

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Skudexa 75 mg/25 mg granule pentru soluție orală în plic

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține: clorhidrat de tramadol 75 mg și dexketoprofen 25 mg (sub formă de dexketoprofen trometamol).

Excipient cu efect cunoscut: zahăr 2,7 g per plic.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule pentru soluție orală în plic.

Granulele sunt de culoare albă până la aproape albă.

### 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 plic (echivalent cu 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 plicuri pe zi (echivalent cu 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 administrarea unui 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).

##### *Vârștnici:*

La pacienții vârstnici, se recomandă începerea tratamentului cu un plic; la nevoie, pot fi administrate doze suplimentare, la interval de minimum 8 ore între prize, fără a depăși doza maximă zilnică de 2 plicuri (echivalent cu clorhidrat de tramadol 150 mg și dexketoprofen 50 mg). Doza poate fi crescută la maximum 3 plicuri, în general recomandată pacienților 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 plicuri 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 plicuri Skudexa la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60 – 89 ml/min) (vezi pct. 4.4).

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

Întregul conținut al fiecărui plic se dizolvă într-un pahar cu apă; se agită/se amestecă bine pentru a ajuta la dizolvare.

Soluția preparată este incoloră, opalescentă. Soluția obținută trebuie administrată imediat după reconstituire.

Administrarea concomitent cu alimentele întârzie viteza de absorbție a medicamentului (vezi pct. 5.2).

Pentru un efect mai rapid, Skudexa poate fi administrat 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 gastro-duodenal activ / hemoragie gastro-intestinală sau cu orice antecedente de hemoragie gastro-intestinală, , ulceratie sau perforatie;
- pacienți cu antecedente de hemoragie gastro-intestinală sau perforatie, determinate 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  $\leq 59$  ml/min);
- 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);
- deprimare 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 ciclooxygenază-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, ulcerările și perforările cu potențial letal 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 ulcerarea la pacienții care utilizează dexketoprofen, tratamentul trebuie întrerupt.

Riscul de hemoragie gastro-intestinală, ulcerare sau perforare 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 perforare (vezi pct. 4.3), și la vârstnici.

Similar tuturor AINS, trebuie avute în vedere antecedentele de esofagită, gastrită și/sau ulcer gastro-duodenal 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 tratați concomitent cu medicamente care cresc riscul de ulcerare sau hemoragie, cum sunt corticosteroizi cu administrare orală, anticoagulante ca warfarina, inhibitori 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. De asemenea, trebuie luate măsuri de precauție la pacienții tratați cu diuretice sau la 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**

La pacienții cu insuficiență hepatică administrarea necesită prudență. Similar altor AINS, pot să apară 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 alaninaminotransferazei (ALT) denumită și transaminaza glutampiruvică (TGP). În cazul unei creșteri importante a valorilor acestor enzime, tratamentul trebuie întrerupt.

### **Siguranța cardiovasculară și cerebrovasculară**

Monitorizarea și recomandările adecvate sunt necesare pentru pacienții cu antecedente de hipertensiune arterială și/sau insuficiență cardiacă ușoară până la moderată, deoarece retenția de lichide și edemele au fost raportate 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.

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 la pacienții cu factori de risc pentru afecțiuni cardiovasculare (de exemplu hipertensiune arterială, hiperlipidemie, diabet zaharat, fumat).

Toate AINS neselective pot inhiba agregarea plachetară și pot 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 warfarină sau alte anticoagulante cumarinice sau heparină (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. Administrarea de dexketoprofen trebuie întreruptă la prima apariție a erupțiilor cutanate, leziunilor de la nivelul mucoaselor sau a oricărui 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 modificărilor funcției renale, cardiovasculare și hepatice (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 dexketoprofenului în caz de varicela.

#### **Alte informații:**

Este necesară prudență deosebită 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 alergii la acid acetilsalicilic și/sau AINS comparativ cu restul populației. Administrarea acestui medicament poate provoca episoade de astm bronșic sau bronhospasm, în special la subiecții cu alergii 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.

Acest medicament conține 2,7 g zahăr per doză, iar acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu diabet zaharat. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de zaharază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **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 crescută.

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

Se impune prudență în cazul pacienților cu deprimare respiratorie sau în cazul administrării concomitente a unor medicamente cu efect deprimant la nivelul SNC (vezi pct. 4.5) sau dacă doza recomandată este semnificativ depășită (vezi pct. 4.9), deoarece în aceste situații, posibilitatea apariției deprimării 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 concomitent cu alte medicamente care reduc 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**

Opioidul poate 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.

## **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:

#### *Administrări concomitente nerecomandate:*

- Alte AINS (inclusiv inhibitori de ciclooxygenază-2), inclusiv doze mari de salicilați ( $\geq 3$  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 plasmatică și inhibării funcției plachetare și afectării mucoasei gastro-duodenale. Dacă nu poate fi evitată această administrare concomitentă, este necesară 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 administrare concomitentă, este necesară o foarte atentă monitorizare clinică și de laborator.
- Corticosteroizi: există un risc crescut de apariție a ulcerului gastro-intestinal și hemoragiei.
- Litiu (descriș 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 indusă de antiinflamatoare, în general.
- Hidantoine (inclusiv fenitoina) și sulfonamide: pot fi crescute efectele toxice ale acestor substanțe.

#### *Administrări concomitente 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 disfuncție renală (de exemplu pacienți deshidratați sau vârstnici cu funcție renală compromisă) administrarea concomitentă de medicamente care inhibă ciclooxygenaza și inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II sau aminoglicozide antibacteriene poate duce la deteriorarea, în continuare, a funcției renale, care este, de obicei, reversibilă. În cazul administrării concomitente de dexketoprofen și un diuretic, sunt esențiale asigurarea unei hidratări adecvate și monitorizarea funcției renale la începutul

tratamentului și în timpul tratamentului. Administrarea de dexketoprofen concomitent cu diuretice care economisesc potasiu poate duce 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 de administrare concomitentă. Este necesară 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 frecventă a timpului de sângerare.
- Zidovudină: crește riscul toxicității asupra liniei eritrocitare prin acțiunea 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 concomitent cu AINS.
- Derivați de sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al derivaților de sulfoniluree prin deplasarea acestora de pe proteinele plasmatiche.

*Administrări concomitente care trebuie luate în considerare:*

- Beta-blocante: tratamentul cu AINS poate scădea efectul antihipertensiv, prin inhibarea sintezei prostaglandinelor.
- Ciclosporină 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 poate fi determinată de inhibarea mecanismului secreției tubulare renale și glucuronoconjugării, necesitând ajustarea dozei de dexketoprofen.
- Glicozide cardiace: AINS pot crește concentrația glicozidelor în plasmă.
- Mifepristonă: din cauza riscului teoretic că inhibitorii 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: studiile la animale indică faptul că administrarea concomitentă de chinolone în doze mari cu AINS poate crește riscul apariției convulsiilor.
- Tenofovir: utilizarea concomitentă cu AINS poate determina creșteri ale concentrației plasmatice 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 administrat concomitent cu aceste substanțe.
- Pemetrexed: administrarea concomitentă cu AINS poate scădea eliminarea pemetrexed. De aceea, este necesară prudență în cazul administrării concomitente cu AINS în doze mari. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de la 45 la 79 ml/min), administrarea de pemetrexed concomitent cu doze de AINS trebuie evitată cu 2 zile înainte și 2 zile după administrarea pemetrexed.

*Tramadol*

*Administrări concomitente nerecomandate:*

- Tramadol nu trebuie administrat concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (IMAO) (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 pot pune viața în pericol prin acțiunea

asupra sistemului nervos central și asupra funcțiilor respiratorii și cardiovasculare. Nu pot fi excluse aceleași interacțiuni între inhibitorii MAO și tramadol.

- Este necesară 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.
- Administrare concomitentă 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.

#### *Administrări concomitente 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 serotoninei-noradrenalinei (ISRSN), antidepressivelor triciclice, neurolepticelor și altor medicamente care scad pragul convulsivant (cum sunt bupropionă, mirtazapină, tetrahidrocanabiol).
- Utilizarea terapeutică a tramadol concomitent cu alte medicamente serotoninergice cum sunt inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS), inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei-noradrenalinei (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).

#### *Administrări concomitente 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-HT<sub>3</sub> - ondansetron crește necesarul 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 embrion-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 embrion-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 are ca rezultat întârzierea sau prelungirea travaliului.

#### *Tramadol*

Studiile cu tramadol la animale au evidențiat apariția de efecte asupra dezvoltării organelor, osificării și mortalității neo-natale la doze foarte mari. Nu s-au observat efecte teratogene. Tramadol traversează bariera feto-placentară. 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 excretarea 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 pentru dexketoprofen forme farmaceutice cu administrare orală și tramadol forme farmaceutice cu administrare orală 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 limfatice            | 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                     |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                  | Coordonare defectuoasă             |                     |                     | Rare                     |
|                                                         | Amețeli                            | Frecvente           | Mai puțin frecvente | Foarte frecvente         |
|                                                         | Epilepsie                          |                     |                     | Rare                     |
|                                                         | Cefalee                            | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente | Frecvente                |
|                                                         | Contracții 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                     |
| <b>Tulburări oculare</b>                                | Vedere încețoșată                  |                     | Foarte rare         | Rare                     |
|                                                         | Midriază                           |                     |                     | Cu frecvență necunoscută |
|                                                         | Mioză                              |                     |                     | Rare                     |
|                                                         | Edem periorbital                   | Mai puțin frecvente |                     |                          |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                | Tinnitus                           |                     | Foarte rare         |                          |
|                                                         | Vertij                             | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente |                          |
| <b>Tulburări cardiace</b>                               | Bradycardie                        |                     |                     | Rare                     |
|                                                         | Palpitații                         |                     | Mai puțin frecvente | Mai puțin frecvente      |
|                                                         | Tahicardie                         | Mai puțin frecvente | Foarte rare         | Mai puțin frecvente      |
| <b>Tulburări vasculare</b>                              | 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      |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> | Bradipnee                          |                     | Rare                |                          |
|                                                         | Bronhospasm                        |                     | Foarte rare         |                          |
|                                                         | Dispnee                            |                     | Foarte rare         | Rare                     |
|                                                         | Deprimare respiratorie             |                     |                     | Mai puțin frecvente      |
|                                                         | Sughiț                             |                     |                     | Cu frecvență necunoscută |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                     | 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           |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                                  | Hepatită                                                                                                                                                                  |                     | Rare                |                     |
|                                                                 | Afectare hepatocelulară                                                                                                                                                   |                     | Rare                |                     |
|                                                                 | Valori serice crescute ale enzimelor hepatice, inclusiv teste funcționale hepatice cu valori anormale și creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamil transferazei | Mai puțin frecvente | Rare                | Foarte rare         |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>           | 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 |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> | Dorsalgii                                                                                                                                                                 |                     | Rare                |                     |
|                                                                 | Slăbiciune musculară                                                                                                                                                      |                     |                     | Rare                |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |                     |                  |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|------------------|
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                   | 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             |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>              | Tulburări menstruale                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                     | Rare                |                  |
|                                                                 | Afecțiuni ale prostatei                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     | Rare                |                  |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> | 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 generală de rău                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     | Mai puțin frecvente |                  |
|                                                                 | Edem periferic                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                     | Rare                |                  |
|                                                                 | Durere                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     | Mai puțin frecvente |                  |
|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                     |                     |                  |
| <b>Investigații diagnostice</b>                                 | Presiune sanguină crescută                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Mai puțin frecvente | Rare                | Rare             |
|                                                                 | Concentrație sanguină crescută a fosfatazei alcaline                                                                                                                                                                                                                                                               | Mai puțin frecvente |                     |                  |
|                                                                 | Concentrație sanguină crescută a lactat dehidrogenazei                                                                                                                                                                                                                                                             | Mai puțin frecvente |                     |                  |

#### Dexketoprofen-tramadol

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice au fost greață, somnolență, vărsături și amețeli (3,8%, 3,6%, 3,0% și, respectiv 2,8% 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 poate apărea, 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 tratament 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 deprimare 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 concomitent 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, parestezii, 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 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

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 (somnolență, 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.

### Abordare terapeutică

#### *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 o cantitate de dexketoprofen mai mare de 5 mg/kg, în mai puțin de o oră. Dexketoprofen poate fi eliminat prin dializă.

#### *Tramadol*

Căile respiratorii trebuie menținute permeabile (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 intravenos diazepam.

În cazul intoxicației cu forme farmaceutice cu administrare orală, 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 este eliminat 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 endoperoxizii ciclici PGG<sub>2</sub> și PGH<sub>2</sub>, din care se formează prostaglandinele PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> și PGD<sub>2</sub>, precum și prostaciclina PGI<sub>2</sub> și tromboxanii (TxA<sub>2</sub> și TxB<sub>2</sub>). 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 la animale, analgezia indusă de 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 serotoninii *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 cuprinse 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 repetate, 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 (SPID<sub>8</sub>) de la administrarea primei doze din medicamentul studiat, intensitatea durerii fiind evaluată pe o scală vizuală analogă de 100 mm (VAS). Valoarea mai mare 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 administrarea de doze repetate, conform schemei terapeutice, la o populație ITT, din care pacienții care nu au utilizat tratament cu substanțele active în monoterapie au fost excluse, 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% dintre pacienți, față de 21,3% de pacienți din grupul de tratament cu dexketoprofen 25 mg ( $p = 0,0104$ ) și 21,4% de pacienți din grupul de tratament cu tramadol 100 mg ( $p = 0,0097$ )). Dacă se ia în considerare impactul medicației de urgență, efectul analgezic superior al Skudexa în cazul administrării repetate, 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 repetate, 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 administrarea primei doze din medicamentul studiat (SPID<sub>8</sub>). Tratamentul cu Skudexa a determinat 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 administrarea de doze repetate, conform schemei terapeutice, la o populație ITT, din care pacienții care nu au utilizat tratament cu substanțele active 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 în cazul administrării repetate, 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

Agenția 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.

Un studiu de bioechivalență la voluntari sănătoși a fost efectuat pentru a compara Skudexa 75 mg/25 mg granule pentru soluție orală în plic cu comprimatele filmate. Pentru dexketoprofen, cele două forme farmaceutice au fost bioechivalente în ceea ce privește gradul de biodisponibilitate (ASC); concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) au fost cu aproximativ 15% mai mari după administrarea de granule pentru soluție orală, comparativ cu comprimatul filmat. Pentru tramadol, cele două forme farmaceutice au fost bioechivalente în ceea ce privește rata și gradul de absorbție.

### Dexketoprofen

#### *Absorbție*

Dexketoprofen este absorbit rapid după administrarea orală. Când se administrează Skudexa 75 mg/25 mg granule pentru soluție orală în plic, concentrațiile plasmatice detectabile sunt atinse mai devreme de 5 minute (848,5 ng/ml, valoarea medie = 459,51 ng/ml) și  $C_{max}$  (3192,0 ng/ml) este atinsă după 17 minute (intervalul 15 – 50 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*

Timpul 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%.

Tramadol este administrat ca amestec racemic și enantiomerii, atât [+], cât și [-], sunt detectați în

circulație. Atunci când se administrează Skudexa 75 mg/25 mg granule pentru soluție orală în plic, concentrațiile plasmatice maxime ale enantiomerilor [+] și [-] tramadol sunt 158,9 și, respectiv, 142,0 ng/ml și se ating în decurs de 38 minute (interval 15 minute – 2 ore).

#### *Distribuție*

Tramadol traversează barierele hemato-encefalică și feto-placentară. 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 izoenzyme P450, CYP3A4 și CYP2D6 implicate în metabolizarea tramadol poate influența 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/min) 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 liniar.

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 durată de 13 săptămâni la șoareci, a indicat o valoare a dozei 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 (doza NOAEL a determinat o expunere bazată pe ASC de 25,10 ori și respectiv de 1,38 ori mai mare decât expunerea la om la dexketoprofen și tramadol în cazul utilizării în clinică a unei doze unice 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 a dozei 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 nicio 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 doze (semnificativă, dar independentă de doză).

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Zahăr

Aromă de lămâie

Acesulfam de potasiu (E 950)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 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**

Cutie cu plicuri din folie multistrat termo-sigilată din Hârtie/Aluminiu/Polietilenă (sub formă de copolimer cu vinilacetat), conținând granule pentru soluție orală.

Cutii cu 2, 3, 10, 15, 20, 50, 100 și 500 plicuri.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

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**

14740/2022/01-08

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

Data primei autorizări: Iulie 2018  
Data ultimei reînnoiri: Octombrie 2022

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

Octombrie 2022