

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Skudexa 75 mg/25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje: 75 mg tramadolijevega klorida in 25 mg deksketoprofena.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 33,07 mg premreženega natrijevega karmelozata in 1,83 mg natrijevega stearilfumarata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Zdravilo Skudexa: skoraj bele do rahlo rumene, podolgovate filmsko obložene tablete z zarezo na eni strani in z vtisnjeno oznako »M« na drugi strani. Dimenzija filmsko obložene tablete je približno 14 mm v dolžino in približno 6 mm v širino.

Razdelilna zareza je namenjena le delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na dva enaka odmerka.

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

Priporočeni odmerek je ena filmsko obložena tableta (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 filmsko obložene tablete 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 možni čas, potreben za obvladovanje simptomov (glejte poglavje 4.4).

Starejši:

Začetni priporočeni odmerek pri starejših bolnikih je ena filmsko obložena tableta. Po potrebi lahko bolnik vzame dodatne odmerke, med katerimi naj bo interval odmerjanja najmanj 8 ur in ne sme preseči celotnega dnevnega odmerka 2 filmsko obloženih tablet (kar ustreza 150 mg tramadolijevega klorida in 50 mg deksketoprofena). Odmerek se lahko poveča na največ 3 filmsko obložene tablete na dan, kot je priporočeno za splošno populacijo, vendar šele po potrditvi dobrega splošnega prenašanja zdravila.

Na voljo je malo podatkov pri 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 (celotni dnevni odmerek sta 2 filmsko obloženi tableti 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 filmsko obloženi tableti 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 ≤ 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.

Zdravilo Skudexa je potrebno pogoltniti z zadostno količino tekočine (npr. z enim kozarcem vode). Če zdravilo vzamete sočasno s hrano, je absorpcija zdravila zakasnjena (glejte poglavje 5.2). Za hitrejši učinek ga lahko vzamete vsaj 30 minut pred obrokom.

4.3. Kontraindikacije

Upoštevati je potrebno kontraindikacije, povezane s posamezno učinkovino, deksketoprofenom in tramadolom.

Deksketoprofena ne smete uporabiti v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na deksketoprofen ali katero koli drugo nesteroidno protivnetno zdravilo (NSAID - *nonsteroidal anti-inflammatory drug*) ali katero koli 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, povezano s predhodnim zdravljenjem z NSAID.
- bolniki s kronično dispepsijo.
- bolniki z drugimi aktivnimi krvavitvami ali motnjami hemostaze.
- bolniki s Crohnovo boleznijo ali ulceroznim kolitisom.
- bolniki s hudim srčnim popuščanjem.
- bolniki z zmerno do hudo motenim delovanjem ledvic (očistek kreatinina ≤ 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 zaviralce MAO 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, poročane 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 možni 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 anamneze resnih gastrointestinalnih dogodkov v preteklosti. 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 imajo v anamnezi bolezen 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 druga zdravila, 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, antikoagulantni 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 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 toksičnost za ledvice.

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 in 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 aminotransferaze (AST), poznane kot serumska glutamat-oksaloacetat transaminaza (SGOT) in alanin aminotransferaze (ALT), poznane kot serumska glutamat-piruvat transaminaza (SGPT). V primeru pomembnega zvišanja teh parametrov je treba zdravljenje ukiniti.

Srčno-žilna in cerebrovaskularna varnost

V povezavi z zdravljenjem z NSAID so poročali o zadrževanju tekočin in 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 pri visokih odmerkih in 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 druga zdravila 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 resnih 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 ukiniti ob prvem pojavu izpuščajev na koži, 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 je pogostnost neželenih učinkov NSAID povečana, še posebno krvavitev v prebavilih in perforacij, ki so lahko smrtne (glejte poglavje 4.2). Ti bolniki naj začnejo zdravljenje z najnižjim odmerkom, ki je na voljo.

Pri starejših 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. anafilaktični šok) so bile opažene v zelo redkih primerih. Zdravljenje je potrebno ukiniti 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 nosno 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 je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo motnje hematopoeze, sistemski eritematozni lupus ali mešano bolezen vezivnega tkiva.

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 še posebej previdno potrebno 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 previdno.

Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov z depresijo dihanja ali pri sočasnem jemanju zaviralcev CŽS (glejte poglavje 4.5), ali če je priporočeni odmerek močno 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.

Lahko se razvijejo toleranca na zdravilo in psihična ter fizična odvisnost, zlasti po dolgotrajnem jemanju zdravila. Pri bolnikih, ki so nagnjeni k zlorabi ali odvisnosti od zdravil, se lahko zdravljenje s tramadolom izvaja le za kratek čas pod strogim nadzorom zdravnika. Ko bolnik zdravljenja s tramadolom ne potrebuje več, je morda priporočljivo odmerek postopoma zmanjšati, da preprečimo odtegnitvene simptome.

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, lahko povzroči 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 glede 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 tega 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 % populacije belcev. Če pa gre za bolnika, ki s tem encimom 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 z izredno hitro presnovo v različnih populacijah so povzete spodaj:

Populacija	Prevalenca v %
Afričani/Etiopijci	29 %
Afroameričani	od 3,4 % do 6,5 %
Azijci	od 1,2 % do 2 %
belci	od 3,6 % do 6,5 %

Grki	6,0 %
Madžari	1,9 %
Severni Evropejci	od 1 % do 2 %

Pooperacijska uporaba pri otrocih

V objavljeni literaturi so poročila 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 glede 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 nevro-muskularnimi motnjami, hudimi srčnimi ali respiratornimi stanji, okužbami zgornjih dihal ali pljuč, večkratnimi poškodbami ali obsežnimi kirurškimi posegi. Ti dejavniki lahko poslabšajo simptome opioidne toksičnosti.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Kliničnih študij za oceno potencialnega vpliva medsebojnega delovanja zdravil na varnostni profil zdravila Skudexa niso izvedli. Vendar pa je potrebno upoštevati poročila, ki so bila pridobljena za posamezni učinkovini, 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 (≥ 3 g/dan): hkratna uporaba več NSAID lahko zaradi sinergističnega učinka poveča tveganje za razjede in krvavitve v prebavilih.
- Antikoagulantni: NSAID lahko okrepijo učinke antikoagulantov, kot je na primer varfarin, zaradi visoke stopnje vezave deksketoprofena na beljakovine v plazmi in zaviranja delovanja trombocitov ter 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 razjede 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 upo-

raba zdravil, ki zavirajo ciklooksigenazo, in zaviralcev ACE, antagonistov receptorjev angiotenzina II ali antibiotikov aminoglikozidov dodatno poslabša delovanje ledvic; to poslabšanje je ponavadi reverzibilno. Med sočasno uporabo deksketoprofena in diuretika 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 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 antihipertenzivni učinek preko zaviranja sinteze prostaglandinov.
- Ciklosporin in takrolimus: NSAID lahko povečajo nefrotoksičnost z učinki, posredovanimi preko prostaglandinov v ledvicah. 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 sočasna uporaba NSAID na dan prejemanja prostaglandina ne vpliva neugodno na učinek mifepristona ali delovanje prostaglandina na dozorevanje materničnega vratu ali krčenje 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 z NSAID lahko poveča dušik sečnine in kreatinin v plazmi. Potrebno je spremljati delovanje ledvic, da se zagotovi nadzor morebitnega sinergističnega učinka na delovanje ledvic.
- 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 uporabi pemetrekseda.

Tramadol

Nepriporočljive kombinacije:

- Tramadol se ne sme kombinirati z zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki so 14 dni pred zdravljenjem s petidinom, ki sodi med opioide, bili zdravljeni z zaviralci MAO, je prišlo do življenjsko ogrožajočega medsebojnega delovanja in učinka na centralni živčni, dihalni in srčno-žilni sistem. Ne smemo izključiti enakega medsebojnega delovanja med tramadolom in zaviralci MAO.
- Potrebna je previdnost pri sočasnem jemanju tramadola in kumarinskih derivativov (npr. varfarin) zaradi poročil o povečanem internacionalnem normaliziranem razmerju (INR) in obsežnih krvavitvah ter ekhimozah pri nekaterih bolnikih.
- Kombinacija mešanih agonistov/antagonistov opioidnih receptorjev (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) in tramadola ni priporočljiva zaradi teoretično možnega zmanjšanja analgetičnega učinka čistega agonista v teh primerih.

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 serotonergičnih zdravil, kot so selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI), zaviralci ponovnega privzema serotonina in noradrenalina (SNRI), zaviralci MAO (glejte poglavje 4.3), triciklični antidepresivi in mirtazapin lahko povzroči serotoninski 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, povečuje 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, ali 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 CYP3A4), pride do klinično pomembnih medsebojnih delovanj.
- Sočasno ali predhodno jemanje karbamazepina (induktor encima) lahko zmanjša analgetični učinek in skrajša čas delovanja.
- V majhnem številu študij, ki so spremljale pre- ali postoperativno uporabo antiemetika ondasterona, ki je antagonist 5-HT₃ 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 niso ugotavljali v kliničnih študijah. 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 zbujajo zaskrbljenost zaradi povečanega tveganja, da pride do splava in malformacij srca ter do gastroshize po uporabi zaviralcev sinteze prostaglandinov v zgodnjem obdobju nosečnosti. Absolutno 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 trajanjem zdravljenja. Pri živalih se je

izkazalo, da ima dajanje zaviralcev sinteze prostaglandinov za posledico povečano pogostnost pred- in poimplantacijske izgube 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 oligohidramnij 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 :

- kardiopulmonalni 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 krčenje maternice in odloži ali podaljša porod.

Tramadol

Študije na živalih s tramadolom v zelo velikih odmerkih so pokazale učinke 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 posamezni učinkovini, 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 novorojenčki, 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 reakcije voznikov in upravljavcev strojev.

To še posebej velja v povezavi z uživanjem drugih psihotropnih 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, ki so navedeni v povzetku glavnih značilnosti za deksketoprofen in tramadol v peroralnih oblikah. Razvrščeni so po organskih sistemih in po pogostnosti.

Pogostnost je opredeljena kot sledi:

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 učinek	Pogostnost		
		zdravilo Skudexa	deksketoprofen	tramadol
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitoza	Občasni	-	-
	nevtropenija	-	Zelo redki	-
	trombocitopenija	-	Zelo redki	-
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost (npr. dispneja, bronhospazem, piskanje, angioedem)	-	Zelo redki	Redki
	anafilaktična reakcija, vključno z anafilaktičnim šokom	-	Zelo redki	Redki
	edem grla	Občasni	Redki	-
Presnovne 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
Očesne bolezni	zamegljen vid	-	Zelo redki	Redki
	midriaza	-	-	Neznana
	mioza	-	-	Redki
	periorbitalni edem	Občasni	-	-
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	tinitus	-	Zelo redki	-
	vertoglavica	Občasni	Občasni	-
Srčne bolezni	bradikardija	-	-	Redki
	palpitacije	-	Občasni	Občasni
	tahikardija	Občasni	Zelo redki	Občasni
Žilne bolezni	cirkulatorni kolaps	-	-	Občasni
	vročinski oblivi	-	Občasni	-
	hipertenzivna kriza	Občasni	-	-
	hipotenzija	Občasni	Zelo redki	-
	ortostatska hipotenzija	-	-	Občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	bradipneja	-	Redki	-
	bronhospazem	-	Zelo redki	-
	dispneja	-	Zelo redki	Redki
	dihalna depresija	-	-	Občasni
	kolcanje			Neznana
Bolezni prebavil	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
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hepatitis	-	Redki	-
	hepatocelularne poškodbe	-	Redki	-
	povečani jetrni encimi, vključno z nenormalnimi testi jetrnega delovanja in povečanjem gama-glutamil transferaze	Občasni	Redki	Zelo redki
Bolezni kože in podkožja	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
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	bolečine v hrbtu	-	Redki	-
	šibkost	-	-	Redki
Bolezni sečil	disurija	-	-	Redki
	hematurija	Občasni	-	-
	motnje mikcije	-	-	Redki
	nefritis	-	Zelo redki	-
	nefrotski sindrom	-	Zelo redki	-
	poliurija	-	Redki	-
	akutna ledvična odpoved	-	Redki	-
	retencija urina	-	-	Redki
Motnje reprodukcije in dojk	motnje menstruacije	-	Redki	-
	bolezni prostate	-	Redki	-
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija	Občasni	Občasni	-
	mrzlica	Občasni	Občasni	-
	nelagodje	Občasni	-	-
	nenormalno počutje	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: zelo redko)	-	-	Redki/zelo redki
	utrujenost	-	Občasni	Pogosti
	slabo počutje	-	Občasni	-
	periferni edem	-	Redki	-
	bolečina	-	Občasni	-
Preiskave	povečan krvni pritisk	Občasni	Redki	Redki
	povečana alkalna fosfataza v krvi	Občasni	-	-
	povečana laktat dehidrogenaza v krvi	Občasni	-	-

Deksketoprofen-tramadol

V kliničnih študijah so bili najbolj pogosti neželeni učinki bruhanje, navzea in omotica (pri 2,9 %, 2,7 % oziroma 1,1 % bolnikov).

Deksketoprofen

Neželeni učinki v prebavilih: najpogosteje so opazili neželene učinke v gastrointestinalnem traktu. Lahko se pojavijo želodčne razjede, perforacije ali krvavitve v prebavilih, ki se včasih končajo s smrtjo, še posebno pri starejših (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 opažali 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 so priporočeni odmerki znatno preseženi in se sočasno jemljejo zdravila, ki povzročajo 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 konvulzije (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,

spletna stran: 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 (somnolenca, vrtoglavica, dezorientacija, glavobol).

Tramadol

V primeru prevelikega odmerka tramadola se pojavijo enaki simptomi kot pri drugih centralno delujočih analgetikih (opiodih). Predvsem se pojavijo 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 vplival na konvulzije. V primeru konvulzij se uporabi intravenski diazepam.

V primeru zastupitve s peroralno obliko tramadola je priporočljivo gastrointestinalno razstrupljanje z aktivnim ogljem v času dveh ur po zaužitju.

Tramadol se lahko odstrani z dializo, vendar se s hemodializo ali hemofiltracijo le minimalno izloči iz seruma. Zato je zdravljenje akutne zastupitve 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 PGG₂ in PGH₂, ki tvorita prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} in PGD₂ ter tudi prostaciklin PGI₂ in tromboksane (TxA₂ in TxB₂). 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 neselektivni delni agonist μ-, δ- in κ-opioidnih receptorjev z večjo afiniteto do μ-receptorjev. Opioidna aktivnost nastopi zaradi majhne afinitete tramadola in večje afinitete njegovega O-demetiliranega presnovka M1 do μ-opioidnih receptorjev. 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 M1 presnovka k analgeziji pri človeku je odvisen 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. Učinek tramadola je 1/10 (ena desetina) do 1/6 (ena šestina) učinka 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 (vključno z 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 seštevku razlik jakosti bolečine v časovnem intervalu 8 ur od 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 pomembnem zmanjšanju jakosti bolečine (povprečje jakosti bolečine-VAS = 33,6) s statistično značilno 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). Superiorni analgetični 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 značilna ($p < 0,0001$).

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 superiorni analgetični učinek zdravila Skudexa v večkratnih odmerkih tekom 56 ur bolj očit in doseže statistično značilno razliko v jakosti bolečine-VAS v prid zdravilu 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 artroplastiki 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: zdravilo Skudexa (246,9), deksketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6).

V prvih 8 urah po uporabi zdravila Skudexa so bolniki poročali o pomembnem zmanjšanju jakosti bolečine (povprečje jakosti bolečine-VAS = 26,3) s statistično značilno 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).

Superiorni analgetični 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 značilna ($p < 0,0001$).

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

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve 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.

Pri normalno zdravih odraslih je najvišja koncentracija v plazmi po zaužitju deksketoprofena in tramadola dosežena v približno 30 minutah (v razponu od 15 do 60 minut) oziroma v 1,6 do 2 urah.

Deksketoprofen

Absorpcija

Po peroralni aplikaciji deksketoprofena pri človeku je C_{max} dosežena v 30 min (območje od 15 do 60 min).

Med dajanjem deksketoprofena skupaj s hrano se njegova AUC ne spremeni, C_{max} pa se zmanjša in hitrost absorpcije upočasni (podaljšanje t_{max}).

Porazdelitev

Razpolovni čas porazdelitve deksketoprofena je 0,35 ure, 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 enkratnem 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

Več kot 90 % tramadola se absorbira po peroralni aplikaciji. Povprečna absolutna biološka uporabnost je približno 70 %, neodvisna od tega, če zdravilo uživamo sočasno s hrano.

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 ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ L). Vezava na proteine je približno 20 %.

Povprečna najvišja koncentracija v plazmi (C_{max}) po enkratnem peroralnem odmerku 100 mg tramadola v obliki kapsule ali tablete pri zdravih prostovoljcih je bila 280 do 208 mcg/L, s t_{max} 1,6 do 2 h, dosežena po 15 do 45 minutah.

Porazdelitev

Tramadol prehaja v možgane in placento. Zelo majhna količina učinkovine in njegovega O-demetiliranega derivata je bila najdena v materinem mleku (0,1 % in 0,02 % 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.

Zavrtje enega ali obeh izoencimov citokroma P450, CYP3A4 in CYP2D6, ki sodelujeta v presnovi 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 skoraj v celoti 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) so bile vrednosti $11 \pm 3,2$ ur in $16,9 \pm 3$ ur, v ekstremnih primerih pa 19,5 ur oziroma 43,2 ur.

Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima znotraj razpona terapevtskih odmerkov linearen farmakokinetični profil.

Serumska koncentracija in analgetični učinek sta od odmerka odvisna, 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 za kombinacijo tramadol/deksketoprofen na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti in toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

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

13-tedenska študija kronične toksičnosti, izvedena na podganah, je podala odmerek brez ugotovljenih neželenih učinkov (NOAEL-*No Observed Adverse Effect Level*) 6 mg/kg/dan za deksketoprofen in 36 mg/kg/dan za tramadol (najvišji testiran odmerek), ko sta bila aplicirana posamezno ali v kombinaciji (kar ustreza izpostavljenostim (na osnovi AUC) po enkratnem odmerku NOAEL, ki so 25,10-kratne oziroma 1,38-kratne izpostavljenostim deksketoprofenu in tramadolu pri ljudeh, kadar uporabimo enkratni klinični odmerek 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 za deksketoprofen na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja in imunofarmakologije ne kažejo posebnih tveganj za človeka. Študije kronične

toksičnosti, opravljene na miših in opicah, so podale NOAEL 3 mg/kg/dan. Glavni neželeni učinki pri 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 in peroralnem odmerjanju tramadola tekom 6 do 26 tednov pri podganah in psih in po peroralnem odmerjanju tekom 12 mesecev 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 teže. 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 povečal neonatalno umrljivost. Pri mladičih se je zaostalost izrazila kot 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 pri odmerkih od 125 mg/kg navzgor, kar se je pokazalo pri mladičih kot anomalija skeleta

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. Študija na podganah ni pokazala povečanja incidence tumorjev zaradi učinkovine. V študiji na miših je bila povečana incidenca adenoma jetrnih celic pri samcih (od odmerka odvisno, 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

Jedro tablete:

- mikrokristalna celuloza
- predgelirani koruzni škrob
- premreženi natrijev karmelozat
- natrijev stearilfumarat
- brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

- Opadry II bel 85F1842, sestavljen iz:
 - polivinil alkohola
 - titanovega dioksida
 - makrogola/PEG 3350
 - smukca

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

5 let

6.4. Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5. Vrsta ovojnine in vsebina

Filmsko obložene tablete so na voljo v pretisnih omotih iz treh različnih materialov:
PA/aluminij/PVC//aluminijev pretisni omot;
PVC/PE/PVDC//aluminijev pretisni omot;
PVC/PVDC//aluminijev pretisni omot

Zdravilo Skudexa: 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 filmsko obloženih tablet/pakiranje ali skupno pakiranje, ki vsebuje 500 (5 pakiranj po 100) filmsko obloženih tablet.

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/16/02185/001-021, 030-035

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 16. 6. 2016
Datum zadnjega podaljšanja: 14. 6. 2021

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1. 12. 2022