

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Skudexa 75 mg/25 mg zrnca za peroralno raztopino v vrečici

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje: 75 mg tramadolijevega klorida in 25 mg deksketoprofena (v obliki trometamolijevega deksketoprofenata).

Pomožne snovi z znanim učinkom: saharoza 2,7 g na vrečico.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

zrnca za peroralno raztopino v vrečici  
Zrnca so bele do skoraj bele barve.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1. Terapevtske indikacije

Za simptomatsko kratkotrajno zdravljenje srednje močnih do močnih akutnih bolečin pri odraslih bolnikih, za katere se smatra, da potrebujejo kombinacijo tramadola in deksketoprofena.

### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Priporočen odmerek je ena vrečica (kar ustreza 75 mg tramadolijevega klorida in 25 mg deksketoprofena). Po potrebi lahko bolnik vzame dodatne odmerke, med katerimi naj bo interval odmerjanja najmanj 8 ur. Celoten dnevni odmerek ne sme preseči 3 vrečice na dan (kar ustreza 225 mg tramadolijevega klorida in 75 mg deksketoprofena).

Zdravilo Skudexa je namenjeno samo za kratkotrajno zdravljenje, zato mora biti zdravljenje strogo omejeno na simptomatsko obdobje in ne sme v nobenem primeru presegati 5 dni. O prehodu na en sam analgetik je potrebno razmisliti glede na jakost bolečine in odzivnost bolnika.

Pojav neželenih učinkov se lahko zmanjša ob uporabi najmanjšega števila odmerkov za najkrajši možen čas potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

#### *Starejši:*

Začetni priporočen odmerek pri starejših bolnikih je ena vrečica. Po potrebi lahko bolnik vzame dodatne odmerke, med katerimi naj bo interval odmerjanja najmanj 8 ur in ne sme preseči celotnega dnevnega odmerka 2 vrečic (kar ustreza 150 mg tramadolijevega klorida in 50 mg deksketoprofena). Odmerek se lahko poveča na največ 3 vrečice na dan kot je priporočeno za splošno populacijo, vendar šele, ko se potrdi, da bolnik zdravilo dobro prenaša.

Na voljo so omejeni podatki o bolnikih starih več kot 75 let, zato je potrebna previdnost pri uporabi zdravila Skudexa pri teh bolnikih (glejte poglavje 4.4).

#### *Okvara jeter:*

Bolniki z blago do zmerno motnjo delovanja jeter naj začnejo z zdravljenjem z zmanjšanim številom odmerkov (celoten dnevni odmerek sta 2 vrečici zdravila Skudexa). Bolnike je

potrebno skrbno spremljati.

Zdravila Skudexa se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter (glejte poglavje 4.3).

*Okvara ledvic:*

Začetni celotni dnevni odmerek naj se zmanjša na 2 vrečici zdravila Skudexa pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 60 - 89 ml / min) (glejte poglavje 4.4).

Zdravila Skudexa se ne sme uporabljati pri bolnikih z zmerno do hudo motnjo delovanja ledvic (očistek kreatinina  $\leq 59$  ml/min) (glejte poglavje 4.3).

*Pediatrična populacija:*

Varnost in učinkovitost zdravila Skudexa pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zato zdravila Skudexa pri otrocih in mladostnikih ne smete uporabljati.

Način uporabe

peroralna uporaba

Celotno vsebino ene vrečice se strese v kozarec vode in dobro premeša, tako da se vse raztopi. Pripravljena raztopina je brezbarvna, rahlo opalescentna. Pripravljeno raztopino naj se zaužije takoj po pripravi.

Če se zdravilo vzame sočasno s hrano, je absorpcija zdravila zamaknjena (glejte poglavje 5.2). Za hitrejši učinek se zdravilo lahko vzame vsaj 30 minut pred obrokom.

### 4.3. Kontraindikacije

Upoštevati je treba kontraindikacije poročane za deksketoprofen in tramadol, posamezno.

Deksketoprofena ne smete uporabiti v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na deksketoprofen ali katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID - nonsteroidal anti-inflammatory drugs) ali katero koli drugo pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- bolniki, pri katerih učinkovine s podobnim delovanjem (npr. acetilsalicilna kislina ali druga NSAID) sprožijo napade astme, bronhospazem, akutni rinitis ali povzročijo nosne polipe, urtikarijo ali angionevrotični edem,
- znana fotoalergična ali fototoksična reakcija med zdravljenjem s ketoprofenom ali fibrati,
- bolniki z aktivno želodčno razjedo/krvavitvijo v prebavilih ali krvavitvijo v prebavilih, razjedo ali perforacijo v anamnezi,
- bolniki z anamnezo krvavitve ali perforacije v prebavilih, povezanih s predhodnim zdravljenjem z NSAID,
- bolniki s kronično dispepsijo,
- bolniki z drugimi aktivnimi krvavitvami ali motnjami hemostaze,
- bolniki s Crohnovo boleznijo ali ulcerativnim kolitisom,
- bolniki s hudim srčnim popuščanjem,
- bolniki z zmerno do hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina  $\leq 59$  ml/min),
- bolniki s hudo okvarjenim delovanjem jeter (C stopnja po Child-Pugh),
- bolniki s hemoragično diatezo ali drugimi motnjami v koagulaciji,
- hudo dehidrirani bolniki (dehidracija zaradi bruhanja, driske ali nezadostnega vnosa tekočine).

Tramadola ne smete uporabiti v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na tramadol ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutna zastrupitev z alkoholom, hipnotiki, analgetiki, opiodi ali psihotropnimi zdravili,
- bolniki, ki prejemajo MAO zaviralce ali so jih prejeli v zadnjih 14 dneh (glejte poglavje 4.5),
- bolniki z epilepsijo, ki s terapijo niso ustrezno nadzorovani (glejte poglavje 4.4),

- huda respiratorna depresija.

Zdravilo Skudexa je kontraindicirano med nosečnostjo in dojenjem (glejte poglavje 4.6).

#### **4.4. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Upoštevati je potrebno posebna opozorila in previdnostne ukrepe poročana za posamezno učinkovino, deksketoprofen in tramadol.

##### *Deksketoprofen*

Zdravilo je potrebno uporabljati previdno pri bolnikih z alergijskimi stanji v anamnezi.

Sočasni uporabi deksketoprofena z drugimi NSAID, vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2, se je treba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Pojav neželenih učinkov se lahko zmanjša ob uporabi najnižjega še učinkovitega odmerka za najkrajši možen čas potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.2 in opozorila glede gastrointestinalne in srčno-žilne varnosti v nadaljevanju).

##### **Gastrointestinalna varnost**

V povezavi z zdravljenjem z vsemi NSAID so v vseh obdobjih zdravljenja poročali o krvavitvah v prebavilih, razjedah ali perforacijah, ki so lahko smrtne, z ali brez opozorilnih simptomov ali resnimi gastrointestinalnimi dogodki v anamnezi. Kadar se krvavitve v prebavilih ali razjede pojavijo pri bolnikih, ki prejemajo deksketoprofen, je potrebno z zdravljenjem prenehati.

Tveganje za krvavitev v prebavilih, razjede ali perforacije se s povečanjem odmerkov NSAID, pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli razjedo, povečuje, še zlasti, če je bil pri tem prisoten zaplet s krvavitvijo ali perforacijo (glejte poglavje 4.3). Tveganje se povečuje tudi pri starejših bolnikih.

Tako kot velja za druga NSAID, je potrebno ugotoviti anamnezo morebitnega ezofagitisa, gastritisa in/ali peptičnega ulkusa, da bi pred začetkom zdravljenja z deksketoprofenom, lahko zagotovili njihovo popolno ozdravitev. Bolnike z gastrointestinalnimi simptomi ali gastrointestinalnimi boleznimi v anamnezi je treba spremljati glede prebavnih motenj, zlasti krvavitev v prebavila.

NSAID je potrebno dajati previdno bolnikom, ki so v anamnezi imeli bolezni prebavil (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen), ker lahko pride do poslabšanja njihovega stanja (glejte poglavje 4.8).

Pri teh bolnikih je treba razmisliti o uporabi kombiniranega zdravljenja z zaščitnim zdravilom (npr. misoprostol ali zaviralci protonske črpalke), prav tako pa tudi pri bolnikih, ki morajo sočasno jemati majhne odmerke acetilsalicilne kisline ali drugih zdravil, pri katerih obstaja verjetnost, da bi lahko povečala tveganje za pojav neželenih učinkov v prebavilih (glejte spodaj in poglavje 4.5).

Bolniki, pri katerih je v preteklosti prišlo do pojava škodljivih učinkov v prebavilih, še posebno če gre za starejše bolnike, morajo poročati o pojavu vsakega neobičajnega abdominalnega simptoma (še posebno o krvavitvah v prebavilih), zlasti v začetnih fazah zdravljenja.

Previdnost je priporočljiva pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo tveganje za nastanek razjede ali krvavitve, kot so peroralni kortikosteroidi, antikoagulanti kot na primer varfarin, selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, ali antitrombotiki, kot je acetilsalicilna kislina (glejte poglavje 4.5).

##### **Varnost ledvic**

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic. Pri teh bolnikih lahko uporaba NSAID vodi v poslabšanje delovanja ledvic, zastajanje tekočine in edem. Previdnost je

potrebna tudi pri bolnikih, ki prejemajo diuretike, ali pri tistih, pri katerih bi se lahko razvila hipovolemija, ker obstaja večje tveganje za nefrotoksičnost.

Zagotovljen mora biti ustrezen vnos tekočine med zdravljenjem, da se prepreči dehidracija in s tem povezana povečana nefrotoksičnost.

Tako kot velja za druga NSAID lahko tudi to zdravilo zviša dušik sečnine in kreatinin v plazmi. Tako kot pri drugih zaviralcih sinteze prostaglandinov lahko pride do neželenega delovanja na ledvice, ki lahko vodi do glomerulnega nefritisa, intersticijskega nefritisa, nekroze ledvične papile, nefrotskega sindroma ali akutne odpovedi ledvic.

### **Varnost jeter**

Previdnost je potrebna pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter. Tako kot druga NSAID lahko tudi to zdravilo povzroči prehodno rahlo zvišanje nekaterih jetrnih parametrov in tudi pomembno zvišanje aspartat aminotranferaze (AST) poznane kot serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza (SGOT) in alanin aminotranferaze (ALT), poznane kot serumska glutamat-piruvat transaminaza (SGPT). V primeru pomembnega zvišanja teh parametrov je treba zdravljenje prekiniti.

### **Srčno-žilna in cerebrovaskularna varnost**

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o zadrževanju tekočin in o edemu, zato je potrebno ustrezno spremljanje in svetovanje pri bolnikih z anamnezo visokega krvnega tlaka in/ali blagim do zmernim kongestivnim srčnim popuščanjem. Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo bolezni srca, še posebej tistih s predhodnimi epizodami srčnega popuščenja, saj obstaja večje tveganje za sprožitev srčnega popuščenja.

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID (zlasti visokih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganja za miokardni infarkt ali možgansko kap). Ni dovolj podatkov, da bi izključili to tveganje za deksketoprofen.

Bolnike, ki imajo visok krvni tlak, ki ni zadostno nadzorovan, kongestivno srčno popuščanje, potrjeno ishemično srčno bolezen, periferno arterijsko bolezen in/ali cerebrovaskularno bolezen, se lahko zdravi z deksketoprofenom le po skrbni presoji zdravnika. Skrbna presoja je potrebna pred začetkom dolgotrajnejšega zdravljenja bolnikov z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni (npr. visok krvni tlak, hiperlipidemija, diabetes mellitus, kajenje).

Vsa neselektivna NSAID lahko zavirajo agregacijo trombocitov in podaljšajo čas krvavitve, ker zavrejo sintezo prostaglandinov. Zato uporaba deksketoprofena ni priporočljiva pri bolnikih, ki dobivajo drugo terapijo z vplivom na hemostazo, npr. varfarin ali druge kumarine ali heparine (glejte poglavje 4.5).

### **Kožne reakcije**

V povezavi z uporabo NSAID so zelo redko poročali o hudih kožnih reakcijah, nekatere od njih so bile smrtne, vključno z eksfoliativnim dermatitisom, Stevens-Johnsonovim sindromom in toksično epidermalno nekrolizo (glejte poglavje 4.8). Zdi se, da je pri bolnikih tveganje za pojav teh reakcij največje na začetku zdravljenja, saj se reakcije v večini primerov začnejo pojavljati v prvem mesecu zdravljenja. Zdravljenje z deksketoprofenom je treba prekiniti ob prvem pojavu izpuščajev na koži, pojavu poškodb na sluznicah, ali katerega koli drugega znaka preobčutljivosti.

### **Prikritje simptomov osnovnih okužb**

Deksketoprofen lahko prikrije simptome okužbe, kar lahko privede do zapoznele uvedbe ustreznega zdravljenja in s tem do poslabšanja izida okužbe. To so opazili pri zunajbolnišnični pljučnici in bakterijskih zapletih noric. Kadar se to zdravilo daje za lajšanje bolečine, povezane z okužbo, se svetuje spremljanje okužbe. V nebolnišničnem okolju se mora bolnik v primeru vztrajanja ali poslabšanja simptomov posvetovati z zdravnikom.

Izjemoma so lahko norice povzročitelj resnih infekcijskih zapletov na koži in mehkih tkivih. Doslej ni bilo mogoče izključiti, da NSAID pripomorejo k poslabšanju teh okužb. Zato pri noricah ni priporočljiva uporaba deksketoprofena.

### **Starejši**

Pri starejših bolnikih je pogostnost pojavljanja neželenih učinkov NSAID, še posebno krvavitev v prebavilih in perforacije, ki so lahko smrtne, povečana (glejte poglavje 4.2). Ti bolniki naj začnejo zdravljenje z najnižjim dnevnim odmerkom, ki je na voljo.

Pri starejših bolnikih je večja verjetnost, da imajo okvaro delovanja ledvic, srčno-žilnega sistema ali jeter (glejte poglavje 4.2).

### **Drugi podatki:**

Posebna previdnost je potrebna, pri bolnikih:

- s prirojeno motnjo v presnovi porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija),
- ki so dehidrirani,
- takoj po večjem operativnem posegu.

Hude akutne preobčutljivostne reakcije (npr. anafilaktičen šok) so bile opažene v zelo redkih primerih. Zdravljenje je potrebno prekiniti ob prvih znakih hude preobčutljivostne reakcije po uporabi deksketoprofena. Odvisno od simptomov mora vsak nujen medicinski ukrep uvesti zdravnik specialist.

Bolniki z astmo v kombinaciji s kroničnim rinitisom, kroničnim sinusitisom, in/ali nazalno polipozo imajo večje tveganje za alergijo na acetilsalicilno kislino in/ali NSAID kot preostala populacija. Jemanje tega zdravila lahko povzroči napade astme ali bronhospazem, posebno pri posameznikih, ki so alergični na acetilsalicilno kislino ali NSAID (glejte poglavje 4.3).

Deksketoprofen mora biti uporabljen s previdnostjo pri bolnikih, ki imajo motnje hematopoeze, sistemski eritematozni lupus ali mešano bolezen vezivnega tkiva.

To zdravilo vsebuje 2,7 g saharoze na odmerek. To morajo upoštevati bolniki s sladkorno boleznijo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

### **Pediatrična populacija**

Varnost in učinkovitost zdravila Skudexa pri otrocih in mladostnikih nista bili dokazani. Zato se zdravila Skudexa ne sme uporabljati pri otrocih in mladostnikih.

### *Tramadol*

Tramadol je potrebno še posebej previdno uporabljati pri odvisnikih, bolnikih s poškodbami glave, v stanju šoka, z motnjami zavesti neznanega vzroka, motnjami dihalnega centra ali dihalne funkcije ali pri povišanem intrakranialnem tlaku.

Pri bolnikih občutljivih na opioide se mora zdravilo uporabljati s previdnostjo.

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z depresijo dihanja ali pri sočasnem jemanju zaviralcev CŽS (glejte poglavje 4.5), ali če je priporočen odmerek značilno presežen (glejte poglavje 4.9), saj v teh primerih možnosti nastanka depresije dihanja, ni mogoče izključiti.

Pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v priporočenih odmerkih, so poročali o konvulzijah. Tveganje je povečano, če odmerek tramadola preseže zgornjo priporočeno mejo dnevnega odmerka (400 mg).

Poleg tega lahko tramadol poveča tveganje za epileptične napade, če bolnik jemlje druga zdravila, ki zmanjšujejo prag za nastanek krčev (glejte poglavje 4.5). Bolniki z epilepsijo ali bolniki, ki so dovzetni za napade, se lahko zdravijo s tramadolom le, če obstajajo utemeljeni vzroki.

Zlasti po dolgotrajnem jemanju zdravila se lahko razvijeta toleranca na zdravilo in psihična ter fizična odvisnost. Pri bolnikih, ki so dovzetni za zlorabo ali odvisnost od zdravil, se lahko zdravljenje s tramadolom izvaja le krajši čas pod strogim nadzorom zdravnika. Če bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je priporočljivo postopno zmanjševanje odmerka, s čimer se prepreči pojav odtegnitvenih simptomov.

### **Tveganje pri sočasnem jemanju sedativov kot so benzodiazepini ali njim sorodne učinkovine:**

Sočasno jemanje zdravila Skudexa in sedativov kot so benzodiazepini ali njim sorodne učinkovine povzročijo sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt. Zaradi teh tveganj naj bo sočasno predpisovanje s temi sedativi rezervirano za bolnike, za katere alternativna možnost zdravljenja ni mogoča. Če je bilo odločeno, da se predpiše zdravilo Skudexa sočasno s sedativi, je potrebno jemati najmanjši učinkovit odmerek, čas trajanja zdravljenja pa mora biti najkrajši možen.

Bolnika je potrebno skrbno spremljati, da ne pride do znakov in simptomov respiratorne depresije in sedacije. Zato je zelo priporočljivo obvestiti bolnike in njihove skrbnike, da se zavedajo možnih simptomov (glejte poglavje 4.5).

### **Serotonininski sindrom**

Pri bolnikih, ki so prejeli tramadol v kombinaciji z drugimi serotoninergičnimi zdravili ali samo tramadol, so poročali o serotoninem sindromu, ki je lahko življenjsko nevarno stanje (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Če je sočasno zdravljenje z drugimi serotoninergičnimi učinkovinami klinično upravičeno, se svetuje skrbno opazovanje bolnika, zlasti na začetku zdravljenja in med večanjem odmerka. Simptomi serotoniniskega sindroma lahko vključujejo spremembe duševnega stanja, avtonomno nestabilnost, nevro-muskulatorne motnje in/ali gastrointestinalne simptome.

Če obstaja sum na serotonininski sindrom, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prenehanju zdravljenja, odvisno od resnosti simptomov. Odtegnitev serotoninergičnih zdravil običajno povzroči hitro izboljšanje.

### **Motnje dihanja v spanju**

Opioidi lahko povzročijo motnje dihanja v spanju, vključno s centralno apnejo med spanjem (CSA) in hipoksemijo v spanju. Uporaba opioidov povečuje tveganje za CSA v odvisnosti od odmerka. Pri bolnikih, ki imajo CSA, razmislite o zmanjšanju skupnega odmerka opioidov.

### **Insuficienca nadledvičnih žlez**

Opioidni analgetiki lahko občasno povzročijo reverzibilno insuficienco nadledvičnih žlez, ki zahteva spremljanje in nadomestno zdravljenje z glukokortikoidi. Simptomi akutne ali kronične insuficience nadledvičnih žlez lahko na primer vključujejo hudo bolečino v trebuhu, navzejo in bruhanje, nizek krvni tlak, hudo utrujenost, zmanjšan apetit in izgubo telesne mase.

### **Presnova z encimom CYP2D6**

Tramadol se presnavlja z jetrnim encimom CYP2D6. Če bolniku taga encima primanjkuje ali je encim pri njem popolnoma odsoten, zadosten analgetični učinek morda ne bo dosežen. Po ocenah naj bi imelo to pomanjkanje do 7% kavkazijske populacije. Če pa gre za bolnika, ki zdravilo presnavlja izredno hitro, obstaja tveganje za nastanek opioidne toksičnosti celo pri običajno predpisanih odmerkih. Splošni simptomi opioidne toksičnosti vključujejo zmedenost, zaspanost, plitvo dihanje, zožene zenice, navzeo, bruhanje, zaprtje in pomanjkanje teka. V hudih primerih lahko to vključuje tudi simptome cirkulatorne in respiratorne depresije, ki so lahko življenjsko nevarni in v zelo redkih primerih tudi smrtni. Ocene prevalence oseb, ki zdravilo izjemno hitro presnavljajo, v različnih populacijah so povzete spodaj:

Populacija	Prevalenca v %
afriška/etiopska	29%
afroameriška	od 3,4% do 6,5%
azijska	od 1,2% do 2%

kavkazijska	od 3,6% do 6,5%
grška	6,0%
madžarska	1,9%
severnoevropska	od 1% do 2%

### Pooperacijska uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi so poročali o tem, da je pooperacijsko dajanje tramadola pri otrocih po tonzilektomiji in/ali adenoidektomiji zaradi obstruktivne apneje med spanjem privedlo do redkih, toda življenjsko nevarnih neželenih učinkov. Pri dajanju tramadola otrokom, za pooperacijsko lajšanje bolečine, sta potrebna izjemna previdnost in natančno opazovanje zaradi morebitnega pojava simptomov opioidne toksičnosti, vključno z respiratorno depresijo.

### Otroci z ogroženim dihanjem

Uporaba tramadola ni priporočljiva pri otrocih, pri katerih bi lahko bila ogrožena dihalna funkcija, vključno z nevromuskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, večkratnimi poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

## 4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij o potencialnem učinku na varnostni profil zdravila Skudexa zaradi medsebojnega delovanja zdravil ni bilo izvedenih. Zato je potrebno upoštevati tista poročila, ki so bila pridobljena za posamezne učinkovine, deksketoprofen in tramadol.

### *Deksketoprofen*

Naslednja medsebojna delovanja veljajo za nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) na splošno:

#### Nepriporočljive kombinacije:

- Drugi NSAID (vključno s selektivnimi zaviralci ciklooksigenaze-2) in veliki odmerki salicilatov ( $\geq 3$  g/dan): hkratna uporaba več NSAID lahko zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za razjede in krvavitve v prebavilih.
- Antikoagulant: NSAID lahko okrepijo učinek antikoagulantov kot je na primer varfarin, zaradi visoke stopnje vezave deksketoprofena na beljakovine v plazmi, zaviranja delovanja trombocitov in poškodbe gastroduodenalne sluznice. Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je potrebno natančno klinično opazovanje in spremljanje laboratorijskih vrednosti.
- Heparini: večje tveganje za krvavitve (zaradi zaviranja delovanja trombocitov in poškodbe gastroduodenalne sluznice). Če se kombinaciji ni mogoče izogniti, je potrebno natančno klinično opazovanje in spremljanje laboratorijskih vrednosti.
- Kortikosteroidi: obstaja povečano tveganje za pojav razjed ali krvavitve v prebavilih.
- Litij (opisano pri različnih NSAID): NSAID zvišajo koncentracijo litija v krvi, ki lahko doseže toksične vrednosti (zmanjšano izločanje litija preko ledvic). Ta parameter je zato potrebno spremljati med uvedbo, prilagajanjem in prenehanjem zdravljenja z deksketoprofenom.
- Metotreksat, uporabljen v velikih odmerkih, 15 mg/teden ali več: večja hematološka toksičnost metotreksata zaradi manjšega ledvičnega očistka, ki ga povzročijo protivnetna zdravila na splošno.
- Hidantoini (vključen je fenitoin) in sulfonamidi: toksični učinki teh snovi se lahko povečajo.

#### Kombinacije, ki zahtevajo previdnost:

- Diuretiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE), aminoglikozidni antibiotiki in antagonisti receptorjev angiotenzina II: deksketoprofen lahko zmanjša učinek diuretikov in antihipertenzivnih zdravil. Pri nekaterih bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic (npr. pri dehidriranih bolnikih ali starejših bolnikih s prizadetim delovanjem ledvic) lahko sočasna uporaba zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali aminoglikozidnih antibiotikov dodatno poslabša delovanje ledvic; to poslab-



šanje je ponavadi reverzibilno. Med sočasno uporabo deksketoprofena in diuretikov je nujno potrebno zagotoviti ustrezno hidracijo bolnika in spremljanje delovanja ledvic na začetku zdravljenja in nato v rednih presledkih. Sočasna uporaba deksketoprofena in diuretikov, ki varčujejo s kalijem lahko vodi v hiperkaliemijo. Potrebno je spremljanje koncentracij kalija v krvi (glejte poglavje 4.4).

- Metotreksat, uporabljen v nizkih odmerkih, manj kot 15 mg/teden: večja hematološka toksičnost metotreksata zaradi manjšega ledvičnega očistka, ki ga povzročijo protivnetna zdravila na splošno. Potrebno je tedensko spremljanje krvne slike v prvih tednih sočasne uporabe. V prisotnosti že blage okvare delovanja ledvic in pri starejših bolnikih je potrebno pogostejše spremljanje.
- Pentoksifilin: večje tveganje za krvavitve. Potrebno je pogostejše klinično spremljanje in pogostejša kontrola časa trajanja krvavitve.
- Zidovudin: tveganje za večje toksično delovanje na rdeče celice zaradi vpliva na retikulocite s hudo anemijo, ki se pojavi en teden po začetku uporabe NSAID. En do dva tedna po začetku zdravljenja z NSAID je priporočljivo preveriti celotno krvno sliko in število retikulocitov.
- Sulfonilsečnine: NSAID lahko povečajo hipoglikemični učinek sulfonilsečnin, ker jih izpodrinejo z vezavnih mest na beljakovinah v plazmi.

#### Kombinacije, ki jih je potrebno upoštevati:

- Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta: zdravljenje z NSAID lahko zmanjša njihov antihipertenziven učinek preko zaviranja sinteze prostaglandina.
- Ciklosporin in takrolimus: NSAID lahko z učinki na ledvice, posredovanimi prek prostaglandinov, povečajo nefrotoksičnost. Med kombiniranim zdravljenjem je treba preverjati delovanje ledvic.
- Trombolitiki: povečano tveganje za krvavitve.
- Antitrombotiki in selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI): povečano tveganje za krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).
- Probenecid: koncentracija deksketoprofena v plazmi je lahko povečana; to medsebojno delovanje lahko nastane zaradi zaviralnega mehanizma na mestu ledvične tubulne sekrecije in zaradi glukuronokonjugacije ter zahteva prilagoditev odmerka deksketoprofena.
- Srčni glikozidi: NSAID lahko povečajo koncentracijo glikozidov v plazmi.
- Mifepriston: Obstaja teoretično tveganje, da lahko zaviralci prostaglandinske sinteze spremenijo učinkovitost mifepristona, zato se NSAID ne smejo uporabiti 8-12 dni po uporabi mifepristona.  
Omejeni dokazi kažejo, da jemanje NSAID na dan prejemanja prostaglandina ne vpliva neugodno na učinek mifepristona ali delovanje prostaglandina na dozorevanje materničnega vratu ali krčenja maternice in ne zmanjša klinične učinkovitosti medicinske prekinitve nosečnosti.
- Kinolonski antibiotiki: Podatki pridobljeni na živalih kažejo, da lahko veliki odmerki kinolonov v kombinaciji z NSAID povečajo tveganje za konvulzije.
- Tenofovir: sočasna uporaba NSAID lahko poveča dušik sečnine in kreatinin v plazmi. Potrebno je spremljati delovanje ledvic tako, da se zagotovi nadzor morebitnega sinergističnega učinka na ledvično delovanje.
- Deferasiroks: sočasna uporaba z NSAID lahko poveča tveganje za gastrointestinalno toksičnost. Bolnike, ki jemljejo deferasiroks v kombinaciji z navedenimi učinkovinami, je treba natančno klinično spremljati.
- Pemetreksed: sočasna uporaba z NSAID lahko zmanjša izločanje pemetrekseda. Zato je pri uporabi velikih odmerkov NSAID potrebna previdnost. Sočasni uporabi NSAID in pemetrekseda se je pri bolnikih z blago do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina od 45 do 79 ml/min) potrebno izogibati 2 dni pred in 2 dni po prejetju zdravila pemetreksed.

#### *Tramadol*

#### Nepriporočljive kombinacije:

- Tramadol se ne sme kombinirati z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki so

14 dni pred zdravljenjem s penitidinom, ki sodi med opioide, bili zdravljeni z zaviralci MAO, je prišlo do življenjsko ogrožujočega medsebojnega delovanja in učinka na centralno živčni, dihalni in srčno-žilni sistem. Ne smemo izključiti možnega medsebojnega delovanja med tramadolom in zaviralci MAO.

- Potrebna je previdnost pri sočasnem jemanju tramadola in kumarinskih derivativov (npr. varfarin) zaradi poročil o podaljšanju internacionalnega normaliziranega razmerja (INR) in obsežnih krvavitvah ter pojava ekhimoz pri nekaterih bolnikih.
- Kombinacija mešanih agonistov/antagonistov opioidnih receptorjev (npr. buprenorfin, nalbufinon, pentazocin) in tramadola v tem primeru ni priporočljiva zaradi teoretično možnega zmanjšanja analgetičnega učinka čistega agonista.

#### Kombinacije, ki zahtevajo previdnost:

- Tramadol lahko izzove konvulzije in poveča potencial, da selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), triciklični antidepresivi, antipsihotiki in druga zdravila, ki znižujejo prag za nastanek konvulzij (kot so bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol), povzročijo konvulzije.
- Sočasno jemanje tramadola in serotoninergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mitrazapin lahko povzročijo serotoninški sindrom, ki je lahko življenjsko nevaren (glejte poglavji 4.4 in 4.8).
- Sočasno jemanje opioidov s sedativi kot so benzodiazepini ali njim sorodne učinkovine, povečujejo tveganje za sedacijo, respiratorno depresijo, komo in smrt, saj dodatno zavira osrednje živčevje. Odmerek in čas trajanja sočasnega jemanja morata biti omejena (glejte poglavje 4.4).

#### Kombinacije, ki jih je potrebno upoštevati:

- Sočasno jemanje tramadola z drugimi zdravili, ki delujejo kot depresorji centralno živčnega sistema, vključno z alkoholom, lahko potencira učinke na CŽS (glejte poglavje 4.8).
- Rezultati farmakokinetičnih študij so do danes pokazali, da je malo verjetno, da pri sočasnem ali predhodnem jemanju cimetidina (zaviralec encima), pride do klinično pomembnih medsebojnih delovanj.
- Sočasno ali predhodno jemanje karbamazepina (induktor encima) lahko zmanjša analgetičen učinek in skrajša čas delovanja.
- V omejenem številu študij, ki so spremljale pre- ali postoperativno odmerjanje antiemetika ondasterona, ki je antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorjev, je bila zahteva po tramadolu pri bolnikih s postoperativno bolečino, povečana.
- Druge učinkovine, za katere je znano, da zavirajo CYP3A4, kot sta ketokonazol in eritromicin, lahko zavrejo presnovo tramadola (N-demetilacija), verjetno pa tudi presnovo aktivnega O-demetiliranega presnovka. Kliničnega pomena te interakcije niso raziskali.

## 4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Med kliničnim razvojem zdravila Skudexa ni bilo primerov nosečnosti. Varnostnega profila zdravila Skudexa med nosečnostjo v kliničnih študijah niso ugotavljali. Potrebno je upoštevati podatke, ki so bili pridobljeni za posamezni učinkovini, deksketoprofen in tramadol.

### Deksketoprofen

Zaviranje sinteze prostaglandinov lahko neugodno vpliva na nosečnost in/ali razvoj zarodka/ploda. Podatki epidemioloških študij zbujejo zaskrbljenost zaradi povečanega tveganja, da pride do splava in malformacij srca ter do gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti. Skupno tveganje za to, da pride do kardiovaskularnih malformacij, se je od manj kot 1% povečalo na približno 1,5%. Tveganje naj bi se povečevalo s povečevanjem odmerka in s trajanjem zdravljenja. Pri živalih se je izkazalo, da ima dajanje zaviralcev sinteze prostaglandinov za posledico povečano pogostost izgube

pred- in poimplantatov in povečanje smrtnosti zarodkov oziroma plodov. Poleg tega so pri živalih, ki so jim v obdobju organogeneze dajali zaviralce sinteze prostaglandinov, poročali o povečani pogostnosti pojavljanja različnih malformacij, vključno s kardiovaskularnimi. Vendarle pa v raziskavah deksketoprofena pri živalih niso ugotovili škodljivih vplivov na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Od 20. tedna nosečnosti dalje lahko uporaba deksketoprofena povzroči oligohidramniji zaradi motenj delovanja ledvic pri plodu. To se lahko pojavi kmalu po začetku zdravljenja in je običajno reverzibilno po ukinitvi zdravljenja. Poleg tega so po zdravljenju v drugem tromesečju nosečnosti poročali o konstrikciji arterioznega duktusa, pri čemer je v večini primerov to izzvenelo po ukinitvi zdravljenja.

V tretjem tromesečju nosečnosti lahko vsi zaviralci sinteze prostaglandinov izpostavijo plod:

- kardiopulmonarni toksičnosti (prezgodnja konstrikcija/zaprtje arterioznega duktusa in pljučna hipertenzija);
- motnjam delovanja ledvic (glejte zgoraj).

Ob koncu nosečnosti lahko zdravilo vpliva na mater in novorojenčka:

- z možnim podaljšanjem krvavenja, anti-agregacijskim učinkom, ki se lahko pojavi celo pri zelo nizkih odmerkih;
- prepreči se krčenje maternice in odloži ali podaljša porod.

#### *Tramadol*

Študije na živalih s tramadolom v zelo velikih odmerkih so pokazale učinek na razvoj organov, osifikacijo in umrljivost mladičkov. Teratogenih učinkov niso opazili. Tramadol prehaja skozi placento. Na voljo ni zadosti dokazov o varni uporabi tramadola pri nosečnicah.

Tramadol – uporabljen pred ali med porodom – ne vpliva na krčenje maternice. Pri novorojenčkih lahko spremeni hitrost dihanja, kar pa običajno ni klinično pomembno. Kronična uporaba med nosečnostjo lahko vodi do pojava odtegnitvenih simptomov pri novorojenčkih.

Glede na zapisano zgoraj je zdravilo Skudexa kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

#### Dojenje

Ni kontroliranih študij, ki bi spremljale izločanje zdravila Skudexa v materino mleko. Potrebno je upoštevati podatke, ki so bili pridobljeni za posamezne učinkovine, deksketoprofen in tramadol.

#### *Deksketoprofen*

Ni znano ali se deksketoprofen izloča v materino mleko.

#### *Tramadol*

Tramadol in njegovi presnovki so bili najdeni v majhnih količinah v materinem mleku.

Približno 0,1% materinega odmerka tramadola se izloči v mleko. Če mati prejema dnevni peroralni odmerek do 400 mg, je v obdobju takoj po porodu povprečna količina tramadola, ki jo zaužijejo dojeni otroci, 3% materinega odmerka, prilagojenega na telesno maso. Zato se tramadol med dojenjem ne sme uporabljati oziroma je treba dojenje med zdravljenjem s tramadolom prekiniti. Po enkratnem odmerku tramadola dojenja običajno ni treba prekiniti.

Glede na zapisano zgoraj je zdravilo Skudexa kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

#### Plodnost

Tako kot druga NSAID, lahko uporaba deksketoprofena zmanjša plodnost pri ženskah in zato ni priporočljivo jemanje v času, ko ženska poskuša zanositi. Pri ženskah, ki imajo težave pri zanositvi ali opravljajo preiskave zaradi neplodnosti, je potrebno razmisliti o prenehanju zdravljenja z deksketoprofenom.

#### 4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Znani učinki posameznih učinkovin veljajo tudi za fiksno kombinacijo zdravila Skudexa.

##### *Deksketoprofen*

Deksketoprofen ima blag ali zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zaradi možnega pojava omotice ali somnolence.

##### *Tramadol*

Tudi, če je zdravilo vzeto skladno z navodili, lahko tramadol povzroči učinke kot sta somnolenca in omotica in zato lahko poslabša reakcijo voznikov in upravljavcev strojev.

To še posebej velja v povezavi z uživanjem drugih psihotropičnih substanc in alkohola.

#### 4.8. Neželeni učinki

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, za katere so v kliničnih preskušanjih poročali, da so lahko vsaj možno povezani z zdravilom Skudexa in neželeni učinki navedeni v SmPC za deksketoprofen in tramadol tablete. Razvrščeni so po organskih sistemih in po pogostnosti.

Pogostnost je opredeljena takole:

Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

Pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

Občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

Redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

Zelo redki ( $< 1/10.000$ )

Neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

MedDRA ORGANSKI SISTEM	Neželeni učinki	Pogostnost		
		zdravilo Skudexa	dexketoprofen	tramadol
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitoza	občasni		
	nevtropenija		zelo redki	
	trombocitopenija		zelo redki	
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (npr. dispnea, bronhospazem, piskanje, angioedem)		zelo redki	redki
	anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom		zelo redki	redki
	edem grla	občasni	redki	
Presnovne in prehranske motnje	motnje apetita			redki
	zmanjšan apetit		redki	
	hipoglikemija			neznana
	hipokaliemija	občasni		
Psihiatrične motnje	anksioznost		občasni	redki
	kognitivne motnje			redki
	stanje zmedenosti			redki
	odvisnost			redki
	halucinacije			redki
	nespečnost		občasni	
	spremembe razpoloženja			redki
	nočne more			redki
	psihotične motnje	občasni		
motnje spanja			redki	
Bolezni živčevja	nenormalna koordinacija			redki
	omotica	pogosti	občasni	zelo pogosti
	epilepsija			redki
	glavobol	občasni	občasni	pogosti
	nenadzorovano krčenje mišic			redki

	parestezija		redki	redki
	senzorične motnje			redki
	serotoninski sindrom			neznana
	somnolenca	občasni	občasni	pogosti
	motnje govora			neznana
	sinkopa		redki	redki
	tremor			redki
<b>Očesne bolezni</b>	zamegljen vid		zelo redki	redki
	midriaza			neznana
	mioza			redki
	periorbitalen edem	občasni		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	tinitus		zelo redki	
	vrtočlaviča	občasni	občasni	
<b>Srčne bolezni</b>	bradikardija			redki
	palpitacije		občasni	občasni
	tahikardija	občasni	zelo redki	občasni
<b>Žilne bolezni</b>	cirkulatorni kolaps			občasni
	vročinski oblivi		občasni	
	hipertenzivne krize	občasni		
	hipotenzija	občasni	zelo redki	
	ortostatska hipotenzija			občasni
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	bradipneja		redki	
	bronhospazem		zelo redki	
	dispneja		zelo redki	redki
	dihalna depresija			občasni
	kolcanje			neznana
<b>Bolezni prebavil</b>	abdominalno nelagodje			občasni
	abdominalna distenzija	občasni		občasni
	abdominalna bolečina		pogosti	
	zaprtje	občasni	občasni	pogosti
	driska		pogosti	občasni
	suha usta		občasni	pogosti
	dispepsija	občasni	pogosti	
	flatulenca		občasni	
	gastritis		občasni	
	iritacija prebavnega trakta		občasni	
	navzea	pogosti	pogosti	zelo pogosti
	pankreatitis		zelo redki	
	krvavitev peptičnega ulkusa		redki	
	perforacija peptičnega ulkusa		redki	
	peptični ulkus		redki	
	bljuvanje			občasni
	bruhanje	pogosti	pogosti	pogosti
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	hepatitis		redki	
	hepatocelularne poškodbe		redki	
	povečani jetrni encimi vključno z nenormalnimi testi jetrnega delovanja in povečanjem gama-glutamil transferaze	občasni	redki	zelo redki
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	akne		redki	
	edem obraza	občasni	zelo redki	
	hiperhidroza	občasni	redki	pogosti
	fotosenzitivne reakcije		zelo redki	
	pruritus		zelo redki	občasni
	izpuščaj		občasni	občasni
	Stevens Johnsonov sindrom		zelo redki	
toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)		zelo redki		

	urtikarija	občasni	redki	občasni	
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	bolečine v hrbtu		redki		
	šibkost			redki	
<b>Bolezni sečil</b>	disurija			redki	
	hematurija	občasni			
	motnje mikcije			redki	
	nefritis		zelo redki		
	nefrotski sindrom		zelo redki		
	poliurija		redki		
	akutna ledvična odpoved		redki		
	retencija urina			redki	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	motnje menstruacije		redki		
	bolezni prostate		redki		
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	astenija	občasni	občasni		
	mrzlica	občasni	občasni		
	nelagodje	občasni			
	nenormalno občutje	občasni			
	odtegnitveni sindrom zdravila (agitacija, tesnoba, živčnost, nespečnost, hiperkineza, tremor in gastrointestinalni simptomi: redko; panični napadi, huda tesnoba, halucinacije, parestezija, tinitus in neobičajni simptomi CŽS npr. zmedenost, blodnje, depersonalizacija, derealizacija, paranoja)				redki/zelo redki
	utrujenost		občasni		pogosti
	slabo počutje		občasni		
	periferni edem		redki		
	bolečina		občasni		
<b>Preiskave</b>	povečan krvni pritisk	občasni	redki	redki	
	povečana alkalna fosfataza v krvi	občasni			
	povečana laktat dehidrogenaza v krvi	občasni			

#### *Deksketopfen-tramadol*

V kliničnih študijah so bili najbolj pogosti neželeni učinki navzea, somnolenca, bruhanje, in omotica (3,8%, 3,6%, 3,0% oziroma 2,8% bolnikov).

#### *Deksketopfen*

Neželeni učinki v prebavilih: najpogosteje so opazili neželene učinke na gastrointestinalnem traktu. Lahko se pojavijo želodčne razjede, perforacije ali krvavitve v prebavilih, ki se včasih končajo s smrtjo, še posebno pri starejših bolnikih (glejte poglavje 4.4). Po dajanju zdravila so poročali o navzei, bruhanju, driski, flatulenci, zaprtju, dispepsiji, bolečinah v abdomnu, meleni, hematemezi, ulceroznem stomatitisu, poslabšanju ali ponovnem izbruhu kolitisa in Crohnove bolezni (glejte poglavje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi). Manj pogosto so opazili gastritis. V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o edemu, hipertenziji in srčnem popuščanju.

Kot pri ostalih NSAID se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki: aseptični meningitis, predvsem pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom ali mešano boleznijo vezivnega tkiva, hematološke reakcije (purpura, aplastična in hemolitična anemija, redko agranulocitoza in medularna hipoplazija).

Bulozne reakcije, ki vključujejo Stevens Johnsonov sindrom in toksično epidermalno nekrolizo

(zelo redko).

Podatki iz kliničnih preskušanj in epidemiološki podatki kažejo, da je uporaba nekaterih NSAID (zlasti velikih odmerkov in pri dolgotrajnem zdravljenju) lahko povezana z majhnim povečanjem tveganja arterijskih trombotičnih dogodkov (npr. tveganje za miokardni infarkt ali možgansko kap) (glejte poglavje 4.4).

#### *Tramadol*

Najpogosteje poročani neželeni učinki za tramadol sta navzea in omotica, oba se pojavljata pri več kot 10% bolnikov.

Če je priporočen odmerek znatno presežen in če se sočasno jemljejo zdravila, ki lahko povečajo depresijo centralnega živčevja (glejte poglavje 4.5) lahko pride do depresije dihanja.

Obstajajo poročila o poslabšanju astme, čeprav vzročne povezave niso bile ugotovljene.

Epileptiformni napadi se pojavijo največkrat po velikem odmerku tramadola ali po sočasnem jemanju zdravil, ki lahko znižajo prag za nastanek krčev ali povzročijo cerebralne kovnulzije (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Lahko se pojavijo odtegnitveni simptomi, podobni tistim, ki se pojavijo po odtegnitvi opiatov: agitacija, tesnoba, živčnost, nespečnost, hiperkineza, tremor in gastrointestinalni simptomi.

Pri prenehanju jemanja tramadola se lahko zelo redko pojavijo: panični napadi, huda tesnoba, halucinacije, parestezija, tinitus in neobičajni simptomi CZS (npr. zmedenost, blodnje, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

V kliničnih študijah niso poročali o primerih prevelikega odmerjanja. Morajo se upoštevati podatki za posamezni učinkovini, deksketoprofen in tramadol.

#### Simptomi

##### *Deksketoprofen*

Simptomatologija po prevelikem odmerku deksketoprofena ni znana.

Zdravila, ki vsebujejo deksketoprofen so povzročila gastrointestinalne (bruhanje, anoreksija, bolečine v abdomnu) in nevrološke motnje (somnia, vrtoglavica, dezorientacija, glavobol).

##### *Tramadol*

V primeru prevelikega odmerka tramadola se pojavijo enaki simptomi kot pri drugih centralno delujočih analgetikih (opioidih). Predvsem se pojavi mioza, bruhanje, kardiovaskularni kolaps, motnje zavesti do kome, konvulzije in respiratorna depresija do zastoja dihanja. Poročali so tudi o serotoninem sindromu.

## Zdravljenje

### *Deksketoprofen*

V primeru naključnega ali čezmernega zaužitja je treba takoj uvesti simptomatsko zdravljenje, upoštevajoč bolnikovo klinično stanje.

V primeru zaužitja več kot 5 mg/kg pri odraslem ali otroku, je priporočena uporaba aktivnega oglja znotraj ene ure po zaužitju. Deksketoprofen se lahko odstrani z dializo.

### *Tramadol*

Vzdrževanje proste dihalne poti (in izogibanje aspiraciji), vzdrževanje dihalne in cirkulatorne funkcije v odvisnosti od simptomov. Nalokson se uporablja kot antidot pri depresiji dihanja. Nalokson v eksperimentih na živalih ni imel učinka na konvulzije. V primeru konvulzij se uporabi intravenozno diazepam.

V primeru zastrupitve s peroralnimi oblikami tramadola je priporočljiva gastrointestinalna dekontaminacija z aktivnim ogljem v času do dveh ur po zaužitju tramadola.

Tramadol se lahko odstrani z dializo, vendar se s hemodializo ali hemofiltracijo le minimalno izloči iz seruma. Zato je zdravljenje akutne zastrupitve s tramadolom samo s hemodializo ali hemofiltracijo neprimerno.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Opioidi v kombinaciji z neopioidnimi analgetiki, oznaka ATC: N02AJ14

#### Mehanizem delovanja

Deksketoprofen je trometamolijeva sol S-(+)-2-(3-benzoilfenil)-propionske kisline, analgetično, protivnetno in antipiretično zdravilo, ki spada v skupino nesteroidnih protivnetnih zdravil (M01AE).

Mehanizem delovanja nesteroidnih protivnetnih zdravil je povezan z zmanjšanjem sinteze prostaglandinov zaradi zavrtja ciklooksigenazne poti. Zavrejo namreč spremembo arahidonske kisline v ciklična endoperoksida PGG<sub>2</sub> in PGH<sub>2</sub>, ki tvorita prostaglandine PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> in PGD<sub>2</sub> ter tudi prostaciklin PGI<sub>2</sub> in tromboksane (TxA<sub>2</sub> in TxB<sub>2</sub>). Poleg tega lahko zavrtje sinteze prostaglandinov vpliva na druge mediatorje vnetja, npr. na kinine, in tako poleg neposrednega delovanja povzroči še dodatno posredno delovanje.

Dokazano je, da deksketoprofen pri poskusnih živalih in pri ljudeh zavira aktivnost COX-1 in COX-2.

Tramadolijev klorid je centralno delujoči sintezni opioidni analgetik. Je neselektiven delni agonist μ-, δ- in κ-opioidnih receptorjev z večjo afiniteto do μ-receptorjev. Opioidna aktivnost nastopi zaradi majhne afinitete do μ-opioidnih receptorjev tramadola in večje afinitete do teh receptorjev njegovega O-demetil presnovka M1. V živalskih modelih se je pokazalo, da je M1 presnovek 6–krat močnejši od tramadola pri analgetičnem delovanju in 200-krat močnejši pri vezavi na μ-opioidne receptorje. V nekaj živalskih testiranjih je bila analgezija izzvana prek tramadola le delno antagonizirana z antagonističnim opiatom naloksonom. Relativen prispevek tramadola kot tudi presnovka M1 v analgeziji pri človeku je odvisna od plazemskih koncentracij posamezne učinkovine.

Tramadol *in vitro* prepreči ponovni privzem noradrenalina in serotonina, tako kot tudi nekateri drugi opioidni analgetiki. Ta mehanizem lahko neodvisno pripomore k celotnemu analgetičnemu učinku tramadola.



Tramadol deluje kot antitusik. Tramadol za razliko od morfina tudi v širokem razponu analgetičnih odmerkov ne zavira dihalnega centra. Prav tako manj vpliva na peristaltiko. Vplivi na srčno-žilni sistem so običajno zanemarljivi. Učinkovitost tramadola je 1/10 (ena desetina) do 1/6 (ena šestina) učinkovitosti morfina.

#### Farmakodinamični učinki

V predkliničnih študijah se je pokazalo sinergistično delovanje med učinkovinama, tako v akutnih kot tudi kroničnih vnetnih modelih, kar nakazuje, da za doseganje učinkovite analgezije zadostujejo manjši odmerki posamezne učinkovine.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije na več modelih srednje močne do močne nociceptivne bolečine (z vključno dentalno, somatsko in visceralno bolečino) so dokazale učinkovito analgezijo zdravila Skudexa.

V dvojno slepi, randomizirani študiji s ponavljajočimi odmerki in z vzporednima skupinama so preučevali 606 bolnikov s srednje močno do močno bolečino po abdominalni histerektomiji. Srednja starost bolnikov je bila 47,6 let (v razponu od 25 do 73 let). Ocenjevali so analgetični učinek kombinacije v primerjavi s posameznima komponentama s pomočjo 100 mm vizualne analogne lestvice (VAS) za oceno bolečine, ki je temeljila na povprečnem seštevkju razlik jakosti bolečine v časovnem intervalu 8 ur od apliciranja prvega odmerka raziskovanega zdravila (SPID8). Večja vrednost SPID pomeni večje olajšanje bolečine. Zdravilo Skudexa je imelo pomembno večji analgetični učinek v primerjavi s posameznima komponentama enakega (deksketoprofen 25 mg) ali večjega odmerka (tramadol 100 mg) in sicer: zdravilo Skudexa (241,8), deksketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

V prvih 8 urah po uporabi zdravila Skudexa so bolniki poročali o pomembno značilnem zmanjšanju jakosti bolečine (povprečje jakosti bolečine-VAS = 33,6) s statistično pomembno razliko ( $p < 0,0001$ ) glede na deksketoprofen 25 mg (povprečje jakosti bolečine-VAS = 42,6) in tramadol 100 mg (povprečje jakosti bolečine-VAS = 42,9). Superioren analgetičen učinek je bil vzdrževan več kot 56 ur z večkratnimi odmerki v skladu z odmerno shemo pri modificirani ITT populaciji, kjer so bili izključeni bolniki, ki niso prejeli aktivnega zdravljenja v prvem enkratnem odmerku. Razlika med zdravilom Skudexa in deksketoprofenom 25 mg (-8,4) oziroma tramadolom 100 mg (-5,5) je bila statistično pomembna ( $p < 0,0001$ ).

Bolniki, ki so se zdravili z zdravilom Skudexa so potrebovali manj reševalnega zdravila za nadzor bolečine (11,8% bolnikov v primerjavi z 21,3% ( $p = 0,0104$ ) oziroma 21,4% ( $p = 0,0097$ ), ki so jemali deksketoprofen 25 mg oziroma tramadol 100 mg). Če je vpliv reševalnega zdravila upoštevan, postane superioren analgetičen učinek zdravila Skudexa v večkratnih odmerkih v 56 urah bolj očit in doseže statistično pomembno razliko jakosti bolečine-VAS za zdravilo Skudexa v primerjavi z deksketoprofenom (-11,0) oziroma tramadolom (-9,1) ( $p = < 0,0001$ ).

V dvojno slepi, randomizirani študiji s ponavljajočimi odmerki in z vzporednima skupinama so preučevali 641 bolnikov s srednje močno do močno bolečino po popolni atroskopiji kolka. Srednja starost bolnikov je bila 61,9 let (v razponu od 29 do 80 let). Ocenjevali so analgetični učinek kombinacije v primerjavi s posameznima komponentama v časovnem intervalu 8 ur od prvega odmerka raziskovanega zdravila (SPID8). Zdravilo Skudexa je imelo pomembno večji analgetični učinek v primerjavi s posameznima komponentama enakega (deksketoprofen 25 mg) ali večjega odmerka (tramadol 100 mg) in sicer (246,9) za zdravilo Skudexa, deksketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6).

V prvih 8 urah po uporabi zdravila Skudexa so bolniki poročali o pomembno značilnem zmanjšanju jakosti bolečine (povprečje jakosti bolečine-VAS = 26,3) s statistično pomembno razliko ( $p < 0,0001$ ) glede na deksketoprofen 25 mg (povprečje jakosti bolečine-VAS = 33,6) in tramadol 100 mg (povprečje jakosti bolečine-VAS = 33,7).

Superioren analgetičen učinek je bil vzdrževan več kot 56 ur z večkratnimi odmerki v skladu z odmerno shemo pri modificirani ITT populaciji, kjer so bili izključeni bolniki, ki niso prejeli aktivnega zdravljenja v prvem enkratnem odmerku. Razlika med zdravilom Skudexa in

deksketoprofenom 25 mg (-8,1) oziroma tramadolom 100 mg (-6,3) je bila statistično pomembna ( $p < 0,0001$ ).

Reševalno zdravilo za nadzor bolečine je potrebovalo 15,5% bolnikov, ki se je zdravilo z zdravilom Skudexa, medtem ko ga je potrebovalo 28,0%, ki se je zdravilo z deksketoprofenom 25 mg ( $p = 0,0017$ ) oziroma 25,2% s tramadolom 100 mg ( $p = 0,0125$ ). Če je vpliv reševalnega zdravila upoštevan, postane superioren analgetičen učinek zdravila Skudexa v večkratnih odmerkih v 56 urah bolj očiten in doseže statistično pomembno razliko v jakosti bolečine-VAS za zdravilo Skudexa v primerjavi z deksketoprofenom (-10,4) oziroma tramadolom (-8,3) ( $p = < 0,0001$ ).

#### Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Skudexa za vse podskupine pediatrične populacije v zdravljenju srednje močne do močne akutne bolečine (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

Sočasna uporaba deksketoprofena in tramadola ni imela učinka na farmakokinetične parametre posameznih učinkovin pri zdravih prostovoljcih.

Na zdravih prostovoljcih je bila narejena ena bioekvivalenčna študija z namenom primerjave Skudexa 75 mg/25 mg zrnca za peroralno raztopino v vrečici s filmsko obloženo tableto.

V primerjavi sproščanja deksketoprofena obeh farmacevtskih oblik sta obliki bioekvivalentni glede na biološko uporabnost (AUC). Najvišje koncentracije ( $C_{max}$ ) so bile približno 15 % večje pri zrncah za peroralno raztopino v primerjavi s tabletami. Za tramadol sta bili obe farmacevtski obliki bioekvivalentni glede na hitrost in delež absorpcije.

#### Deksketoprofen

##### *Absorpcija*

Deksketoprofen se po peroralni aplikaciji hitro absorbira. Po zaužitju zdravila Skudexa 75 mg/25 mg zrnca za peroralno raztopino v vrečicah, zasledimo plazemsko koncentracija že v 5 minutah (848,5 ng/ml, SD=459,51 ng/ml),  $C_{max}$  (3192,0 ng/ml) pa je dosežena po 17 minutah (območje 15 - 50 minut). Med dajanjem deksketoprofena skupaj s hrano se njegova AUC ne spremeni,  $C_{max}$  se zmanjša, hitrost absorpcije zdravila pa se upočasni (podaljšanje  $t_{max}$ ).

##### *Porazdelitev*

Razpolovni čas porazdelitve deksketoprofena je 0,35, razpolovni čas izločanja pa 1,65 ure. Tako kot pri drugih zdravilih, ki se močno vežejo na beljakovine v plazmi (99%) je njegov povprečni porazdelitveni volumen pod 0,25 l/kg.

V farmakokinetičnih študijah z večkratnimi odmerki so ugotovili, da se AUC po zadnji uporabi ne razlikuje od tiste po posamičnem odmerku, kar kaže, da se zdravilo ne kopiči.

##### *Biotransformacija in izločanje*

Po uporabi deksketoprofena se v urinu pojavi le S-(+) enantiomer, kar kaže, da pri človeku ne pride do konverzije v R-(-) enantiomer.

Glavna pot izločanja deksketoprofena je glukuronidna konjugacija, čemur sledi izločanje skozi ledvice.

#### Tramadol

##### *Absorpcija*

Po peroralni aplikaciji se absorbira več kot 90% tramadola. Povprečna absolutna biološka uporabnost je približno 70%, neodvisno od tega, če zdravilo uživamo sočasno s hrano ali brez hrane.

Razlika med absorbiranim in nepresnovljenim tramadolom nastane najverjetneje zaradi majhne presnove prvega prehoda. Učinek prvega prehoda po peroralnem odmerku je največ 30%.

Tramadol ima veliko afiniteto za vezavo na tkiva ( $V_{d,\beta}=203\pm 40l$ ). Vezava na proteine je približno 20%.

Tramadol se uporablja v obliki racemata, zato v krvi zasledimo oba, [+] in [-] enantiomera. Po zaužitju zdravila Skudexa 75 mg/25 mg zrnca za peroralno raztopino v vrečicah, je bila najvišja plazemska koncentracija [+] in [-] enantiomera 158,9 oziroma 142,0 ng/ml, dosežena po 38 minutah (območje 15 minut - 2 uri).

#### *Porazdelitev*

Tramadol prehaja v možgane in placento. Zelo majhna količina učinkovine in njegovega O-demetilnega derivata je bila najdena v materinem mleku (0,1% in 0,02% odvisno od prejetega odmerka).

#### *Biotransformacija*

Pri ljudeh se tramadol običajno presnavlja z N- in O-demetilacijo ter konjugacijo O-demetiliranega presnovka z glukuronsko kislino. Farmakološko aktiven je samo O-demetil tramadol. Med preostalimi presnovki obstajajo med posamezniki pomembne kvantitativne razlike. Do sedaj so v urinu našli enajst presnovkov. Raziskave na živalih so pokazale, da je O-demetil tramadol 2-4 krat močnejši od tramadola. Njegov razpolovni čas  $t_{1/2\beta}$  (raziskava pri 6 zdravih prostovoljcih) je 7,9 ur (območje 5,4 – 9,6 ur) in je skoraj enak razpolovnemu času tramadola.

Inhibicija enega ali obeh izoenzimov citokroma P450, CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v biotransformaciji tramadola, lahko vpliva na plazemsko koncentracijo tramadola ali njegovega aktivnega presnovka.

#### *Izločanje*

Razpolovni čas izločanja tramadola  $t_{1/2\beta}$  je približno 6 ur, ne glede na način uporabe. Pri bolnikih, starih 75 let ali več je lahko ta čas podaljšan za faktor 1,4.

Tramadol in njegovi presnovki se večinoma izločajo skozi ledvice. Po administraciji odmerka se je približno 90% radioaktivno označenega tramadola izločilo v urinu.

V primerih jetrne in ledvične okvare je lahko razpolovni čas rahlo podaljšan. Pri bolnikih s cirozo jeter je bil določen razpolovni čas izločanja  $13,3 \pm 4,9$  ur (tramadol) in  $18,5 \pm 9,4$  ur (O-demetil tramadol), v ekstremnih primerih pa 22,3 ur in 36 ur. Pri bolnikih z insuficienco ledvic (kreatininski očistek  $< 5$  ml/min) je vrednost  $11 \pm 3,2$  ur in  $16,9 \pm 3$  ur, v ekstremnih primerih pa 19,5 ur oziroma 43,2 ur.

#### *Linearnost/nelinearnost*

Tramadol ima znotraj terapevtskega odmerka linearen farmakokinetičen profil.

Serumska koncentracija in analgetičen učinek sta odvisna od odmerka, vendar se v izoliranih primerih zelo razlikujeta. Serumska koncentracija 100 – 300 ng/ml je običajno učinkovita.

### **5.3. Predklinični podatki o varnosti**

#### Kombinacija tramadolijevega klorida in deksketoprofena

Predklinični podatki kombinacije na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in ponavljajočih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Kombinacija deksketoprofena in tramadola ni imela pomembno značilnega učinka na kardiovaskularni sistem kot je bila ocenjena tako v *in vitro* kot tudi v *in vivo* testih. Pri kombinaciji je bilo opaženih manj učinkov na gastrointestinalni prehod kot v primerjavi s samim tramadolom.

13-tedenska študija kronične toksičnosti izvedena na podganah je dala odmerke brez ugotovljenih neželenih učinkov (NOAEL *No Observed Adverse Effect Level*) – vrednost 6 mg/kg/dan za deksketoprofen in 36 mg/kg/dan za tramadol (najvišji testiran odmerk), ko sta bila aplicirana posamezno ali v kombinaciji (kar ustreza osnovni AUC izpostavljenosti NOAEL po enkratnem odmerku 25,10-kratne oziroma 1,38-kratne izpostavljenosti deksketoprofena in tramadola pri ljudeh v enkratnem kliničnem odmerku 25 mg deksketoprofena in 75 mg

tramadola).

Opazili niso nobenih novih toksičnosti, ki bi se razlikovale od že opisanih za deksketoprofen ali tramadol.

#### Deksketoprofen

Predklinični podatki deksketoprofena na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in imunofarmakologije za človeka ne kažejo posebnih tveganj. Študije kronične toksičnosti, opravljene na miših in opicah, so pokazale NOAEL 3 mg/kg/dan. Glavni neželeni učinki ob velikih odmerkih so bile gastrointestinalne erozije in ulkusi, ki so se pojavljali odvisno od odmerka.

#### Tramadol

Rezultati hematoloških, klinično-kemijskih in histoloških preiskav po večkratnem parenteralnem odmerku tramadola v 6 do 26 tednih pri podganah in psih in po peroralnem odmerjanju odmerkov v 12 mesecih pri psih niso pokazali nobenih sprememb povezanih z učinkovino. Učinki na centralni živčni sistem so se izrazili samo pri odmerkih, ki so bili znatno večji od odmerkov terapevtskega območja: nemir, slinjenje, konvulzije in zmanjšanje mase. Podgane in psi so prenašali peroralni odmerek v višini 20 mg/kg oziroma 10 mg/kg telesne mase in psi rektalni odmerek 20 mg/kg telesne mase, brez vsakršnih reakcij.

Pri podganah je odmerek od 50 mg/kg/dan navzgor povzročil toksične učinke pri samicah in neonatalno umrljivost. Retardacije na mladičih so se izrazile kot motnje osifikacije in zakasnitev vaginalnega odpiranja in odpiranja očesa. Plodnost samcev je bila nespremenjena. Po velikih odmerkih (od 50 mg/kg/dan navzgor) so pri samicah zabeležili zmanjšano stopnjo brejosti. Pri samicah kuncev so opazili toksične učinke od 125 mg/kg navzgor, kar se je odražalo tudi kot anomalija skeleta pri mladičih.

Nekateri *in-vitro* poskusni sistemi so pokazali mutagene učinke. *In-vivo* študije tega niso pokazale.

Na podlagi pridobljenega znanja do danes, lahko tramadol uvrstimo med nemutagene učinkovine.

Študije tumorogenega potenciala za tramadolijev klorid so bile izvedene na podganah in miših. Študije na podganah niso pokazale povečanja incidence tumorja zaradi katere od učinkovin. V študiji na miših je bila povečana incidenca adenoma jetrnih celic pri samcih (od odmerka odvisno, značilno nepomembno povečanje od 15 mg/kg navzgor) in povečano število pljučnih tumorjev pri samicah v vseh odmernih skupinah (značilno, vendar ne od odmerka odvisno).

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

saharoza  
aroma limone  
kalijev acesulfamat (E-950)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

3 leta

#### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.  
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

#### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

Zrnca za peroralno raztopino so v vrečkah iz papirno/aluminijaste/polietilen večplastne folije (kot kopolimer z vinilacetatom), ki so termično zaprte in pakirane v škatle.

Pakiranje vsebuje 2, 3, 10, 15, 20, 50, 100 in 500 vrečic.  
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6. Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Ni posebnih zahtev.  
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

MENARINI INTERNATIONAL O.L.S.A.  
1, Avenue de la Gare, L-1611 Luksemburg  
Luksemburg

### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/16/02185/022 - 029

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 16. 6. 2016  
Datum zadnjega podaljšanja: 11. 10. 2022

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

1. 12. 2022