

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skudexa 75 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține: clorhidrat de tramadol 75 mg și dexketoprofen 25 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține croscarmeloză sodică 33,07 mg și stearilfumarat de sodiu 1,83 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Skudexa: comprimate filmate, de formă alungită și culoare aproape albă spre ușor gălbuie, prevăzute cu o linie mediană pe una din fețe și marcate cu „M” pe cealaltă. Dimensiunea unui comprimat filmat este de aproximativ 14 mm lungime și aproximativ 6 mm lățime.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu de divizare în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul simptomatic pe termen scurt al durerilor acute de intensitate moderată până la severă la pacienții adulți la care se consideră că durerea necesită o combinație de tramadol și dexketoprofen.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de un comprimat filmat (echivalent la clorhidrat de tramadol 75 mg și dexketoprofen 25 mg). La nevoie, pot fi administrate doze suplimentare, la un interval minim de 8 ore între prize. Doza maximă zilnică nu trebuie să depășească trei comprimate filmate pe zi (echivalent la clorhidrat de tramadol 225 mg și dexketoprofen 75 mg).

Skudexa este destinat numai administrării pe termen scurt, iar tratamentul trebuie limitat strict la perioada simptomatică și, în orice caz, nu mai mult de 5 zile. Trecerea la un singur medicament analgezic trebuie analizată în funcție de intensitatea durerii și de răspunsul pacientului.

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea celui mai mic număr de doze pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.4).

Vârstnici:

La pacienții vârstnici, se recomandă începerea tratamentului cu un comprimat filmat; la nevoie, pot fi administrate doze suplimentare, la interval de minimum 8 ore între prize, fără a depăși doza maximă zilnică de 2 comprimate filmate (echivalent la clorhidrat de tramadol 150 mg și dexketoprofen 50 mg). Doza poate fi crescută la maximum 3 comprimate filmate pe zi, recomandată pacienților în general, numai dacă există o toleranță generală bună.

Întrucât datele disponibile privind administrarea medicamentului la pacienții cu vârsta peste 75 ani sunt limitate, Skudexa trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică:

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată, tratamentul trebuie început cu un număr mic de doze (2 comprimate filmate Skudexa doza maximă zilnică), cu monitorizare atentă.

Skudexa nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3).

Insuficiență renală:

Doza inițială maximă zilnică trebuie redusă la 2 comprimate filmate Skudexa la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60 – 89 ml/minut) (vezi pct. 4.4).

Skudexa nu trebuie utilizat la pacienții cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei \leq 59 ml/minut) (vezi pct. 4.3).

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Skudexa la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

De aceea, Skudexa nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Skudexa trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu un pahar cu apă).

Administrarea concomitent cu alimentele întârzie viteza de absorbție a medicamentului (vezi pct. 5.2). Pentru un efect mai rapid, comprimatele pot fi luate cu cel puțin 30 minute înainte de masă.

4.3 Contraindicații

Contraindicațiile raportate pentru dexketoprofen și tramadol în monoterapie trebuie luate în considerare.

Dexketoprofen nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la dexketoprofen, la orice AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- pacienți la care substanțe cu acțiune similară (de exemplu acid acetilsalicilic sau alte AINS) precipită episoadele de astm bronșic, bronhospasmul, rinita acută sau determină formarea de polipi nazali, urticarie sau angioedem;
- fotoalergii sau reacții fototoxice apărute ca urmare a tratamentului cu ketoprofen sau fibrați;
- pacienți cu ulcer peptic/gastro-intestinal hemoragic activ sau orice hemoragie gastro-intestinală în antecedente, ulcer sau perforație;
- pacienți cu antecedente de ulcer gastro-intestinal hemoragic sau perforat, determinat de o terapie anterioară cu AINS;
- pacienți cu dispepsie cronică;
- pacienți care au avut alte hemoragii active sau afecțiuni hemoragice;
- pacienți cu boală Crohn sau colită ulcerativă;
- pacienți cu insuficiență cardiacă severă;

- pacienți cu insuficiență renală moderată până la severă (clearance-ul creatininei ≤ 59 ml/minut);
- pacienți cu insuficiență hepatică severă (scor Child-Pugh C);
- pacienți cu diateză hemoragică sau alte tulburări de coagulare;
- pacienți cu o deshidratare severă (cauzată de vărsături, diaree sau ingerare insuficientă de lichide);

Tramadol nu trebuie administrat în următoarele cazuri:

- hipersensibilitate la tramadol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- în cazurile de intoxicație acută cu alcool etilic, medicamente hipnotice, analgezice, opioide sau medicamente psihotrope;
- la pacienții care utilizează sau au utilizat în ultimele 14 zile inhibitori MAO (vezi pct. 4.5);
- la pacienții cu epilepsie necontrolată terapeutic adecvat (vezi pct. 4.4);
- depresie respiratorie severă.

Skudexa este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționările și precauțiile speciale raportate pentru dexketoprofen și tramadol în monoterapie trebuie luate în considerare.

Dexketoprofen

Trebuie administrat cu prudență la pacienții cu afecțiuni alergice în antecedente.

Utilizarea dexketoprofen în asociere cu alte AINS, inclusiv inhibitorii selectivi de ciclooxigenază-2 trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Reacțiile adverse pot fi reduse la minimum prin utilizarea dozei minime eficace pentru cea mai scurtă perioadă de timp necesară controlării simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastro-intestinale și cardiovasculare de mai jos).

Siguranța gastro-intestinală

Hemoragiile gastro-intestinale, ulcerile și perforațiile care pot fi letale au fost observate la toate AINS, în orice moment al tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau evenimente grave gastro-intestinale, în antecedente. Când apare hemoragia gastro-intestinală sau ulcerația la pacienții care utilizează dexketoprofen, tratamentul trebuie întrerupt.

Riscul de hemoragie gastro-intestinală, ulcerație sau perforație este mai ridicat și crește odată cu creșterea dozei de AINS la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă este complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3), și la vârstnici.

Similar tuturor AINS, trebuie avut în vedere antecedentele de esofagită, gastrită și/sau ulcer peptic pentru a garanta vindecarea totală înainte de a începe tratamentul cu dexketoprofen. Pacienții cu simptome gastro-intestinale sau antecedente de afecțiuni gastro-intestinale trebuie monitorizați pentru a detecta semnele oricărei afecțiuni digestive, în special hemoragii gastro-intestinale.

AINS trebuie utilizate cu atenție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastro-intestinale (colită ulcerativă, boala Crohn) deoarece starea lor se poate agrava (vezi pct. 4.8).

Pentru acești pacienți și, de asemenea, pentru pacienții care necesită administrarea concomitentă de doze mici de acid acetilsalicilic sau alte medicamente care pot determina creșterea riscului gastro-intestinal trebuie avut în vedere tratamentul asociat cu medicamente protectoare gastrice (de exemplu misoprostol sau inhibitori ai pompei de protoni) (vezi mai jos și pct. 4.5).

Pacienții cu antecedente de toxicitate gastro-intestinală, în special vârstnicii, trebuie să anunțe orice simptom abdominal neobișnuit (mai ales hemoragie gastro-intestinală) care apare, în mod deosebit, în faza inițială a tratamentului.

Trebuie acordată o atenție deosebită pacienților la care se administrează concomitent medicamente care cresc riscul de ulcerare sau hemoragie, cum sunt corticosteroizii orali, anticoagulante ca warfarina, inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei sau medicamente antiagregante plachetare ca acidul acetilsalicilic (vezi pct. 4.5).

Siguranța renală

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență renală. La acești pacienți, utilizarea AINS poate duce la deteriorarea funcției renale, retenție de lichide și edeme. Trebuie, de asemenea, precauție la pacienții care primesc tratament diuretic sau cei care ar putea dezvolta hipovolemie, deoarece există un risc crescut de nefrotoxicitate.

Trebuie asigurat un aport adecvat de lichide în timpul tratamentului pentru a preveni deshidratarea și toxicitatea renală, posibil asociată acesteia.

Similar altor AINS, acest medicament poate determina creșteri ale concentrației plasmatice a ureei și creatininei. Similar altor inhibitori ai sintezei de prostaglandină, poate fi asociat cu reacții adverse la nivel renal care pot duce la glomerulonefrită, nefrită interstițială, necroză papilară renală, sindrom nefrotic și insuficiență renală acută.

Siguranța hepatică

Trebuie prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Similar altor AINS, poate produce creșteri mici tranzitorii ale unor parametri hepatici și, de asemenea, creșteri semnificative ale valorilor serice ale aminotransferazei aspartat (AST) denumită și transaminaza glutamoxalacetică (TGO) și alaninaminotransferaza (ALT) denumită și transaminaza glutampiruvică (TGP). În cazul unei creșteri importante a valorilor acestor enzime, tratamentul trebuie întrerupt.

Siguranța cardiovasculară și cerebrovasculară

Monitorizarea și recomandări adecvate sunt necesare pentru pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată deoarece retenția de lichide și edeme a fost raportată în asociere cu tratamentul cu AINS. O atenție specială trebuie să fie exercitată la pacienții cu antecedente de afecțiuni cardiace, în special cei cu episoade anterioare de insuficiență cardiacă cu risc crescut de declanșare a insuficienței cardiace.

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special la doze mari și în tratament de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de evenimente trombotice arteriale (de exemplu infarct miocardic sau accident vascular cerebral). Datele existente sunt insuficiente pentru excluderea unui asemenea risc pentru dexketoprofen.

Prin urmare, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică instalată, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu dexketoprofen doar după o evaluare atentă. O evaluare similară trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului de lungă durată al pacienților cu factori de risc pentru afecțiuni cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Toate AINS neselective pot inhiba agregarea plachetară și prelungi timpul de sângerare prin inhibarea sintezei de prostaglandine. De aceea, nu este recomandată utilizarea de dexketoprofen la pacienții cărora li se administrează alte tratamente care interferează cu hemostaza, cum sunt warfarina sau alte anticoagulante cumarinice sau heparina (vezi pct. 4.5).

Reacții cutanate

Reacții cutanate grave, unele chiar letale, cum sunt dermatita exfoliativă, sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidermică toxică au fost raportate foarte rar în asociere cu administrarea de AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții sunt cel mai expuși acestor reacții la începutul tratamentului, reacțiile apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Dexketoprofen trebuie întrerupt la prima apariție a erupțiilor cutanate, leziunilor de la nivelul mucoaselor sau orice alt semn de hipersensibilitate.

Vârstnici

La vârstnici s-a observat o frecvență crescută a reacțiilor adverse la AINS, în special hemoragii gastro-intestinale și perforații, care pot deveni letale (vezi pct. 4.2). Acești pacienți trebuie să înceapă

tratamentul cu cea mai mică doză recomandată.

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși să fie afectați ca urmare a funcției renale, cardiovasculare și hepatice modificate (vezi pct. 4.2).

Mascarea simptomelor infecțiilor preexistente

Dexketoprofen poate masca simptomele unei infecții, ceea ce poate duce la inițierea cu întârziere a unui tratament corespunzător și, prin urmare, la agravarea efectelor infecției. Acest lucru a fost observat în cazul pneumoniei comunitare dobândite de etiologie bacteriană și al complicațiilor bacteriene ale varicelei. Când acest medicament se administrează pentru febră sau pentru ameliorarea durerii asociate unei infecții, se recomandă monitorizarea infecției. În cazul administrării în afara cadrului spitalicesc, pacientul trebuie să solicite consult medical dacă simptomele persistă sau se agravează.

În mod excepțional, varicela poate fi la originea unor complicații infecțioase grave cutanate și ale țesuturilor moi. Până în prezent, nu poate fi exclus rolul contributiv al AINS în agravarea acestor infecții. Astfel, este indicat să se evite utilizarea dexketoprofen în caz de varicela.

Alte informații:

Prudență deosebită este necesară la pacienții cu:

- tulburare congenitală a metabolismului porfirinei (de exemplu porfirie intermitentă acută)
- deshidratare
- imediat după intervenții chirurgicale majore.

Reacții severe de hipersensibilitate acută (de exemplu șoc anafilactic) au fost observate foarte rar. Tratamentul trebuie întrerupt la primele semne de reacții severe de hipersensibilitate ca urmare a utilizării dexketoprofen. În funcție de simptome, orice proceduri medicale necesare trebuie să fie inițiate de către profesioniștii în domeniul sănătății.

Pacienții cu astm bronșic combinat cu rinită cronică, sinuzită cronică și/sau polipoză nazală au un risc crescut de alergie la acid acetilsalicilic și/sau AINS decât restul populației. Administrarea acestui medicament poate provoca episoade de astm bronșic sau bronhospasm, în special la subiecții alergici la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct. 4.3).

Dexketoprofen trebuie administrat cu precauție la pacienții cunoscuți cu tulburări hematopoietice, lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Skudexa la copii și adolescenți nu au fost stabilite. De aceea, Skudexa nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Tramadol

Tramadol trebuie utilizat cu deosebită prudență la pacienții dependenți de opioide, la pacienții cu traumatism cranian, stare de șoc, nivel de conștiență scăzut, de etiologie neprecizată, cu tulburări ale centrului respirator sau disfuncție respiratorie, ori presiune intracraniană.

La pacienții alergici la opiacee, medicamentul trebuie utilizat cu prudență.

Se impune prudență în cazul pacienților cu depresie respiratorie sau în cazul administrării concomitente a unor medicamente deprimante ale SNC (vezi pct. 4.5) sau dacă doza recomandată este semnificativ depășită (vezi pct. 4.9), deoarece în aceste situații, posibilitatea manifestării depresiei respiratorii nu poate fi exclusă.

Au fost raportate convulsii la pacienții tratați cu tramadol în dozele recomandate. Riscul poate crește în cazul în care dozele de tramadol depășesc doza maximă recomandată pe zi (400 mg).

În plus, tramadol poate crește riscul de convulsii la pacienții tratați cu alte medicamente care coboară pragul convulsivant (vezi pct. 4.5). Pacienții cu epilepsie sau cei predispuși la convulsii vor fi tratați cu tramadol numai dacă este imperios necesar.

Se pot dezvolta toleranță și dependență fizică și psihică, în special după utilizarea de lungă durată. La pacienții cu tendință spre abuz sau dependență de medicamente, tratamentul cu tramadol trebuie

administrat numai pe perioade scurte și sub strictă supraveghere medicală. Când pacientul nu mai necesită terapia cu tramadol, poate fi recomandabil să se micșoreze treptat doza pentru a se preveni simptomele de sevraj.

Riscul asociat utilizării concomitente a medicamentelor sedative, cum sunt benzodiazepinele sau alte medicamente înrudite:

Utilizarea concomitentă de Skudexa cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau alte medicamente înrudite, poate duce la sedare, depresie respiratorie, comă și deces. Din cauza acestor riscuri, prescrierea concomitentă a acestor medicamente sedative trebuie rezervată pacienților pentru care nu sunt posibile alternative de tratament. Dacă se hotărăște prescrierea Skudexa concomitent cu medicamente sedative, trebuie utilizată cea mai mică doză eficientă, iar durata tratamentului trebuie să fie cât mai scurtă posibil.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de depresie respiratorie și sedare. În acest sens, se recomandă informarea pacienților și a îngrijitorilor acestora cu privire la aceste simptome (vezi pct. 4.5).

Sindrom serotoninergic

Sindromul serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol, a fost raportat la pacienții cărora li s-a administrat tramadol în asociere cu alți agenți serotoninergici sau tramadol în monoterapie (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Dacă tratamentul concomitent cu alți agenți serotoninergici se justifică din punct de vedere clinic, se recomandă observarea cu atenție a pacientului, în special în timpul inițierii tratamentului și al creșterilor dozei.

Simptomele sindromului serotoninergic pot include modificări ale statusului psihic, instabilitate autonomă, anomalii neuromusculare și/sau simptome gastrointestinale.

Dacă se suspectează sindrom serotoninergic, trebuie avută în vedere reducerea dozei sau întreruperea tratamentului, în funcție de severitatea simptomelor. Oprirea administrării medicamentelor serotoninergice duce, de obicei, la o îmbunătățire rapidă.

Tulburări respiratorii în timpul somnului

Opioidele pot cauza tulburări respiratorii în timpul somnului, inclusiv apnee în somn centrală (ASCn) și hipoxemie nocturnă. Utilizarea de opioide crește riscul de ASCn într-o manieră care depinde de doză. La pacienții care prezintă ASCn se va lua în considerare reducerea dozei totale de opioide.

Insuficiență suprarenală

Analgezicele opioide pot provoca ocazional insuficiență suprarenală reversibilă, care necesită monitorizare și terapie de substituție cu glucocorticoizi. Simptomele de insuficiență suprarenală acută sau cronică pot include, de exemplu, durere abdominală severă, greață și vărsături, hipotensiune arterială, fatigabilitate extremă, scădere a apetitului alimentar și scădere în greutate.

Metabolizarea prin CYP2D6

Tramadolul este metabolizat de enzima hepatică CYP2D6. Dacă pacientul prezintă un deficit enzimatic sau lipsa completă a enzimei, este posibil să nu se obțină un efect analgezic adecvat. Estimările indică faptul că până la 7 % din populația caucaziană poate avea acest deficit. În schimb, dacă pacientul este un metabolizator ultra-rapid, există riscul de apariție a toxicității induse de opioide, chiar și la dozele prescrise uzual.

Simptomele generale ale toxicității induse de opioide includ confuzie, somnolență, respirație superficială, micșorarea pupilelor, greață, vărsături, constipație și lipsa poftei de mâncare. În cazuri severe, acestea pot include simptome ale deprimării circulatorii și respiratorii, care pot pune viața în pericol și, foarte rar, pot fi letale. Estimările prevalenței metabolizatorilor ultra-rapizi în diferitele populații sunt rezumate mai jos:

Populația	Prevalența %
Africană / etiopiană	29%
Afro-americană	3,4% - 6,5%
Asiatică	1,2% - 2%
Caucasiană	3,6% - 6,5%

Greacă	6,0%
Ungară	1,9%
Nord-europeană	1% - 2%

Utilizarea post-operatorie la copii

În literatura de specialitate publicată au existat raportări despre faptul că administrarea post-operatorie a tramadolului la copii, după efectuarea unei tonsilectomii și/sau a unei adenoidectomii pentru tratarea sindromului de apnee obstructivă în somn, a provocat evenimente adverse rare, dar care au pus viața în pericol. Atunci când tramadolul se administrează la copii pentru ameliorarea durerii post-operatorii, trebuie dat dovadă de o prudență deosebită, asociată cu o monitorizare strictă pentru depistarea simptomelor de toxicitate indusă de opioide, inclusiv a deprimării respiratorii.

Copii cu funcția respiratorie compromisă

Utilizarea tramadolului nu este recomandată la copiii a căror funcție respiratorie ar putea fi compromisă, inclusiv în cazul copiilor cu tulburări neuromusculare, cu afecțiuni cardiace sau respiratorii severe, cu infecții pulmonare sau ale tractului respirator superior, cu politraumatisme sau care au fost supuși unor proceduri chirurgicale ample. Acești factori pot agrava simptomele toxicității induse de opioide.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiunea cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii clinice pentru a evalua impactul potențial al interacțiunii medicamentoase asupra profilului de siguranță al Skudexa. Cu toate acestea, cele raportate pentru dexketoprofen și tramadol în monoterapie trebuie luate în considerare.

Dexketoprofen

Următoarele interacțiuni sunt valabile pentru medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în general:

Asocieri nerecomandate:

- Alte AINS (inclusiv inhibitori de ciclooxygenază-2), inclusiv doze mari de salicilați (≥ 3 g pe zi): administrarea concomitentă a mai multor AINS poate crește riscul de ulcer și hemoragie gastro-intestinală, prin efect sinergic.
- Anticoagulante: AINS pot potența efectele anticoagulantelor, cum este warfarina din cauza legării dexketoprofenului în proporție mare de proteinele plasmatiche și inhibării funcției plachetare și afectării mucoasei gastro-duodenale. Dacă nu poate fi evitată această asociere, trebuie o atentă monitorizare clinică și de laborator.
- Heparină: creșterea riscului de hemoragie (prin inhibarea funcției plachetare și leziuni la nivelul mucoasei gastro-intestinale). Dacă nu poate fi evitată această asociere, trebuie o foarte atentă monitorizare clinică și de laborator.
- Corticosteroizi: există un risc crescut de apariție a ulcerului gastro-intestinal și hemoragiei (vezi pct. 4.4).
- Litiu (descrișă la mai multe AINS): AINS cresc concentrația plasmatică a litiului, putându-se ajunge la concentrații toxice (prin scăderea eliminării renale a litiului). Prin urmare, trebuie monitorizată litemia în timpul inițierii, perioadei de ajustare a dozelor și oprirea tratamentului cu dexketoprofen.
- Metotrexat, utilizat în doze mari, de 15 mg pe săptămână sau mai mult: crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin scăderea eliminării sale renale de către antiinflamatoare, în general.
- Hidantoine (inclusiv fenitoina) și sulfonamide: pot fi crescute efectele toxice ale acestor substanțe.

Asocieri care necesită precauții:

- Diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie ai angiotensinei (ECA), aminoglicozide antibacteriene și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II: dexketoprofen poate reduce efectul diureticelor și al antihipertensivelor. La pacienții cu funcția renală afectată (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcția renală compromisă) administrarea concomitentă de medicamente care inhibă ciclooxigenaza și inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II sau aminoglicozide antibacteriene pot duce la deteriorarea, în continuare, a funcției renale, care este, de obicei, reversibilă. În cazul acestei asocieri între dexketoprofen și un diuretic, sunt esențiale asigurarea unei hidratări adecvate și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului și în timpul tratamentului. Administrarea de dexketoprofen în asocieri cu diuretice care economisesc potasiu poate conduce la hiperkaliemie. Trebuie monitorizată concentrația de potasiu din sânge (vezi pct. 4.4).
- Metotrexat, la doze reduse, mai mici de 15 mg pe săptămână: creșterea toxicității hematologice a metotrexatului prin scăderea clearance-ului său renal de către AINS, în general. Se recomandă monitorizarea săptămânală a hemoleucogramei în primele săptămâni ale asocierii. Supraveghere atentă chiar și în cazul existenței insuficienței renale ușoară și la vârstnici.
- Pentoxifilină: crește riscul de hemoragie. Se recomandă monitorizare clinică atentă și verificarea, mai des, a timpului de sângerare.
- Zidovudină: crește riscul toxicității asupra liniei eritrocitare prin acțiune asupra reticulocitelor, cu anemie severă, care apare la o săptămână după începerea tratamentului cu AINS. Trebuie efectuate hemoleucograma și numărarea reticulocitelor la 1-2 săptămâni după începerea tratamentului cu AINS.
- Derivați de sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree prin deplasarea acestora de pe proteinele plasmatiche.

Asocieri care trebuie luate în considerare:

- Beta-blocante: tratamentul cu AINS poate scădea efectul antihipertensiv, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor.
- Ciclosporina și tacrolimus: AINS pot crește efectul nefrototoxic, prin efecte renale mediate de prostaglandine. În timpul terapiei asociate, trebuie monitorizată funcția renală.
- Trombolitice: risc crescut de hemoragie.
- Medicamente antiplachetare și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei ISRS: risc crescut de hemoragie gastro-intestinală (vezi pct. 4.4).
- Probenecid: concentrația plasmatică a dexketoprofen poate fi crescută; această interacțiune se poate datora inhibării mecanismului secreției tubulare renale și glucuronoconjugării, necesitând ajustarea dozei de dexketoprofen.
- Glicozide cardiace: AINS pot crește concentrația glicozidelor în plasmă.
- Mifepristona: din cauza riscului teoretic că inhibitori ai sintezei de prostaglandină modifică eficacitatea mifepristonei, AINS nu trebuie utilizate timp de 8-12 zile de la administrarea mifepristonei.

Dovezi limitate sugerează că administrarea concomitentă de AINS în ziua administrării prostaglandinei nu influențează negativ efectele mifepristonei sau ale prostaglandinei asupra maturizării cervicale sau a contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a întreruperii medicamentoase a sarcinii.

- Chinolone: studii la animale indică faptul că doze crescute de chinolone în asocieri cu AINS pot crește riscul apariției convulsiilor.
- Tenofovir: utilizarea concomitentă cu AINS poate determina creșteri ale concentrației plasmatică a ureei și creatininei; funcția renală trebuie monitorizată pentru a menține sub control o potențială influență sinergică asupra funcției renale.
- Deferasirox: administrarea concomitentă cu AINS poate crește riscul de toxicitate gastro-intestinală. Trebuie efectuată monitorizare clinică atentă în cazul în care deferasirox este asociat cu aceste substanțe.
- Pemetrexed: administrarea concomitentă cu AINS poate scădea eliminarea pemetrexed. De aceea, trebuie prudentă în cazul administrării dozelor mari de AINS. La pacienții cu

insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de la 45 la 79 ml/minut), administrarea de pemetrexed în asociere cu doze de AINS trebuie evitată cu 2 zile înainte și 2 zile după administrarea pemetrexed.

Tramadol

Asocieri nerecomandate:

- Tramadol nu trebuie asociat cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO) (vezi pct. 4.3). În cazul administrării inhibitorilor MAO în ultimele 14 zile înainte de utilizarea petidinei, un opioid, s-au observat reacții adverse care pun în pericol viața prin acțiune asupra sistemului nervos central și asupra funcțiilor respiratorii și cardiovasculare. Nu pot fi excluse aceleași interacțiuni între inhibitorii MAO și tramadol.
- Trebuie precauție în timpul tratamentului concomitent cu tramadol și derivați cumarinici (de exemplu warfarina), din cauză că la unii pacienți s-au raportat creșteri ale INR (Raportul Normalizat Internațional) și apariția de sângerări majore și echimoze.
- Asocierea de agoniști/antagoniști micști ai receptorilor opioizi (cum sunt buprenorfina, nalbufina, pentazocina) și tramadol nu este recomandată pentru că teoretic, efectul analgezic al agonistului pur poate fi scăzut în aceste condiții.

Asocieri care necesită precauții:

- Tramadol poate determina convulsii și poate crește potențialul de a provoca convulsii al inhibitorilor selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorilor selectivi ai recaptării serotonin-norepinefrinei (ISRSN), antidepressivelor triciclice, neurolepticelor și altor medicamente care scad pragul convulsivant (cum sunt bupropion, mirtazapină, tetrahydrocanabiol).
- Utilizarea terapeutică a tramadol concomitent cu alte medicamente serotoninergice cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii selectivi ai recaptării serotonin-norepinefrinei (ISRSN), inhibitorii de monoaminoxidază (vezi pct.4.3), antidepressivele triciclice și mirtazapina poate cauza sindrom serotoninergic, o afecțiune care poate pune viața în pericol (vezi pct. 4.4 și 4.8).
- Utilizarea concomitentă a opioidelor cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau alte medicamente înrudite, crește riscul de sedare, deprimare respiratorie, comă și deces din cauza efectului deprimant sinergic asupra SNC. Doza și durata administrării concomitente trebuie să fie limitate (vezi pct. 4.4).

Asocieri care necesită supraveghere:

- Administrarea concomitentă de tramadol cu alte deprimante ale sistemului nervos central, inclusiv alcool etilic, poate potența efectele asupra sistemului nervos central (vezi pct. 4.8).
- Până în prezent, studiile de farmacocinetică au arătat că în cazul administrării concomitente sau anterioare a cimetidinei (inhibitor enzimatic), este puțin probabil să apară interacțiuni semnificative clinic.
- Administrarea concomitentă sau anterioară a carbamazepinei (inductor enzimatic) poate să diminueze efectul analgezic și să scadă durata de acțiune.
- Într-un număr limitat de studii, utilizarea pre- sau postoperatorie a antiemeticului antagonist 5-HT₃ - ondansetron crește cerințele de tramadol în durerea postoperatorie.
- Alte substanțe active cunoscute pentru efectul inhibitor asupra CYP3A4, cum sunt ketoconazolul și eritromicina, pot inhiba metabolizarea tramadol (N-demetilarea), posibil și metabolizarea metabolitului activ O-demetilat. Semnificația clinică a acestei interacțiuni nu a fost studiată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a survenit niciun caz de sarcină pe parcursul studiilor clinice cu Skudexa. În studiile clinice incluse în această secțiune, profilul de siguranță al Skudexa pentru utilizare în timpul sarcinii nu a fost stabilit. Datele raportate pentru dexketoprofen și tramadol în monoterapie trebuie luate în considerare.

Dexketoprofen

Inhibarea sintezei de prostaglandine poate influența negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrio-fetală. Datele din studii epidemiologice arată creșterea riscului de avort și de malformații congenitale cardiace și gastrice după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine la începutul sarcinii. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a fost crescut de la mai puțin de 1% până la aproximativ 1,5%. Se crede că riscul crește cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea inhibitorilor sintezei de prostaglandine a arătat o creștere a pierderii sarcinii pre- și post-nidare și a mortalității embrio-fetale. În plus, creșterea incidenței apariției diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, a fost observată la animalele tratate cu inhibitori ai sintezei de prostaglandine în timpul perioadei de organogeneză. Cu toate acestea, studiile cu dexketoprofen la animale nu au arătat o toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

În timpul trimestrului trei de sarcină toți inhibitorii sintezei de prostaglandină pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea prematură a canalului arterial și hipertensiune pulmonară);
- insuficiență renală, care poate duce la insuficiență renală cu oligohidramnios.

La mamă la sfârșitul sarcinii și nou-născut:

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care poate să apară chiar și la doze foarte mici;
- inhibarea contracțiilor uterine care au ca rezultat întârzierea sau prelungirea travaliului.

Tramadol

Studiile cu tramadol la animale au evidențiat la doze foarte mari apariția de efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalității neo-natale. Nu s-au observat efecte teratogene. Tramadol traversează bariera fetoplacentară. La om, nu există dovezi adecvate privind siguranța utilizării tramadol în sarcină.

Tramadol - administrat înainte sau în timpul nașterii - nu afectează contractilitatea uterului. La nou-născuți poate determina modificări ale frecvenței respiratorii, care, în general, nu sunt semnificative clinic. Administrarea constantă pe durata sarcinii poate determina sindromul de întrerupere la nou-născut.

De aceea, Skudexa este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu au fost efectuate studii clinice controlate privind excretația Skudexa în laptele uman. Trebuie luate în considerare datele raportate pentru dexketoprofen și tramadol în monoterapie.

Dexketoprofen

Nu se cunoaște dacă dexketoprofenul este excretat în laptele matern.

Tramadol

Mici cantități de tramadol și de metaboliți ai acestuia au fost regăsite în laptele matern.

Aproximativ 0,1 % din doza de tramadol administrată mamei se excretă în laptele matern. În perioada post-partum imediată, pentru o doză zilnică de până la 400 mg administrată mamei pe cale orală, cantitatea medie corespunzătoare de tramadol ingerată de sugarii alăptați la sân este de 3 % din doza ajustată în funcție de greutatea mamei. Din acest motiv, tramadolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării sau, alternativ, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu tramadol. În general, nu este necesar să se întrerupă alăptarea în urma unei singure doze de tramadol.

De aceea, Skudexa este contraindicat în timpul alăptării (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

Similar altor AINS, utilizarea dexketoprofen poate afecta fertilitatea feminină și nu este recomandat femeilor care intenționează să rămână gravide. La femeile care au dificultăți în concepere sau care sunt

în curs de investigare a infertilității, trebuie luată în considerare oprirea tratamentului cu dexketoprofen.

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

Efectele cunoscute pentru fiecare dintre componentele Skudexa se aplică medicamentului ce conține combinația fixă.

Dexketoprofen

Dexketoprofen are o influență mică sau moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje din cauza posibilității apariției stării de amețală sau de somnolență.

Tramadol

Chiar dacă este administrat conform recomandărilor, tramadol poate provoca somnolență și vertij ceea ce poate influența negativ reacțiile conducătorilor vehiculelor și ale celor care folosesc utilaje. Aceasta se întâmplă în special în cazul asocierii cu alcool etilic sau alte substanțe psihotrope.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate ca fiind cel puțin posibil legate de administrarea Skudexa, în studii clinice, precum și reacțiile adverse raportate în rezumatul caracteristicilor produsului dexketoprofen forme farmaceutice orale și tramadol forme farmaceutice orale sunt enumerate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe și ordonate după frecvență:

Frecvența reacțiilor adverse este definită după cum urmează:

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

Clasificare MedDRA, APARATE, SISTEME ȘI ORGANE	Reacții adverse	Frecvența		
		Skudexa	Dexketoprofen	Tramadol
Tulburări hematologice și limfatic	Trombocitoză	Mai puțin frecvente		
	Neutropenie	-	Foarte rare	-
	Trombocitopenie	-	Foarte rare	-
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate (de exemplu dispnee, bronhospasm, wheezing, angioedem)	-	Foarte rare	Rare
	Reacție anafilactică, inclusiv șoc anafilactic	-	Foarte rare	Rare
	Edem laringian	Mai puțin frecvente	Rare	-
Tulburări metabolice și de nutriție	Tulburări ale apetitului			Rare
	Apetit scăzut	-	Rare	-
	Hipoglicemie			Cu frecvență necunoscută

	Hipokaliemie	Mai puțin frecvente		
Tulburări psihice	Anxietate		Mai puțin frecvente	Rare
	Tulburări cognitive			Rare
	Stare confuzională			Rare
	Dependență			Rare
	Halucinații			Rare
	Insomnie		Mai puțin frecvente	
	Modificarea dispoziției			Rare
	Coșmaruri			Rare
	Tulburări psihotice	Mai puțin frecvente		
Tulburări ale somnului			Rare	
Tulburări ale sistemului nervos	Coordonare defectuoasă			Rare
	Amețeli	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte frecvente
	Epilepsie			Rare
	Cefalee	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Contractii musculare involuntare			Rare
	Parestezie		Rare	Rare
	Tulburări senzoriale			Rare
	Sindrom serotoninergic			Cu frecvență necunoscută
	Somnolență	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Tulburări de vorbire			Cu frecvență necunoscută
	Sincopă		Rare	Rare
	Tremor			Rare
Tulburări oculare	Vedere încețoșată		Foarte rare	Rare
	Midriază			Cu frecvență necunoscută
	Mioză			Rare
	Edem periorbital	Mai puțin frecvente		
Tulburări acustice și vestibulare	Tinitus		Foarte rare	
	Vertij	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	
Tulburări cardiace	Bradycardie			Rare
	Palpitații		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente
	Tahicardie	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Colaps cardiocirculator			Mai puțin frecvente
	Hiperemie facială		Mai puțin frecvente	
	Puseu de hipertensiune arterială	Mai puțin frecvente		
	Hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente	Foarte rare	

	Hipotensiune arterială ortostatică			Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Bradipnee		Rare	
	Bronhospasm		Foarte rare	
	Dispnee		Foarte rare	Rare
	Depresie respiratorie			Mai puțin frecvente
	Sughit			Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-intestinale	Disconfort abdominal			Mai puțin frecvente
	Distensie abdominală	Mai puțin frecvente		Mai puțin frecvente
	Durere abdominală		Frecvente	
	Constipație	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente	Frecvente
	Diaree		Frecvente	Mai puțin frecvente
	Xerostomie		Mai puțin frecvente	Frecvente
	Dispepsie	Mai puțin frecvente	Frecvente	
	Meteorism		Mai puțin frecvente	
	Gastrită		Mai puțin frecvente	
	Iritația tractului gastro-intestinal		Mai puțin frecvente	
	Greață	Frecvente	Frecvente	Foarte frecvente
	Pancreatită		Foarte rare	
	Ulcer peptic hemoragic		Rare	
	Ulcer peptic perforat		Rare	
	Ulcer peptic		Rare	
	Eructații			Mai puțin frecvente
Vărsături	Frecvente	Frecvente	Frecvente	
Tulburări hepatobiliare	Hepatită		Rare	
	Afectare hepatocelulară		Rare	
	Enzime hepatice crescute, inclusiv teste funcționale hepatice anormale și creșterea gama-glutamil transferazei	Mai puțin frecvente	Rare	Foarte rare
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee		Rare	
	Edem facial	Mai puțin frecvente	Foarte rare	
	Hiperhidroză	Mai puțin frecvente	Rare	Frecvente
	Reacții de fotosensibilitate		Foarte rare	
	Prurit		Foarte rare	Mai puțin frecvente
	Erupție cutanată tranzitorie		Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente

	Sindrom Stevens Johnson		Foarte rare		
	Necroliză epidermică toxică (sindrom Lyell)		Foarte rare		
	Urticarie	Mai puțin frecvente	Rare	Mai puțin frecvente	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Dorsalgii		Rare		
	Slăbiciune musculară			Rare	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Disurie			Rare	
	Hematurie	Mai puțin frecvente			
	Tulburări de micțiune			Rare	
	Nefrită		Foarte rare		
	Sindrom nefrotic		Foarte rare		
	Poliurie		Rare		
	Insuficiență renală acută		Rare		
	Retenție urinară			Rare	
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Tulburări menstruale		Rare		
	Afecțiuni ale prostatei		Rare		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Astenie	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente		
	Frisoane	Mai puțin frecvente	Mai puțin frecvente		
	Disconfort	Mai puțin frecvente			
	Senzații neobișnuite	Mai puțin frecvente			
	Sindrom de întrerupere (agitație, anxietate, iritabilitate, insomnie, hiperkinesie, tremor și simptome gastro-intestinale; rare: atac de panică, anxietate severă, halucinații, parestezii, tinitus și simptome neobișnuite ale SNC, de exemplu, stare de confuzie, delir, depersonalizare, derealizare, paranoia)				Rare/foarte rare
	Fatigabilitate		Mai puțin frecvente	Frecvente	
	Stare de rău		Mai puțin frecvente		
	Edem periferic		Rare		
	Durere		Mai puțin frecvente		
Investigații diagnostice	Presiune sanguină crescută	Mai puțin frecvente	Rare	Rare	
	Fosfataza alcalină sanguină crescută	Mai puțin frecvente			

	Lactat dehidrogenaza sanguină crescută	Mai puțin frecvente		
--	--	---------------------	--	--

Dexketoprofen-tramadol

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice au fost vărsăturile, greața și stările de amețeală (2,9%, respectiv 2,7% și 1,1% din pacienți).

Dexketoprofen

Gastro-intestinal: Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt cele de natură gastro-intestinală. Poate apărea ulcerul peptic, perforație sau hemoragie, uneori letale, în special la vârstnici (vezi pct. 4.4). Au mai fost raportate în urma administrării greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, dureri abdominale, melenă, hematemeză, stomatită ulcerativă, agravarea colitei și bolii Crohn (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare). Gastrita a fost observată mai puțin frecvent.

La asocierea cu alte AINS au fost observate edem, hipertensiune arterială și insuficiență cardiacă. Similar altor AINS pot să apară următoarele reacții adverse: meningită aseptică care apare, în special la pacienții cu lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv; reacții hematologice (purpură, anemie aplastică și hemolitică și, rar, agranulocitoză și hipoplazie medulară). Pot apărea reacții buloase, inclusiv sindromul Stevens Johnson și necroliza epidermică toxică (foarte rar).

Studiile clinice și datele epidemiologice sugerează că utilizarea anumitor AINS (în special în doze mari și în tratamente de lungă durată) se poate asocia cu un risc ușor crescut de apariție a evenimentelor trombotice arteriale (de exemplu: infarct miocardic sau accident vascular cerebral) (vezi pct. 4.4).

Tramadol

Cele mai frecvente reacții adverse raportate în timpul tratamentului cu tramadol sunt greață și stare de amețeală, ambele manifestându-se la peste 10% din pacienți.

În cazul în care dozele recomandate sunt depășite considerabil și sunt administrate concomitent alte substanțe deprimante ale sistemului nervos central (vezi pct. 4.5), poate să apară depresie respiratorie. Au fost raportate cazuri de agravare a astmului bronșic, deși nu a fost stabilită o relație de cauzalitate.

Convulsiile epileptice apar în special după administrarea de doze mari de tramadol sau după tratamentul asociat cu medicamente care pot să scadă pragul convulsivant sau care induc convulsii cerebrale (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Pot să apară simptome ale sindromului de întrerupere, similare celor din sindromul de întrerupere la opioide: agitație, anxietate, iritabilitate, insomnie, hiperkinezie, tremor și simptome gastro-intestinale.

Alte reacții observate în cazuri foarte rare după întreruperea tratamentului cu tramadol includ: atac de panică, anxietate severă, halucinații, paretezii, tinitus și simptome neobișnuite ale SNC (de exemplu stare de confuzie, delir, depersonalizare, derealizare, paranoia).

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

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Niciun caz de supradozaj nu a fost raportat în studiile clinice. Datele raportate pentru dexketoprofen și tramadol în monoterapie trebuie luate în considerare.

Manifestări clinice

Dexketoprofen

Simptomatologia ca urmare a supradozajului nu este cunoscută. Medicamente care conțin dexketoprofen au produs tulburări gastro-intestinale (vărsături, anorexie, dureri abdominale) sau neurologice (somniază, vertij, dezorientare, cefalee).

Tramadol

În principiu, în cazul intoxicației cu tramadol sunt de așteptat simptome similare celor care apar în cazul altor analgezice cu acțiune centrală (opioide). Acestea includ în special mioză, vărsături, colaps cardiocirculator, tulburări ale conștienței până la comă, convulsii și deprimare respiratorie până la stop respirator. A fost raportat și sindromul serotoninergic.

Tratament

Dexketoprofen

În caz de supradozaj accidental sau utilizare în exces, trebuie instituit imediat tratament simptomatic în funcție de starea clinică a pacientului. Se poate administra cărbune activat dacă s-a ingerat de către un adult sau copil mai mult de 5 mg/kg dexketoprofen, în mai puțin de o oră.

Dexketoprofen poate fi eliminat prin dializă.

Tramadol

Căile respiratorii trebuie menținute libere (se evită aspirația), trebuie asigurat tratament suportiv respirator și circulator, în funcție de simptome. Antidotul pentru deprimarea respiratorie este naloxona. În studiile la animale, naloxona nu a avut efect asupra convulsiilor. În aceste cazuri, trebuie administrat diazepam intravenos.

În cazul intoxicației cu forme farmaceutice orale, decontaminarea gastro-intestinală cu cărbune activat este recomandată numai în decurs de 2 ore după ingestia de tramadol.

Tramadol poate fi eliminat prin dializă, dar și în cantitate minimă prin hemodializă sau hemofiltrare din plasmă. De aceea, tratamentul intoxicației acute cu tramadol numai prin hemodializă sau hemofiltrare nu este adecvat pentru eliminarea toxicului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Opioide în combinație cu analgezice non-opioide, codul ATC: N02AJ14

Mecanism de acțiune

Dexketoprofen este sarea de trometamină a acidului propionic S-(+)-2-(3-benzoilfenil), un medicament analgezic, antiinflamator și antipiretic, din clasa medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (M01AE).

Mecanismul de acțiune al AINS este legat de reducerea sintezei prostaglandinelor prin inhibarea ciclooxygenazei. În mod specific, există o inhibare a transformării acidului arahidonic în endoperoxizi ciclici PGG₂ și PGH₂, din care se formează prostaglandinele PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} și PGD₂, precum și prostaciclina PGI₂ și tromboxanii (TxA₂ și TxB₂). Mai mult, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate afecta și alți mediatori ai inflamației, cum sunt chininele, producând o acțiune indirectă adițională cu acțiunea lor directă.

A fost demonstrat atât în studii la animale, cât și la om, că dexketoprofen este un inhibitor al activității COX-1 și COX-2.

Clorhidratul de tramadol este un analgezic opioid cu acțiune centrală. Este un agonist pur, neselectiv, cu acțiune asupra receptorilor opioizi μ, δ și κ, cu afinitate mai mare asupra receptorului μ.

Activitatea opioidă se datorează atât afinității reduse de legare a compusului-părinte, cât și afinității mai mari de legare a metabolitului O-demetilat M1 la receptorii opioizi μ . La modelele animale, M1 este de până la 6 ori mai potent decât tramadol în producerea analgeziei și de 200 ori mai potent în legarea de opioidele μ . În unele teste efectuate pe animale, analgezia indusă prin tramadol este numai parțial antagonizată de antagonistul opioid, naloxona. Contribuția relativă a tramadol și a M1 în inducerea analgeziei la om depinde de concentrația plasmatică a fiecăruia dintre compuși. Tramadol inhibă recaptarea neuronală a noradrenalinei și serotoninei in vitro, similar altor analgezice opioide. Aceste mecanisme pot contribui în mod independent la profilul analgezic general al tramadol. Tramadol are efect antitusiv. Spre deosebire de morfină, dozele analgezice de tramadol într-un interval larg, nu au efect deprimant respirator. De asemenea, motilitatea gastro-intestinală este mai puțin afectată. Efectele asupra aparatului cardio-vascular tind să fie ușoare. Potența tramadol este de 1/10 până la 1/6 din cea a morfinei.

Efecte farmacodinamice

Studiile non-clinice au demonstrat o interacțiune sinergică între substanțele active observată atât pe durata modelelor de inflamație acută, cât și a celor de inflamație cronică sugerând că doze mai mici din fiecare substanță activă permit obținerea unei analgezii eficiente.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile clinice efectuate pe mai multe modele de durere nociceptivă, moderată până la severă (incluzând durerea dentară, durerea somatică și durerea intestinală), au demonstrat activitatea analgezică eficientă a Skudexa.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, cu doze multiple, grupuri paralele, efectuat la 606 pacienți cu durere moderată până la severă după histerectomie abdominală, cu vârsta medie 47,6 ani (interval 25 – 73 ani), eficacitatea analgezică a combinației fixe față de componentele individuale a fost evaluată prin însumarea valorilor diferențelor de intensitate a durerii în interval de 8 ore (SPID₈) de la administrarea primei doze din medicamentul studiat, intensitatea durerii fiind evaluată pe o scală vizuală analogă de 100 mm (VAS). Valoarea mai ridicată a SPID indică o ameliorare a durerii semnificativ superioară. Tratamentul cu Skudexa a produs un efect semnificativ mai puternic decât cel al componentelor individuale administrate în aceleași doze (dexketoprofen 25 mg) sau în doze mai mari (tramadol 100 mg) și a avut următoarele rezultate: Skudexa (241,8), dexketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

După primele 8 ore de la administrarea Skudexa, pacienții au raportat o scădere semnificativă a Intensității Durerii (în medie, PI - VAS = 33,6), cu o diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$) față de dexketoprofen 25 mg (în medie, PI - VAS = 42,6) și tramadol 100 mg (în medie, PI - VAS = 42,9). Efectul analgezic superior a fost demonstrat la 56 ore după doze repetate, administrate conform schemei de dozare la o populație ITT, din care pacienții care nu au primit tratament activ în monoterapie au fost excluși, cu o diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$) între Skudexa și dexketoprofen 25 mg (-8,4) și tramadol 100 mg (-5,5).

Pacienții tratați cu Skudexa au avut nevoie de mai puțină medicație de urgență pentru controlul durerii (11,8% din pacienți, față de 21,3% ($p = 0,0104$) și 21,4% ($p = 0,0097$) sub dexketoprofen 25 mg și respectiv, tramadol 100 mg). Dacă se ia în considerare impactul medicației de urgență, efectul analgezic superior al Skudexa la administrare repetată, după 56 ore, devine și mai evident, atingând o diferență în PI - VAS care favorizează Skudexa față de dexketoprofen (-11,0) și tramadol (-9,1) cu o semnificație statistică de $p = < 0,0001$.

Într-un studiu, randomizat, dublu-orb, cu doze multiple, grupuri paralele, efectuat la 641 pacienți cu durere moderată până la severă după artroplastie totală de șold, vârsta medie 61,9 ani (interval 29 – 80 ani) eficacitatea combinației față de componentele individuale a fost evaluată la 8 ore de la prima doză din medicamentul studiat (SPID₈). Tratamentul cu Skudexa a condus la un efect semnificativ mai puternic decât cel al componentelor individuale administrate în aceleași doze (dexketoprofen 25 mg) sau în doze mai mari (tramadol 100 mg); Skudexa (246,9), dexketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). După primele 8 ore de la administrarea Skudexa, pacienții au raportat o Intensitate a Durerii semnificativ mai mică (în medie, PI - VAS = 26,3), cu diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$) față de dexketoprofen 25 mg (în medie, PI - VAS = 33,6) și tramadol 100 mg (în medie, PI - VAS = 33,7).

Efectul analgezic superior a fost demonstrat la 56 ore după doze repetate, administrate conform

schemei de dozare la o populație ITT, din care pacienții care nu au primit tratament activ în monoterapie au fost excluși, cu o diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$) între Skudexa și dexketoprofen 25 mg (-8,1) și tramadol 100 mg (-6,3).

Medicația de urgență pentru controlul durerii a fost solicitată de 15,5% din pacienții tratați cu Skudexa, comparativ cu 28,0% ($p=0,0017$) și 25,2% ($p=0,0125$) tratați cu dexketoprofen 25 mg și respectiv, tramadol 100 mg. Dacă se ia în considerare utilizarea medicației de urgență, efectul analgezic superior al Skudexa la administrare repetată, după 56 ore, devine și mai evident, atingând o diferență ($p < 0,0001$) statistică în PI - VAS care favorizează Skudexa față de dexketoprofen (-10,4) și tramadol (-8,3).

Copii și adolescenți

Agencia Europeană a Medicamentelor a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Skudexa la toate subgrupele de copii și adolescenți în tratamentul durerii moderate până la severă (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La subiecții sănătoși, administrarea concomitentă de dexketoprofen și tramadol nu are efecte asupra parametrilor farmacocinetici ai fiecărei componente în parte.

La pacienții sănătoși, vârful concentrației plasmatice al dexketoprofen și tramadol este atins în aproximativ 30 min. (interval de la 15 la 60 minute) și respectiv, de la 1,6 la 2 ore.

Dexketoprofen

Absorbție

După administrarea orală a dexketoprofen la om, C_{max} este atinsă în 30 minute (15 – 60 minute). ASC nu se schimbă la administrarea concomitentă cu alimente, cu toate acestea, C_{max} a dexketoprofen scade și viteza de absorbție este întârziată (creșterea t_{max}).

Distribuție

Timul de înjumătățire plasmatică prin distribuție și eliminare a dexketoprofen este de 0,35 ore, respectiv 1,65 ore. Deoarece medicamentul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99%), volumul de distribuție este de 0,25 l/kg.

În studiile farmacocinetice cu doze repetate, s-a observat că ASC după ultima administrare nu diferă de cea obținută după o doză unică, ceea ce arată că nu apare fenomenul de acumulare a medicamentului.

Metabolizare și eliminare

După administrarea dexketoprofen trometamol, numai enantiomerul S-(+) este observat în urină, demonstrând că la om nu există transformare în enantiomerul R-(-).

Calea principală de eliminare a dexketoprofen trometamol este glucuronoconjugarea urmată de excreție renală.

Tramadol

Absorbție

După administrarea orală, tramadol se absoarbe în proporție de peste 90%.

Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 70%, indiferent de consumul concomitent de alimente. Diferența dintre tramadol absorbit și cel nemetabolizat, disponibil, se datorează probabil metabolizării în proporție mică la primul pasaj hepatic.

Metabolizarea în proporție mică la primul pasaj hepatic după administrare orală este de maximum 30%.

Tramadol se distribuie larg în țesuturi ($V_{d\beta} = 203 \pm 401$). Legarea de proteinele plasmatice este de aproximativ 20%.

După administrarea orală a unei doze unice de tramadol 100 mg sub formă de capsule sau comprimate

la subiecți sănătoși voluntari, concentrația plasmatică maximă C_{max} a fost detectabilă după aproximativ 15 - 45 minute, cu o valoare medie a C_{max} de 280 până la 208 mcg/l și T_{max} de 1,6 la 2 ore.

Distribuție

Tramadol traversează barierele hemato-encefalică și fetoplacentară. În laptele matern se excretă cantități foarte mici din substanța activă și din derivatul său O-demetilat (0,1%, respectiv 0,02% din doza administrată).

Metabolizare

La om, tramadol se metabolizează în principal prin N- și O-demetilare și conjugarea produșilor O-demetilați cu acid glucuronic. Doar O-demetiltramadol este activ farmacologic. Există diferențe cantitative interindividuale considerabile între ceilalți metaboliți. Până în prezent, în urină s-au identificat unsprezece metaboliți. Studiile la animale au evidențiat că O-demetiltramadol este mai potent decât substanța activă de 2-4 ori. Timpul său de înjumătățire plasmatică, $t_{1/2\beta}$, (6 voluntari sănătoși) este în medie de 7,9 ore (5,4-9,6 ore) și este aproximativ egal cu cel al tramadol. Inhibarea uneia sau ambelor tipuri de izoenzime P450, CYP3A4 și CYP2D6 implicate în metabolizarea tramadol poate afecta concentrația plasmatică a tramadol și a metabolitului său activ.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică, $t_{1/2\beta}$ este de aproximativ 6 ore, fiind independent de modul de administrare. La pacienții cu vârsta peste 75 ani poate fi prelungit de aproximativ 1,4 ori. Tramadol și metaboliții săi se excretă aproape în totalitate pe cale renală. Excreția urinară cumulativă reprezintă 90% din radioactivitatea totală a dozei administrate. În caz de insuficiență hepatică și renală timpul de înjumătățire plasmatică poate fi ușor prelungit. La pacienții cu ciroză hepatică, s-a determinat un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de $13,3 \pm 4,9$ ore (tramadol) și de $18,5 \pm 9,4$ ore (O-demetiltramadol), iar într-un caz izolat 22,3 ore, respectiv 36 ore. La pacienții cu insuficiență renală (clearance-ul plasmatic al creatininei < 5 ml/minut) valorile au fost de $11 \pm 3,2$ ore și de $16,9 \pm 3$ ore, într-un caz izolat de 19,5 ore, respectiv 43,2 ore.

Linariate/Non-liniaritate

La doze terapeutice, tramadol are un profil farmacocinetic linear.

Relația dintre concentrația plasmatică și efectul analgezic este dependentă de doză dar variază considerabil în cazuri izolate. O concentrație plasmatică de 100 – 300 ng/ml este, de regulă, eficace.

5.3 Date preclinice de siguranță

Combinatia fixă clorhidrat de tramadol – dexketoprofen

Date non-clinice privind combinația fixă nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate. Combinatia de dexketoprofen și tramadol nu are efecte semnificative asupra sistemului cardiovascular conform evaluării prin teste atât *in vitro*, cât și *in vivo*. Comparativ cu tramadol în monoterapie, la administrarea combinației fixe, au fost observate mai puține reacții adverse asupra tranzitului gastro-intestinal.

Un studiu de toxicitate cronică cu durata de 13 săptămâni la șoareci, a indicat un nivel la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) de 6 mg/kg și zi pentru dexketoprofen și de 36 mg/kg și zi pentru tramadol (cele mai mari doze testate), la administrare în monoterapie sau în combinație fixă (corespunzând expunerii bazate pe ASC la NOAEL, după o singură doză de 25,10 ori și respectiv de 1,38 ori mai mare decât expunerea umană la dexketoprofen și tramadol la o doză unică clinică de 25 mg dexketoprofen și 75 mg tramadol).

Nu au fost observate efecte toxice noi, diferite de cele descrise pentru dexketoprofen sau tramadol.

Dexketoprofen

Datele non-clinice privind dexketoprofen nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și imunofarmacologie. Studiile de toxicitate cronică la șoarece și maimuță au indicat o valoare de 3 mg/kg și zi la care nu se observă reacții adverse

(NOAEL). Principalele reacții adverse observate la doze mari au fost eroziunile și ulcerele gastro-intestinale, care apar cu o frecvență dependentă de doză.

Tramadol

În cazul administrării orale și parenterale repetate de tramadol timp de 6 – 26 săptămâni la șobolan și câine și administrării orale timp de 12 luni la câine, investigațiile hematologice, clinico-chimice și histologice nu au evidențiat modificări determinate de substanță. Manifestările sistemului nervos central apar numai după administrarea de doze mari, mult superioare intervalului terapeutic: neliniște, sialoree, convulsii și scăderea curbei ponderale. Șobolanul și câinele tolerează doze orale de 20 mg/kg, respectiv 10 mg/kg; câinele tolerează doze rectale de 20 mg/kg fără nici o reacție.

La șobolan, doze de tramadol peste 50 mg/kg și zi au determinat efecte toxice la mame și creșterea mortalității neo-natale. La pui, întârzierea creșterii a apărut sub forma tulburărilor de osificare și întârzierea deschiderii fantelor vaginală și palpebrală.

Fertilitatea masculină nu a fost afectată. După doze mari (de peste 50 mg/kg și zi), femelele au prezentat o scădere a frecvenței sarcinilor.

La iepure, au apărut efecte toxice la femele la doze peste 125 mg/kg și zi și malformații ale scheletului la pui.

În unele baterii de teste in vitro, s-au evidențiat efecte mutagene. Studiile in vivo nu au evidențiat asemenea efecte.

În conformitate cu datele acumulate până în prezent, tramadol poate fi clasificat ca non-mutagen.

La șobolan și șoarece au fost efectuate studii privind potențialul carcinogen al clorhidratului de tramadol. Studiile la șobolan nu au demonstrat creșterea incidenței tumorale determinată de substanță.

Într-un studiu efectuat la șoarece s-a evidențiat o incidență crescută a adenoamelor hepatice la masculi (dependentă de doză, nesemnificativă de la doze peste 15 mg/kg) și o creștere a incidenței tumorilor pulmonare la femele, la toate grupele de dozaj (semnificativă, dar independentă de doză).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu:

- Celuloză microcristalină;
- Amidon de porumb pregelatinizat;
- Croscarmeloză sodică;
- Stearilfumarat de sodiu;
- Dioxid de siliciu coloidal, anhidru.

Film:

- Opadry II alb 85F18422 compus din:
 - Alcool polivinilic;
 - Dioxid de titan;
 - Macrogol 3350;
 - Talc.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate sunt furnizate în cutii cu blistere fabricate din:

Blister PA-Al-PVC/Al;

Blister PVC-PE-PVdC/Al;

Blister PVC-PVdC/Al.

Skudexa: cutie a 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 comprimate filmate sau ambalaj multiplu conținând 500 (5 cutii a 100) comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Menarini International Operations Luxembourg S.A.

1, Avenue De La Gare, 1611 Luxembourg

Luxemburg

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

13786/2021/01-27

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 Martie 2016

Data ultimei reînnoiri: 15 Martie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022