

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Delxora 75 mg/25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat)

Comprimate filmate, ovale, biconvexe, de culoare albă sau aproape albă, marcare cu K pe o parte și cu o linie de diviziune pe cealaltă parte.

Dimensiuni: aproximativ 13 mm x 8 mm.

Linia mediană are numai rolul de a ușura ruperea comprimatului pentru a fi înghițit ușor și nu pentru 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).

Delxora 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, Delxora 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 Delxora doza maximă zilnică), cu monitorizare atentă.

Delxora 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 Delxora la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 60 – 89 ml/minut) (vezi pct. 4.4).

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

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Delxora la copii și adolescenți nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. De aceea, Delxora nu trebuie utilizat la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Delxora trebuie înghițit cu o cantitate suficientă de lichid (spre exemplu, un pahar cu apă).

Administrarea împreună cu alimentele întârzie rata 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 alte AINS sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- pacienți la care substanțele cu acțiune similară (de exemplu, acid acetilsalicilic și alte AINS) declanșează crize astmatice, bronhospasm, rinită acută sau provoacă polipoză nazală, urticarie sau angioedem;
- fotoalergii cunoscute sau reacții fototoxice apărute ca urmare a tratamentului cu ketoprofen sau fibrați;
- pacienți cu ulcer peptic activ/hemoragie gastrointestinală activă sau cu orice antecedente de sângerare gastrointestinală, ulceratie sau perforatie;
- pacienți cu antecedente de sângerări sau perforații gastrointestinale, determinate de un tratament anterior cu AINS;
- pacienți cu dispepsie cronică;
- pacienți cu alte hemoragii active sau tulburări de coagulare;
- pacienți diagnosticați 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 și alte tulburări de coagulare;
- pacienți cu 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, 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.

Delxora 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

Se va administra cu prudență în cazul pacienților cu antecedente alergice.

Utilizarea Delxora concomitent cu AINS, inclusiv inhibitori selectivi de ciclooxygenază 2, trebuie evitată (vezi pct. 4.5).

Reacțiile adverse pot fi reduse la minim prin utilizarea celei mai mici doze eficiente, pentru cea mai scurtă durată de timp necesară pentru controlul simptomelor (vezi pct. 4.2 și riscurile gastrointestinale și cardiovasculare de mai jos).

Siguranță gastrointestinală

Hemoragiile gastrointestinale, ulcerele sau perforațiile, care pot fi letale în cazul tuturor AINS în orice moment pe parcursul tratamentului, cu sau fără simptome de avertizare sau istoric anterior de evenimente gastrointestinale grave. În cazul apariției hemoragiei gastrointestinale sau ulcerăției la pacienții tratați cu Delxora, tratamentul trebuie întrerupt.

Riscul de hemoragie gastrointestinală, ulcerăție sau perforație este mai ridicat și crește o dată cu creșterea dozei de AINS la pacienții cu antecedente de ulcer, în special dacă a fost complicat cu hemoragie sau perforație (vezi pct. 4.3) și la vârstnici.

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 gastrointestinale sau antecedente de afecțiuni gastrointestinale trebuie monitorizați pentru a detecta semnele oricărei afecțiuni digestive, în special hemoragii gastrointestinale.

AINS trebuie utilizate cu atenție la pacienții cu antecedente de afecțiuni gastrointestinale (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 gastrointestinal 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 gastrointestinală, în special vârstnicii, trebuie să anunțe orice simptom abdominal neobișnuit (mai ales hemoragie gastrointestinală) 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 ulcerăție 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).

Siguranță 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. Este, de asemenea, necesară precauție la pacienții care utilizează 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 asociată acesteia.

Similar tuturor AINS, acest medicament poate determina creșterea uremiei și creatininemiei. Similar altor inhibitori ai sintezei de prostaglandine, acest medicament poate fi asociat cu reacții adverse la nivelul aparatului renal, care pot duce la glomerulonefrită, nefrită interstițială, necroză papilară renală,

sindrom nefrotic și insuficiență renală acută.

Siguranță hepatică

Este necesară prudență la pacienții cu insuficiență hepatică. Similar altor AINS, acest medicament poate provoca creșteri tranzitorii minore ale anumitor parametri hepatici și, de asemenea, să determine creșteri semnificative ale valorilor serice ale aminotransferazei aspartat (AST) denumită și transaminaza glutamoxalacetină (GTO) și alaninaminotransferaza (ALT) denumită și transaminaza glutampiruvică (TGP). În cazul unei creșteri semnificative a valorilor acestor enzime, tratamentul trebuie întrerupt.

Siguranță 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 dexametopfen.

Prin urmare, pacienții cu hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă congestivă, boală cardiacă ischemică instalată, boală arterială periferică și/sau boală cerebrovasculară trebuie tratați cu dexametopfen 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 dexametopfen 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 rar în asociere cu administrarea de AINS (vezi pct. 4.8). Pacienții prezintă cel mai mare risc de apariție a acestor reacții la începutul tratamentului, reacțiile apărând în majoritatea cazurilor în prima lună de tratament. Dexametopfen 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 gastrointestinale 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

Dexametopfen 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 dextetoprofen în caz de varicelă.

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 apărute ca urmare a utilizării dextetoprofen. În funcție de simptome, orice proceduri medicale necesare trebuie să fie inițiate de către profesioniștii în domeniul sănătății.

Pacienții cu astm bronșic asociat 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 crize de astm bronșic sau bronhospasm, în special la subiecții cu alergii la acid acetilsalicilic sau AINS (vezi pct. 4.3).

Dextetoprofen trebuie administrat cu precauție la pacienții cu tulburări hematopoetice, lupus eritematos sistemic sau boală mixtă de țesut conjunctiv.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Delxora la copii și adolescenți nu au fost stabilite. De aceea, Delxora 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 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 cu alte medicamente care scad 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 sindromul de întrerupere.

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

Utilizarea concomitentă de Delxora cu medicamente sedative, cum sunt benzodiazepinele sau alte medicamente înrudite, poate duce la sedare, deprimare 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 Delxora 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 deprimare 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 alte medicamente serotoninergice sau tramadol în monoterapie (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Dacă tratamentul concomitent cu alte medicamente serotoninergice 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

Analgicele 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 rapoarte 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.

Sodiu

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

4.5 Interacțiuni 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 Delxora. Cu toate acestea, cele raportate pentru dexketoprofen și tramadol în monoterapie trebuie luate în considerare.

Dexketoprofen

Următoarele interacțiuni se aplică, în general, medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene (AINS):

Administrații concomitente nerecomandate:

- Alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) (inclusiv inhibitori selectivi ai ciclooxygenazei 2) și doze mari de salicilați (≥ 3 g/zi): administrarea asociată a câtorva AINS poate crește riscul de ulcer gastrointestinal și de hemoragie, prin efect sinergic.
- Anticoagulante: AINS pot intensifica efectele anticoagulantelor, cum este warfarina, din cauza legării crescute a dexketoprofenului de proteinele plasmatică și a inhibării funcției plachetare și a lezării mucoasei gastroduodenale. Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă clinică și a analizelor de laborator.
- Heparine: risc crescut de hemoragie (din cauza inhibării funcției plachetare și lezării mucoasei gastroduodenale). Dacă nu se poate evita administrarea concomitentă, este necesară monitorizarea atentă clinică și a valorilor de laborator.
- Corticosteroizi: risc crescut de ulceratie sau hemoragie gastrointestinală.
- Litiu (interacțiune descrisă în cazul administrării concomitente cu diverse AINS): AINS cresc concentrațiile plasmatică de litiu, putând atinge valori toxice (scade eliminarea renală a litiului). Din acest motiv, se impune monitorizarea acestui parametru la inițierea, în timpul stabilirii dozelor și la întreruperea tratamentului cu dexketoprofen.
- Metotrexat, utilizat în doze de 15 mg/săptămână sau mai mari: crește toxicitatea hematologică a metotrexatului prin reducerea eliminării sale renale de către medicamente antiinflamatoare, în general.
- Hidantoine (inclusiv fenitoină) și sulfonamide: efectele toxice ale acestor substanțe pot fi crescute.

Administrații concomitente care necesită precauție:

- Diuretice, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), aminoglicozide antibacteriene și antagoniști ai receptorilor de angiotensină II: dexketoprofen poate reduce efectul diureticelor și al altor medicamente antihipertensive. În cazul pacienților cu insuficiență renală acută (de exemplu, pacienți deshidratați sau vârstnici cu insuficiență renală acută), administrarea concomitentă de medicamente care inhibă ciclo-oxigenaza și inhibitori ai ECA, antagoniști ai receptorilor de angiotensină II sau aminoglicozide antibacteriene poate avea drept efect deteriorarea ulterioară a funcției renale, de obicei, reversibilă. În cazul administrării concomitente de dexketoprofen cu un diuretic, este esențial ca pacientului să i se asigure o hidratare corespunzătoare și monitorizarea funcției renale la începutul tratamentului și în timpul

tratamentului. Administrarea de dexketoprofen în asociere cu diuretice care economisesc potasiul poate conduce la hiperkaliemie. Trebuie monitorizată concentrația de potasiu din sânge (vezi pct. 4.4).

- Metotrexat, la doze mai mici de 15 mg/săptămână: creștere a 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. Supraveghere atentă chiar și în cazul existenței insuficienței renale ușoare și la vârstnici.
- Pentoxifilină: crește riscul de hemoragie. Se recomandă monitorizare clinică atentă și evaluarea 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 una-două săptămâni după începerea tratamentului cu AINS.
- Sulfoniluree: AINS pot crește efectul hipoglicemiant al sulfonilureei prin deplasarea acesteia de pe locurile de legare de proteinele plasmatic.

Administrări concomitente care trebuie luate în considerare:

- Beta-blocante: tratamentul cu AINS le poate scădea efectul antihipertensiv prin inhibarea sintezei de prostaglandine.
- Ciclosporină și tacrolimus: AINS pot crește efectul nefrotic prin efecte renale mediate de prostaglandine. În timpul terapiei concomitente, trebuie monitorizată funcția renală.
- Trombolitice: risc crescut de hemoragie.
- Medicamente antiplachetare și inhibitori selectivi ai recaptării de serotonină (ISRS): creștere a riscului de hemoragii gastrointestinale (vezi pct. 4.4).
- Probenecid: concentrația plasmatică a dexketoprofenului poate fi crescută; această interacțiune poate fi determinată de inhibarea secreției tubulare renale și a glucuronoconjugării și necesită ajustarea dozei de dexketoprofen.
- Glicozide cardiace: AINS pot crește concentrația de glicozide plasmatic.
- Mifepristonă: 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 de prostaglandină nu influențează negativ efectele mifepristonei sau ale prostaglandinei asupra maturizării cervicale sau a contractilității uterine și nu reduce eficacitatea clinică a întreruperii medicale a sarcinii.

- Antibiotice chinolone: testele la animale arată că administrarea de doze mari de chinolone concomitent cu AINS poate crește riscul apariției convulsilor.
- Tenofovir: administrarea concomitentă cu AINS poate crește uremia și creatininemia; funcția renală trebuie monitorizată pentru controlul unei potențiale afectări sinergice a funcției renale.
- Deferasirox: utilizarea concomitentă cu AINS poate crește riscul de toxicitate gastrointestinală. Este necesară o monitorizare clinică adecvată atunci când deferasirox este administrat concomitent cu AINS.
- Pemetrexed: utilizarea concomitentă cu AINS poate scădea eliminarea pemetrexedului, prin urmare este necesară prudență la administrarea unor doze mai mari de AINS. La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei de la 45 până la 79 ml/minut), administrarea concomitentă de pemetrexed și AINS trebuie evitată cu 2 zile înainte și cu 2 zile după administrarea pemetrexed.

Tramadol

Administrări concomitente nerecomandate:

- Tramadol nu trebuie asociat 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 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 agonști/antagonști 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.

Administrații concomitente care necesită precauție:

- 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 reduc pragul convulsivant (cum sunt bupropion, mirtazapină, tetrahidrocanabiol).
- 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 administrației concomitente trebuie să fie limitate (vezi pct. 4.4).

Administrații concomitente care trebuie luate în considerare:

- Administrarea concomitentă de tramadol cu alte deprimante ale sistemului nervos central, inclusiv alcool, poate potența efectele asupra sistemului nervos central (vezi pct. 4.8).
- Până în prezent, studiile de farmacocinetică au arătat că în cazul administrației 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 tramadol/dexketoprofen. În studiile clinice incluse în această secțiune, profilul de siguranță al dexketoprofen/tramadol 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 prostaglandină poate să influențeze negativ sarcina și/sau dezvoltarea embrionară/fetală. Datele din studiile epidemiologice avertizează asupra riscului crescut de avort și de malformații cardiace și gastroschizis după utilizarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine în primele luni de sarcină. Riscul absolut de malformații cardiovasculare a crescut de la mai puțin de 1%, până la aproximativ 1,5%. Se consideră că riscul crește cu doza și durata tratamentului. La animale, administrarea unui inhibitor al sintezei de prostaglandine s-a dovedit că duce la creșterea pierderii sarcinii pre- și postimplantare și a mortalității embrionofetale. În plus, s-a raportat creșterea incidenței în cazul diverselor malformații, inclusiv cardiovasculare, la animalele la care s-a administrat un inhibitor al sintezei de prostaglandine în timpul organogenezei. Cu toate acestea, studiile la animale cu

dexketoprofen nu au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Începând cu săptămâna 20 de sarcină, utilizarea dexketoprofenului poate provoca oligohidramnios ca rezultat al disfuncției renale fetale. Aceasta poate surveni la scurt timp după inițierea tratamentului, fiind, de obicei, reversibil după întreruperea administrării. În plus, au existat raportări de constricție a ductului arterial în urma tratamentului în al doilea trimestru, dintre care majoritatea s-au rezolvat după încetarea tratamentului.

În timpul celui de-al treilea trimestru de sarcină, toți inhibitorii sintezei de prostaglandine pot expune fătul la:

- toxicitate cardiopulmonară (cu închiderea/constricția prematură a ductului arterial și hipertensiune pulmonară);
- disfuncție renală, care poate evolua spre insuficiență renală cu oligohidramnios (a se vedea mai sus).

La sfârșitul sarcinii, mama și nou-născutul pot fi expuși la:

- posibila prelungire a timpului de sângerare, un efect antiagregant care apare chiar și la cele mai mici doze;
- inhibarea contracțiilor uterine, ducând la travaliu întârziat sau prelungit.

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 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, Delxora este contraindicat în timpul sarcinii (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu au fost efectuate studii clinice controlate privind excretația tramadol/dexketoprofen 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, Delxora 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 Delxora 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 amețeală 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 sau alte substanțe psihotrope.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse cel puțin posibil asociate, raportate în studiile clinice efectuate cu tramadol/dexketoprofen, precum și reacțiile adverse raportate în Rezumatele Caracteristicilor Produsului ale formelor farmaceutice orale pentru dexketoprofen și tramadol sunt prezentate mai jos, clasificate pe aparate, sisteme și organe.

Frecvențele sunt definite după cum urmează:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$)
- Foarte rare ($< 1/10\,000$)
- Frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedDRA, APARATE, SISTEME ȘI ORGANE	Reacții adverse	Frecvența		
		tramadol/dexketoprofen	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, respirație șuierătoare, 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
	Contrații 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 încetșată	-	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	Bradicardie	-	-	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
	Deprimare respiratorie	-	-	Mai puțin frecvente
	Sughit	-	-	Cu frecvență necunoscută
Tulburări gastro-	Disconfort abdominal	-	-	Mai puțin frecvente

intestinale	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 hepato-celulară	-	Rare	-
	Enzime hepatice crescute, inclusiv teste ale funcției 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-	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	Tulburări menstruale	-	Rare	-

aparaturii genitale și sânelui	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 gastrointestinale; rare: atac de panică, anxietate severă, halucinații, paretezii, 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 amețală (2,9%, respectiv 2,7% și 1,1% din pacienți).

Dexketoprofen

Gastrointestinal: Cele mai frecvente evenimente adverse observate sunt de natură gastrointestinală. Poate să apară ulcerul peptic, perforație sau hemoragie gastrointestinală, uneori letale, mai ales la vârstnici (vezi pct. 4.4). După administrare au fost raportate greață, vărsături, diaree, flatulență, constipație, dispepsie, durere abdominală, melenă, hematemeză, stomatită ulceroasă, exacerbare a colitei și a bolii Crohn (vezi pct. 4.4 „Atenționări și precauții speciale pentru utilizare”). Mai puțin frecvent a fost observată gastrita. În asociere cu tratamentul AINS au fost raportate: 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 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 asociat cu medicamente care pot să scadă pragul convulsivant sau care induc convulsii cerebrale (vezi pct. 4.4 și pct. 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 gastrointestinale.

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:

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.

Simptome

Dexketoprofen

Simptomatologia în caz de supradozaj cu dexketoprofen nu este cunoscută.

Medicamente similare care conțin dexketoprofen au determinat tulburări gastrointestinale (vărsături, anorexie, dureri abdominale) și 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.

Tratament

Dexketoprofen

În caz de administrare excesivă sau ingestie accidentală, trebuie instituit imediat tratamentul simptomatic, în conformitate cu starea clinică a pacientului. Poate fi administrat cărbune activat dacă au fost ingerate mai mult de 5 mg/kg de către un adult sau un copil, în decurs 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 gastrointestinală cu cărbune activat este recomandată numai în decurs de două ore după ingestia de tramadol.

Tramadol poate fi eliminat prin dializă, dar și în cantitate minimă prin hemodializă sau hemofiltrație 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: Analgezice, opioide în combinație cu analgezice non-opioide, codul ATC: N02AJ14.

Mecanism de acțiune

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

Mecanismul de acțiune al medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene este legat de reducerea sintezei de prostaglandine prin inhibarea căii ciclooxygenazei. Mai precis, este inhibată transformarea acidului arahidonic în endoperoxizii ciclici, PGG₂ și PGH₂, care produc prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF₂ α și PGD₂ și, de asemenea, prostaciclina PGI₂ și tromboxani (TxA₂ și TxB₂). În plus, inhibarea sintezei prostaglandinelor poate influența alți mediatori ai inflamației, cum sunt kininele, determinând o acțiune indirectă, care se sumează acțiunii directe.

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 parțial neselectiv al 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.

A fost demonstrat că 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 gastrointestinală este mai puțin afectată. Efectele asupra aparatului cardio-vascular tind să fie ușoare. Potența tramadol este de 1/10 (o zecime) până la 1/6 (o șesime) din cea a morfinei.

Efecte farmacodinamice

Studiile preclinice 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 tramadol/dexketoprofen.

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 tramadol/dexketoprofen 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: tramadol/dexketoprofen (241,8), dexketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

După primele 8 ore de la administrarea tramadol/dexketoprofen, 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 tramadol/dexketoprofen și dexketoprofen 25 mg (-8,4) și tramadol 100 mg (-5,5).

Pacienții tratați cu tramadol/dexketoprofen 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 tramadol/dexketoprofen la administrare repetată, după 56 ore, devine și mai evident, atingând o diferență în PI - VAS care favorizează tramadol/dexketoprofen 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 tramadol/dexketoprofen a condus la un efect analgezic semnificativ mai puternic decât cel al componentelor individuale administrate în aceleași doze (dexketoprofen 25 mg) sau în doze mai mari (tramadol 100 mg); tramadol/dexketoprofen (246,9), dexketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). După primele 8 ore de la administrarea tramadol/dexketoprofen, 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 tramadol/dexketoprofen 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 tramadol/dexketoprofen, 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 tramadol/dexketoprofen la administrare repetată, după 56 ore, devine și mai evident, atingând o diferență ($p < 0,0001$) statistică în PI - VAS care favorizează

tramadol/dexketoprofen 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 tramadol/dexketoprofen 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 minute (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, concentrația plasmatică maximă ($C_{\max}$) 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 este de 0,35 ore, respectiv 1,65 ore. Deoarece medicamentul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (99%), volumul aparent de distribuție este de 0,25 l/kg.

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

Metabolizare și eliminare

După administrarea de dexketoprofen, în urină se regăsește doar enantiomerul S-(+), demonstrând faptul că la om nu apare fenomenul de conversie la enantiomerul R-(-). Calea principală de eliminare pentru dexketoprofen este reprezentată de glucuronoconjugare, 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 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 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 preclinice 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 gastrointestinal.

Un studiu de toxicitate cronică cu durată de 13 săptămâni la șoareci, a indicat un nivel la care nu se observă reacții adverse (NOAEL) de 6 mg/kg/zi pentru dexketoprofen și de 36 mg/kg/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 preclinice 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/zi la care nu se observă reacții adverse (NOAEL). Principalele reacții adverse observate la doze mari au fost eroziunile și ulcerele gastrointestinale, 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/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/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

Nucleul comprimatului

Celuloză microcristalină (E460)

Croscarmeloză sodică (E468)

Dioxid de siliciu coloidal anhidru (E551)

Stearat de magneziu (E470b)

Filmul comprimatului

Alcool polivinilic (E1203)

Macrogol 3350 (E1521)

Dioxid de titan (E171)

Talc (E553b)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

1 an

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 și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister (OPA-Al-PVC/hârtie-Al): 10, 15, 20, 30 și 50 comprimate filmate

Cutie cu blister (OPA-Al-PVC/Al): 10, 15, 20, 30 și 50 comprimate filmate

Cutie cu blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate (OPA-Al-PVC/hârtie-Al): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 și 50 x 1 comprimat filmat.

Cutie cu blister perforat pentru eliberarea unei unități dozate (OPA-Al-PVC/Al): 10 x 1, 15 x 1, 20 x 1, 30 x 1 și 50 x 1 comprimat filmat.

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 la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16051/2025/01-20

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Mai 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2025

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, <http://www.anm.ro/>.