

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλέπε παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Skudexa 75mg/25 mg κοκκία για πόσιμο διάλυμα σε φακελίσκο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει: 75mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 25mg δεξκετοπροφαίνης (ως δεξκετοπροφαίνη τρομεταμόλη).

Έκδοχο με γνωστή δράση: σακχαρόζη 2.7 g ανά φακελίσκο.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία για πόσιμο διάλυμα σε φακελίσκο.
Τα κοκκία είναι λευκά έως σχεδόν λευκά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Συμπτωματική βραχυπρόθεσμη θεραπεία μέτριου έως έντονου οξέος πόνου σε ενήλικες ασθενείς στους οποίους εκτιμάται ότι απαιτείται συνδυασμός τραμαδόλης και δεξκετοπροφαίνης.

4.2. Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι ένας φακελίσκος (που αντιστοιχεί σε 75mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 25mg δεξκετοπροφαίνης). Επιπλέον δόσεις μπορεί να λαμβάνονται ανάλογα με τις ανάγκες, με ελάχιστο διάστημα μεταξύ των δόσεων τις 8 ώρες. Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τους τρεις φακελίσκους ανά ημέρα (που αντιστοιχεί σε 225mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 75 mg δεξκετοπροφαίνης).

Το Skudexa ενδείκνυται μόνο για βραχυπρόθεσμη χορήγηση και η θεραπεία πρέπει να περιορίζεται στην χρονική περίοδο που υπάρχουν ακόμη συμπτώματα και σε κάθε περίπτωση όχι περισσότερο από 5 ημέρες. Η αλλαγή σε αναλγησία με έναν παράγοντα θα πρέπει να εκτιμηθεί ανάλογα με την ένταση του πόνου και την απάντηση του ασθενή.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να ελαχιστοποιηθούν με τη χρήση του χαμηλότερου αριθμού δόσεων για τη συντομότερη δυνατή διάρκεια που είναι απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι:

Στους ηλικιωμένους ασθενείς συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με έναν φακελίσκο; επιπλέον δόσεις μπορεί να λαμβάνονται ανάλογα με τις ανάγκες, με ελάχιστο διάστημα μεταξύ των δόσεων τις 8 ώρες και η συνολική ημερήσια δόση να μην υπερβαίνει τους δύο φακελίσκους (που αντιστοιχεί σε 150 mg υδροχλωρικής τραμαδόλης και 50 mg δεξκετοπροφαίνης). Η δοσολογία μπορεί να αυξηθεί στο μέγιστο στους 3 φακελίσκους ημερησίως όπως είναι η

συνιστώμενη δοσολογία για τον γενικό πληθυσμό μόνο όταν εξακριβωθεί η καλή γενική ανοχή του φαρμάκου.

Τα διαθέσιμα στοιχεία για τους ασθενείς άνω των 75 ετών είναι περιορισμένα, επομένως το Skudexa θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία:

Ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να αρχίσουν τη θεραπεία με μειωμένο αριθμό δόσεων (συνολική ημερήσια δόση 2 φακελίσκους Skudexa) και να παρακολουθούνται στενά.

Το Skudexa δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3).

Νεφρική δυσλειτουργία:

Η αρχική συνολική ημερήσια δοσολογία πρέπει να μειωθεί σε 2 φακελίσκους Skudexa σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 60–89 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Το Skudexa δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης ≤ 59 ml/min) (βλέπε παράγραφο 4.3).

Παιδιατρικός Πληθυσμός:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Skudexa σε παιδιά και εφήβους δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Επομένως, το Skudexa δεν πρέπει να χορηγείται σε παιδιά και εφήβους.

Τρόπος Χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Διαλύστε ολόκληρο το περιεχόμενο κάθε φακελίσκου σε ένα ποτήρι νερό, ανακινείτε/ανακατέψτε καλά για να βοηθήσετε να διαλυθεί. Το παρασκευασμένο διάλυμα είναι άχρωμο, ιριδίζον. Το προκύπτον διάλυμα θα πρέπει να καταποθεί αμέσως μετά την ανασύσταση.

Ταυτόχρονη χορήγηση με την τροφή καθυστερεί την ταχύτητα απορρόφησης του φαρμάκου (βλέπε παράγραφο 5.2), επομένως για ένα γρήγορο αποτέλεσμα του Skudexa μπορεί να ληφθεί τουλάχιστον 30 λεπτά πριν από τα γεύματα.

4.3. Αντενδείξεις

Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι αντενδείξεις που αναφέρονται για την δεξκετοπροφαίνη και την τραμαδόλη ως μεμονωμένοι παράγοντες.

Η δεξκετοπροφαίνη δεν πρέπει να χορηγείται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- υπερευαισθησία στη δεξκετοπροφαίνη, σε άλλα ΜΣΑΦ ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- σε ασθενείς, στους οποίους φάρμακα με παρεμφερή δράση (π.χ. ακετυλοσαλικυλικό οξύ, ή άλλα ΜΣΑΦ) προκαλούν επεισόδια άσθματος, βρογχόσπασμου, οξείας ρινίτιδας ή προκαλούν ρινικούς πολύποδες, κνίδωση ή αγγειονευρωτικό οίδημα.
- γνωστή φωτοαλλεργία ή φωτοτοξικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κετοπροφαίνη ή φιβράτες
- σε ασθενείς με ενεργό πεπτικό έλκος/γαστρεντερική αιμορραγία ή οποιοδήποτε ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης
- σε ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής αιμορραγίας ή διάτρησης, που συσχετίζεται με προηγούμενη θεραπεία με ΜΣΑΦ.

- σε ασθενείς με χρόνια δυσπεψία
- σε ασθενείς με άλλες ενεργείς αιμορραγίες ή αιμορραγικές διαταραχές.
- σε ασθενείς με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα
- σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια.
- σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 59 ml/min)
- σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C)
- σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση και άλλες διαταραχές της πήξεως του αίματος
- σε ασθενείς με σοβαρή αφυδάτωση (προκληθείσα από έμετο, διάρροια ή ανεπαρκή λήψη υγρών)

Η τραμαδόλη δεν πρέπει να χορηγείται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- υπερευαισθησία στην τραμαδόλη ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1;
- οξεία δηλητηρίαση με οινόπνευμα, υπνωτικά φάρμακα, αναλγητικά, οπιοειδή ή ψυχοτρόπα φάρμακα
- σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης ή έχουν πάρει τις τελευταίες 14 ημέρες (βλέπε παράγραφο 4.5)
- σε ασθενείς με επιληψία μη ελεγχόμενη με θεραπεία (βλέπε παράγραφο 4.4)
- σοβαρή αναπνευστική καταστολή

Το Skudexa αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας (βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4. Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ειδικές προειδοποιήσεις που αναφέρονται για την δεξκετοπροφαίνη και την τραμαδόλη ως μεμονωμένοι παράγοντες.

Δεξκετοπροφαίνη

Πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών παθήσεων.

Η ταυτόχρονη χορήγηση δεξκετοπροφαίνης με άλλα ΜΣΑΦ συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοοξυγενάσης-2 θα πρέπει να αποφεύγεται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να ελαχιστοποιηθούν χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση με τη συντομότερη διάρκεια απαραίτητη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων (βλέπε παράγραφο 4.2, και γαστρεντερικός και καρδιαγγειακός κίνδυνος παρακάτω).

Γαστρεντερική ασφάλεια

Γαστρεντερική αιμορραγία, έλκος ή διάτρηση η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί με όλα τα ΜΣΑΦ σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ή χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα ή με προηγούμενο ιστορικό σοβαρών γαστρεντερικών συμβάντων. Όταν γαστρεντερική αιμορραγία ή έλκος παρουσιαστούν στους ασθενείς που λαμβάνουν δεξκετοπροφαίνη, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.

Ο κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας, έλκους ή διάτρησης είναι υψηλότερος με αυξανόμενες δόσεις ΜΣΑΦ, σε ασθενείς με ιστορικό έλκους, ιδιαίτερα εάν περιπλέκεται με αιμορραγία ή διάτρηση (βλέπε παράγραφο 4.3), και στους ηλικιωμένους.

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, πρέπει να ερευνάται τυχόν ιστορικό οισοφαγίτιδας, γαστρίτιδας, και/ή πεπτικού έλκους ώστε να διασφαλιστεί η συνολική θεραπεία τους πριν αρχίσει η αγωγή με δεξκετοπροφαίνη. Ασθενείς με γαστρεντερικά συμπτώματα ή ιστορικό γαστρεντερικής νόσου, πρέπει να παρακολουθούνται για πεπτικές διαταραχές, ιδιαίτερα για γαστρεντερική αιμορραγία.

Στους ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικών παθήσεων (ελκώδη κολίτιδα, νόσος του Crohn), τα ΜΣΑΦ πρέπει να χορηγούνται με προσοχή επειδή η κατάστασή τους μπορεί να επιδεινωθεί (βλέπε παράγραφο 4.8).

Για αυτούς τους ασθενείς πρέπει να ληφθεί υπόψη συνδυασμός θεραπείας με προστατευτικούς παράγοντες (π.χ. μισοπροστόλη ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων), καθώς επίσης για τους ασθενείς που απαιτείται ταυτόχρονα χαμηλή δόση ακετοσαλικυλικού οξέος ή άλλων φαρμάκων με αυξημένο γαστρεντερικό κίνδυνο (βλέπε παρακάτω και παράγραφο 4.5.).

Ασθενείς με ιστορικό γαστρεντερικής τοξικότητας, ιδίως οι ηλικιωμένοι, πρέπει να αναφέρουν οποιαδήποτε ασυνήθη κοιλιακά συμπτώματα (ιδιαίτερα γαστρεντερική αιμορραγία) κυρίως κατά το αρχικό στάδιο της θεραπείας.

Προσοχή, πρέπει να δοθεί στους ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη φαρμακευτική αγωγή η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο έλκους ή αιμορραγίας, όπως από του στόματος κορτικοστεροειδή, αντιπηκτικά όπως βαρφαρίνη, εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες όπως το ακετοσαλικυλικό οξύ (βλέπε παράγραφο 4.5.).

Νεφρική ασφάλεια

Προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ανεπάρκεια νεφρικής λειτουργίας. Σε αυτούς τους ασθενείς, η χρήση ΜΣΑΦ μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, κατακράτηση υγρών και οίδημα. Προσοχή απαιτείται στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διουρητικά ή σε αυτούς που ενδέχεται να αναπτύξουν υποογκαιμία επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος νεφροτοξικότητας.

Επαρκής πρόσληψη υγρών θα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την πρόληψη αφυδάτωσης και πιθανή συσχέτιση με αύξηση νεφρικής τοξικότητας.

Όπως με όλα τα ΜΣΑΦ, μπορεί να αυξήσει το άζωτο ουρίας στο πλάσμα και την κρεατινίνη. Όπως και με άλλους αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδινών, μπορεί να σχετίζεται με ανεπιθύμητες ενέργειες από το νεφρικό σύστημα που μπορεί να οδηγήσουν σε πειραματική και διάμεση νεφρίτιδα, νέκρωση νεφρικής θηλής, νεφρωσικό σύνδρομο και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Ηπατική ασφάλεια

Πρέπει να δοθεί προσοχή σε ασθενείς με ανεπάρκεια ηπατικής λειτουργίας. Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, μπορεί να προκαλέσει μικρές παροδικές αυξήσεις των ηπατικών παραμέτρων και επίσης σημαντική αύξηση της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST) επίσης γνωστή ως γλουταμινική οξάλοξική τρανσαμινάση ορού (SGOT) και της τρανσαμινάσης της αλανίνης (ALT), επίσης γνωστή ως γλουταμινική πυροσταφυλική τρανσαμινάση ορού (SGPT). Σε περίπτωση σχετικής αύξησης των παραμέτρων αυτών, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται.

Καρδιαγγειακή και αγγειοεγκεφαλική ασφάλεια

Σε ασθενείς με ιστορικό υπέρτασης και/ή ήπιας έως μέτριας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας απαιτείται κατάλληλη παρακολούθηση και καθοδήγηση καθώς κατακράτηση υγρών και οίδημα έχουν αναφερθεί ότι σχετίζονται με θεραπεία ΜΣΑΦ. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με ιστορικό καρδιακής νόσου, ιδιαίτερα σε εκείνους που έχουν παρουσιάσει επεισόδια καρδιακής ανεπάρκειας, καθώς υπάρχει αυξημένος κίνδυνος έκλυσης καρδιακής ανεπάρκειας.

Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η χρήση ορισμένων ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνια θεραπεία) ενδέχεται να σχετίζεται με μικρή αύξηση του κινδύνου των επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης (για παράδειγμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να αποκλεισθεί παρόμοιος κίνδυνος για την δεξκετοπροφαίνη.

Ασθενείς με μη ελεγχόμενη υπέρταση, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εγκατεστημένη ισχαιμική καρδιακή νόσο, περιφερική αρτηριοπάθεια και/ή αγγειοεγκεφαλική νόσο θα πρέπει

να λαμβάνουν θεραπεία με δεξκετοπροφαίνη μετά από προσεκτική εκτίμηση. Παρόμοια προσοχή θα πρέπει να δίνεται και πριν την έναρξη μακροχρόνιας θεραπείας σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (π.χ. υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης, κάπνισμα).

Όλα τα μη-εκλεκτικά ΜΣΑΦ μπορεί να παρεμποδίζουν τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και να παρατείνουν το χρόνο ροής μέσω της αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών. Επομένως, η χρήση της δεξκετοπροφαίνης σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλη θεραπεία η οποία παρεμβαίνει στην αιμόσταση, όπως βαρφαρίνη ή άλλες κουμαρίνες ή ηπαρίνες δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.5).

Δερματικές αντιδράσεις

Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις, (μερικές από αυτές θανατηφόρες), συμπεριλαμβανομένης της αποφολιδωτικής δερματίτιδας, του συνδρόμου Stevens-Johnson και της τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με την χρήση των ΜΣΑΦ (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς εμφανίζονται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τα αρχικά στάδια της θεραπείας, με την έναρξη της ανεπιθύμητης ενέργειας στις περισσότερες περιπτώσεις να συμβαίνει μέσα στον πρώτο μήνα της θεραπείας. Με την πρώτη εμφάνιση δερματικών εξανθημάτων, βλάβη του βλεννογόνου ή άλλα σημεία υπερευαισθησίας πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση της δεξκετοπροφαίνης.

Ηλικιωμένοι

Οι ηλικιωμένοι έχουν αυξημένη συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στα ΜΣΑΦ κυρίως γαστρεντερική αιμορραγία και διάρρηξη η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα (βλέπε παράγραφο 4.2). Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να αρχίσουν θεραπεία με την χαμηλότερη διαθέσιμη δόση.

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι πιο πιθανό να πάσχουν από διαταραχές της νεφρικής, καρδιαγγειακής ή ηπατικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.2).

Άλλες πληροφορίες

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτούν οι ασθενείς με:

- συγγενή διαταραχή του μεταβολισμού των πορφυρινών (π.χ. οξεία διαλείπουσα πορφυρία)
- αφυδάτωση
- αμέσως μετά από μείζονα χειρουργική επέμβαση

Σοβαρές οξείες αντιδράσεις υπερευαισθησίας (αναφυλακτική καταπληξία, για παράδειγμα) έχουν παρατηρηθεί σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις. Η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία σοβαρών αντιδράσεων υπερευαισθησίας μετά τη χορήγηση δεξκετοπροφαίνης. Ανάλογα με τα συμπτώματα πρέπει να διενεργούνται όλες οι ιατρικώς απαραίτητες διαδικασίες από ειδικούς επαγγελματίες υγείας.

Οι ασθενείς με άσθμα συνδυασμένο με χρόνια ρινίτιδα, χρόνια ιγμορίτιδα, και/ή ρινική πολυποδίαση έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο αλλεργίας στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ και/ή ΜΣΑΦ από ότι ο υπόλοιπος πληθυσμός.

Χορήγηση αυτού του φαρμάκου μπορεί να προκαλέσει κρίσεις άσθματος ή βρογχόσπασμο, ιδιαίτερα σε υποκείμενα αλλεργικά στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ ή ΜΣΑΦ (βλέπε παράγραφο 4.3.)

Κατ'εξάιρεση, η ανεμοβλογιά μπορεί να είναι η αιτία σοβαρών δερματικών επιπλοκών και λοιμωδών επιπλοκών των μαλακών ιστών. Μέχρι σήμερα, ο ενισχυτικός ρόλος των ΜΣΑΦ στην επιδείνωση αυτών των λοιμώξεων δεν μπορεί να αποκλειστεί. Έτσι, είναι σκόπιμο να αποφεύγεται η χορήγηση της δεξκετοπροφαίνης στην περίπτωση της ανεμοβλογιάς.

Η δεξκετοπροφαίνη πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που πάσχουν από διαταραχές αιμοποιητικού συστήματος, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο ή μεικτή νόσο του συνδετικού ιστού.

Όπως και άλλα ΜΣΑΦ, η δεξκετοπροφαίνη μπορεί να συγκαλύψει τα συμπτώματα λοιμώξεων.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 2,7g σακχαρόζης ανά δόση, αυτό πρέπει να ληφθεί υπόψη σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, κακή απορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Skudexa σε παιδιά και εφήβους δεν έχει τεκμηριωθεί. Επομένως το Skudexa δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από παιδιά και εφήβους.

Τραμαδόλη

Η τραμαδόλη θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε εξαρτημένους ασθενείς, σε ασθενείς με κάκωση κεφαλής, σε κατάσταση καταπληξίας, με μείωση του επιπέδου συνείδησης άγνωστης αιτιολογίας, με προβλήματα που επηρεάζουν το κέντρο αναπνοής ή την αναπνευστική λειτουργία, ή με αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση.

Το προϊόν θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή στους ασθενείς ευαίσθητους στα οπιοειδή.

Θα πρέπει να δοθεί προσοχή κατά την θεραπεία ασθενών με αναπνευστική καταστολή, ή κατά την ταυτόχρονη χρήση φαρμάκων που καταστέλουν το ΚΝΣ (βλέπε παράγραφο 4.5), ή αν έχει γίνει σημαντική υπέρβαση της συνιστώμενης δόσης (βλέπε παράγραφο 4.9) καθώς η πιθανότητα αναπνευστικής ανεπάρκειας δεν μπορεί να αποκλειστεί σε αυτές τις περιπτώσεις.

Σπασμοί έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν τραμαδόλη στη συνιστώμενη δόση. Ο κίνδυνος μπορεί να αυξηθεί όταν οι δόσεις της τραμαδόλης υπερβαίνουν το ανώτερο συνιστώμενο όριο ημερήσιας δόσης (400mg).

Επιπρόσθετα, η τραμαδόλη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα φάρμακα τα οποία μειώνουν τον ουδό του επιληπτικού σπασμού (βλέπε παράγραφο 4.5). Οι επιληπτικοί ασθενείς ή οι ασθενείς επιρρεπείς σε επιληπτικούς σπασμούς πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή με τραμαδόλη μόνο στις περιπτώσεις που είναι απολύτως απαραίτητο.

Ανοχή και φυσική και/ή ψυχολογική εξάρτηση μπορεί να αναπτυχθεί κατά την μακρόχρονη χρήση. Σε ασθενείς με προδιάθεση κατάχρησης ουσιών ή εξάρτηση, η θεραπεία με τραμαδόλη θα πρέπει να είναι μόνο για σύντομο χρονικό διάστημα και υπό αυστηρή ιατρική επίβλεψη. Όταν δεν απαιτείται πλέον θεραπεία ενός ασθενούς με τραμαδόλη, ενδέχεται να συνιστάται η σταδιακή μείωση της δόσης για την πρόληψη των συμπτωμάτων στέρησης.

Κίνδυνος από την ταυτόχρονη χρήση κατασταλτικών φαρμάκων όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή σχετικά φάρμακα:

Η ταυτόχρονη χρήση του Skudexa και ηρεμιστικών φαρμάκων, όπως οι βενζοδιαζεπίνες ή σχετικά φάρμακα, μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή, αναπνευστική καταστολή, κόμα και θάνατο. Λόγω αυτών των κινδύνων, η ταυτόχρονη συνταγογράφηση αυτών των κατασταλτικών φαρμάκων θα πρέπει να προορίζεται μόνο για ασθενείς για τους οποίους δεν είναι δυνατές εναλλακτικές επιλογές θεραπείας. Εάν ληφθεί απόφαση να συνταγογραφηθεί το Skudexa ταυτόχρονα με ηρεμιστικά φάρμακα, πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση και η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι όσο το δυνατόν συντομότερη.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα αναπνευστικής κατάπτωσης και καταστολής. Από την άποψη αυτή, συνιστάται θερμά να ενημερώνονται οι ασθενείς και οι φροντιστές τους για να γνωρίζουν αυτά τα συμπτώματα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Μεταβολισμός από το CYP2D6

Η τραμαδόλη μεταβολίζεται από το ηπατικό ένζυμο CYP2D6. Εάν κάποιος ασθενής έχει ανεπάρκεια ή πλήρη έλλειψη αυτού του ενζύμου ενδέχεται να μην επιτευχθεί επαρκής αναλγητική δράση. Οι εκτιμήσεις υποδεικνύουν ότι έως και το 7% του Καυκάσιου πληθυσμού μπορεί να έχει αυτήν την ανεπάρκεια. Ωστόσο, εάν ο ασθενής είναι υπερ-ταχύς μεταβολιστής, υπάρχει ο κίνδυνος εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών οπιοειδούς τοξικότητας ακόμη και σε συνήθεις συνταγογραφούμενες δόσεις.

Τα γενικά συμπτώματα οπιοειδούς τοξικότητας περιλαμβάνουν σύγχυση, υπνηλία, ρηχή αναπνοή, μύση, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα και ανορεξία. Σε βαριές περιπτώσεις μπορούν να περιλαμβάνουν συμπτώματα κυκλοφορικής και αναπνευστικής καταστολής, τα οποία ενδέχεται να είναι απειλητικά για τη ζωή και πολύ σπάνια θανατηφόρα. Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού των υπερ-ταχέων μεταβολιστών σε διαφορετικούς πληθυσμούς συνοψίζονται παρακάτω:

Πληθυσμός	Επιπολασμός %
Αφρικανού/Αιθίοπες	29%
Αφροαμερικανοί	3,4% έως 6,5%
Ασιάτες	1,2% έως 2%
Καυκάσιοι	3,6% έως 6,5%
Έλληνες	6,0%
Ούγγροι	1,9%
Βορειοευρωπαίοι	1% έως 2%

Μετεγχειρητική χρήση σε παιδιά

Έχουν υπάρξει αναφορές στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία ότι η χορήγηση τραμαδόλης μετεγχειρητικά σε παιδιά ύστερα από αμυγδαλεκτομή ή/και αδενοτομή για αποφρακτική υπνική άπνοια, οδήγησε σε σπάνια αλλά απειλητικά για τη ζωή ανεπιθύμητα συμβάντα. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή όταν η τραμαδόλη χορηγείται σε παιδιά για τη μετεγχειρητική ανακούφιση του πόνου και θα πρέπει να συνοδεύεται από στενή παρακολούθηση για συμπτώματα οπιοειδούς τοξικότητας, συμπεριλαμβανομένης της αναπνευστικής καταστολής.

Παιδιά με επιβαρυνόμενη αναπνευστική λειτουργία

Η χρήση της τραμαδόλης δεν συνιστάται σε παιδιά με δυνητικά επιβαρυνόμενη αναπνευστική λειτουργία, όπως παιδιά με νευρομυϊκές διαταραχές, βαριές καρδιακές ή αναπνευστικές παθήσεις, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού ή των πνευμόνων, πολλαπλά τραύματα ή παιδιά τα οποία έχουν υποβληθεί σε εκτεταμένες χειρουργικές επεμβάσεις. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επιδεινώσουν τα συμπτώματα της οπιοειδούς τοξικότητας.

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για την αξιολόγηση της δυνητικής επίδρασης των αλληλεπιδράσεων φαρμάκου με φάρμακο στο προφίλ ασφαλείας του Skudexa. Ωστόσο, θα πρέπει να ληφθούν υπόψη αυτές που αναφέρονται για την δεξκετοπροφαίνη και την τραμαδόλη ως μεμονωμένοι παράγοντες.

Δεξκετοπροφαίνη

Οι ακόλουθες αλληλεπιδράσεις ισχύουν για τα μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), γενικώς:

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί:

- Άλλα ΜΣΑΦ, (συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών αναστολέων της κυκλοξυγενάσης-2) συμπεριλαμβανομένων υψηλών δόσεων σαλικυλικών ($\geq 3\text{g}/\text{ημέρα}$): η συγχορήγηση

πολλών ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο γαστρεντερικού έλκους και αιμορραγίας, μέσω της συνεργικής δράσης.

- Αντιπηκτικά: τα ΜΣΑΦ μπορεί να εντείνουν την δράση των αντιπηκτικών, όπως η βαρφαρίνη, λόγω της ισχυρής δέσμευσης της δεξκετοπροφαίνης από τις πρωτεΐνες του πλάσματος και της αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και της βλάβης του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου. Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ο συνδυασμός, τότε πρέπει να υπάρχει στενή κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση των τιμών των εργαστηριακών αναλύσεων.
- Ηπαρίνες: αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας (λόγω της αναστολής της λειτουργίας των αιμοπεταλίων και της βλάβης του γαστροδωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου). Εάν δεν μπορεί να αποφευχθεί ο συνδυασμός, τότε πρέπει να υπάρχει στενή κλινική παρακολούθηση και παρακολούθηση των τιμών των εργαστηριακών αναλύσεων.
- Κορτικοστεροειδή: υπάρχει αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικού έλκους ή αιμορραγίας.
- Λίθιο (έχει περιγραφεί αλληλεπίδραση με αρκετά ΜΣΑΦ): Τα ΜΣΑΦ αυξάνουν τα επίπεδα του λιθίου στο αίμα, τα οποία μπορεί να φθάσουν σε τοξικά επίπεδα (μειωμένη νεφρική απέκκριση του λιθίου). Η παράμετρος αυτή πρέπει επομένως να παρακολουθείται κατά την έναρξη, την διάρκεια και την διακοπή της θεραπείας με δεξκετοπροφαίνη.
- Η μεθοτρεξάτη, χορηγούμενη σε υψηλές δόσεις των 15mg/εβδομαδιαίως ή περισσότερο: αυξημένη αιματολογική τοξικότητα της μεθοτρεξάτης μέσω μειωμένης νεφρικής κάθαρσης από τα ΜΣΑΦ γενικώς.
- Υδαντοΐνες (συμπεριλαμβανομένης της φαινυτοΐνης) και σουλφοναμίδες: οι τοξικές επιδράσεις αυτών των φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν.

Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή:

- Διουρητικά, αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), αντιβακτηριακές αμινογλυκοσίδες και ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II: Η δεξκετοπροφαίνη μπορεί να μειώσει τη δράση των διουρητικών και άλλων αντιυπερτασικών φαρμάκων. Σε μερικούς ασθενείς με υποβάθμιση της νεφρικής λειτουργίας (π.χ. αφυδατωμένοι ασθενείς ή ηλικιωμένοι με υποβαθμισμένη νεφρική λειτουργία), η συγχορήγηση παραγόντων που αναστέλλουν την κυκλοξυγενάση και αναστολείς ΜΕΑ, ανταγωνιστές υποδοχέων της αγγειοτασίνης II ή αντιμικροβιακές αμινογλυκοσίδες μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία είναι συνήθως αναστρέψιμη. Σε περίπτωση συγχορήγησης δεξκετοπροφαίνης και ενός διουρητικού, είναι απαραίτητο να διασφαλίζεται επαρκής ενυδάτωση του ασθενούς και να παρακολουθείται η νεφρική λειτουργία με την έναρξη της θεραπείας και μετέπειτα περιοδικά. Συγχορήγηση δεξκετοπροφαίνης με καλιοσυντηρητικά διουρητικά μπορεί να οδηγήσουν σε υπερκαλιαιμία. Απαιτείται παρακολούθηση των συγκεντρώσεων του καλίου στο αίμα (βλέπε παράγραφο 4.4).
- Η μεθοτρεξάτη χορηγούμενη σε χαμηλές δόσεις, λιγότερο από 15mg/εβδομαδιαίως: αυξημένη αιματολογική τοξικότητα της μεθοτρεξάτης λόγω της μειωμένης νεφρικής κάθαρσής της με τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, γενικώς. Εβδομαδιαίως αιματολογικός έλεγχος κατά τις πρώτες εβδομάδες της συγχορήγησης του φαρμάκου. Αυξημένη επαγρύπνηση με την παρουσία έστω και ήπιας μείωσης της νεφρικής λειτουργίας καθώς και σε ηλικιωμένους.
- Πεντοξυφιλίνη: αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας. Αυξημένη κλινική παρακολούθηση και πιο συχνή παρακολούθηση του χρόνου ροής.
- Ζιδοβουδίνη: Κίνδυνος αυξημένης τοξικότητας επί των ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσω δράσης στα δικτυοερυθροκύτταρα με σοβαρή αναιμία να παρουσιάζεται, μία εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας με ΜΣΑΦ. Να ελέγχεται η γενική αίματος καθώς και ο συνολικός αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων μία έως δύο εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με ΜΣΑΦ.
- Σουλφονυλουρίες: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν την υπογλυκαιμική δράση των σουλφονυλουριών με την εκτόπιση αυτών από τις θέσεις δέσμευσης πρωτεϊνών του πλάσματος.

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- β-αποκλειστές: η θεραπεία με ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσει την αντιυπερτασική δράση τους μέσω αναστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών.
- Κυκλοσπορίνη και τακρόλιμους: η νεφροτοξικότητα μπορεί να αυξηθεί από τα ΜΣΑΦ μέσω των δράσεων των νεφρικών προσταγλανδινών. Κατά τη διάρκεια συνδυασμένης θεραπείας, η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται.
- Θρομβολυτικά: αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας.
- Αντιαιμοπεταλιακοί παράγοντες και εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs): αυξημένος κίνδυνος γαστρεντερικής αιμορραγίας (βλέπε παράγραφο 4.4.).
- Προβενεσίδη: οι συγκεντρώσεις της δεξκετοπροφαίνης στο πλάσμα μπορεί να αυξηθούν. Η αλληλεπίδραση αυτή ίσως να οφείλεται σ'ένα ανασταλτικό μηχανισμό στο σημείο της σωληναριακής νεφρικής απέκκρισης και της γλυκορουνικής σύζευξης και απαιτεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας της δεξκετοπροφαίνης
- Καρδιακές γλυκοσίδες: Τα ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν την συγκέντρωση των γλυκοσίδων στο πλάσμα.
- Μιφεπριστόνη: λόγω του θεωρητικού κινδύνου ότι οι αναστολείς της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να μεταβάλλουν την αποτελεσματικότητα της μιφεπριστόνης, τα ΜΣΑΦ δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται 8-12 ημέρες μετά τη χορήγηση μιφεπριστόνης. Περιορισμένα στοιχεία προτείνουν ότι η συγχορήγηση ΜΣΑΦ την ημέρα χορήγησης προσταγλανδινών δεν επηρεάζει δυσμενώς τα αποτελέσματα της μιφεπριστόνης ή της προσταγλανδίνης στην ωρίμανση και στην συστατικότητα του τραχήλου της μήτρας καθώς επίσης και δεν μειώνει την κλινική αποτελεσματικότητα της ιατρικής διακοπής της κύησης.
- Αντιβιοτικά της ομάδας των κινολονών: Πειραματικά δεδομένα σε ζώα δείχνουν ότι υψηλές δόσεις κινολονών σε συνδυασμό με ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης σπασμών.
- Τενοφοβίρη: ταυτόχρονη χρήση με ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει το άζωτο ουρίας στο πλάσμα και την κρεατινίνη, η νεφρική λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται προκειμένου να ελέγχεται η δυνητική συνεργική επίδραση στην νεφρική λειτουργία.
- Δεφερασιρόξη: ταυτόχρονη χρήση με ΜΣΑΦ μπορεί να αυξήσει κίνδυνο γαστρεντερικής τοξικότητας. Στενή κλινική παρακολούθηση απαιτείται όταν η δεφερασιρόξη συνδυαστεί με αυτά τα φάρμακα
- Πεμετρεξίδη: ταυτόχρονη χρήση με ΜΣΑΦ μπορεί να μειώσει την αποβολή της πεμετρεξίδης, επομένως απαιτείται προσοχή όταν χορηγούνται υψηλότερες δόσεις ΜΣΑΦ. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης από 45 έως 79 ml/min), η ταυτόχρονη χορήγηση πεμετρεξίδης με δόσεις ΜΣΑΦ θα πρέπει να αποφεύγονται για 2 ημέρες πριν και 2 ημέρες μετά την χορήγηση πεμετρεξίδης.

Τραμαδόλη

Μη συνιστώμενοι συνδυασμοί:

- Η τραμαδόλη δεν πρέπει να συνδυάζεται με αναστολείς μονοαμινοοξειδάσης(MAO) (βλέπε παράγραφο 4.3). Σε προηγούμενη χορήγηση αναστολέων MAO τις τελευταίες 14 ημέρες πριν από τη χρήση του οπιοειδούς πεθιδίνης, παρατηρήθηκαν αλληλεπιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στην αναπνευστική και καρδιαγγειακή λειτουργία, επικίνδυνες για τη ζωή. Οι ίδιες αλληλεπιδράσεις με τους αναστολείς MAO δεν μπορούν να αποκλειστούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τραμαδόλη.
- Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίδεται στη διάρκεια ταυτόχρονης θεραπείας με τραμαδόλη και παράγωγα κουμαρίνης (π.χ. βαρφαρίνη) διότι έχει αναφερθεί αυξημένο INR με μεγάλη αιμορραγία και εκχυμώσεις σε μερικούς ασθενείς.
- Ο συνδυασμός μεικτών αγωνιστών/ανταγωνιστών των οπιοειδών υποδοχέων (π.χ. βουπρενορφίνη, ναλβουφίνη, πενταζοκίνη) και η τραμαδόλη δεν συνιστάται γιατί η

αναλγητική ενέργεια ενός καθαρού αγωνιστή μπορεί θεωρητικά να μειωθεί στις περιπτώσεις αυτές.

Συνδυασμοί που απαιτούν προσοχή:

- Η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει σπασμούς και να αυξήσει το πιθανό ενδεχόμενο για τους εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), τους αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα αντιψυχωσικά και άλλα ψυχωτικά φάρμακα που μειώνουν τον ουδό των σπασμών (όπως βουπροπρόνη, μιρταζαπίνη, τετραυδροκανναβινόλη) να προκαλέσουν σπασμούς.
- Η ταυτόχρονη θεραπευτική χρήση της τραμαδόλης σε συνδυασμό με σεροτονινεργικά φάρμακα όπως είναι οι εκλεκτικοί αναστολείς της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs), οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (MAO) (βλέπε παράγραφο 4.3), τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά και η μιρταζαπίνη μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα σεροτονίνης. Το σύνδρομο σεροτονίνης είναι πιθανό όταν παρατηρείται ένα από τα παρακάτω συμπτώματα: ακούσιος κλονικός σπασμός, επαγόμενος ή οφθαλμικός κλονικός σπασμός με ανακίνηση ή διαφόρεση, τρόμος και υπεραντανακλαστικότητα, υπέρτονια και πυρετός > 38°C και επαγώγιμος οφθαλμικός κλονικός σπασμός. Με τη διακοπή των σεροτονινεργικών φαρμάκων επέρχεται συνήθως ταχεία βελτίωση. Η θεραπεία εξαρτάται από τη φύση και τη βαρύτητα των συμπτωμάτων.
- Η ταυτόχρονη χρήση οπιοειδών με κατασταλτικά φάρμακα, όπως βενζοδιαζεπίνες ή σχετικά φάρμακα, αυξάνει τον κίνδυνο καταστολής, αναπνευστικής καταστολής, κώματος και θανάτου λόγω της πρόσθετης επίδρασης καταστολής στο ΚΝΣ. Η δόση και η διάρκεια της ταυτόχρονης χρήσης θα πρέπει να περιοριστούν (βλέπε παράγραφο 4.4).

Συνδυασμοί που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

- Η ταυτόχρονη χορήγηση τραμαδόλης με άλλα κεντρικώς δρώντα κατασταλτικά φαρμακευτικά προϊόντα ή με οινόπνευμα, μπορεί να εντείνει τις επιδράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.8).
- Τα αποτελέσματα των φαρμακοκινητικών μελετών έχουν αποδείξει μέχρι τώρα ότι κατά την ταυτόχρονη ή προηγούμενη χορήγηση σιμετιδίνης (αναστολέας ενζύμου) κλινικά σχετικές αλληλεπιδράσεις είναι απίθανο να συμβούν
- Η ταυτόχρονη ή προγενέστερη χορήγηση καρβαμαζεπίνης (ενζυμικός επαγωγέας) μπορεί να μειώσει την αναλγητική επίδραση και να βραχύνει τη διάρκεια της δράσης.
- Σε μικρό αριθμό μελετών η προ- ή μετεγχειρητική χρήση του αντιεμετικού 5-HT3 ανταγωνιστή ονδανσετρόνης αύξησε την ανάγκη σε τραμαδόλη σε ασθενείς με μετεγχειρητικό πόνο.
- Άλλες δραστικές ουσίες που είναι γνωστόν ότι αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου CYP3A4, όπως η κετοκοναζόλη και η ερυθρομυκίνη μπορεί να αναστείλουν το μεταβολισμό της τραμαδόλης (N- απομεθυλίωση) και πιθανόν και τον μεταβολισμό του ενεργού O- απομεθυλιωμένου μεταβολίτη. Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής δεν έχει μελετηθεί.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπήρχαν περιπτώσεις εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης του Skudexa. Το προφίλ ασφάλειας του Skudexa κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει τεκμηριωθεί στις κλινικές μελέτες που περιλαμβάνονται σε αυτήν την παράγραφο. Τα στοιχεία που έχουν

αναφερθεί ξεχωριστά για την τραμαδόλη και την δεξκετοπροφαίνη θα πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Δεξκετοπροφαίνη

Αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην κύηση και/ή την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Δεδομένα από επιδημιολογικές μελέτες εγείρουν ανησυχία για αυξημένο κίνδυνο αποβολής και καρδιακών δυσπλασιών και γαστροσχιστίας μετά τη χρήση ενός αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών στα αρχικά στάδια της κύησης. Ο απόλυτος κίνδυνος καρδιαγγειακών δυσπλασιών αυξήθηκε λιγότερο από 1% έως περίπου 1,5%. Πιστεύεται ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με την δόση και την διάρκεια της θεραπείας. Στα ζώα, η χορήγηση αναστολέα της σύνθεσης των προσταγλανδινών έχει δείξει ότι προκαλεί αυξημένη απώλεια προ- και μετά- εμφύτευσης και εμβρυϊκή θνησιμότητα. Επιπλέον, αυξημένα περιστατικά διαφόρων δυσπλασιών συμπεριλαμβανομένης της καρδιαγγειακής, έχουν αναφερθεί σε ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί αναστολέας της σύνθεσης των προσταγλανδινών κατά τη διάρκεια της οργανογεννητικής περιόδου. Εντούτοις, μελέτες σε ζώα με δεξκετοπροφαίνη δεν έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3.).

Κατά τη διάρκεια του τρίτου τριμήνου της κύησης, όλοι οι αναστολείς της σύνθεσης προσταγλανδίνης μπορεί να εκθέσουν το έμβρυο σε:

- καρδιοπνευμονική τοξικότητα (με πρόωρη σύγκλιση του αρτηριακού πόρου και πνευμονική υπέρταση).
- νεφρική δυσλειτουργία, η οποία μπορεί να εξελιχθεί σε νεφρική ανεπάρκεια με ολιγουδροαμνίαση.

Στο τέλος της κύησης, η μητέρα και το νεογνό μπορεί να εκτεθούν σε:

- πιθανή παράταση του χρόνου ροής, μία αντι-αιμοπεταλιακή επίδραση η οποία μπορεί να συμβεί ακόμη και με πολύ χαμηλές δόσεις.
- αναστολή των συστολών της μήτρας το οποίο έχει σαν επακόλουθο την καθυστέρηση ή την παράταση του τοκετού.

Τραμαδόλη

Οι μελέτες σε ζώα με τραμαδόλη έδειξαν ότι σε πολύ υψηλές δόσεις, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη των οργάνων, στην οστεοποίηση και στη θνησιμότητα των νεογνών. Τερατογόνος δράση δεν έχει παρατηρηθεί. Η τραμαδόλη διέρχεται το φραγμό του πλακούντα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια της τραμαδόλης στις έγκυες γυναίκες. Η τραμαδόλη - που χορηγήθηκε πριν ή κατά τη διάρκεια του τοκετού - δεν επηρεάζει τη συστατικότητα της μήτρας. Στα νεογνά μπορεί να επιφέρει αλλαγές στον αναπνευστικό ρυθμό που συνήθως δεν έχουν συσχετισθεί κλινικά. Η χρόνια χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μπορεί να οδηγήσει σε συμπτώματα στέρησης στο νεογνό.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω το Skudexa αντενδείκνυται στην κύηση (βλέπε παράγραφο 4.3)

Θηλασμός

Δεν έχουν διεξαχθεί ελεγχόμενες δοκιμές για την μελέτη της απέκκρισης του Skudexa στο ανθρώπινο γάλα. Τα στοιχεία που έχουν αναφερθεί για την τραμαδόλη και τη δεξκετοπροφαίνη ως ξεχωριστοί παράγοντες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Δεξκετοπροφαίνη

Δεν είναι γνωστό εάν η δεξκετοπροφαίνη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα.

Τραμαδόλη

Η τραμαδόλη και οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται σε μικρές ποσότητες στο ανθρώπινο μητρικό γάλα.

Περίπου το 0,1% της δόσης τραμαδόλης που χορηγείται στη μητέρα εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Κατά την περίοδο αμέσως μετά τον τοκετό, για ημερήσια δοσολογία έως 400 mg χορηγούμενης από του στόματος στη μητέρα, αυτό αντιστοιχεί σε μέση ποσότητα τραμαδόλης (η οποία προσλαμβάνεται μέσω του θηλασμού από τα βρέφη) 3% της προσαρμοσμένης στο σωματικό βάρος δοσολογίας που χορηγείται στη μητέρα. Για τον λόγο αυτό, η τραμαδόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας ή, διαφορετικά, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια θεραπείας με τραμαδόλη. Η διακοπή του θηλασμού γενικά δεν είναι απαραίτητη μετά από εφάπαξ δόση τραμαδόλης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω το Skudexa αντενδείκνυται κατά την διάρκεια του θηλασμού (βλέπε παράγραφο 4.3)

Γονιμότητα

Όπως και με άλλα ΜΣΑΦ, η χρήση της δεξκετοπροφαίνης μπορεί να επηρεάσει τη γυναικεία γονιμότητα και δεν συνιστάται σε γυναίκες που προσπαθούν να συλλάβουν. Σε γυναίκες που έχουν δυσκολίες στη σύλληψη ή υποβάλλονται σε έλεγχο γονιμότητας, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της δεξκετοπροφαίνης.

4.7. Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι επιδράσεις που είναι γνωστές μεμονωμένα για την κάθε δραστική ουσία του Skudexa ξεχωριστά εφαρμόζονται στον σταθερό συνδυασμό.

Δεξκετοπροφαίνη

Η δεξκετοπροφαίνη έχει μικρή ή μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων, λόγω δυναμικής εμφάνισης ζάλης ή υπνηλίας.

Τραμαδόλη

Ακόμη και όταν λαμβάνεται σύμφωνα με τις οδηγίες, η τραμαδόλη μπορεί να προκαλέσει επιδράσεις όπως υπνηλία και ζάλη και γι' αυτό μπορεί να μειώσει τις αντιδράσεις των οδηγών και των χειριστών μηχανημάτων.

Αυτό συμβαίνει ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα και αλκοόλ.

4.8. Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες τουλάχιστον οι πιθανώς σχετικές που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν με το Skudexa και οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στις Περιλήψεις των Χαρακτηριστικών των Προϊόντων των δισκίων τραμαδόλης και των δισκίων δεξκετοπροφαίνης ταξινομούνται στον παρακάτω πίνακα κατά οργανικό σύστημα.

Η συχνότητα εμφάνισης καθορίζεται ως ακολούθως:

Πολύ συχνές ($\geq 1/10$)

Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$)

Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$)

Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$)

Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$)

Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

Κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Συχνότητα		
		SKUDEXA	Δεξκετοπροφαίνη	Τραμαδόλη

τη βάση δεδομένων MedDRA				
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Θρομβοκυττάρωση	Όχι συχνές		
	Ουδετεροπενία	-	Πολύ σπάνιες	-
	Θρομβοκυτοπενία	-	Πολύ σπάνιες	-
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Υπερευαισθησία (π.χ. δύσπνοια, βρογχόσπασμος, συριγμός, αγγειονευρωτικό οίδημα)	-	Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Αναφυλακτική αντίδραση, συμπεριλαμβανομένης αναφυλακτικής καταπληξίας	-	Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Λαρυγγικό οίδημα	Όχι συχνές	Σπάνιες	-
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μεταβολές στην όρεξη			Σπάνιες
	Μειωμένη Όρεξη	-	Σπάνιες	-
	Υπογλυκαιμία			Μη γνωστές
	Υποκαλιαιμία	Όχι συχνές		
Ψυχιατρικές διαταραχές	Άγχος		Όχι συχνές	Σπάνιες
	Μεταβολή της γνωστικής αντίληψης			Σπάνιες
	Σύγχυση			Σπάνιες
	Εξάρτηση			Σπάνιες
	Ψευδαισθήσεις			Σπάνιες
	Αυπνία		Όχι συχνές	
	Μεταβολή της διάθεσης			Σπάνιες
	Εφιάλτες			Σπάνιες
	Ψυχωτική διαταραχή	Όχι συχνές		
Διαταραχή του ύπνου			Σπάνιες	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Αφύσικος συντονισμός			Σπάνιες
	Ζάλη	Συχνές	Όχι συχνές	Πολύ συχνές
	Επιληψία			Σπάνιες
	Κεφαλαλγία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Ακούσιες μυϊκές συσπάσεις			Σπάνιες
	Παραίσθησία		Σπάνιες	Σπάνιες
	Διαταραχή της αισθητήριας αντίληψης			Σπάνιες
	Υπνηλία	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	Διαταραχές του λόγου			Μη γνωστές
Συγκοπή		Σπάνιες	Σπάνιες	
Οφθαλμικές διαταραχές	Τρόμος			Σπάνιες
	Θάμβος όρασης		Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	Μυδρίαση			Μη γνωστές
	Μύση			Σπάνιες
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Περικογχικό οίδημα	Όχι συχνές		
	Εμβοές ώτων		Πολύ σπάνιες	
Καρδιακές διαταραχές	Τλιγγος	Όχι συχνές	Όχι συχνές	
	Βραδυκαρδία			Σπάνιες
	Αίσθημα παλμών		Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αγγειακές διαταραχές	Ταχυκαρδία	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
	Καρδιαγγειακό collapse			Όχι συχνές
	Έξαψη		Όχι συχνές	
	Υπερτασική κρίση	Όχι συχνές		
	Υπόταση	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	
	Ορθοστατική υπόταση			Όχι συχνές
	Βραδύπνοια		Σπάνιες	

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, θώρακα και μεσοθωράκιου	του	Βρογχόσπασμος		Πολύ σπάνιες	
	του	Δύσπνοια		Πολύ σπάνιες	Σπάνιες
	του	Καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας			Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	του	Κοιλιακή δυσφορία			Όχι συχνές
	του	Κοιλιακή διάταση	Όχι συχνές		Όχι συχνές
	του	Κοιλιακό άλγος		Συχνές	
	του	Δυσκοιλιότητα	Όχι συχνές	Όχι συχνές	Συχνές
	του	Διάρροια		Συχνές	Όχι συχνές
	του	Ξηροστομία		Όχι συχνές	Συχνές
	του	Δυσπενία	Όχι συχνές	Συχνές	
	του	Μετεωρισμός		Όχι συχνές	
	του	Γαστρίτιδα		Όχι συχνές	
	του	Γαστρεντερικός ερεθισμός		Όχι συχνές	
	του	Ναυτία	Συχνές	Συχνές	Πολύ συχνές
	του	Παγκρεατίτιδα		Πολύ σπάνιες	
	του	Αιμορραγία πεπτικού έλκους		Σπάνιες	
	του	Διάτρηση πεπτικού έλκους		Σπάνιες	
	του	Πεπτικό έλκος		Σπάνιες	
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	των	Ερυγές			Όχι συχνές
	των	Έμετος	Συχνές	Συχνές	Συχνές
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	των	Ηπατίτιδα		Σπάνιες	
	των	Ηπατοκυτταρική βλάβη		Σπάνιες	
		Αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων συμπεριλαμβανομένων μη φυσιολογικών δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας και αυξημένης γ-γλουταμυλ-τρανσφεράση	Όχι συχνές	Σπάνιες	Πολύ σπάνιες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	του	Ακμή		Σπάνιες	
	του	Οίδημα προσώπου	Όχι συχνές	Πολύ σπάνιες	
	του	Αυξημένη εφίδρωση	Όχι συχνές	Σπάνιες	Συχνές
	του	Αντίδραση φωτοευαισθησίας		Πολύ σπάνιες	
	του	Πορφυρία		Πολύ σπάνιες	Όχι συχνές
	του	Εξάνθημα		Όχι συχνές	Όχι συχνές
	του	Σύνδρομο Stevens Johnson		Πολύ σπάνιες	
	του	Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση(σύνδρομο Lyell's)		Πολύ σπάνιες	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	του	Κνίδωση	Όχι συχνές	Σπάνιες	Όχι συχνές
	του	Οσφυαλγία		Σπάνιες	
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	των	Αδυναμία			Σπάνιες
	των	Δυσουρία			Σπάνιες
	των	Αιματουρία	Όχι συχνές		
	των	Διαταραχές στην ούρηση			Σπάνιες
	των	Νεφρίτιδα		Πολύ σπάνιες	
	των	Νεφρωσικό σύνδρομο		Πολύ σπάνιες	
	των	Πολυουρία		Σπάνιες	
	των	Οξεία νεφρική ανεπάρκεια		Σπάνιες	
		Κατακράτηση ούρων			Σπάνιες
		Διαταραχές εμμήνου ρήσεως		Σπάνιες	

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Διαταραχή προστάτη		Σπάνιες		
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Εξασθένιση	Όχι συχνές	Όχι συχνές		
	Ρίγη	Όχι συχνές	Όχι συχνές		
	Δυσφορία	Όχι συχνές			
	Μη φυσιολογική αίσθηση	Όχι συχνές			
	Σύνδρομο στέρησης φαρμάκου (διέγερση, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και συμπτώματα από το γαστρεντερικό: σπάνια; επεισόδια πανικού, έντονο άγχος, ψευδαισθήσεις, παραισθησίες, εμβοές των αυτιών και ασυνήθιστα συμπτώματα από το ΚΝΣ- δηλαδή σύγχυση, παραλήρημα, αποπροσωποποίηση, αποπραγματοποίηση, παράνοια)				Σπάνιες/ Πολύ σπάνιες
	Κούραση		Όχι συχνές	Συχνές	
	Αίσθημα κακουχίας		Όχι συχνές		
	Περιφερικό οίδημα		Σπάνιες		
Παρακλινικές εξετάσεις	Άλγος		Όχι συχνές		
	Αυξημένη αρτηριακή πίεση αίματος	Όχι συχνές	Σπάνιες	Σπάνιες	
	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση αίματος	Όχι συχνές			
	Αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση αίματος	Όχι συχνές			

Δεξκετοπροφαίνη-Τραμαδόλη

Σε κλινικές μελέτες, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι η ναυτία, η υπνηλία, ο έμετος και η ζάλη (3.8%, 3.6%, 3.0% και 2.8% των ασθενών, αντιστοίχως).

Δεξκετοπροφαίνη

Γαστρεντερικές: Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί είναι οι γαστρεντερικές. Πεπτικό έλκος, διάρρηξη ή γαστρεντερική αιμορραγία, μερικές φορές θανατηφόρα, μπορούν να συμβούν ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους (βλέπε παράγραφο 4.4.). Ναυτία, έμετος, διάρροια, μετεωρισμός, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, μέλαινα, αιματέμεση, ελκώδης στοματίτιδα, έξαρση κολίτιδας και της νόσου του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση) έχουν αναφερθεί μετά τη χορήγηση. Λιγότερο συχνά, έχει παρατηρηθεί γαστρίτιδα. Οίδημα, υπέρταση και καρδιακή ανεπάρκεια έχουν αναφερθεί σε σχέση με την θεραπεία με ΜΣΑΦ.

Όπως και με τα άλλα ΜΣΑΦ, οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να εμφανισθούν: άσηπτη μηνιγγίτιδα που πιθανώς εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο ή μικτή νόσο του συνδετικού ιστού, αιματολογικές διαταραχές (πορφύρα, απλαστική και αιμολυτική αναιμία και σπανίως ακκοκιοκυτταραιμία και μυελική υποπλασία). Φυσαλιδώδεις αντιδράσεις συμπεριλαμβανομένου του Συνδρόμου Stevens Johnson και Τοξική Επιδερμική Νεκρόλυση (πολύ σπάνια).

Κλινικές μελέτες και επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η χρήση ορισμένων ΜΣΑΦ (ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις και σε μακροχρόνια θεραπεία) ενδέχεται να σχετίζεται με μικρό αυξημένο κίνδυνο επεισοδίων αρτηριακής θρόμβωσης (για παράδειγμα, έμφραγμα του μυοκαρδίου ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τραμαδόλη

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οφείλονται στην τραμαδόλη είναι ναυτία και ζάλη, οι οποίες και οι δύο εμφανίζονται σε περισσότερο από το 10% των ασθενών.

Εάν οι συνιστώμενες δόσεις έχουν ξεπεραστεί σε σημαντικό βαθμό και χορηγούνται ταυτόχρονα άλλες κατασταλτικές ουσίες που δρουν κεντρικά (βλέπε παράγραφο 4.5), μπορεί να επέλθει καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας.

Έχει αναφερθεί επιδείνωση του άσθματος, αν και δεν έχει αποδειχθεί αιτιολογική σχέση.

Εμφανίσθηκαν επιληπτικού τύπου σπασμοί κυρίως μετά από χορήγηση υψηλών δόσεων τραμαδόλης ή μετά από την ταυτόχρονη χρήση με άλλα φάρμακα που μπορεί να μειώσουν τον ουδό του επιληπτικού σπασμού ή να προκαλέσουν τα ίδια εγκεφαλικούς σπασμούς. (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.5)

Μπορεί να εμφανισθούν συμπτώματα στέρησης παρόμοια με εκείνα των οπιούχων. Τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν: διέγερση, άγχος, νευρικότητα, αϋπνία, υπερκινητικότητα, τρόμος και συμπτώματα από το γαστρεντερικό.

Άλλα συμπτώματα που έχουν πολύ σπάνια παρατηρηθεί μετά τη διακοπή της θεραπείας με τραμαδόλη περιλαμβάνουν: επεισόδια πανικού, έντονο άγχος, ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις, εμβοές των αυτιών και ασυνήθιστα συμπτώματα από το ΚΝΣ (δηλαδή σύγχυση, παραισθήσεις, αποπροσωποποίηση, αλλαγή της αντίληψης της πραγματικότητας-αποπραματοποίηση, παράνοια).

Αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς παρακάτω:

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας,

CY-1475 Λευκωσία,

Φαξ: + 357 22608649

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

4.9. Υπερδοσολογία

Στις κλινικές μελέτες δεν αναφέρθηκαν περιπτώσεις υπερδοσολογίας. Τα δεδομένα που έχουν αναφερθεί για την τραμαδόλη και την δεξκετοπροφαίνη ως ξεχωριστοί παράγοντες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Συμπτώματα

Δεξκετοπροφαίνη

Η συμπτωματολογία μετά την υπερδοσολογία δεξκετοπροφαίνης δεν είναι γνωστή. Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δεξκετοπροφαίνη έχουν δημιουργήσει γαστρεντερικές (έμετος, ανορεξία, κοιλιακό άλγος) και νευρολογικές (υπνηλία, ίλιγγο, αποπροσανατολισμό, κεφαλαλγία) διαταραχές.

Τραμαδόλη

Κατ' αρχάς, κατά την υπερδοσολογία με τραμαδόλη, τα συμπτώματα που εμφανίζονται είναι όμοια με εκείνα των άλλων κεντρικώς δρώντων αναλγητικών (οπιοειδών). Συγκεκριμένα αυτά περιλαμβάνουν: μύση, έμετος, καρδιαγγειακή κατάρρευση, διαταραχές της συνείδησης μέχρι και κόμα, σπασμοί και καταστολή του αναπνευστικού μέχρι και ανακοπή της αναπνοής.

Αντιμετώπιση

Δεξκετοπροφαίνη

Σε περίπτωση ατυχήματος ή υπερβολικής λήψης, πρέπει να εισάγεται άμεση συμπτωματική θεραπεία σύμφωνα με την κλινική κατάσταση του ασθενή.

Εάν από έναν ενήλικα ή παιδί έχουν καταποθεί πάνω από 5mg/kg πρέπει να τους χορηγηθεί ενεργός άνθρακας μέσα στην πρώτη ώρα από την κατάποση.

Η Δεξκετοπροφαίνη μπορεί να απομακρυνθεί με αιμοκάθαρση.

Τραμαδόλη

Κρατήστε ανοικτή την αναπνευστική οδό (αποφυγή εισρόφησης), διατηρείστε την αναπνοή και την κυκλοφορία ανάλογα με τα συμπτώματα. Το αντίδοτο για την αναπνευστική καταστολή είναι η ναλοξόνη. Σε πειραματόζωα η ναλοξόνη δεν είχε καμία επίδραση σε σπασμούς. Σε περιπτώσεις σπασμών μπορεί να χορηγηθεί διαζεπάμη ενδοφλεβίως.

Σε περίπτωση δηλητηρίασης με μορφές χορηγούμενες από το στόμα, γαστρεντερική πλύση, με χορήγηση ενεργού άνθρακα συνιστάται μέσα σε 2 ώρες από τη λήψη της τραμαδόλης.

Η τραμαδόλη μπορεί να απομακρυνθεί με διύλιση, αλλά αποβάλλεται σε πολύ μικρό βαθμό από το αίμα με αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση. Συνεπώς, η αντιμετώπιση της οξείας δηλητηρίασης με τραμαδόλη με αιμοκάθαρση ή αιμοδιήθηση μόνο δεν είναι κατάλληλη για αποτοξίνωση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1. Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Οπιοειδή σε συνδυασμό με μη-οπιοειδή αναλγητικά
ATC κωδικός: N02AJ14

Μηχανισμός δράσης

Η δεξκετοπροφαίνη είναι το άλας τρομεθαμίνης του S-(+)-2-(3-βενζοϋλοφαίνυλο)προπιονικού οξέος, ένα αναλγητικό, αντιφλεγμονώδες και αντιπυρετικό φάρμακο, το οποίο ανήκει στην κατηγορία των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΟΙΑΕ).

Ο μηχανισμός δράσης των μη-στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων συσχετίζεται με τη μείωση της σύνθεσης των προσταγλανδινών αναστέλλοντας την πορεία της κυκλοοξυγενάσης. Ειδικότερα, υπάρχει μία αναστολή στον μετασχηματισμό του αραχιδονικού οξέος σε κυκλικά ενδουπεροξείδια, PGG₂ και PGH₂, τα οποία παράγουν τις προσταγλανδίνες PGE₁, PGE₂, PGF_{2a} και PGD₂, και επίσης την προστακυκλίνη PGI₂ και τις θρομβοξάνες (TxA₂ και TxB₂). Επιπλέον, η αναστολή της σύνθεσης των προσταγλανδινών μπορεί να επηρεάσει και άλλους φλεγμονώδεις παράγοντες όπως τις κινίνες, προκαλώντας μια έμμεση δράση, η οποία είναι συμπληρωματική της άμεσης δράσης.

Μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους κατέδειξαν ότι η δεξκετοπροφαίνη είναι ένας αναστολέας των δράσεων των COX-1 και COX-2.

Η υδροχλωρική τραμαδόλη είναι ένα κεντρικώς δρών συνθετικό οπιοειδές αναλγητικό. Είναι ένας μη εκλεκτικός, μερικός αγωνιστής των μ , δ , και κ οπιοειδών υποδοχέων με υψηλότερη συγγένεια για τους μ -υποδοχείς. Η δράση των οπιοειδών είναι λόγω της χαμηλής συγγένειας πρόσδεσης της μητρικής ουσίας και της υψηλότερης συγγένειας πρόσδεσης του Ο-απομεθυλωμένου μεταβολίτη M1 για τους υποδοχείς οπιοειδών τύπου μ . Σε μοντέλα ζώων, ο μεταβολίτης M1 είναι έως 6 φορές πιο ισχυρό αναλγητικό από ότι η τραμαδόλη και 200 φορές πιο ισχυρός στην σύνδεση με τους υποδοχείς οπιοειδών τύπου μ . Πειράματα σε ζώα έχουν δείξει ότι η αναλγητική δράση της τραμαδόλης είναι μόνο μερικώς ανταγωνιζόμενη από τον ανταγωνιστή των οπιοειδών ναλοξόνη. Η σχετική συμβολή της τραμαδόλης και του μεταβολίτη M1 στην αναλγητική δράση στους ανθρώπους εξαρτάται από την συγκέντρωση κάθε ουσίας στο πλάσμα.

Έχει δείχθει ότι *in vitro* η τραμαδόλη αναστέλλει την επαναπρόσληψη της νοραδρεναλίνης και σεροτονίνης, όπως έχουν μερικά άλλα οπιοειδή αναλγητικά. Αυτοί οι μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν ανεξάρτητα στο συνολικό προφίλ της αναλγητικής δράσης της τραμαδόλης.

Η τραμαδόλη έχει αντιβηχική δράση. Σε αντίθεση με τη μορφίνη, μια ευρεία κλίμακα αναλγητικών δόσεων της τραμαδόλης δεν έχει κατασταλτική δράση επί της αναπνοής. Όμοια, δεν τροποποιείται η γαστρεντερική κινητικότητα. Οι ενέργειες στο καρδιαγγειακό είναι γενικά ήπιες. Η ισχύς της τραμαδόλης θεωρείται ότι είναι το 1/10 (ένα-δέκατο) με 1/6 (ένα-έκτο) της ισχύος της μορφίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Προ-κλινικές μελέτες έδειξαν σε μοντέλα οξείας και χρόνιας φλεγμονής μία συνεργική αλληλεπίδραση μεταξύ των δραστικών ουσιών που παρατηρήθηκαν και δείχνουν ότι οι χαμηλότερες δόσεις του κάθε δραστικού συστατικού επιτρέπουν να επιτευχθεί αποτελεσματική αναλγητική δράση.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορα μοντέλα μέτριου έως σοβαρού πόνου (συμπεριλαμβανομένων της οδονταλγίας, του σωματικού πόνου και του σπλαχνικού πόνου) κατέδειξαν την αποτελεσματική αναλγητική δράση του Skudexa.

Σε μία πολλαπλών δόσεων, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη σε 606 ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό πόνο μετά από κοιλιακή υστερεκτομή, μέση ηλικία 47,6 (εύρος 25 έως 73), η αναλγητική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού έναντι των μεμονωμένων ουσιών αξιολογήθηκε μέσω του αθροίσματος των τιμών που προκύπτουν από τις διαφορές της έντασης του πόνου επί του χρονικού διαστήματος των 8 ωρών (SPID8) μετά την πρώτη δόση του φαρμάκου της μελέτης, με την ένταση του πόνου να αξιολογείται με οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) των 100 mm. Η υψηλότερη τιμή του SPID υποδεικνύει μεγαλύτερη ανακούφιση πόνου. Η θεραπεία με το Skudexa είχε ως αποτέλεσμα αναλγητική δράση σημαντικά μεγαλύτερη από αυτές των μεμονωμένων συστατικών που χορηγήθηκαν στην ίδια δόση (δεξκετοπροφαίνη 25 mg) ή σε μεγαλύτερη δόση (τραμαδόλη 100mg), με τα αποτελέσματα να είναι ως ακολούθως: Skudexa (241,8), δεξκετοπροφαίνη 25 mg (184,5), τραμαδόλη 100 mg (157,3).

Στις πρώτες 8 ώρες ακολούθως του Skudexa, οι ασθενείς ανέφεραν μία σημαντικά χαμηλότερη Ένταση Πόνου (Pain-Intensity) (μέση PI-VAS = 33.6) με στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$) διαφορά έναντι των 25mg δεξκετοπροφαίνης (μέση PI-VAS = 42.6) και 100 mg τραμαδόλης (μέση PI-VAS = 42.9). Υπέρτερη αναλγητική δράση επίσης καταδείχθηκε στις 56 ώρες ακολούθως επαναλαμβανόμενων δόσεων που χορηγήθηκαν σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα σε έναν πληθυσμό ΙΠΤ στον οποίο οι ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν δραστική θεραπεία ως πρώτη εφάπαξ δόση αποκλείστηκαν, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,0001$) ανάμεσα στο Skudexa και 25 mg δεξκετοπροφαίνη (-8,4) και 100 mg τραμαδόλη (-5,5).

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Skudexa ήταν σε ανάγκη μικρότερης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης για τον έλεγχο του πόνου (11,8% των ασθενών σε σύγκριση με 21,3% ($p = 0,0104$) και 21,4% ($p = 0,0097$) με 25mg δεξκετοπροφαίνης και 100mg τραμαδόλης,

αντίστοιχα). Όταν η επίπτωση της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης λαμβάνεται υπόψη, η υπέρτερη αναλγητική δράση του Skudexa στην επαναλαμβανόμενη χρήση επί 56 ώρες γίνεται πιο εμφανής, επιτυγχάνοντας μία διαφορά σε PI-VAS υπέρ του Skudexa έναντι της δεξκετοπροφαίνης (-11,0) και της τραμαδόλης (-9,1) με στατιστική σημαντικότητα $p = < 0,0001$.

Σε μία πολλαπλών δόσεων, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, παράλληλων ομάδων μελέτη σε 641 ασθενείς με μέτριο έως έντονο πόνο μετά από ολική αρθροπλαστική ισχίου, μέση ηλικία 61,9 (εύρος 29 έως 80), η αναλγητική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού έναντι των μεμονωμένων ουσιών αξιολογήθηκε επί 8 ώρες μετά την πρώτη δόση της φαρμακευτικής αγωγής της μελέτης (SPID₈). Η θεραπεία με το Skudexa είχε ως αποτέλεσμα αναλγητική δράση σημαντικά μεγαλύτερη από αυτές των μεμονωμένων συστατικών που χορηγήθηκαν στην ίδια δόση (25 mg δεξκετοπροφαίνη) ή σε μεγαλύτερη δόση (100 mg τραμαδόλη); Skudexa (246,9), δεξκετοπροφαίνη 25 mg (208,8), τραμαδόλη 100 mg (204,6). Στις πρώτες 8 ώρες ακολούθως του Skudexa, οι ασθενείς ανέφεραν μία σημαντική χαμηλότερη Ένταση Πόνου (Pain-Intensity) (μέση PI-VAS = 26,3) με στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$) διαφορά επί της 25mg δεξκετοπροφαίνης (μέση PI-VAS= 33,6) και 100 mg τραμαδόλης (μέση PI-VAS = 33,7).

Υπέρτερη αναλγητική δράση επίσης καταδείχθηκε στις 56 ώρες ακολούθως επαναλαμβανόμενων δόσεων που χορηγήθηκαν σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα σε έναν πληθυσμό ΙΤΤ στον οποίο οι ασθενείς οι οποίοι δεν έλαβαν δραστική θεραπεία ως πρώτη εφάπαξ δόση αποκλείστηκαν, με στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0,0001$) ανάμεσα στο Skudexa και την δεξκετοπροφαίνη 25 mg (-8,1) και τραμαδόλη 100 mg (-6,3) αντίστοιχα.

Φαρμακευτική αγωγή διάσωσης για τον έλεγχο του πόνου χρειάστηκε από το 15.5% των ασθενών που λάμβαναν Skudexa, σε σύγκριση με 28.0% ($p = 0.0017$) και 25.2% ($p = 0.0125$) που λάμβαναν 25 mg δεξκετοπροφαίνη και 100mg τραμαδόλη, αντίστοιχα.

Όταν η επίπτωση της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής διάσωσης λαμβάνεται υπόψη, η υπέρτερη αναλγητική δράση του Skudexa στην επαναλαμβανόμενη χρήση επί 56 ώρες γίνεται πιο εμφανής, επιτυγχάνοντας μία στατιστική ($p < 0,0001$) διαφορά σε PI-VAS υπέρ του Skudexa έναντι της δεξκετοπροφαίνης (-10,4) και της τραμαδόλης (-8,3).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Skudexa σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην αντιμετώπιση του οξέος μέτριου έως έντονου πόνου (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σε παιδιατρική χρήση).

5.2. Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η ταυτόχρονη χορήγηση της δεξκετοπροφαίνης και της τραμαδόλης δεν είχε επιδράσεις στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους κάθε δραστικού συστατικού σε υγιείς εθελοντές.

Μία μελέτη βιοϊσοδυναμίας σε υγιείς εθελοντές διεξήχθη για την σύγκριση του Skudexa 75mg /25mg κοκκία για πόσιμο διάλυμα σε φακελίσκο έναντι του επικαλυμμένου με λεπτό υμένιο δισκίου. Για την δεξκετοπροφαίνη, οι δύο φαρμακευτικές μορφές ήταν βιοϊσοδύναμες ως προς την έκταση της βιοδιαθεσιμότητας (AUC); οι μέγιστες συγκεντρώσεις (C_{max}) ήταν περίπου 15% υψηλότερες μετά από σύγκριση των κοκκίων για πόσιμο διάλυμα με το επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο. Σχετικά με την τραμαδόλη, τα δύο σκευάσματα ήταν βιοϊσοδύναμα όσον αφορά τον ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης.

Δεξκετοπροφαίνη

Απορρόφηση

Η δεξκετοπροφαίνη απορροφάται ταχέως μετά από χορήγηση από το στόμα. Όταν χορηγείται ως Skudexa 75 mg/25 mg κοκκία για πόσιμο διάλυμα σε φακελίσκο, ανιχνεύσιμες

συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται ήδη από τα 5 λεπτά (848,5 ng / mL, SD = 459,51 ng / mL) και επιτυγχάνεται η C_{max} (3192,0 ng / mL) μετά από 17 λεπτά (εύρος 15 - 50 λεπτά). Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με τροφή, η AUC δεν μεταβάλλεται, όμως η C_{max} της δεξκετοπροφαίνης μειώνεται και η ταχύτητα απορρόφησης της επιβραδύνεται (αυξημένο t_{max}).

Κατανομή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κατανομής και ο χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής της δεξκετοπροφαίνης είναι 0,35 και 1,65 ώρες, αντίστοιχα. Όπως και με άλλα φάρμακα με υψηλό ποσοστό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (99%), ο όγκος κατανομής του έχει μία μέση τιμή χαμηλότερη από 0,25 l/kg.

Σε φαρμακοκινητικές μελέτες πολλαπλών δόσεων, παρατηρήθηκε ότι η AUC μετά από την τελευταία χορήγηση δεν διαφέρει από εκείνη που επιτυγχάνεται μετά από μια μονήρη δόση, αποδεικνύοντας ότι το φάρμακο δεν αθροίζεται.

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Μετά από τη χορήγηση της δεξκετοπροφαίνης, στα ούρα ανακτάται μόνο το S-(+) εναντιομερές, αποδεικνύοντας ότι δεν γίνεται μετατροπή στο R-(-) εναντιομερές στον άνθρωπο.

Η κύρια οδός αποβολής της δεξκετοπροφαίνης είναι η γλυκουρονική σύζευξη και στην συνέχεια η νεφρική απέκκριση.

Τραμαδόλη

Απορρόφηση

Περισσότερο από το 90% της τραμαδόλης απορροφάται μετά τη χορήγηση από το στόμα. Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι περίπου 70%, ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη λήψη τροφής.

Η διαφορά ανάμεσα στην διαθέσιμη τραμαδόλη που απορροφάται και σε αυτήν που δεν μεταβολίζεται είναι πιθανώς λόγω της χαμηλής επίδρασης της πρώτης διέλευσης. Μετά από του στόματος χορήγηση η επίδραση πρώτης διέλευσης είναι κατά μέγιστο 30%.

Η τραμαδόλη έχει μεγάλη τάση διάχυσης στους ιστούς (V_d,β= 203 ± 40 l). Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε ποσοστό περίπου 20%.

Η τραμαδόλη χορηγείται ως ρακεμικό και αμφότερα τα [+] και [-] εναντιομερή ανιχνεύονται στην κυκλοφορία. Όταν χορηγείται ως Skudexa 75 mg / 25 mg κοκκία για πόσιμο διάλυμα σε φακελίσκο, οι μέγιστες συγκεντρώσεις εναντιομερών [+] και [-] τραμαδόλης είναι 158,9 και 142,0 ng / mL αντίστοιχα και επιτυγχάνονται εντός 38 λεπτών (εύρος 15 λεπτών - 2 ώρες).

Κατανομή

Η τραμαδόλη διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και τον φραγμό του πλακούντα. Πολύ μικρές ποσότητες της δραστικής ουσίας και του Ο-απομεθυλιωμένου μεταβολίτη της ανευρίσκονται στο μητρικό γάλα (0,1% και 0,02% αντίστοιχα της προηγούμενης δόσης).

Βιομετασχηματισμός

Στον άνθρωπο η τραμαδόλη μεταβολίζεται κυρίως με N- και Ο-απομεθυλίωση και σύζευξη των προϊόντων της Ο-απομεθυλίωσης με γλυκουρονικό οξύ. Μόνο η Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη είναι φαρμακολογικά δραστική. Υπάρχουν από άτομο σε άτομο σημαντικές ποιοτικές διαφορές μεταξύ των άλλων μεταβολιτών. Μέχρι τώρα στα ούρα έχουν ανευρεθεί έντεκα μεταβολίτες. Πειράματα σε ζώα έχουν αποδείξει ότι η Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη έχει ισχυρότερη δράση από τη μητρική ουσία κατά ένα συντελεστή 2-4. Ο χρόνος ημιζωής της t_{1/2β} (6 υγιείς εθελοντές) είναι 7,9 ώρες (όρια 5,4 – 9,6 ώρες), δηλαδή περίπου ίδιος με αυτόν της τραμαδόλης.

Η αναστολή της δράσης του ενός ή και των δυο ισοενζύμων του κυτοχρώματος P450 CYP3A4 και CYP2D6 που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της τραμαδόλης, μπορεί να επηρεάσουν τη συγκέντρωση της τραμαδόλης ή του δραστικού μεταβολίτη της στο πλάσμα.

Αποβολή

Για την αποβολή ο χρόνος ημιζωής $t_{1/2\beta}$ είναι περίπου 6 ώρες, ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης. Σε άτομα άνω των 75 ετών μπορεί να παραταθεί κατά ένα συντελεστή περίπου 1,4. Η τραμαδόλη και οι μεταβολίτες της, σχεδόν ολοκληρωτικά, αποβάλλονται μέσω των νεφρών. Η συνολική αποβολή στα ούρα αποτελεί το 90% της συνολικής ραδιενέργειας της χορηγούμενης δόσης. Σε περιπτώσεις ηπατικής και νεφρικής δυσλειτουργίας ο χρόνος ημιζωής της μπορεί ελαφρά να παραταθεί.

Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, προσδιορίστηκαν οι χρόνοι ημίσειας ζωής αποβολής 13,3±4,9 ώρες (τραμαδόλη) και 18,5±9,4 ώρες (Ο-απομεθυλιωμένη τραμαδόλη), σε ακραία περίπτωση 22,3 ώρες και 36 ώρες αντίστοιχα. Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης <5 mL/min) οι τιμές ήταν 11±3,2 ώρες και 16,9±3 ώρες, σε ακραία περίπτωση 19,5 ώρες και 43,2 ώρες, αντίστοιχα.

Γραμμικότητα/Μη γραμμικότητα

Η τραμαδόλη έχει ένα γραμμικό φαρμακοκινητικό προφίλ όταν χορηγείται στις θεραπευτικές δόσεις.

Η σχέση μεταξύ συγκεντρώσεων στο πλάσμα και της αναλγητικής ενέργειας είναι δοσοεξαρτώμενη, αλλά ποικίλλει σημαντικά σε μεμονωμένες περιπτώσεις. Συγκέντρωση στο πλάσμα 100-300 ng/ml είναι συνήθως αποτελεσματική.

5.3. Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Συνδυασμός υδροχλωρικής τραμαδόλης – δεξκετοπροφαίνης

Προκλινικά δεδομένα με τον συνδυασμό δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο βασισμένα σε συμβατικές μελέτες φαρμακολογίας ασφάλειας και τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης.

Ο συνδυασμός της δεξκετοπροφαίνης και της τραμαδόλης δεν είχε κάποια σημαντική επίδραση στο καρδιαγγειακό σύστημα όπως αξιολογήθηκε από αμφοτέρους *in vitro* και *in vivo* ελέγχους. Μικρότερη επίδραση παρατηρήθηκε στην γαστρεντερική διέλευση με τον συνδυασμό σε σύγκριση με την τραμαδόλη μεμονωμένα.

Μία μελέτη χρόνιας τοξικότητας 13-εβδομάδων σε ποντίκια, έδειξε NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) (Επίπεδα μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων επιδράσεων) των 6mg/kg/ημέρα για την δεξκετοπροφαίνη και 36 mg/kg/ημέρα τραμαδόλης (οι πιο υψηλές δόσεις), όταν χορηγήθηκαν και τα δύο μεμονωμένα ή σε συνδυασμό (σε αντιστοιχία με τις AUC-βασισμένες εκθέσεις σε NOAEL μετά από εφάπαξ δόσεις των 25,10 φορές και 1,38 φορές της ανθρώπινης έκθεσης στην δεξκετοπροφαίνη και στην τραμαδόλη, αντίστοιχα, σε μία εφάπαξ κλινική δόση των 25mg δεξκετοπροφαίνη και 75 mg τραμαδόλη). Δεν παρατηρήθηκαν νέες τοξικότητες, διαφορετικές από αυτές που έχουν ήδη περιγραφεί για την δεξκετοπροφαίνη και την τραμαδόλη.

Δεξκετοπροφαίνη

Προκλινικά δεδομένα για τη δεξκετοπροφαίνη δεν αποκάλυψαν ιδιαίτερο κίνδυνο στον άνθρωπο με βάση συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανοσοφαρμακολογίας. Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε ποντίκια και πιθήκους έδειξαν NOEL (No Observed Adverse Effect Level) των 3mg/kg/ημέρα. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε υψηλές δόσεις ήταν γαστρεντερικές διαβρώσεις και έλκη και ήταν δοσοεξαρτώμενες.

Τραμαδόλη

Μετά από επανειλημμένη από το στόμα και παρεντερική χορήγηση τραμαδόλης επί 6-26 εβδομάδες σε αρουραίους και σκύλους και από το στόμα χορήγηση επί 12 μήνες σε σκύλους οι αιματολογικές, κλινικο-χημικές και ιστολογικές εξετάσεις δεν έδειξαν αλλοιώσεις που έχουν σχέση με το φάρμακο. Εκδηλώσεις από το ΚΝΣ εμφανίστηκαν μόνο μετά τη χορήγηση υψηλών δόσεων σημαντικά μεγαλύτερων από τις θεραπευτικές δόσεις: ανησυχία, σιελόρροια, σπασμοί, μειωμένη αύξηση του βάρους. Οι αρουραίοι και οι σκύλοι ανέχτηκαν καλά δόσεις από το στόμα 20 mg/kg και 10 mg/kg βάρους σώματος αντίστοιχα και οι σκύλοι δόσεις από το ορθό των 20 mg/kg βάρους σώματος χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια.

Στους αρουραίους δόσεις τραμαδόλης από 50 mg/kg/ημέρα και πάνω προκάλεσαν τοξικές ενέργειες στις μητέρες των ζώων και αύξηση της νεογνικής θνησιμότητας. Η καθυστέρηση των απογόνων επήλθε με τη μορφή διαταραχών της οστεοποίησης και καθυστέρησης στο άνοιγμα του κόλπου και των οφθαλμών. Η ανδρική γονιμότητα δεν επηρεάστηκε. Σε μεγαλύτερες δόσεις (από 50 mg/kg/ημέρα και πάνω) οι θήλεις παρουσίασαν μειωμένο ρυθμό κύησης. Στα κουνέλια υπήρξαν τοξικές ενέργειες στις μητέρες από δόσεις 125 mg/kg και πάνω και σκελετικές ανωμαλίες στους απογόνους.

Σε μερικά *in-vitro* συστήματα ελέγχου υπήρξαν ενδείξεις μεταλλαξιογόνου δράσης. Σε *in-vivo* μελέτες δεν αποδείχθηκαν τέτοιες ενέργειες.

Από τις μέχρι σήμερα πληροφορίες, η τραμαδόλη μπορεί να ταξινομηθεί στα μη μεταλλαξιογόνα φάρμακα.

Μελέτες επί της ογκογενετικής ικανότητας της υδροχλωρικής τραμαδόλης έχουν διεξαχθεί σε αρουραίους και ποντικούς. Η μελέτη στους αρουραίους δεν έδειξε καμία σχετιζόμενη με το φάρμακο αύξηση στην επίπτωση των όγκων. Στη μελέτη στους ποντικούς παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση αδενοκαρκινώματος του ήπατος στα αρσενικά ζώα (δοσοεξαρτώμενη, μη σημαντική αύξηση από 15 mg/kg και πάνω) και μία αύξηση των όγκων του πνεύμονα στις θήλεις όλων των δοσολογικών ομάδων (σημαντική, αλλά όχι δοσοεξαρτώμενη).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1. Κατάλογος εκδόχων

Σακχαρόζη
Άρωμα Λεμόνι
Ακεσουλφαμικό κάλιο (E-950)

6.2. Ασυμβατότητες

Δεν έχουν παρατηρηθεί.

6.3. Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4. Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες θερμοκρασίας για την φύλαξή του.

Φυλάσσετε το προϊόν στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5. Φύση και συστατικά του περιέκτη

Τα κοκκία για πόσιμο διάλυμα διατίθενται σε φακελίσκους που αποτελούνται από θερμο-συγκολλημένο πολυστρωματικό φύλλο χαρτιού / αλουμινίου / πολυαιθυλενίου (ως συμπολυμερές με οξικό βινυλεστέρα) σε χάρτινο κουτί.

Οι συσκευασίες περιέχουν 2, 3, 10, 15, 20, 50, 100 και 500 φακελίσκους

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6. Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Menarini International Operations Luxemburg S.A.
1, Avenue de la Gare
L-1611 Luxembourg - LUXEMBOURG

Τοπικός αντιπρόσωπος για την Ελλάδα
Menarini Hellas AE
Αν. Δαμβέργη 7 10445
Αθήνα / Τηλ.: 8316111

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Ελλάδα: 61225

Κύπρος: 023030

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ

Ελλάδα:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 8-6-2018

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

Κύπρος:

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02/10/2019

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ