

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Elomen

1 000 mg/300 mg infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml obsahuje 10 mg paracetamolu a dihydrát sodnej soli ibuprofenu, čo zodpovedá 3 mg ibuprofenu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Sodík 35 mg na 100 ml (0,35 mg/ml).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny roztok

Číry, bezfarebný roztok, bez viditeľných častíc s pH 6,3 – 7,3 a osmolalitou 285 – 320 mOsmol/kg.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Elomen je indikovaný dospelým na krátkodobú symptomatickú liečbu akútnej, stredne silnej bolesti, keď je klinicky považovaná za nevyhnutnú intravenózna cesta podania a/alebo ak nie sú možné iné cesty podania.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Určené na krátkodobé intravenózne podanie počas maximálne 2 dní. Nežiaduce účinky možno minimalizovať použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby nevyhnutnej na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Dospelí (s hmotnosťou nad 50 kg)

Podáva sa obsah jednej injekčnej liekovky (100 ml) lieku Elomen ako 15-minútová infúzia každých 6 hodín podľa potreby. Neprekračujte celkovú dennú dávku štyroch injekčných liekoviek (400 ml), čo zodpovedá 4 000 mg (4 g) paracetamolu a 1 200 mg ibuprofenu.

Dospelí (s hmotnosťou do 50 kg)

Dávka pre dospelého vážiaceho 50 kg alebo menej by mala zodpovedať jeho hmotnosti, a to 1,5 ml/kg ako 15-minútová infúzia každých 6 hodín podľa potreby. To zodpovedá maximálnej jednorazovej dávke 75 ml (nepoužitý liek v injekčnej liekovke je nutné zlikvidovať) a celkovej dennej dávke 3 000 mg (3 g) paracetamolu a 900 mg ibuprofenu.

Pediatrická populácia

Elomen je kontraindikovaný u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov (pozri časť 4.3).

Osobitné populácie

Starší pacienti

Dávka pre starších pacientov by mala byť vybratá s opatrnosťou, zvyčajne začínajúca na spodnej hranici dávkovacieho rozmedzia, a to z dôvodu vyššieho výskytu zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca a sprievodného ochorenia alebo inej farmakoterapie.

U starších ľudí je zvýšené riziko vzniku závažných nežiaducich účinkov. Ak je podanie NSAID považované za nevyhnutné, mala by byť použitá minimálna účinná dávka počas čo najkratšej možnej doby. Liečba by mala byť v pravidelných intervaloch kontrolovaná a v prípade, že nie je pozorovaný žiadny prínos alebo sa objaví neznášanlivosť, liečba má byť prerušená. Počas liečby NSAID treba u pacienta pravidelne sledovať možnosť vzniku gastrointestinálneho krvácania.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je nutné postupovať pri dávkovaní ibuprofenu opatrne. Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhávaním obličiek (pozri časť 4.3).

Dávka by mala byť nastavená individuálne. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa má začiatočná dávka znížiť. Dávka by sa mala udržiavať na čo najnižšej úrovni a mala by byť používaná počas čo najkratšej doby nevyhnutnej na kontrolu príznakov. Má sa sledovať funkcia obličiek (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Použitie paracetamolu vo vyšších dávkach, ako je odporúčané, môže viesť k hepatotoxicite a dokonca k zlyhaniu pečene a smrti. U pacientov s ďalšími rizikovými faktormi pre hepatotoxicitu, ako je hepatocelulárna nedostatočnosť, chronický alkoholizmus, chronická podvýživa (nízke rezervy glutatiónu v pečeni) alebo dehydratácia, sa nemá prekročiť celková denná dávka 3 000 mg (3 g) paracetamolu.

Tento liek je kontraindikovaný u pacientov so závažným zlyhávaním pečene (pozri časť 4.3). Pacienti so symptómami a/alebo prejavmi dysfunkcie pečene alebo s hodnotami pečeňových testov mimo normy by mali byť vyšetrení, či sa u nich počas liečby ibuprofenom nevyskytla závažná pečeňová reakcia a liečba liekom ELOMEN by mala byť prerušená. Ak sa objavia klinické prejavy a príznaky zodpovedajúce ochoreniu pečene, alebo ak sa objavia systémové prejavy (napr. eozinofília, vyrážka atď.), je potrebné liečbu liekom ELOMEN prerušiť.

Spôsob podania

Elomen sa podáva formou 15-minútovej intravenózneho infúzie.

Na odobratie roztoku sa má použiť ihla 0,8 mm (ihla kalibru 21) a zvisle perforovať zátku na mieste, kde je to označené.

U pacientov s hmotnosťou nižšou ako 50 kg, pre ktorých nie je nutné použiť celý obsah injekčnej liekovky (100 ml), má byť podané správne množstvo formou infúzie a nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

Rovnako ako pri všetkých infúziách roztokoch v sklenených injekčných liekovkách je pred ukončením infúzie vyžadované starostlivé sledovanie, bez ohľadu na spôsob podania. Sledovanie na konci perfúzie je potrebné najmä pri infúzii centrálnou cestou, aby sa zabránilo vzduchovej embólii.

4.3 Kontraindikácie

Tento liek je kontraindikovaný:

- u pacientov s precitlivosťou na paracetamol, ibuprofén, iné NSAID alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- u pacientov so závažným zlyhávaním srdca (NYHA trieda IV)

- u pacientov s chronickým alkoholizmom, pretože nadmerné požitie alkoholu môže viesť k zvýšeniu rizika hepatotoxicity (v dôsledku obsahu paracetamolu)
- u pacientov s astmou, žihľavkou alebo alergickými reakciami po užití kyseliny acetylsalicylovej alebo iných NSAID
- u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho krvácania alebo perforácie súvisiace s predchádzajúcou liečbou NSAID
- u pacientov s aktívnym alebo rekurentným peptickým vredom/krvácaním (dve alebo viac samostatných epizód preukázanej ulcerácie alebo krvácania)
- u pacientov so závažným zlyhávaním pečene alebo závažným zlyhávaním obličiek (pozri časť 4.4)
- u pacientov s cerebrovaskulárnym alebo iným aktívnym krvácaním
- u pacientov s poruchami zrážania krvi a stavmi so zvýšenou tendenciou ku krvácaniu;
- u pacientov s ťažkou dehydratáciou (spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín)
- počas tretieho trimestra tehotenstva (pozri časť 4.6)
- u pacientov do 18 rokov.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nežiaduce účinky môžu byť minimalizované použitím najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšej doby nevyhnutnej pre kontrolu symptómov. Liek je určený na krátkodobé použitie a neodporúča sa používať dlhšie ako 2 dni.

Je potrebné sa vyvarovať súbežnému použitiu lieku Elomen s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy-2.

S cieľom predísť riziku predávkovania,

- je nutné skontrolovať, či iné užívané lieky neobsahujú paracetamol
- je nutné dodržiavať maximálnu odporúčanú dávku (pozri časť 4.2).

Kardiovaskulárne trombotické príhody

Klinické štúdie naznačujú, že použitie ibuprofenu, najmä pri vysokej dávke (2400 mg/deň), môže byť spojené s možným zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody). Vo všeobecnosti epidemiologické štúdie nepreukazujú, že by nízka dávka ibuprofenu (napr. 1200 mg/deň) bola spojená so zvýšeným rizikom artériových trombotických príhod.

Pacienti s neliečenou hypertenziou, zlyhávaním srdca (NYHA II-III), diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, periférnym ochorením artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení iba po starostlivom zvážení a mali by sa vyhnúť vysokým dávkam ibuprofenu (2400 mg/deň).

Dlhodobá liečba a najmä podávanie vysokých dávok ibuprofenu (2400 mg/deň) sa má starostlivo zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi kardiovaskulárnych príhod (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus a fajčenie).

Porucha funkcie pečene

Použitie paracetamolu vo vyšších ako odporúčaných dávkach môže viesť k hepatotoxicite a dokonca k zlyhaniu pečene a smrti. U pacientov so zhoršenou funkciou pečene alebo s anamnézou ochorenia pečene, ktorí sú dlhodobo liečení ibuprofenom alebo paracetamolom, by mala byť v pravidelných intervaloch monitorovaná funkcia pečene, pretože bolo hlásené, že ibuprofén má malý až prechodný účinok na pečenné enzýmy. U pacientov s príznakmi zhoršenia funkcie pečene sa odporúča zníženie dávky. U pacientov so závažným zlyhávaním pečene má byť liečba ukončená (pozri časť 4.3).

Zriedkavo boli pri ibuprofene hlásené závažné reakcie pečene, vrátane žltacky a prípadov fatálnej hepatitídy rovnako ako pri iných NSAID. Ak sú výsledky pečenných testov mimo normy, zhoršujú sa,

alebo sa objavujú klinické prejavy a príznaky spojené s ochorením pečene, či ďalšie systémové prejavy (napr. eozinofília, vyrážka atď.), je potrebné liečbu ibuprofénom ukončiť. Bolo hlásené, že obe liečivá spôsobujú hepatotoxicitu a dokonca aj zlyhanie pečene, najmä paracetamol.

Porucha funkcie obličiek

Paracetamol možno použiť u pacientov s chronickým ochorením obličiek bez úpravy dávky. U pacientov so stredne závažným až závažným zlyhávaním obličiek existuje minimálne riziko paracetamolovej toxicity. Kvôli obsahu ibuprofenu v tomto lieku, by mala byť liečba pacientov s dehydratáciou začatá opatrne. Dva hlavné metabolity ibuprofenu sa vylučujú hlavne močom a zhoršenie funkcie obličiek môže viesť k ich akumulácii. Význam tohto zistenia je známy. Bolo popísané, že NSAID spôsobujú nefrotoxicitu v rôznych formách: intersticiálna nefritída, nefrotický syndróm a zlyhanie obličiek. Poškodenie obličiek pri užívaní ibuprofenu je zvyčajne reverzibilné. U pacientov s poruchou funkcie obličiek, srdca alebo pečene, u pacientov užívajúcich diuretiká a inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACE) a u starších pacientov je potrebná opatrnosť, pretože použitie NSAID môže viesť k zhoršeniu funkcie obličiek. Dávka by sa mala udržiavať na čo najnižšej úrovni a u týchto pacientov by sa mala ďalej sledovať funkcia obličiek. Liečba by mala byť ukončená u pacientov, u ktorých sa rozvinie závažné zlyhávanie obličiek (pozri časť 4.3).

Kombinované použitie inhibítorov ACE alebo antagonistov receptorov angiotenzínu, protizápalových liečiv a tiazidových diuretik

Súbežné použitie liečiv inhibujúcich ACE (inhibítory ACE alebo antagonisty angiotenzínových receptorov), protizápalových liečiv (NSAID alebo inhibítory COX-2) a tiazidových diuretik zvyšuje riziko poškodenia obličiek. Zahŕňa to použitie liekov vo forme fixných kombinácií, ktoré obsahujú viac ako jedno z týchto liečiv. Súbežné použitie týchto liečiv by malo byť sprevádzané zvýšeným monitorovaním sérového kreatinínu, a to najmä pri použití v kombinácii. Kombinácia liečiv z týchto troch tried by sa mala používať s opatrnosťou, najmä u starších pacientov alebo u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek.

Starší pacienti

Nie je nutné znižovať odporúčané dávkovanie. Pokiaľ ide o použitie ibuprofenu, je však potrebné postupovať opatrne, pretože by ho nemali užívať dospelí nad 65 rokov, bez toho, aby sa brala do úvahy komorbidita a súbežná liečba z dôvodu zvýšeného rizika nežiaducich účinkov, najmä zlyhávania srdca, gastrointestinálnej ulcerácie a poškodenia obličiek.

Hematologické účinky

Zriedka boli hlásené krvné dyskrázie. Pacienti s dlhodobou liečbou ibuprofénom by mali byť pravidelne hematologicky sledovaní.

Anafylaktoidné reakcie

Štandardne je odporúčané pacienta počas infúzie starostlivo sledovať, a to najmä na začiatku, aby sa predišlo prípadnej anafylaktickej reakcii spôsobenej liečivami alebo pomocnými látkami.

Zriedka sa pozorovali závažné akútne reakcie precitlivenosti (napr. anafylaktický šok). Pri prvých prejavoch reakcie precitlivenosti po podaní lieku ELOMEN musí byť liečba ukončená a začatá symptomatická liečba. Lekár má začať potrebnú liečbu na základe príznakov.

Poruchy koagulácie

Podobne ako iné NSAID aj ibuprofén môže inhibovať agregáciu krvných doštičiek. Bolo preukázané, že u zdravých osôb ibuprofén predlžuje dobu krvácania (ale v normálnom rozmedzí). Z dôvodu možného predĺženia krvácania sa u pacientov s preukázanými hemostatickými poruchami majú lieky obsahujúce ibuprofén používať s opatrnosťou, najmä u osôb s primárnymi koagulačnými poruchami a u pacientov liečených antikoagulanciami. Pacienti s poruchami koagulácie alebo pacienti podstupujúci chirurgický zákrok by mali byť sledovaní. Pri použití u pacientov bezprostredne po rozsiahlom chirurgickom zákroku je nutné liek používať s opatrnosťou.

Gastrointestinálne príhody

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

Riziko krvácania do GI traktu, ulcerácie alebo perforácie je vyššie so zvyšujúcimi sa dávkami NSAID, u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak je komplikovaný krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3), a u starších pacientov. Títo pacienti by mali začať liečbu najnižšou možnou dávkou.

U týchto pacientov a tiež u pacientov súbežne vyžadujúcich nízku dávku kyseliny acetylsalicylovej alebo iných liekov, ktoré pravdepodobne zvyšujú gastrointestinálne riziko (pozri nižšie a časť 4.5), sa má zvážiť kombinovaná liečba ochrannými liečivami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy). Pacienti s anamnézou GI toxicity, najmä ak sú starší, by mali najmä v začiatkových štádiách liečby hlásiť akékoľvek nezvyčajné príznaky v oblasti GI traktu (najmä krvácanie do GI traktu).

Je potrebné postupovať opatrne u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvyšovať riziko ulcerácie alebo krvácania ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulanciá, ako je warfarín, selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu alebo antiagreganciá, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Kvôli obsahu ibuprofenu by mal byť Elomen používaný opatrne u pacientov s anamnézou gastrointestinálneho ochorenia (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) a tiež u pacientov s porfýriou.

Starší pacienti majú zvýšenú frekvenciu nežiaducich účinkov po NSAID, najmä gastrointestinálne krvácanie a perforácia, ktoré môžu byť fatálne (pozri časť 4.2).

Liečba sa má prerušiť, ak existujú akékoľvek prejavy gastrointestinálneho krvácania alebo ulcerácie.

Hypertenzia

NSAID môžu viesť k vzniku hypertenzie alebo k zhoršeniu už existujúcej hypertenzie. Pacienti užívajúci antihypertenzíva s NSAID môžu mať zhoršenú antihypertenznú odpoveď. Pri predpisovaní NSAID pacientom s hypertenziou sa odporúča opatrnosť. Počas začatia liečby NSAID je potrebné starostlivo sledovať krvný tlak, a potom v sledovaní pokračovať v pravidelných intervaloch.

Zlyhávajúce srdce

U niektorých pacientov užívajúcich NSAID bola pozorovaná retencia tekutín a vznik opuchov, preto je u pacientov s retenciou tekutín alebo zlyhávaním srdca odporúčaná zvýšená opatrnosť.

Závažné kožné reakcie

Veľmi zriedkavo môžu NSAID spôsobiť závažné kožné nežiaduce účinky, ako je exfoliatívna dermatitída, toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), ktoré môžu byť fatálne a môžu nastať bez predchádzajúcich príznakov. V súvislosti s liekmi obsahujúcimi ibuprofén bola hlásená akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP). Zdá sa, že pri týchto reakciách sú pacienti najviac ohrození na začiatku liečby, pričom reakcia sa vo väčšine prípadov objavuje v prvom mesiaci liečby.

Pacienti majú byť informovaní o príznakoch závažných kožných reakcií a pri prvom výskyte kožnej vyrážky alebo akýchkoľvek iných prejavoch precitlivenosti to konzultovať so svojim lekárom.

Vo výnimočných prípadoch môžu ovčie kiahne spôsobiť závažné komplikácie kože a mäkkých tkanív. V súčasnosti nemožno vylúčiť, že NSAID prispievajú k zhoršeniu tejto infekcie. Preto je vhodné vyhnúť sa použitiu lieku Elomen v prípade ovčích kiahní.

Diagnostikovaná astma

Lieky obsahujúce ibuprofén sa nesmú podávať pacientom s astmou, ktorí sú citliví na kyselinu acetylsalicylovú a mali by byť používané s opatrnosťou u pacientov s diagnostikovanou astmou.

Očné účinky

Nežiaduce očné účinky boli pozorované pri NSAID, preto by pacienti, u ktorých sa počas liečby liekmi obsahujúcimi ibuprofén objavia poruchy videnia, mali podstúpiť oftalmologické vyšetrenie.

Aseptická meningitída

Zriedkavo bola pri liekoch obsahujúcich ibuprofén hlásená aseptická meningitída, obvykle, ale nie vždy, u pacientov so systémovým *lupusom erythematosus* (SLE) alebo inými poruchami spojivového tkaniva.

Možná interferencia s laboratórnymi testami

Pri použití súčasných analytických systémov, paracetamol nespôsobuje interferenciu s laboratórnymi testami. Existujú však určité metódy, pri ktorých existuje riziko skreslenia laboratórneho výsledku, ako je popísané nižšie:

Močové testy

Paracetamol v terapeutických dávkach môže interferovať so stanovením kyseliny 5-hydroxyindolactovej (5HIAA), čo môže viesť k falošne pozitívnym výsledkom. Falošné stanovenie môže byť eliminované tým, že sa zabráni požitiu paracetamolu niekoľko hodín pred a počas odberu vzorky moču.

Maskovanie príznakov primárnych infekcií

Elomen môže maskovať príznaky infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým k zhoršeniu infekcie. Bolo to pozorované pri komunitne získaných bakteriálnych pneumóniách a bakteriálnych komplikáciách vyvolaných ovčimi kiahňami. Pokiaľ je Elomen podávaný na zníženie horúčky alebo úľavu od bolesti v súvislosti s infekciou, odporúča sa infekciu sledovať. V prípade pobytu mimo nemocnice by mal pacient konzultovať so svojím lekárom prípadné pretrvávajúce, či zhoršujúce sa príznaky.

Dlhodobé používanie analgetík

Pri dlhodobom používaní analgetík sa môžu objaviť bolesti hlavy, ktoré sa nesmú ďalej liečiť zvýšením dávky lieku.

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou (HAGMA) v dôsledku pyroglutámovej acidózy

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

Osobitné opatrenia

Existujú dôkazy, že liečivá, ktoré inhibujú cyklooxygenázu/syntézu prostaglandínov, môžu poškodiť ženskú plodnosť pôsobením na ovuláciu. Stav je reverzibilný po ukončení liečby.

U pacientov s vrodenou poruchou metabolizmu porfyrínu (napr. akútna intermitentná porfýria) by malo byť použitie ibuprofenu indikované iba po prísnom posúdení prínosu/rizika.

Pri súčasnom požívaní alkoholu môžu byť pri používaní NSAID zvýšené nežiaduce účinky súvisiace s liečivami, týkajúce sa najmä gastrointestinálneho traktu alebo centrálného nervového systému. Je potrebná zvýšená opatrnosť u pacientov so špecifickými stavmi, ktoré sa môžu zhoršovať:

- u pacientov, ktorí alergicky reagujú na iné látky, existuje zvýšené riziko výskytu reakcií z precitlivenosti pri používaní tohto lieku

- u pacientov so sennou nádchou, nosovými polypmi alebo chronickými obštrukčnými respiračnými poruchami, existuje zvýšené riziko výskytu alergických reakcií. Tie sa môžu prejaviť ako záchvaty astmy (tzv. analgetická astma), Quinckeho edém alebo žihľavka.

Tento liek obsahuje 35,06 mg sodíka v jednej 100 ml injekčnej liekovke, čo zodpovedá 1,75% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Bez odporúčania lekára tento liek nesmie byť užívaný s inými liekmi obsahujúcimi paracetamol, ibuprofén, kyselinu acetylsalicylovú, salicyláty alebo s inými protizápalovými liekmi (NSAID).

Ibuprofén:

Rovnako ako pri iných liekoch obsahujúcich ibuprofén sa nemajú používať nasledujúce kombinácie s liekom Elomen:

- *Liečivá zo skupiny dikumarolov:* NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií, ako je warfarín. Experimentálne štúdie naznačujú, že ibuprofén zosilňuje účinok warfarínu nadobu krvácania. NSAID a skupina dikumarolu sú metabolizované rovnakým enzýmom, CYP2C9.
- *Antiagregačné liečivá:* NSAID sa nemajú kombinovať s antiagregačnými liečivami, ako je tiklopidín, kvôli aditívnej inhibícii funkcie trombocytov (pozri nižšie).
- *Metotrexát:* NSAID inhibujú tubulárnu sekréciu metotrexátu a v dôsledku toho môže dôjsť aj k metabolickej interakcii so zníženým klírensom metotrexátu. Riziko potenciálnej interakcie medzi NSAID a metotrexátom sa má vziať do úvahy aj pri nízkej dávke metotrexátu, najmä u pacientov s poškodením obličiek. Pri každej kombinovanej liečbe by mala byť sledovaná funkcia obličiek. Ak sú NSAID a metotrexát podané do 24 hodín, je potrebné postupovať opatrne, pretože plazmatické koncentrácie metotrexátu sa môžu zvýšiť, čo vedie k zvýšenej toxicite. Podľa toho by sa pri liečbe vysokými dávkami metotrexátu malo vyhnúť NSAID.
- *Kyselina acetylsalicylová:* Súbežné podávanie ibuprofenu a kyseliny acetylsalicylovej sa všeobecne neodporúča z dôvodu možného zvýšeného výskytu nežiaducich účinkov. Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sú podávané súbežne. Hoci existuje neistota ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom použití ibuprofenu sa nepredpokladá klinicky relevantný účinok (pozri časť 5.1).
- *Lítium:* Ibuprofén znižuje renálny klírens lítia, čo môže viesť k zvýšeniu hladiny lítia v sére. Je potrebné vyhnúť sa kombinácii, ak nie je možné vykonávať časté kontroly sérového lítia a znížiť dávku lítia.
- *Srdcové glykozidy:* NSAID môžu zhoršovať zlyhávanie srdca, znižovať glomerulárnu filtráciu a zvyšovať plazmatickú koncentráciu srdcových glykozidov (napr. digoxín).
- *Mifepristón:* Teoreticky môže dôjsť k zníženiu účinnosti liečiva v dôsledku antiproglandínových vlastností nesteroidných protizápalových liečiv (NSAID) vrátane kyseliny acetylsalicylovej. Obmedzené dôkazy naznačujú, že súbežné podávanie NSAID v deň podávania prostaglandínu nemá nežiaduci vplyv na účinky mifepristónu alebo prostaglandínu na cervikálne dozrievanie alebo kontraktilitu maternice a neznižuje tak klinickú účinnosť lekárskeho ukončenia tehotenstva.
- *Inhibitory ACE a antagonisty angiotenzínu II:* Existuje zvýšené, často reverzibilné, riziko akútneho zlyhania obličiek, pri podávaní inhibítorov ACE alebo antagonistov angiotenzínu II súbežne s NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2, u pacientov so zníženou funkciou obličiek (napr. u dehydratovaných a/alebo starších pacientov). Kombinácia by preto mala byť podávaná opatrne pacientom so zníženou funkciou obličiek, najmä starším pacientom. Pacienti by mali byť náležite hydratovaní a v pravidelných intervaloch sa má zvažovať kontrola funkcie obličiek po začatí kombinovanej liečby (pozri časť 4.4).
- *Betablokátory:* NSAID pôsobia proti antihypertenzívnemu účinku liekov blokujúcich beta-adrenoceptorov.

- *Deriváty sulfonylmočoviny*: Zriedkavo boli hlásené údaje o hypoglykémii u pacientov liečených derivátmi sulfonylmočoviny, ktorí užívali ibuprofén.
- *Zidovudín*: Existujú dôkazy o zvýšenom riziku hemartróz a hematómu u HIV (+) hemofilikov, ktorí sú súbežne liečení zidovudínom a ibuprofénom.
- *Chinolónové antibiotiká*: údaje získané na zvieratách naznačujú, že NSAID môžu zvyšovať riziko konvulzií spojených s chinolónovými antibiotikami. U pacientov užívajúcich NSAID a chinolóny môže byť zvýšené riziko vzniku konvulzií.
- *Tiazidy, deriváty tiazidov a kľúčové diuretiká*: NSAID môžu pôsobiť proti diuretickému účinku furosemidu a bumetanidu, pravdepodobne inhibíciou syntézy prostaglandínov. Môžu tiež pôsobiť proti antihypertenzívnemu účinku tiazidov.
- *Diuretiká šetriace draslík*: Súbežné použitie môže viesť k hyperkaliémii.
- *Aminoglykozidy*: NSAID môžu znížiť vylučovanie aminoglykozidov.
- *Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI)*: SSRI aj NSAID predstavujú zvýšené riziko krvácania, napr. z gastrointestinálneho traktu. Toto riziko sa zvyšuje kombináciou. Tento mechanizmus môže byť spojený so zníženým vychytávaním sérotonínu v krvných doštičkách (pozri časť 4.4).
- *Cyklosporín*: Existuje zvýšené riziko nefrotoxicity pri súbežnom podávaní NSAID a cyklosporínu z dôvodu zníženej syntézy prostacyklínu v obličkách. V prípade kombinovanej liečby musí byť preto funkcia obličiek starostlivo sledovaná.
- *Kaptopril*: Experimentálne štúdie naznačujú, že ibuprofén pôsobí proti účinku kaptoprilu na vylučovanie sodíka.
- *Takrolimus*: Existuje zvýšené riziko nefrotoxicity pri súbežnom podávaní NSAID a takrolimu v dôsledku zníženej syntézy prostacyklínu v obličkách. Preto má byť starostlivo sledovaná funkcia obličiek v prípade kombinovanej liečby.
- *Kortikosteroidy*: Súbežná liečba zvyšuje riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania.
- *Inhibitory CYP2C9*: Súbežné podávanie ibuprofenu s inhibítormi CYP2C9 môže zvýšiť expozíciu ibuprofenu (substrát CYP2C9). V štúdií s vorikonazolom a flukonazolom (inhibitory CYP2C9) bola preukázaná zvýšená expozícia S(+)-ibuprofenu približne o 80 až 100%. Pri súbežnom podávaní silných inhibítorov CYP2C9 sa má zvážiť zníženie dávky ibuprofenu, najmä ak je ibuprofén podávaný vo vysokej dávke buď s vorikonazolom alebo flukonazolom.
- *Fenytoín*: Plazmatické koncentrácie fenytoínu sa môžu pri súbežnej liečbe ibuprofénom zvýšiť, a zvýšiť tak riziko toxicity.
- *Probenecid a sulfinpyrazón*: Lieky, ktoré obsahujú probenecid alebo sulfinpyrazón, môžu oneskoriť vylučovanie ibuprofenu.
- *Rastlinné extrakty*: Ginkgo biloba v kombinácii s NSAID môže zvyšovať riziko krvácania.

Paracetamol:

- Probenecid inhibuje väzbu paracetamolu na kyselinu glukurónovú, čo vedie k zníženiu klírensu paracetamolu dvojnásobne. U pacientov súbežne užívajúcich probenecid by sa dávka paracetamolu mala znížiť.
- Liečivá indukujúce enzýmy, ako sú niektoré antiepileptiká (fenytoín, fenobarbital, karbamazepín), znížili vo farmakokinetických štúdiách AUC paracetamolu v plazme približne na 60%. Podávanie liečiv indukujúcich enzýmy (rifampicín, ľubovník) by tiež mohlo viesť k zníženým koncentráciám paracetamolu. Riziko poškodenia pečene počas liečby maximálnou odporúčanou dávkou paracetamolu je pravdepodobne vyššie u pacientov, ktorí užívajú lieky indukujúce enzýmy.
- Zidovudín môže ovplyvniť metabolizmus paracetamolu a opačne, čo môže zvýšiť toxicitu oboch liečiv.
- Antikoagulanciá (warfarín) - zníženie dávky môže byť vyžadované, ak sa paracetamol a antikoagulanciá užívajú dlhodobo.
- U pacientov užívajúcich izoniazid samostatne alebo aj v kombinácii s inými liekmi na tuberkulózu bola hlásená závažná hepatotoxicita pri terapeutických dávkach alebo pri miernevyšších dávkach paracetamolu.

- Paracetamol môže ovplyvňovať farmakokinetiku chloramfenikolu. Odporúča sa sledovať plazmatickú koncentráciu chloramfenikolu, ak sa paracetamol kombinuje s injekčnou liečbou chloramfenikolom.
- Etylalkohol zosilňuje paracetamolovú toxicitu, pravdepodobne indukciou tvorby hepatotoxických metabolitov paracetamolu v pečeni.
- Pri súbežnom užívaní paracetamolu s flukloxacilínom je potrebná opatrnosť, pretože súbežné užívanie je spojené s metabolickou acidózou s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutámovej acidózy, najmä u pacientov s rizikovými faktormi (pozri časť 4.4).

Účinky na laboratórne testy

Použitie paracetamolu môže interferovať s testami na stanovenie kyseliny močovej využívajúcich kyselinu fosfowolfrámovú a testami na stanovenie krvného cukru pomocou glukóza-oxidáza-peroxidázy.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii skúsenosti s použitím tohto lieku u ľudí počas tehotenstva. Kvôli obsahu ibuprofenu je Elomen kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri nižšie).

Pre ibuprofén

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť tehotenstvo a/alebo vývin embrya/ plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschizy po použití inhibítorov syntézy prostaglandínov na začiatku tehotenstva. Absolútne riziko kardiovaskulárnej malformácie sa zvýšilo z menej ako 1% na približne 1,5%. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat bolo preukázané, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov vedie k zvýšenej pre- a postimplantačnej strate a embryofetálnej úmrtnosti. U zvierat, ktorým bol podaný inhibítor syntézy prostaglandínov počas obdobia organogenézy, boli hlásené zvýšené incidencie rôznych malformácií, vrátane kardiovaskulárnych.

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie lieku Elomen spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a je zvyčajne reverzibilná po jej ukončení. Okrem toho boli hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus* po liečbe v druhom trimestri, ktoré väčšinou ustúpili po ukončení liečby. Počas prvého a druhého trimestra tehotenstva sa preto nemá Elomen podávať, pokiaľ to nie je nevyhnutné. Ak Elomen užíva žena, ktorá sa snaží otehotnieť, alebo počas prvého a druhého trimestra tehotenstva, mala by byť dávka čo najnižšia a dĺžka liečby čo najkratšia.

Po expozícii liekom Elomen počas niekoľkých dní od 20. gestačného týždňa sa má zväziť predpôrodné monitorovanie pre oligohydramnión a zúženie *ductus arteriosus*. Ak sa zistí oligohydramnión alebo zúženie *ductus arteriosus*, liečba liekom Elomen sa má prerušiť.

Počas tretieho trimestra môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov vystaviť plod:

- kardiopulmonálnej toxicite (predčasné zúženie/ uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcna hypertenzia);
- renálnej dysfunkcii (pozri vyššie);

matku a novorodenca na konci tehotenstva:

- možnému predĺženiu času krvácania, antiagregačnému účinku, ku ktorému môže dôjsť aj pri veľmi nízkych dávkach;
- inhibícií kontrakcií maternice vedúcim k oneskorenému alebo predĺženému pôrodu.

V dôsledku toho je Elomen kontraindikovaný počas tretieho trimestra gravidity (pozri časť 4.3 a 5.3).

Pre paracetamol

Veľké množstvo údajov dostupných od tehotných žien užívajúcich paracetamol nenaznačuje malformačné účinky, ani fetálnu/neonatálnu toxicitu. Epidemiologické štúdie o vývine nervovej sústavy u detí vystavených paracetamolu *in utero* ukazujú nepresvedčivé výsledky. Ak je to klinicky potrebné, môže byť paracetamol použitý počas tehotenstva, ale mal by byť používaný v najnižšej účinnej dávke počas čo najkratšej možnej doby a v najnižšej možnej frekvencii.

Dojčenie

Paracetamol sa v klinicky nevýznamnom množstve vylučuje do materského mlieka, a na základe informácií dostupných z publikovaných údajov nie je dojčenie kontraindikované, pokiaľ nie je prekročené odporúčané dávkovanie.

Ibuprofén a jeho metabolity môžu prechádzať vo veľmi malom množstve do materského mlieka. Pri terapeutických dávkach počas krátkodobej liečby sa riziko vplyvu na dojča zdá nepravdepodobné.

Na základe vyššie uvedených dôkazov nie je nutné prerušiť dojčenie počas krátkodobej liečby odporúčanou dávkou lieku.

Fertilita

Použitie lieku môže narušiť plodnosť žien a neodporúča sa ženám, ktoré sa pokúšajú otehotnieť. U žien, ktoré majú problémy s otehotnením alebo ktoré podstupujú vyšetrenia v súvislosti s neplodnosťou, by sa malo zvážiť vysadenie lieku.

4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Po použití NSAID je možný výskyt nežiaducich účinkov, ako sú závraty, ospalosť, únava a poruchy zraku. Ak sa tieto účinky objavia u pacienta, nemal by viesť vozidlo ani obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Klinické štúdie s liekom Elomen a paracetamolom 500 mg/ibuprofénom 150 mg vo forme filmom obalených tabliet nepreukázali žiadne ďalšie nežiaduce účinky ako už preukázané pre samotný paracetamol alebo ibuprofén.

Nežiaduce účinky sú uvedené nižšie ako preferovaný termín podľa databázy MedDRA na základe tried orgánových systémov a absolútnej frekvencie:
veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	Veľmi zriedkavé: zaznamenalo sa zhoršenie zápalov súvisiacich s infekciou (napr. nekrotizujúca fasciitída), v koincidencii s použitím NSAID.
Poruchy krvi a lymfatického systému	Menej časté: zníženie hemoglobínu a hematokritu. Hoci kauzálny vzťah nebol stanovený, počas liečby boli hlásené epizódy krvácania (napr. epistaxa, menoragia). Veľmi zriedkavé: po užívaní ibuprofenu boli hlásené hematopoetické poruchy, ktoré ale neboli kauzálne spojené s liečivom (agranulocytóza, anémia, aplastická anémia, hemolytická anémia, leukopénia, neutropénia, pancytopenia a trombocytopenia s purpurou alebo bez nej).
Poruchy imunitného systému	Veľmi zriedkavé: boli hlásené reakcie precitlivenosti vrátane kožnej vyrážky a skříženej citlivosti so sympatomimetikami. Menej časté: boli hlásené ďalšie alergické reakcie, bez preukázanej kauzálnej súvislosti: sérová choroba, systémový lupus erythematosus, Henochova-Schönleinova vaskulitída, angioedém.
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi zriedkavé: Medzi metabolické vedľajšie účinky patrí hypokaliémia.

	Menej časté: gynekomastia, hypoglykemická reakcia. Neznáme: Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou
Poruchy nervového systému	Časté: závraty, bolesť hlavy, nervozita. Menej časté: depresia, nespavosť, zmätenosť, emočná labilita, somnolencia, aseptická meningitída s horúčkou a kóma. Zriedkavé: parestézie, halucinácie, snové abnormality. Veľmi zriedkavé: paradoxná stimulácia, optická neuritída, psychomotorická porucha, extrapyramidové účinky, tremor a konvulzie.
Poruchy oka	Menej časté: vyskytla sa amblyopia (rozmazané a/alebo znížené videnie, skotóm a/alebo zmeny farebného videnia, ktoré sa po ukončení liečby vrátili do normálu. Každý pacient s očnými poruchami by mal podstúpiť oftalmologické vyšetrenie, ktoré zahŕňa vyšetrenie centrálného zrakového poľa.
Poruchy ucha a labyrintu	Časté: tinitus (pre lieky obsahujúce ibuprofén). Veľmi zriedkavé: vertigo.
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: edém, zadržiavanie tekutín; zadržiavanie tekutín rýchlo vymizne po ukončení liečby Veľmi zriedkavé: boli hlásené palpitácie; tachykardia; arytmie a ďalšie srdcové dysrhythmie. Hypertenzia a zlyhanie srdca boli hlásené v súvislosti s liečbou NSAID.
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Menej časté: hustý sekrét v dýchacích cestách. U detí podstupujúcich tonzilektómiu bol hlásený stridor. Bola hlásená hypoxémia. Veľmi zriedkavé: respiračná reaktivita vrátane: astmy, exacerbácie astmy, bronchospazmu a dýchavičnosti.
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté: bolesti brucha, hnačka, dyspepsia, nevoľnosť, žalúdočná nevoľnosť a vracanie, plynatosť, zápcha, mierna strata krvi v gastrointestinálnom trakte, ktorá môže vo výnimočných prípadoch spôsobiť anémiu. Menej časté: peptický/gastrointestinálny vred, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, so symptómami melény a hematemézy, niekedy fatálne, najmä u starších osôb. Bola hlásená ulcerózna stomatitída a exacerbácia kolitídy a Crohnovej choroby. Menej často bola hlásená gastritída a bola hlásená pankreatitída. Bola hlásená peptická vredová choroba. Veľmi zriedkavé: ezofagitída, tvorba črevných membránových striktúr.
Poruchy pečene a žlčových ciest	Veľmi zriedkavé: poškodenie pečene, najmä pri dlhodobej liečbe, zlyhanie pečene. Porucha funkcie pečene, hepatitída a žltáčka. Pri predávkovaní môže paracetamol spôsobiť akútne zlyhanie pečene, pečenné nekrózy a poškodenie pečene.
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Časté: vyrážka (vrátane makulopapulárneho typu), svrbenie. Veľmi zriedkavé: alopecia, hyperhidróza, purpura a fotosenzitivita, exfoliatívna dermatóza, bulózne reakcie vrátane multiformného erytému, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady závažných kožných reakcií. Vo výnimočných prípadoch môže dôjsť k závažným kožným infekciám a komplikáciám mäkkých tkanív počas infekcie ovčích kiahní. Neznáme: lieková vyrážka s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS syndróm), akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP).
Poruchy obličiek a močových ciest	Menej časté: retencia moču. Zriedkavé: poškodenie tkaniva obličiek (papilárna nekróza), najmä pri dlhodobej liečbe Veľmi zriedkavé: nefrotoxicita v rôznych formách, vrátane

	intersticiálnej nefritídy, nefrotického syndrómu a akútneho a chronického zlyhania obličiek. Nežiaduce účinky obličiek sú najčastejšie pozorované po predávkovaní, po chronickom zneužívaní (často užitím viacerých analgetík) alebo v spojení s hepatotoxicitou súvisiace s paracetamolom. Akútna tubulárna nekróza sa zvyčajne vyskytuje v spojení so zlyhaním pečene, ale v zriedkavých prípadoch sa pozorovala ako ojedinelý nález. S chronickým užívaním paracetamolu je tiež spojené možné zvýšenie rizika karcinómu obličky. Jedna prípadová kontrolovaná štúdia u pacientov s terminálnym štádiom zlyhávania obličiek naznačila, že dlhodobé užívanie paracetamolu môže významne zvýšiť riziko posledného štádia renálneho ochorenia, najmä u pacientov, ktorí užívajú viac ako 1000 mg denne.
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Menej časté: pyrexia. Veľmi zriedkavé: únava a celkový pocit choroby.
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Menej časté: bolo hlásené pooperačné krvácanie po tonzilektómii.
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté: zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená gama glutamyltransferáza a pečňové testy mimo normy pri paracetamole. Zvýšená hodnota kreatinínu a močoviny v krvi. Menej časté: zvýšená aspartátaminotransferáza, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená kreatíninfosfokináza v krvi, znížená hladina hemoglobínu a zvýšený počet krvných doštičiek. Zriedkavé: zvýšené koncentrácie kyseliny močovej v krvi.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Klinické štúdie naznačujú, že užívanie ibuprofenu, najmä vo vysokých dávkach (2400 mg/deň), môže byť spojené s malým zvýšeným rizikom arteriálnych trombotických príhod (napríklad infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhody) (pozri časť 4.4).

Metabolická acidóza s vysokou aniónovou medzerou : U pacientov s rizikovými faktormi, užívajúcich paracetamol, boli pozorované prípady metabolickej acidózy s vysokou aniónovou medzerou v dôsledku pyroglutamovej acidózy (pozri časť 4.4). Pyroglutámová acidóza sa môže vyskytnúť v dôsledku nízkej hladiny glutatiónu u týchto pacientov.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.](#)

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Paracetamol

Po predávkovaní paracetamolom môže dôjsť k poškodeniu pečene a dokonca k jej zlyhaniu. Počas prvých 24 hodín sú príznaky predávkovania paracetamolom nasledovné: bledosť, nevoľnosť, vracanie, anorexia a bolesť brucha. Poškodenie pečene sa môže prejaviť 12 až 48 hodín po požití. Môžu sa vyskytnúť poruchy metabolizmu glukózy a metabolická acidóza. Pri ťažkej otrave môže zlyhanie pečene viesť k encefalopatii, kóme a smrti. Pri akútnej tubulárnej nekróze sa môže vyvinúť akútne zlyhanie obličiek bez závažného poškodenia pečene. Boli hlásené srdcové arytmie. Poškodenie pečene je možné u dospelých, ktorí užili 10 g alebo viac paracetamolu, v dôsledku nadmerného množstva toxického metabolitu.

Ibuprofén

Medzi príznaky patrí nevoľnosť, bolesť brucha a vracanie, závraty, konvulzie a zriedka strata vedomia. Klinické príznaky predávkovania ibuprofénom, ktoré sa môžu prejaviť, sú útlm centrálného nervového systému a respiračného systému.

Pri závažnej otrave môže dôjsť k metabolickej acidóze.

Dlhodobé užívanie vyšších ako odporúčaných dávok alebo predávkovanie môže viesť k renálnej tubulárnej acidóze a hypokaliémii.

Liečba

Paracetamol

Liečba predávkovania paracetamolom musí byť rýchla, aj keď neexistujú zjavné príznaky, pretože existuje riziko poškodenia pečene, ktoré sa prejavuje po niekoľkých hodinách alebo dokonca dňoch. Liečba sa odporúča bezodkladne u každého pacienta, ktorý užil viac ako 7,5 g paracetamolu v predošlých 4 hodinách. Je potrebné zvážiť gastrickú laváž. Čo najskôr by sa mala začať špecifická liečba antidotom ako je acetylcysteín (intravenózne) alebo metionín (perorálne), ktorá by zvrátila poškodenie pečene.

Acetylcysteín je najúčinnjší, ak sa podá počas prvých 8 hodín po predávkovaní a účinok sa postupne znižuje medzi 8 a 16 hodinami. V minulosti sa uvádzalo, že začatie liečby po viac ako 15 hodinách po predávkovaní nemalo žiadny prínos a mohlo by zvýšiť riziko hepatálnej encefalopatie. Ukazuje sa však, že neskoršie podanie je bezpečné a štúdie pacientov liečených až do 36 hodín po požití naznačujú, že prospešné výsledky možno dosiahnuť aj po 15 hodinách. Okrem toho sa ukázalo, že intravenózne podanie acetylcysteínu pacientom, u ktorých sa už vyvinulo fulminantné zlyhanie pečene, znižuje morbiditu a mortalitu.

Začiatková dávka 150 mg/kg acetylcysteínu v 200 ml 5% roztoku glukózy sa podáva intravenózne počas 15 minút, nasleduje i.v. infúzia 50 mg/kg v 500 ml 5% roztoku glukózy počas 4 hodín a potom 100 mg/kg v 1 litri 5% roztoku glukózy počas 16 hodín. Objem i.v. tekutiny pre deti by mal byť upravený.

Metionín sa podáva perorálne v dávke 2,5 g každé 4 hodiny až do 10 g. Liečba metionínom sa musí začať do 10 hodín po požití paracetamolu; inak bude neúčinná a môže zhoršiť poškodenie pečene.

Závažné príznaky sa nemusia prejsť počas 4 alebo 5 dní od predávkovania a pacienti by mali byť pozorne sledovaní počas dlhšej doby.

Ibuprofén

Liečba má byť symptomatická a podporná a mala by zahŕňať udržiavanie priechodnosti dýchacích ciest a sledovanie srdcových a životných funkcií, kým nie je pacient stabilný. Gastrická laváž sa odporúča iba do 60 minút po požití život ohrozujúcej dávky. Keďže sa ako liečivo kyslého charakteru vylučuje močom, môže byť teoreticky prospešné podávať látky zásaditého charakteru a vyvolať tak diurézu. Okrem podporných opatrení môže perorálne podanie aktívneho uhlia pomôcť znížiť absorpciu a reabsorpciu tabliet s ibuprofénom.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné analgetiká a antipyretiká, anilidy, ATC kód: N02BE51.

Mechanizmus účinku

Hoci presné miesto a mechanizmus analgetického účinku paracetamolu nie je jasne definované, predpokladá sa, že vyvoláva analgéziu zvýšením prahu bolesti. Potenciálny mechanizmus môže zahŕňať

inhibíciu dráhy oxidu dusnatého sprostredkovanú radom neurotransmiterových receptorov vrátane N-metyl-D-aspartátu a substancie P.

Ibuprofén je derivát kyseliny propiónovej s analgetickou, protizápalovou a antipyretickou aktivitou. Terapeutické účinky liečiva zo skupiny NSAID vyplývajú z jeho inhibičného účinku na enzým cyklooxygenázu, čo vedie k zníženiu syntézy prostaglandínov.

Experimentálne údaje naznačujú, že ibuprofén môže kompetitívne inhibovať účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej na agregáciu trombocytov, ak sú podávané súbežne. Niektoré farmakodynamické štúdie ukazujú, že keď boli jednorazové dávky 400 mg ibuprofenu podávané počas 8 hodín pred alebo do 30 minút po podaní kyseliny acetylsalicylovej s okamžitým uvoľňovaním (81 mg), došlo k zníženiu účinku kyseliny acetylsalicylovej na tvorbu tromboxánu alebo agregáciu krvných doštičiek. Hoci existuje nejasnosť ohľadom extrapolácie týchto údajov do klinickej praxe, nemožno vylúčiť možnosť, že pravidelné a dlhodobé užívanie ibuprofenu môže znížiť kardioprotektívny účinok nízkej dávky kyseliny acetylsalicylovej. Pri príležitostnom užívaní ibuprofenu sa nepredpokladá žiadny klinicky relevantný účinok (pozri časť 4.5).

Klinické skúšania

Klinické skúšania s liekom Elomen nezahŕňali osoby vo veku 65 rokov a starších, aby sa určilo, či reagujú odlišne ako mladší.

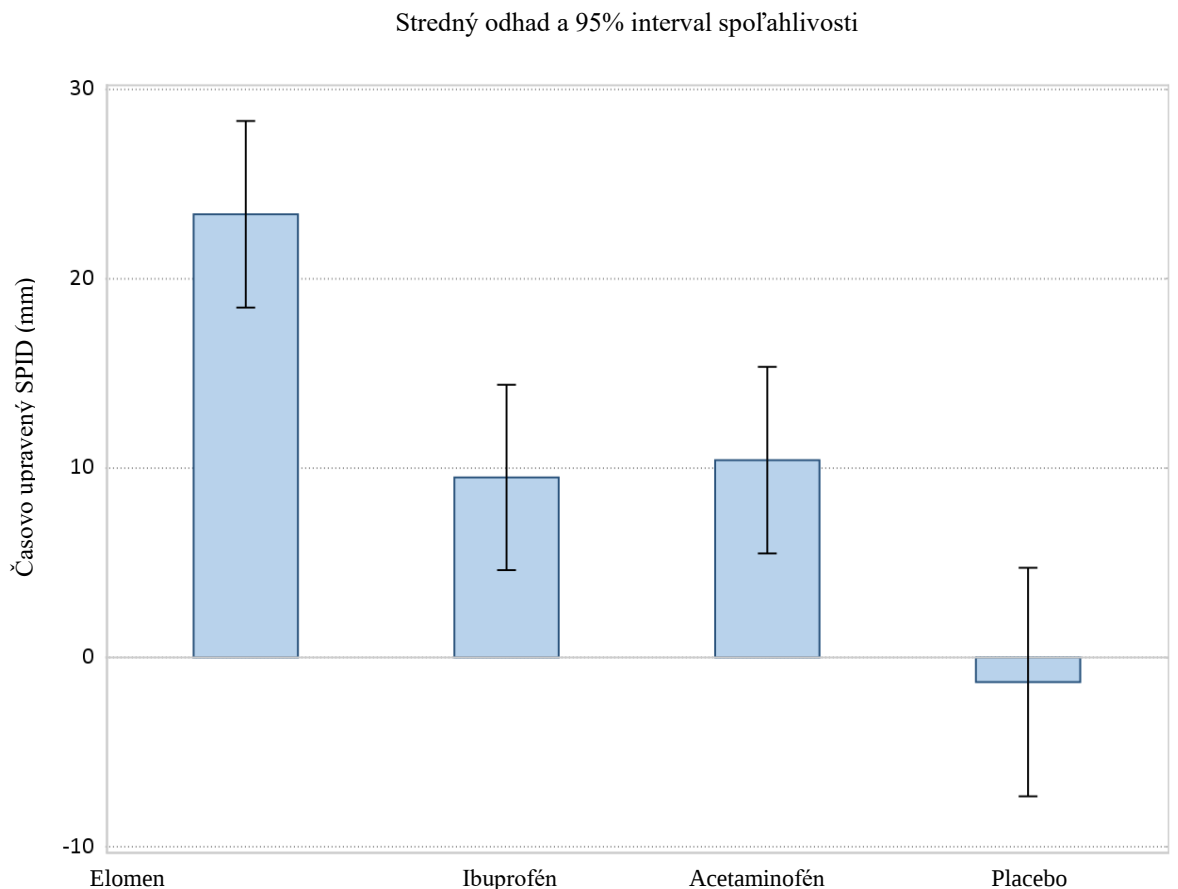
V štúdiu účinnosti fázy III u 276 pacientov s miernou až stredne silnou bolesťou po bunionektómii poskytol Elomen väčšiu úľavu od bolesti ako placebo alebo porovnateľné dávky samostatného paracetamolu alebo ibuprofenu.

Analýza súhrnu rozdielov intenzity bolesti upravenej podľa času (SPID) 0-48 hodín ukázala, že Elomen (priemer = 23,41, SE = 2,50) poskytoval účinnejšiu úľavu od bolesti ako placebo (priemer = -1,30, SE = 3,07), paracetamol (priemer = 10,42, SE = 2,50) alebo ibuprofén (priemer = 9,51, SE = 2,49), s vysokou úrovňou štatistickej významnosti ($p < 0,001$).

Tabuľka 1: Súhrn časovo upraveného SPID (0-48 hodín) podľa liečenej skupiny

	Elomen	Ibuprofén	Paracetamol	Placebo
	N=75	N=76	N=75	N=50
N	75	76	75	50
Priemer (SE)	23,41 (2,89)	9,51 (2,53)	10,42 (2,49)	-1,30 (2,08)
Medián	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
Stredný odhad (SE)	23,41 (2,50)	9,51 (2,49)	10,42 (2,50)	-1,30 (3,07)
95 95% interval spoľahlivosti	18,48; 28,34	4,61; 14,40	5,49; 15,35	-7,33; 4,74
Odhad rozdielu (SE)	-	13,90 (3,53)	12,99 (3,54)	24,71 (3,96)
95 95% interval spoľahlivosti	-	6,95; 20,85	6,02; 19,96	16,92; 32,50
p-- p-hodnota	-	<0,001	<0,001	<0,001

Obrázok 1: Časovo upravený SPID₄₈ až do prvej dávky záchranného lieku



Poznámka: Acetaminofén = paracetamol.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Elomen sa podáva ako 15-minútová infúzia s maximálnou plazmatickou koncentráciou liečiv dosiahnutou na konci infúzie. Dve liečivá v lieku Elomen dosahujú maximálne plazmatické koncentrácie v rovnakom časovom rámci a majú podobné plazmatické polčasy (paracetamol $2,39 \pm 0,27$ hodiny, ibuprofén $1,88 \pm 0,28$ hodiny).

Farmakokinetické parametre lieku Elomen, boli stanovené v štúdií na 29 zdravých dobrovoľníkoch a sú uvedené v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Priemerné (SD) farmakokinetické parametre paracetamolu a ibuprofenu v každej z liečených skupín

	Liečba (priemer $\pm$ SD)			
<i>Paracetamol</i>	Elomen i.v. infúzia, 15 min	Paracetamol i.v. infúzia, 15 min	Elomen polovičná dávka i.v. infúzia, 15 min	Paracetamol/Ibuprofén tablety perorálna tableta
C_{max} (ng/ml)	26 709,57 $\pm$ 5 814,74	26 236,06 $\pm$ 5 430,52	12 880,39 $\pm$ 2 553,15	14 907,16 $\pm$ 6 255,10

AUC _{0-t} (ng.h/ml)	37 553,97 ± 9 816,96	35 846,20 ± 8 734,15	18 327,40 ± 4 758,34	34 980,80 ± 9 430,21
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	39 419,95 ± 1 0630,63	37 651,43 ± 9454,60	19 337,01 ± 5 146,46	37 023,82 ± 10 388,31
T _{max} (h)	0,25 (na konci infúzie)	0,25 (na konci infúzie)	0,25 (na konci infúzie)	0,73 ± 0,42
t _{1/2} (h)	2,39 ± 0,27	2,38 ± 0,25	2,44 ± 0,25	2,51 ± 0,33
<i>Ibuprofén</i>	Elomen i.v. infúzia, 15 min	Ibuprofén i.v. infúzia, 15 min	Elomen polovičná dávka i.v. infúzia, 15 min	Paracetamol/ Ibuprofén tablety perorálna tableta
C _{max} (ng/ml)	39 506,69 ± 6 874,06	40 292,97 ± 7 460,04	20 352,05 ± 3 090,87	19 637,38 ± 5 178,29
AUC _{0-t} (ng.h/ml)	73 492,69 ± 16 509,61	72 169,59 ± 15 608,70	39 642,48 ± 9 679,16	70 417,75 ± 16 260,16
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	74 743,31 ± 17 388,69	73 410,65 ± 16 500,76	40 333,88 ± 10 240,30	72 202,48 ± 17 445,46
T _{max} (h)	0,25 (na konci infúzie)	0,25 (na konci infúzie)	0,25 (na konci infúzie)	1,49 ± 0,89
t _{1/2} (h)	1,88 ± 0,28	1,87 ± 0,27	1,88 ± 0,30	1,99 ± 0,36

Poznámka: Paracetamol/Ibuprofén tablety = paracetamol 500 mg/ibuprofén 150 mg filmom obalené tablety.

Farmakokinetické parametre jednorazových dávok lieku Elomen podaných intravenózne alebo perorálne boli podobné, okrem C_{max} po intravenóznom podaní, ktorá bola dvojnásobná oproti perorálnemu podaniu, ako sa očakávalo; T_{max} po intravenóznom podaní bol dosiahnutý oveľa rýchlejšie (v priebehu 15 minút) ako po perorálnom podaní.

Distribúcia

Paracetamol je distribuovaný do väčšiny telesných tkanív. Ibuprofén je vysoko viazaný (90-99%) na plazmatické proteíny.

Biotransformácia

Paracetamol sa extenzívne metabolizuje v pečeni a vylučuje močom, najmä vo forme neaktívnych glukoronidových a sulfátových konjugátov. Menej ako 5% sa vylučuje v nezmenenej podobe. Metabolity paracetamolu zahŕňajú minoritný hydroxylovaný medziprodukt, ktorý má hepatotoxickú aktivitu. Tento aktívny medziprodukt je detoxikovaný konjugáciou s glutatiónom, môže sa však hromadiť po predávkovaní paracetamolom, a ak sa nelieči, má potenciál spôsobiť vážne až nevratné poškodenie pečene.

Ibuprofén sa extenzívne metabolizuje na neaktívne zlúčeniny v pečeni, hlavne glukuronidáciou.

V klinickej štúdii po jednorazovom podaní bol účinok ibuprofenu na oxidačný metabolizmus paracetamolu hodnotený u zdravých dobrovoľníkov nalačno. Výsledky štúdie naznačili, že ibuprofén nezmenil množstvo paracetamolu prichádzajúceho do oxidačného metabolizmu, pretože množstvo paracetamolu a jeho metabolitov (paracetamol vo forme tio-, cysteínových, glukuronidových a síranových metabolitov) zostalo podobné, ako v prípade samostatného podávania paracetamolu, tak i pri súbežnom podávaní s ibuprofénom (ako fixná kombinácia).

Eliminácia

Eliminačný polčas paracetamolu sa pohybuje od 1 do 3 hodín.

Neaktívne metabolity, aj malé množstvo nezmeneného ibuprofenu sú úplne a okamžite vylučované obličkami, pričom 95% podanej dávky sa vylúči močom do štyroch hodín po požití. Eliminačný polčas ibuprofenu je v rozmedzí 1,9 až 2,2 hodiny.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách toxicity po jednorazovom a opakovanom podaní na potkanoch súbežné podanie paracetamolu a ibuprofenu v pomere zodpovedajúcom pomeru v lieku Elomen (pri pomere paracetamolu k ibuprofenu 3,3:1) a pri hladine dávok približne rovnakej ako tie, ktoré by pacienti dostávali pri použití Elomen pri maximálnej odporúčanej dávke nezvyšovali riziko gastrointestinálnej toxicity alebo renálnej toxicity.

Účinok jednorazových intravenózných alebo perivenózných dávok lieku Elomen v štúdiu akútnej lokálnej dráždivosti na samcoch králikov ukázal, že Elomen má nízky potenciál vyvolať lokálne podráždenie, keď sa podáva intravenózne v odporúčanej dávke. Pri vykonávaní *in vitro* hodnotenia kompatibility s krvou nebola okrem toho pozorovaná žiadna ďalšia hemolýza, flokulácia/zrážanie plazmatických bielkovín alebo agregácia krvných doštičiek liekom Elomen než s paracetamolom IV alebo ibuprofénom IV samotným.

Ibuprofén

Subchronická a chronická toxicita ibuprofenu sa pri pokusoch na zvieratách pozorovala hlavne ako lézie a ulcerácie v gastrointestinálnom trakte. Štúdie *in vitro* a *in vivo* neposkytli žiadne klinicky relevantné dôkazy o mutagénnom potenciáli ibuprofenu. V štúdiách na potkanoch a myšiach nebol preukázaný karcinogénny účinok ibuprofenu. Ibuprofén viedol ako k inhibícii ovulácie u králikov, tak aj k narušeniu implantácie u rôznych živočíšnych druhov (králik, potkan, myš). Experimentálne štúdie preukázali, že ibuprofén prechádza placentou. U dávok toxických pre matku sa pozoroval zvýšený výskyt malformácií (defekty komorového septa).

Paracetamol

Paracetamol v hepatotoxických dávkach vykazoval u myší a potkanov genotoxický a karcinogénny potenciál (nádory pečene a močového mechúra). Predpokladá sa, že táto genotoxická a karcinogénna aktivita je spojená so zmenami metabolismu paracetamolu vo vysokých dávkach/koncentráciách a nepredstavuje riziko pri klinickom použití.

Konvenčné štúdie využívajúce súčasne akceptované štandardy na hodnotenie reprodukčnej a vývinovej toxicity nie sú k dispozícii.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát cysteínium-chloridu
dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
manitol
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte pri teplote do 25 °C. Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Elomen je dodávaný v 100 ml čírych injekčných liekovkách zo skla typu II, uzavretých šedou brómobutylovou gumenou zátkou a hliníkovým vyklápacím viečkom v balení po 10 injekčných liekovkách.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Kedykoľvek máte možnosť, vždy pred podaním vizuálne skontrolujte obal a roztok lieku Elomen, či neobsahuje častice a či nedošlo k zmene farby. Ak sú pozorované viditeľné nepriehľadné častice, zmena farby alebo iné cudzie častice, roztok nepoužite.

Vzhľadom na to, že štúdie kompatibility neboli vykonané, tento liek by nemal byť riedený. Ak je na jednorazovú dávku potrebné menšie množstvo ako celý obsah injekčnej liekovky, správne množstvo sa má podať vo forme infúzie a nepoužitý roztok sa má zlikvidovať (pozri tiež časť 4.2). Elomen má byť použitý u jedného pacienta iba raz. Neobsahuje žiadne antimikrobiálne konzervačné látky. Všetok nepoužitý roztok sa má zlikvidovať.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

07/0193/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. septembra 2020

Dátum posledného predĺženia registrácie: 01. marca 2025

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025