

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Skudex 75 mg/25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka tableta sadrži: 75 mg tramadol hidroklorida i 25 mg deksketoprofena.

Pomoćne supstance sa poznatim dejstvom: svaka tableta sadrži 33,07 mg kroskarmeloze natrijum i 1,83 mg natrijum stearil fumarata.

Za punu listu pomoćnih supstanci, vidjeti poglavlje 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Gotovo bijela do blago žuta, duguljasta, filmom obložena tableta s diobenom crtom na jednoj strani i utisnutim „M“ na drugoj strani. Dimenzije filmom obložene tablete su približno 14 mm duge i približno 6 mm široke.

Diobena crta služi samo za lakše lomljenje tablete radi lakšeg gutanja, a ne za dijeljenje na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Simptomatsko kratkotrajno liječenje umjerene do teške akutne boli u odraslih bolesnika kod kojih se smatra da liječenje boli zahtijeva primjenu kombinacije tramadola i deksketoprofena.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je jedna filmom obložena tableta (što odgovara količini od 75 mg tramadol hidroklorida i 25 mg deksketoprofena). Po potrebi se mogu uzeti dodatne doze, s najmanjim intervalom između doziranja od 8 sati. Ukupna dnevna doza ne smije biti viša od tri filmom obložene tablete na dan (što odgovara količini od 225 mg tramadol hidroklorida i 75 mg deksketoprofena).

Skudex je namijenjen samo za kratkotrajnu primjenu i liječenje treba strogo ograničiti na razdoblje u kojem su prisutni simptomi, a u svakom slučaju ne duže od 5 dana. Treba razmotriti prelaz na analgeziju jednom komponentom lijeka, u skladu s jačinom boli i odgovorom bolesnika na liječenje.

Neželjena dejstva se mogu smanjiti primjenom najmanjeg broja doza tokom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti poglavlje 4.4).

Starije osobe

Preporučena početna doza u starijih bolesnika je jedna filmom obložena tableta. Po potrebi se mogu uzeti dodatne doze, s najmanjim intervalom između doziranja od 8 sati i ne prelazeći ukupnu dnevnu dozu od 2 filmom obložene tablete (što odgovara količini od 150 mg tramadol hidroklorida i 50 mg deksketoprofena). Doziranje se može povisiti na maksimalno 3 filmom obložene tablete dnevno, kao što je preporučeno za opću populaciju, samo nakon što se utvrdi dobra opšta podnošljivost. Dostupni podaci za bolesnike starije od 75 godina su ograničeni, stoga Skudex u tih bolesnika treba davati s oprezom (vidjeti poglavlje 4.4).

Oštećena funkcija jetre

Bolesnici s blagim do umjerenim poremećajem rada jetre trebaju započeti liječenje smanjenim brojem doza (ukupna dnevna doza od 2 filmom obložene tablete Skudexa) te ih treba pažljivo pratiti.

Skudex ne smiju koristiti bolesnici s teškim poremećajem rada jetre (vidjeti poglavlje 4.3).

Oštećena funkcija bubrega

U bolesnika s blago oštećenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina 60-89 ml/min) početna ukupna dnevna doza treba biti smanjena na 2 filmom obložene tablete Skudex-a (vidjeti poglavlje 4.4).

Skudex ne smiju koristiti bolesnici s umjerenim do teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina ≤ 59 ml/min) (vidjeti poglavlje 4.3).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost Skudexa još uvijek nije utvrđena kod djece i adolescenata. Nema dostupnih podataka.

Stoga se Skudex ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Način primjene

Oralna primjena.

Skudex treba progutati s dovoljnom količinom tekućine (npr. jednom čašom vode). Istovremeno uzimanje lijeka s hranom usporava brzinu apsorpcije lijeka (vidjeti poglavlje 5.2) te se za brže djelovanje, tablete mogu uzimati najmanje 30 minuta prije obroka.

4.3 Kontraindikacije

Kontraindikacije navedene za deksketoprofen i tramadol se trebaju uzeti u obzir kao zasebni lijekovi.

Deksketoprofen se ne smije primijeniti u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na deksketoprofen, na bilo koji drugi nesteroidni protivupalni lijek (NSAIL), ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1;
- bolesnici kojima supstance sličnog djelovanja (npr. acetilsalicilna kiselina ili drugi NSAIL-i) pospješuju napade astme, bronhospazam, akutni rinitis, ili uzrokuju polipe u nosu, urtikariju ili angioneurotski edem;
- poznate fotoalergijske ili fototoksične reakcije tokom liječenja ketoprofenom ili fibratima;
- bolesnici s aktivnim peptičkim ulkusom/gastrointestinalnim krvarenjem ili bilo kakvim gastrointestinalnim krvarenjem u anamnezi, ulceracije ili perforacije;
- bolesnici s gastrointestinalnim krvarenjem ili perforacijom u anamnezi, povezanim s prethodnim liječenjem NSAIL-ima;
- bolesnici s hroničnom dispepsijom;
- bolesnici koji imaju druga aktivna krvarenja ili hemoragijske poremećaje;
- bolesnici s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom;
- bolesnici s teškom srčanom insuficijencijom;
- bolesnici s umjerenom do teškom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <59 ml/min);
- bolesnici s teško oštećenom funkcijom jetre (Child-Pugh C);
- bolesnici s hemoragijskom dijatezom i drugim poremećajima koagulacije;
- bolesnici s teškom dehidracijom (uzrokovanom povraćanjem, prolivom ili nedovoljnim unosom tekućine).

Tramadol se ne smije primijeniti u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na tramadol ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u poglavlju 6.1;
- kod akutne intoksikacije alkoholom, hipnoticima, analgeticima, opioidima ili psihotropnim lijekovima;
- u bolesnika koji primaju MAO inhibitore ili su ih uzimali u posljednjih 14 dana (vidjeti poglavlje 4.5);
- u bolesnika s epilepsijom koja nije adekvatno kontrolisana liječenjem (vidjeti poglavlje 4.4);
- teška respiratorna depresija.

Skudex je kontraindiciran tokom trudnoće i dojenja (vidjeti poglavlje 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

Treba se pridržavati posebnih upozorenja i mjera opreza navedenih za deksketoprofen i tramadol kao zasebne lijekove.

Deksketoprofen

Oprezno primjenjivati u bolesnika s alergijskim stanjima u anamnezi.

Treba izbjegavati istovremenu primjenu deksketoprofena s drugim NSAIL-ima, uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2 (vidjeti poglavlje 4.5).

Neželjena dejstva se mogu smanjiti primjenom najmanjeg broja doza tokom najkraćeg vremena potrebnog za kontrolu simptoma (vidjeti poglavlje 4.2 i gastrointestinalne i kardiovaskularne rizike niže u tekstu).

Sigurnost primjene za gastrointestinalni sistem

Kod svih NSAIL-a u bilo koje vrijeme tokom liječenja zabilježena su gastrointestinalna krvarenja, ulceracije ili perforacije koje mogu biti fatalne, sa ili bez upozoravajućih simptoma ili prethodnih ozbiljnih gastrointestinalnih događaja u anamnezi. Kada se pojavi gastrointestinalno krvarenje ili ulceracija u bolesnika koji primaju deksketoprofen, liječenje treba prekinuti.

Rizik od gastrointestinalnog krvarenja, ulceracija ili perforacije je veći pri višim dozama NSAIL-a u bolesnika s ulkusom u anamnezi, posebno ako je bio zakompliciran krvarenjem ili perforacijom (vidjeti poglavlje 4.3), te u starijih osoba.

Kao i kod svih NSAIL-a, treba utvrditi postoji li ezofagitis, gastritis i/ili peptički ulkus u anamnezi, kako bi se osiguralo da su bolesnici u potpunosti izliječeni prije početka liječenja deksketoprofenom. Bolesnike s gastrointestinalnim simptomima ili gastrointestinalnom bolešću u anamnezi treba nadzirati kako bi se utvrdile probavne smetnje, a posebno gastrointestinalno krvarenje.

Bolesnicima s gastrointestinalnim bolestima u anamnezi (ulcerozni kolitis, Chronova bolest) NSAIL-e treba davati s oprezom, jer se njihovo stanje može pogoršati (vidjeti poglavlje 4.8).

Potrebno je razmotriti kombinovano liječenje zaštitnim lijekovima (npr. misoprostol ili inhibitori protonске pumpe) u tih bolesnika, kao i u onih u kojih je potrebno istovremeno liječenje niskom dozom acetilsalicilatne kiseline ili drugim lijekovima koji bi mogli povećati gastrointestinalni rizik (vidjeti dalje u tekstu i poglavlje 4.5).

Bolesnici sa gastrointestinalnom toksičnošću u anamnezi, posebno starije osobe, trebaju prijaviti svaki neobičan abdominalni simptom (posebno gastrointestinalno krvarenje), naročito u početnim fazama liječenja.

Preporučuje se oprez u bolesnika koji istovremeno primaju lijekove koji bi mogli povećati rizik od ulceracija ili krvarenja, poput oralnih kortikosteroida, antikoagulanasa, kao što je varfarin, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina ili antitrombotičnih lijekova poput acetilsalicilne kiseline (vidjeti poglavlje 4.5).

Sigurnost primjene za bubrege

Potrebno je oprez u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega. U tih bolesnika primjena NSAIL-a može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije, zadržavanja tekućine i edema. Potrebno je oprez i u bolesnika koji primaju diuretike ili u kojih može doći do hipovolemije, zbog povećanog rizika od nefrotoksičnosti.

Potrebno je osigurati adekvatan unos tekućine tokom liječenja kako bi se spriječila dehidracija i mogućnost pridružene povećane bubrežne toksičnosti.

Kao i svi NSAIL-i, ovaj lijek može povećati ureu u plazmi i kreatinin. Kao i drugi inhibitori sinteze prostaglandina, može biti povezan s neželjenim dejstvima u bubrežnom sistemu, koje mogu dovesti do glomerularnog nefritisa, intersticijskog nefritisa, renalne papilarne nekroze, nefrotskog sindroma i akutnog zatajenja bubrega.

Sigurnost primjene za jetru

Potrebno je oprez u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre. Kao i svi drugi NSAIL-i, može uzrokovati prolazan blag porast nekih jetrih parametara, te značajno povećanje aspartat transaminaze (AST), poznate i kao serumska glutamin-oksaloacetna transaminaza (SGOT), te porast alanin transaminaze (ALT), poznate i kao serumska glutamin-piruvatna transaminaza (SGPT). U slučaju znatnog povećanja tih vrijednosti, liječenje se mora prekinuti.

Sigurnost primjene za kardiovaskularni i cerebrovaskularni sistem

Potrebni su odgovarajući nadzor i savjetovanje u bolesnika s hipertenzijom i/ili blagim do umjerenim kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi, jer su zabilježeni zadržavanje tekućine i edem povezani s liječenjem NSAIL-ima. Potrebno je poseban oprez u bolesnika sa srčanim bolestima u anamnezi, posebno onih koji su već imali epizode zatajenja srca, jer u njih postoji povećan rizik da će upotreba ovih lijekova izazvati novu epizodu.

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da upotreba nekih NSAIL-a (naročito kod visokih doza i dugotrajne primjene) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotičkih događaja (naprimjer, infarkta miokarda ili moždanog udara). Nema dovoljno podataka da bi se mogao isključiti takav rizik kod primjene deksketoprofena.

Bolesnici s nekontrolisanom hipertenzijom, kongestivnom srčanom insuficijencijom, utvrđenom ishemijskom bolesti srca, bolesti perifernih arterija i/ili cerebrovaskularnom bolešću smiju se liječiti

deksketoprofenom samo nakon pažljivog razmatranja. Pažljivo razmatranje je isto potrebno prije započinjanja dugotrajnog liječenja bolesnika koji imaju faktore rizika za kardiovaskularne bolesti (naprimjer, hipertenzijom, hiperlipidemijom, šećernom bolesti, pušenjem).

Svi neselektivni NSAID-i mogu inhibirati agregaciju trombocita i produžiti vrijeme krvarenja zbog inhibicije sinteze prostaglandina. Stoga se u bolesnika koji primaju druge lijekove koji ometaju hemostazu, poput varfarina ili drugih kumarina ili heparina, ne preporučuje primjena deksketoprofena (vidjeti poglavlje 4.5).

Kožne reakcije

Vrlo rijetko su uz primjenu NSAID-a zabilježene ozbiljne kožne reakcije, od kojih neke sa smrtnim ishodom, uključujući eksfolijativni dermatitis, Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vidjeti poglavlje 4.8). Čini se da je najveći rizik od takvih reakcija na samom početku liječenja, jer se reakcije u većini slučajeva javljaju tokom prvog mjeseca liječenja. Pri prvoj pojavi kožnog osipa, oštećenja sluznice ili bilo kojega drugog znaka preosjetljivosti, mora se prekinuti primjena deksketoprofena.

Starije osobe

U starijih osoba postoji veća učestalost neželjenih dejstava kod primjene NSAID-a, naročito gastrointestinalnog krvarenja i perforacije, a koji mogu imati smrtni ishod (vidjeti poglavlje 4.2). Takvi bolesnici trebaju započeti liječenje najnižom dostupnom dozom.

Veća je vjerovatnoća da starije osobe imaju oštećenu bubrežnu, kardiovaskularnu ili jetrenu funkciju (vidjeti poglavlje 4.2).

Prikrivanje simptoma osnovnih infekcija

Deksketoprofen može prikriti simptome infekcije, što može odgoditi početak odgovarajućeg liječenja i tako dovesti do pogoršanja ishoda infekcije. To je primijećeno kod izvanbolnički stečene bakterijske upale pluća i bakterijskih komplikacija povezanih sa varicelama. Kada se ovaj lijek primjenjuje za ublažavanje bolova povezanih s infekcijom, preporučuje se praćenje infekcije. U izvanbolničkim okruženjima pacijent bi se trebao obratiti ljekaru ako simptomi perzistiraju ili se pogoršaju.

U izuzetnim slučajevima, varicela može biti uzrok komplikacija kod ozbiljnih kožnih infekcija i infekcija mekog tkiva. Do danas ne postoje podaci koji bi mogli isključiti povezanost NSAID sa pogoršanjem ovih infekcija. Stoga se ne preporučuje upotreba deksketoprofena u slučaju pojave varicele.

Ostale informacije:

Poseban oprez je potreban u bolesnika:

- s kongenitalnim poremećajem metabolizma porfirina (npr. akutna intermitentna porfirija)
- koji su dehidrirani
- odmah nakon velikog operativnog zahvata.

U vrlo rijetkim slučajevima su zabilježene teške akutne reakcije preosjetljivosti (naprimjer, anafilaktički šok). Liječenje se mora prekinuti kod prvih znakova teških reakcija preosjetljivosti nakon uzimanja deksketoprofena. Zavisno od simptoma, samo specijalizirani zdravstveni radnici mogu poduzeti potrebne medicinske mjere.

Bolesnici s astmom u kombinaciji s hroničnim rinitisom, hroničnim sinusitisom i/ili nosnom polipozom imaju veći rizik od alergije na acetilsalicilatnu kiselinu i/ili NSAID-e u odnosu na ostalu populaciju. Primjena ovog lijeka može uzrokovati napade astme ili bronhospazam, posebno u osoba koje su alergične na acetilsalicilatnu kiselinu ili NSAID-e (vidjeti poglavlje 4.3).

Deksketoprofen treba davati uz oprez bolesnicima koji boluju od hematopoetskih poremećaja, sistemskog eritemskog lupusa ili miješane bolesti vezivnog tkiva.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i efikasnost Skudexa u djece i adolescenata nisu ustanovljene. Zbog toga se Skudex ne smije primjenjivati kod djece i adolescenata.

Tramadol

Tramadol se treba davati s posebnim oprezom bolesnicima ovisnicima, bolesnicima s povredama glave, šokom, smanjenim nivoom svijesti nepoznatog uzroka, poremećajima respiratornog centra ili funkcije disanja ili povišenim intrakranijalnim pritiskom.

Lijek se treba davati oprezno bolesnicima osjetljivim na opijate.

Potreban je oprez pri liječenju bolesnika s respiratornom depresijom ili ako se istovremeno daju depresori CNS-a (vidjeti poglavlje 4.5) te kod značajnog prekoračenja preporučene doze (vidjeti poglavlje 4.9), obzirom da se u tim situacijama ne može isključiti moguća respiratorna depresija. Zabilježene su konvulzije u bolesnika koji su primali tramadol u preporučenim dozama. Rizik se može povećati primjenom doza tramadola većih od gornje maksimalne dnevne doze (400 mg).

Također, tramadol može povećati rizik od napada u bolesnika koji uzimaju druge lijekove da snize prag za pojavu napada (vidjeti poglavlje 4.5). Bolesnici s epilepsijom ili bolesnici skloni napadima, smiju se liječiti tramadolom samo u iznimnim okolnostima.

Pri dugotrajnoj primjeni mogu se razviti tolerancija, te psihička i fizička ovisnost. Bolesnicima koji su skloni zloupotrebi ili ovisnosti o lijekovima, liječenje tramadolom se smije provoditi samo kratkotrajno, pod strogom kontrolom ljekara. Ako pacijentu više nije potrebna terapija tramadolom, savjetuje se postepeno smanjivanje doze kako bi se spriječili simptomi ustezanja.

Rizik zbog istovremene primjene sa sedativima kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi:

Istovremena primjena Skudexa i sedativa kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi može dovesti do sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti. Zbog ovih rizika, propisivanje istovremene upotrebe tramadola sa ovim sedativima se treba ograničiti samo na one bolesnike u kojih nema druge opcije liječenja. Ako se donese odluka da se propiše primjena Skudexa uz sedative, treba se uzimati najmanja efikasna doza u najkraćem mogućem periodu.

Bolesnika treba stalno pratiti radi znakova i simptoma respiratorne depresije i sedacije. U tom se smislu strogo preporučuje da se bolesnika i njegovog njegovatelja informiše o ovim simptomima (vidjeti poglavlje 4.5).

Serotoninski sindrom

Serotoninski sindrom, bolest potencijalno opasna po život, prijavljen je u bolesnika koji su primali tramadol u kombinaciji s drugim serotonergičkim agensima ili tramadol kao monoterapiju (vidjeti poglavlja 4.5, 4.8 i 4.9).

Ako je klinički opravdano istovremeno liječenje drugim serotonergičkim agensima, savjetuje se pažljivo praćenje bolesnika, posebno prilikom početka liječenja i povećanja doze. Simptomi serotoninskog sindroma mogu uključivati promjene mentalnog stanja, autonomnu nestabilnost, neuromišićne abnormalnosti i/ili gastrointestinalne simptome.

Ako se sumnja na serotoninski sindrom, treba razmotriti smanjenje doze ili prekid terapije, ovisno o ozbiljnosti simptoma. Prekid liječenja serotonergičkim lijekovima obično dovodi do brzog poboljšanja stanja.

Poremećaji disanja povezani sa spavanjem

Opioidi mogu izazvati poremećaje disanja povezane sa spavanjem uključujući centralnu apneju u spavanju (engl. central sleep apnea, CSA) i hipoksemiju povezanu sa spavanjem. Primjena opioda može povećati rizik od CSA-a ovisno o dozi. U bolesnika u kojih se javi CSA, razmotrite smanjenje ukupne doze opioda.

Adrenalna insuficijencija

Opioidni analgetici mogu ponekad uzrokovati reverzibilnu adrenalnu insuficijenciju zbog koje je potrebno praćenje bolesnika i nadomjesna terapija glukokortikoidima. Simptomi akutne ili hronične adrenalne insuficijencije mogu uključivati npr. jaku bol u abdomenu, mučninu i povraćanje, nizak krvni pritisak, izrazit umor, smanjen apetit i gubitak težine.

CYP2D6 metabolizam

Tramadol se metabolizira putem jetrinog enzima CYP2D6. Ako bolesnik ima deficijenciju ili uopće nema ovaj enzim, ovaj lijek ne može pružiti odgovarajući analgetički efekat. Procjenjuje se da do 7% bijele rase ima ovakvu vrstu deficijencije. Međutim, ako je bolesnik vrlo brzi metabolizator, postoji rizik od opioidne toksičnosti čak i kod uobičajeno propisanih doza. Opšti simptomi opioidne toksičnosti uključuju zbunjenost, pospanost, plitko disanje, sužene zjenice, mučninu, povraćanje, konstipaciju i manjak apetita. U teškim slučajevima može uključivati simptome cirkulacijske i respiratorne depresije, koja može ugroziti život i vrlo rijetko biti fatalna.

U tabeli ispod su prikazane procjene prevalencije bolesnika koji su vrlo brzi metabolizatori u različitim populacijama:

Populacija	Prevalenca %
afrička/etiopijska	29%
afroamerička	3,4% do 6,5%
azijska	1,2% do 2%
bijela	3,6% do 6,5%
grčka	6,0%
mađarska	1,9%
sjevernoevropska	1% do 2%

Postoperativna upotreba u djece

Postoje podaci u literaturi da je tramadol, nakon što je dat djeci nakon vađenja krajnika i/ili trećeg krajnika (tonzilektomija i adenoidektomija) zarad opstruktivne apneje u snu, doveo do rijetkih, ali po život opasnih neželjenih dejstava. Potreban je izuzetan oprez kad se tramadol daje djeci za ublažavanje bola nakon operacije i u tom slučaju zahtijeva strogo praćenje djeteta radi eventualne pojave opioidne toksičnosti, što uključuje respiratornu depresiju.

Djeca sa kompromitovanom respiratornom funkcijom

Tramadol se ne preporučuje djeci u koje je kompromitovana respiratorna funkcija, uključujući neuromišićne poremećaje, ozbiljna srčana ili respiratorna stanja, infekcije gornjih disajnih puteva ili pluća, višestruke povrede ili opsežne hiruške zahvate. Navedeni faktori mogu pogoršati simptome opioidne toksičnosti.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23mg) po dozi, tj. u osnovi ne sadrži natrijum.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu rađena klinička ispitivanja za ocjenu mogućeg uticaja interakcija lijek-lijek na sigurnosni profil Skudexa. Međutim, treba uzeti u obzir interakcije prijavljene pri primjeni deksketoprofena i tramadola kao zasebnih lijekova.

Deksketoprofen

Sljedeće interakcije generalno vrijede za nesteroidne protivupalne lijekove (NSAIL-e):

Kombinacije koje se ne preporučuju

- Drugi NSAIL-i (uključujući selektivne inhibitore ciklooksigenaze 2), uključujući visoke doze salicilata (≥ 3 g/dan): istovremena primjena nekoliko NSAIL-a može zbog sinergijskog djelovanja povećati rizik od gastrointestinalnih ulkusa i krvarenja.
- Antikoagulansi: NSAIL-i mogu pojačati djelovanje antikoagulanasa, poput varfarina, zbog snažnog vezanja deksketoprofena na proteine plazme, inhibicije funkcije trombocita te oštećenja gastroduodenalne sluznice. Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pažljivo kliničko praćenje i praćenje laboratorijskih vrijednosti.
- Heparini: povećan rizik od krvarenja (zbog inhibicije funkcije trombocita i oštećenja gastroduodenalne sluznice). Ako se ta kombinacija ne može izbjeći, potrebno je pažljivo kliničko praćenje i praćenje laboratorijskih vrijednosti.
- Kortikosteroidi: postoji povećan rizik od gastrointestinalnih ulceracija ili krvarenja.
- Litijum (opisan u kombinaciji s nekoliko NSAIL-a): NSAIL-i povećavaju nivo litijuma u krvi koji može postići toksične vrijednosti (smanjeno izlučivanje litijuma putem bubrega). Stoga taj parametar zahtijeva praćenje tokom početka, prilagođavanja i prestanka liječenja deksketoprofenom.
- Metotreksat korišten u visokim dozama od 15 mg/sedmica ili više: povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog smanjenja njegova bubrežnog klirensa općenito uzrokovanog protivupalnim lijekovima.
- Hidantoini (uključujući fenitoin) i sulfonamidi: toksični efekti tih lijekova se mogu povećati.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez

- Diuretici, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), aminoglikozidni antibiotici i antagonisti receptora angiotenzina II: deksketoprofen može smanjiti djelovanje diuretika i antihipertenziva. U nekih bolesnika s ugroženom bubrežnom funkcijom (npr.

dehidrirani bolesnici ili stariji bolesnici s ugroženom bubrežnom funkcijom) istovremena primjena lijekova koji inhibiraju ciklooksigenazu i ACE inhibitora, antagonista receptora angiotenzina II ili aminoglikozidnih antibiotika može dovesti do daljnjeg pogoršanja bubrežne funkcije, koje je obično reverzibilno. U slučaju kombinovanog propisivanja deksketoprofena i diuretika naročito je važno osigurati da bolesnik bude adekvatno hidriran, te je potrebno pratiti bubrežnu funkciju na početku liječenja, a zatim periodički. Istovremena primjena deksketoprofena i diuretika koji štede kalijum može dovesti do hiperkalijemije. Potrebno je praćenje koncentracije kalijuma u krvi (vidjeti poglavlje 4.4).

- Metotreksat korišten u niskim dozama, manjim od 15 mg/sedmica: povećana hematološka toksičnost metotreksata zbog njegovog smanjenog bubrežnog klirensa uzrokovanog općenito protivupalnim lijekovima. Sedmično praćenje krvne slike tokom prvih sedmica primjene ove kombinacije. Pojačani nadzor u prisutnosti čak i blago oštećene bubrežne funkcije, kao i u starijih osoba.
- Pentoksifilin: povećan rizik od krvarenja. Pojačati kliničko praćenje i češće kontrolisati vrijeme krvarenja.
- Zidovudin: rizik od povećane toksičnosti za crvene krvne stanice zbog djelovanja na retikulocite, s teškom anemijom koja nastupa sedmicu nakon početka primjene NSAIL-a. Kontrolisati kompletnu krvnu sliku i broj retikulocita jednu do dvije sedmice nakon početka liječenja NSAIL-om.
- Sulfoniluree: NSAIL-i mogu pojačati hipoglikemijsko djelovanje sulfonilurea istiskivanjem s mjesta vezanja za proteine plazme.

Kombinacije na koje treba obratiti pažnju

- Beta-blokatori: liječenje NSAIL-om može smanjiti njihov antihipertenzivni efekat zbog inhibicije sinteze prostaglandina.
- Ciklosporin i takrolimus: NSAIL-i mogu pojačati nefrotoksičnost zbog djelovanja posredovanih bubrežnim prostaglandinima. Tokom kombinovanog liječenja mora se mjeriti bubrežna funkcija.
- Trombolitici: povećan rizik od krvarenja.
- Antitrombotični lijekovi i selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI): povećan rizik od gastrointestinalnog krvarenja (vidjeti poglavlje 4.4).
- Probenecid: koncentracije deksketoprofena u plazmi se mogu povećati; uzrok te interakcije može biti inhibicioni mehanizam na mjestu bubrežne tubularne sekrecije i glukuronske konjugacije, te zahtijeva prilagođavanje doze deksketoprofena.
- Srčani glikozidi: NSAIL-i mogu povećati koncentraciju glikozida u plazmi.
- Mifepriston: zbog teoretskog rizika da bi inhibitori sinteze prostaglandina mogli promijeniti efikasnost mifepristona, NSAIL-i se ne smiju uzimati 8-12 dana nakon primjene mifepristona. Ograničeni podaci pokazuju da istovremena primjena NSAIL-a na dan primjene prostaglandina ne utiče negativno na efekte mifepristona ili prostaglandina na širenje i otvaranje cerviksa ili kontraktilnost uterusa te ne smanjuje kliničku efikasnost medicinski prekinute trudnoće.
- Kinolonski antibiotici: podaci na životinjama pokazuju da visoke doze kinolona u kombinaciji s NSAIL-ima mogu povećati rizik od razvoja konvulzija.
- Tenofovir: istovremena primjena s NSAIL-om može povišiti ureu u plazmi i kreatinin; bubrežnu funkciju treba nadzirati kako bi se kontrolisao mogući sinergijski efekat na bubrežnu funkciju.
- Deferasiroks: istovremena primjena s NSAIL-ima može povišiti rizik od gastrointestinalne toksičnosti. Potrebno je pažljivo kliničko praćenje kada se deferasiroks kombinuje s tim lijekovima.
- Pemetreksed: istovremena primjena s NSAIL-ima može smanjiti eliminaciju pemetrekseda, stoga je potreban oprez kada se daju visoke doze NSAIL-a. U bolesnika s blagom do umjerenom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina od 45 do 79 ml/min) treba izbjegavati istovremenu primjenu pemetrekseda s dozama NSAIL-a 2 dana prije i 2 dana nakon primjene pemetrekseda.

Tramadol

Kombinacije koje se ne preporučuju:

- Tramadol se ne smije kombinovati s inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO inhibitori) (vidjeti poglavlje 4.3). U bolesnika liječenih MAO inhibitorima u zadnjih 14 dana prije početka primjene opioda petidina primijećene su po život opasne interakcije s djelovanjem na centralni nervni

sistem, respiratorni i kardiovaskularni sistem. Iste interakcije s MAO inhibitorima se ne mogu isključiti tokom primjene tramadola.

- Potreban je oprez pri istovremenoj primjeni tramadola s derivatima kumarina (npr. varfarin), zbog prijavljenih slučajeva povišenog međunarodnog normaliziranog omjera (eng. *International Normalised Ratio*, INR), s teškim krvarenjem i ekhimozama u nekih bolesnika.
- Ne preporučuje se istovremena primjena lijekova koji djeluju kao kombinacija agonista/antagonista opioidnih receptora (npr. buprenorfin, nalbufin, pentazocin) i tramadola, jer je teorijski moguće slabljenje analgetskog efekta čistog agonista u takvim okolnostima.

Kombinacije koje zahtijevaju oprez:

- Tramadol može izazvati konvulzije i povećati potencijal za izazivanje konvulzija kod selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina-norepinefrina (SNRI), tricikličkih antidepresiva, antipsihotika i drugih lijekova koji snižavaju prag za pojavu napada (kao što su bupropion, mirtazapin, tetrahidrokanabinol).
- Istovremena terapijska primjena tramadola i serotoninergičkih lijekova, poput selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitora ponovne pohrane serotonina-norepinefrina (SNRI), MAO inhibitora (vidjeti poglavlje 4.3), tricikličkih antidepresiva i mirtazapina može uzrokovati serotoniniski sindrom, potencijalno po život opasno stanje (vidjeti poglavlje 4.4. i 4.8).
- Istovremena primjena opioida i sedativa kao što su benzodiazepini ili slični lijekovi povećava rizik od sedacije, respiratorne depresije, kome i smrti zbog aditivnog depresivnog efekta na CNS. Doza i trajanje istovremene upotrebe ovih lijekova treba biti ograničena (vidjeti poglavlje 4.4).

Kombinacije na koje treba obratiti pažnju

- Istovremena primjena tramadola s drugim lijekovima koji djeluju kao centralni depresori, ili s alkoholom, može pojačati djelovanje na centralni nervni sistem (vidjeti poglavlje 4.8).
- Dosadašnji rezultati farmakokinetičkih ispitivanja su pokazali da pri istovremenoj ili ranijoj primjeni cimetidina (inhibitor enzima) pojava klinički značajnih interakcija nije vjerovatna.
- Istovremena ili prethodna primjena karbamazepina (induktor enzima) može smanjiti analgetski efekat i skratiti trajanje djelovanja.
- U ograničenom broju ispitivanja je primjena antiemetika 5-HT₃ antagonista ondansetrona prije i nakon operativnih zahvata povećala potrebu za tramadolom u bolesnika s postoperativnom boli.
- Druge aktivne supstance koje inhibiraju enzim CYP3A4, poput ketokonazola i eritromicina, mogu inhibirati metabolizam tramadola (N-demetilacijom), a vjerovatno i metabolizam farmakološki aktivnog O-demetiliranog metabolita. Klinički značaj takve interakcije nije ispitivan.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nije bilo slučajeva trudnoće tokom kliničkog razvoja lijeka Skudex. Sigurnosni profil Skudexa tokom trudnoće nije utvrđen kliničkim ispitivanjima spomenutim u ovom dijelu. Potrebno je uzeti u obzir podatke za deksketoprofen i tramadol kao pojedinačne lijekove.

Deksketoprofen

Inhibicija sinteze prostaglandina može štetno djelovati na trudnoću i/ili razvoj embrija/fetusa. Podaci iz epidemioloških ispitivanja povećavaju zabrinutost zbog povećanog rizika od pobačaja, malformacija srca i gastrožize nakon primjene inhibitora sinteze prostaglandina u ranoj trudnoći. Apsolutni rizik od kardiovaskularnih malformacija povećan je manje od 1%, do otprilike 1,5%. Smatra se da se rizik povećava s dozom i trajanjem liječenja. U životinja se pokazalo da primjena inhibitora sinteze prostaglandina dovodi do povećanog predimplantacijskog i postimplantacijskog gubitka i embriofetalne smrtnosti. Također, uočena je povećana incidenca različitih malformacija, uključujući kardiovaskularne malformacije u životinja kojima je dan inhibitor sinteze prostaglandina tokom organogenetskog razdoblja. Uprkos tome, ispitivanja deksketoprofena na životinjama nisu pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3).

Od 20. sedmice trudnoće nadalje primjena deksketoprofena može uzrokovati oligohidramniju usljed oštećenja funkcije bubrega fetusa. To može uslijediti kratko nakon početka liječenja i obično je reverzibilno nakon prekida liječenja. Dodatno, zabilježeno je stezanje arterijskog voda nakon liječenja u drugom tromjesječju, od čega se većina povukla nakon prestanka liječenja.

Tokom trećeg tromjesečja trudnoće svi inhibitori sinteze prostaglandina mogu u fetusa uzrokovati:

- kardiopulmonalnu toksičnost (prijevremenim stezanjem/zatvaranjem duktusa arteriozusa i plućnom hipertenzijom);
- oštećenu funkciju bubrega (vidjeti iznad);

U majki i novorođenčadi, na kraju trudnoće može doći do:

- mogućeg produženja vremena krvarenja, antiagregacijskog efekta koji može nastati čak i pri primjeni vrlo malih doza;
- inhibicije kontrakcija maternice, što može rezultirati odgođenim ili produženim porođajem.

Tramadol

Ispitivanja tramadola na životinjama su pri vrlo visokim dozama pokazala efekte na razvoj organa, osifikaciju i neonatalnu smrtnost. Teratogeni efekti nisu primijećeni. Tramadol prolazi kroz posteljicu. Nema dovoljno podataka o sigurnosti primjene tramadola tokom trudnoće u ljudi.

Tramadol - primijenjen prije ili tokom porođaja - ne utiče na kontraktilnost maternice. U novorođenčadi može uzrokovati promjene u frekvenciji disanja koje obično nisu klinički značajne. Hronična primjena tokom trudnoće može dovesti do apstinencijskih simptoma u novorođenčeta.

Uzimajući u obzir gore navedeno, Skudex je kontraindiciran u trudnoći (vidjeti poglavlje 4.3).

Dojenje

Nisu rađena kontrolisana ispitivanja izlučivanja Skudexa u majčino mlijeko. Treba uzeti u obzir podatke objavljene za deksketoprofen i tramadol kao pojedinačne lijekove.

Deksketoprofen

Nije poznato izlučuje li se deksketoprofen u majčino mlijeko.

Tramadol

Tramadol i njegovi metaboliti pronađeni su u malim količinama u majčinom mlijeku.

Oko 0,1% doze tramadola date majci se izluči u majčino mlijeko. Odmah nakon porođaja, u slučaju oralne doze do 400 mg date majci, to odgovara srednjoj količini tramadola od 3% koju unese dojenče od doze koja je prilagođena majčinoj težini.

Iz tog se razloga tramadol ne smije uzimati tokom dojenja ili se u protivnom treba prestati dojiti.

Generalno nije potrebno prekinuti dojenje nakon jednokratne doze tramadola.

Uzimajući u obzir gore navedeno, Skudex je kontraindiciran tokom dojenja (vidjeti poglavlje 4.3).

Plodnost

Kao i drugi NSAIL-i, primjena deksketoprofena može štetno uticati na plodnost žena, pa se ne preporučuje ženama koje pokušavaju zatrudnjeti. U žena koje imaju poteškoća sa začećem ili koje prolaze pretrage zbog neplodnosti, treba razmotriti prekid primjene deksketoprofena.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

▲ – Ovaj lijek je sa snažnim uticajem na psihofizičke sposobnosti (zabrana upravljanja motornim vozilima i mašinama).

Efekti poznati za pojedinačne komponente lijeka Skudex vrijede za fiksnu kombinaciju.

Deksketoprofen

Deksketoprofen ima slab ili umjeren uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama, zbog moguće pojave vrtoglavice ili pospanosti.

Tramadol

Čak i kada se uzima prema uputama, tramadol može izazvati pospanost i vrtoglavicu i tako uticati na brzinu reakcije vozača i osoba koje rukuju mašinama.

To naročito vrijedi u kombinaciji s drugim psihotropnim lijekovima i alkoholom.

4.8 Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja su zabilježena u kliničkim ispitivanjima kao barem moguće povezana s lijekom Skudex, te neželjena dejstva navedena u sažecima karakteristika lijeka za deksketoprofen i oralne oblike tramadola, prikazana su u tabeli niže i razvrstana prema organskim sistemima.

Učestalosti su definisane na sljedeći način:

Vrlo često: $\geq 1/10$

Često: $\geq 1/100$ do $<1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ do $<1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$

Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)

Nepoznato: ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka

MedDRA KLASA ORGANSKIH SISTEMA	Neželjeno dejstvo	Učestalost		
		Skudex	Deksketoprofen	Tramadol
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Trombocitoza	Manje često		
	Neutropenija	-	Vrlo rijetko	-
	Trombocitopenija	-	Vrlo rijetko	-
Poremećaji imunog sistema	Preosjetljivost (npr. dispneja, bronhospazam, piskanje, angioedem)	-	Vrlo rijetko	Rijetko
	Anafilaktička reakcija, uključujući anafilaktički šok	-	Vrlo rijetko	Rijetko
	Laringealni edem	Manje često	Rijetko	-
Poremećaji metabolizma i prehrane	Poremećaj apetita			Rijetko
	Smanjen apetit	-	Rijetko	-
	Hipoglikemija			Nepoznato
	Hipokalijemija	Manje često		
Psihijatrijski poremećaji	Anksioznost		Manje često	Rijetko
	Kognitivni poremećaj			Rijetko
	Konfuzno stanje			Rijetko
	Ovisnost			Rijetko
	Halucinacije			Rijetko
	Nesanica		Manje često	
	Promijenjeno raspoloženje			Rijetko
	Noćne more			Rijetko

	Psihotični poremećaj	Manje često		
	Poremećaj spavanja			Rijetko
Poremećaji nervnog sistema	Poremećaj koordinacije			Rijetko
	Vrtoglavica	Često	Manje često	Vrlo često
	Epilepsija			Rijetko
	Glavobolja	Manje često	Manje često	Često
	Nevoljne kontrakcije mišića			Rijetko
	Parestezija		Rijetko	Rijetko
	Senzorni poremećaj			Rijetko
	Serotoninski sindrom			Nepoznato
	Somnolencija	Manje često	Manje često	Često
	Poremećaj govora			Nepoznato
	Sinkopa		Rijetko	Rijetko
	Tremor			Rijetko
Poremećaji oka	Zamagljen vid		Vrlo rijetko	Rijetko
	Midrijaza			Nepoznato
	Mioza			Rijetko
	Periorbitalni edem	Manje često		
Poremećaji uha i labirinta	Tinitus		Vrlo rijetko	
	Vrtoglavica	Manje često	Manje često	
Srčani poremećaji	Bradikardija			Rijetko
	Palpitacije		Manje često	Manje često
	Tahikardija	Manje često	Vrlo rijetko	Manje često
Vaskularni poremećaji	Cirkulatorni kolaps			Manje često
	Crvenilo uz osjećaj vrućine		Manje često	
	Hipertenzivna kriza	Manje često		
	Hipotenzija	Manje često	Vrlo rijetko	
	Ortostatska hipotenzija			Manje često
Respiratorni,	Bradipneja		Rijetko	

torakalni medijastinalni poremećaji	Bronhospazam		Vrlo rijetko	
	Dispneja		Vrlo rijetko	Rijetko
	Respiratorna depresija			Manje često
	Štucanje			Nepoznato
Poremećaji probavnog sistema	Nelagoda u abdomenu			Manje često
	Distenzija abdomena	Manje često		Manje često
	Bol u abdomenu		Često	
	Konstipacija	Manje često	Manje često	Često
	Proliv		Često	Manje često
	Suha usta		Manje često	Često
	Dispepsija	Manje često	Često	
	Flatulencija		Manje često	
	Gastritis		Manje često	
	Iritacija gastrointestinalnog trakta		Manje često	
	Mučnina	Često	Često	Vrlo često
	Pankreatitis		Vrlo rijetko	
	Krvarenje peptičkog ulkusa		Rijetko	
	Perforacija peptičkog ulkusa		Rijetko	
	Peptički ulkus		Rijetko	
	Dizanje želuca (nagon na povraćanje)			Manje često
	Povraćanje	Često	Često	Često
Poremećaji jetre i žuči	Hepatitis		Rijetko	
	Hepatocelularno oštećenje		Rijetko	

	Povišene vrijednosti jetrinih enzima uključujući abnormalne nalaze jetrine funkcije i povišene vrijednosti gama glutamil transferaze	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne		Rijetko	
	Edem lica	Manje često	Vrlo rijetko	
	Hiperhidroza	Manje često	Rijetko	Često
	Fotosenzitivna reakcija		Vrlo rijetko	
	Pruritus		Vrlo rijetko	Manje često
	Osip		Manje često	Manje često
	Stevens-Johnsonov sindrom		Vrlo rijetko	
	Toksična epidermalna nekroliza (Lyellov sindrom)		Vrlo rijetko	
	Urtikarija	Manje često	Rijetko	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Bol u leđima		Rijetko	
	Slabost			Rijetko
Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema	Dizurija			Rijetko
	Hematurija	Manje često		
	Poremećaj mokrenja			Rijetko
	Nefritis		Vrlo rijetko	
	Nefrotski sindrom		Vrlo rijetko	
	Poliurija		Rijetko	
	Akutno zatajenje bubrega		Rijetko	
	Retencija urina			Rijetko
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Poremećaj menstrualnog ciklusa		Rijetko	

	Poremećaj prostate		Rijetko	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Astenija	Manje često	Manje često	
	Zimica	Manje često	Manje često	
	Nelagoda	Manje često		
	Abnormalni osjećaj	Manje često		
	Apstinencijski sindrom (agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi: rijetko; napadi panike, teška anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajeni simptomi CNS-a- tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja)			Rijetko/vrlo rijetko
	Umor		Manje često	Često
	Malaksalost		Manje često	
	Periferni edem		Rijetko	
	Bol		Manje često	
Pretrage	Povišeni krvni pritisak	Manje često	Rijetko	Rijetko
	Povišena alkalna fosfataza u krvi	Manje često		
	Povišena laktat dehidrogenaza u krvi	Manje često		

Deksketoprofen-tramadol

Najčešće primijećena neželjena dejstva u kliničkim ispitivanjima bila su povraćanje, mučnina i vrtoglavica (2,9%, 2,7% odnosno 1,1% bolesnika).

Deksketoprofen

Gastrointestinalna neželjena dejstva: Najčešće zapažena neželjena dejstva su gastrointestinalne prirode. Mogu se pojaviti peptički ulkusi, perforacija ili gastrointestinalno krvarenje, ponekad sa smrtnim ishodom, naročito u starijih osoba (vidjeti poglavlje 4.4). Nakon primjene zabilježeni su mučnina, povraćanje, proliv, nadutost, konstipacija, dispepsija, bol u abdomenu, melena, hematemeza, ulcerozni stomatitis, egzacerbacija kolitisa i Crohnove bolesti (vidjeti poglavlje 4.4).

Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi). Gastritis je zabilježen s manjom učestalošću. Prijavljeni su edem, hipertenzija i srčana insuficijencija povezani s liječenjem NSAIL-ima.

Kao i kod drugih NSAIL-a, mogu se javiti sljedeća neželjena dejstva: aseptični meningitis, koji se pretežno može javiti u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom ili miješanom bolešću vezivnog tkiva; hematološke reakcije (purpura, aplastična i hemolitička anemija i, rijetko, agranulocitoza i medularna hipoplazija).

Bulozne reakcije, uključujući Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu (vrlo rijetko).

Klinička ispitivanja i epidemiološki podaci upućuju na to da upotreba nekih NSAIL-a (naročito kod visokih doza i dugotrajnog liječenja) može biti povezana s blago povećanim rizikom od arterijskih trombotskih događaja (naprimjer, infarkta miokarda ili moždanog udara) (vidjeti poglavlje 4.4).

Tramadol

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva tramadola su mučnina i vrtoglavica i oba se javljaju u više od 10% bolesnika.

Ako se preporučene doze znatno prekorače, a istovremeno se primjenjuju drugi lijekovi s centralnim depresivnim djelovanjem (vidjeti poglavlje 4.5), može nastupiti respiratorna depresija. Prijavljeno je pogoršanje astme, iako uzročna povezanost nije ustanovljena.

Epileptiformne konvulzije se uglavnom javljaju nakon primjene visokih doza tramadola ili nakon istovremenog uzimanja lijekova koji mogu sniziti prag za pojavu napada ili sami induciraju cerebralne konvulzije (vidjeti poglavlja 4.4 i 4.5).

Mogu se javiti apstinencijski simptomi slični onima koji se javljaju tokom apstinencije od opijata: agitacija, anksioznost, nervoza, nesanica, hiperkinezija, tremor i gastrointestinalni simptomi.

Ostali simptomi zabilježeni vrlo rijetko pri prekidu primjene tramadola uključuju: napade panike, tešku anksioznost, halucinacije, parestezije, tinitus i neuobičajene simptome CNS-a (tj. konfuzija, deluzije, depersonalizacija, derealizacija, paranoja).

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja u kliničkim ispitivanjima. Potrebno je uzeti u obzir podatke prijavljene za deksketoprofen i tramadol kao pojedinačne lijekove.

Simptomi

Deksketoprofen

Simptomatologija nakon predoziranja deksketoprofenom nije poznata. Lijekovi koji sadrže deksketoprofen izazvali su gastrointestinalne (povraćanje, anoreksija, bol u abdomenu) i neurološke (somnolencija, vrtoglavica, dezorijentacija, glavobolja) poremećaje.

Tramadol

Generalno se pri predoziranju tramadolom javljaju jednaki simptomi kao i pri predoziranju drugim centralno djelujućim analgeticima (opioidi). To posebno uključuje miozu, povraćanje, kardiovaskularni kolaps, poremećaje svijesti sve do kome, konvulzije i respiratornu depresiju sve do zastoja disanja. Prijavljeni su i slučajevi serotoninskog sindroma.

Liječenje

Deksketoprofen

Ako se lijek uzme zabunom ili se uzme prevelika doza, treba odmah započeti simptomatsko liječenje prema kliničkom stanju bolesnika.

Ako odrasla osoba ili dijete unese dozu veću od 5 mg/kg, u roku od sat vremena treba dati aktivni ugljen. Deksketoprofen se može ukloniti dijalizom.

Tramadol

Održavati disajni sistem prohodnim (i izbjegavati aspiraciju), održavati disanje i cirkulaciju, zavisno od simptoma. Antidot za respiratornu depresiju je nalokson. Ispitivanja na životinjama su pokazala da nalokson ne utiče na konvulzije. U tom slučaju treba intravenski dati diazepam.

U slučaju oralne intoksikacije preporučuje se gastrointestinalna dekontaminacija aktivnim ugljenom u roku od dva sata nakon uzimanja tramadola.

Tramadol se može odstraniti dijalizom, ali se minimalno eliminiše iz seruma hemodijalizom ili hemofiltracijom. Zbog toga liječenje akutne intoksikacije tramadolom samo pomoću hemodijalize ili hemofiltracije nije primjereno za detoksikaciju.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Opioidi u kombinaciji s neopioidnim analgeticima

ATC kod: N02AJ14

Mehanizam djelovanja

Deksketoprofen je trometaminska so S-(+)-2-(3-benzoilfenil) propionske kiseline, s analgetskim, protivupalnim i antipiretskim svojstvima, koji pripada grupi nesteroidnih protivupalnih lijekova (M01AE). Mehanizam djelovanja nesteroidnih protivupalnih lijekova je povezan sa smanjenjem sinteze prostaglandina inhibicijom puta ciklooksigenaze. Odnosno, dolazi do inhibicije transformacije arahidonske kiseline u ciklične endoperoksidge, PGG₂ i PGH₂, koji stvaraju prostaglandine PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} i PGD₂, te ujedno prostaciklin PGI₂ i tromboksane (TxA₂ i TxB₂). Osim toga, inhibicija sinteze prostaglandina mogla bi zahvatiti druge upalne medijatore, poput kinina, uzrokujući dodatno indirektno djelovanje koje je dodato direktnom.

Deksketoprofen se pokazao kao inhibitor aktivnosti COX-1 i COX-2 u eksperimentima na životinjama i ljudima.

Tramadol hidroklorid je sintetski opioidni analgetik centralnog djelovanja. To je neselektivni, parcijalni agonist μ-, δ- i κ-opioidnih receptora, s većim afinitetom za μ-receptore. Opioidna aktivnost rezultat je niskog afiniteta vezanja matične supstance i višeg afiniteta vezanja O-demetiliranog metabolita M1 na μ-opioidne receptore. Na životinjskim modelima se M1 pokazao do 6 puta jačim od tramadola u postizanju analgezije, te 200 puta potentnijim u vezanju na μ-opioidne receptore. Tramadolom inducirana analgezija samo se djelimično antagonizirala opijatnim antagonistom naloksonom u nekoliko testova provedenih na životinjama. Relativni doprinosi tramadola i M1 analgeziji u čovjeka ovisi o koncentraciji svakog od tih spojeva u plazmi.

Pokazalo se da tramadol inhibira ponovnu pohranu norepinefrina i serotonina *in vitro*, kao što to čine i neki drugi opioidni analgetici. Ti mehanizmi mogu nezavisno doprinositi ukupnom analgetskom profilu tramadola.

Tramadol ima antitusično djelovanje. Za razliku od morfina, unutar širokog raspona analgetskih doza tramadol ne izaziva respiratornu depresiju. Slabiji je efekat i na gastrointestinalni motilitet. Efekti na kardiovaskularni sistem su slabi. Zabilježeno je da potentnost tramadola iznosi 1/10 (jednu desetinu) do 1/6 (jednu šestinu) potentnosti morfina.

Farmakodinamički efekti

Neklinička ispitivanja su pokazala sinergističku interakciju između aktivnih supstanci u modelima akutne i hronične upale te upućuju na to da se efikasna analgezija može postići nižim dozama svake od aktivnih supstanci.

Klinička efikasnost i sigurnost

Klinička ispitivanja provedena na nekoliko modela umjerene do jake nociceptivne boli (uključujući zubobolju, somatsku bol i visceralnu bol) pokazala su efikasno analgetsko djelovanje Skudexa. U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama i višekratnim dozama u 606 bolesnika s umjerenom do jakom boli nakon abdominalne histerektomije, srednje dobi 47,6 godina (raspon od 25 do 73 godina), analgetska efikasnost kombinacije u poređenju s pojedinačnim komponentama ocjenjivala se razlikom u srednjim vrijednostima jačine boli u intervalu od 8 sati nakon prve doze ispitivanog lijeka (SPID₈), s tim da je intenzitet boli mjeren vizualnom analognom skalom od 100 mm (VAS). Viša vrijednost SPID-a ukazuje na bolje ublažavanje boli. Liječenje Skudex-om je rezultiralo analgetskim efektom značajno većim od onog postignutog pojedinačnim komponentama u jednakoj dozi (deksetoprofen 25 mg) ili višoj dozi (tramadol 100 mg), te su dobiveni sljedeći rezultati: Skudex (241,8), deksetoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3). Tokom prvih 8 sati nakon primjene Skudexa, bolesnici su prijavili značajno niži Intenzitet Boli (engl. *Pain Intensity*, PI) (srednji

PI-VAS= 33,6) sa statistički značajnom ($p < 0,0001$) razlikom u odnosu na deksketoprofen 25 mg (srednji PI-VAS= 42,6) i tramadol 100 mg (srednji PI-VAS= 42,9). Superiorna analgezija je također pokazana tokom 56 sati nakon ponovljenih doza primijenjenih u skladu sa šemom doziranja u ITT populaciji u kojoj su isključeni bolesnici koji nisu primili aktivni lijek kao prvu pojedinačnu dozu, sa statistički značajnom ($p < 0,0001$) razlikom između Skudexa, deksketoprofena 25 mg (-8,4) odnosno tramadola 100 mg (-5,5).

Bolesnici liječeni Skudex-om su za kontrolu boli manje trebali lijek za brzo ublažavanje simptoma (engl. *rescue medication*) (11,8% bolesnika u poređenju sa 21,3% ($p = 0,0104$) i 21,4% ($p = 0,0097$) uz deksketoprofen 25 mg odnosno tramadol 100 mg). Kada se uzme u obzir uticaj lijeka za brzo ublažavanje simptoma, superioran analgetski efekat Skudexa u ponovljenoj primjeni tokom 56 sati postaje očitiji, postižući razliku u PI-VAS u korist Skudexa u odnosu na deksketoprofen (-11,0) i tramadol (-9,1) sa statističkom značajnošću od $p = < 0,0001$.

U dvostruko slijepom, randomiziranom ispitivanju s paralelnim skupinama i višekratnim dozama u 641 bolesnika s umjerenom do jakom boli nakon totalne artroplastike kuka, srednje dobi 61,9 godina (raspon od 29 do 80), analgetska djelotvornost kombinacije u poređenju s pojedinačnim komponentama se ocjenjivala tokom 8 sati nakon prve doze ispitivanog lijeka (SPID₈). Liječenje Skudex-om je rezultiralo analgetskim efektom značajno većim od onog postignutog pojedinačnim komponentama u jednakoj dozi (deksketoprofen 25 mg) ili većoj dozi (tramadol 100 mg): Skudex (246,9), deksketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6). Tokom prvih 8 sati nakon primjene Skudexa, bolesnici su prijavili značajno niži Intenzitet Boli (engl. *Pain Intensity*, PI) (srednji PI-VAS= 26,3) sa statistički značajnom ($p < 0,0001$) razlikom u odnosu na deksketoprofen 25 mg (srednji PI-VAS= 33,6) i tramadol 100 mg (srednji PI-VAS= 33,7).

Superiorna analgezija također je pokazana tokom 56 sati nakon ponovljenih doza primijenjenih u skladu sa šemom doziranja u ITT populaciji u kojoj su isključeni bolesnici koji nisu primili aktivni lijek kao prvu pojedinačnu dozu, sa statistički značajnom ($p < 0,0001$) razlikom između Skudexa, deksketoprofena 25 mg (-8,1) i tramadola 100 mg (-6,3).

Lijek za brzo ublažavanje simptoma za kontrolu boli je bio potreban u 15,5% bolesnika liječenih Skudex-om, u poređenju sa 28,0% ($p = 0,0017$) i 25,2% ($p = 0,0125$) uz deksketoprofen 25 mg i tramadol 100 mg. Kada se uzme u obzir uticaj lijeka za brzo ublažavanje simptoma, superioran analgetski efekat Skudexa u ponovljenoj primjeni tokom 56 sati postaje očitiji, postižući statistički značajnu razliku ($p = < 0,0001$) u PI-VAS u korist Skudexa u odnosu na deksketoprofen (-10,4) i tramadol (-8,3).

Pedijatrijska populacija

Evropska Agencija za lijekove je izuzela obavezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Skudex u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju umjerene do jake akutne boli (vidjeti poglavlje 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Istovremena primjena deksketoprofena i tramadola u zdravih ispitanika nije uticala na farmakokinetičke parametre ni jednog ni drugog sastojka.

U normalnih zdravih odraslih osoba maksimalne koncentracije deksketoprofena i tramadola se postižu za oko 30 minuta (raspon 15 do 60 min) odnosno za 1,6 do 2 sata.

Deksketoprofen

Apsorpcija

Nakon oralne primjene deksketoprofena u čovjeka, C_{max} se postiže za 30 minuta (raspon 15 do 60 min). Pri istovremenom uzimanju s hranom AUC se ne mijenja, ali se C_{max} deksketoprofena smanjuje, a njegova apsorpcija odgađa (produžen t_{max}).

Distribucija

Polu-život distribucije i polu-život eliminacije deksketoprofena iznosi 0,35 odnosno 1,65 sati. Kao i kod drugih lijekova koji se većim dijelom vežu na proteine plazme (99%), i njegov je srednji volumen distribucije manji od 0,25 l/kg.

U farmakokinetičkim ispitivanjima višekratnih doza, zapaženo je da se vrijednost AUC nakon zadnje primjene nije razlikovala od one dobivene nakon jednokratne doze, što pokazuje da ne dolazi do akumulacije lijeka.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon primjene deksketoprofena, u urinu se nađe samo S-(+) enantiomer, što pokazuje da u čovjeka ne dolazi do konverzije u R-(-) enantiomer.

Glavni put eliminacije deksketoprofena je konjugacija s glukuronidima i onda izlučivanje putem bubrega.

Tramadol

Apsorpcija

Više od 90% tramadola se apsorbuje nakon oralne primjene. Srednja apsolutna bioraspoloživost iznosi približno 70%, bez obzira na istovremeni unos hrane.

Razlika između apsorbiranog i nemetaboliziranog dostupnog tramadola je vjerovatno posljedica slabog efekta prvog prolaska. Efekat prvog prolaska nakon oralne primjene iznosi najviše 30%. Tramadol ima visoki afinitet prema tkivu ($V_{d,\beta}=203\pm 40$ l). Vezanje na proteine iznosi 20%.

Nakon jednokratne oralne doze tramadola 100 mg u kapsulama ili tabletama u mladih zdravih dobrovoljaca, mjerljive koncentracije u plazmi nađene su za oko 15 do 45 minuta, uz srednji C_{max} od 280 do 208 µg/L i T_{max} od 1,6 do 2h.

Distribucija

Tramadol prolazi kroz krvno-moždanu barijeru i posteljicu. U majčinu mlijeku nađene su vrlo male količine aktivne supstance i njenog O-dezmetil derivata (0,1% odnosno 0,02 % primijenjene doze).

Biotransformacija

U ljudi se tramadol uglavnom metabolizira N- i O-demetilacijom, te konjugacijom produkata O-demetilacije s glukuronskom kiselinom. Samo je O-dezmetiltramadol farmakološki aktivan. Između drugih metabolita postoje znatne interindividualne kvantitativne razlike. Do sada je u urinu nađeno jedanaest metabolita. Ispitivanja na životinjama su pokazala da je O-dezmetiltramadol 2-4 puta potentniji od matične supstance. Njegov polu-život $t_{1/2\beta}$ (6 zdravih dobrovoljaca) je 7,9 h (raspon 5,4-9,6 h) i približno je jednak onom tramadola.

Inhibicija jednog ili oba izoenzima citohroma P450, CYP3A4 i CYP2D6, uključenih u metabolizam tramadola, može uticati na koncentraciju tramadola ili njegovog aktivnog metabolita u plazmi.

Eliminacija

Polu-život eliminacije $t_{1/2\beta}$ je približno 6 h, bez obzira na način primjene. U bolesnika starijih od 75 godina on može biti produžen približno za faktor 1,4.

Tramadol i njegovi metaboliti gotovo se u potpunosti izlučuju putem bubrega. Kumulativno izlučivanje u urin iznosi 90% ukupne radioaktivnosti primijenjene doze. U slučajevima oštećene jetrine i bubrežne funkcije, polu-život se može malo produžiti. U bolesnika s cirozom jetre utvrđene su vrijednosti polu-života eliminacije od $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) i $18,5 \pm 9,4$ h (O-dezmetiltramadol), a u ekstremnom slučaju, 22,3 h odnosno 36 h. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina < 5 ml/min) vrijednosti su iznosile $11 \pm 3,2$ h odnosno $16,9 \pm 3$ h, a u ekstremnom slučaju 19,5 h odnosno 43,2 h.

Linearnost/nelinearnost

Tramadol ima linearni farmakokinetički profil u rasponu terapijskih doza.

Odnos između serumskih koncentracija i analgetskog efekta je dozno zavisian, ali u izolovanim slučajevima znatno varira. Serumske koncentracije od 100 do 300 ng/ml su obično efikasne.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kombinacija tramadol hidroklorid-deksketoprofen

Neklinički podaci o ovoj kombinaciji ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije i toksičnosti ponovljenih doza.

Kombinacija deksketoprofena i tramadola nije značajno uticala na kardiovaskularni sistem kad se radilo ocjenjivanje testovima *in vitro* i *in vivo*. Slabiji efekat na gastrointestinalni prolaz primijećen je kod kombinacije u odnosu na sam tramadol.

Ispitivanje hronične toksičnosti na štakorima u trajanju od 13 sedmica je pokazalo nivo izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni efekti (engl. *No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) od 6 mg/kg/dan za deksketoprofen i 36 mg/kg/dan za tramadol (najviše ispitivane doze) pri pojedinačnoj primjeni ili u kombinaciji (što odgovara izloženosti, prema AUC-u, pri kojoj nisu opaženi štetni efekti koja je nakon pojedinačnih doza 25,10 odnosno 1,38 puta veća od izloženosti deksketopropenu odnosno tramadolu u ljudi nakon pojedinačne kliničke doze od 25 mg deksketoprofena i 75 mg tramadola).

Nisu primijećene nove toksičnosti u odnosu na one ranije opisane za deksketoprofen ili tramadol.

Deksketoprofen

Neklinički podaci za deksketoprofen ne upućuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, reproduktivne toksičnosti i imunofarmakologije. Ispitivanja hronične toksičnosti na miševima i majmunima su pokazala nivo izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni efekti (NOAEL) od 3 mg/kg/dan. Glavno neželjeno dejstvo primijećeno pri visokim dozama bilo je gastrointestinalne erozije i ulceracije, čiji je razvoj bio dozno zavisian.

Tramadol

Pri ponovljenoj oralnoj i parenteralnoj primjeni tramadola tokom 6 do 26 sedmica u štakora i pasa, te oralnoj primjeni tokom 12 mjeseci u pasa, hematološkim, kliničko-hemijskim ni histološkim pretragama nisu nađene s aktivnom supstancom povezane promjene. Manifestacije povezane sa centralnim nervnim sistemom su se javile samo nakon visokih doza, znatno većih od terapijskog raspona: nemir, salivacija, konvulzije i slabiji prirast težine. Štakori i psi su tolerisali oralne doze od 20 mg/kg odnosno 10 mg/kg tjelesne težine, a psi i rektalne doze od 20 mg/kg tjelesne težine, bez ikakve reakcije.

U štakora su doze tramadola od 50 mg/kg/dan naviše imale toksične efekte u ženki te su povećale neonatalnu smrtnost. U potomstvu se javila retardacija u obliku poremećaja okoštavanja i odgođenog otvaranja vagine i očiju. Nije bilo uticaja na plodnost mužjaka. Pri višim dozama (od 50 mg/kg/dan naviše) u ženki je primijećena niža stopa graviditeta. U kunića su se toksični efekti pokazali u ženki pri dozama od 125 mg/kg naviše te su primijećene anomalije kostura mladunčadi.

U nekim *in vitro* sistemima testiranja je bilo znakova mutagenih efekata. Tih efekata nije bilo u *in vivo* ispitivanjima.

Prema dosadašnjim saznanjima, tramadol se može klasificirati kao nemutagen.

Ispitivanja tumorogenog potencijala tramadol hidrohlorida provedena su na štakorima i miševima. Ispitivanje na štakorima nije pokazalo nikakav porast incidence tumora povezan s aktivnom supstancom. U ispitivanju na miševima primijećen je porast incidence adenoma jetrinih stanica u mužjaka (ovisan o dozi, neznatčan porast, pri dozi od 15 mg/kg naviše), te porast plućnih tumora u ženki pri svim ispitivanim dozama (značajan, ali neovisan o dozi).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Jezgra tablete

mikrokristalna celuloza,
kukuruzni škrob, prethodno geliran
kroskarmeloza natrijum
natrijum stearil fumarat
silicijum dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica tablete

Opadry II white 85F18422 koji se sastoji iz:

polivinilni alkohol
titanijum dioksid
makrogol/PEG 3350
talk

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok trajanja

5 godina

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Filmom obložene tablete su dostupne u PVC/PVDC/Al blisteru.

15 filmom obloženih tableta u pakovanju.

6.6 Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal treba zbrinuti u skladu s lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

Berlin-Chemie AG
Glienicke Weg 125
12489 Berlin, Njemačka

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet):

Menarini Von-Heyden GmbH
Leipziger Str. 7-13
01907, Dresden
Njemačka

NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Berlin-Chemie / Menarini BH d.o.o.
Hasana Brkića 2/II
71 000 Sarajevo
Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Skudex 75 mg/25 mg filmom obložene tablete: 04-07.3-2-11936/23, od 07.07.2025.godine

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

07.07.2025.godine