

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Skudexa, 75 mg + 25 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 75 mg tramadolu chlorowodoru i 25 mg deksketoprofenu.

#### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda tabletkę zawiera 33,07 kroskarmelozę sodową i 1,83 mg sodu stearylofumaranu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Skudexa: prawie białe do lekko żółtych, podłużne tabletkę powlekane z rowkiem dzielącym po jednej stronie oraz wytłoczonym „M” po drugiej stronie. Wymiary tabletkę to w przybliżeniu 14 mm długości i 6 mm szerokości.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Objawowe, krótkotrwałe leczenie bólu ostrego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych pacjentów, u których ból wymaga zastosowania połączenia tramadolu i deksketoprofenu.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

Zalecana dawka to jedna tabletkę powlekana (co odpowiada 75 mg tramadolu chlorowodoru i 25 mg deksketoprofenu). W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, zachowując odstęp pomiędzy dawkami co najmniej 8 godzin. Całkowita dawka dobową nie powinna przekraczać trzech tabletek powlekanych na dobę (co odpowiada 225 mg tramadolu chlorowodoru i 75 mg deksketoprofenu).

Produkt leczniczy Skudexa jest wskazany wyłącznie do krótkotrwałego stosowania, a leczenie powinno być ściśle ograniczone do okresu, w którym występują objawy choroby i w każdym przypadku nie trwać dłużej niż 5 dni. W zależności od intensywności bólu i odpowiedzi pacjenta na leczenie powinno się rozważyć zamianę na jednoskładnikowy produkt leczniczy przeciwbólowy.

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.4).

##### *Osoby w podeszłym wieku:*

U osób w podeszłym wieku zaleca się rozpoczęcie leczenia od jednej tabletkę powlekanej.

W razie potrzeby można zastosować dodatkowe dawki, zachowując odstęp pomiędzy dawkami co najmniej 8 godzin i nie przekraczać całkowitej dawki dobowej 2 tabletki powlekane (co odpowiada 150 mg tramadolu chlorowodoru i 50 mg deksketoprofenu). Dawkę można zwiększyć do maksymalnie 3 tabletek powlekanych na dobę, zgodnie z zaleceniami dla ogólnej populacji, wyłącznie wtedy, gdy produkt jest dobrze tolerowany.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania u pacjentów w wieku powyżej 75 lat, w związku z tym produkt leczniczy Skudexa należy stosować ostrożnie u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia czynności wątroby:*

Pacjenci z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby powinni rozpocząć leczenie od mniejszej liczby dawek (całkowita dawka dobową to 2 tabletki powlekane produktu leczniczego Skudexa) i powinni być uważnie monitorowani.

Produktu leczniczego Skudexa nie należy stosować u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.3).

#### *Zaburzenia czynności nerek:*

U pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 60 – 89 ml/minutę) (patrz punkt 4.4) początkowa całkowita dawka dobową powinna być zmniejszona do 2 tabletek powlekanych produktu leczniczego Skudexa.

Produktu leczniczego Skudexa nie należy stosować u pacjentów z umiarkowanymi do ciężkich zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny  $\leq 59$  ml/minutę) (patrz punkt 4.3).

#### *Dzieci i młodzież:*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Skudexa u dzieci i młodzieży. Dane nie są dostępne.

Dlatego też produktu leczniczego Skudexa nie należy stosować u dzieci i młodzieży.

#### Sposób podawania

Podanie doustne.

Produkt leczniczy Skudexa należy połknąć, popijając odpowiednią ilością płynu (np. szklanka wody). Jednoczesne podawanie z pokarmem opóźnia wchłanianie produktu leczniczego (patrz punkt 5.2), dlatego w celu szybszego efektu wywołania zaleca się podawanie tabletki co najmniej 30 minut przed posiłkami.

#### Cele leczenia i zakończenie leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia produktem Skudexa należy uzgodnić z pacjentem strategię leczenia, w tym czas trwania i cele leczenia, a także plan zakończenia leczenia, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia bólu. Podczas leczenia lekarz i pacjent powinni pozostawać w częstym kontakcie w celu oceny zasadności kontynuowania leczenia, rozważenia jego przerwania i dostosowania dawek w razie konieczności. Gdy leczenie pacjenta produktem Skudexa nie jest już konieczne, może być wskazane stopniowe zmniejszanie dawki, aby zapobiec objawom odstawienia. Jeśli ból nie zostaje odpowiednio uśmierzony, należy rozważyć możliwość występowania u pacjenta hiperalgezji, tolerancji i progresji choroby podstawowej (patrz punkt 4.4).

### **4.3 Przeciwwskazania**

Należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

Nie wolno stosować deksketoprofenu w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na deksketoprofen, inne leki z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną

- w punkcie 6.1;
- u pacjentów, u których substancje o podobnym mechanizmie działania (np. kwas acetylosalicylowy lub inne NLPZ) wywołują napad astmy, skurcz oskrzeli, ostry nieżyt błony śluzowej nosa lub powodują wystąpienie polipów nosa, pokrzywki lub obrzęku naczynioruchowego;
- u pacjentów z reakcjami fotoalergicznymi lub fototoksycznymi podczas stosowania ketoprofenu lub fibratów;
- u pacjentów z czynną chorobą wrzodową żołądka i (lub) krwawieniem lub ich podejrzeniem, jak również krwawieniem z przewodu pokarmowego, owrzodzeniem lub perforacją w wywiadzie;
- u pacjentów, u których w wywiadzie stwierdzono krwawienie z przewodu pokarmowego lub perforację, związane z wcześniejszym leczeniem NLPZ;
- u pacjentów z przewlekłą niestrawnością;
- u pacjentów, u których występuje inne czynne krwawienie lub zaburzenia przebiegające z krwawieniami;
- u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego;
- u pacjentów z ciężką niewydolnością serca;
- u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $\leq 59$  ml/minutę);
- u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (Child–Pugh C);
- u pacjentów ze skazą krwotoczną i innymi zaburzeniami krzepnięcia krwi;
- u pacjentów ciężko odwodnionych (z powodu wymiotów, biegunki lub przyjmowania niedostatecznej ilości płynów).

Nie wolno stosować tramadolu w następujących przypadkach:

- nadwrażliwości na tramadol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- w przypadku ostrego zatrucia alkoholem, tabletkami nasennymi, lekami przeciwbólowymi, opioidami lub lekami psychotropowymi;
- u pacjentów, którzy stosują inhibitory MAO lub przyjmowali je w ciągu ostatnich 14 dni (patrz punkt 4.5);
- u pacjentów z padaczką, której pomimo leczenia nie udaje się odpowiednio kontrolować (patrz punkt 4.4);
- ciężkiej depresji oddechowej.

Produkt leczniczy Skudexa jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży oraz w trakcie karmienia piersią (patrz punkt 4.6).

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Należy wziąć pod uwagę specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

##### *Deksketoprofen*

Należy podawać ostrożnie pacjentom z alergią w wywiadzie.

Należy unikać jednoczesnego stosowania deksketoprofenu z innymi lekami z grupy NLPZ w tym selektywnymi inhibitorami cyklooksygenazy-2 (patrz punkt 4.5).

Przyjmowanie produktu leczniczego w najmniejszej dawce skutecznej przez najkrótszy okres konieczny do łagodzenia objawów zmniejsza ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4.2 oraz wpływ na przewod pokarmowy i układ krążenia poniżej).

##### **Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące przewodu pokarmowego**

Dla wszystkich leków z grupy NLPZ istnieją doniesienia o spowodowaniu wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji ze skutkiem śmiertelnym, które mogą występować w dowolnym okresie leczenia, z objawami ostrzegawczymi lub bez nich jak również z lub bez wcześniejszych ciężkich zdarzeń dotyczących przewodu

pokarmowego w wywiadzie. W przypadku wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego lub owrzodzenia u pacjentów przyjmujących deksketoprofen, produkt należy odstawić. U pacjentów z chorobą wrzodową żołądka i (lub) dwunastnicy w wywiadzie, szczególnie w połączeniu z krwawieniem lub perforacją (patrz punkt 4.3) oraz u osób w podeszłym wieku, ryzyko krwawienia z przewodu pokarmowego, owrzodzenia lub perforacji zwiększa się wraz ze zwiększaniem przyjmowanych dawek NLPZ.

Tak jak w przypadku wszystkich leków z grupy NLPZ, przed rozpoczęciem leczenia deksketoprofenem należy zebrać wywiad dotyczący zapalenia przełyku, zapalenia błony śluzowej żołądka i (lub) choroby wrzodowej żołądka, aby upewnić się, że zostały całkowicie wyleczone. Pacjentów z objawami dotyczącymi żołądka i jelit lub zaburzeniami żołądka i jelit w wywiadzie należy kontrolować pod względem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, szczególnie pod względem krwawienia z przewodu pokarmowego.

Leki z grupy NLPZ należy podawać ostrożnie pacjentom z chorobami przewodu pokarmowego (wrzodzące zapalenie okrężnicy, choroba Leśniowskiego-Crohna) w wywiadzie, ponieważ stan pacjentów może ulec pogorszeniu (patrz punkt 4.8).

W przypadku tych pacjentów oraz pacjentów wymagających równoczesnego podawania małych dawek kwasu acetylosalicylowego lub innych leków zwiększających prawdopodobieństwo ryzyka zaburzeń żołądka i jelit (patrz poniżej oraz punkt 4.5) należy rozważyć jednoczesne stosowanie deksketoprofenu z innymi lekami o ochronnym mechanizmie działania (np. mizoprostolem lub inhibitorami pompy protonowej).

Pacjenci z działaniami niepożądanymi dotyczącymi układu pokarmowego w wywiadzie, szczególnie pacjenci w podeszłym wieku, powinni zgłaszać każde niepokojące objawy brzuszne (szczególnie krwawienie z przewodu pokarmowego) przede wszystkim w początkowej fazie leczenia.

Zaleca się zachowanie ostrożności u pacjentów otrzymujących równocześnie leki mogące zwiększać ryzyko wystąpienia owrzodzenia lub krwawienia, takich jak doustne kortykosteroidy, leki przeciwzakrzepowe takie jak warfaryna, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny lub leki przeciwplatekcyjne takie jak kwas acetylosalicylowy (patrz punkt 4.5).

#### **Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące nerek**

Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U tych pacjentów stosowanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do pogorszenia czynności nerek, zatrzymania płynów i obrzęków. Należy również zachować ostrożność w przypadku pacjentów otrzymujących leki moczopędne lub u pacjentów zagrożonych hipowolemią gdyż w takich przypadkach istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności.

Podczas leczenia należy przyjmować odpowiednią ilość płynów, aby zapobiec odwodnieniu i związanym z tym zwiększeniem nefrotoksyczności.

Tak jak wszystkie leki z grupy NLPZ, ten produkt leczniczy może prowadzić do zwiększenia w osoczu stężenia azotu mocznikowego i kreatyniny. Tak jak w przypadku innych inhibitorów syntezy prostaglandyn, niepożądane działania mogą dotyczyć nerek i mogą prowadzić do kłębuszkowego zapalenia nerek, śródmiąższowego zapalenia nerek, martwicy brodawek nerkowych, zespołu nerczycowego i ostrej niewydolności nerek.

#### **Wpływ na bezpieczeństwo stosowania dotyczące wątroby**

W przypadku pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby należy zachować ostrożność.

Tak jak inne NLPZ ten produkt leczniczy może powodować przemijające niewielkie zwiększenie niektórych wskaźników czynności wątroby, a także znaczące zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) znanej też jako aminotransferaza glutaminowo-szczawianowa i aminotransferazy alaninowej (AlAT), znanej też jako aminotransferaza glutaminowo-pirogronowa. W przypadku wystąpienia istotnego zwiększenia wartości tych wskaźników należy przerwać leczenie tym produktem leczniczym.

#### **Wpływ na układ krążenia i naczynia mózgowe**

Pacjentów z nadciśnieniem tętniczym w wywiadzie i (lub) łagodną do umiarkowanej zastoinową niewydolnością serca, należy odpowiednio kontrolować i wydawać właściwe

zalecenia, w związku z raportowanymi przypadkami zatrzymania płynów i obrzęków związanych z leczeniem NLPZ. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z chorobami serca w wywiadzie, w szczególności u tych, u których wcześniej stwierdzono niewydolność serca, gdyż występuje u nich podwyższone ryzyko nasilenia objawów niewydolności serca.

Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych leków z grupy NLPZ (szczególnie w dużych dawkach i przez długi okres czasu) może być związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowych tętnic (np. zawał mięśnia sercowego lub udar). Brak wystarczających danych, aby wykluczyć takie ryzyko dla deksketoprofenu.

Pacjenci z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, zastoinową niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i (lub) chorobą naczyń mózgu powinni być leczeni deksketoprofenem bardzo rozważnie. Podobną rozważę należy zachować przed rozpoczęciem długotrwałego leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka chorób układu krążenia (np. nadciśnieniem tętniczym, hiperlipidemią, cukrzycą, paleniem tytoniu).

Wśród pacjentów leczonych deksketoprofenem notowano przypadki zespołu Kounisa. Zespół Kounisa definiuje się jako objawy dotyczące układu sercowo-naczyniowego, występujące wtórnie do reakcji alergicznej lub nadwrażliwości, związane ze zwężeniem tętnic wieńcowych, mogące prowadzić do zawału mięśnia sercowego.

Wszystkie nioselektywne leki z grupy NLPZ mogą hamować agregację płytek i wydłużać czas krwawienia przez hamowanie syntezy prostaglandyn. Dlatego nie zaleca się stosowania deksketoprofenu u pacjentów otrzymujących inne leki, które wpływają na hemostazę, takie jak warfaryna i inne pochodne kumaryny lub heparyny (patrz punkt 4.5).

### **Reakcje skórne**

Bardzo rzadko zgłaszano ciężkie reakcje skórne, niektóre zakończone zgonem, w tym złuszczone zapalenie skóry, zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, w związku ze stosowaniem NLPZ (patrz punkt 4.8). Wydaje się, że większe ryzyko wystąpienia tych reakcji u pacjentów związane jest z początkowym okresem leczenia, w większości przypadków objawy te wystąpiły w ciągu pierwszego miesiąca od rozpoczęcia leczenia. Deksketoprofen należy odstawić natychmiast po pojawieniu się pierwszych objawów wysypki skórnej, zmian na błonach śluzowych lub jakiegokolwiek innego objawu nadwrażliwości.

### **Osoby w podeszłym wieku**

Osoby w podeszłym wieku są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych po NLPZ, szczególnie krwawienia z przewodu pokarmowego i perforacji, które mogą zakończyć się zgonem (patrz punkt 4.2). Tacy pacjenci powinni rozpoczynać leczenie od możliwie najmniejszej dostępnej dawki.

U pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo występowania zaburzeń czynności nerek, układu krążenia lub wątroby (patrz punkt 4.2).

### **Maskowanie objawów zakażenia podstawowego**

Deksketoprofen może maskować objawy zakażenia, co może prowadzić do opóźnionego rozpoczęcia stosowania właściwego leczenia, a przez to pogarszać skutki zakażenia. Zjawisko to zaobserwowano w przypadku pozaszpitalnego bakteryjnego zapalenia płuc i powikłań bakteryjnych ospy wietrznej. Jeśli ten lek stosowany jest z powodu bólu związanego z zakażeniem, zaleca się kontrolowanie przebiegu zakażenia. W warunkach pozaszpitalnych pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, jeśli objawy utrzymują się lub nasilają. W wyjątkowych przypadkach, ospa wietrzna może być przyczyną powikłań prowadzących do ciężkich zakażeń skóry i tkanek miękkich. W związku z tym, że nie można wykluczyć wpływu leków z grupy NLPZ na pogorszenie przebiegu tych zakażeń zaleca się unikanie stosowania deksketoprofenu w przypadku ospy wietrznej.

### **Inne informacje**

Szczególłą ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów z:

- wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu porfiryn (ostra porfiria przerywana);
- odwodnieniem;
- bezpośrednio po dużych zabiegach chirurgicznych.

Ciężkie, ostre reakcje nadwrażliwości (np. wstrząs anafilaktyczny) obserwuje się bardzo rzadko. Po wystąpieniu pierwszych objawów nadwrażliwości po podaniu deksketoprofenu, należy przerwać stosowanie produktu leczniczego. Właściwe leczenie, odpowiednie do objawów, powinno zostać zastosowane przez personel medyczny.

U pacjentów z astmą oraz przewlekłym nieżytem nosa, przewlekłym zapaleniem zatok i (lub) polipami nosa, ryzyko wystąpienia uczulenia na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ jest wyższe niż u reszty populacji. Podanie tego produktu leczniczego może spowodować wystąpienie ataków astmy lub skurcz oskrzeli, szczególnie u pacjentów z uczuleniem na kwas acetylosalicylowy i (lub) leki z grupy NLPZ (patrz punkt 4.3).

Deksketoprofen należy podawać z zachowaniem ostrożności pacjentom z zaburzeniami krwiotworzenia, układowym toczeniem rumieniowatym (SLE) i mieszaną chorobą tkanki łącznej.

### **Dzieci i młodzież**

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego Skudexa u dzieci i młodzieży nie zostały ustalone, dlatego nie należy stosować tego produktu u dzieci i młodzieży.

### *Tramadol*

Tramadol należy stosować ze szczególną ostrożnością u pacjentów uzależnionych, pacjentów z urazami głowy, w szoku, pacjentów ze zmniejszonym poziomem świadomości niewiadomego pochodzenia, pacjentów z zaburzeniami czynności ośrodka oddechowego oraz zaburzeniami oddychania lub zwiększonym ciśnieniem śródczaszkowym.

Tramadol należy stosować z ostrożnością u pacjentów wrażliwych na opioidy.

Należy zachować ostrożność w trakcie leczenia pacjentów z depresją oddechową lub gdy podawane są jednocześnie leki hamujące czynność ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.5), lub gdy została znacznie przekroczona zalecana dawka (patrz punkt 4.9), gdyż istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia depresji oddechowej w tych przypadkach.

U pacjentów stosujących tramadol w zalecanych dawkach odnotowano przypadki wystąpienia drgawek. Ryzyko ich wystąpienia może się zwiększyć po przekroczeniu zalecanej maksymalnej dawki dobowej tramadolu (400 mg).

Ponadto tramadol może zwiększać ryzyko wystąpienia napadów drgawek u pacjentów przyjmujących inne produkty lecznicze obniżające próg drgawkowy (patrz punkt 4.5). Pacjenci z padaczką lub podatni na występowanie drgawek powinni być leczeni tramadolem tylko, gdy jest to bezwzględnie konieczne.

### **Tolerancja i zaburzenia stosowania opioidów (nadużywanie i uzależnienie)**

Tolerancja, uzależnienie fizyczne i psychiczne oraz zaburzenia związane z używaniem opioidów (OUD, ang. opioid use disorder) mogą rozwinąć się po wielokrotnym podaniu opioidów, takich jak Skudexa. Większa dawka i dłuższy czas leczenia opioidami mogą zwiększać ryzyko rozwoju OUD. Nadużywanie lub celowe niewłaściwe stosowanie produktu Skudexa może prowadzić do przedawkowania i (lub) zgonu. Ryzyko OUD jest zwiększone u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym lub rodzinnym (rodzice lub rodzeństwo) stwierdzono zaburzenia związane z nadużywaniem substancji (w tym zaburzenia związane z używaniem alkoholu) oraz u osób aktualnie używających tytoniu lub u pacjentów, u których w wywiadzie osobistym stwierdzono występowanie innych zaburzeń psychicznych (np. ciężka depresja, lęk i zaburzenia osobowości).

Przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia produktem Skudexa należy uzgodnić z pacjentem cele leczenia i plan zakończenia leczenia (patrz punkt 4.2). Przed rozpoczęciem leczenia i w jego

trakcie należy również informować pacjenta o zagrożeniach i objawach OUD. Należy zalecić pacjentowi, aby skontaktował się z lekarzem w razie wystąpienia takich objawów. Konieczna będzie obserwacja, czy u pacjenta nie występują objawy zachowań związanych z poszukiwaniem leków (np. zbyt wczesne prośby o uzupełnienie leków). Obejmuje to przegląd jednocześnie przyjmowanych opioidów i leków psychoaktywnych (takich jak benzodiazepiny). Jeśli u pacjenta wystąpią takie przedmiotowe i podmiotowe objawy OUD, należy rozważyć konsultację ze specjalistą ds. uzależnień.

### **Ryzyko związane z równoczesnym stosowaniem leków uspokajających takich jak benzodiazepiny lub inne leki działające podobnie do benzodiazepin:**

Jednoczesne stosowanie produktu Skudexa z lekami uspokajającymi takimi jak benzodiazepiny lub innymi lekami działającymi podobnie do benzodiazepin może prowadzić do uspokojenia polekowego, depresji oddechowej, śpiączki i zgonu. Ze względu na takie ryzyko, leki uspokajające należy przepisywać do równoczesnego stosowania wyłącznie dla pacjentów, u których nie jest możliwe zastosowanie innych form leczenia. Jeśli została podjęta decyzja o przepisaniu pacjentowi produktu Skudexa do równoczesnego stosowania z lekami uspokajającymi, należy zastosować najmniejszą możliwą dawkę, a czas leczenia powinien być tak krótki jak to możliwe.

Pacjenta należy obserwować w kierunku wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych depresji oddechowej i uspokojenia polekowego. W związku z tym należy poinformować pacjentów i ich opiekunów o takich objawach (patrz punkt 4.5).

### **Zespół serotoninowy**

U pacjentów otrzymujących tramadol w skojarzeniu z innymi lekami o działaniu serotoninergicznym lub w monoterapii, występowały przypadki zespołu serotoninowego - stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).

Jeśli jednoczesne przyjmowanie innych leków o działaniu serotoninergicznym jest klinicznie uzasadnione, zaleca się uważną obserwację pacjenta, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia i podczas zwiększania dawki.

Objawy zespołu serotoninowego mogą obejmować zmiany stanu psychicznego, niestabilność autonomiczną, zaburzenia nerwowo-mięśniowe lub objawy dotyczące układu pokarmowego. Jeśli podejrzewa się występowanie zespołu serotoninowego, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub odstawienie leczenia, w zależności od stopnia nasilenia objawów. Odstawienie leków serotoninergicznych zwykle przynosi szybką poprawę.

### **Zaburzenia oddychania w czasie snu**

Opioidy mogą powodować zaburzenia oddychania w czasie snu, w tym centralny bezdech senny (CBS) oraz niedotlenienie podczas snu. Stosowanie opioidów zwiększa ryzyko wystąpienia CBS w sposób zależny od dawki. U pacjentów, u których występuje CBS, należy rozważyć zmniejszenie całkowitej dawki opioidów.

### **Niewydolność nadnerczy**

Opioidowe leki przeciwbólowe mogą czasem powodować odwracalną niewydolność nadnerczy, z koniecznością stałego kontrolowania i leczenia zastępczego glikokortykosteroidami. Objawy ostrej lub przewlekłej niewydolności nadnerczy mogą obejmować silny ból brzucha, nudności i wymioty, niskie ciśnienie krwi, znaczne zmęczenie, zmniejszony apetyt i zmniejszenie masy ciała.

### **Metabolizm z udziałem CYP2D6**

Tramadol jest metabolizowany z udziałem enzymu wątrobowego CYP2D6. Jeśli u pacjenta występuje niedobór lub całkowity brak tego enzymu, może nie być uzyskane odpowiednie działanie przeciwbólowe. Szacuje się, że niedobór ten może występować nawet u 7% populacji pochodzenia kaukaskiego. Jeżeli jednak pacjent ma wyjątkowo szybki metabolizm, występuje ryzyko rozwoju toksyczności opioidów, nawet po zastosowaniu zwykle zalecanych dawek. Ogólne objawy toksyczności opioidów obejmują splątanie, senność, płytki oddech, zwężenie źrenic, nudności, wymioty, zaparcie i brak łaknienia. W ciężkich przypadkach mogą wystąpić objawy depresji krążeniowo-oddechowej, która może zagrażać życiu i bardzo rzadko zakończyć

się zgonem. Poniżej podsumowano szacunkową częstość występowania osób z wyjątkowo szybkim metabolizmem w różnych populacjach:

| Populacja             | Częstość występowania, % |
|-----------------------|--------------------------|
| Afrykańska (etiopska) | 29%                      |
| Afroamerykańska       | 3,4% do 6,5%             |
| Azjatycka             | 1,2% do 2%               |
| Kaukaska              | 3,6% do 6,5%             |
| Grecka                | 6,0%                     |
| Węgierska             | 1,9%                     |
| Północnoeuropejska    | 1% do 2%                 |

#### **Stosowanie po zabiegach chirurgicznych u dzieci**

W opublikowanej literaturze pojawiły się doniesienia, że tramadol podawany po zabiegach chirurgicznych u dzieci po usunięciu migdałków gardłowych i (lub) migdałka podniebiennego w leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego, wykazywał rzadkie, ale zagrażające życiu, działania niepożądane. Należy zachować najwyższą ostrożność podczas podawania tramadolu dzieciom w celu uśmierzenia bólu po zabiegu chirurgicznym; należy jednocześnie uważnie obserwować, czy nie występują objawy toksyczności opioidów, w tym depresja oddechowa.

#### **Dzieci z zaburzeniami oddychania**

Nie zaleca się stosowania tramadolu u dzieci, u których czynność oddechowa może być osłabiona, w tym u dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, ciężkimi chorobami serca lub układu oddechowego, zakażeniami górnych dróg oddechowych lub płuc, urazami wielonarządowymi lub po rozległych zabiegach chirurgicznych. Czynniki te mogą powodować nasilenie objawów toksyczności opioidów.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących wpływu interakcji na profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Skudexa. Jednak należy wziąć pod uwagę interakcje odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

##### *Deksketoprofen*

Następujące interakcje dotyczą całej grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ):

##### Nie należy jednocześnie stosować:

- Inne NLPZ (obejmujące selektywne inhibitory cyklooksigenazy-2), zawierające duże dawki salicylanów ( $\geq 3$  g na dobę): jednoczesne podawanie kilku NLPZ może poprzez działanie synergistyczne zwiększać ryzyko wystąpienia choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz krwawienia z przewodu pokarmowego.
- Leki przeciwzakrzepowe: NLPZ mogą zwiększać działanie leków przeciwzakrzepowych, takich jak warfaryna, ze względu na wysoki stopień wiązania deksketoprofenu z białkami osocza i hamowanie czynności płytek oraz uszkodzenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy. Jeżeli nie można uniknąć zastosowania takiego połączenia leków, należy prowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorowanie wskaźników badań laboratoryjnych.
- Heparyny: zwiększone ryzyko krwotoku (ze względu na hamowanie czynności płytek i uszkodzenie błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy). Jeżeli nie można uniknąć stosowania takiego połączenia, należy prowadzić staranną obserwację kliniczną i monitorowanie wskaźników badań laboratoryjnych.
- Kortykosteroidy: zwiększone ryzyko wystąpienia owrzodzenia przewodu pokarmowego oraz krwawienia.

- Lit (interakcje opisywane dla kilku NLPZ): NLPZ zwiększają stężenie litu we krwi, które może osiągnąć wartości toksyczne (zmniejszone wydalanie litu przez nerki). Z tego powodu ten wskaźnik wymaga monitorowania na początku, podczas modyfikacji i przerwania leczenia deksketoprofenem.
- Metotreksat, stosowany w dużych dawkach 15 mg na tydzień lub większych: zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku zmniejszenia klirensu nerkowego metotreksatu przez niesteroidowe leki przeciwzapalne.
- Pochodne hydantoin (obejmujące fenytoinę) i sulfonamidy: może nastąpić zwiększenie działania toksycznego tych substancji.

Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania środków ostrożności:

- Leki moczopędne, ACE inhibitory, antybiotyki aminoglikozydowe i antagoniści receptora angiotensyny II: deksketoprofen może zmniejszać działanie leków moczopędnych i leków hipotensyjnych. U niektórych pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (np. pacjentów odwodnionych lub pacjentów w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek) jednoczesne podawanie leków hamujących cyklooksygenazę i ACE inhibitorów, antagonistów receptora angiotensyny II lub antybiotyków aminoglikozydowych może prowadzić do dalszego pogorszenia czynności nerek, które zazwyczaj jest odwracalne. W przypadku jednoczesnego podawania deksketoprofenu i leku moczopędnego bardzo ważne jest zapewnienie odpowiedniego nawodnienia pacjenta i kontrola czynności nerek na początku leczenia oraz ich okresowe kontrolowanie w późniejszym czasie. Jednoczesne stosowanie deksketoprofenu i leków moczopędnych oszczędzających potas może prowadzić do hiperkalemii. Wymagane jest monitorowanie stężenia potasu we krwi (patrz punkt 4.4)
- Metotreksat stosowany w małych dawkach, mniejszych niż 15 mg na tydzień: zwiększone działanie toksyczne metotreksatu na układ krwiotwórczy w wyniku zmniejszenia klirensu nerkowego przez leki przeciwzapalne. Konieczna jest cotygodniowa kontrola wskaźników morfologii krwi podczas pierwszych tygodni stosowania skojarzonego. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku zaburzeń czynności nerek nawet jeśli są łagodne oraz u pacjentów w podeszłym wieku.
- Pentoksyfilina: zwiększone ryzyko krwawienia. Należy prowadzić dokładną obserwację kliniczną i częściej kontrolować czas krwawienia.
- Zydowudyna: ryzyko zwiększonej toksyczności dla czerwonych krwinek poprzez wpływ na retikulocyty, z ciężką niedokrwistością występującą tydzień po rozpoczęciu leczenia za pomocą NLPZ. Należy kontrolować wskaźniki morfologii krwi i liczbę retikulocytów w okresie od jednego do dwóch tygodni od rozpoczęcia leczenia za pomocą NLPZ.
- Pochodne sulfonilomocznika: NLPZ mogą zwiększać działanie hipoglikemizujące pochodnych sulfonilomocznika przez wypieranie ich z połączeń z białkami osocza.

Jednoczesne stosowanie wymaga wzięcia pod uwagę:

- Beta-blokery: leczenie za pomocą NLPZ może zmniejszyć ich działanie przeciwnadciśnieniowe poprzez hamowanie syntezy prostaglandyn.
  - Cyklosporyna i takrolimus: działanie nefrotoksyczne może się zwiększać pod wpływem NLPZ za pośrednictwem prostaglandyn nerkowych. Należy kontrolować czynność nerek podczas leczenia skojarzonego.
  - Leki trombolityczne: zwiększone ryzyko krwawienia.
  - Leki przeciwplatekcyjne i selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRIs): zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4).
  - Probenecyd: stężenie deksketoprofenu w osoczu może się zwiększyć; interakcja ta może być spowodowana hamującym wpływem probenecydu na wydalanie cewkowe w nerce oraz sprzężanie z glukuronianami i wymaga modyfikacji dawki deksketoprofenu.
  - Glikozydy nasercowe: NLPZ mogą zwiększać stężenie glikozydów w osoczu.
  - Mifepryston: ponieważ teoretycznie istnieje ryzyko, że niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą zmieniać skuteczność mifeprystonu, nie powinno się stosować NLPZ przez 8 do 12 dni od podania mifeprystonu.
- Ograniczone dane sugerują, że jednoczesne podanie leków z grupy NLPZ z prostaglandynami w tym samym dniu, nie powoduje osłabienia działania mifeprystonu lub prostaglandyn wpływających na dojrzewanie szyjki macicy lub kurczliwość macicy i nie

- zmniejsza skuteczności klinicznej farmakologicznego przerwania ciąży.
- Antybiotyki chinolonowe: dane z badań u zwierząt wskazują, że duże dawki chinolonów podawane w połączeniu z NLPZ mogą zwiększać ryzyko wystąpienia drgawek.
- Tenofowir: jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zwiększać stężenie azotu mocznikowego i kreatyniny w osoczu. W związku z tym czynność nerek powinna być monitorowana w celu kontroli potencjalnego synergicznego wpływu na czynność nerek.
- Deferazyroks: jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zwiększać ryzyko toksycznego wpływu na układ pokarmowy. Wymagane jest ściśle monitorowanie kliniczne pacjentów, gdy stosuje się deferazyroks łącznie z tą grupą leków.
- Pemetreksed: jednoczesne stosowanie leków z grupy NLPZ może zmniejszyć eliminację pemetreksedu, dlatego należy zachować ostrożność w czasie stosowania wyższych dawek NLPZ. Pacjentom z łagodną do umiarkowanej niewydolnością nerek (klirens kreatyniny od 45 do 79 ml/minutę), nie należy podawać jednocześnie pemetreksedu z lekami z grupy NLPZ na 2 dni przed i przez 2 dni po podaniu pemetreksedu.

### *Tramadol*

#### Nie należy jednocześnie stosować:

- Tramadolu nie należy stosować jednocześnie z inhibitorami monoaminoooksydazy (MAO) (patrz punkt 4.3). U pacjentów leczonych inhibitorami MAO w okresie 14 dni przed zastosowaniem opioidu petydyny, zaobserwowano zagrażające życiu zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego, układu oddechowego i sercowo-naczyniowego. Nie można wykluczyć takich samych reakcji po zastosowaniu tramadolu.
- Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tramadolu z pochodnymi kumaryny (np. warfaryną) ze względu na doniesienia o zwiększeniu wartości wskaźnika INR z dużymi krwawieniami i wybroczynami u niektórych pacjentów.
- Równoczesne stosowanie tramadolu z lekami o mieszanym potencjale agonistyczno-antagonistycznym w stosunku do receptorów opioidowych (np. buprenorfina, nalbufina, pentazocyna) nie jest wskazane ze względu na teoretyczną możliwość osłabienia w takim przypadku działania czystego agonisty.

#### Jednoczesne stosowanie wymagające zachowania środków ostrożności:

- Tramadol może wywoływać napady drgawek oraz zwiększać ryzyko wywołania drgawek przez stosowanie selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków przeciwpsychotycznych i innych leków obniżających próg drgawkowy (takich jak bupropion, mirtazapina, tetrahydrokanabinol).
- Jednoczesne terapeutyczne stosowanie tramadolu i innych leków serotoninergicznych, takich jak selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI), inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI), inhibitory MAO (patrz punkt 4.3), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz mitrazapina, może prowadzić do powstania zespołu serotoninowego, stanu mogącego zagrażać życiu (patrz punkty 4.4 i 4.8).
- Jednoczesne stosowanie leków opioidowych z lekami uspokajającymi takimi jak gabapentynoidy (gabapentyna i pregabalina), benzodiazepiny lub leki o podobnym działaniu może powodować depresję oddechową, niedociśnienie, głębokie uspokojenie, śpiączkę lub zgon ze względu na dodatkowe działanie hamujące na OUN. Dawkowanie i czas równoczesnego stosowania powinny być ograniczone (patrz punkt 4.4).

#### Jednoczesne stosowanie wymaga wzięcia pod uwagę:

- Jednoczesne stosowanie tramadolu z innymi lekami działającymi hamująco na ośrodkowy układ nerwowy lub alkoholem może nasilać objawy niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.8).
- Wyniki badań farmakokinetycznych wykazały jak dotąd, że w przypadku jednoczesnego lub wcześniejszego podania cymetydyny (inhibitora enzymatycznego) nie zachodzą istotne kliniczne interakcje.
- Jednoczesne lub wcześniejsze podanie karbamazepiny (induktor enzymatyczny) może zmniejszać działanie przeciwbólne i skracać czas działania tramadolu.

- W ograniczonej liczbie badań wskazano zwiększone zapotrzebowanie na tramadol u pacjentów z bólem pooperacyjnym, którym przed lub po zabiegu operacyjnym podano jako lek przeciwwymiotny antagonistę receptorów serotoninowych 5-HT<sub>3</sub> ondansetron.
- Inne leki hamujące CYP3A4, takie jak ketokonazol i erytromycyna, mogą hamować metabolizm tramadolu (N-demetylację), a także prawdopodobnie metabolizm jego aktywnego O-demetylowanego metabolitu. Znaczenie kliniczne tych interakcji nie było dotąd badane.

#### 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

##### Ciąża

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu leczniczego Skudexa u kobiet w ciąży. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Skudexa stosowanego u pacjentek w ciąży nie został ustalony w badaniach klinicznych zawartych w tej sekcji. Należy wziąć po uwagę dane odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

##### *Deksketoprofen*

Działanie hamujące na syntezę prostaglandyn może mieć negatywny wpływ na przebieg ciąży i (lub) rozwój embrionu i (lub) płodu. Dane z badań epidemiologicznych sugerują zwiększone ryzyko poronienia i zaburzeń budowy serca oraz wytrzewienia po zastosowaniu inhibitora syntezy prostaglandyn we wczesnej ciąży. Całkowite ryzyko zaburzeń budowy układu sercowo-naczyniowego zwiększało się z mniej niż 1% do około 1,5%. Uważa się, iż ryzyko zwiększa się wraz ze zwiększaniem dawki i czasu trwania leczenia. W badaniach na zwierzętach wykazano, że podawanie inhibitora syntezy prostaglandyn powodowało poronienie przed lub po zagnieżdżeniu się jaja płodowego oraz śmiertelność embrionu lub płodu. Dodatkowo u zwierząt, którym podawano inhibitor syntezy prostaglandyn w okresie organogenezy, obserwowano zwiększoną częstość występowania różnych wad płodu włączając zaburzenia budowy układu sercowo-naczyniowego. Mimo to, badania na zwierzętach, którym podawano deksketoprofen nie wykazały toksycznego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Od 20. tygodnia ciąży stosowanie deksketoprofenu może powodować małowodzie spowodowane zaburzeniami czynności nerek płodu. Może ono wystąpić krótko po rozpoczęciu leczenia i zwykle ustępuje po jego przerwaniu. Ponadto zgłaszano przypadki zwężenia przewodu tętniczego po leczeniu w drugim trymestrze, z których większość ustąpiła po zaprzestaniu leczenia.

W trzecim trymestrze ciąży wszystkie inhibitory syntezy prostaglandyn mogą działać na płód w następujący sposób:

- toksyczne działanie dotyczące płuc i serca (przedwczesne zwężenie/zamknięcie przewodu tętniczego i nadciśnienie płucne),
- zaburzenia czynności nerek (patrz powyżej).

Pod koniec ciąży kobieta i płód mogą być narażeni:

- możliwość wydłużenia czasu krwawienia, działanie antyagregacyjne, które może wystąpić nawet po zastosowaniu bardzo małych dawek,
- hamowanie skurczów macicy, co może powodować opóźnianie lub przedłużanie porodu.

##### *Tramadol*

Badania na zwierzętach wykazały, że duże dawki tramadolu wpływają na rozwój narządów, proces kostnienia oraz śmiertelność noworodków. Nie obserwowano działania teratogenego. Tramadol przenika przez barierę łożyska. Bezpieczeństwo stosowania tramadolu w ciąży nie zostało ustalone.

Tramadol podawany w okresie przed- lub w okołoporodowym nie zaburza czynności skurczowej macicy. U noworodków może wywołać zmiany częstości oddechów, które jednak zazwyczaj nie mają znaczenia klinicznego. Długotrwałe stosowanie tramadolu w czasie ciąży może prowadzić do wystąpienia zespołu odstawiennego u noworodka.

W związku z powyższym produkt leczniczy Skudexa jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w ciąży (patrz punkt 4.3).

#### Karmienie piersią

Nie przeprowadzono badań w celu zbadania przenikania produktu leczniczego Skudexa do mleka kobiet karmiących. Należy wziąć pod uwagę dane odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

#### *Deksketoprofen*

Nie wiadomo, czy deksketoprofen przenika do mleka kobiet karmiących piersią.

#### *Tramadol*

Tramadol i jego metabolity występują w niewielkich ilościach w mleku kobiet karmiących. U kobiet karmiących piersią około 0,1% dawki tramadolu przyjętej przez matkę przenika do mleka. W okresie bezpośrednio po porodzie, przyjęte przez matkę doustne dawki dobowe wynoszące do 400 mg, odpowiadają średniej ilości tramadolu przyjętej przez karmionego piersią noworodka, co jest równe 3% dawki skorygowanej względem masy ciała matki. Z tego względu tramadolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią albo przerwać karmienie piersią podczas leczenia tramadolem. W przypadku podania pojedynczej dawki tramadolu przerywanie karmienia piersią nie jest na ogół konieczne.

W związku z powyższym produkt leczniczy Skudexa jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet karmiących piersią (patrz punkt 4.3).

#### Płodność

Tak jak w przypadku innych leków z grupy NLPZ, stosowanie deksketoprofenu może zaburzać płodność kobiet i nie jest zalecane u kobiet planujących ciążę. Należy rozważyć odstawienie deksketoprofenu u kobiet, które mają trudności z zajściem w ciążę lub które są poddawane badaniom z powodu niepłodności.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Wpływ dotyczący pojedynczych składników produktu leczniczego Skudexa ma zastosowanie także dla substancji stosowanych łącznie.

#### *Deksketoprofen*

Deksketoprofen wywiera niewielki lub umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w związku z możliwością wystąpienia zawrotów głowy lub senności.

#### *Tramadol*

Nawet w zalecanych dawkach tramadol może powodować objawy jak senność i zawroty głowy i tym samym zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Dotyczy to szczególnie przypadków jednoczesnego stosowania z alkoholem lub innymi substancjami psychotropowymi.

### **4.8 Działania niepożądane**

Zdarzenia niepożądane, które zgłaszano w badaniach klinicznych przeprowadzonych z produktem Skudexa, których związek z podawaniem produktu leczniczego Skudexa uznano za co najmniej możliwy oraz działań niepożądanych opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla deksketoprofenu i tramadolu w postaciach do stosowania doustnego podano poniżej, grupując je według układów i narządów:

Te częstości są określone w następujący sposób:

Bardzo często:  $\geq 1/10$

Często:  $\geq 1/100$  do  $<1/10$

Niezbyt często:  $\geq 1 / 1000$  do  $< 1/100$

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

Bardzo rzadko ( $< 1 / 10\ 000$ )

Częstość nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

| MedDRA<br>KLASYFIKACJA<br>UKŁADÓW I<br>NARZĄDÓW | Działanie<br>niepożądane   | Częstość       |                |                   |
|---|--|----------------|----------------|-------------------|
|   |  | Skudexa        | Deksketoprofen | Tramadol          |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>       | Trombocytoza   | Niezbyt często |                |                   |
|   | Neutropenia  | -              | Bardzo rzadko  | -                 |
|   | Małopłytkowość   | -              | Bardzo rzadko  | -                 |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>       | Nadwrażliwość (np. duszność, skurcz oskrzeli, świszczący oddech, obrzęk naczynioruchowy) | -              | Bardzo rzadko  | Rzadko            |
|   | Reakcje anafilaktyczne, w tym wstrząs anafilaktyczny                                     | -              | Bardzo rzadko  | Rzadko            |
|   | Obrzęk gardła  | Niezbyt często | Rzadko         | -                 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>      | Zaburzenia apetytu   |                |                | Rzadko            |
|   | Zmniejszony apetyt   | -              | Rzadko         | -                 |
|   | Hypoglikemia   |                |                | Częstość nieznana |
|   | Hypokaliemia   | Niezbyt często |                |                   |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                    | Niepokój   |                | Niezbyt często | Rzadko            |
|   | Zaburzenia poznawcze   |                |                | Rzadko            |
|   | Stan splątania   |                |                | Rzadko            |
|   | Przyzwyczajenie  |                |                | Rzadko            |
|   | Halucynacje  |                |                | Rzadko            |
|   | Bezsenna   |                | Niezbyt często |                   |
|   | Zmieniony nastrój  |                |                | Rzadko            |
|   | Koszmary senne   |                |                | Rzadko            |
|   | Zaburzenia psychiatryczne  | Niezbyt często |                |                   |
|   | Zaburzenia snu   |                |                | Rzadko            |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>              | Zaburzenia koordynacji   |                |                | Rzadko            |
|   | Zaniki pamięci   | Niezbyt często |                |                   |
|   | Zawroty głowy  | Często         | Niezbyt często | Bardzo często     |
|   | Padaczka   |                |                | Rzadko            |
|   | Ból głowy  | Niezbyt często | Niezbyt często | Często            |
|   | Mimowolne skurcze mięśni   |                |                | Rzadko            |
|   | Parestezje   |                | Rzadko         | Rzadko            |
|   | Zaburzenia czucia  |                |                | Rzadko            |
|   | Zespół serotoninowy  |                |                | Częstość nieznana |
|   | Senność  | Często         | Niezbyt często | Często            |
|   | Zaburzenia mowy  |                |                | Częstość nieznana |
|   | Omdlenia   |                | Rzadko         | Rzadko            |
|   | Drżenie  |                |                | Rzadko            |

|   |                                       |                |                   |                   |
|---|---------------------------------------|----------------|-------------------|-------------------|
| <b>Zaburzenia oka</b>   | Nieostre widzenie                     |                | Bardzo rzadko     | Rzadko            |
|   | Rozszerzenie źrenic                   |                |                   | Częstość nieznana |
|   | Zwężenie źrenic                       |                |                   | Rzadko            |
|   | Obrzęki w okolicy oczu                | Niezbyt często |                   |                   |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     | Szumy uszne                           |                | Bardzo rzadko     |                   |
|   | Zawroty głowy                         | Niezbyt często | Niezbyt często    |                   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   | Bradykardia                           |                |                   | Rzadko            |
|   | Kołatanie serca                       |                | Niezbyt często    | Niezbyt często    |
|   | Zespół Kounisa                        |                | Częstość nieznana |                   |
|   | Tachykardia                           | Niezbyt często | Bardzo rzadko     | Niezbyt często    |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  | Zapaść                                |                |                   | Niezbyt często    |
|   | Nagłe zaczerwienienie twarzy          |                | Niezbyt często    |                   |
|   | Przełom nadciśnieniowy                | Niezbyt często |                   |                   |
|   | Niedociśnienie tętnicze               | Niezbyt często | Bardzo rzadko     |                   |
|   | Niedociśnienie ortostatyczne          |                |                   | Niezbyt często    |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> | Zwolnienie częstości oddechów         |                | Rzadko            |                   |
|   | Skurcz oskrzeli                       |                | Bardzo rzadko     |                   |
|   | Duszność                              |                | Bardzo rzadko     | Rzadko            |
|   | Depresja oddechowa                    |                |                   | Niezbyt często    |
|   | Czkawka                               |                |                   | Częstość nieznana |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     | Uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej | Niezbyt często |                   | Niezbyt często    |
|   | Uczucie rozdęcia brzucha              | Niezbyt często |                   | Niezbyt często    |
|   | Ból brzucha                           |                | Często            |                   |
|   | Zaparcia                              | Niezbyt często | Niezbyt często    | Często            |
|   | Biegunka                              |                | Często            | Niezbyt często    |
|   | Suchość błony śluzowej jamy ustnej    |                | Niezbyt często    | Często            |
|   | Niestrawność                          | Niezbyt często | Często            |                   |
|   | Wzdęcia                               |                | Niezbyt często    |                   |
|   | Nieżył żołądka                        |                | Niezbyt często    |                   |
|   | Podrażnienie przewodu pokarmowego     |                | Niezbyt często    |                   |
|   | Nudności                              | Często         | Często            | Bardzo często     |
|   | Zapalenie trzustki                    |                | Bardzo rzadko     |                   |
|   | Krwawienie z wrzodu trawiennego       |                | Rzadko            |                   |
|   | Perforacja wrzodu trawiennego         |                | Rzadko            |                   |
|   | Choroba wrzodowa                      |                | Rzadko            |                   |
|   | Odruchy wymiotne                      |                |                   | Niezbyt często    |
|   | Wymioty                               | Często         | Często            | Często            |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           | Zapalenie wątroby                     |                | Rzadko            |                   |
|   | Miażdżowe (wątrobowokomórko           |                | Rzadko            |                   |

|  |  |                |                   |                      |
|--|--|----------------|-------------------|----------------------|
|  | we) uszkodzenie wątroby  |                |                   |                      |
|  | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych w tym nieprawidłowe wyniki testów wątrobowych i zwiększenie stężenia gamma-glutamylotransferazy | Niezbyt często | Rzadko            | Bardzo rzadko        |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              | Trądzik  |                | Rzadko            |                      |
|  | Obrzęk twarzy  | Niezbyt często | Bardzo rzadko     |                      |
|  | Zwiększone pocenie się   | Niezbyt często | Rzadko            | Często               |
|  | Nadwrażliwość na światło   |                | Bardzo rzadko     |                      |
|  | Świąd  |                | Bardzo rzadko     | Niezbyt często       |
|  | Wysypka  |                | Niezbyt często    | Niezbyt często       |
|  | Zespół Stevens-Johnsona  |                | Bardzo rzadko     |                      |
|  | Toksyczne martwice oddzielanie się naskórka (zespół Lyell'a),  |                | Bardzo rzadko     |                      |
|  | Pokrzywka  | Niezbyt często | Rzadko            | Niezbyt często       |
|  | Rumień trwały  |                | Częstość nieznana |                      |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> | Ból pleców   |                | Rzadko            |                      |
|  | Oslabienie   |                |                   | Rzadko               |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 | Trudności w oddawaniu moczu  |                |                   | Rzadko               |
|  | Krwiomocz  | Niezbyt często |                   |                      |
|  | Zaburzenia oddawania moczu   |                |                   | Rzadko               |
|  | Zapalenie nerek  |                | Bardzo rzadko     |                      |
|  | Zespół nerczycowy  |                | Bardzo rzadko     |                      |
|  | Wielomocz  |                | Rzadko            |                      |
|  | Niewydolność nerek ostra   |                | Rzadko            |                      |
|  | Zatrzymanie moczu  |                |                   | Rzadko               |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            | Zaburzenia miesiączkowania   |                | Rzadko            |                      |
|  | Zaburzenia gruczołu krokowego  |                | Rzadko            |                      |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       | Astenia  | Niezbyt często | Niezbyt często    |                      |
|  | Dreszcze   | Niezbyt często | Niezbyt często    |                      |
|  | Uczucie dyskomfortu  | Niezbyt często |                   |                      |
|  | Samopoczucie odbiegające od normalnego   | Niezbyt często |                   |                      |
|  | Zespół odstawienia leku (pobudzenie, niepokój, nerwowość,  |                |                   | Rzadko/Bardzo rzadko |

|                              |  |                |                |        |
|------------------------------|--|----------------|----------------|--------|
|                              | bezsenność, hiperkineza, drżenie i zaburzenia przewodzenia pokarmowego: rzadkie; napady paniki, ciężkie lęki, omamy, parestezje, szumy uszne, nietypowe objawy ze strony OUN takie jak. splątanie, urojenia, depersonalizacja, odrealnienie, paranoja) |                |                |        |
|                              | Zmęczenie  |                | Niezbyt często | Często |
|                              | Złe samopoczucie   | Niezbyt często | Niezbyt często |        |
|                              | Obrzęki obwodowe   |                | Rzadko         |        |
|                              | Ból  |                | Niezbyt często |        |
| <b>Badania diagnostyczne</b> | Podwyższone ciśnienie krwi   | Niezbyt często | Rzadko         | Rzadko |
|                              | Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi   | Niezbyt często |                |        |
|                              | Zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi   | Niezbyt często |                |        |

#### *Deksketoprofen - tramadol*

W badaniach klinicznych najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi były nudności, senność, wymioty i zawroty głowy (odpowiednio 3,8%, 3,6%, 3,0% i 2,8% pacjentów).

#### Uzależnienie od leków

Wielokrotne stosowanie produktu Skudexa może prowadzić do rozwoju uzależnienia od leku, nawet stosowanego w dawkach terapeutycznych. Ryzyko uzależnienia od narkotyków może się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka u pacjenta, dawki i czasu trwania leczenia opioidami (patrz punkt 4.4).

#### *Deksketoprofen*

Przewód pokarmowy: najczęściej obserwowane działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądka i jelit. Szczególnie u osób w podeszłym wieku może wystąpić choroba wrzodowa żołądka, perforacja lub krwawienia z żołądka i (lub) dwunastnicy, w niektórych przypadkach zakończone zgonem (patrz punkt 4.4). Po zastosowaniu produktu leczniczego występowały: nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia, zaparcia, niestrawność, ból w podbrzuszu, smoliste stolce, krwawe wymioty, wrzodziejące zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaostrenie zapalenia okrężnicy oraz choroby Leśniowskiego-Crohna (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Rzadziej obserwowano zapalenie błony śluzowej żołądka. Po zastosowaniu leków z grupy NLPZ obserwowano obrzęki, nadciśnienie krwi i niewydolność serca.

Tak jak w przypadku innych NLPZ mogą wystąpić następujące działania niepożądane: jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, głównie u pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym lub mieszaną chorobą tkanki łącznej; oraz reakcje hematologiczne (plamica, niedokrwistość aplastyczna i hemolityczna, rzadko agranulocytoza i hipoplazja szpiku).

Reakcje pęcherzowe łącznie z zespołem Stevensa Johnsona i toksycznym martwiczym oddzielaniem się naskórka (bardzo rzadko).  
Z badań klinicznych i danych epidemiologicznych wynika, że przyjmowanie niektórych NLPZ (szczególnie długotrwałe w dużych dawkach) jest związane z niewielkim zwiększeniem ryzyka zdarzeń zakrzepowych tętnic (np. zawał serca lub udar) (patrz punkt 4.4).

#### *Tramadol*

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu tramadolu są nudności i zawroty głowy, które występują u ponad 10% pacjentów.

Jeśli zalecane dawki są znacznie przekroczone i jednocześnie są podawane inne substancje wpływające hamująco na centralny układ nerwowy (patrz punkt 4.5) może wystąpić depresja oddechowa.

Odnotowano nasilenie objawów astmy, choć związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Drgawki padaczkowe występowały głównie po podaniu dużych dawek tramadolu lub po jednoczesnym stosowaniu leków, które mogą obniżyć próg drgawkowy lub same wywoływać drgawki mózgowe (patrz punkt 4.4 i punkt 4.5).

Objawy odstawienia, podobne do występujących podczas odstawienia opiatów, które mogą występować to: pobudzenie, niepokój, nerwowość, bezsenność, hiperkineza, drżenie i objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Inne objawy, które są bardzo rzadko obserwowane po odstawieniu tramadolu to: napady paniki, ciężkiego niepokoju, omamy, parestezje, szum w uszach i nietypowe objawy ze strony OUN (tj. zmieszanie, urojenia, depersonalizacja, odrealnienie, paranoja).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków przedawkowania. Należy wziąć pod uwagę dane odnotowane dla deksketoprofenu i tramadolu stosowanych w monoterapii.

#### Objawy

##### *Deksketoprofen*

Nie są znane objawy przedawkowania deksketoprofenu.

Po przyjęciu produktów leczniczych zawierających deksketoprofen występują objawy w obrębie przewodu pokarmowego (wymioty, jadłowstręt, ból brzucha) i zaburzenia neurologiczne (senność, zawroty głowy, dezorientacja, ból głowy).

##### *Tramadol*

W przypadku przedawkowania tramadolu występują praktycznie te same objawy

W zasadzie po zatruciu tramadolem należy oczekiwać objawów zatrucia podobnych do

objawów zatrucia innymi ośrodkowo działającymi lekami przeciwbólowymi (opiodami). Należą do nich szczególnie: zwężenie źrenic, wymioty, zapaść sercowo-naczyniowa, zaburzenia świadomości aż do śpiączki, drgawki oraz depresja oddechowa aż do zatrzymania oddychania. Notowano także przypadki zespołu serotoninowego.

## Postępowanie

### *Deksketoprofen*

W przypadku przypadkowego zażycia lub przedawkowania, niezwłocznie wdrożyć leczenie objawowe, dostosowane do stanu pacjenta.

Należy podać węgiel aktywowany w ciągu godziny od zażycia produktu, jeżeli dorosły lub dziecko przyjęło więcej niż 5 mg/kg mc. Deksketoprofen można usunąć przez dializę.

### *Tramadol*

Należy zapewnić drożność dróg oddechowych (aby zapobiec aspiracji treści żołądkowej) oraz w zależności od objawów, podtrzymywać oddychanie i krążenie. Odrutką w przypadku depresji oddechowej jest nalokson. W badaniach prowadzonych na zwierzętach nie wykazano wpływu naloksonu na występowanie drgawek. W przypadku ich wystąpienia należy podać dożylnie diazepam.

W przypadku zatrucia doustnego zaleca się wykonanie dekontaminacji przewodu pokarmowego z użyciem węgla aktywowanego w ciągu 2 godzin po spożyciu tramadolu.

Tramadol można usunąć na drodze dializy, ale jest on w minimalnym stopniu eliminowany z surowicy krwi poprzez hemodializę lub hemofiltrację. Dlatego leczenie ostrego zatrucia tramadolem wyłącznie za pomocą hemodializy lub hemofiltracji nie jest odpowiednią metodą detoksykacji.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

**Grupa farmakoterapeutyczna:** Opioidy w połączeniu z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, kod ATC: N02AJ14

#### Mechanizm działania

Deksketoprofen jest solą trometaminową kwasu S-(+)-2-(3-benzoilofenylo)propionowego i jest lekiem przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym, który należy do grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (M01AE).

Mechanizm działania niesteroidowych leków przeciwzapalnych jest związany ze zmniejszeniem syntezy prostaglandyn przez zahamowanie aktywności cyklooksygenazy. NLPZ hamują przekształcanie kwasu arachidonowego do cyklicznych endonadtlenków, PGG<sub>2</sub> i PGH<sub>2</sub>, z których powstają prostaglandyny PGE<sup>1</sup>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> i PGD<sub>2</sub> oraz także prostacyklina PGI<sub>2</sub> i tromboksany (TxA<sub>2</sub> i TxB<sub>2</sub>). Ponadto zahamowanie syntezy prostaglandyn może wpływać na inne mediatory zapalenia, takie jak kininy, powodując pośrednie działania, które mogą być dodatkowe w stosunku do działania bezpośredniego.

W badaniach wykazano, że deksketoprofen hamuje aktywność COX-1 i COX-2 u zwierząt i u ludzi.

Chlorowodorek tramadolu należy do syntetycznych opioidowych leków przeciwbólowych o działaniu ośrodkowym. Jest nieselektywnym, częściowym agonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  z większym powinowactwem do receptorów  $\mu$ . Jego aktywność wynika zarówno z niskiego powinowactwa wiązania związku macierzystego i wyższego powinowactwa wiązania metabolitu O-demetylowanego metabolitu M1 do receptorów opioidowych  $\mu$ . W modelach zwierzęcych, M1 wykazuje do 6 razy silniejsze działanie przeciwbólowe w porównaniu z tramadolem, a siła wiązania z receptorem  $\mu$  jest 200 razy większa. W kilku badaniach na zwierzętach wykazano, iż efekt przeciwbólowy (analgezja) wywołany przez tramadol jest tylko

częściowo znoszony przez antagonistę receptorów opioidowych nalokson. Udział zarówno tramadolu jak i metabolitu M1 w wywołaniu znieczulenia u ludzi zależy od stężenia każdego z tych związków w osoczu.

Wykazano, iż tramadol hamuje wychwyt zwrotny noradrenaliny i serotoniny *in vitro*, tak jak kilka innych analgetyków opioidowych. Mechanizmy te mogą niezależnie przyczyniać się do ogólnego profilu przeciwbólowego tramadolu.

Tramadol ma działanie przeciwkaszlowe. W przeciwieństwie do morfiny, tramadol stosowany przeciwbólowo w szerokim zakresie dawek nie hamuje czynności układu oddechowego.

W mniejszym stopniu zaburza również motorykę przewodu pokarmowego. Wpływ tramadolu na układ krążenia jest zazwyczaj niewielki. Uważa się, że siła działania tramadolu równa jest 1/10 do 1/6 siły działania morfiny.

#### Działanie farmakodynamiczne

W badaniach przedklinicznych wykazano synergiczne oddziaływanie między obiema substancjami czynnymi, w modelach dotyczących zarówno ostrych jak i przewlekłych modeli zapalenia, które sugerują, że mniejsze dawki każdej substancji czynnej pozwalają na uzyskanie skutecznego działania przeciwbólowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Badania kliniczne przeprowadzone na kilku modelach bólu nocycyptywnego o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego (w tym ból zębów, ból somatyczny i ból trzewny) wykazały skuteczne działanie przeciwbólowe produktu leczniczego Skudexa.

W podwójnie ślepych, randomizowanym, z podaniem wielu dawek badaniu w grupach równoległych u 606 pacjentek z umiarkowanym do ciężkiego bólu po histerektomii brzusznej, średnia wieku 47,6 (zakres 25 do 73), skuteczność przeciwbólowa kombinacji w stosunku do poszczególnych substancji czynnych została oceniona przy wykorzystaniu sumy wartości różnic w intensywności bólu w przedziale 8 godzin (SPID8) po podaniu pierwszej dawki badanego leku, z intensywnością bólu ocenianą na podstawie 100 mm wizualnej skali analogowej (VAS). Większa wartość SPID oznacza większą ulgę w bólu. Leczenie produktem leczniczym Skudexa prowadziło do znacznie większego efektu przeciwbólowego niż w przypadku poszczególnych składników podanych w tej samej dawce (deksketoprofen 25 mg), lub wyższych dawek (tramadol 100 mg), przy czym wyniki wyniosły: Skudexa (241,8), deksketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

W ciągu pierwszych 8 godzin po podaniu produktu leczniczego Skudexa pacjenci zgłaszali znacznie mniejszą intensywność bólu (*ang. Pain Intensity - PI*) (średnio PI-VAS = 33,6) z istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) różnicą nad deksketoprofenem 25 mg (średnio PI-VAS = 42,6) i tramadolem 100 mg (średnio PI-VAS = 42,9). Lepsze działanie przeciwbólowe produktu leczniczego Skudexa wykazano także w analizie danych z populacji ITT (w której pacjenci, którzy nie otrzymali aktywnego leczenia w postaci pierwszej pojedynczej dawki zostali wyłączeni), obejmujących dane z 56 godzin podawania dawek wielokrotnych według schematu badania z istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) różnicą pomiędzy produktem leczniczym Skudexa i deksketoprofenem 25 mg (-8,4) i tramadolem 100 mg (-5,5).

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Skudexa potrzebowali mniej dodatkowych środków przeciwbólowych (11,8% pacjentów, w porównaniu z 21,3% ( $p = 0,0104$ ) i 21,4% ( $p = 0,0097$ ) odpowiednio po deksketoprofenie 25 mg i tramadolu 100 mg). Jeśli uwzględnić wpływ dodatkowych środków przeciwbólowych, bardziej widoczne staje się lepsze działanie przeciwbólowe produktu leczniczego Skudexa po podaniu dawek wielokrotnych w ciągu 56 godzin, osiągając różnice w PI-VAS na korzyść Skudexa nad deksketoprofenem (-11,0) oraz tramadolem (-9,1) z istotną statystycznie różnicą  $p \leq 0,0001$ .

W podwójnie ślepych, randomizowanym, z podaniem wielu dawek badaniu w grupach równoległych u 641 pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego bólu po operacji rekonstrukcyjnej całego stawu biodrowego, średnia wieku 61,9 (zakres 29 do 80), skuteczność przeciwbólowa kombinacji w stosunku do poszczególnych substancji czynnych została oceniona przy wykorzystaniu sumy wartości różnic w intensywności bólu w przedziale 8 godzin (SPID8) po podaniu pierwszej dawki badanego leku. Leczenie produktem leczniczym Skudexa prowadziło

do znacznie większego efektu przeciwbólowego niż w przypadku poszczególnych składników podanych w tej samej dawce (deksketoprofen 25 mg), lub wyższych dawek (tramadol 100 mg); Skudexa (246,9), deksketoprofen 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6).

W ciągu pierwszych 8 godzin po podaniu produktu leczniczego Skudexa pacjenci zgłaszali znacznie mniejszą intensywność bólu (*ang. Pain Intensity - PI*) (średnio PI-VAS = 26,3) z istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) różnicą nad deksketoprofenem 25 mg (średnio PI-VAS = 33,6) i tramadolem 100 mg (średnio PI-VAS = 33,7).

Lepsze działanie przeciwbólowe produktu leczniczego Skudexa wykazano także w analizie danych z populacji ITT (w której pacjenci, którzy nie otrzymali aktywnego leczenia w postaci pierwszej pojedynczej dawki zostali wyłączeni), obejmujących dane z 56 godzin podawania dawek wielokrotnych według schematu badania z istotną statystycznie ( $p < 0,0001$ ) różnicą pomiędzy produktem leczniczym Skudexa i deksketoprofenem 25 mg (-8,1) i tramadolem 100 mg (-6,3).

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Skudexa potrzebowali mniej doraźnych środków przeciwbólowych (15,5% pacjentów, w porównaniu z 28,0 % ( $p = 0,0017$ ) i 25,2% ( $p = 0,0125$ ) odpowiednio po deksketoprofenie 25 mg i tramadolu 100 mg). Jeśli uwzględnić wpływ dodatkowych środków przeciwbólowych, bardziej widoczne staje się lepsze działanie przeciwbólowe produktu leczniczego Skudexa po podaniu dawek wielokrotnych w ciągu 56 godzin, osiągając różnice w PI-VAS na korzyść produktu leczniczego Skudexa nad deksketoprofenem (-10,4) oraz tramadolem (-8,3) z istotną statystycznie różnicą  $p \leq 0,0001$ .

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Skudexa we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu umiarkowanego do ciężkiego ostrego bólu (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Równoczesne podawanie deksketoprofenu i tramadolu nie powodowało zmian parametrów farmakokinetycznych żadnego ze składników czynnych u zdrowych osób.

U zdrowych osób dorosłych maksymalne stężenia w surowicy deksketoprofenu i tramadolu są osiągane odpowiednio, po około 30 minut (zakres 15 – 60 minut) i po 1,6 do 2 godzin.

#### Deksketoprofen

##### Wchłanianie

Po doustnym podaniu ludziom deksketoprofenu maksymalne stężenie produktu leczniczego  $C_{max}$  występuje po 30 minutach (zakres 15 do 60 minut).

Podczas podawania wraz z pokarmem AUC nie ulega zmianie, jednakże  $C_{max}$  deksketoprofenu zmniejsza się a wchłanianie produktu leczniczego wydłuża się (wydłużenie  $T_{max}$ ).

##### Dystrybucja

Okres półtrwania w fazie dystrybucji wynosi około 0,35 godzin a okres półtrwania w fazie eliminacji od 1,65 godziny. Tak jak w przypadku innych leków posiadających duży stopień wiązania z białkami osocza (99%), średnia objętość dystrybucji jest mniejsza niż 0,25 l/kg. W badaniu farmakokinetyki po podaniu dawek wielokrotnych obserwowano, że AUC po ostatnim podaniu nie różni się od uzyskanych po podaniu pojedynczej dawki, co oznacza, że produkt leczniczy nie kumuluje się w organizmie.

##### Metabolizm i eliminacja

Po podaniu deksketoprofenu w moczu występuje tylko S-(+) enancjomer, co oznacza, że u ludzi nie występuje przekształcanie leku do R-(-) enancjomeru.

Główną drogą eliminacji deksketoprofenu jest sprzęganie z glukuronidami a następnie wydalanie przez nerki.

##### Tramadol

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym wchłania się więcej niż 90% dawki. Średnia bezwzględna biodostępność wynosi w przybliżeniu 70%, niezależnie od jednocześnie przyjętego posiłku.

Różnica pomiędzy wchłoniętym a dostępnym, nie zmetabolizowanym tramadolem jest prawdopodobnie spowodowana małym efektem pierwszego przejścia. Efekt pierwszego przejścia po podaniu doustnym wynosi maksymalnie 30%.

Tramadol ma duże powinowactwo do tkanek ( $V_{d,\beta}=203\pm 40$  l). Wiąże się z białkami osocza w około 20%.

Po doustnym podaniu pojedynczej dawki 100 mg tramadolu w postaci tabletek lub kapsułek młodemu zdrowym ochotnikom, stężenie w surowicy krwi było wykrywalne po około 15 do 45 minut ze średnim stężeniem  $C_{max}$  od 280 do 208 mcg/L i  $T_{max}$  od 1,6 do 2 godzin.

### Dystrybucja

Tramadol przenika przez barierę krew mózg oraz przez łożysko. Bardzo niewielkie jego ilości oraz metabolitu po O-demetylacji stwierdzono w mleku kobiecym (odpowiednio 0,1% oraz 0,02% zastosowanej dawki).

### Metabolizm

U ludzi tramadol jest metabolizowany głównie w wyniku N-i O-demetylacji oraz sprzęgania produktów O-demetylacji z kwasem glukuronowym. Jedynie O-demetylotramadol jest czynny farmakologicznie. Stwierdza się ilościowe istotne różnice osobnicze co do stężenia innych metabolitów. Jak dotąd wykryto w moczu jedenaście różnych metabolitów. Doświadczenia na zwierzętach wykazały, że O-demetylotramadol jest od 2 do 4 razy silniejszy od substancji macierzystej. Jego okres półtrwania  $t_{1/2\beta}$  (6 zdrowych ochotników) wynosi 7,9 godzin (od 5,4 do 9,6 godzin) i jest zbliżony do okresu półtrwania tramadolu.

Na stężenie w surowicy tramadolu i jego aktywnych metabolitów może mieć wpływ zahamowanie jednego lub obu typów izoenzymów CYP3A4 i CYP2D6, biorących udział w metabolizmie tramadolu.

### Eliminacja

Okres półtrwania  $t_{1/2\beta}$  wynosi około 6 godzin, niezależnie od sposobu podania. U pacjentów w wieku powyżej 75 lat okres półtrwania może on zostać przedłużony o czynnik 1,4.

Tramadol i jego metabolity są prawie całkowicie wydalane przez nerki. Po podaniu znakowanego tramadolu stwierdzono wydalanie z moczem 90% podanej dawki.

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek lub wątroby okres półtrwania może ulec niewielkiemu wydłużeniu. U pacjentów z marskością wątroby okres półtrwania wynosi  $13,3 \pm 4,9$  godziny (dla tramadolu) oraz  $18,5 \pm 9,4$  godziny (dla O-demetylotramadolu), w skrajnych przypadkach - odpowiednio 22,3 i 36 godzin. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny  $<5$  ml/minutę) okres półtrwania dla tramadolu wynosił  $11 \pm 3,2$  godziny oraz dla O-demetylotramadolu  $16,9 \pm 3$  godziny, także w skrajnych przypadkach odpowiednio 19,5 godziny i 43,2 godziny.

### Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka tramadolu w zakresie dawek terapeutycznych przebiega liniowo.

Związek pomiędzy stężeniem w osoczu a działaniem przeciwbólowym jest zależny od podanej dawki, lecz występuje znaczna zmienność w pojedynczych przypadkach. Zazwyczaj po podaniu skutecznej dawki stężenie w osoczu wynosi 100-300 ng/ml.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

### Skojarzenie tramadolu chlorowodorku i deksketoprofenu

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa oraz toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniły występowania szczególnych zagrożeń dla człowieka.

Wyniki pochodzące z badań zarówno *in vitro* jak i *in vivo* wskazują, że zastosowanie

skojarzenia tramadolu chlorowodoru i deksketoprofenu nie wpływa istotnie na układ sercowo-naczyniowy. Mniejszy wpływ na przewod pokarmowy zaobserwowano w przypadku zastosowania kombinacji deksketoprofenu z tramadolem w porównaniu z tramadolem stosowanym w monoterapii.

Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach w ciągu 13 tygodni wykazały poziom NOAEL (poziom, na którym nie obserwowano żadnych działań niepożądanych) podczas podawania dawki 6 mg/kg mc. na dobę w przypadku deksketoprofenu oraz 36 mg/kg mc. na dobę w przypadku tramadolu (największe badane dawki), gdy były podawane zarówno pojedynczo jak i w kombinacji (co odpowiada powierzchni pola pod krzywą poziomu NOAEL po pojedynczym podaniu 25,10 razy oraz 1,38 razy większym narażeniu człowieka na deksketoprofen i tramadol, co odpowiada pojedynczej dawce klinicznej 25 mg deksketoprofenu i 75 mg tramadolu).

Nie zaobserwowano nowej toksyczności, w porównaniu z opisaną wcześniej dla deksketoprofenu lub tramadolu.

#### Deksketoprofen

Dane przedkliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, toksycznego wpływu na reprodukcję i immunofarmakologii nie ujawniły występowania szczególnych zagrożeń dla człowieka. Badania przewlekłej toksyczności przeprowadzone na myszach i małpach wykazały poziom NOAEL (poziom, na którym nie obserwowano żadnych działań niepożądanych) podczas podawania dawki 3 mg/kg mc. na dobę. Głównym działaniem niepożądanym obserwowanym po podaniu dużych dawek produktu leczniczego były nadżerki błony śluzowej żołądka i (lub) dwunastnicy oraz choroba wrzodowa, występujące w sposób zależny od dawki.

#### Tramadol

W przypadku powtarzanego podawania doustnie oraz pozajelitowo tramadolu szczurom i psom przez 6 - 26 tygodni oraz podawania doustnie psom przez 12 miesięcy, badania hematologiczne, biochemiczne i histologiczne nie wykazały żadnych zmian mogących mieć związek z podawaniem tramadolu. Objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego wystąpiły dopiero po dużych dawkach tramadolu, znacznie przekraczających zakres terapeutyczny: niepokój, ślinienie, drgawki i zmniejszony przyrost masy ciała. Szczury i psy tolerowały bez żadnych działań niepożądanych dawki doustne, odpowiednio 20 mg/kg mc. i 10 mg/kg mc., a psy także dawki doodbytnicze wynoszące 20 mg/kg mc.

U szczurów tramadol w dawkach powyżej 50 mg/kg mc. na dobę wywoływał działanie toksyczne u samic i zwiększał śmiertelność noworodków. U potomstwa występowało opóźnienie rozwoju objawiające się zaburzeniami kostnienia szkieletu, opóźnionym otwieraniem oczu i ujścia pochwy. Płodność samców pozostawała niezaburzona. Po podaniu większych dawek (powyżej 50 mg/kg mc. na dobę) u samic występowało zmniejszenie płodności i zmniejszenie liczby ciąży. U królików działanie toksyczne u ciężarnych samic oraz anomalie kostnienia u potomstwa obserwowano po podaniu dawek większych niż 125 mg/kg mc.

W niektórych badaniach *in vitro* uzyskiwano dowody na mutagenne działanie tramadolu. Badania *in vivo* nie wykazały takiego działania.

Zgodnie z dotychczas zebraną wiedzą tramadol może być zaliczony do substancji niemutagennych.

Przeprowadzono także badania nad działaniem rakotwórczym tramadolu chlorowodoru u szczurów i myszy. Badania na szczurach wykazały brak jakiegokolwiek związku między podawaniem tramadolu a częstotliwością występowania nowotworów. W badaniach na myszach zaobserwowano u samców zwiększoną zapadalność na gruczolaki z komórek wątrobowych (zależne od dawki, nieznamienne statystycznie zwiększenie powyżej dawki 15 mg/kg mc.) oraz niezależne od dawki zwiększenie częstości występowania guzów płuc u samic (znamienne statystycznie, ale niezależne od dawki).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

*Rdzeń tabletki:*

- Celuloza mikrokrystaliczna
- Skrobia żelowana kukurydziana
- Kroskarmeloza sodowa
- Sodu stearylofumaran
- Krzemionka koloidalna bezwodna

*Otoczka:*

- *Opadry II white 85F18422* o składzie:  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek  
Makrogol/PEG 3350  
Talk

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

5 lat.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Bez specjalnych zaleceń dotyczących warunków przechowywania.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki powlekane dostarczane są w następujących blistrach:

PA/Aluminium/PVC//Aluminium

PVC/PE/PVDC//Aluminium

PVC/PVDC//Aluminium

Skudexa: 4, 10, 15, 20, 30, 50 lub 100 tabletek powlekanych/opakowanie lub opakowanie zbiorcze zawierające 500 (5 x 100) tabletek powlekanych/opakowanie.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## 6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

## 7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

23171

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU  
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 listopada 2016  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 marca 2021

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12/2025