

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

SKUDEXA Saquetas

1. NOME DO MEDICAMENTO

Skudexa 75 mg + 25 mg granulado para solução oral em saqueta

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém: 75 mg de cloridrato de tramadol e 25 mg de dexcetoprofeno (como trometamol de dexcetoprofeno)

Excipiente com efeito conhecido: sacarose 2,7 g por saqueta.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado para solução oral em saqueta.
Os grânulos são de cor branca a quase branca.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático de curto prazo da dor aguda moderada a grave em adultos cuja dor requeira uma combinação de tramadol e dexcetoprofeno.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é de uma saqueta por dia (equivalente a 75 mg de cloridrato de tramadol e 25 mg de dexcetoprofeno). Se necessário, podem ser administradas doses adicionais com um intervalo mínimo de 8 horas. A dose total diária não deve exceder as 3 saquetas por dia (equivalente a 225 mg de cloridrato de tramadol e 75 mg de dexcetoprofeno).

Skudexa não se destina a um tratamento prolongado, devendo o tratamento ser limitado ao período sintomático e nunca deverá exceder os 5 dias. A mudança para um analgésico simples deve ser considerada de acordo com a intensidade da dor e a resposta do doente.

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor período de tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.4).

Idosos:

Nos doentes idosos a dose inicial recomendada é de uma saqueta. Se necessário podem ser administradas doses adicionais com um intervalo mínimo de 8 horas e não excedendo a dose diária de 2 saquetas (equivalente a 150 mg de cloridrato de tramadol e 50 mg de dexetoprofeno). A dose pode ser aumentada até ao máximo de 3 saquetas diárias, como recomendado para a população em geral, somente após garantia de uma boa tolerância ao medicamento.

Os dados disponíveis sobre os idosos com idade superior a 75 anos são limitados, pelo que Skudexa deve ser utilizado com precaução nestes doentes (ver secção 4.4).

Compromisso Hepático:

Os doentes com disfunção hepática ligeira a moderada devem iniciar o tratamento com um número de doses reduzidas (dose total diária de 2 saquetas Skudexa) e devem ser cuidadosamente monitorizados.

Skudexa não deve ser administrado em doentes com disfunção hepática grave (ver secção 4.3).

Compromisso Renal:

A dose total diária inicial deve ser reduzida para 2 saquetas de Skudexa em doentes com disfunção renal ligeira (depuração da creatinina 60 - 89 ml / min) (ver secção 4.4).

Skudexa não deve ser administrado em doentes com disfunção renal moderada a grave (depuração da creatinina ≤ 59 ml / min) (ver secção 4.3).

População pediátrica:

A segurança e eficácia de Skudexa em crianças e adolescentes não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Portanto, Skudexa não deve ser administrado em crianças e adolescentes.

Modo de administração

Via oral.

Dissolver todo o conteúdo de cada saqueta num copo de água; agitar/mexer bem para ajudar a dissolver.

A solução preparada é incolor, opalescente. A solução obtida deve ser imediatamente ingerida após reconstituição.

A administração concomitante com alimentos diminui a velocidade de absorção do fármaco (ver secção 5.2), pelo que, para um efeito mais rápido as saquetas devem ser tomadas pelo menos 30 minutos antes das refeições.

4.3. Contraindicações

Devem ser tomadas em consideração as contraindicações reportadas para o dexetoprofeno e para o tramadol enquanto componentes individuais.

O dexcetoprofeno não deve ser administrado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade ao dexcetoprofeno, a qualquer outro AINE, ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1;
- Doentes aos quais substâncias com ação similar (p.ex. ácido acetilsalicílico, ou outro AINE) tenham provocado crises de asma, broncospasma, rinite aguda, ou originado polipos nasais, urticária ou edema angioneurótico;
- Reações fotoalérgicas ou fototóxicas conhecidas durante o tratamento com cetoprofeno ou fibratos;
- Doentes com úlcera péptica/hemorragia gastrointestinal em fase ativa ou história de hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração;
- Doentes com história de hemorragia gastrointestinal ou perfuração, relacionada com terapêutica anterior com AINEs;
- Doentes com dispepsia crónica;
- Doentes que tenham outras hemorragias ativas ou distúrbios hemorrágicos;
- Doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa;
- Doentes com insuficiência cardíaca grave;
- Doentes com disfunção renal moderada a grave (depuração da creatinina <59 ml/min);
- Doentes com função hepática gravemente comprometida (Child-Pugh C);
- Doentes com diátese hemorrágica e outros distúrbios de coagulação;
- Doentes com desidratação grave (causada por vômitos, diarreia ou consumo insuficiente de líquidos).

O tramadol não deve ser administrado nos seguintes casos:

- Hipersensibilidade ao tramadol ou a qualquer um dos excipientes listados na secção 6.1;
- Intoxicação aguda pelo álcool, hipnóticos, analgésicos, opiáceos ou medicamentos psicotrópicos;
- Doentes que estejam a ser tratados com inibidores da MAO, ou que os tenham tomado nos últimos 14 dias (ver secção 4.5);
- Doentes com epilepsia não adequadamente controlada com o tratamento (ver secção 4.4);
- Insuficiência respiratória grave

Skudexa está contraindicado durante a gravidez e o aleitamento (ver secção 4.6).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Devem ser tomadas em consideração as advertências e precauções especiais de utilização reportadas para o dexcetoprofeno e para o tramadol em monoterapia.

Dexcetoprofeno

Administrar com precaução em doentes com história de alergia.

O uso concomitante de dexcetoprofeno com outros AINEs, incluindo os inibidores selectivos da ciclooxigenase-2, deve ser evitado (ver secção 4.5).

Os efeitos indesejáveis podem ser minimizados utilizando a menor dose eficaz durante o menor tempo necessário para controlar os sintomas (ver secção 4.2 e informação sobre os riscos gastrointestinais e cardiovasculares abaixo descritos).

Riscos gastrointestinais

Hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração, que podem ser fatais, têm sido relatadas com todos os AINEs em qualquer altura do tratamento com ou sem sintomas de alerta ou história anterior de eventos gastrointestinais graves. Quando ocorrerem hemorragias gastrointestinais ou ulceração em doentes a tomar dexcetoprofeno o tratamento deve ser suspenso.

O risco de hemorragia gastrointestinal, ulceração ou perfuração é maior com doses mais elevadas de AINEs em doentes com história de úlcera, especialmente se acompanhada de hemorragia ou perfuração (ver secção 4.3), e nos idosos.

Como com todos os AINEs, qualquer história de esofagite, gastrite e/ou úlcera péptica deverá ser tida em consideração para assegurar a sua cura total antes de iniciar o tratamento com dexcetoprofeno. Os doentes com sintomas gastrointestinais ou história de doença gastrointestinal devem ser monitorizados em relação a perturbações digestivas, especialmente hemorragia gastrointestinal.

Os AINEs deverão ser administrados com cuidado a doentes com história de perturbação gastrointestinal (colite ulcerosa, doença de Crohn) dado que os sintomas poderão ser exacerbados (ver secção 4.8).

Uma terapêutica associada com agentes protetores (p.ex. misoprostol ou inibidores da bomba de prótons) deverá ser considerada para estes doentes bem como para os doentes que necessitem de tomar uma dose baixa de ácido acetilsalicílico, ou outros medicamentos que elevem também o risco gastrointestinal (ver abaixo e secção 4.5).

Doentes com história de toxicidade gastrointestinal, em particular os idosos, deverão reportar qualquer sintoma abdominal não usual (principalmente hemorragia gastrointestinal) especialmente na fase inicial do tratamento.

Deverão ser feitos avisos aos doentes a fazer medicação concomitante que possa aumentar o risco de ulceração ou hemorragia, tal como corticóides por via oral, anticoagulantes como a varfarina, inibidores seletivos da recaptação da serotonina ou anti-agregantes plaquetários como o ácido acetilsalicílico (ver secção 4.5).

Riscos renais

Deve tomar-se cuidado em doentes com insuficiência renal. O uso de AINEs nestes doentes pode provocar deterioração da função renal, retenção hídrica e edema. Deve ter-se também em atenção os doentes a receber tratamento com diuréticos ou em doentes que possam desenvolver hipovolémia uma vez que há um risco mais elevado de nefrotoxicidade.

Durante o tratamento deverá ser assegurada a toma adequada de líquidos para prevenir a desidratação e a possibilidade de aumento da toxicidade renal.

Como todos os AINEs, pode elevar os níveis plasmáticos da ureia e da creatinina. Como outros inibidores da síntese de prostaglandinas pode ser associado com

efeitos indesejáveis na função renal podendo causar nefrite glomerular, nefrite intersticial, necrose papilar renal, síndrome nefrótico e insuficiência renal aguda.

Riscos hepáticos

Deve tomar-se cuidado em doentes com insuficiência hepática. Como outros AINEs, pode causar um ligeiro aumento transitório de alguns parâmetros hepáticos, bem como, elevação significativa do aspartato aminotransferase (AST), também conhecido como transaminase glutâmica oxalacética (SGOT), e da alanina aminotransferase (ALT), também conhecida como transaminase glutâmica pirúvica (SGPT). Em caso de aumento significativo destes parâmetros, deverá suspender-se o tratamento.

Riscos cardiovasculares e cerebrovasculares

Têm sido notificados casos de retenção de líquidos e edema associados ao tratamento com AINE, pelo que os doentes com história de hipertensão e/ou insuficiência cardíaca congestiva ligeira a moderada deverão ser cuidadosamente monitorizados e aconselhados. Devem ser tomados cuidados especiais com os doentes com história de doença cardíaca, em particular com aqueles que tiveram episódios anteriores de insuficiência cardíaca, uma vez que, existe um risco acrescido de aparecimento de insuficiência cardíaca.

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamentos de longa duração) poderá estar associada a um ligeiro aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC). Não existem dados suficientes para excluir o risco de ocorrência destes efeitos aquando da utilização de dexcetoprofeno.

Os doentes com hipertensão arterial não controlada, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquémica cardíaca estabelecida, doença arterial periférica e/ou doença cerebrovascular apenas devem ser tratados com dexcetoprofeno após cuidada avaliação. As mesmas precauções deverão ser tomadas antes de iniciar o tratamento de longa duração de doentes com fatores de risco cardiovascular (p. ex. hipertensão, hiperlipidémia, diabetes mellitus, hábitos tabágicos).

Todos os AINEs não seletivos podem inibir a agregação plaquetária e prolongar o tempo de hemorragia pela inibição da síntese das prostaglandinas. Portanto, o uso de dexcetoprofeno em doentes submetidos a outras terapêuticas que interfiram com a hemostase, como a varfarina ou outras cumarinas ou heparinas não é recomendado (ver secção 4.5).

Reações cutâneas

Reações graves na pele, algumas delas fatais, incluindo dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, foram muito raramente reportadas em associação ao uso de AINEs (ver secção 4.8). Os doentes aparentam estar em maior risco de aparecimento destas reações na fase inicial do tratamento,

ocorrendo o início da reação, na maioria dos casos, durante o primeiro mês de tratamento. O dexcetoprofeno deverá ser descontinuado ao primeiro aparecimento de erupções cutâneas, lesões nas mucosas ou outros sinais de hipersensibilidade.

Idosos

Nos idosos existe um aumento da frequência de reações adversas aos AINEs especialmente hemorragia gastrointestinal e perfuração que podem ser fatais (ver secção 4.2). Estes doentes deverão iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível.

Os idosos são mais sujeitos a alterações da função renal, cardiovascular ou hepática (ver secção 4.2).

Outras informações:

É necessário um cuidado especial nos seguintes casos:

- Doentes com perturbação congénita do metabolismo da porfirina (p. ex. porfiria aguda intermitente);
- Doentes com desidratação;
- Imediatamente após uma cirurgia major.

Reações de hipersensibilidade aguda grave (por exemplo choque anafilático) foram observadas em ocasiões muito raras. O tratamento deverá ser suspenso aos primeiros sinais de reações de hipersensibilidade grave após a toma de dexcetoprofeno. Dependendo dos sintomas, deverão ser iniciados os procedimentos médicos necessários por profissionais de saúde especializados.

Os doentes com asma associada a rinite crónica, sinusite crónica e/ou pólipos nasais têm um risco mais elevado de alergia ao ácido acetilsalicílico e/ou aos AINEs comparativamente à restante população. A administração deste medicamento pode causar ataques de asma ou broncospasmo, especialmente em doentes com alergia ao ácido acetilsalicílico ou aos AINEs (ver secção 4.3).

Exceionalmente, a varicela poderá estar na origem de complicações infecciosas graves na pele e nos tecidos moles. Até ao momento, o contributo dos AINEs no agravamento destas infeções não pode ser eliminado. Portanto, é aconselhável evitar o uso de dexcetoprofeno no caso da varicela.

O dexcetoprofeno deverá ser administrado com precaução aos doentes com perturbações hematopoiéticas, lúpus eritematoso sistémico ou doença mista do tecido conjuntivo.

Tal como outros AINEs o dexcetoprofeno pode mascarar os sintomas de doenças infecciosas.

Este medicamento contém 2,7g de sacarose por dose, isto deve ser tido em consideração em doentes com diabetes mellitus. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou

insuficiência de sacarase isomaltase não devem tomar este medicamento.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Skudexa nas crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas. Portanto, o Skudexa não deve ser administrado em crianças e adolescentes.

Tramadol

O tramadol deverá ser utilizado com especial cuidado em doentes com dependência, em doentes com lesões cerebrais, em estado de choque, com grau reduzido de consciência de causa desconhecida, perturbações do centro respiratório ou da função respiratória, ou com pressão intracraniana aumentada.

Em doentes sensíveis aos opiáceos o medicamento deve ser administrado com precaução.

Deverá tomar-se cuidado no tratamento de doentes com depressão respiratória, ou quando são administrados concomitantemente medicamentos depressores do SNC (ver secção 4.5), ou se a dosagem recomendada for excedida de forma significativa (ver secção 4.9), uma vez que, a possibilidade de insuficiência respiratória não pode ser excluída nestes casos.

Têm sido relatados casos de convulsões em doentes tratados com tramadol nas dosagens recomendadas. O risco pode aumentar se as doses de tramadol excederem a dose máxima recomendada (400 mg).

Adicionalmente, o tramadol pode aumentar o risco de convulsão em doentes a tomar outros medicamentos que diminuam a ocorrência de convulsões (ver secção 4.5.). Doentes com epilepsia ou suscetíveis a sofrer convulsões só devem ser tratados com tramadol se existirem circunstâncias imperiosas.

A administração prolongada pode causar o desenvolvimento de tolerância e de dependência psíquica e física. Em doentes com tendência para o abuso ou dependência de medicamentos, o tratamento com tramadol só deverá ser realizado a curto prazo e sob vigilância médica restrita.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados ensaios clínicos para avaliar o potencial impacto das interações medicamentosas no perfil de segurança do Skudexa. Contudo, devem ser tidas em consideração as que foram relatadas para o dexcetoprofeno e para o tramadol enquanto componentes individuais.

Dexcetoprofeno

As seguintes interações são atribuídas aos fármacos anti-inflamatórios (AINEs) em geral:

Associações não aconselháveis:

- Outros AINEs (incluindo inibidores seletivos da ciclooxigenase-2), incluindo doses elevadas de salicilatos (≥ 3 g/dia): a administração conjunta de vários

AINEs pode elevar o risco de úlceras gastrointestinais e de hemorragia devido ao efeito sinérgico.

- Anticoagulantes: os AINEs podem potenciar os efeitos dos anticoagulantes, tal como a varfarina, devido à elevada ligação do dexcetoprofeno às proteínas plasmáticas, à inibição da função plaquetária e à lesão da mucosa gastroduodenal. Se a combinação não puder ser evitada, deve ser instituída uma vigilância clínica rigorosa e a monitorização dos parâmetros laboratoriais.
- Heparinas: risco acrescido de hemorragia (devido à inibição da função plaquetar e à lesão da mucosa gastroduodenal). Se a associação não puder ser evitada, deve ser instituída uma vigilância clínica rigorosa e a monitorização dos parâmetros laboratoriais.
- Corticosteróides: existe um risco acrescido de ulceração gastrointestinal ou hemorragia.
- Lítio (descrito para vários AINEs): os AINEs podem elevar os níveis sanguíneos do lítio, que podem atingir valores tóxicos (diminuição da excreção renal do lítio). Este parâmetro requer por isso monitorização durante o início, ajustamento e descontinuação do tratamento com dexcetoprofeno.
- Metotrexato, utilizado em doses elevadas de 15 mg / semana ou superiores: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato devido a uma diminuição da depuração renal pelos anti-inflamatórios no geral.
- Hidantoínas (incluindo fenitoínas) e sulfonamidas: os efeitos tóxicos destas substâncias podem ser potenciados.

Associações que requerem precauções:

- Diuréticos, inibidores da Enzima de Conversão da Angiotensina (ECA), antibióticos aminoglicosídeos e antagonistas dos recetores da angiotensina II: o dexcetoprofeno pode diminuir o efeito dos diuréticos e dos fármacos anti-hipertensores. Em alguns doentes com a função renal comprometida (como os doentes desidratados ou os doentes idosos com a função renal comprometida), a coadministração de agentes inibidores da ciclooxigenase, de inibidores da ECA, de antagonistas dos recetores da angiotensina II ou antibióticos aminoglicosídeos pode originar uma degradação posterior da função renal, que é geralmente reversível. Em caso de prescrição conjunta de dexcetoprofeno e de um diurético, é essencial assegurar a hidratação adequada do doente e monitorizar a função renal no início do tratamento e a partir daí periodicamente. A coadministração de dexcetoprofeno e de diuréticos poupadores de potássio pode originar hipercalcemia. É necessário monitorizar as concentrações de potássio no sangue (ver secção 4.4).
- Metotrexato, utilizado em doses baixas, inferiores a 15 mg / semana: aumento da toxicidade hematológica do metotrexato devido a uma diminuição da depuração renal pelos anti-inflamatórios, em geral. Proceder à monitorização semanal da contagem hematológica durante as primeiras semanas de tratamento com a associação. Intensificar a vigilância clínica na presença de insuficiência renal mesmo ligeira, e em doentes idosos.
- Pentoxifilina: risco acrescido de hemorragia. Deve intensificar-se a monitorização

clínica e controlar mais frequentemente o tempo de hemorragia.

- Zidovudina: risco de aumento de toxicidade para os eritrócitos devido à ação sobre os reticulócitos, ocorrendo anemia grave, uma semana após o início dos AINEs. Controlar o hemograma completo e a contagem dos reticulócitos, uma a duas semanas após o início do tratamento com AINEs.
- Sulfonilureias: os AINEs podem aumentar o efeito hipoglicêmico das sulfonilureias, por deslocação dos pontos de ligação às proteínas plasmáticas.

Associações que têm de ser consideradas:

- Beta-bloqueadores: o tratamento com um AINE pode diminuir o efeito anti-hipertensor devido à inibição da síntese das prostaglandinas.
- Ciclosporina e tacrolimus: a nefrotoxicidade pode aumentar com os AINEs devido aos efeitos mediadores da prostaglandina renal. Durante o tratamento concomitante, a função renal deve ser avaliada.
- Trombolíticos: risco acrescido de hemorragia.
- Anti-agregantes plaquetários e inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs): Risco acrescido de hemorragia gastrointestinal (ver secção 4.4).
- Probenecide: as concentrações plasmáticas do dexcetoprofeno podem ser aumentadas; esta interação pode ser devida a um mecanismo inibitório no local de secreção tubular renal e da conjugação glucurónica, requerendo o ajustamento da dose do dexcetoprofeno.
- Glicosídeos cardíacos: os AINEs podem aumentar a concentração plasmática dos glicosídeos.
- Mifepristona: Em virtude de um hipotético risco dos inibidores da síntese das prostaglandinas poderem alterar a eficácia da mifepristona, os AINEs não devem ser usados nos 8-12 dias seguintes à administração de mifepristona. Evidências limitadas sugerem que a coadministração de AINEs no dia da administração de prostaglandinas não influencia adversamente os efeitos da mifepristona ou da prostaglandina no amadurecimento cervical ou na contração uterina e não reduz a eficácia clínica da interrupção médica da gravidez.
- Antibióticos quinolónicos: Estudos em animais indicam que doses elevadas de quinolonas em associação com os AINEs podem elevar o risco de aparecimento de convulsões.
- Tenofovir: o uso concomitante com AINEs pode aumentar a ureia plasmática e a creatinina; a função renal deve ser monitorizada para controlar o potencial da influência sinérgica na função renal.
- Desferriaxox: o uso concomitante com AINEs pode aumentar o risco de toxicidade gastrointestinal. É necessária uma monitorização clínica rigorosa quando o deferasirox é associado com estas substâncias.
- Pemetrexedo: o uso concomitante com AINEs pode diminuir a eliminação do pemetrexedo, portanto deve ter-se precaução aquando da administração de doses elevadas de AINEs. Em doentes com insuficiência renal ligeira a moderada (depuração da creatinina 45-79 ml/min), a administração concomitante de pemetrexedo com AINEs deve ser evitada durante os dois dias anteriores e os dois dias seguintes à administração do pemetrexedo.

Tramadol

Associações não aconselháveis:

- O tramadol não deve ser associado aos inibidores da Monoaminoxidase (MAO) (ver secção 4.3). Em doentes tratados com inibidores da MAO nos 14 dias anteriores ao uso do opioide petidina, observaram-se interações com risco de vida ao nível do sistema nervoso central bem como da função respiratória e cardiovascular. Não se podem excluir as mesmas interações com os inibidores da MAO durante o tratamento com tramadol.
- Deve ter-se precaução durante a administração concomitante de tramadol e derivados cumarínicos (p.ex. varfarina) dado que foram relatados casos de aumento do INR com hemorragia grave e equimoses em alguns doentes.
- A associação de agonistas/antagonistas opioides mistos (p.ex. buprenorfina, nalbufina, pentazocina) e tramadol não é aconselhável porque o efeito analgésico de um agonista puro pode ser teoricamente reduzido em tais circunstâncias.

Associações que requerem precauções:

- O tramadol pode induzir convulsões e aumentar o potencial para causar convulsões dos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), dos inibidores de recaptção da serotonina-noradrenalina (IRSNs), dos antidepressivos tricíclicos, dos antipsicóticos e de outros medicamentos que diminuem o limiar de ocorrência de convulsões (tais como a bupropiona, mirtazapina, tetrahydrocannabinol).
- A utilização terapêutica concomitante de tramadol e medicamentos serotoninérgicos, tais como inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), inibidores de recaptção da serotonina-noradrenalina (IRSNs), inibidores da MAO (ver secção 4.3), antidepressivos tricíclicos e mirtazapina pode causar toxicidade serotoninérgica. É provável que ocorra síndrome da serotonina quando um dos seguintes casos é observado: mioclonia espontânea, mioclonia induzida ou ocular com agitação ou diaforese, tremor e hiperreflexia, hipertonia e temperatura corporal > 38°C e mioclonia induzida ou ocular. A suspensão dos medicamentos serotoninérgicos conduz geralmente a uma rápida melhoria. O tratamento depende do tipo e gravidade dos sintomas.

Associações que têm de ser consideradas:

- A administração concomitante de tramadol com outros medicamentos de ação no sistema nervoso central ou com álcool pode potenciar os efeitos no sistema nervoso central (ver secção 4.8).
- Os resultados obtidos em estudos farmacocinéticos demonstraram que na administração concomitante ou prévia de cimetidina (inibidor enzimático) é pouco provável que ocorram interações clinicamente relevantes.
- A administração simultânea ou prévia de carbamazepina (indutor enzimático) pode reduzir o efeito analgésico e diminuir a duração da ação terapêutica.
- Num número limitado de estudos a administração pré ou pós-operatória do

antagonista antiemético 5-HT₃ ondansetron aumentou a necessidade da toma de tramadol em doentes com dor pós-operatória.

- Outras substâncias ativas de conhecida ação inibitória sobre a CYP3A4, tais como cetoconazol e eritromicina, podem inibir o metabolismo do tramadol (N-desmetilação) e provavelmente também o do metabolito activo O-desmetilado. O impacto clínico desta interação ainda não foi estudado.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não ocorreram casos de gravidez durante o desenvolvimento clínico do Skudexa. O perfil de segurança do Skudexa durante a gravidez não foi estabelecido nos estudos clínicos incluídos nesta secção. Devem ser tidos em consideração os dados relatados para o dexcetoprofeno e para o tramadol enquanto componentes individuais.

Dexcetoprofeno

A inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar negativamente a gravidez e/ou o desenvolvimento embrio-fetal. Os dados dos estudos epidemiológicos sugerem um aumento do risco de aborto e de malformações cardíacas e de gastrosquise na sequência da utilização de um inibidor da síntese das prostaglandinas no início da gravidez. O risco absoluto de malformações cardiovasculares aumentou de valores inferiores a 1% para aproximadamente 1,5%. Presume-se que o risco aumenta com a dose e duração do tratamento. Nos animais, demonstrou-se que a administração de inibidores da síntese das prostaglandinas tem como consequência o aumento de abortos pré e pós-implantação e da mortalidade embrio-fetal. Adicionalmente, registou-se maior incidência de malformações incluindo malformações cardiovasculares em animais expostos a inibidores da síntese das prostaglandinas durante o período organogenético.

Contudo, os estudos efetuados em animais com dexcetoprofeno não demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Durante o terceiro trimestre de gravidez todos os inibidores da síntese das prostaglandinas podem expor o feto a:

- Toxicidade cardiopulmonar (com fecho prematuro do ducto arterial e hipertensão pulmonar);
- Disfunção renal, que pode progredir para insuficiência renal com oligohidrâmnios;

Na fase final da gravidez a mãe e o recém-nascido podem estar expostos a:

- Possível prolongamento do tempo de hemorragia, um efeito anti-agregante que pode verificar-se mesmo com doses muito baixas;
- Inibição das contrações uterinas com consequente atraso ou prolongamento do trabalho de parto.

Tramadol

Estudos realizados em animais revelaram que doses muito elevadas de tramadol afetam o desenvolvimento dos órgãos, a ossificação e a mortalidade neonatal. Não foram observados efeitos teratogênicos. O tramadol atravessa a placenta. Os dados disponíveis sobre a segurança do tratamento com tramadol durante a gravidez humana são insuficientes.

O tramadol, administrado antes ou durante o parto, não afeta a contractibilidade uterina. Nos recém-nascidos podem verificar-se alterações da frequência respiratória que geralmente não são clinicamente relevantes. O tratamento crônico durante a gravidez pode conduzir a sintomas de privação em recém-nascidos.

Considerando o acima exposto, Skudexa está contraindicado durante a gravidez (ver secção 4.3).

Aleitamento

Não foram realizados ensaios clínicos controlados para estudar a excreção do Skudexa no leite materno. Devem ser tidos em consideração os dados relatados para o dexcetoprofeno e para o tramadol como componentes individuais.

Dexcetoprofeno

Desconhece-se se o dexcetoprofeno é excretado no leite materno.

Tramadol

O tramadol e os seus metabolitos encontram-se em pequenas quantidades no leite materno. Um recém-nascido poderá ingerir cerca de 0,1% da dose administrada à progenitora. Não se recomenda a administração de tramadol durante a amamentação.

Considerando o acima exposto, Skudexa está contraindicado durante a amamentação (ver secção 4.3).

Fertilidade

Tal como com os outros AINEs, o tratamento com dexcetoprofeno pode afectar negativamente a fertilidade feminina, pelo que não está recomendado em mulheres que estão a tentar engravidar. Nas mulheres que têm dificuldades em engravidar ou que estão submetidas a tratamentos de fertilidade, recomenda-se a suspensão do tratamento com dexcetoprofeno.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos conhecidos para as substâncias isoladas do Skudexa aplicam-se à combinação fixa.

Dexcetoprofeno

Dexcetoprofeno pode causar maior ou menor influência sobre a capacidade de

conduzir veículos e utilizar máquinas devido à possibilidade de ocorrência de vertigens ou sonolência

Tramadol

Mesmo quando tomado de acordo com as indicações o tramadol pode causar efeitos tais como sonolência ou vertigens, pelo que poderá diminuir a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. Isto aplica-se especialmente quando em associação a outros psicotrópicos e ao álcool.

4.8. Efeitos indesejáveis

Os efeitos adversos descritos nos ensaios clínicos como possivelmente relacionados com o Skudexa, bem como as reações adversas referidas nos RCMs de formulações orais de dexetoprofeno e de tramadol, estão resumidos no Quadro seguinte, classificados de acordo com a Classe de Sistemas de Órgãos.

As frequências são apresentadas do seguinte modo:

Muito frequentes: $\geq 1/10$

Frequentes: $\geq 1/100$ a $<1/10$

Pouco frequentes: $\geq 1/1.000$ a $<1/100$

Raras: $\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$

Muito raras: $< 1/10.000$

Desconhecidas: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis.

Classes de sistemas de órgãos MedDRA	Reações adversas	Frequência		
		SKUDEXA	Dexetoprofeno	Tramadol
Doenças do sangue e do sistema linfático	Trombocitose	Pouco frequente		
	Neutropenia	-	Muito rara	-
	Trombocitopenia	-	Muito rara	-
Doenças do Sistema imunitário	Hipersensibilidade (p.ex. dispnea, broncospasmo, pieira, angioedema)	-	Muito rara	Rara
	Reações anafiláticas, incluindo choque anafilático	-	Muito rara	Rara
	Edema da laringe	Pouco frequente	Rara	-
Doenças do metabolismo e da nutrição	Perturbações do apetite			Rara
	Diminuição do apetite	-	Rara	-
	Hipoglicemia			Desconhecida
	Hipocalemia	Pouco		

		frequente		
Perturbações do foro psiquiátrico	Ansiedade		Pouco frequente	Rara
	Perturbações cognitivas			Rara
	Estado confusional			Rara
	Dependência			Rara
	Alucinações			Rara
	Insónia		Pouco frequente	
	Alterações de humor			Rara
	Pesadelos			Rara
	Distúrbios psicóticos	Pouco frequente		
	Distúrbios do sono			Rara
Doenças do sistema nervoso	Alteração na coordenação			Rara
	Tonturas	Frequente	Pouco frequente	Muito frequente
	Epilepsia			Rara
	Cefaleias	Pouco frequente	Pouco frequente	Frequente
	Contrações musculares involuntárias			Rara
	Parestesia		Rara	Rara
	Perturbações sensoriais			Rara
	Sonolência	Pouco frequente	Pouco frequente	Frequente
	Perturbações da fala			Desconhecida
	Síncope		Rara	Rara
Tremores			Rara	
Afeções oculares	Visão turva		Muito rara	Rara
	Midríase			Desconhecida
	Miose			Rara
	Edema periorbital	Pouco frequente		
Afeções do ouvido e do labirinto	Zumbido		Muito rara	
	Vertigens	Pouco frequente	Pouco frequente	
Cardiopatias	Bradycardia			Rara
	Palpitações		Pouco	Pouco

			frequente	frequente
	Taquicardia	Pouco frequente	Muito rara	Pouco frequente
Vasculopatias	Colapso cardiovascular			Pouco frequente
	Rubores		Pouco frequente	
	Crise hipertensiva	Pouco frequente		
	Hipotensão	Pouco frequente	Muito rara	
	Hipotensão ortostática			Pouco frequente
Doenças respiratórias torácicas e do mediastino	Bradipneia		Rara	
	Broncospasmo		Muito rara	
	Dispneia		Muito rara	Rara
	Depressão respiratória			Pouco frequente
Doenças gastrointestinais	Desconforto abdominal			Pouco frequente
	Distensão abdominal	Pouco frequente		Pouco frequente
	Dor abdominal		Frequente	
	Obstipação	Pouco frequente	Pouco frequente	Frequente
	Diarreia		Frequentes	Pouco frequente
	Boca seca		Pouco frequente	Frequente
	Dispepsia	Pouco frequente	Frequente	
	Flatulência		Pouco frequente	
	Gastrite		Pouco frequente	
	Irritação gastrointestinal		Pouco frequente	
	Náuseas	Frequente	Frequente	Muito frequente
	Pancreatite		Muito rara	
	Úlcera péptica hemorrágica		Rara	
	Perfuração da úlcera péptica		Rara	
Úlcera péptica		Rara		

	Esforço para vomitar			Pouco frequente
	Vómitos	Frequente	Frequente	Frequente
Afeções hepatobiliares	Hepatite		Rara	
	Lesão hepatocelular		Rara	
	Aumento do valor das enzimas hepáticas incluindo o teste da função hepática alterada e aumento da gama glutamiltransferase	Pouco frequente	Rara	Muito rara
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Acne		Rara	
	Edema facial	Pouco frequente	Muito rara	
	Hiperhidrose	Pouco frequente	Rara	Frequente
	Reação de fotossensibilidade		Muito rara	
	Prurido		Muito rara	Pouco frequente
	Erupção cutânea		Pouco frequente	Pouco frequente
	Síndrome de Stevens Johnson		Muito rara	
	Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell)		Muito rara	
	Urticária	Pouco frequente	Rara	Pouco frequente
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Dor nas costas		Rara	
	Fraqueza			Rara
Doenças renais e urinárias	Disúria			Rara
	Hematuria	Pouco frequente		
	Perturbações da micção			Rara
	Nefrite		Muito rara	
	Síndrome nefrótico		Muito rara	

	Poliúria		Rara		
	Insuficiência renal aguda		Rara		
	Retenção urinária			Rara	
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Alterações menstruais		Rara		
	Alterações prostáticas		Rara		
Perturbações gerais e alterações locais no de administração	Astenia	Pouco frequente	Pouco frequente		
	Calafrios	Pouco frequente	Pouco frequente		
	Desconforto	Pouco frequente			
	Sentir-se mal	Pouco frequente			
	Sintomas de privação da medicação (agitação, ansiedade, nervosismo, insónia, hipercinésia, tremor e sintomas gastrointestinais: ataques de pânico, ansiedade severa, alucinações, parestesias, zumbido e sintomas involuntários do sistema nervoso central, i.e. confusão, delírios, despersonalização, desrealização, paranóia)				Rara/Muito rara
	Fadiga		Pouco frequente	Frequente	
	Mal estar		Pouco frequente		
	Edema periférico		Rara		
Dor		Pouco			

			frequente	
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da pressão arterial	Pouco frequente	Rara	Rara
	Aumento da fosfatase alcalina no sangue	Pouco frequente		
	Aumento do lactato desidrogenase no sangue	Pouco frequente		

Dexcetoprofeno-tramadol

As reações adversas observadas mais frequentemente nos ensaios clínicos foram náuseas, sonolência, vômitos e tonturas (3,8%, 3,6%, 3,0% e 1,1% dos doentes, respetivamente).

Dexcetoprofeno

Gastrointestinais: os eventos adversos mais usualmente observados são de natureza gastrointestinal. Pode ocorrer úlcera péptica, perfuração ou hemorragia gastrointestinal, por vezes fatal, principalmente nos idosos (ver secção 4.4). Após administração foram reportados casos de náuseas, vômitos, diarreia, flatulência, obstipação, dispepsia, dor abdominal, melena, hematemesa, estomatite ulcerativa, exacerbação de colite e doença de Crohn (ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização). Menos frequentemente foi observada gastrite. Simultaneamente com a administração de AINEs foram reportados casos de edema, hipertensão e insuficiência cardíaca.

Tal como com outros AINEs os seguintes efeitos indesejáveis podem ocorrer: meningite asséptica, a qual pode ocorrer predominantemente em doentes com lúpus eritematoso sistémico ou doença mista do tecido conjuntivo; reações hematológicas (púrpura, anemia aplástica e hemolítica e, raramente, agranulocitose e hipoplasia medular). Reações bolhosas incluindo o síndrome de Stevens Johnson e Necrólise epidérmica tóxica (muito raras).

Os dados dos ensaios clínicos e epidemiológicos sugerem que a administração de alguns AINE (particularmente em doses elevadas e em tratamento de longa duração) poderá estar associada a um pequeno aumento do risco de eventos trombóticos arteriais (por exemplo enfarte do miocárdio ou AVC) (ver secção 4.4).

Tramadol

As reações adversas reportadas mais frequentemente devido ao tramadol são as náuseas e as tonturas, ambas ocorrendo em mais de 10% dos doentes.

Se as doses recomendadas forem consideravelmente excedidas e forem administradas concomitantemente substâncias depressoras do SNC (ver secção 4.5) pode ocorrer insuficiência respiratória.

Foi reportado agravamento da asma, embora não tenha sido estabelecida uma relação causal.

Ocorreram convulsões epiletiformes sobretudo após a administração de doses elevadas de tramadol ou após a administração concomitante de fármacos capazes de diminuir o limiar da ocorrência de convulsões, bem como de induzir convulsões cerebrais por si mesmos (ver secção 4.4 e secção 4.5).

Os sintomas das reações de privação, idênticos àqueles que ocorrem com as reações de privação com opiáceos, podem ser: agitação, ansiedade, nervosismo, insónia, hipercinésia, tremor e sintomas gastrointestinais.

Outros sintomas que foram muito raramente observados com a suspensão do tramadol, incluem: ataques de pânico, ansiedade severa, alucinações, parestesias, acufenos, e sintomas involuntários do sistema nervoso central (ex.. confusão, delírios, despersonalização, desrealização, paranóia).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através de:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9. Sobredosagem

Não foram relatados casos de sobredosagem nos ensaios clínicos. Devem ser tidos em consideração os dados relatados para o dexcetoprofeno e para o tramadol como componentes individuais.

Sintomas

Dexcetoprofeno

A sintomatologia após uma sobredosagem de dexcetoprofeno não é conhecida. Medicamentos contendo dexcetoprofeno têm causado distúrbios gastrointestinais (vómitos, anorexia, dor abdominal) e neurológicos (sonolência, vertigens, desorientação, dores de cabeça).

Tramadol

Em princípio, a sobredosagem com tramadol provoca os mesmos sintomas que se observam com outros analgésicos de ação central (opiáceos). Estes incluem, em particular, miose, vômitos, colapso cardiovascular, alterações da consciência culminando em coma, convulsões e depressão respiratória que pode conduzir a paragem respiratória.

Tratamento

Dexcetoprofeno

Em caso de ingestão acidental ou excessiva deve-se instituir uma terapêutica sintomática imediata de acordo com a condição clínica do doente. Em caso de ingestão de uma quantidade superior a 5mg/kg, quer num adulto quer numa criança, deve-se administrar carvão ativado, no prazo de 1 hora.

O dexcetoprofeno pode ser eliminado por diálise.

Tramadol

Manter desobstruídas as vias respiratórias (evitar a aspiração), manter a respiração e a circulação dependendo dos sintomas. O antídoto para a insuficiência respiratória é a naloxona. Em ensaios realizados com animais a naloxona não exerceu qualquer efeito sobre as convulsões. Nestes casos recomenda-se a administração intravenosa de diazepam.

Em caso de intoxicação por via oral, recomenda-se a desintoxicação gastrointestinal com carvão ativado no prazo de duas horas após a toma de tramadol.

O tramadol pode ser eliminado por diálise, contudo é removido minimamente do plasma através de hemodiálise ou hemofiltração.

Portanto, o tratamento da intoxicação aguda por tramadol usando unicamente hemodiálise ou hemofiltração não é apropriado para a desintoxicação.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.12 Sistema Nervoso Central. Analgésicos estupefacientes.

Código ATC: N02AJ14

Mecanismo de ação

O dexcetoprofeno é o sal de trometamina do ácido S-(+)-2-(3-benzoil fenil) propiónico, um fármaco analgésico, anti-inflamatório e antipirético, que pertence ao grupo dos Anti-Inflamatórios Não Esteróides (M01AE).

O mecanismo de ação dos AINEs está associado à redução da síntese das prostaglandinas pela inibição da via da ciclooxigenase. Concretamente, ocorre uma inibição da transformação do ácido araquidónico em endoperóxidos cíclicos, PGG₂

e PGH₂ que originam prostaglandinas PGE₁, PGE₂, PGE_{2α} e PGD₂, assim como prostaciclina PGI₂ e tromboxanos (TxA₂ e TxB₂).

Por outro lado, a inibição da síntese das prostaglandinas pode afetar outros mediadores de inflamação como as quininas, causando uma ação indireta que pode ser adicional à ação direta.

Está demonstrado que o dexcetoprofeno é um inibidor da atividade COX-1 e COX-2 nos animais de experiência e no homem.

O cloridrato de tramadol é um analgésico opióide de ação central. É um agonista parcial e não-seletivo dos recetores opióides μ , δ e κ , com maior afinidade para os recetores μ .

A atividade opióide resulta da baixa ligação de afinidade do composto de origem, bem como da elevada ligação de afinidade do metabolito O-desmetilado M1, aos recetores opióides μ . Em modelos animais o M1 é até 6 vezes mais potente do que o tramadol na produção de efeitos analgésicos e 200 vezes mais potente na afinidade aos opióides μ . Em vários ensaios com animais o efeito analgésico induzido pelo tramadol é antagonizado apenas parcialmente pelo antagonista opióide naloxona. A contribuição relativa do tramadol e do metabolito M1 para o efeito analgésico no homem varia consoante as concentrações plasmáticas de cada composto.

O tramadol tem demonstrado ser um inibidor da recaptação da norepinefrina e da serotonina in vitro, tal como outros analgésicos opióides. Estes mecanismos podem contribuir de modo independente para a ação analgésica do tramadol.

O tramadol exerce um efeito antitússico. Contrariamente à morfina, a administração de doses analgésicas de tramadol durante longos períodos não desenvolve qualquer ação depressora da função respiratória. A motilidade gastrointestinal é também menos afectada. Os efeitos no sistema cardiovascular tendem a ser ligeiros. A intensidade da ação do tramadol é referida como sendo 1/10 (um décimo) a 1/6 (um sexto) da inerente à morfina.

Efeitos farmacodinâmicos

Estudos de segurança pré-clínica demonstraram uma interação sinérgica entre as substâncias ativas observadas durante os modelos de inflamação aguda e crónica e sugerem que doses mais baixas de cada substância ativa permitem obter um efeito analgésico efetivo.

Eficácia e segurança clínica

Ensaio clínico realizados em diversos modelos de dor nociceptiva moderada a grave (incluindo dor de dentes, dor somática e dor visceral) demonstraram a atividade analgésica efetiva de Skudexa.

Num estudo paralelo de grupo, aleatorizado, duplamente-cego, multi-dose, realizado em 606 doentes com dor moderada a grave após histerectomia abdominal, com uma média de idade de 47,6 anos (entre os 25 e os 73 anos de idade), a eficácia analgésica da associação comparativamente à dos componentes individuais foi avaliada com base na soma das diferenças de intensidade da dor ao longo de um intervalo de 8 horas (SDID8) após a administração da primeira dose da medicação em estudo, sendo a intensidade da dor avaliada através de uma escala visual

analógica (EVA) de 100mm. Um valor mais alto de SDID indica um maior alívio da dor. O tratamento com Skudexa teve um efeito analgésico significativamente mais elevado em comparação ao dos componentes individuais administrados com a mesma dosagem (25 mg de dexcetoprofeno) ou com uma dosagem mais elevada (100 mg de tramadol), apresentando os seguintes resultados: Skudexa (241,8), 25 mg de dexcetoprofeno (184,5), 100 mg de tramadol (157,3).

Durante as primeiras 8 horas após a administração de Skudexa, os doentes reportaram uma Intensidade de Dor significativamente mais baixa (ID-EVA= 33,6) e com uma diferença estatística relevante ($p < 0,0001$) em relação ao dexcetoprofeno 25 mg (ID-EVA= 42,6) e ao tramadol 100 mg (ID-EVA= 42,9). Também foi demonstrado um efeito analgésico superior durante 56 horas após a administração de doses repetidas de acordo com o esquema posológico numa população Intenção-de-Tratar, na qual foram excluídos os doentes que não receberam tratamento ativo como primeira dose única, com uma diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) entre o Skudexa, o dexcetoprofeno 25 mg (-8,4) e o tramadol 100 mg (-5,5).

Os doentes tratados com Skudexa necessitaram de menos medicação de urgência para controlar a dor (11,8% de doentes em comparação a 21,3% ($p = 0,0104$) e 21,4% ($p = 0,0097$) submetidos a tratamento com dexcetoprofeno 25 mg e tramadol 100 mg, respetivamente). O efeito analgésico superior de Skudexa no uso repetido durante 56 horas torna-se mais evidente tendo em consideração o impacto do uso de medicação de urgência, dado que se obtém uma diferença ID-EVA mais favorável ao Skudexa comparativamente ao dexcetoprofeno (-11,0) e ao tramadol (-9,1), com uma importância estatística de $p = < 0,0001$.

Num estudo paralelo de grupo, aleatorizado, duplamente-cego, multi-dose, realizado em 641 doentes com dor moderada a grave após uma artroplastia total da anca, com uma média de idade de 61,9 anos (entre os 29 e os 80 anos de idade), a eficácia analgésica da combinação comparativamente à dos componentes individuais foi avaliada durante 8 horas após a administração da primeira dose da medicação em estudo (SDID8).

O tratamento com Skudexa teve um efeito analgésico significativamente mais elevado em comparação ao dos componentes individuais administrados com a mesma dosagem (25 mg de dexcetoprofeno) ou com uma dosagem mais elevada (100 mg de tramadol): Skudexa (246,9), 25 mg de dexcetoprofeno (208,8), 100 mg de tramadol (204,6). Durante as primeiras 8 horas após a administração de Skudexa, os doentes reportaram uma Intensidade de Dor significativamente mais baixa (ID-EVA= 26,3) e com uma diferença estatística relevante ($p < 0,0001$) em relação ao dexcetoprofeno 25 mg (ID-EVA= 33,6) e ao tramadol 100 mg (ID-EVA= 33,7).

Também foi demonstrado um efeito analgésico superior durante 56 horas após a administração de doses repetidas de acordo com o esquema posológico numa população Intenção-de-Tratar, na qual foram excluídos os doentes que não receberam tratamento ativo como primeira dose única, com uma diferença estatística significativa ($p < 0,0001$) entre o Skudexa, o dexcetoprofeno 25 mg (-8,1) e o tramadol 100 mg (-6,3), respetivamente.

A medicação de urgência para controlar a dor foi necessária a 15,5% dos doentes submetidos a tratamento com Skudexa em comparação a 28,0% ($p= 0,0017$) e 25,2% ($p=0,0125$) dos doentes submetidos a tratamento com dexcetoprofeno 25 mg e tramadol 100 mg, respetivamente. O efeito analgésico superior de Skudexa no uso repetido durante 56 horas torna-se mais evidente tendo em consideração o impacto do uso de medicação de urgência, obtendo uma diferença estatística ($p= <0,0001$) ID-EVA mais favorável ao Skudexa comparativamente ao dexcetoprofeno (-10,4) e ao tramadol (-8,3).

População pediátrica

A Agência Europeia do Medicamento revogou a obrigação de submeter os resultados de estudos com Skudexa em todos os subtipos da população pediátrica no tratamento da dor aguda moderada a grave (ver secção 4.2 para informação sobre o uso pediátrico).

5.2. Propriedades farmacocinéticas

A administração concomitante de dexcetoprofeno e tramadol em indivíduos saudáveis não tem efeitos nos parâmetros farmacocinéticos de nenhum dos componentes individuais.

Um estudo de bioequivalência em voluntários saudáveis foi realizado para comparar Skudexa 75 mg + 25 mg de granulado para solução em saqueta versus comprimido revestido por película. Para o dexcetoprofeno, as duas formulações foram bioequivalentes em termos da extensão da biodisponibilidade (AUC); as concentrações máximas (C_{max}) foram aproximadamente 15% maiores após os grânulos para solução oral em comparação com o comprimido revestido por película. Em relação ao tramadol, as duas formulações foram bioequivalentes em termos de taxa e extensão de absorção.

Dexcetoprofeno

Absorção

O dexcetoprofeno é rapidamente absorvido após a administração oral. Quando administrado como Skudexa 75 mg + 25 mg de granulado para solução em saqueta, as concentrações plasmáticas detetáveis são atingidas após 5 minutos (848,5 ng/ml, $DU = 459,51$ ng/ml) e a C_{max} (3192,0 ng/ml) é alcançada após 17 minutos (intervalo de 15 a 50 minutos). Quando administrado concomitantemente com alimentos, a AUC não muda, no entanto, a C_{max} de dexcetoprofeno diminui e sua taxa de absorção é adiada (aumento de t_{max}).

Distribuição

Os valores da semivida de distribuição e eliminação do dexcetoprofeno são de 0,35 e 1,65 horas, respetivamente. Como outros fármacos com elevada ligação às

proteínas plasmáticas (99%), o volume de distribuição tem um valor médio inferior a 0,25 l/kg.

Em estudos farmacocinéticos multi-dose observou-se que a AUC após a última administração não foi diferente da obtida após uma dose única, provando que não ocorre acumulação do fármaco.

Biotransformação e Eliminação

Após administração do dexcetoprofeno, apenas se obtiveram na urina níveis de enantiómero S-(+), mostrando que no homem não ocorre conversão no enantiómero R-(-).

A principal via de eliminação do dexcetoprofeno é uma conjugação glucurónica seguida de excreção renal.

Tramadol

Absorção

Mais de 90% do tramadol é absorvido após a administração oral. A biodisponibilidade absoluta média é de aproximadamente 70%, independentemente da toma concomitante, ou não, de alimentos.

A diferença entre tramadol absorvido e tramadol não-metabolizado disponível deve-se, provavelmente, a um efeito de primeira passagem baixo. Após a administração oral, o efeito de primeira passagem situa-se num máximo de 30%.

O tramadol possui uma elevada afinidade tecidual ($V_{d,\beta}=203\pm 40l$). A taxa de ligação às proteínas do plasma é de cerca de 20%.

Tramadol é administrado como um racemato e ambos os enantiómeros [+] e [-] são detetados na circulação. Quando administrados como Skudexa 25 mg/75 mg grânulos para solução oral, saqueta, as concentrações plasmáticas máximas de enantiómeros [+] e [-] tramadol são 158,9 e 142,0 ng/ml, respetivamente, e são alcançadas dentro de 38 minutos (intervalo 15 minutos - 2 horas).

Distribuição

O tramadol atravessa a barreira hemato-encefálica e a placenta. A substância ativa e o seu derivado O-desmetilado encontram-se em quantidades muito pequenas no leite materno (0,1 % e 0,02 % respetivamente da dose administrada).

Biotransformação

Nos seres humanos, a metabolização do tramadol ocorre essencialmente pela N- e O-desmetilação e pela conjugação dos produtos da O-desmetilação com o ácido glucurónico. Apenas o O-desmetil-tramadol é farmacologicamente ativo. Existem consideráveis diferenças quantitativas interindividuais entre os outros metabolitos. Até agora, identificaram-se 11 metabolitos na urina. Experiências com animais demonstraram que o O-desmetil-tramadol é mais potente do que a substância original em 2 a 4 vezes. A sua semi-vida $t_{1/2\beta}$ (6 voluntários saudáveis) é de 7,9 horas (intervalos de 5,4–9,6 horas) sendo aproximada à do tramadol.

A inibição de um ou dos dois tipos do isoenzima citocromo P450, CYP3A4 e

CYP2D6, envolvidas na biotransformação do tramadol, pode afetar a concentração plasmática do tramadol ou do seu metabolito ativo. Até à data não foram relatadas interações clinicamente relevantes.

Eliminação

Independentemente da via de administração, a semivida da eliminação $t_{1/2\beta}$ é de aproximadamente 6 horas. Em doentes com mais de 75 anos de idade pode verificar-se um prolongamento por um fator de cerca de 1,4.

O tramadol e os seus metabolitos são eliminados quase exclusivamente por via renal. A eliminação urinária cumulativa é de 90% da radioatividade total da dose administrada. Em caso de disfunção hepática e renal a semivida poderá ser ligeiramente prolongada.

Em doentes com cirrose hepática, foram determinadas semividas de eliminação de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) e de $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetil-tramadol), e num caso extremo, de 22,3 h e 36 h respetivamente. Em doentes com insuficiência renal (depuração da creatinina <5 ml / min) os valores foram de $11 \pm 3,2$ h e de $16,9 \pm 3$ h, e num caso extremo, de 19,5 h e de 43,2 h, respetivamente.

Linearidade/não-linearidade

O tramadol apresenta um perfil farmacocinético linear dentro dos níveis posológicos terapêuticos.

A relação entre as concentrações séricas e o efeito analgésico depende da dose administrada, mas pode variar consideravelmente em casos isolados. Uma concentração sérica de 100 – 300 ng/ml é geralmente eficaz.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Combinação de cloridrato de tramadol e dexcetoprofeno

A informação pré-clínica disponível para a combinação demonstrou que não existem danos para o homem, considerando os estudos convencionais de segurança farmacológica e toxicidade por dose reiterada.

De acordo com os resultados dos estudos in vitro e in vivo a combinação de dexcetoprofeno e tramadol não teve efeitos significativos no sistema cardiovascular. Os efeitos no trânsito gastrointestinal foram observados em menor número com a combinação, comparativamente ao tramadol.

No estudo de toxicidade crónica conduzido nos ratos durante 13 semanas obteve-se um Nível de Efeito Adverso Não Observável (NEANO) de 6 mg/kg/dia para o dexcetoprofeno e de 36 mg/kg/dia para o tramadol (as doses mais elevadas em estudo), quando administrados tanto individualmente como em combinação (correspondendo a uma exposição à área sob a curva (AUC) no NEANO após a administração de doses únicas de 25,10 e 1,38 vezes a exposição humana ao dexcetoprofeno e ao tramadol, respetivamente, com uma dose única de 25 mg de dexcetoprofeno e de 75 mg de tramadol).

Não se observaram novos efeitos de toxicidade para além daqueles já anteriormente descritos para o dexcetoprofeno ou para o tramadol.

Dexcetoprofeno

A informação pré-clínica disponível demonstrou que não existem danos para o homem, considerando os estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade por dose reiterada, genotoxicidade, toxicidade de reprodução e imunofarmacologia. Nos estudos de toxicidade crônica conduzidos no ratinho e nos macacos obteve-se um Nível de Efeito Adverso Não Observável (NEANO) para 3 mg/kg/dia. Os principais efeitos adversos observados em doses elevadas foram reações gastrointestinais e úlceras que se desenvolveram dependentes da dose.

A substância ativa trometamol de dexcetoprofeno representa um risco ambiental para as algas.

Tramadol

Após administrações repetidas de tramadol por via oral e parentérica, durante 6 a 26 semanas a ratos e cães, e por via oral durante 12 meses a cães, as análises hematológicas, bioquímicas e histológicas não demonstraram alterações atribuíveis à substância administrada. Os sintomas no Sistema Nervoso Central só ocorreram após a administração de doses elevadas que se situam consideravelmente acima dos níveis posológicos terapêuticos: agitação motora, salivação, convulsões, reduzido aumento de peso.

Os ratos e cães toleraram a administração oral de doses de respectivamente 20 mg/kg e 10 mg/kg de peso corporal, e os cães toleraram sem sintomas adversos a administração rectal de doses de 20 mg/kg de peso corporal.

No caso dos ratos, a administração de tramadol a partir de 50 mg/kg/dia causou efeitos tóxicos nas mães e originou um aumento da mortalidade neonatal. Nas crias, observaram-se atrasos no desenvolvimento tais como perturbações da ossificação e atraso na abertura da vagina e dos olhos. A fertilidade dos ratos machos não foi afetada. Os ratos fêmeas apresentaram uma menor taxa de gravidez após a administração de doses mais elevadas (a partir de 50 mg/kg/dia). Nos coelhos observaram-se efeitos tóxicos nas mães a partir de 125 mg/kg e anomalias esqueléticas nas crias.

Nalguns sistemas experimentais in vitro houve evidência de efeitos mutagénicos.

Os estudos in vivo não demonstraram esse tipo de efeitos.

De acordo com os conhecimentos até agora reunidos, o tramadol pode ser classificado como não-mutagénico.

Foram realizados estudos para avaliar o potencial carcinogénico do cloridrato de tramadol em ratos e murganhos. O estudo realizado em ratos não demonstrou qualquer aumento de incidência de tumores atribuível à substância administrada. No estudo realizado em murganhos houve um aumento da incidência de adenomas hepatócitos nos machos (aumento dose-dependente, não-significativo, a partir de 15mg/kg) e um aumento do número de tumores pulmonares nas fêmeas em todos os grupos de dosagem (aumento significativo mas não dose-dependente).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista de excipientes

Sacarose
Aroma de limão
Acesulfame de potássio (E950)

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

3 anos.

6.4. Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de precauções especiais de conservação quanto à temperatura.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

O granulado para para solução oral é fornecido em saquetas formadas por multicamadas de folha de papel/ alumínio/polietileno termo-selados (como copolímero com acetato de vinilo) numa caixa de cartão.

Packs contendo 2, 3, 10, 15, 20, 50, 100 ou 500 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Menarini International Operations Luxembourg, S.A.

1, Avenue de la Gare

L-1611 – Luxemburgo

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

xxxxxxx – embalagem com 2 saquetas

xxxxxxx - embalagem com 3 saquetas

xxxxxxx - embalagem com 10 saquetas
xxxxxxx - embalagem com 15 saquetas
xxxxxxx - embalagem com 20 saquetas
xxxxxxx - embalagem com 50 saquetas
xxxxxxx - embalagem com 100 saquetas
xxxxxxx - embalagem com 500 saquetas

9. DATA DA PRIMEIRA RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

Data da última renovação:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO