

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

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 lisäannoksia, 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 lisäannoksia, 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 valmisteen 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 toimintahäiriötä sairastavien potilaiden on aloitettava hoito pienemmällä annosmäärällä (kokonaisvuorokausiannos 2 Skudexa-annospussia) ja heitä on seurattava tarkoin.

Vaikeaa maksan toimintahäiriötä 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 toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma ≤ 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 asetyyliisalisyylihappo 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 toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma ≤ 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 verihutaleiden 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 nesteen 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, interstitiaalfriittiin, 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 suurenevät.

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 nesteretenttiota ja turvotusta. On noudatettava erityistä varovaisuutta, jos potilaalla on ollut sydänsairaus ja etenkin jos potilaalla on ollut aiemmin sydämen vajaatoimintajaksoja, 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 verihiutaleiden aggregaatiota ja pidentää vuotoaikaa 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.

lääkkäät potilaat

lääkkäillä 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).

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 asetyylisalisylihapolle ja/tai tulehduskipulääkkeille. Tämän lääkevalmisteen antaminen voi aiheuttaa astmakohtauksia tai bronkospasmin, etenkin potilailla, jotka ovat allergisia asetyylisalisylihapolle tai tulehduskipulääkkeille (ks. kohta 4.3).

Vakavat ihon ja pehmytkudosten infektiioon 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.

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

Muiden tulehduskipulääkkeiden tavoin deksketoprofeeni voi peittää infektiotaudin oireet.

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

Pediatriset 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).

CYP2D6-metabolia

Tramadoli metaboloituu maksan CYP2D6-entsyymin välityksellä. Jos potilaalla on tämän entsyymin vajaus tai häneltä puuttuu tämä entsyymi kokonaan, ei riittävää kipua lievittävää vaikutusta ehkä saavuteta. Arviot viittaavat siihen, että enintään 7 %:lla valkoihoisista on tämä vajaus. 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 salisylaattianokset (≥ 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.
- Hepariniitit: suurentunut verenvuotoriski (verihiutaleiden 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 seuranta lisätään ja vuotoaika tarkistetaan useammin.
- Tsidovudiini: retikulosyytteihin kohdistuvan vaikutuksen seurauksena lisääntyneen punasolutoksisuuden riski, jolloin yhden viikon kuluttua tulehduskipulääkehoidon aloittamisesta ilmenee vaikea anemia. Täydellinen verenkuvaa 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 haittaa 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), trisyklisen masennuslääkkeiden, psykoosilääkkeiden ja muiden kouristuskohtauksen kynnyistä alentavien lääkevalmisteiden (kuten bupropionin, mirtatsapiinin tai tetrahydrokannabinolin) kouristuksia aiheuttavaa vaikutusta.
- Tramadolin ja serotoninerjistien lääkkeiden samanaikainen terapeuttinen käyttö saattaa aiheuttaa serotoniinitoksisuutta. Serotoninerjistä lääkkeitä ovat mm. serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI:t), serotoniinin ja noradrenaliinin takaisinoton estäjät (SNRI:t), MAO:n estäjät (ks. kohta 4.3), trisykliset masennuslääkkeet ja mirtatsapiini. Serotoniinioireyhtymä on todennäköinen, jos havaitaan jokin seuraavista oireista: spontaani nykimäkouristus (klonus);

indusoituva tai silmän nykimäkouristus, johon liittyy kiihtyneisyys ja runsas hikoilu; vapina ja hyperrefleksia; hypertonia, johon liittyy yli 38 °C:n kehon lämpötila ja indusoituva tai silmän nykimäkouristus. Serotoninerigisten lääkkeiden käytön lopettaminen helpottaa oireita yleensä nopeasti. Hoito riippuu oireista ja niiden vaikeusasteesta.

Huomioon ottamista vaativat yhdistelmät:

- Tramadolín 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 (entsyymiin estäjä) käyttö samanaikaisesti tramadolín kanssa tai ennen sitä ei todennäköisesti aiheuta kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia.
- Karbamatsepiinin (entsyymi-indukti) käyttö samanaikaisesti tramadolín kanssa tai ennen sitä saattaa heikentää tramadolín analgeettista tehoa ja lyhentää sen vaikutuksen kesto.
- Pienessä määrässä tutkimuksia antiemeettisen ondansetronin (5-HT₃-antagonisti) käyttö pre- tai postoperatiivisesti lisäsi tramadolín tarvetta potilailla, joilla oli postoperatiivista kipua.
- Muut tunnetusti CYP 3A4:ää estävät vaikuttavat aineet, kuten ketokonatsoli ja erytromysiini, saattavat estää tramadolín metaboloitumista (N-demetylaatiota) ja luultavasti myös sen aktiivisen O-demetyloituneen metaboliitin metaboloitumista. Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, 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 gastroskiisirikistä, 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 alkio-alkiomenetyksiä 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).

Raskauden viimeisen kolmanneksen aikana kaikki prostaglandiinisynteesin estäjät saattavat altistaa sikiön

- sydän-keuhkotoksisuudelle (avoimen valtimotiehyen ennenaikainen sulkeutuminen ja keuhkoverenpainetauti)
- munuaisten toiminnan häiriintymiselle, joka saattaa edetä munuaisten vajaatoimintaan ja lapsiveden niukkuuteen.

Raskauden lopulla äiti ja lapsi saattavat altistua

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

Tramadoli

Tramadolilla tehdyt eläinkokeet osoittivat, että hyvin suuret annokset vaikuttavat elinten kehittymiseen, luutumiseen ja neonataalikuolleisuuteen. Teratogeenisiä vaikutuksia ei todettu. Tramadoli läpäisee istukan. Tramadolín 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, erittykö deksketoprofeeni ihmisen rintamaitoon.

Tramadoli

Tramadolia ja sen metaboliitteja on todettu pieninä määrinä ihmisen rintamaidossa.

Noin 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

Kiinteäannoksen 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 tramadolin 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	Deksketo- profeeni	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	
Hermosto	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
	Uneliaisuus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Yleinen
	Puhehäiriö			Tuntematon
	Pyörtyminen		Harvinainen	Harvinainen
	Vapina			Harvinainen
	Silmät	Näön hämärtyminen		Hyvin harvinainen
Mydriaasi				Tuntematon
Mioosi				Harvinainen
Periorbitaalinen turvotus		Melko		

		harvinainen		
Kuulo ja tasapainoelin	Tinnitus		Hyvin harvinainen	
	Huimaus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	
Sydän	Bradykardia			Harvinainen
	Sydämentykytys		Melko harvinainen	Melko harvinainen
	Takykardia	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Melko harvinainen
Verisuonisto	Verenkiertokollapsi			Melko harvinainen
	Punoitus		Melko harvinainen	
	Hypertensiivinen kriisi	Melko harvinainen		
	Hypotensio	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	
	Ortostaattinen hypotensio			Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Bradypnea		Harvinainen	
	Bronkospasmi		Hyvin harvinainen	
	Hengenahdistus		Hyvin harvinainen	Harvinainen
	Hengityslama			Melko harvinaiset
Ruoansulatus-elimistö	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	

Maksa ja sappi	Maksatulehdus		Harvinainen	
	Maksasoluvaurio		Harvinainen	
	Maksaentsyymiarvojen suureneminen, kuten poikkeavat maksan toimintakokeiden tulokset ja kohonnut gammaglutamyylitransferaasi-arvo	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Akne		Harvinainen	
	Kasvojen turvotus	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	
	Liikahikoilu	Melko harvinainen	Harvinainen	Yleinen
	Valoherkkyysreaktio		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
Luusto, lihakset ja sidekudos	Selkäkipu		Harvinainen	
	Lihashyökkös			Harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Dysuria			Harvinainen
	Verivirtsaisuus	Melko harvinainen		
	Virtsaamishäiriö			Harvinainen
	Nefriitti		Hyvin harvinainen	
	Nefroottinen oireyhtymä		Hyvin harvinainen	
	Polyuria		Harvinainen	
	Munuaisten äkillinen vajaatoiminta		Harvinainen	
	Virtsaumpi			Harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Kuukautishäiriöt		Harvinainen	
	Eturauhasvaivat		Harvinainen	
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	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 / hyvin harvinainen

	harvinainen; paniikkikohtaukset, voimakas ahdistuneisuus, hallusinaatiot, tuntoharhat, tinnitus ja epätavalliset keskushermosto- oireet (sekavuus, harhaluulot, itsensä ja/tai ympäristön epätodelliseksi kokeminen, vainoharhaisuus)			
	Väsytys		Melko harvinainen	Yleinen
	Huonovointisuus		Melko harvinainen	
	Perifeerinen turvotus		Harvinainen	
	Kipu		Melko harvinainen	
Tutkimukset	Kohonnut verenpaine	Melko harvinainen	Harvinainen	Harvinainen
	Kohonnut veren alkalisen fosfataasin pitoisuus	Melko harvinainen		
	Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi- pitoisuus	Melko harvinainen		

Deksketoprofeeni-tramadoli

Kliinisissä tutkimuksissa yleisimmän 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: Yleisimmän 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 pääasiallisesti 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 yleisimmän 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).

Opiaattivieroituksen 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

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).

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 hemofiltratio poistavat tramadolia seerumista vain erittäin vähän. Näin ollen tramadolien aiheuttamassa akuutissa myrkytyksessä hemodialyysi tai hemofiltratio 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-bentsoyylifenyyli) 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 syklistiksi endoperoksideiksi PGG₂ ja PGH₂, jotka tuottavat prostaglandiineja PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} ja PGD₂ sekä prostasykliiniä PGI₂ ja tromboksaaneja (TxA₂ ja TxB₂). Prostaglandiinien synteesin inhibitio saattaa myös vaikuttaa muihin tulehdusvälikäytännäisiin, kuten kiiniineihin, 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. Eläinmalleissa M1 on jopa kuusi kertaa voimakkaampi analgesian aikaansaamisessa ja 200 kertaa voimakkaampi μ-opioidisitoutumisessa kuin tramadoli. Useissa eläinkokeissa opiaattiantagonisti naloksoni antagonisoi tramadolilla aikaansaattua analgesiaa vain osittain. Sekä tramadolilla että M1-metaboliitin suhteellinen vaikutus analgesiaan ihmisillä riippuu kummankin yhdisteen pitoisuudesta plasmassa.

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

Tramadolilla on yskänärsytystä 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. Tramadolilla 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 annoksella 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 (SPID8) 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 (SPID₈). 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 tramadolin 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 hoitoaiepopulaatiolle (ITT), josta oli suljettu pois potilaat, jotka eivät saaneet ensimmäisenä kerta-annoksena aktiivista hoitoa, ja Skudexa-valmisteen ja deksketoprofeenin 25 mg:n annoksen (-8,1) ja tramadolin 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 tramadolia 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 tramadoliin (-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 tramadolin 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 lääkemuotoa olivat bioekvivalentteja hyötyosuuden (AUC) suhteen, ja huippupitoisuudet

(C_{\max}) olivat noin 15 % suurempia, kun käytettiin rakeita oraaliliuosta varten, verrattuna kalvopäällysteiseen tablettiin. Tramadolín osalta nämä kaksi lääkemuotoa olivat bioekvivalentteja sekä imeytymisnopeuden että imeytyneen lääkeaineen määrän suhteen.

Deksketoprofeeni

Imeytyminen

Deksketoprofeeni imeytyy nopeasti suun kautta antamisen jälkeen. Kun deksketoprofeeni annetaan Skudexa-valmisteena (75 mg/25 mg rakeet oraaliliuosta 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.

Tramadoli

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 tramadolín 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 oraaliliuosta varten annospussissa), tramadolín [+]-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 tramadolín metaboliaan osallistuvien sytokromi P₄₅₀-isoentsyymien CYP 3A4 ja CYP 2D6 inhibiitio saattaa vaikuttaa tramadolín 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 puoliintumisajat 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 tramadolin yhdistelmällä ei ollut merkittävää vaikutusta sydämeen ja verisuoniin. Yhdistelmällä todettiin olevan pienempi vaikutus kulkuaan 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 kliininen 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 oraalisia 20 mg:n annoksia ja koirat 10 mg:n annoksia painokiloa kohti, ja koirat sietivät ilman haittavaikutuksia rektaalaisia 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 Kesto aika

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 vinyylasetaatin 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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.9.2019