

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Skudexa 75 mg/25 mg rakeet oraaliliuosta varten, annospussi

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää: 75 mg tramadolihydrokloridia ja 25 mg deksketoprofeenia (deksketoprofeenitrometamolina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: yksi annospussi sisältää sakkaroosia 2,7 g.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet oraaliliuosta, varten annospussi.  
Rakeet ovat valkoisia tai lähes valkoisia.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Keskivaikean ja vaikean akuutin kivun oireenmukainen lyhytaikainen hoito aikuisilla, joiden kivun katsotaan edellyttävän hoitoa tramadolin ja deksketoprofeenin yhdistelmällä.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Suosittelun annos on yksi annospussi (joka vastaa 75 mg tramadolihydrokloridia ja 25 mg deksketoprofeenia). Tarvittaessa voidaan ottaa lisäännoksia, mutta annosvälin on oltava vähintään 8 tuntia. Kokonaisvuorokausiannos saa olla korkeintaan kolme annospussia vuorokaudessa (mikä vastaa 225 mg tramadolihydrokloridia ja 75 mg deksketoprofeenia).

Skudexa on tarkoitettu ainoastaan lyhytaikaiseen käyttöön ja hoidon täytyy rajoittua ainoastaan oireiseen ajanjaksoon eikä se saa missään tapauksessa ylittää 5 vuorokautta. Kivun voimakkuuden ja potilaan hoitovasteen mukaan on harkittava siirtymistä kivunlievityksessä yhden lääkeaineen käyttöön.

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä oireiden hallintaan pienintä mahdollista annosten määrää mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.4).

#### *Iäkkäät potilaat:*

Iäkkäille potilaille suositeltu aloitusannos on yksi annospussi; tarvittaessa voidaan ottaa lisäännoksia, mutta annosvälin on oltava vähintään 8 tuntia ja kokonaisvuorokausiannos saa olla korkeintaan 2 annospussia (vastaa 150 mg tramadolihydrokloridia ja 50 mg deksketoprofeenia). Annosta voidaan suurentaa yleisesti suositeltuun annosteluun korkeintaan 3 annospussiin vuorokaudessa ainoastaan silloin, kun potilaalla on varmistettu hyvä valmisteiden kokonaissietokyky.

Yli 75-vuotiaista potilaista on vähän tietoja ja tämän vuoksi Skudexa-valmistetta on käytettävä tälle potilasryhmälle varoen (ks. kohta 4.4).

#### *Maksan vajaatoiminta:*

Lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden on aloitettava hoito pienemmällä annosmäärällä (kokonaisvuorokausiannos 2 Skudexa-annospussia) ja heitä on seurattava tarkoin.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ei pidä käyttää Skudexa-valmistetta (ks. kohta 4.3).

#### *Munuaisten vajaatoiminta:*

Jos potilaan munuaisten toiminta on lievästi heikentynyt (kreatiniinipuhdistuma 60–89 ml/min), kokonaisvuorokausiannos on hoitoa aloitettaessa pienennettävä 2 Skudexa-annospussiin (ks. kohta 4.4).

Skudexa-valmistetta ei pidä käyttää, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 59$  ml/min) (ks. kohta 4.3).

#### *Pediatriset potilaat*

Skudexa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Siksi Skudexa-valmistetta ei pidä antaa lapsille tai nuorille.

#### Antotapa

Suun kautta.

Liuota annospussin koko sisältö vesilasilliseen. Sekoita hyvin, jotta rakeet liukenevat. Liuos on väritöntä ja läpikuultavaa. Liuos on juotava välittömästi valmistamisen jälkeen.

Lääkkeen ottaminen aterian yhteydessä hidastaa Skudexa-valmisteen imeytymisnopeutta (ks. kohta 5.2). Jos lääkkeen halutaan vaikuttavan nopeammin, se voidaan ottaa vähintään 30 minuuttia ennen ateriaa.

### **4.3. Vasta-aiheet**

Yksinään käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut vasta-aiheet on otettava huomioon.

Deksketoprofeenia ei saa antaa, jos:

- potilas on yliherkkä deksketoprofeenille, jollekin toiselle tulehduskipulääkkeelle (NSAID) tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- samalla tavalla vaikuttavat aineet (kuten asetyyლისalisyylihappo tai muut tulehduskipulääkkeet) aiheuttavat potilaalle astmakohtauksen, bronkospasmin, äkillisen riniitin, nenäpolyyppejä, nokkosihottumaa tai angioneuroottisen edeeman
- potilaalla on todettu valoallergia tai ilmennyt fototoksisia reaktiota ketoprofeeni- tai fibraattihoidon aikana
- potilaalla on aktiivinen peptinen haava tai maha-suolikanavan verenvuoto tai on aiemmin ollut maha-suolikanavan verenvuotoa, haavauma tai puhkeama
- potilaalla on aiemmin todettu tulehduskipulääkkeiden käyttöön liittyvä maha-suolikanavan verenvuoto tai puhkeama
- potilaalla on krooninen dyspepsia
- potilaalla on jokin muu aktiivinen verenvuoto tai verenvuotohäiriö
- potilaalla on Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus
- potilaalla on vaikea-asteinen sydämen vajaatoiminta
- potilaalla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma  $\leq 59$  ml/min)
- potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka C)
- potilaalla on verenvuototaipumus tai muu veren hyytymishäiriö
- potilaalla on vaikea nestevajaustila (oksentelun, ripulin tai riittämättömän nesteensaannin

vuoksi).

Tramadolia ei saa antaa:

- jos potilas on yliherkkä tramadolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- kun kyseessä on alkoholin, unilääkkeen, kipulääkkeen, opioidin tai psykotrooppisten lääkevalmisteiden aiheuttama akuutti intoksikaatio
- potilaille, jotka käyttävät monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjiä tai jotka ovat käyttäneet niitä viimeksi kuluneiden 14 vuorokauden aikana (ks. kohta 4.5)
- potilaille, joilla on epilepsia, joka ei ole läkehoidolla riittävässä hoitotasapainossa (ks. kohta 4.4)
- potilaille, joilla on vaikea hengityslama.

Skudexa-valmisteen käyttö on vasta-aiheista raskauden ja imetyksen aikana (ks. kohta 4.6).

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yksinään käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet on otettava huomioon.

##### *Deksketoprofeeni*

Käytettävä varoen, jos potilaalla on tai on ollut allergioita.

Deksketoprofeenin samanaikaista käyttöä muiden tulehduskipulääkkeiden, mukaan lukien selektiivisten syklo-oksigenaasi 2:n estäjien, kanssa on vältettävä (ks. kohta 4.5).

Haittavaikutuksia voidaan vähentää käyttämällä oireiden hallintaan pienintä tehokasta annosta mahdollisimman lyhyen aikaa (ks. kohta 4.2 ja gastrointestinaaliset ja kardiovaskulaariset riskit jäljempänä).

##### **Gastrointestinaalinen turvallisuus**

Jopa kuolemaan johtavia maha-suolikanavan verenvuotoja, haavaumia ja puhkeamia on raportoitu kaikkien tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä hoidon kaikissa vaiheissa. Näitä on ilmennyt riippumatta siitä, onko lääkkeiden käyttäjällä ollut näitä haittoja enteileviä oireita tai aiemmin vakavia tapahtumia maha-suolikanavassa. Hoito on keskeytettävä, jos deksketoprofeenia saavalla potilaalla ilmenee maha-suolikanavan verenvuotoa tai haavaumia.

Maha-suolikanavan verenvuodon, haavaumien tai puhkeaman riski on suurempi mitä isompia tulehduskipulääkeannoksia käytetään ja potilailla, joilla on aiemmin ollut haavauma, etenkin, jos siihen on liittynyt verenvuotoa tai puhkeama (ks. kohta 4.3), sekä iäkkäillä potilailla.

Kuten kaikkien tulehduskipulääkkeiden kohdalla, jos potilaalla on ollut ruokatorvitulehdus, mahan limakalvon tulehdus- ja/tai peptinen haava, näiden täydellinen paraneminen on varmistettava ennen deksketoprofeenihoidon aloittamista. Potilaita, joilla on maha-suolikanavan oireita tai on ollut maha-suolikanavan sairaus, on tarkkailtava ruuansulatushäiriöiden, erityisesti maha-suolikanavan verenvuodon, varalta.

Tulehduskipulääkkeitä on käytettävä varoen potilaille, joilla on aiemmin ollut maha-suolikanavan sairaus (haavainen koliitti, Crohnin tauti), koska heidän tilansa saattaa pahentua (ks. kohta 4.8).

Potilaille, jotka tarvitsevat lisäksi pienen annoksen asetyylisalisyylihappoa tai jotakin toista lääkettä, joka todennäköisesti lisää gastrointestinaalista riskiä, on harkittava samanaikaista suojaavien lääkkeiden (kuten misoprostolin tai protonipumpun estäjien) käyttöä (ks. jäljempänä ja kohta 4.5).

Potilaiden ja etenkin iäkkäiden potilaiden on ilmoitettava kaikista epätavallisista vatsaan liittyvistä oireista (varsinkin maha-suolikanavan verenvuodosta) erityisesti hoidon alkuvaiheessa, jos heillä on aiemmin ilmennyt mahasuolikanavan haittoja.

On noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkettä, joka saattaa lisätä haavauman tai verenvuodon riskiä. Tällaisia lääkkeitä ovat muun muassa suun kautta otettavat kortikosteroidit, veren hyytymistä ehkäisevät lääkkeet, kuten varfariini, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät tai verihiutaleiden aggregaation estäjät, kuten asetyylisalisyylihappo (ks. kohta 4.5).

##### **Munuaisiin liittyvä turvallisuus**

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt. Tulehduskipulääkkeiden käyttö saattaa tällaisilla potilailla johtaa munuaisten toiminnan heikentymiseen, nesteretentioon ja turvotukseen. On myös noudatettava varovaisuutta, jos potilas käyttää diureetteja tai jos potilaalle saattaa kehittyä hypovolemia, koska nefrotoksisuuden riski on suurentunut.

Hoidon aikana on huolehdittava riittävästä nesteestä saannista elimistön kuivumisen ja siihen mahdollisesti liittyvän suurentuneen munuaistoksisuuden ehkäisemiseksi.

Kuten kaikki tulehduskipulääkkeet, tämä lääkevalmiste voi suurentaa plasman ureatypen ja kreatiniinin pitoisuuksia. Muiden prostaglandiinisynteesin estäjien tavoin siihen saattaa liittyä munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia, jotka voivat johtaa glomerulonefriittiin, interstitiaalifriittiin, munuaisten papillanekroosiin, nefroottiseen oireyhtymään ja munuaisten äkilliseen vajaatoimintaan.

### **Maksaan liittyvä turvallisuus**

Varovaisuutta on noudatettava potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt. Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin tämä lääkevalmiste saattaa lyhytaikaisesti hieman suurentaa joitakin maksa-arvoja ja lisäksi huomattavasti suurentaa aspartaattiaminotransferaasiarvoja (ASAT) (käytetään myös nimitystä seerumin glutamaattioksaloasetatti-transaminaasi, SGOT) ja alaniiniaminotransferaasiarvoja (ALAT) (käytetään myös nimitystä seerumin glutamaattipyruvaattitransaminaasi, SGPT). Hoito täytyy keskeyttää, jos nämä arvot oleellisesti suurenevat.

### **Kardiovaskulaarinen ja serebrovaskulaarinen turvallisuus**

Potilaita, joilla on ollut kohonnut verenpaine ja/tai lievä tai keskivaikea kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, on seurattava ja neuvottava asianmukaisesti, sillä tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on raportoitu nesteretentiota ja turvotusta. On noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on ollut sydänsairaus ja etenkin jos potilaalla on ollut aiemmin sydämen vajaatoimintajaksia, sillä tällaisella potilaalla sydämen vajaatoiminnan kehittymisen riski suurenee.

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisessa hoidossa) saattaa liittyä hieman kohonnut valtimojen tromboottisten tapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski. Tämän riskin poissulkemiseksi deksketoprofeenin kohdalla ei ole riittävästi tietoja.

Deksketoprofeenia saa antaa vain huolellisen harkinnan jälkeen, jos potilaalla on huonossa hoitotasapainossa oleva hypertensio, kongestiivinen sydämen vajaatoiminta, varmistettu iskeeminen sydänsairaus, perifeerinen valtimosairaus ja/tai aivoverisuonisairaus. Huolellista harkintaa tarvitaan myös ennen pitkäaikaisen hoidon aloittamista potilaille, joilla on sydän- ja verisuonitautien riskitekijöitä (kuten hypertensio, hyperlipidemia, diabetes mellitus tai tupakointi).

Kaikki ei-selektiiviset tulehduskipulääkkeet voivat estää verihäntäiden aggregaatiota ja pidentää vuoroaika estämällä prostaglandiinisynteesiä. Siksi deksketoprofeenin käyttöä ei suositella potilaille, jotka saavat muuta hemostaasiin vaikuttavaa hoitoa, kuten varfariinia tai muita kumariineja tai hepariineja (ks. kohta 4.5).

### **Ihoreaktiot**

Tulehduskipulääkkeiden yhteydessä on ilmoitettu hyvin harvinaisina haittavaikutuksina vakavia ihoreaktioita, kuten kesivää ihotulehdusta, Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, joista osa on johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8). Tällaisten reaktioiden kehittymisen riski näyttää olevan suurimmillaan hoidon alkuvaiheessa ja suurin osa näistä haittavaikutuksista on ilmennyt ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Deksketoprofeenihoito on keskeytettävä heti, jos ilmaantuu ihottumaa, limakalvovaurioita tai muita merkkejä yliherkkyydestä.

### **Iäkkäät potilaat**

Iäkkäillä potilailla tulehduskipulääkkeiden aiheuttamat haittavaikutukset ovat yleisempiä, etenkin –

ruoansulatuskanavan verenvuoto ja puhkeamat, jotka saattavat johtaa kuolemaan (ks. kohta 4.2). Tällaisten potilaiden on aloitettava hoito pienimmällä mahdollisella annoksella. Iäkkäillä potilailla munuaisten, sydämen ja verisuonten tai maksan toiminnan heikkeneminen on todennäköisempää (ks. kohta 4.2).

### **Taustalla olevien infektioiden oireiden peittyminen**

Skudexa voi peittää infektion oireita, jolloin asianmukaisen hoidon aloittaminen voi viivästyä, mikä pahentaa infektion seurauksia. Näin on havaittu tapahtuvan bakteeriperäisen sairaalan ulkopuolella saadun keuhkokuumeen ja vesirokon bakteeriperäisten komplikaatioiden yhteydessä. Kun Skudexa-valmistetta käytetään infektioon liittyvän kuumeen tai kivun lievittämiseen, infektiota on seurattava tiiviisti. Avohoidossa olevan potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos oireet jatkuvat tai pahenevat. Vakavat ihon ja pehmytkudosten infektioon liittyvät komplikaatiot voivat poikkeuksellisesti olla lähtöisin vesirokosta. Tulehduskipulääkkeiden osallisuutta näiden infektioiden pahenemiseen ei ole toistaiseksi pystytty sulkemaan pois. Siksi on hyvä välttää deksketoprofeenin käyttöä, jos potilaalla on vesirokko.

### **Muut tiedot:**

Erityistä varovaisuutta on noudatettava,

- jos potilaalla on synnynnäinen porfyriiniaineenvaihdunnan häiriö (esim. akuutti jaksoittainen porfyria)
- jos potilaalla on nestehukka
- heti suuren leikkauksen jälkeen.

Hyvin harvoin on todettu vakavia äkillisiä yliherkkyysoireita (esim. anafylaktinen sokki). Hoito täytyy keskeyttää, kun havaitaan ensimmäiset merkit vakavasta yliherkkyysoireesta deksketoprofeenin ottamisen jälkeen. Erikoistuneiden terveydenhuollon ammattilaisten täytyy aloittaa tarvittavat lääketieteelliset toimenpiteet oireiden mukaan.

Astmapotilailla, joilla on myös krooninen nuha, krooninen sivuontelotulehdus ja/tai nenäpolypoosi, on muuta väestöä suurempi riski allergian kehittymiseen asetyylisalisyylihapolle ja/tai tulehduskipulääkkeille. Tämän lääkevalmisteen antaminen voi aiheuttaa astmakohtauksia tai bronkospasmin, etenkin potilailla, jotka ovat allergisia asetyylisalisyylihapolle tai tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.3).

Deksketoprofeenia on annettava varoen, jos potilaalla on hematopoeettinen sairaus, systeeminen lupus erythematosus tai sekamuotoinen sidekudossairaus.

Yksi Skudexa-annos sisältää 2,7 g sakkaroosia. Tämä pitää ottaa huomioon diabetesta sairastavilla potilailla. Potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö tai sukraasi-isomaltasipuutos, ei pidä antaa tätä lääkettä.

### **Pediatriiset potilaat**

Skudexa-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Skudexa-valmistetta ei pidä antaa lapsille tai nuorille.

### *Tramadoli*

Tramadolia on käytettävä erityisen varoen addiktiopotilaille tai potilaille, joilla on pään vamma tai jotka ovat sokissa tai joiden tajunnan taso on alentunut tuntemattomasta syystä tai joilla on hengityskeskusten tai hengitystoiminnan häiriö tai joiden kallonsisäinen paine on kohonnut.

Valmistetta on käytettävä varoen potilaille, jotka ovat herkkiä opiaateille.

Varovaisuutta on noudatettava, kun hoidetaan potilaita, joilla on hengityslama tai jotka saavat samanaikaisesti keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5), tai jos suositusannos ylitetään selvästi (ks. kohta 4.9), koska näissä tilanteissa hengityslaman mahdollisuutta ei voida sulkea pois.

Kouristuksia on ilmoitettu potilailla, jotka ovat saaneet tramadolia suositellulla annoksella. Riski saattaa kohota, kun tramadoliannokset ylittävät suositellun vuorokausiannoksen ylärajan (400 mg).

Lisäksi tramadoli saattaa suurentaa kohtausriskiä, jos potilas käyttää muita kohtauskynnystä alentavia lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5). Epilepsiapotilaita tai kouristuskohtauksille alttiita potilaita tulee hoitaa tramadolilla ainoastaan pakottavissa tapauksissa.

Toleranssia sekä psyykkistä ja fyysistä riippuvuutta voi aiheutua, etenkin pitkäaikaisen käytön jälkeen. Lääkkeiden väärinkäyttöön tai lääkeriippuvuuteen taipuvaisilla potilailla tramadolihoidon tulee olla lyhytkestoista ja sen on tapahduttava tarkassa lääkärin valvonnassa. Kun potilas ei enää tarvitse tramadolihoidoa, annoksen pienentäminen asteittain on suositeltavaa vieroitusoireiden ehkäisemiseksi.

### **Sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden samanaikaiseen käyttöön liittyvä riski:**

Skudexa-valmisteen samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa saattaa aiheuttaa sedaatiota, hengityslamaa, kooman tai kuoleman. Näiden riskien vuoksi tällaisia sedatiivisia lääkkeitä ei pidä määrätä samanaikaisesti muille kuin sellaisille potilaille, joille muut hoitovaihtoehdot eivät ole mahdollisia. Jos Skudexa-valmistetta päätetään määrätä samanaikaisesti sedatiivisten lääkkeiden kanssa, on käytettävä pienintä tehokasta annosta ja hoidon on oltava kestoaltaan mahdollisimman lyhyt.

Potilaita on seurattava tarkoin hengityslaman ja sedaation merkkien ja oireiden varalta. Tämän vuoksi on erittäin suotavaa, että potilaille ja heidän huoltajilleen kerrotaan tällaisista oireista (ks. kohta 4.5).

### **Serotoniinioireyhtymä**

Mahdollisesti hengenvaarallista serotoniinioireyhtymää on raportoitu tramadolia saaneilla potilailla, jotka ovat käyttäneet tramadolia joko yhdessä toisten serotonergisten lääkeaineiden kanssa tai yksinään (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9). Jos muiden serotonergisten lääkeaineiden samanaikainen käyttö on kliinisesti tarpeen, potilasta on tarkkailtava huolellisesti etenkin hoitoa aloitettaessa ja annosta suurennettaessa. Serotoniinioireyhtymän oireita ovat esimerkiksi mielentilan muutokset, autonomisen hermoston epävakaus, neuromuskulaariset poikkeavuudet ja/tai maha-suolikanavan oireet. Jos potilaalla epäillään serotoniinioireyhtymää, on syytä harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä sen mukaan, miten vakavia oireet ovat. Serotonergisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti.

### **Uneen liittyvät hengityshäiriöt**

Opioidit voivat aiheuttaa uneen liittyviä hengityshäiriöitä, mukaan lukien sentraalista uniapneaa ja uneen liittyvää hypoksemiaa. Opioidien käyttö lisää sentraalisen uniapnean riskiä annoksesta riippuen. Potilaille, joilla esiintyy sentraalista uniapneaa, tulee harkita opioidien kokonaisannoksen vähentämistä.

### **Lisämunuaisen vajaatoiminta**

Opioidikipulääkkeet voivat toisinaan aiheuttaa palautuvan lisämunuaisen vajaatoiminnan, joka edellyttää seurantaa ja glukokortikoidikorvaushoitoa. Akuutin tai kroonisen lisämunuaisen vajaatoiminnan oireita voivat olla esim. kova vatsakipu, pahoinvointi ja oksentelu, matala verenpaine, äärimmäinen väsymys, ruokahaluttomuus ja laihtuminen

### **CYP2D6-metabolia**

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajuus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajuus. Jos potilas on kuitenkin ultranopea metaboloija, opioidimyrkytykseen liittyvien oireiden kehittymisen riski on suurentunut jopa yleisesti käytettävillä annoksilla.

Opioidimyrkytyksen tavallisia oireita ovat mm. sekavuus, uneliaisuus, pinnallinen hengitys, pienet pupillit, pahoinvointi, oksentelu, ummetus ja ruokahaluttomuus. Vaikeissa tapauksissa potilas voi oirehtia verenkierron tai hengityksen lamaantumista mikä voi uhata henkeä ja erittäin harvoin johtaa kuolemaan. Eri populaatioissa arvioidut ultranopeiden metaboloijien osuudet on kuvattu alla:

Populaatio	Esiintyvyys %
Afrikkalaiset/etiopialaiset	29 %
Afroamerikkalaiset	3,4–6,5 %
Aasialaiset	1,2–2 %

Valkoihoiset	3,6–6,5 %
Kreikkalaiset	6,0 %
Unkarilaiset	1,9 %
Pohjoiseurooppalaiset	1–2 %

### **Leikkauksen jälkeinen käyttö lapsilla**

Julkaistussa kirjallisuudessa on raportoitu, että obstruktiivisen uniapnean takia tehdyn nielu- ja/tai kitarisaleikkauksen jälkeen lapsille annettu tramadoli on aiheuttanut harvinaisia mutta henkeä uhkaavia haittatapahtumia. Äärimmäistä varovaisuutta on noudatettava annettaessa tramadolia lapsille leikkauksen jälkeiseen kivunlievitykseen, ja heitä on seurattava tarkoin opioidimyrkytyksen oireiden, kuten hengitysvajauksen, varalta.

### **Lapset, joiden hengitystoiminta on heikentynyt**

Tramadolin käyttöä ei suositella lapsille, joiden hengitystoiminta saattaa olla heikentynyt esimerkiksi neuromuskulaaristen häiriöiden, vaikeiden sydän- tai hengityselinsairauksien, ylähengitystie- tai keuhkoinfektioiden, monivammojen tai laajojen kirurgisten toimenpiteiden vuoksi. Nämä tekijät saattavat pahentaa opioidimyrkytyksen oireita.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia, joissa arvioidaan lääkkeiden yhteisvaikutusten mahdollista vaikutusta Skudexa-valmisteen turvallisuusprofiiliin. Yksinään käytettävälle deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut yhteisvaikutukset on kuitenkin otettava huomioon.

### *Deksketoprofeeni*

Seuraavat yhteisvaikutukset koskevat ei-steroidaalisia tulehduskipulääkkeitä yleisesti:

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Muut tulehduskipulääkkeet (syklo-oksigenaasi 2:n selektiiviset estäjät mukaan lukien), myös suuret salisylaattiannokset ( $\geq 3$  g vuorokaudessa): synergistisen vaikutuksen vuoksi useiden tulehduskipulääkkeiden samanaikainen käyttö saattaa suurentaa maha-suolikanavan haavaumien ja verenvuodon riskiä.
- Antikoagulantit: Tulehduskipulääkkeet saattavat tehostaa antikoagulanttien, kuten varfariinin, vaikutuksia, koska deksketoprofeeni sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin ja verihiutaleiden toiminta estyy ja mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvot vahingoittuvat. Huolellinen kliininen valvonta ja laboratorioarvojen seuranta ovat tarpeen, jos yhdistelmän käyttöä ei voida välttää.
- Hepariniit: suurentunut verenvuotoriski (verihäutaleiden toiminnan estymisen ja mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvojen vahingoittumisen vuoksi). Huolellinen kliininen valvonta ja laboratorioarvojen seuranta ovat tarpeen, jos yhdistelmän käyttöä ei voida välttää.
- Kortikosteroidit: maha-suolikanavan haavaumien tai verenvuodon riski on suurentunut.
- Litium (kuvattu useiden tulehduskipulääkkeiden yhteydessä): Tulehduskipulääkkeet suurentavat veren litiumpitoisuutta, joka saattaa saavuttaa toksisen arvon (vähentynyt litiumin eritysmunuaisten kautta). Siksi tämä muuttuja edellyttää seuranta deksketoprofeenihoitoa aloitettaessa, muutettaessa ja lopetettaessa.
- Suurina annoksina käytetty metotreksaatti, kun annokset ovat vähintään 15 mg viikossa: metotreksaatin lisääntynyt hematologinen toksisuus, kun sen munuaispuhdistuma yleisesti pienenee anti-inflammatoristen aineiden vaikutuksesta.
- Hydantoinit (fenytoiini mukaan lukien) ja sulfonamidit: näiden lääkeaineiden toksiset vaikutukset saattavat lisääntyä.

#### Varotoimia edellyttävät yhdistelmät:

- Diureetit, angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, antibakteeriset aminoglykosidit ja angiotensiini II -reseptorin salpaajat: deksketoprofeeni saattaa heikentää diureettien ja verenpainelääkkeiden vaikutusta. Osalla potilaista, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt (esim. potilaat, joilla on nestehukkaa, tai iäkkäät potilaat, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt), syklo-oksigenaasia estävien lääkeaineiden anto yhdessä ACE:n estäjien,



angiotensiini II -reseptorin salpaajien tai antibakteeristen aminoglykosidien kanssa saattaa edelleen heikentää munuaisten toimintaa ja se on tavallisesti palautuvaa. Jos deksketoprofeenia ja diureettia määrätään yhdessä, on olennaista varmistaa potilaan riittävä nesteytys ja seurata munuaisten toimintaa hoitoa aloitettaessa ja säännöllisesti sen jälkeen. Deksketoprofeenin ja kaliumia säästävien diureettien samanaikainen anto voi johtaa hyperkalemiaan. Veren kaliumpitoisuuksien seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).

- Pieninä annoksina käytetty metotreksaatti, kun annokset ovat alle 15 mg viikossa: metotreksaatin lisääntynyt hematologinen toksisuus, kun sen munuaispuhdistuma pienenee anti-inflammatoristen aineiden vaikutuksesta yleisesti. Verenkuvaa seurataan viikoittain yhdistelmähoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Valvontaa tehostetaan, jos munuaisten toiminta vähänkin heikentyy ja iäkkäillä potilailla
- Pentoksifylliini: suurentunut verenvuotoriski. Kliinistä seurantaa lisätään ja vuotoaika tarkistetaan useammin.
- Tsidovudiini: retikulosyytteihin kohdistuvan vaikutuksen seurauksena lisääntyneen punasolutoksisuuden riski, jolloin yhden viikon kuluttua tulehduskipulääkehoidon aloittamisesta ilmenee vaikea anemia. Täydellinen verenkuva ja retikulosyyttien määrä tarkistetaan 1–2 viikon kuluttua tulehduskipulääkehoidon aloittamisesta.
- Sulfonyyliureat: tulehduskipulääkkeet voivat lisätä sulfonyyliureoiden hypoglykeemistä vaikutusta syrjäyttämällä ne plasman proteiinien sitoutumispaikoista.

#### Huomioon ottamista vaativat yhdistelmät:

- Beetasalpaajat: tulehduskipulääkehoito saattaa heikentää beetasalpaajien verenpainetta alentavaa vaikutusta estämällä prostaglandiinisynteesiä.
- Syklosporiini ja takrolimuusi: tulehduskipulääkkeet saattavat lisätä nefrotoksisuutta munuaisten prostaglandiinivälitteisten vaikutusten kautta. Munuaisten toimintaa on mitattava yhdistelmähoidon aikana.
- Trombolyytit: suurentunut verenvuotoriski.
- Verihiutaleiden aggregaation estäjät ja selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t): suurentunut maha-suolikanavan verenvuodon riski (ks. kohta 4.4).
- Probenesidi: deksketoprofeenin pitoisuus plasmassa saattaa suurentua; tämä yhteisvaikutus voi johtua estomekanismista munuaisten tubulaarisen erityksen ja glukuronidikonjugaation kohdissa ja se edellyttää deksketoprofeeniannoksen säätämistä.
- Sydänglykosidit: tulehduskipulääkkeet saattavat suurentaa plasman glykosidipitoisuutta.
- Mifepristoni: tulehduskipulääkkeitä saa käyttää vasta 8–12 vuorokauden kuluttua mifepristonin antamisesta, koska on olemassa teoreettinen riski, että prostaglandiinisyntetaasin estäjät saattavat muuttaa mifepristonin tehoa. Vähäinen näyttö viittaa siihen, että tulehduskipulääkkeiden antaminen samana päivänä prostaglandiinin kanssa ei häiritse mifepristonin tai prostaglandiinin vaikutuksia kohdunkaulan kypsyymiseen tai kohdun supistumiskykyyn eikä heikennä lääkkeellisen raskaudenkeskeytyksen kliinistä tehoa.
- Kinoloniantibiootit: eläinkokeista saadut tiedot osoittavat, että suuret kinoloniannokset yhdessä tulehduskipulääkkeiden kanssa voivat suurentaa kouristusriskiä.
- Tenofoviiri: samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeen kanssa voi suurentaa plasman ureatypen ja kreatiniinin pitoisuuksia, munuaisten toimintaa on seurattava, jotta voidaan hallita lääkkeiden mahdollista synergististä vaikutusta munuaisten toimintaan.
- Deferasiroksi: samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa voi suurentaa gastrointestinaalisen toksisuuden riskiä. Deferasiroksin käyttö yhdessä näiden lääkeaineiden kanssa edellyttää huolellista kliinistä seurantaa.
- Pemetreksedi: samanaikainen käyttö tulehduskipulääkkeiden kanssa saattaa vähentää pemetreksedin eliminaatiota, joten varovaisuutta on noudatettava käytettäessä suuria tulehduskipulääkeannoksia. Potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 45–79 ml/min), on vältettävä tulehduskipulääkeannosten antamista samanaikaisesti pemetreksedin kanssa 2 päivän ajan ennen pemetreksedin antoa ja 2 päivää pemetreksedin annon jälkeen.

#### *Tramadoli*

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella:

- Tramadolia ei pidä käyttää yhdessä monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien kanssa (ks. kohta 4.3). Henkeä uhkaavia keskushermoston, hengitys- sekä sydän- ja verenkiertoelimistön toimintaan liittyviä yhteisvaikutuksia on todettu potilailla, jotka ovat saaneet MAO:n estäjiä 14 päivän sisällä ennen opioideihin kuuluvan petidiinin käyttöä. Samanlaisia yhteisvaikutuksia MAO:n estäjien kanssa ei voida sulkea pois tramadolihoidon yhteydessä.
- Varovaisuutta on noudatettava tramadolin ja kumariinijohdosten (kuten varfariinin) yhteiskäytössä, koska joillakin potilailla on ilmoitettu kohonneita INR-arvoja, joihin on liittynyt merkittävää verenvuotoa ja mustelmia.
- Tramadolin käyttö yhdessä opioidireseptorien osittaisten agonisti-antagonistien (kuten buprenorfiinin, nalbufiinin tai pentatsosiinin) kanssa ei ole suositeltavaa, sillä tällaisissa olosuhteissa puhtaan agonistin analgeettinen teho saattaa teoriassa heikentyä.
- Opioidien samanaikainen käyttö sedatiivisten lääkkeiden, kuten bentsodiatsepiinien tai niiden kaltaisten lääkkeiden kanssa suurentaa sedaation, hengityslaman, kooman ja kuoleman riskiä, koska näillä lääkkeillä on additiivinen keskushermostoa lamaava vaikutus. Samanaikaisen käytön yhteydessä annoksen on oltava pieni ja hoidon lyhytaikainen (ks. kohta 4.4).

#### Varotoimia edellyttävät yhdistelmät:

- Tramadoli voi aiheuttaa kouristuksia ja lisätä selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjien (SNRI), trisyklisten masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden ja muiden kouristuskohtauksen kynnyistä alentavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin tai tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.
- Tramadolin ja serotoninergisten lääkkeiden samanaikainen terapeuttinen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinioireyhtymää, joka on mahdollisesti hengenvaarallinen tila (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### Huomioon ottamista vaativat yhdistelmät:

- Tramadolin samanaikainen käyttö muiden keskushermostoa lamaavien lääkevalmisteiden tai alkoholin kanssa saattaa voimistaa vaikutuksia keskushermostoon (ks. kohta 4.8).
- Farmakokineettisten tutkimusten tulokset ovat tähän mennessä osoittaneet, että simetidiinin (entsyymien estäjä) käyttö samanaikaisesti tramadolin kanssa tai ennen sitä ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.
- Karbamatsepiinin (entsyymi-induktori) käyttö samanaikaisesti tramadolin kanssa tai ennen sitä saattaa heikentää tramadolin analgeettista tehoa ja lyhentää sen vaikutuksen kestoja.
- Pienessä määrässä tutkimuksia antiemeettisen ondansetronin (5-HT<sub>3</sub>-antagonisti) käyttö pre- tai postoperatiivisesti lisäsi tramadolin tarvetta potilailla, joilla oli postoperatiivista kipua.
- Muut tunnetusti CYP 3A4:ää estävät vaikuttavat aineet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat estää tramadolin metaboloitumista (N-demetylaatiota) ja luultavasti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboloitumista. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

## **4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Skudexa-valmisteen kliinisen kehitysohjelman aikana ei ilmennyt raskaustapauksia. Skudexa-valmisteen turvallisuusprofiilia raskauden aikana ei ole varmistettu tähän kohtaan mukaan otetuissa kliinisissä tutkimuksissa. Yksinään käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut tiedot on otettava huomioon.

### Deksketoprofeeni

Prostaglandiinisynteesin esto voi vaikuttaa vahingollisesti raskauteen ja/tai alkion/sikiön kehitykseen. Epidemiologisten tutkimusten tiedot herättävät huolta lisääntyneestä keskenmenoriskistä, sydämen epämuodostumariskistä ja gastroskiiriskistä, kun prostaglandiinisynteesin estäjää on käytetty alkuraskauden aikana. Kardiovaskulaarisen epämuodostuman absoluuttinen riski kasvoi alle 1 %:sta noin 1,5 %:iin. Riskin uskotaan kasvavan annoksen suurentuessa ja hoidon keston pidentyessä.

Eläimillä prostaglandiinisynteesin estäjän annon on osoitettu lisäävän alkioomenetyksiä ennen kiinnittymistä ja kiinnittymisen jälkeen ja alkio-sikiökuolleisuutta. Lisäksi erilaisten epämuodostumien, kuten kardiovaskulaaristen epämuodostumien, esiintyvyyden on raportoitu suurentuneen eläimillä, joille annettiin prostaglandiinisynteesin estäjää organogeneesin aikana. Eläinkokeissa deksketoprofeenilla ei kuitenkaan ilmennyt lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

20. raskausviikon lähtien deksketoprofeenin käyttö voi aiheuttaa sikiön munuaisten vajaatoiminnasta johtuvaa lapsiveden niukkuutta. Tämä voi ilmetä pian hoidon aloittamisen jälkeen ja yleensä korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen. Lisäksi raskauden toisella kolmanneksella annetun hoidon jälkeen on raportoitu valtimotiehyen ahtaumaa. Suurin osa tapauksista korjautui hoidon lopettamisen jälkeen.

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät saattavat altistaa sikiön

- sydän-keuhkotoksisuudelle (avoimen valtimotiehyen ennenaikainen ahtautuminen/sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
- munuaisten vajaatoiminnalle (ks. edellä).

Raskauden lopulla äiti ja lapsi saattavat altistua

- vuotoajan mahdolliselle pidentymiselle, verihütaaleiden aggregaatiota estävä vaikutus, joka voi tapahtua hyvin pienillä annoksilla
- kohdun supistusten estymiselle, mikä johtaa synnytyksen viivästymiseen tai pitkittymiseen.

#### *Tramadoli*

Tramadolilla tehdyt eläinkokeet osoittivat, että hyvin suuret annokset vaikuttavat elinten kehittymiseen, luutumiseen ja neonataalkuolleisuuteen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei todettu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolien turvallisuudesta raskauden aikana ei ole riittävästi näyttöä. Tramadoli ennen synnytystä tai synnytyksen aikana annettuna ei vaikuta kohdun supistuskäyttöön. Vastasyntyneillä se saattaa aiheuttaa hengitystiheyden muutoksia, jotka eivät tavallisesti ole kliinisesti merkityksellisiä. Pitkäaikainen käyttö raskauden aikana saattaa aiheuttaa vieroitusoireita vastasyntyneelle lapselle.

Edellä kuvatun perusteella Skudexa-valmiste on vasta-aiheista raskauden aikana (ks. kohta 4.3).

#### Imetys

Skudexa-valmisteen erittymistä ihmisen rintamaitoon ei ole selvitetty kontrolloiduissa tutkimuksissa. Yksinään käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut tiedot on otettava huomioon.

#### *Deksketoprofeeni*

Ei tiedetä, erittyykö deksketoprofeeni ihmisen rintamaitoon.

#### *Tramadoli*

Tramadolia ja sen metaboliitteja on todettu pieninä määrinä ihmisen rintamaidossa.

Noiin 0,1 % äidin saamasta tramadoliannoksesta erittyy rintamaitoon. Heti synnytyksen jälkeen äidin päivittäisen annoksen ollessa enintään 400 mg tämä vastaa sitä, että rintaruokituksen lapsen saama keskimääräinen tramadolimäärä on 3 % äidin painoon suhteutetusta annoksesta. Siksi tramadolia ei pidä käyttää imetyksen aikana tai vaihtoehtoisesti imetys on keskeytettävä tramadolihoidon ajaksi. Kerta-annos tramadolia ei yleensä vaadi imetyksen keskeyttämistä.

Edellä kuvatun perusteella Skudexa-valmiste on vasta-aiheista rintaruokinnan aikana (ks. kohta 4.3).

#### Hedelmällisyys

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeenin käyttö saattaa heikentää naisten hedelmällisyyttä eikä sitä suositella naisille, jotka yrittävät tulla raskaaksi. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos naisella on vaikeuksia tulla raskaaksi tai hedelmättömyyden syitä tutkitaan.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Kiinteäannoksisen yhdistelmän vaikutukset ovat samat kuin Skudexa-valmisteen yksittäisillä aineosilla.

### *Deksketoprofeeni*

Deksketoprofeenilla on vähäinen tai kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn, mikä johtuu mahdollisesta huimauksesta tai uneliaisuudesta.

### *Tramadoli*

Tramadoli saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja huimausta ja voi siten huonontaa ajoneuvon kuljettajan ja koneen käyttäjän reaktiokykyä myös ohjeiden mukaisesti käytettynä.

Vaikutus ilmenee varsinkin yhteiskäytössä muiden psykotrooppisten aineiden ja alkoholin kanssa.

## 4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, joita on raportoitu Skudexa-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ja joilla katsotaan olevan ainakin mahdollinen yhteys Skudexa-valmisteeseen, sekä deksketoprofeenin ja tramadolien suun kautta otettavien lääkemuuotojen valmisteyhteenvedoissa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmittäin.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset:  $\geq 1/10$

Yleiset:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Melko harvinaiset:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Harvinaiset:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ )

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

MedDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys		
		Skudexa	Deksketoprofeeni	Tramadoli
Veri ja imukudos	Trombosytoosi	Melko harvinainen		
	Neutropenia		Hyvin harvinainen	
	Trombosytopenia		Hyvin harvinainen	
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys (esim. hengenahdistus, bronkospasmi, hengityksen vinkuminen, angioedeema)		Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Anafylaktinen reaktio, mukaan lukien anafylaktinen sokki		Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Kurkunpään turvotus	Melko harvinainen	Harvinainen	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluun liittyvä häiriö			Harvinainen
	Ruokahaluttomuus		Harvinainen	
	Hypoglykemia			Tuntematon
	Hypokalemia	Melko harvinainen		
Psykkiset häiriöt	Ahdistuneisuus		Melko harvinainen	Harvinainen
	Kognitiivinen häiriö			Harvinainen
	Sekavuustila			Harvinainen
	Riippuvuus			Harvinainen
	Hallusinaatiot			Harvinainen
	Unettomuus		Melko	

			harvinainen	
	Mielialan vaihtelu			Harvinainen
	Painajaiset			Harvinainen
	Psykoottinen häiriö	Melko harvinainen		
	Unihäiriöt			Harvinainen
<b>Hermosto</b>	Koordinaation poikkeavuus			Harvinainen
	Heitehuimaus	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin yleinen
	Epilepsia			Harvinainen
	Päänsärky	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Tahattomat lihaskouristukset			Harvinainen
	Parestesia		Harvinainen	Harvinainen
	Tuntohäiriö			Harvinainen
	Serotoniinioreyhtymä			Tuntematon
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Puhehäiriö			Tuntematon
	Pyörtyminen		Harvinainen	Harvinainen
	Vapina			Harvinainen
<b>Silmät</b>	Näön hämärtyminen		Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Mydriaasi			Tuntematon
	Mioosi			Harvinainen
	Periorbitaalinen turvotus	Melko harvinainen		
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	Tinnitus		Hyvin harvinainen	
	Huimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
<b>Sydän</b>	Bradykardia			Harvinainen
	Sydämentykytys		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Takykardia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
<b>Verisuonisto</b>	Verenkiertokollapsi			Melko harvinainen
	Punoitus		Melko harvinainen	
	Hypertensiivinen kriisi	Melko harvinainen		
	Hypotensio	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	
	Ortostaattinen hypotensio			Melko harvinainen
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	Bradypnea		Harvinainen	
	Bronkospasmi		Hyvin harvinainen	
	Hengenahdistus		Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Hengityslama			Melko harvinaiset
	Hikka			Tuntematon
<b>Ruoansulatus-elimistö</b>	Vatsavaivat			Melko harvinainen

	Vatsan pingottuneisuus	Melko harvinainen		Melko harvinainen
	Vatsakipu		Yleinen	
	Ummetus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Ripuli		Yleinen	Melko harvinainen
	Suun kuivuminen		Melko harvinainen	Yleinen
	Dyspepsia	Melko harvinainen	Yleinen	
	Ilmavaivat		Melko harvinainen	
	Mahan limakalvon tulehdus		Melko harvinainen	
	Maha-suolikanavan ärsytys		Melko harvinainen	
	Pahoinvointi	Yleinen	Yleinen	Hyvin yleinen
	Haimatulehdus		Hyvin harvinainen	
	Peptisen haavan verenvuoto		Harvinainen	
	Peptisen haavan puhkeaminen		Harvinainen	
	Peptinen haava		Harvinainen	
	Yökkäily			Melko harvinainen
	Oksentelu	Yleinen	Yleinen	Yleinen
<b>Maksa ja sappi</b>	Maksatulehdus		Harvinainen	
	Maksasoluvaurio		Harvinainen	
	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, kuten poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ja kohonnut gammaglutamyylitransferaasi-arvo	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	Akne		Harvinainen	
	Kasvojen turvotus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Harvinainen	Yleinen
	Valoherkkyysoireyhtymä		Hyvin harvinainen	
	Kutina		Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
	Ihottuma		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Stevens-Johnsonin oireyhtymä		Hyvin harvinainen	
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä)		Hyvin harvinainen	
	Nokkosihottuma	Melko harvinainen	Harvinainen	Melko harvinainen
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	Selkäkipu		Harvinainen	
	Lihashäikkous			Harvinainen

<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>	Dysuria			Harvinainen
	Verivirtsaisuus	Melko harvinainen		
	Virtsaamishäiriö			Harvinainen
	Nefriitti		Hyvin harvinainen	
	Nefroottinen oireyhtymä		Hyvin harvinainen	
	Polyuria		Harvinainen	
	Munuaisten äkillinen vajaatoiminta		Harvinainen	
	Virtsaumpi			Harvinainen
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>	Kuukautishäiriöt		Harvinainen	
	Eturauhasvaivat		Harvinainen	
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Heikkous	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Vilunväristykset	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
	Epämiellyttävä olo	Melko harvinainen		
	Epänormaali olo	Melko harvinainen		
	Lääkehoidon lopettamisoireet (kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet: harvinainen; paniikkikohtaukset, voimakas ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oreet (sekavuus, harhaluulot, itsensä ja/tai ympäristön epätodelliseksi kokeminen, vainoharhaisuus)			Harvinainen / hyvin harvinainen
	Väsytys		Melko harvinainen	Yleinen
	Huonovointisuus		Melko harvinainen	
	Perifeerinen turvotus		Harvinainen	
	Kipu		Melko harvinainen	
	<b>Tutkimukset</b>	Kohonnut verenpaine	Melko harvinainen	Harvinainen
Kohonnut veren alkalisen fosfaatin pitoisuus		Melko harvinainen		
Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi-pitoisuus		Melko harvinainen		

#### Deksketoprofeeni-tramadoli

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin todettuja haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (3,8 %:lla potilaista), uneliaisuus (3,6 %:lla potilaista), oksentelu (3,0 %:lla potilaista) ja huimaus (2,8 %:lla potilaista).

### Deksketoprofeeni

Maha-suolikanava: Yleisimmin todetut haittatapahtumat liittyvät maha-suolikanavaan. Peptisiä haavoja, puhkeamia tai maha-suolikanavan verenvuotoa saattaa ilmetä ja ne voivat joskus johtaa kuolemaan etenkin iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4). Lääkkeen käytön jälkeen on raportoitu pahoinvointia, oksentelua, ripulia, ilmavaivoja, ummetusta, dyspepsiaa, vatsakipua, meleenaa, verioksentelua, haavaista suutulehdusta ja paksusuolitulehduksen ja Crohnin taudin pahenemista (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset). Mahatulehdusta on todettu harvemmin. Tulehduskipulääkehoidon yhteydessä on ilmoitettu turvotusta, hypertensiota ja sydämen vajaatoimintaa.

Kuten muiden tulehduskipulääkkeiden käytön yhteydessä, seuraavia haittavaikutuksia saattaa ilmetä: aseptinen meningiitti, jota saattaa pääasiassa ilmetä potilailla, joilla on yleistynyt punahukka tai sekamuotoinen sidekudostauti; hematologiset reaktiot (purppura, aplastinen ja hemolyyttinen anemia, harvoin agranulosytoosi ja luuytimen hypoplasia).

Bulloosiset reaktiot, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (hyvin harvinainen).

Kliinisten tutkimusten tulokset ja epidemiologiset tiedot viittaavat siihen, että joidenkin tulehduskipulääkkeiden käyttöön (erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisessa hoidossa) saattaa liittyä hieman kohonnut valtimojen tromboottisten tapahtumien (kuten sydäninfarktin tai aivohalvauksen) riski (ks. kohta 4.4).

### Tramadoli

Tramadolin aiheuttamia yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia ovat pahoinvointi ja huimaus, joita molempia ilmenee yli 10 %:lla potilaista.

Hengityslamaa saattaa ilmetä, jos suositusannokset ylitetään huomattavasti tai samanaikaisesti käytetään muita keskushermostoa lamaavia lääkkeitä (ks. kohta 4.5).

Astman pahenemista on raportoitu, vaikkakaan syy-yhteyttä ei ole voitu osoittaa.

Epileptiformisia kouristuksia on ilmennyt lähinnä suurten tramadoliannosten antamisen jälkeen tai kun potilas on käyttänyt samanaikaisesti lääkkeitä, jotka voivat alentaa kouristuskohtauskynnystä tai itsessään aiheuttaa serebraalisia kouristuksia (ks. kohta 4.4 ja kohta 4.5).

Opiatvieroituksen aikana ilmeneviä oireita muistuttavia seuraavia vieroitusoireita saattaa ilmetä: kiihtyneisyys, ahdistuneisuus, hermostuneisuus, unettomuus, hyperkinesia, vapina ja maha-suolikanavan oireet.

Muita hyvin harvinaisia tramadoliin liittyviä vieroitusoireita voivat olla paniikkikohtaukset, voimakas ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto-oireet (sekavuus, harhaluulot, itsensä ja/tai ympäristön epätodelliseksi kokeminen, vainoharhaisuus).

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu yliannostustapauksia. Yksittäisinä lääkeaineina käytettäville deksketoprofeenille ja tramadolille ilmoitetut tiedot on otettava huomioon.

### Oireet



### *Deksketoprofeeni*

Deksketoprofeenin yliannostuksen jälkeen esiintyviä oireita ei tunneta.

Deksketoprofeenia sisältävät lääkevalmisteet ovat aiheuttaneet maha-suolihäiriöitä (oksentelua, ruokahaluttomuutta ja vatsakipua) ja neurologisia häiriöitä (uneliaisuutta, huimausta ja ajan ja paikan tajun hämärtymistä ja päänsärkyä).

### *Tramadoli*

Tramadolin yliannostuksen oireet ovat periaatteessa samankaltaisia kuin kaikkien muiden keskushermostoon vaikuttavien analgeettien (opioidien) aiheuttamat. Näitä oireita ovat erityisesti mioosi, oksentelu, kardiovaskulaarinen kollapsi, tajunnan häiriöt (jopa kooma), kouristukset ja hengityslama (jopa hengityspysähdys). Myös serotoniinioireyhtymää on raportoitu.

### Hoito

#### *Deksketoprofeeni*

Jos lääkettä on otettu vahingossa tai liian paljon, oireenmukainen hoito on aloitettava välittömästi potilaan kliinisen tilan mukaan.

Aikuiselle tai lapselle, joka on saanut yli 5 mg/kg:n annoksen, on annettava lääkehiiltä tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta. Deksketoprofeeni voidaan poistaa dialyysillä.

#### *Tramadoli*

Hengitystiet pidetään avoimina (aspiraation vaara), ja hengitystä ja verenkiertoa tuetaan oireiden mukaan. Hengityslamaa voidaan hoitaa naloksonilla. Eläinkokeissa naloksonilla ei ole ollut vaikutusta kouristuksiin, joten kouristustapauksessa potilaalle annetaan diatsepaamia laskimoon.

Maha-suolikanavan dekontaminaatiota lääkehiilellä suositellaan kahden tunnin sisällä suun kautta otetun tramadolin aiheuttamasta myrkytyksestä.

Tramadolia voidaan poistaa dialyysillä, mutta hemodialyysi ja hemofiltraatio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähän. Näin ollen tramadolin aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltraatio eivät yksinään riitä detoksifikaatiohoidoksi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Opioidien ja ei-opioidianalgeettien yhdistelmä, ATC-koodi: N02AJ14

#### Vaikutusmekanismi

Deksketoprofeeni on S-(+)-2-(3-bentsoyylifenyylä) propionihapon trometamiinisuolo, analgeettinen, anti-inflammatorinen ja antipyreettinen lääke, joka kuuluu tulehduskipulääkkeiden (NSAID) ryhmään (M01AE).

Tulehduskipulääkkeiden vaikutusmekanismi liittyy prostaglandiinisynteesin vähenemiseen syklo-oksigenaasireitin inhibition kautta. Erityisesti inhibitio kohdistuu arakidonihapon muuttumiseen syklistä endoperoksideiksi PGG<sub>2</sub> ja PGH<sub>2</sub>, jotka tuottavat prostaglandiineja PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> ja PGD<sub>2</sub> sekä prostasykliiniä PGI<sub>2</sub> ja tromboksaaneja (TxA<sub>2</sub> ja TxB<sub>2</sub>). Prostaglandiinien synteesin inhibitio saattaa myös vaikuttaa muihin tulehdusvälikäytännäisiin, kuten kiniineihin, mikä saa aikaan suoran vaikutuksen lisäksi epäsuoran vaikutuksen.

Eläimillä ja ihmisillä tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet deksketoprofeenin olevan COX-1- ja COX-2-entsyymien toiminnan estäjä.

Tramadolihydrokloridi on keskushermostoon vaikuttava opioidianalgeetti. Se on ei-selektiivinen μ-, δ- ja κ-opioidireseptorien osittainen agonisti, jolla on suurempi affiniteetti μ-reseptoreja kohtaan. Opioidiaktiivisuus johtuu sekä alkuperäisyhdisteen sitoutumisesta pienellä affiniteetillä että O-demetyloituneen metaboliitin M1 sitoutumisesta suurella affiniteetillä μ-opioidireseptoreihin. Eläimille M1 on jopa kuusi kertaa voimakkaampi analgesian aikaansaamisessa ja 200 kertaa

voimakkaampi  $\mu$ -opioidisitoutumisessa kuin tramadoli. Useissa eläinkokeissa opiaattiantagonisti naloksoni antagonisoi tramadolilla aikaansaattua analgesiaa vain osittain. Sekä tramadolin että M1-metaboliitin suhteellinen vaikutus analgesiaan ihmisillä riippuu kummankin yhdisteen pitoisuudesta plasmassa.

Joidenkin muiden opioidianalgeettien tavoin tramadolin on osoitettu estävän noradrenaliinin ja serotoniinin takaisinottoa *in vitro*. Nämä mekanismit saattavat osaltaan toisistaan riippumatta vaikuttaa tramadolin analgeettiseen kokonaisprofiiliin.

Tramadolilla on yskänärästystä hillitsevä vaikutus. Toisin kuin morfiinilla, tramadolilla ei suurella analgeettisella annosalueella ole hengitystoimintaa lamaavaa vaikutusta. Myös vaikutus maha-suolikanavan motiliteettiin on vähäisempi. Vaikutukset sydän- ja verenkiertoelimistöön ovat yleensä vähäisiä. Tramadolin voimakkuuden on ilmoitettu olevan 1/10–1/6 morfiinin voimakkuudesta.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Prekliiniset tutkimukset ovat osoittaneet vaikuttavien aineiden välillä synergistisen yhteisvaikutuksen, joka todettiin sekä akuutin että kroonisen tulehduksen malleissa ja joka viittaa siihen, että pienemmällä annoksilla kumpaakin vaikuttavaa ainetta on mahdollista saavuttaa tehokas analgesia.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Useilla kohtalaisen tai voimakkaan nosiseptiivisen kivun (kuten hammassäryn, somaattisen kivun ja viskeraalisen kivun) malleilla tehdyt kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Skudexa-valmisteella on tehokas analgeettinen vaikutus.

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa moniannostutkimuksessa, johon osallistui 606 potilasta, joilla oli hysterektomian jälkeen kohtalaista tai voimakasta kipua ja joiden keski-ikä oli 47,6 vuotta (vaihteluväli 25–73 vuotta), arvioitiin yhdistelmän analgeettista tehoa verrattuna yksittäisiin komponentteihin käyttämällä kivun voimakkuuserojen summaa 8 tunnin aikana (SPID<sub>8</sub>) tutkimuslääkkeen ensimmäisen annoksen jälkeen, niin että kivun voimakkuus arvioitiin 100 mm:n VAS-asteikolla (Visual Analogue Scale). Suurempi SPID-arvo tarkoittaa parempaa kivun lievittymistä. Skudexa-hoidolla saavutettu analgeettinen vaikutus oli huomattavasti parempi kuin yksittäisillä komponenteilla, joita annettiin samalla annoksella (25 mg deksketoprofeenia) tai suuremmalla annoksella (100 mg tramadolia). Tulokset olivat seuraavat: Skudexa (241,8), deksketoprofeeni 25 mg (184,5), tramadoli 100 mg (157,3).

Ensimmäisten 8 tunnin aikana Skudexa-valmisteen ottamisen jälkeen potilaiden ilmoittamassa kivun voimakkuudessa (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 33,6) todettiin tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,0001$ ) ero deksketoprofeenin 25 mg:n annokseen (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 42,6) ja tramadolin 100 mg:n annokseen (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 42,9) nähden. Parempi analgesia osoitettiin myös 56 tunnin ajalle toistettujen annosten jälkeen, jotka annettiin annostuskaavion mukaisesti hoitoaiepopulaatiolle (ITT), josta oli suljettu pois potilaat, jotka eivät saaneet ensimmäisenä kerta-annoksena aktiivista hoitoa, ja Skudexa-valmisteen ja deksketoprofeenin 25 mg:n annoksen (-8,4) ja tramadolin 100 mg:n annoksen (-5,5) välillä oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,0001$ ) ero.

Skudexa-hoitoa saaneet potilaat tarvitsivat vähemmän lisälääkkeitä kivun lievitykseen (11,8 % Skudexa-hoitoa saaneista potilaista, 21,3 % ( $p = 0,0104$ ) deksketoprofeenia 25 mg:n annoksella saaneista potilaista ja 21,4 % ( $p = 0,0097$ ) tramadolia 100 mg:n annoksella saaneista potilaista). Kun otetaan huomioon -lisälääkkeiden käytön vaikutus, Skudexa-valmisteen parempi analgeettinen vaikutus toistuvassa käytössä 56 tunnin aikana näkyy selvemmin ja kivun voimakkuuden VAS-pistearvossa saavutettu ero suosii Skudexa-valmistetta deksketoprofeeniin (-11,0) ja tramadoliin (-9,1) nähden tilastollisesti merkitsevästi ( $p = < 0,0001$ ).

Kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa moniannostutkimuksessa, johon osallistui 641 potilasta, joilla oli lonkan tekonivelleikkauksen jälkeen kohtalaista tai voimakasta kipua ja joiden keski-ikä oli 61,9 vuotta (vaihteluväli 29–80 vuotta), arvioitiin yhdistelmän analgeettista tehoa verrattuna yksittäisiin komponentteihin 8 tunnin aikana tutkimuslääkkeen ensimmäisen annoksen jälkeen (SPID<sub>8</sub>). Skudexa-hoidolla saavutettu analgeettinen vaikutus oli huomattavasti parempi kuin yksittäisillä komponenteilla, joita annettiin samalla annoksella (25 mg deksketoprofeenia) tai suuremmalla annoksella (100 mg tramadolia); Skudexa: 246,9, deksketoprofeeni 25 mg: 208,8, tramadoli 100 mg: 204,6. Ensimmäisten 8 tunnin aikana Skudexa-valmisteen ottamisen jälkeen potilaiden ilmoittamassa kivun voimakkuudessa (keskimääräinen kivun

voimakkuuden VAS-pistearvo = 26,3) todettiin tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,0001$ ) ero deksketoprofeenin 25 mg:n annokseen (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 33,6) ja tramadolín 100 mg:n annokseen (keskimääräinen kivun voimakkuuden VAS-pistearvo = 33,7) nähden. Parempi analgesia osoitettiin myös 56 tunnin ajalle toistettujen annosten jälkeen, jotka annettiin annostuskaavion mukaisesti hoitoaiopopulaatiolle (ITT), josta oli suljettu pois potilaat, jotka eivät saaneet ensimmäisenä kerta-annoksena aktiivista hoitoa, ja Skudexa-valmisteen ja deksketoprofeenin 25 mg:n annoksen (-8,1) ja tramadolín 100 mg:n annoksen (-6,3) välillä oli tilastollisesti merkitsevä ( $p < 0,0001$ ) ero.

15,5 % Skudexa-valmistetta saaneista potilaista tarvitsi hätälääkkeitä kivun lievitykseen, kun vastaava osuus deksketoprofeenia 25 mg:n annoksella saaneista oli 28,0 % ( $p = 0,0017$ ) ja tramadolía 100 mg:n annoksella saaneista 25,2 % ( $p = 0,0125$ ). Kun otetaan huomioon hätälääkkeiden käytön vaikutus, Skudexa-valmisteen parempi analgeettinen vaikutus toistuvassa käytössä 56 tunnin aikana näkyy selvemmin ja kivun voimakkuuden VAS-pistearvossa saavutettu tilastollinen ( $p = < 0,0001$ ) ero suosii Skudexa-valmistetta deksketoprofeeniin (-10,4) ja tramadolíin (-8,3) nähden.

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Skudexa-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa käyttöaiheessa kohtalaisen tai vaikean akuutin kivun hoito (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

Deksketoprofeenin ja tramadolín samanaikaisella käytöllä ei ollut vaikutuksia kummankaan komponentin farmakokineettisiin parametreihin terveillä tutkittavilla.

Terveillä vapaaehtoisilla tehtiin yksi bioekvivalenssitutkimus, jossa verrattiin Skudexa 75 mg/25 mg rakeita oraaliuosta varten annospussissa kalvopäällysteiseen tablettiin. Deksketoprofeenin osalta nämä kaksi lääkemuo-toa olivat bioekvivalentteja hyötyosuuden (AUC) suhteen, ja huippupitoisuudet ( $C_{\max}$ ) olivat noin 15 % suurempia, kun käytettiin rakeita oraaliuosta varten, verrattuna kalvopäällysteiseen tablettiin. Tramadolín osalta nämä kaksi lääkemuo-toa olivat bioekvivalentteja sekä imeytymisnopeuden että imeytyneen lääkeaineen määrän suhteen.

### Deksketoprofeeni

#### *Imeytyminen*

Deksketoprofeeni imeytyy nopeasti suun kautta antamisen jälkeen. Kun deksketoprofeeni annetaan Skudexa-valmisteenä (75 mg/25 mg rakeet oraaliuosta varten annospussissa), plasmassa voidaan todeta pitoisuuksia jo 5 minuutin kuluttua (848,5 ng/ml, keskihajonta = 459,51 ng/ml), ja  $C_{\max}$  (3 192,0 ng/ml) saavutetaan 17 minuutin kuluttua (vaihteluväli 15–50 minuuttia). Kun lääkevalmiste annetaan aterian yhteydessä, AUC ei muutu, mutta deksketoprofeenin  $C_{\max}$  pienenee ja imeytymisnopeus hidastuu ( $t_{\max}$  pitenee).

#### *Jakautuminen*

Deksketoprofeenin jakautumisen puoliintumisaika on 0,35 tuntia ja eliminaation puoliintumisaika on 1,65 tuntia. Muiden voimakkaasti (99 %) plasman proteiineihin sitoutuvien lääkkeiden tavoin deksketoprofeenin jakautumistilavuus on keskimäärin alle 0,25 l/kg.

Farmakokineettisissä moniannostutkimuksissa todettiin, että viimeisen annoksen jälkeen mitattu AUC-arvo ei poikkea yhden annoksen jälkeen mitatusta AUC-arvosta. Tämä viittaa siihen, että lääke ei akkumuloidu elimistöön.

#### *Biotransformaatio ja eliminaatio*

Deksketoprofeenin antamisen jälkeen virtsassa todetaan ainoastaan S-(+)-enantiomeeriä, mikä osoittaa, että ihmisillä ei tapahdu konversiota R-(-)-enantiomeeriksi.

Deksketoprofeenin tärkein eliminaatioreitti on glukuronidikonjugaatio ja sen jälkeen erittyminen munuaisten kautta.

### Tramadolí

### *Imeytyminen*

Suun kautta annetusta tramadolista imeytyy yli 90 %. Keskimääräinen absoluuttinen hyötyosuus on noin 70 % riippumatta siitä, otetaanko lääke aterian yhteydessä.

Ero imeytyneen ja metaboloitumattoman vapaan tramadolin välillä johtuu todennäköisesti ensikierron metaboliasta. Suun kautta otetusta annoksesta metaboloituu ensikierrossa korkeintaan 30 %.

Tramadolilla on suuri kudosaaffiniteetti ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Noin 20 % tramadolista sitoutuu plasman proteiineihin.

Tramadoli annetaan rasemaattina, ja verenkierrossa havaitaan sekä [+] - että [-] -enantiomeerejä. Kun tramadoli annetaan Skudexa-valmisteena (75 mg/25 mg rakeet oraaliuosta varten annospussissa), tramadolin [+] -enantiomeerin huippupitoisuus plasmassa on 158,9 ng/ml ja [-] -enantiomeerin 142,0 ng/ml, ja nämä saavutetaan 38 minuutissa (vaihteluväli 15 minuuttia – 2 tuntia).

### *Jakautuminen*

Tramadoli läpäisee veri-aivoesteen ja istukan. Hyvin pieniä määriä tramadolia (0,1 % annetusta annoksesta) ja sen O-demetyylimetaboliittia (0,02 % annetusta annoksesta) on todettu ihmisen rintamaidossa.

### *Biotransformaatio*

Ihmisellä tramadoli metaboloituu pääasiassa N- ja O-demetylaatiolla sekä O-demetylaatiotuotteiden konjugaatiolla glukuronihapon kanssa. Ainoastaan O-demetyylitramadoli on farmakologisesti aktiivinen. Muiden metaboliittien määrät vaihtelevat huomattavasti. Toistaiseksi virtsasta on tunnistettu 11 metaboliittia. Eläinkokeiden perusteella O-demetyylitramadoli on 2–4 kertaa kanta-ainetta voimakkaampi. Sen puoliintumisaika  $t_{1/2\beta}$  (kuudella terveellä vapaaehtoisella) 7,9 tuntia (vaihteluväli 5,4–9,6 tuntia) on suunnilleen sama kuin tramadolilla.

Toisen tai molempien tramadolin metaboliaan osallistuvien sytokromi P<sub>450</sub> -isoentsyymien CYP 3A4 ja CYP 2D6 inhibiitio saattaa vaikuttaa tramadolien tai sen aktiivisen metaboliitin pitoisuuksiin plasmassa.

### *Eliminaatio*

Eliminaation puoliintumisaika  $t_{1/2\beta}$  on noin 6 tuntia antotavasta riippumatta. Yli 75-vuotiailla potilailla eliminaation puoliintumisaikaa saattaa olla noin 1,4 kertaa pidempi.

Tramadoli ja sen metaboliitit erittyvät lähes yksinomaan munuaisten kautta. 90 % annetun annoksen kokonaisradioaktiivisuudesta erittyy kumulatiivisesti virtsaan. Puoliintumisaika saattaa olla hieman pidempi, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta. Maksakirroosipotilailla todetut eliminaation puoliintumisaikat olivat  $13,3 \pm 4,9$  tuntia (tramadolilla) ja  $18,5 \pm 9,4$  tuntia (O-demetyylitramadolilla), äärimmäisessä tapauksessa 22,3 tuntia (tramadolilla) ja 36 tuntia (O-demetyylitramadolilla). Munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma  $< 5$  ml/min) sairastavilla potilailla vastaavat arvot olivat  $11 \pm 3,2$  tuntia (tramadolilla) ja  $16,9 \pm 3$  tuntia (O-demetyylitramadolilla), äärimmäisessä tapauksessa 19,5 tuntia (tramadolilla) ja 43,2 tuntia (O-demetyylitramadolilla).

### *Lineaarisuus/ei-lineaarisuus*

Tramadolin farmakokineettinen profiili on lineaarinen terapeuttisella annosalueella.

Tramadolin seerumissa todetun pitoisuuden ja analgeettisen vaikutuksen suhde riippuu annoksesta, mutta suhde vaihtelee yksittäisissä tapauksissa huomattavasti. 100–300 ng/ml:n pitoisuus seerumissa on yleensä tehokas.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

### Tramadolihydrokloridin ja deksketoprofeenin yhdistelmä

Farmakologista turvallisuutta ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevien yhdistelmällä tehtyjen konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille.

*In vitro*- ja *in vivo*-kokeiden perusteella deksketoprofeenin ja tramadolien yhdistelmällä ei ollut merkittävää vaikutusta sydämeen ja verisuoniin. Yhdistelmällä todettiin olevan pienempi vaikutus

kulkuun ruuansulatuskanavan läpi kuin pelkällä tramadolilla.

13 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa, jossa arvioitiin kroonista toksisuutta rotilla, annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL), oli deksketoprofeenilla 6 mg/kg vuorokaudessa ja tramadolilla 36 mg/kg vuorokaudessa (suurimmat tutkitut annokset), kun lääkkeitä annettiin sekä yksinään että yhdistelmänä (mikä vastaa NOAEL-tasoilla AUC-altistuksia, jotka olivat kerta-annosten jälkeen ihmisen altistukseen nähden 25,10-kertaisia deksketoprofeenilla ja 1,38-kertaisia tramadolilla, kun deksketoprofeenin klininen kerta-annos oli 25 mg ja tramadolin 75 mg).

Mitään uusia toksisuuksia, jotka olisivat poikenneet aiemmin deksketoprofeenille tai tramadolille kuvatuista toksisuuksista, ei havaittu.

### Deksketoprofeeni

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta, lisääntymistoksisuutta ja immunofarmakologiaa koskevien deksketoprofeenilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tulokset eivät viitanneet erityiseen vaaraan ihmisille. Hiirillä ja apinoilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa arvioitiin kroonista toksisuutta, annos, joka ei aiheuttanut havaittavaa haittavaikutusta (NOAEL) oli 3 mg/kg vuorokaudessa. Suurilla annoksilla todetut tärkeimmät haittavaikutukset olivat maha-suolikanavan eroosiot ja haavaumat, joiden kehittyminen riippui annoksesta.

### Tramadoli

Hematologisissa, kliinis-kemiallisissa ja histologisissa tutkimuksissa, joissa rotille ja koirille annettiin tramadolia toistuvasti suun kautta ja parenteraalisesti 6–26 viikon ajan sekä koirille suun kautta 12 kuukauden ajan, ei todettu viitteitä lääkkeeseen liittyvistä muutoksista. Keskushermostovaikutuksia, joita ilmeni ainoastaan suurilla, terapeuttisen alueen huomattavasti ylittävillä annoksilla, olivat levottomuus, lisääntynyt syljeneritys, kouristukset ja hidastunut painonnousu. Rotat sietivät ilman haittavaikutuksia oraalaisia 20 mg:n annoksia ja koirat 10 mg:n annoksia painokiloa kohti, ja koirat sietivät ilman haittavaikutuksia rektaalisia 20 mg:n annoksia painokiloa kohti.

Tramadolin vähintään 50 mg/kg:n vuorokausiannokset aiheuttivat toksisia vaikutuksia rottaemoilla ja lisäsivät vastasyntyneiden poikasten kuolleisuutta. Poikasten kehitys hidastui sikäli, että niillä ilmeni luutumishäiriöitä ja niiden emättimen ja silmien avautuminen viivästyi. Vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen ei todettu. Naaraiden tiinehtyvyys heikkeni suuremmilla annoksilla (vähintään 50 mg/kg:n vuorokausiannoksilla). Kaneilla vähintään 125 mg/kg:n annoksilla oli toksisia vaikutuksia emoihin ja ne aiheuttivat luustoepämuodostumia poikasille.

Joistakin *in vitro* -kokeista on saatu näyttöä mutageenisista vaikutuksista. *In vivo* -tutkimuksissa tällaisia vaikutuksia ei ole todettu.

Tähän mennessä saatujen tietojen perusteella tramadoli voidaan luokitella ei-mutageeniseksi aineeksi. Tramadolihydrokloridin tuumorigeenisuutta on tutkittu rotilla ja hiirillä. Rotilla tehdyssä tutkimuksessa ei todettu lääkkeeseen liittyvää kasvainten ilmaantuvuuden suurenemista. Hiirillä tehdyssä tutkimuksessa maksasoluadenooman ilmaantuvuus suureni uroksilla (annoksesta riippuvaisella tavalla, ei-merkittävä suureneminen vähintään 15 mg/kg:n annoksella) ja keuhkokasvainten ilmaantuvuus suureni naarailla kaikissa annosryhmissä (merkittävästi, mutta annoksesta riippumattomalla tavalla).

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Sakkaroosi  
Sitruuna-aromi  
Asesulfaami K (E950)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

3 vuotta

### **6.4 Säilytystä koskevat erityiset varotoimet**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Rakeet oraaliliuosta varten on pakattu annospusseihin, jotka on valmistettu lämpösinetöidystä monikerroksisesta paperi/alumiini/polyeteenifoliosta (kopolymeerinä vinyyliasetaatin kanssa) ja jotka ovat pahvikotelossa.

Pakkauksessa on 2, 3, 10, 15, 20, 50, 100 tai 500 annospussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

35089

## **9. ENSIMMÄISEN MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 11.1.2019  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 27.9.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

1.12.2022

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Skudexa 75 mg/25 mg granulat till oral lösning i dospåse

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller: 75 mg tramadolhydroklorid och 25 mg dexketoprofen (som dexketoprofentrometamol).

Hjälpämnen med känd effekt: en dospåse innehåller 2,7 g sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral lösning i dospåse.  
Granulaten är vita eller nästan vita.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk korttidsbehandling av måttlig till svår akut smärta hos vuxna vars smärta anses kräva behandling med en kombination av tramadol och dexketoprofen.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad dos är en dospåse (motsvarande 75 mg tramadolhydroklorid och 25 mg dexketoprofen). Ytterligare doser kan tas vid behov, men dosintervallet ska vara minst 8 timmar. Den totala dagliga dosen får inte överstiga tre dospåsar per dag (motsvarande 225 mg tramadolhydroklorid och 75 mg dexketoprofen).

Skudexa är endast avsett för korttidsanvändning och behandlingen bör begränsas endast till den symtomatiska perioden och inte under några omständigheter överstiga 5 dagar. Beroende på smärtans intensitet och patientens svar på behandlingen ska en övergång till användning av en enda smärtlindrande substans övervägas.

Biverkningarna kan minskas genom att använda lägsta möjliga doser för symptomkontroll under kortast möjliga tid (se avsnitt 4.4).

#### *Äldre patienter:*

För äldre patienter är den rekommenderade initialdosen en dospåse, ytterligare doser kan tas vid behov, men dosintervallet ska vara minst 8 timmar och den totala dagliga dosen får inte överstiga 2 dospåsar (motsvarande 150 mg tramadolhydroklorid och 50 mg dexketoprofen). Dosen kan ökas till den allmänt rekommenderade dosen på upp till 3 dospåsar per dag endast när patienten säkert har konstaterats ha en god total tolerans för läkemedlet.

Data avseende patienter över 75 års ålder är begränsade och Skudexa bör därför användas med försiktighet hos denna patientgrupp (se avsnitt 4.4).

#### *Nedsatt leverfunktion:*

Patienter med mild till måttligt nedsatt leverfunktion ska påbörja behandling med en lägre dos (total daglig dos på 2 dospåsar Skudexa) och övervakas noggrant.

Patienter med svårt nedsatt leverfunktion ska inte använda Skudexa (se avsnitt 4.3).

#### *Nedsatt njurfunktion:*

Om patienten har en mild nedsatt njurfunktion (kreatininclearance från 60 till 89 ml/min), ska den totala dagliga dosen minskas till 2 dospåsar Skudexa när behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.4).

Patienter med måttlig till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 59$  ml/min) ska inte behandlas med Skudexa (se avsnitt 4.3).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av Skudexa för barn och ungdomar har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Skudexa ska därför inte ges till barn eller ungdomar.

#### Administreringsätt

##### Oral användning.

Lös upp hela dospåsens innehåll i ett glas vatten. Blanda väl så att granulaten upplöses i vattnet.

Lösningen är färglös och genomskinlig. Lösningen ska drickas omedelbart efter beredningen.

Intag av läkemedlet i samband med måltid minskar absorptions hastigheten för Skudexa (se avsnitt 5.2). Om man vill att läkemedlet ska verka snabbare kan man ta det minst 30 minuter före måltid.

### **4.3 Kontraindikationer**

Kontraindikationer för dexketoprofen och tramadol som används som skilda preparat bör beaktas.

Dexketoprofen får inte administreras till:

- patienter med överkänslighet mot dexketoprofen, annat antiinflammatoriskt läkemedel av icke-steroid natur (NSAID) eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter hos vilka substanser med liknande effekt (t.ex. acetylsalicylsyra eller annat NSAID) orsakat astmaattack, bronkospasm, akut rinit, näspolyper, nässelutslag eller angioneurotiskt ödem
- patienter med känd fotoallergi eller fototoxiska reaktioner vid behandling med ketoprofen eller fibrater
- patienter som har ett aktivt peptiskt sår eller en blödning i magtarmkanalen eller tidigare blödning, sår eller perforering i magtarmkanalen
- patienter som fått blödning eller perforering i magtarmkanalen vid tidigare behandling med NSAID
- patienter med kronisk dyspepsi
- patienter som har någon annan aktiv blödning eller hemorragisk störning
- patienter med Crohns sjukdom eller ulcerös kolit
- patienter med svår hjärtsvikt
- patienter med måttlig till svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $\leq 59$  ml/min)
- patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C)
- patienter med blödningsbenägenhet eller annan koagulationsrubbning
- patienter som är allvarligt uttorkade på grund av kräkningar, diarré eller otillräckligt intag av vätska.

Tramadol får inte administreras till:

- patienter som är överkänsliga mot tramadol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- patienter med akut förgiftning orsakad av alkohol, sömnmedel, smärtstillande medel, opioider eller psykotropa läkemedel



- patienter som använder monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) eller använt dem under de senaste 14 dagarna (se avsnitt 4.5)
- patienter med epilepsi som inte har tillräcklig terapeutisk balans (se avsnitt 4.4)
- patienter med svår andningsdepression.

Användning av Skudexa är kontraindicerat under graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

Varningar och försiktighet vid användning av dexketoprofen och tramadol skilt för sig ska beaktas.

##### *Dexketoprofen*

Administreras med försiktighet till patienter med allergi i anamnesen.

Användning av dexketoprofen samtidigt med andra NSAID, inklusive selektiva cyclooxygenas-2-hämmare, bör undvikas (se avsnitt 4.5).

Biverkningarna kan minskas genom att använda lägsta effektiva dos under kortast möjliga tid (se avsnitt 4.2 samt gastrointestinala och kardiovaskulära risker nedan).

##### **Gastrointestinal säkerhet**

Blödning, sår och perforering i magtarmkanalen kan vara fatalt och har rapporterats för alla NSAID, i alla faser av behandlingen, med eller utan varningstecken, och oavsett tidigare förekomst av allvarliga gastrointestinala händelser. I fall av blödning eller sår i magtarmkanalen hos patienter som får dexketoprofen ska behandlingen avbrytas.

Risken för blödning, sår eller perforering i magtarmkanalen är högre vid ökade doser av NSAID, hos patienter med sår i anamnesen, särskilt i samband med blödning eller perforering (se avsnitt 4.3) och hos äldre patienter.

I likhet med andra NSAID måste anamnes på esofagit, gastrit och/eller peptiskt sår kontrolleras för att säkerställa att dessa tillstånd är helt botade innan behandling med dexketoprofen inleds. Patienter med gastrointestinala symtom eller gastrointestinal sjukdom i anamnesen ska övervakas med avseende på störningar i matsmältningskanalen, särskilt gastrointestinal blödning.

NSAID bör ges med försiktighet till patienter med gastrointestinal sjukdom i anamnesen (ulcerös kolit, Crohns sjukdom), eftersom deras tillstånd kan försämrats (se avsnitt 4.8).

Kombinationsbehandling med skyddande läkemedel (t.ex. misoprostol eller protonpumpshämmare) bör övervägas hos patienter som samtidigt har behov av låga doser av acetylsalicylsyra eller andra läkemedel som sannolikt ökar risken för gastrointestinala biverkningar (se nedan och avsnitt 4.5). Särskilt under initialfasen av behandlingen bör patienter med gastrointestinala biverkningar i anamnesen, speciellt äldre patienter, rapportera alla ovanliga symtom från magen (särskilt gastrointestinal blödning).

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt får läkemedel som kan öka risken för sår eller blödning, såsom perorala kortikosteroider, antikoagulantia såsom warfarin, selektiva serotoninåterupptagshämmare eller antitrombotiska medel såsom acetylsalicylsyra (se avsnitt 4.5).

##### **Renal säkerhet**

Försiktighet bör iakttas hos patienter med nedsatt njurfunktion. Hos dessa patienter kan användning av NSAID orsaka ytterligare försämrad njurfunktion, vätskeretention och ödem. Försiktighet bör också iakttas hos patienter som genomgår diuretikabehandling och hos patienter som löper risk för hypovolemi, eftersom en ökad risk för nefrotoxicitet då föreligger.

Adekvat vätskeintag bör säkerställas under behandlingen för att förhindra uttorkning och eventuellt tillhörande ökad njurtoxicitet.

I likhet med andra NSAID kan detta läkemedel öka halten av ureakväve och kreatinin i plasma. Det kan även, liksom andra substanser som hämmar prostaglandinsyntesen, associeras med renala biverkningar som kan leda till glomerulär nefrit, interstitiell nefrit, papillär njurnekros, nefrotiskt syndrom och akut njursvikt.

##### **Leversäkerhet**

Försiktighet bör iaktas hos patienter med nedsatt leverfunktion. I likhet med andra NSAID kan detta läkemedel orsaka kortvariga smärre ökningar av vissa leverparametrar och därtill signifikant öka aspartataminotransferasvärden (ASAT, även kallat serumglutamatoacetattransaminas, SGOT) och alaninaminotransvärden (ALAT, även kallat serumglutamattyruvattransaminas, SGPT). Om kliniskt relevant förhöjda nivåer registreras ska behandlingen avbrytas.

### **Kardiovaskulär och cerebrovaskulär säkerhet**

Adekvat övervakning och rådgivning krävs för patienter med hypertoni och/eller mild till måttlig kongestiv hjärtsvikt i anamnesen, eftersom vätskeretention och ödem har rapporterats i samband med NSAID-behandling. Särskild försiktighet bör iaktas hos patienter med hjärtsjukdom i anamnesen, särskilt för de som tidigare haft episoder med hjärtsvikt då detta innebär en ökad risk för att utveckla hjärtsvikt.

Resultat från kliniska prövningar samt epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt vid höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke). Tillgängliga data är otillräckliga för att utesluta en sådan risk för dexketoprofen.

Patienter med okontrollerad hypertoni, kongestiv hjärtsvikt, etablerad ischemisk hjärtsjukdom, perifer arteriell sjukdom och/eller cerebrovaskulär sjukdom bör endast behandlas med dexketoprofen efter noggrant övervägande. Liknande övervägande bör göras innan långtidsbehandling av patienter med riskfaktorer för kardiovaskulära händelser (t.ex. hypertoni, hyperlipidemi, diabetes mellitus, rökning) påbörjas.

Alla icke-selektiva NSAID kan hämma trombocytaggregationen och förlänga blödningstiden via hämning av prostaglandinsyntesen. Därför rekommenderas inte användning av dexketoprofen hos patienter som behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, såsom warfarin eller andra kumariner eller hepariner (se avsnitt 4.5).

### **Hudreaktioner**

Allvarliga hudreaktioner (varav vissa var fatale), inklusive exfoliativ dermatit, Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med användning av NSAID (se avsnitt 4.8). Risken för dessa biverkningar verkar vara högst i början av behandlingen och de flesta fall inträffar under den första behandlingsmånaden. Behandling med dexketoprofen bör avbrytas vid första förekomsten av hudutslag, slemhinnelesioner eller andra tecken på överkänslighet.

### **Äldre**

Hos äldre patienter är biverkningar av NSAID vanligare, särskilt blödning och perforering i magtarmkanalen som kan leda till döden (se avsnitt 4.2). Sådana patienter bör påbörja behandlingen med lägsta möjliga dos.

Hos äldre patienter är nedsatt njur-, kardiovaskulär- eller leverfunktion mer sannolikt (se avsnitt 4.2).

### **Maskering av symtom på underliggande infektioner**

Skudexa kan maskera symtom på infektioner, vilket kan leda till att insättning av lämplig behandling fördröjs och därmed till sämre utfall av infektionen. Detta har iakttagits vid samhällsförvävade bakteriella lunginflammationer och bakteriella komplikationer av varicella. När Skudexa administreras mot feber eller för smärtlindring vid infektioner rekommenderas övervakning av infektionen. Om patienten inte är inlagd på sjukhus ska denne kontakta läkare om symtomen kvarstår eller förvärras. Undantagsvis kan varicella orsaka allvarliga komplikationer relaterade till hud- och mjukdelsinfektioner. Hittills har NSAIDs roll i försämringen av dessa infektioner inte kunnat uteslutas. Därför är det skäl att undvika användning av dexketoprofen hos patienter med varicella.

### **Övrig information:**

Särskild försiktighet krävs:

- om patienten har en medfödd störning i porfyrinmetabolismen (t.ex. akut intermittent porfyri)
- om patienten är dehydrerad

- om patienten nyss genomgått en stor operation.

Allvarliga akuta överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaktisk chock) har observerats i mycket sällsynta fall. Behandlingen måste avbrytas vid första tecken på allvarliga överkänslighetsreaktioner efter intag av dexketoprofen. Beroende på symtomen bör all nödvändig medicinsk behandling påbörjas av hälso- och sjukvårdspersonal.

Patienter med astma i kombination med kronisk rinit, kronisk bihåleinflammation, och/eller näspolyper har en högre risk för allergi mot acetylsalicylsyra och/eller NSAID än resten av befolkningen. Administration av detta läkemedel kan orsaka astmaattacker eller bronkospasm, särskilt hos patienter som är allergiska mot acetylsalicylsyra eller NSAID (se avsnitt 4.3).

Dexketoprofen ska administreras med försiktighet till patienter som lider av hematopoetiska rubbningar, systemisk lupus erythematosus eller blandad bindvävsjukdom.

En dos Skudexa innehåller 2,7 g sackaros. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

### **Pediatrik population**

Säkerhet och effekt av Skudexa för barn och ungdomar har inte fastställts. Skudexa ska inte ges till barn eller ungdomar.

### *Tramadol*

Särskild försiktighet med tramadol bör iaktas vid behandling av beroendepatienter, patienter med skallskador, i chocktillstånd, med nedsatt medvetandegrad utan känd orsak, med skador på andningscentrum eller andningsfunktionen samt med förhöjt intrakraniellt tryck.

Produkten ska användas med försiktighet hos patienter som är känsliga för opiater.

Försiktighet bör iaktas när patienter med andningsdepression behandlas eller vid samtidig behandling med CNS-dämpande medel (se avsnitt 4.5) eller ifall den rekommenderade dosen kraftigt överstigs (se avsnitt 4.9), eftersom en möjlig andningsdepression i dessa situationer inte kan uteslutas.

Konvulsioner har rapporterats hos patienter som behandlats med tramadol i rekommenderade doser. Risken kan öka om dosen tramadol överskrider den rekommenderade övre gränsen för daglig dos (400 mg).

Dessutom kan tramadol öka risken för kramper hos patienter som tar andra läkemedel som sänker krampröskeln (se avsnitt 4.5). Patienter med tidigare epilepsi eller med krampbenägenhet bör endast i undantagsfall behandlas med tramadol.

Tolerans samt psykiskt och fysiskt beroende kan utvecklas, särskilt efter långvarig användning. Till patienter med tendenser till läkemedelsmissbruk eller läkemedelsberoende ska tramadol enbart administreras under kortare perioder och under noggrann medicinsk övervakning. När en patient inte längre behöver behandling med tramadol kan det vara tillrådligt att gradvis trappa ner dosen för att förhindra abstinenssymtom.

### **Risker med samtidig användning av sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel:**

Samtidig användning av Skudexa och sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel kan leda till sedering, andningsdepression, koma eller död. På grund av dessa risker ska sådana sedativa läkemedel ordinerats samtidigt endast till patienter för vilka andra behandlingsalternativ inte är möjliga. Om det beslutas att förskriva Skudexa samtidigt med sedativa läkemedel, ska lägsta effektiva dos användas och behandlingstiden ska vara så kort som möjligt.

Patienterna ska följas noga med avseende på tecken och symtom på andningsdepression och sedering. I detta avseende är det starkt rekommenderat att informera patienten och patientens vårdnadshavare om att vara uppmärksamma på dessa symtom (se avsnitt 4.5).

### **Serotonergt syndrom**

Potentiellt livshotande serotonergt syndrom har rapporterats hos patienter som fått tramadol antingen i kombination med andra serotonerga läkemedel eller ensamt (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9). Om samtidig

användning av andra serotonerga läkemedel är kliniskt nödvändigt, ska patienten övervakas noggrant, särskilt vid start av behandling och ökad dos. Symtom på serotonergt syndrom inkluderar förändringar i sinnestillstånd, instabilitet i det autonoma nervsystemet, neuromuskulära abnormiteter och/eller gastrointestinala symtom. Om en patient misstänks ha serotoninsyndrom bör dosreduktion eller avbrytande övervägas beroende på hur allvarliga symtomen är. Avbrytande av användningen av serotonerga läkemedel lindrar vanligtvis symtomen snabbt.

### **Sömnrelaterade andningsstörningar**

Opioider kan orsaka sömnrelaterade andningsstörningar, inklusive central sömnapné (CSA) och sömnrelaterad hypoxemi. Den ökade risken för CSA vid opioidanvändning är dosberoende. Överväg att minska den totala opioiddosen för patienter som uppvisar CSA.

### **Binjurebarksvikt**

Opioidanalgetika kan ibland orsaka reversibel binjurebarksvikt som kräver övervakning och substitutionsbehandling med glukokortikoid. Symtom på akut eller kronisk binjurebarksvikt kan inkludera t.ex. kraftig buksmärta, illamående och kräkningar, lågt blodtryck, extrem trötthet, nedsatt aptit och viktminskning.

### **CYP2D6-metabolism**

Tramadol metaboliseras av leverenzymet CYP2D6. Om en patient har brist på eller helt saknar detta enzym, kommer eventuellt inte en tillräcklig analgetisk effekt att erhållas. Uppskattningar tyder på att högst 7 % av den kaukasiska populationen har denna brist. Om en patient däremot är en ultrasnabb metaboliserare finns det en ökad risk för utveckling av symtom relaterade till opioidförgiftning, även vid normalt förskrivna doser.

Allmänna symtom på opioidintoxikation är bland annat förvirring, somnolens, ytlig andning, små pupiller, illamående, kräkningar, förstoppning och aptitlöshet. I svåra fall kan detta inkludera symtom på cirkulations- och andningsdepression, som kan vara livshotande och i mycket sällsynta fall dödligt. En uppskattning av andelen ultrasnabba metaboliserare i olika populationer beskrivs nedan:

Population	Frekvens %
Afrikaner/etiopier	29 %
Afroamerikaner	3,4–6,5 %
Asiater	1,2–2 %
Kaukasier	3,6–6,5 %
Greker	6,0 %
Ungrare	1,9 %
Nordeuropéer	1–2 %

### **Postoperativ användning hos barn**

I publicerad litteratur har det förekommit rapporter om att tramadol, som getts postoperativt till barn efter tonsillektomi och/eller adenoidektomi för obstruktiv sömnapné, ledde till sällsynta men livshotande biverkningar. Yttersta försiktighet ska iaktas när tramadol administreras till barn för postoperativ smärtlindring och detta ska åtföljas av noggrann övervakning avseende symtom på opioidtoxicitet inklusive andningsdepression.

### **Barn med nedsatt andningsfunktion**

Tramadol rekommenderas inte till barn, vars andningsfunktion kan vara nedsatt till exempel på grund av neuromuskulära störningar, svåra sjukdomar i hjärtat eller andningsorganen, övre luftvägsinfektioner eller lunginflammationer, multitrauma eller omfattande kirurgiska åtgärder. Dessa faktorer kan förvärra symtomen på opioidförgiftning.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga kliniska studier har utförts för att bedöma den potentiella effekten av läkemedelsinteraktioner på säkerhetsprofilen för Skudexa. De interaktioner som rapporteras för enbart dexketoprofen och tramadol ska dock beaktas.

## *Dexketoprofen*

Följande interaktioner gäller NSAID i allmänhet:

### Samtidig användning rekommenderas inte:

- Andra NSAID (inklusive cyklooxygenas-2-selektiva hämmare), även höga doser salicylsyra ( $\geq 3$  g/dag): Samtidig administrering av flera NSAID kan öka risken för gastrointestinala sår och blödningar genom synergi.
- Antikoagulantia: NSAID kan förstärka effekten av antikoagulantia såsom warfarin p.g.a. den höga plasmaproteinbindningen för dexketoprofen, hämning av blodplättfunktionen och skador på magsäckens och tolvfingertarmens slemhinnor. Om kombinationen är nödvändig ska noggrann klinisk observation och övervakning av laboratorievärden utföras.
- Hepariner: Ökad risk för hemorragi (p.g.a. hämning av blodplättfunktionen och skador på magsäckens och tolvfingertarmens slemhinnor). Om kombinationen är nödvändig ska noggrann klinisk observation och övervakning av laboratorievärden utföras.
- Kortikosteroider: Ökad risk för gastrointestinala sår eller blödningar.
- Litium (beskrivet för ett flertal NSAID): NSAID ökar litiumnivåerna i blodet vilka kan uppnå toxiska värden (minskad njurutsöndring av litium). Detta värde måste därför kontrolleras noggrant vid inledning, justering och utsättande av behandling med dexketoprofen.
- Metotrexat som används vid höga doser, 15 mg/vecka eller mer: Ökad hematologisk metotrexatotoxicitet på grund av minskad renal clearance orsakad av antiinflammatoriska medel.
- Hydantoiner (inklusive fenytoin) och sulfonamider: Den toxiska effekten av dessa substanser kan stiga.

### Kombinationer som kräver försiktighet:

- Diuretika, ACE-hämmare, antibakteriella aminoglykosider och angiotensin II-receptorantagonister: Dexketoprofen kan reducera effekten av diuretika och antihypertensiva läkemedel. Hos vissa patienter med nedsatt njurfunktion (t.ex. dehydrerade patienter eller äldre patienter med nedsatt njurfunktion) kan samtidig behandling med läkemedel som hämmar cyklooxygenas samt ACE-hämmare, angiotensin II-receptorantagonister eller antibakteriella aminoglykosider resultera i fortsatt försämring av njurfunktionen, vilken vanligen är reversibel. Vid ordination av dexketoprofen i kombination med ett diuretikum är det viktigt att försäkra sig om att patienten är tillräckligt hydrerad och att njurfunktionen kontrolleras vid inledning av behandlingen och regelbundet därefter. Samtidig administrering av dexketoprofen och kaliumsparande diuretika kan leda till hyperkalemi. Övervakning av kaliumnivåerna i blodet är nödvändig (se avsnitt 4.4).
- Metotrexat, vid doser lägre än 15 mg/vecka: Ökad hematologisk metotrexatotoxicitet på grund av att antiinflammatoriska medel minskar renalt clearance av metotrexat. Blodstatus bör kontrolleras varje vecka under de första veckorna av kombinationsbehandlingen. Extra övervakning krävs även vid lindrigt nedsatt njurfunktion samt vid behandling av äldre patienter.
- Pentoxifyllin: Ökad risk för blödning. Kräver extra klinisk övervakning och blödningstider ska kontrolleras oftare.
- Zidovudin: Risk för ökad erythrocytotoxicitet genom inverkan på retikulocyter. Svår anemi uppkommer en vecka efter att behandling med NSAID har påbörjats. Fullständig blodstatus och retikulocytantal kontrolleras en till två veckor efter inledning av behandlingen med NSAID.
- Sulfonylurea: NSAID kan öka den hypoglykemiska effekten hos sulfonylureapreparat genom bortträngning från plasmaproteinbindningsställen.

### Kombinationer med följande läkemedel måste beaktas:

- Betablockerare: Behandling med NSAID kan minska betablockerarnas antihypertensiva effekt genom inhibering av prostaglandinsyntesen.
- Ciklosporin och takrolimus: Nefrotoxiciteten kan öka av NSAID genom renal prostaglandinmedierad effekt. Vid kombinationsbehandling måste njurfunktionen kontrolleras.
- Trombolytiska medel: Ökad risk för blödning.
- Antitrombotiska medel och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI): Ökad risk för blödning i magtarmkanalen (se avsnitt 4.4).
- Probenecid: Plasmakoncentrationer av dexketoprofen kan öka. Interaktionen kan bero på

hämning av tubulär sekretion och på glukuronidkonjugering. Kräver justering av dexketoprofendosen.

- Hjärtglykosider: NSAID kan öka glykosidkoncentrationen i plasma.
- Mifepriston: På grund av en teoretisk risk för att prostaglandinsyntetshämmare kan påverka effekten av mifepriston, ska NSAID inte användas under 8–12 dagar efter administrering av mifepriston.  
Det finns endast begränsade bevis som indikerar att samtidig administrering av NSAID och prostaglandin på samma dag inte har negativ inverkan på mifepristons eller prostaglandinets effekter på cervixutmognad eller livmoderkroppens sammandragningar, och att samtidig administrering inte reducerar den kliniska effekten av en medicinsk abort.
- Kinolonantibiotika: Data från djurstudier indikerar att höga doser av kinoloner i kombination med NSAID kan öka risken för konvulsioner.
- Tenofovir: Samtidig användning med ett NSAID kan öka plasmanivåerna av ureakväve och kreatinin, njurfunktionen bör övervakas för att kontrollera den möjliga synergistiska effekten av läkemedel på njurfunktionen.
- Deferasirox: samtidig användning med NSAID kan öka risken för gastrointestinal toxicitet. Användningen av deferasirox i kombination med dessa läkemedel kräver noggrann klinisk övervakning.
- Pemetrexed: Samtidig användning med NSAID kan minska elimineringen av pemetrexed, så försiktighet bör iaktas vid höga doser av NSAID. Patienter med lätt till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 45–79 ml/ min) bör undvika användning av NSAID samtidigt med pemetrexed i 2 dagar före pemetrexed och 2 dagar efter användning av pemetrexed.

### *Tramadol*

#### Samtidig användning rekommenderas inte:

- Tramadol ska inte kombineras med MAO-hämmare (se avsnitt 4.3). Vid premedicinering med MAO-hämmare inom de närmaste 14 dagarna före användning av opioiden petidin, har livshotande interaktioner observerats i det centrala nervsystemet samt i andningsfunktionen och den kardiovaskulära funktionen. Samma interaktioner som med MAO-hämmare kan inte uteslutas vid behandling med tramadol.
- Försiktighet bör iaktas vid samtidig behandling med tramadol och kumarinderivat (t.ex. warfarin) p.g.a. rapporter om förhöjt INR med signifikant blödning och ekkymos hos vissa patienter.
- Användning av tramadol i kombination med partiella opioidreceptoragonister-antagonister (såsom buprenorfin, nalbufin eller pentazocin) rekommenderas inte, eftersom den analgetiska effekten av en ren agonist teoretiskt kan försämrans under sådana förhållanden.
- Samtidig användning av opioider med sedativa läkemedel såsom bensodiazepiner eller liknande läkemedel ökar risken för sederig, andningsdepression, koma och död på grund av den additiva CNS-depressiva effekten. Dosering och duration av samtidig användning ska begränsas (se avsnitt 4.4).

#### Kombinationer som kräver försiktighet:

- Tramadol kan inducera kramper och öka risken för att selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI), serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI), tricykliska antidepressiva medel, antipsykotiska läkemedel och andra kramptröskelsänkande medel (t.ex. bupropion, mirtazapin eller tetrahydrocannabinol) orsakar kramper.
- Samtidig terapeutisk användning av tramadol och serotoninerga läkemedel kan orsaka serotonin syndrom, ett potentiellt livshotande tillstånd (se avsnitt 4.4 och 4.8).

#### Kombinationer med följande läkemedel måste beaktas:

- Samtidig administrering av tramadol och andra CNS-dämpande läkemedel, eller alkohol, kan potentiella effekterna på centrala nervsystemet (CNS) (se avsnitt 4.8).
- Resultaten från farmakokinetiska studier har hittills visat, att samtidig eller tidigare administrering av cimetidin (enzymhämmare) och tramadol sannolikt inte ger upphov till kliniskt relevanta interaktioner.

- Samtidig eller tidigare administrering av karbamazepin (enzyminducerare) kan reducera den smärtlindrande effekten av tramadol och förkorta varaktigheten av effekten.
- I ett begränsat antal pre- och postoperativa studier har administrering av den antiemetiska 5-HT<sub>3</sub>-antagonisten ondansetron ökat behovet av tramadol hos patienter med postoperativ smärta.
- Andra aktiva substanser som hämmar CYP3A4, t.ex. ketokonazol och erytromycin, skulle kunna hämma metabolismen av tramadol (N-demetylering), liksom förmodligen också metabolismen av den aktiva O-demetylerade metaboliten. Den kliniska betydelsen av denna interaktion har inte undersökts.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

##### Graviditet

Inga graviditetsfall inträffade under det kliniska utvecklingsprogrammet för Skudexa. Säkerhetsprofilen för Skudexa under graviditet har inte verifierats i de kliniska prövningar som ingår i detta avsnitt. Information som rapporteras för enbart dexketoprofen och tramadol ska beaktas.

##### *Dexketoprofen*

Hämning av prostaglandinsyntesen kan påverka graviditeten och/eller embryonal/fosterutveckling på ett negativt sätt. Data från epidemiologiska studier har väckt oro om en ökad risk för missfall, hjärtmissbildning och gastroschis efter användning av prostaglandinsynteshämmare under tidig graviditet. Den absoluta risken för kardiovaskulär missbildning ökade från mindre än 1 % till cirka 1,5 %. Risken antas öka med dos och behandlingstid. Hos djur har tillförsel av prostaglandinsynteshämmare visats leda till ökad förekomst av pre-och postimplantationsförluster samt embryo/fetal död. Ökad förekomst av olika missbildningar, inklusive kardiovaskulära, har dessutom rapporterats hos djur som exponerats för en prostaglandinsynteshämmare under den organbildande perioden. Dock har studier på djur med dexketoprofen inte visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Från och med den 20:e graviditetsveckan och framåt kan användning av dexketoprofen orsaka oligohydramnios till följd av fostrets nedsatta njurfunktion. Detta kan inträffa kort efter behandlingsstart och är vanligtvis reversibelt vid utsättning. Dessutom har det förekommit rapporter om förträngning av ductus arteriosus efter behandling under andra trimestern, varav de flesta fall försvann efter avslutad behandling.

Under tredje trimestern av graviditeten kan alla prostaglandinsynteshämmare utsätta fostret för:

- kardiopulmonell toxicitet (för tidig förträngning/slutning av ductus arteriosus och pulmonell hypertension)
- nedsatt njurfunktion (se ovan).

Vid graviditetens slut kan modern och fostret utsättas för:

- möjlig förlängning av blödningstid, en antiaggregerande effekt vilken kan uppträda även vid väldigt låga doser
- hämning av uteruskontraktioner, vilket kan leda till försenad eller förlängd förlossning.

##### *Tramadol*

Djurstudier med mycket höga doser tramadol visade inverkan på organutveckling, benbildning och neonatal mortalitet. Teratogena effekter sågs inte. Tramadol passerar över placentan. Data gällande säkerhet vid användning av tramadol under graviditet hos människa är otillräckliga.

Tramadol – administrerat före eller under förlossningen - påverkar inte livmoderns sammandragningsförmåga. Tramadol kan ge upphov till förändringar i andningsfrekvensen hos nyfödda. Dessa är vanligen inte kliniskt relevanta. Kronisk användning under graviditet kan leda till neonatala abstinenssymtom.

Tramadol bör därför inte användas under graviditet (se avsnitt 4.3).

##### Amning

Utsöndringen av Skudexa i human bröstmjölk har inte fastställts i kontrollerade studier. Information

som rapporteras för enbart dexketoprofen och tramadol ska beaktas.

#### *Dexketoprofen*

Det är okänt om dexketoprofen utsöndras i bröstmjölks.

#### *Tramadol*

Tramadol och dess metaboliter har påträffats i små mängder i human bröstmjölks.

Cirka 0,1 % av moderns dos av tramadol utsöndras i bröstmjölks. Under den omedelbara postpartumperioden, för dagliga orala doser till modern på upp till 400 mg, motsvarar detta en genomsnittlig mängd tramadol på 3 % av moderns viktjusterade dosering som intas av det ammade spädbarnet. Av denna anledning bör tramadol inte användas under amningstiden, eller som alternativ bör amningen avbrytas under behandling med tramadol. Det är i allmänhet inte nödvändigt att avbryta amningen efter en enstaka dos av tramadol.

Baserat på ovanstående beskrivna är Skudexa kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3).

#### Fertilitet

I likhet med andra NSAID kan användning av dexketoprofen minska kvinnors fertilitet och rekommenderas inte till kvinnor som försöker bli gravida. Avbrott i dexketoprofenbehandlingen bör övervägas hos kvinnor som har svårt att bli gravida eller som genomgår infertilitetsutredningar.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Effekterna av kombinationen med fast dos är desamma som de enskilda komponenterna i Skudexa.

#### *Dexketoprofen*

Dexketoprofen har mild till måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner eftersom möjligheten finns att det kan orsaka yrsel och dåsigheit.

#### *Tramadol*

Även vid normal dosering kan tramadol ge upphov till sömnhighet och yrsel, varför reaktionsförmågan kan försämrats hos bilförare och maskinförare.

Detta gäller i synnerhet i kombination med andra psykotropa substanser och alkohol.

### **4.8 Biverkningar**

De biverkningar som rapporterats i kliniska studier eller efter marknadsföring av Skudexa och som bedömts ha åtminstone ett möjligt samband med Skudexa, samt de biverkningar som rapporterats i produktresuméerna för de perorala beredningsformerna av dexketoprofen och tramadol återges i tabellen nedan enligt organsystem.

Frekvenserna anges enligt följande:

Mycket vanliga:  $\geq 1/10$

Vanliga:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Mindre vanliga:  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

Sällsynta:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Organsystem enligt MedDRA	Biverkning	Frekvens		
		Skudexa	Dexketoprofen	Tramadol
Blodet och lymfsystemet	Trombocytos	Mindre vanliga		
	Neutropeni		Mycket sällsynta	
	Trombocytopeni		Mycket	



			sällsynta	
<b>Immunsystemet</b>	Överkänslighet (t.ex. andnöd, bronkospasm, väsande eller pipande andning, angioödem)		Mycket sällsynta	Sällsynta
	Anafylaktisk reaktion, inklusive anafylaktisk chock		Mycket sällsynta	Sällsynta
	Laryngealt ödem	Mindre vanliga	Sällsynta	
<b>Metabolism och nutrition</b>	Aptitrelaterad störning			Sällsynta
	Anorexi		Sällsynta	
	Hypoglykemi			Ingen känd frekvens
	Hypokalemi	Mindre vanliga		
<b>Psykiska störningar</b>	Ångest		Mindre vanliga	Sällsynta
	Kognitiv störning			Sällsynta
	Förvirringstillstånd			Sällsynta
	Beroende			Sällsynta
	Hallucinationer			Sällsynta
	Sömlöshet		Mindre vanliga	
	Humörsvägningar			Sällsynta
	Mardrömmar			Sällsynta
	Psykotisk störning	Mindre vanliga		
Sömnstörningar			Sällsynta	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Koordinationsavvikelse			Sällsynta
	Yrsel	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket vanliga
	Epilepsi			Sällsynta
	Huvudvärk	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Ofrivilliga muskelkramper			Sällsynta
	Parestesi		Sällsynta	Sällsynta
	Dysestesi			Sällsynta
	Serotonergt syndrom			Ingen känd frekvens
	Somnolens	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Talstörning			Ingen känd frekvens
	Synkope		Sällsynta	Sällsynta
	Tremor			Sällsynta
<b>Ögon</b>	Dimsyn		Mycket sällsynta	Sällsynta
	Pupildilatation			Ingen känd frekvens
	Mios			Sällsynta
	Periorbital svullnad	Mindre vanliga		
<b>Öron och balansorgan</b>	Tinnitus		Mycket sällsynta	
	Yrsel	Mindre	Mindre	

		vanliga	vanliga	
<b>Hjärtat</b>	Bradykardi			Sällsynta
	Hjärtklappning		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Takykardi	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	Mindre vanliga
<b>Blodkärl</b>	Cirkulatorisk kollaps			Mindre vanliga
	Rodnad		Mindre vanliga	
	Hypertensiv kris	Mindre vanliga		
	Hypotension	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	
	Ortostatisk hypotension			Mindre vanliga
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Bradypné		Sällsynta	
	Bronkospasm		Mycket sällsynta	
	Andnöd		Mycket sällsynta	Sällsynta
	Andningsdepression			Mindre vanliga
	Hicka			Ingen känd frekvens
<b>Magtarmkanalen</b>	Magbesvär			Mindre vanliga
	Utspänd buk	Mindre vanliga		Mindre vanliga
	Buksmärt		Vanliga	
	Förstoppning	Mindre vanliga	Mindre vanliga	Vanliga
	Diarré		Vanliga	Mindre vanliga
	Muntorrhet		Mindre vanliga	Vanliga
	Dyspepsi	Mindre vanliga	Vanliga	
	Flatulens		Mindre vanliga	
	Gastrit		Mindre vanliga	
	Irritation i magtarmkanalen		Mindre vanliga	
	Illamående	Vanliga	Vanliga	Mycket vanliga
	Pankreatit		Mycket sällsynta	
	Blödande peptiskt sår		Sällsynta	
	Perforering av peptiskt sår		Sällsynta	
	Peptiskt sår		Sällsynta	
	Kvälningar			Mindre vanliga
	Kräkningar	Vanliga	Vanliga	Vanliga
<b>Lever och gallvägar</b>	Hepatit		Sällsynta	
	Hepatocellulär skada		Sällsynta	

	Ökning i leverenzymvärden, såsom onormala leverfunktionstestresultat och förhöjt gammaglutamyltransferasvärde	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Akne		Sällsynta	
	Ansiktsödem	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	
	Hyperhidros	Mindre vanliga	Sällsynta	Vanliga
	Fotosensitivitetsreaktion		Mycket sällsynta	
	Klåda		Mycket sällsynta	Mindre vanliga
	Hudutslag		Mindre vanliga	Mindre vanliga
	Stevens–Johnsons syndrom		Mycket sällsynta	
	Toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom)		Mycket sällsynta	
	Urtikaria	Mindre vanliga	Sällsynta	Mindre vanliga
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Ryggsmärta		Sällsynta	
	Muskelsvaghet			Sällsynta
<b>Njurar och urinvägar</b>	Dysuri			Sällsynta
	Hematuri	Mindre vanliga		
	Miktionsstörningar			Sällsynta
	Nefrit		Mycket sällsynta	
	Nefrotiskt syndrom		Mycket sällsynta	
	Polyuri		Sällsynta	
	Akut njursvikt		Sällsynta	
	Urinretention			Sällsynta
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>	Menstruationsrubbing		Sällsynta	
	Prostatabelsvär		Sällsynta	
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Asteni	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
	Frossa	Mindre vanliga	Mindre vanliga	
	Obekväm känsla	Mindre vanliga		
	Onormal känsla	Mindre vanliga		
	Symtom på abstinensbesvär (upphetsning, ängslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och gastrointestinala rubbningar, sällsynta; panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (t.ex. konfusion, vanföreställning,			

	depersonalisering, derealisation, paranoia)).			
	Trötthet		Mindre vanliga	Vanliga
	Malaise		Mindre vanliga	
	Perifera ödem		Sällsynta	
	Smärta		Mindre vanliga	
<b>Undersökningar</b>	Högt blodtryck	Mindre vanliga	Sällsynta	Sällsynta
	Förhöjd koncentration av alkaliskt fosfatas i blodet	Mindre vanliga		
	Förhöjd koncentration av laktatdehydrogenas i blodet	Mindre vanliga		

### Dexketoprofen-tramadol

De vanligaste observerade biverkningarna i kliniska prövningar var illamående (hos 3,8 % av patienterna), somnolens (hos 3,6 % av patienterna), kräkningar (hos 3,0 % av patienterna) och yrsel (hos 2,8 % av patienterna).

### Dexketoprofen

Magtarmkanalen: De vanligaste observerade biverkningarna förekommer i magtarmkanalen. Peptiskt sår, perforering eller gastrointestinal blödning, ibland fatalt särskilt hos äldre, kan förekomma (se avsnitt 4.4). Illamående, kräkningar, diarré, flatulens, förstoppning, dyspepsi, buksmärta, melena, hematemes, ulcerös stomatit, försämring av kolit och Crohns sjukdom (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet) har rapporterats efter administrering. Gastrit observerades mindre frekvent. Ödem, hypertoni och hjärtsvikt har rapporterats i samband med NSAID-behandling.

I likhet med andra NSAID kan följande biverkningar inträffa: aseptisk meningit (vilket antas uppträda huvudsakligen hos patienter med systemisk lupus erythematosus eller blandad bindvävsjukdom) och hematologiska reaktioner (purpura, aplastisk och hemolytisk anemi och mer sällan agranulocytos och benmärgshypoplasi).

Bullösa reaktioner inklusive Stevens–Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (mycket sällsynt).

Resultat från kliniska prövningar samt epidemiologiska data tyder på att användning av vissa NSAID (särskilt vid höga doser och vid långtidsbehandling) kan medföra en något ökad risk för arteriella trombotiska händelser (t.ex. hjärtinfarkt eller stroke) (se avsnitt 4.4).

### Tramadol

De vanligaste rapporterade biverkningarna är illamående och yrsel, som förekommit hos mer än 10 % av patienterna.

Om de rekommenderade doserna avsevärt överskrider eller andra CNS-dämpande medel administreras samtidigt (se avsnitt 4.5), kan andningsdepression inträffa.

En förvärring av astma har rapporterats, även om något orsakssamband inte har kunnat påvisas.

Epileptiforma kramper inträffade främst efter administrering av höga doser tramadol eller efter samtidig behandling med läkemedel som kan sänka kramptröskeln eller i sig orsaka cerebrala kramper (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Symtom på abstinensbesvär, liknande de som förekommer i samband med opiatavvänjning, kan visa sig på följande sätt: upphetsning, ångslan, nervositet, sömnlöshet, hyperkinesi, darrningar och gastrointestinala rubbningar.

Andra symtom som mycket sällan har observerats i samband med avbrytande av tramadolbehandling inkluderar: panikattacker, svår ångest, hallucinationer, parestesier, tinnitus samt ovanliga CNS-symtom (t.ex. konfusion, vanföreställning, depersonalisering, derealisation, paranoia).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Inga fall av överdosering har rapporterats i kliniska prövningar. Information som rapporteras för dexketoprofen och tramadol som används som enskilda aktiva substanser ska beaktas.

### Symtom

#### *Dexketoprofen*

Symtomen efter en överdosering av dexketoprofen är inte kända.

Läkemedel innehållande dexketoprofen har orsakat gastrointestina störningar (kräkningar, anorexi och buksmärtor) och neurologiska störningar (somnolens, yrsel, desorientering och huvudvärk).

#### *Tramadol*

Vid överdosering med tramadol kan man förvänta sig i princip samma symtom som de som förekommer för andra CNS-verkande (opioid)analgetika. Dessa omfattar i synnerhet mios, kräkningar, kardiovaskulär kollaps, medvetandestörningar (t.o.m. koma), kramper och andningsdepression (t.o.m. andningsstillestånd). Serotonergt syndrom har också rapporterats.

### Behandling

#### *Dexketoprofen*

Vid oavsiktlig dosering eller överdosering ska symtomen omedelbart behandlas i enlighet med patientens kliniska tillstånd.

Aktivt kol ska ges inom en timme om en vuxen eller ett barn har intagit över 5 mg/kg. Dexketoprofen kan avlägsnas genom dialys.

#### *Tramadol*

Håll luftvägarna öppna (aspirationsrisk), upprätthåll andningen och cirkulationen beroende på symtomen. Antidot mot andningsdepression är naloxon. Naloxon hade ingen effekt på konvulsioner vid djurförsök. I sådana fall bör diazepam ges intravenöst.

I fall av förgiftning med orala beredningar av tramadol rekommenderas magtömning med aktivt kol inom 2 timmar efter intag av tramadol.

Tramadol kan elimineras genom dialys, men tramadol elimineras i minimal omfattning ur serum genom hemodialys eller hemofiltrering. Således räcker det inte med enbart hemodialys eller hemofiltrering för avgiftning vid behandling av akut förgiftning av tramadol.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Opioider i kombination med icke-opioida analgetika, ATC-kod: N02AJ14

#### Verkningsmekanism

Dexketoprofen är trometaminsaltet av S-(+)-2-(3-benzoylfenyl) propionsyra, ett analgetiskt,

antiinflammatoriskt och antipyretiskt läkemedel som tillhör läkemedelsgruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID) (M01AE).

Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel utövar sin effekt genom att reducera prostaglandinsyntesen genom hämning av cyklooxygenasbanan. Detta sker särskilt genom hämning av omvandlingen av arakidonsyra till de cykliska endoperoxiderna PGG<sub>2</sub> och PGH<sub>2</sub>, som producerar prostaglandinerna PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> och PGD<sub>2</sub> samt prostacyklinet PGI<sub>2</sub> och tromboxaner (TxA<sub>2</sub> och TxB<sub>2</sub>). Dessutom kan hämningen av prostaglandinsyntesen påverka andra inflammationsförmedlare som exempelvis kininer, vilket medför en indirekt effekt i tillägg till den direkta effekten.

Studier på djur och människa har visat att dexketoprofen hämmar COX-1- och COX-2-enzymernas aktivitet.

Tramadolhydroklorid är ett centralverkande opioidanalgetika. Den är en icke-selektiv partiell agonist till μ-, δ- och κ-opioidreceptorerna med en högre affinitet till μ-receptorer. Opioidaktiviteten är ett resultat av både bindning av den ursprungliga föreningen med låg affinitet och bindningen av O-demetylerade metaboliten M1 med hög affinitet för μ-opioidreceptorer. I djurmodeller är M1 upp till sex gånger starkare när det gäller att inducera analgesi och 200 gånger starkare i μ-opioidbindning än tramadol. I flera djurstudier motverkar opiatantagonisten naloxon endast delvis tramadolinducerad analgesi. Den relativa effekten av både tramadol och M1-metaboliten på analgesi hos människor beror på plasmakoncentrationen av båda föreningarna.

Liksom några andra opioidanalgetika har tramadol visat sig hämma återupptaget av noradrenalin och serotonin *in vitro*. Dessa mekanismer kan å sin del oberoende av varandra bidra till den totala analgetiska profilen av tramadol.

Tramadol har hostdämpande effekt. I motsats till morfin har smärtlindrande doser av tramadol inom ett brett terapeutiskt fönster ingen andningshämmande effekt. Även gastrointestinal motilitet är mindre påverkad. Effekterna på det kardiovaskulära systemet tenderar att vara ringa. Potensen av tramadol rapporteras vara 1/10 till 1/6 av potensen av morfin.

#### Farmakodynamiska effekter

Prekliniska studier har visat en synergistisk interaktion mellan de aktiva substanserna, som konstaterades i modeller av både akut och kronisk inflammation, vilket tyder på att vid lägre doser av båda aktiva substanserna är det möjligt att uppnå effektiv analgesi.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier på flera modeller av måttlig till svår nociceptiv smärta (såsom tandvärk, somatisk smärta och visceral smärta) har visat att Skudexa har en effektiv analgetisk effekt.

I en dubbelblind, randomiserad, multidosstudie med parallellgrupper på 606 patienter med måttlig till svår smärta efter hysterektomi, med en medelålder på 47,6 år (intervall 25 till 73 år), utvärderades den analgetiska effekten av kombinationen av smärtstillande medel jämfört med enskilda komponenter med summan av smärtintensitetsskillnader i 8 timmar (SPID8) efter den första dosen av studieläkemedlet, så att intensiteten av smärta bedömdes på 100 mm:s VAS-skala (Visual Analog Scale). Ett högre SPID-värde innebär bättre smärtlindring. Den analgetiska effekten som uppnåddes med Skudexa var signifikant bättre än med enskilda komponenter administrerade i samma dos (25 mg dexketoprofen) eller högre dos (100 mg tramadol). Resultaten var följande: Skudexa (241,8), dexketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

Under de första 8 timmarna efter intag av Skudexa observerades en statistiskt signifikant ( $p < 0,0001$ ) skillnad jämfört med 25 mg dexketoprofen (genomsnittlig smärtintensitet VAS-poäng = 42,6) och 100 mg tramadol (genomsnittlig smärtintensitet VAS-poäng = 42,9) i intensiteten av smärtan som patienterna angav (genomsnittlig smärtintensitet VAS-poäng = 33,6). Bättre analgesi visades också för 56 timmar efter upprepade doser administrerade enligt doseringsschemat till intent-to-treat-populationen (ITT) exklusive patienter som inte fick aktiv behandling vid den första enkeldosen och det fanns en statistiskt signifikant ( $p < 0,0001$ ) skillnad mellan Skudexa och dosen 25 mg dexketoprofen (-8,4) och 100 mg tramadol (-5,5).

Patienter som behandlades med Skudexa behövde färre tilläggläkemedel för smärtlindring (11,8 % av patienterna som behandlades med Skudexa, 21,3 % ( $p = 0,0104$ ) av dem som behandlades med 25 mg dexketoprofen och 21,4 % ( $p = 0,0097$ ) av dem som behandlades med 100 mg tramadol). Med hänsyn till effekten av användningen av tilläggläkemedel syns den bättre analgetiska effekten av Skudexa vid

upprepad användning under 56 timmar tydligare och skillnaden i VAS-poäng för smärtintensitet gynnar Skudexa framför dexketoprofen (-11,0) och tramadol (-9,1) statistiskt signifikant ( $p < 0,0001$ ).

I en dubbelblind, randomiserad multidosstudie med parallellgrupper på 641 patienter med måttlig till svår smärta efter att ha genomgått höftledsprotosoperation, med en medelålder på 61,9 år (intervall 29–80 år), utvärderades kombinationens analgetiska effekt jämfört med de enskilda komponenterna inom 8 timmar efter den första dosen av studieläkemedlet (SPID<sub>8</sub>). Den analgetiska effekten som uppnåddes med Skudexa var signifikant bättre än med enskilda komponenter administrerade i samma dos (25 mg dexketoprofen) eller vid en högre dos (100 mg tramadol); Skudexa: 246,9, dexketoprofen 25 mg: 208,8, tramadol 100 mg: 204,6. Under de första 8 timmarna efter administrering av Skudexa observerades en statistiskt signifikant ( $p < 0,0001$ ) skillnad i smärtintensiteten som patienterna angav (genomsnittlig smärtintensitet VAS-poäng = 26,3) jämfört med 25 mg dexketoprofen (genomsnittlig smärtintensitet VAS-poäng = 33,6) och 100 mg tramadol (genomsnittlig smärtintensitet VAS-poäng = 33,7).

Bättre analgesi visades också i 56 timmar efter upprepade doser administrerade enligt doseringsschemat till intent-to-treat-populationen (ITT), exklusive patienter som inte fick aktiv behandling vid den första enkeldosen, och det fanns en statistiskt signifikant ( $p < 0,0001$ ) skillnad mellan Skudexa och dosen 25 mg dexketoprofen (-8,1) och 100 mg tramadol (-6,3).

15,5 % av patienterna som fick Skudexa behövde akuta läkemedel för smärtlindring, jämfört med 28,0 % av dem som fick dexketoprofen 25 mg ( $p = 0,0017$ ) och 25,2 % av dem som fick tramadol 100 mg ( $p = 0,0125$ ). Med tanke på effekten av att använda akuta läkemedel är Skudexas bättre analgetiska effekt vid upprepad användning under 56 timmar tydligare och den statistiska skillnaden i smärtintensitet i VAS-poängvärdet ( $p < 0,0001$ ) gynnar Skudexa framför dexketoprofen (-10,4) och tramadol (-8,3).

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Skudexa för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av måttlig till svår akut smärta (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Samtidig användning av dexketoprofen och tramadol hade ingen effekt på de farmakokinetiska parametrarna för någon av komponenterna hos friska försökspersoner.

En bioekvivalensstudie genomfördes på friska frivilliga där Skudexa 75 mg/25 mg granulat för oral lösning i dospåse jämfördes med den filmdragerade tabletten. För dexketoprofen var de två beredningsformerna bioekvivalenta när det gäller biotillgänglighet (AUC), med maximala koncentrationer ( $C_{max}$ ) ungefär 15 % högre när granulaten användes för oral lösning jämfört med den filmdragerade tabletten. För tramadol var de två beredningsformerna av läkemedlet bioekvivalenta både när det gäller absorptionshastigheten och mängden absorberat läkemedel.

### Dexketoprofen

#### *Absorption*

Dexketoprofen absorberas snabbt efter oral administrering. När dexketoprofen administreras som Skudexa (75 mg/25 mg granulat för oral lösning i en dospåse) kan plasmakoncentrationer fastställas efter 5 minuter (848,5 ng/ml, standardavvikelse = 459,51 ng/ml) och  $C_{max}$  (3 192,0 ng/ml) uppnås efter 17 minuter (intervall 15 till 50 minuter). Vid administrering tillsammans med föda ändras inte AUC. Däremot minskar  $C_{max}$  för dexketoprofen och absorptionen fördröjs ( $t_{max}$  ökar).

#### *Distribution*

Halveringstiden för distribution och eliminering av dexketoprofen är 0,35 respektive 1,65 timmar. I likhet med andra läkemedel med hög plasmaproteinbindning (99 %) är den genomsnittliga distributionsvolymen för dexketoprofen mindre än 0,25 l/kg kroppsvikt.

I farmakokinetiska studier med upprepad dosering uppvisades ingen skillnad i AUC efter den sista

dosen jämfört med AUC efter administrering av en enkeldos. Detta tyder på att läkemedlet inte ackumuleras i kroppen.

#### *Metabolism och eliminering*

Efter administrering av dexketoprofen återfinns endast S-(+)-enantiomeren i urinen vilket visar att ingen omvandling till R-(-)-enantiomeren sker hos människa.

Elimineringen av dexketoprofen sker huvudsakligen genom glukuronidkonjugering följt av renal utsöndring.

### Tramadol

#### *Absorption*

Mer än 90 % tramadol absorberas efter oral administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten är cirka 70 % och är oberoende av samtidigt intag av föda.

Skillnaden mellan mängden absorberad tramadol och icke-metaboliserad fri tramadol beror troligen på första-passage-metabolismen. Efter oral administrering är första-passage-effekten maximalt 30 %.

Tramadol har hög vävnadsaffinitet ( $V_{d,\beta} = 203 \pm 40$  l). Cirka 20 % av tramadol binder till plasmaproteiner.

Tramadol ges som racemat, och både [+] och [-]-enantiomerer observeras i blodet. När tramadol administreras som Skudexa (75 mg/25 mg granulat för oral lösning i en dospåse) är den maximala plasmakoncentrationen av tramadol [+] enantiomeren 158,9 ng/ml och 142,0 ng/ml av [-]-enantiomeren och dessa uppnås på 38 minuter (intervall 15 minuter – 2 timmar).

#### *Distribution*

Tramadol passerar blodhjärnbarriären och placentabarriären. Tramadol och dess O-demetylm metabolit återfinns i bröstmjölk i mycket små mängder (0,1 % respektive 0,02 % av den administrerade dosen).

#### *Metabolism*

I människa metaboliseras tramadol huvudsakligen genom N- och O-demetylering samt konjugering av O-demetyleringsprodukterna med glukuronsyra. Endast O-demetyltramadol är farmakologiskt aktiv. Det finns stora skillnader i mängden av övriga metaboliter. Hittills har elva metaboliter påträffats i urinen. Djurförsök har visat att O-demetyltramadol är 2–4 gånger mer potent än modersubstansen. Dess halveringstid  $t_{1/2\beta}$  (sex friska frivilliga försökspersoner) ligger på 7,9 timmar (inom området 5,4–9,6 timmar) och är ungefär densamma som för tramadol.

Hämning av en eller båda typerna av cytokrom P<sub>450</sub>-isoenzymerna, CYP 3A4 och CYP 2D6, som ingår i tramadolmetabolismen kan påverka koncentrationen av tramadol eller dess aktiva metabolit i plasma.

#### *Eliminering*

Halveringstiden för eliminering ( $t_{1/2\beta}$ ) är cirka 6 timmar, oberoende av administrerings sättet. Patienter över 75 år kan ha en 1,4 gånger längre halveringstid för eliminering.

Tramadol och dess metaboliter utsöndras praktiskt taget enbart via njurarna. Den kumulativa utsöndringen via urinen utgör 90 % av den totala radioaktiviteten av administrerad dos. Vid nedsatt lever- eller njurfunktion kan halveringstiden förlängas något. Hos patienter med levercirrhos har halveringstider om  $13,3 \pm 4,9$  timmar (tramadol) och  $18,5 \pm 9,4$  timmar (O-demetyltramadol), i ett extremfall 22,3 respektive 36 timmar, observerats. Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance  $< 5$  ml/min) var värdena  $11 \pm 3,2$  timmar (tramadol) och  $16,9 \pm 3$  timmar (O-demetyltramadol), i ett extremfall 19,5 respektive 43,2 timmar (O-demetyltramadol).

#### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Den farmakokinetiska profilen för tramadol är linjär inom det terapeutiska doseringsområdet.

Förhållandet mellan serumkoncentrationer och den smärtlindrande effekten av tramadol är dosberoende men varierar avsevärt i enstaka fall. Effekt nås vanligen vid en serumkoncentration på 100–300 ng/ml.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**



### Kombination av tramadolhydroklorid och dexketoprofen

Prekliniska resultat från gängse studier utförda med läkemedelskombinationen avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Baserat på *in vitro* och *in vivo*-experiment hade kombinationen av dexketoprofen och tramadol ingen signifikant effekt på hjärtat och blodkärlen. Kombinationen visade sig ha en lägre effekt på passagen genom magtarmkanalen än tramadol ensamt.

I en 13-veckors studie som utvärderade kronisk toxicitet hos råttor var den dos som inte orsakade någon märkbar biverkning (NOAEL) 6 mg/kg dagligen för dexketoprofen och 36 mg/kg dagligen för tramadol (högsta studerade doser) när läkemedlen administrerades både enskilt och i kombination med varandra (motsvarande AUC-exponeringar vid NOAEL-nivåer som efter engångsdoser var 25,10-faldiga jämfört med exponering hos människa för dexketoprofen och 1,38-faldiga för tramadol, jämfört med en enstaka klinisk dos på 25 mg dexketoprofen och 75 mg tramadol).

Ingen ny toxicitet som skulle ha skilt sig från toxicitet som tidigare beskrivits för dexketoprofen eller tramadol påvisades.

### Dexketoprofen

Prekliniska resultat från gängse studier utförda med dexketoprofen avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och immunofarmakologi visade inte några särskilda risker för människa. Undersökningar av kronisk toxicitet på mus och apa gav ett NOAEL-värde (No Observed Adverse Effect Level - nivå utan iakttagen biverkan) på 3 mg/kg/dag. De allvarligaste biverkningarna, observerade vid höga doser, var dosberoende gastrointestinal erosion och sår.

### Tramadol

Efter upprepad peroral och parenteral administrering av tramadol under 6–26 veckor på råttor och hundar, och peroral administrering under 12 månader på hundar visade hematologiska, klinisk-kemiska och histologiska undersökningar inga tecken på några substansrelaterade förändringar. CNS-manifestationer uppstod bara efter höga doser, avsevärt över de terapeutiska: rastlöshet, ökad salivation, kramper och minskad viktökning. Råttor och hundar tolererade perorala doser om 20 respektive 10 mg/kg kroppsvikt och hundar rektala doser om 20 mg/kg kroppsvikt utan några reaktioner.

I råttor gav tramaldoseringar om 50 mg/kg/dag och uppåt förgiftningseffekter hos honor och ökad dödlighet hos nyfödda. Hos avkomman uppstod retardation i form av benbildningsrubbnings och försenad öppning av vagina och ögon. Fertiliteten hos hanarna påverkades inte. Honoras förmåga att bli dräktiga minskade vid högre doser (vid 50 mg/kg dagliga doser eller mer). Hos kaniner erhöles toxiska effekter i moderdjuren samt skelettmissbildningar hos avkomman från doser av 125 mg/kg och uppåt.

Vissa *in vitro*-test visade på mutagena effekter. *In vivo*-studier visade inte några sådana effekter.

Enligt hittills insamlade data kan tramadol klassificeras som icke-mutagen.

Studier av den tumörframkallande potentialen hos tramadolhydroklorid har utförts på råttor och möss. Råttstudien visade inga tecken på någon substansrelaterad ökning av tumörförekomsten. I studien på möss fanns en ökad förekomst av levercellsadenom hos handjur (en dosberoende, icke-signifikant ökning från 15 mg/kg och uppåt) och en ökning av lungtumörer hos honor i alla doseringsgrupper (signifikant men inte dosberoende).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Sackaros  
Citronarom  
Acesulfam K (E950)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Granulat för oral lösning är förpackade i dospåsar av värmeförseglat flerskiktsfolie av papper/aluminium/polyeten (sampolymer med vinylacetat) som finns i en ytterförpackning av kartong.

Förpackningen innehåller 2, 3, 10, 15, 20, 50, 100 eller 500 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar.  
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

35089

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11.1. 2019

Datum för den senaste förnyelsen: 27.9.2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

1.12.2022