ***Precauții speciale***

Există unele dovezi că medicamentele care inhibă ciclooxigenaza/sinteza de prostaglandine pot duce la afectarea fertilității feminine, 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 tulburare 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 gastro-intestinal 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, polipi nazali 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 pe 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 împreună cu orice alte medicamente antiinflamatoare (AINS), cu excepția cazului în care medical recomandă acest lucru.

##### **Ibuprofen:**

Ca și în cazul altor medicamente care conțin ibuprofen, trebuie evitate utilizări concomitente cu Elomen:

- *Grupa dicumarolului:* AINS pot crește efectul anticoagulantelor de tipul warfarinei. 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 riscului de efect aditiv la nivelul inhibării 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 concentrația plasmatică a metotrexatului 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 cu 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 și pe perioadă îndelungată a ibuprofenului să reducă efectul cardioprotector al dozelor mici de acid acetilsalicilic. Niciun efect cu relevanță clinică nu trebuie considerat ca fiind probabil în cazul utilizării ocazionale a ibuprofenului (vezi pct. 5.1).
- *Litiu:* ibuprofenul reduce clearance-ul renal al litiului și, prin urmare, concentrația serică a litiului poate să crească. Asocierea trebuie evitată cu excepția cazului în care pot fi efectuate verificări frecvente ale litiului seric și este posibilă o reducere a dozei de litiu.
- *Glicozide cardiotonice:* AINS pot exacerba insuficiența cardiacă, pot reduce rata de filtrare glomerulară și cresc concentrațiile plasmaticice ale glicozidelor cardiotonice (de exemplu digoxină).
- *Mifepristonă:* 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 a prostaglandinei asupra maturării colului uterin sau a 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 deteriorarea 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 ciclooxigenază-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*: rar, au fost raportate cazurile de hipoglicemie la pacienți care utilizează ibuprofen concomitent cu sulfoniluree.
- *Zidovudină*: există dovezi ale unui risc crescut de apariție a hemartrozelor și hematoamelor la pacienții cu hemofilie HIV (+) care urmează tratament concomitent cu zidovudină și ibuprofen.
- *Antibiotice chinolonice*: datele provenite din studiile la animale indică faptul că AINS pot crește riscul convulsiilor asociate cu administrarea de antibiotice chinolonice. Pacienții tratați concomitent cu AINS și chinolone pot prezenta un 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 prostaglandinei. De asemenea, pot contracara efectul antihipertensiv al tiazidelor.
- *Diuretice care economisesc potasiul*: utilizarea concomitentă poate determina hiperkaliemie.
- *Aminoglicozide*: AINS pot încetini excreția aminoglicozidelor.
- *Inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS)*: atât ISRS, cât și AINS, au drept rezultat o creștere a riscului de apariție a hemoragiilor, de exemplu de la nivelul tractului gastro-intestinal. Acest risc este crescut în cazul tratamentului concomitent. Mecanismul poate fi posibil corelat cu reducerea captării serotoninei la nivelul plachetelor (vezi pct. 4.4).
- *Ciclosporină*: se consideră că administrarea concomitentă a AINS cu ciclosporina poate să crească riscul de nefrotoxicitate, ca urmare a scăderii sintezei de prostaciclina la nivelul rinichilor. În consecință, în cazul tratamentului concomitent, 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 nefrotoxicitate datorită scăderii sintezei prostaciclina la nivelul rinichilor. În consecință, în cazul tratamentului concomitent, funcția renală trebuie monitorizată atent.
- *Corticosteroizi*: tratamentul concomitent este asociat cu o creștere a riscului de ulcerare sau hemoragie gastro-intestinală.
- *Inhibitori ai CYP2C9*: utilizarea 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*: concentrațiile plasmatice ale fenitoinii pot fi crescute în cazul tratamentului concomitent cu ibuprofen și, astfel, riscul de toxicitate poate crește.
- *Probenecid și sulfînpirazonă*: medicamentele care conțin probenecid sau sulfînpirazonă pot întârzia excreția ibuprofenului.
- *Extracte din plante*: Ginkgo biloba poate potența riscul de sângerare generat de AINS.

#### Paracetamol:

- Probenecidul inhibă legarea paracetamolului de acidul glucuronic, astfel ducând 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 enzimatică, cum sunt unele antiepileptice (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină), scad ASC plasmatică a paracetamolului la aproximativ 60%. Alte substanțe cu proprietăți inductoare enzimatică (de exemplu rifampicină, *Hypericum*) 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 enzimatică.



- 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 hepatotoxicitate 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).

#### Influențarea testelor de laborator

Paracetamolul poate influența valorile acidului uric determinate prin metoda cu acidul fosfotungstic și ale glicemiei determinată prin metoda cu glucozo-oxidazo-peroxidază.

#### Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii de interacțiune doar la adulți.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Sarcina

Nu există date de utilizare a acestui medicament la om în timpul sarcinii. Din cauza componentei ibuprofen, Elomen este contraindicat în al treilea trimestru 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, de malformații cardiace și de 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 de doză și de durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandină a avut drept rezultat creșterea numărului de sarcini pierdute pre- și postimplant și a letalității 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 (vezi mai sus)

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 sau prelungirea travaliului.

În consecință, Elomen este contraindicat în timpul ultimului trimestru 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 fetoneonatale. Studiile epidemiologice privind neurodezvoltarea la copiii expuși la paracetamol *in utero* prezintă rezultate echivoce. Paracetamolul poate fi utilizat în timpul sarcinii dacă acest lucru este necesar din punct de vedere clinic, însă utilizarea sa trebuie să se facă la cea mai mică doză eficientă, pe durata de timp cea mai scurtă posibil și cu cea mai mică frecvență de administrare posibilă.

### **Alăptarea**

Paracetamolul este excretat în laptele matern dar nu în cantități semnificative clinic, iar datele disponibile publicate nu contraindică alăptarea, atât timp cât nu se depășește doza recomandată.

Ibuprofen și metaboliții săi pot trece în cantități foarte mici în laptele matern. La doza terapeutică în timpul tratamentului de scurtă durată, riscul de afectare a sugarului pare puțin probabil.

Având în vedere dovezile de mai sus, nu este necesară întreruperea alăptării, pentru tratamentul pe termen scurt cu doza recomandată a acestui medicament.

### **Fertilitatea**

Utilizarea medicamentului poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care încearcă să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în conceperea sau care sunt în curs de investigare de infertilitate, trebuie luată în considerare retragerea medicamentului.

## **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 de AINS. În cazul în care pacienții sunt afectați, nu trebuie să conducă vehicule sau 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).

|  |   |
|--|---|
| <b>Infecții și infestări</b>               | <b>Foarte rare:</b> A fost raportată exacerbare a inflamațiilor legate de infecții (de exemplu, apariția fasceitei necrozante) care coincide cu utilizarea antiinflamatoarelor nesteroidiene.   |
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b> | <b>Mai puțin frecvente:</b> Scăderea hemoglobinei și a hematocritului. Deși nu a fost stabilită o relație de cauzalitate, au fost raportate episoade de sângerare (de exemplu, epistaxis, menorigie) în timpul tratamentului cu acest medicament.<br><b>Foarte rare:</b> 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.  |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                | <b>Foarte rare:</b> Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, inclusiv erupții cutanate și sensibilitate încrucișată la tratamentul cu simpatomimetice.<br><b>Mai puțin frecvente:</b> Au fost raportate alte reacții alergice, dar nu a fost stabilită o relație de cauzalitate: boală serică, lupus eritematos sistemic, vasculită Henoch-Schönlein, angioedem.  |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>              | <b>Foarte rare:</b> 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, antecedente de convulsii, pe care autorii au raportat-o că ar fi putut contribui la un nivel crescut de lactoză, indicativ de acidoză metabolică.<br>Reacțiile adverse metabolice includ hipokaliemie. Au fost raportate reacții adverse metabolice, inclusiv acidoză metabolică în urma unei supradoze masive de paracetamol.<br><b>Mai puțin frecvente:</b> ginecomastie, reacție hipoglicemică.                 |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                  | <b>Frecvente:</b> Amețeli, cefalee, nervozitate<br><b>Mai puțin frecvente:</b> Depresie, insomnie, confuzie, labilitate emoțională, somnolență, meningită aseptică cu febră și comă<br><b>Rare:</b> Parestezii, halucinații, tulburări ale viselor<br><b>Foarte rare:</b> Stimulare paradoxală, nevrită optică, deficiențe psihomotorii, efecte extrapiramidale, tremor și convulsii.   |
| <b>Tulburări oculare</b>                                | <b>Mai puțin frecvente:</b> A apărut ambliopie (vedere încețoșată și/sau diminuată, scotoame și/sau modificări ale vederii colorate), dar este de obicei reversibilă după încetarea tratamentului. Orice pacient cu probleme oculare trebuie să urmeze un examen oftalmologic care include regiunile vederii centrale.  |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                | <b>Foarte rare:</b> Vertij<br><b>Frecvente:</b> Tinitus (pentru medicamente care conțin ibuprofen)  |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               | <b>Frecvente:</b> Edem, retenție de lichide; retenția de lichide răspunde în general prompt la întreruperea medicamentului<br><b>Foarte rare:</b> Palpitații; tahicardie; au fost raportate aritmii și alte disritmii cardiace. Au fost raportate hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă în asocieri cu tratamentul cu AINS.  |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> | <b>Mai puțin frecvente:</b> Secreții abundente ale tractului respirator. La copiii la care se efectuează tonsilectomie a fost raportat stridor. A fost raportată hipoxemie.<br><b>Foarte rare:</b> Reactivitate respiratorie, inclusiv: astm bronșic, exacerbarea astmului bronșic, bronhospasm și dispnee.   |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                     | <b>Frecvente:</b> Dureri abdominale, diaree, dispepsie, greață, disconfort gastric și vărsături, flatulență, constipație, ușoare pierderi de sânge la nivel gastro-intestinal, care pot provoca anemie în cazuri excepționale<br><b>Mai puțin frecvente:</b> Ulcer peptic/gastro-intestinal, perforație sau hemoragie gastro-intestinală, cu simptome de hematemeză melenă uneori letale, în special la vârstnici. Au fost raportate stomatită ulceroasă și exacerbarea colitei ulcerative și a bolii Crohn în urma administrării. Mai puțin frecvent au fost observate gastrita și pancreatita. A fost raportată boala cauzată de acidul peptic.<br><b>Foarte rare:</b> Esofagită, formare a stricturilor intestinale, cu aspect de diafragmă. |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                          | <b>Foarte rare:</b> 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.   |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>                      | <b>Frecvente:</b> Erupții cutanate tranzitorii (inclusiv de tip maculopapular), prurit.<br><b>Foarte rare:</b> Alopecie. Hiperhidroză, purpură și fotosensibilitate. Dermatită exfoliativă. Dermatoză buloasă, inclusiv eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică. Au fost raportate cazuri foarte rare de reacții cutanate grave. În cazuri excepționale, pot apărea infecții cutanate severe și complicații ale țesuturilor moi în timpul infecției cu varicelă.<br><b>Cu frecvență necunoscută:</b> Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS), pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA)  |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                              | <b>Mai puțin frecvente:</b> Retenție urinară<br><b>Rare:</b> Leziuni tisulare renale (necroză papilară), în special în terapia pe termen lung.<br><b>Foarte rare:</b> Nefrotoxicitate în diverse forme, inclusiv 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 asocieri cu hepatotoxicitatea cauzată de paracetamol. Necroza tubulară acută apare de obicei în legătură cu insuficiența hepatică, dar a fost observată ca o constatare izolată, 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, consumul pe termen lung de paracetamol poate crește în mod semnificativ riscul de boală renală în stadiu terminal, în special la pacienții care au luat mai mult de 1000 mg pe zi. |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>            | <b>Mai puțin frecvente:</b> Pirexie<br><b>Foarte rare:</b> Fatigabilitate și stare generală de rău.   |
| <b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b> | <b>Mai puțin frecvente:</b> A fost raportată hemoragie postoperatorie în urma amigdalectomiei.  |
| <b>Investigații diagnostice</b>  | <b>Frecvente:</b> Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale gama-glutamil transferazei și teste ale funcției hepatice anormale cu paracetamol.<br>Creșterea creatininei serice și creșterea ureei serice.<br><b>Mai puțin frecvente:</b> Valori crescute ale aspartat aminotransferazei, fosfatazei alcaline din sânge și creatinei fosfokinazice, valori scăzute ale hemoglobinei și valori crescute ale numărului de trombocite.<br><b>Rare:</b> Concentrații 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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://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 ore sunt paloare, greață, vărsături, anorexie și dureri abdominale. 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, dureri abdominale și vărsături, amețeală, convulsii și rar, pierderea cunoștinței. Caracteristici clinice de supradozaj cu ibuprofen care pot rezulta sunt deprimarea sistemului nervos central și a sistemului 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 nici un 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 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 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 reabsorbția 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 mediată 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 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 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.

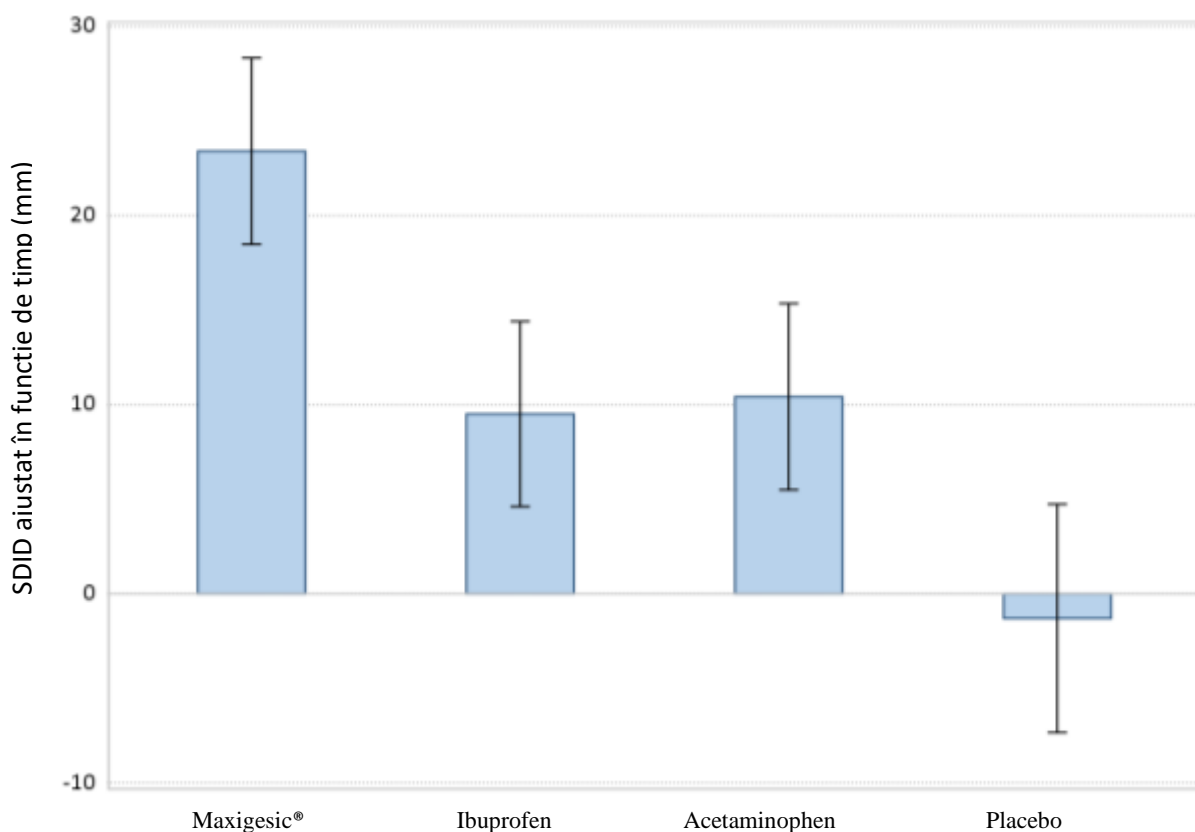
Analiza indicatorului Suma Diferențelor de Intensitate a Durerii (SDID) ajustat în funcție de timp 0-48 ore a demonstrat că Elomen (medie = 23,41, SE = 2,50) a oferit o ameliorare a durerii mai eficientă decât placebo (medie = -1,30, SE = 3,07), paracetamol (medie = 10,42, SE = 2,50) sau ibuprofen (medie = 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**

|                           | <b>Elomen</b>  | <b>Ibuprofen</b> | <b>Paracetamol</b> | <b>Placebo</b> |
|---------------------------|----------------|------------------|--------------------|----------------|
|                           | <b>N=75</b>    | <b>N=76</b>      | <b>N=75</b>        | <b>N=50</b>    |
| 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: SDID<sub>48</sub> ajustat în funcție de timp până la prima doză de medicație de salvare.**

Medie estimată (SE) & 95% Interval de încredere



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 voluntari sănătoși, sunt prezentate în Tabelul 2.

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

| Paracetamol           | Tratament (medie ± SD)        |                                       |   |  |
|-----------------------|-------------------------------|---------------------------------------|---|--|
|                       | Elomen Perfuzie IV, 15 minute | Paracetamol IV Perfuzie IV, 15 minute | Elomen jumătate din doza Perfuzie IV, 15 minute | Paracetamol /Ibuprofen comprimate Comprimat Oral |
| $C_{max}$ (ng/mL)     | 26709,57<br>± 5814,74         | 26236,06<br>± 5430,52                 | 12880,39<br>± 2553,15                           | 14907,16<br>± 6255,10                            |
| $ASC_{0-t}$ (ng.h/mL) | 37553,97<br>± 9816,96         | 35846,20<br>± 8734,15                 | 18327,40<br>± 4758,34                           | 34980,80<br>± 9430,21                            |

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

Nota: Paracetamol/Ibuprofen comprimate = Elomen 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<sub>max</sub> a formulării intravenoase, care a fost de două ori mai mare decât a formulării orale și, așa cum era de așteptat, T<sub>max</sub> 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 plasmatiche.

#### 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 supradozaj 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 (mercaptopurinat-, 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 perivinoase de Elomen într-un studiu local de iritare locală la iepuri masculi a arătat că Elomen are un potențial mic de a produce iritații locale atunci când este administrat intravenos la nivelul dozei recomandate. 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 au decelat indicii cu relevanță clinică 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 arătat potențial genotoxic și cancerigen (tumori hepatice și vezicale) la șoarece și șobolan. Cu toate acestea, se consideră că această activitate genotoxică și cancerigenă este legată de modificările metabolismului paracetamolului în doze/concentrații mari și nu reprezintă un risc pentru utilizarea clinică.

Nu sunt disponibile studii convenționale care utilizează standardele acceptate în prezent pentru evaluarea toxicității pentru 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 furnizat în flacoane transparente din sticlă tip II, de capacitate 100 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutilic de culoare gri și sigilate cu capsă din aluminiu, în mărimea de ambalaj: 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 decolorării, 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 este necesar mai puțin de un flacon întreg, cantitatea corectă trebuie perfuzată și soluția rămasă trebuie aruncată (vezi și pct. 4.2).

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

13300/2020/01

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Iunie 2020

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2023