

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Skudexa 75 mg/25 mg granulát na perorálny roztok vo vrecku

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každé vrecko obsahuje: 75 mg tramadólium-chloridu a 25 mg dexketoprofenu (ako dexketoprofén-trometamol).

Pomocné látky so známym účinkom

2,7 g sacharózy v jednom vrecku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Granulát na perorálny roztok vo vrecku.

Granulát je biely až takmer biely.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Symptomatická krátkodobá liečba akútnej bolesti stredne silnej až silnej intenzity u dospelých pacientov, u ktorých bolesť vyžaduje kombináciu tramadolu a dexketoprofenu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je jedno vrecko (čo zodpovedá 75 mg tramadólium-chloridu a 25 mg dexketoprofenu). V prípade potreby sa môžu podať ďalšie dávky, pričom interval medzi dávkami nesmie byť kratší ako 8 hodín. Celková denná dávka nemá prekročiť tri vrecká za deň (čo zodpovedá 225 mg tramadólium-chloridu a 75 mg dexketoprofenu).

Skudexa je určená iba na krátkodobú liečbu a liečba musí byť limitovaná dobou pretrvávania symptómov a v žiadnom prípade nemá byť dlhšia ako 5 dní. Prechod na analgéziu s jedným liečivom je potrebné zvážiť na základe intenzity bolesti a reakcie pacienta.

Nežiaduce účinky možno minimalizovať užívaním najnižšieho počtu dávok počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.4).

Starší pacienti:

Odporúčaná úvodná dávka u starších pacientov je jedno vrecko; v prípade potreby sa môžu podať ďalšie dávky, pričom interval medzi dávkami nesmie byť kratší ako 8 hodín a celková denná dávka nesmie prekročiť 2 vrecká (čo zodpovedá 150 mg tramadólium-chloridu a 50 mg dexketoprofenu). Dávku je možné zvýšiť na maximálne 3 vrecká denne, ako je odporúčané pre bežnú populáciu, len ak sa zistí, že pacient liek všeobecne dobre znáša.

U pacientov nad 75 rokov sú k dispozícii iba obmedzené údaje, preto má byť Skudexa u týchto pacientov užívaná s opatrnosťou (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene:

U pacientov s mierne závažnou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa má liečba začať zníženými dávkami (celková denná dávka 2 vrecká Skudexy) a pacientov je potrebné starostlivo monitorovať.

Skudexa sa nesmie podávať pacientom so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3).

Porucha funkcie obličiek:

U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 60 – 89 ml/min) sa má úvodná celková denná dávka znížiť na 2 vrecká Skudexy (pozri časť 4.4).

Skudexa sa nesmie podávať pacientom so stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu \leq 59 ml/min) (pozri časť 4.3).

Pediatrická populácia:

Bezpečnosť a účinnosť Skudexy u detí a dospelých nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Skudexa sa preto nesmie používať u detí a dospelých.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Rozpustíte celý obsah jedného vrecka v pohári vody; dobre premiešajte/pretrepte na uľahčenie rozpustenia lieku. Pripravený roztok je bezfarebný, opalizujúci. Získaný roztok sa má užiť ihneď po rozpustení.

Podávanie súčasne s jedlom spomaľuje rýchlosť absorpcie lieku (pozri časť 5.2), preto sa na zabezpečenie rýchlejšieho účinku Skudexy odporúča užitie lieku najmenej 30 minút pred jedlom.

Ciele liečby a jej ukončenie

Pred začatím liečby so Skudexou, sa má spolu s pacientom dohodnúť stratégia liečby vrátane trvania liečby, cieľov liečby a plán ukončenia liečby, v súlade s usmerneniami pre liečbu bolesti. Počas liečby má byť medzi lekárom a pacientom častý kontakt s cieľom zhodnotiť potrebu pokračovania liečby, zväziť jej ukončenie a v prípade potreby upraviť dávkovanie. Ak pacient už nepotrebuje liečbu Skudexou, môže byť vhodné znižovať dávku postupne, aby sa predišlo abstinenčným príznakom. Ak chýba dostatočná kontrola bolesti, má sa zväziť možnosť hyperalgézie, tolerance a progresie základného ochorenia (pozri časť 4.4).

4.3 Kontraindikácie

Do úvahy je potrebné vziať kontraindikácie hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén sa nesmie podávať v nasledovných prípadoch:

- pri precitlivenosti na dexketoprofén, na ktorékoľvek nesteroidné protizápalové lieky (NSAID) alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pacientom, u ktorých liečivá s podobným účinkom (napr. kyselina acetylsalicylová alebo iné NSAID) vyvolávajú astmatické záchvaty, bronchospazmus, akútnu rinitídu alebo spôsobujú nosové polypy, urtikáriu alebo angioneurotický edém,
- pri známych fotoalergických alebo fototoxických reakciách počas liečby ketoprofénom alebo fibrátmi,
- pacientom s aktívnym peptickým vredom/gastrointestinálnym krvácaním alebo s gastrointestinálnym krvácaním, s ulceráciou alebo perforáciou v anamnéze,
- pacientom s gastrointestinálnym krvácaním alebo perforáciou v anamnéze v súvislosti s predchádzajúcou liečbou NSAID,
- pacientom s chronickou dyspepsiou,
- pacientom s iným aktívnym krvácaním alebo poruchami zrážavosti krvi,

- pacientom s Crohnovou chorobou alebo ulceróznou kolitídou,
- pacientom so závažným srdcovým zlyhaním,
- pacientom so stredne závažnou až závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≤ 59 ml/min),
- pacientom so závažným poškodením funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre C),
- pacientom s hemoragickou diatézou a inými koagulačnými poruchami,
- pacientom so závažnou dehydratáciou (spôsobenou vracaním, hnačkou alebo nedostatočným príjmom tekutín).

Tramadol sa nesmie podávať v nasledujúcich prípadoch:

- pri precitlivenosti na tramadol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- pri akútnej intoxikácii alkoholom, hypnotikami, analgetikami, opioidmi alebo psychotropnými liekmi,
- u pacientov, ktorí užívajú inhibítory MAO alebo ich užívali počas posledných 14 dní (pozri časť 4.5),
- u pacientov s epilepsiou, ktorá nie je adekvátne kontrolovaná liečbou (pozri časť 4.4),
- pri závažnej respiračnej depresii.

Počas gravidity a laktácie je Skudexa kontraindikovaná (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Do úvahy je potrebné vziať upozornenia a opatrenia pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén

U pacientov, ktorí majú v anamnéze alergické ochorenia, je nutné podávať liek s opatnosťou. Súbežnému užívaniu dexketoprofénu s inými NSAID, vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2, sa treba vyhnúť (pozri časť 4.5).

Nežiaduce účinky sa môžu minimalizovať užívaním najnižšej účinnej dávky počas čo najkratšieho obdobia, ktoré je potrebné na kontrolu symptómov (pozri časť 4.2 a gastrointestinálne a kardiovaskulárne riziká nižšie).

Gastrointestinálna bezpečnosť

Gastrointestinálne krvácanie, ulcerácia alebo perforácia, ktoré môžu byť smrteľné, boli hlásené pri všetkých NSAID kedykoľvek počas liečby s alebo bez varovných symptómov alebo predchádzajúcej anamnézy závažných gastrointestinálnych udalostí. Ak sa u pacientov užívajúcich dexketoprofén vyskytne gastrointestinálne krvácanie alebo ulcerácia, liečba sa má ukončiť.

Riziko gastrointestinálneho krvácania, ulcerácie alebo perforácie sa zvyšuje so zvyšujúcou sa dávkou NSAID, u pacientov s vredom v anamnéze, najmä ak bol skomplikovaný krvácaním alebo perforáciou (pozri časť 4.3) a u starších pacientov.

Ako pri všetkých NSAID, je potrebné preveriť anamnézu ezofagitídy, gastritídy a/alebo peptického vredu, aby sa zabezpečilo ich úplné vyliečenie ešte pred začatím liečby dexketoprofénom. Pacienti s gastrointestinálnymi symptómami alebo s gastrointestinálnym ochorením v anamnéze sa majú monitorovať, či u nich nedochádza k tráviacim poruchám, najmä ku gastrointestinálnemu krvácaniu. U pacientov s gastrointestinálnym ochorením (ulcerózna kolitída, Crohnova choroba) je potrebné NSAID podávať s opatnosťou, pretože ich stav sa môže zhoršiť (pozri časť 4.8).

U týchto pacientov a tiež u pacientov, ktorí vyžadujú súbežnú liečbu nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej alebo inými liekmi, ktoré môžu zvýšiť gastrointestinálne riziko, je potrebné zvážiť kombinovanú liečbu ochrannými liečivami (napr. mizoprostolom alebo inhibítormi protónovej pumpy) (pozri nižšie a časť 4.5).

Pacienti s gastrointestinálnou toxicitou v anamnéze, najmä starší, majú hlásiť akékoľvek nezvyčajné abdominálne symptómy (najmä gastrointestinálne krvácanie) predovšetkým na začiatku liečby. Opatnosť je potrebná u pacientov, ktorí súbežne užívajú lieky, ktoré môžu zvýšiť riziko ulcerácie alebo krvácania, ako sú perorálne kortikosteroidy, antikoagulancia ako je warfarín; selektívne

inhibitory spätného vychytávania serotonínu alebo liečivá proti zhlukovaniu krvných doštičiek, ako je kyselina acetylsalicylová (pozri časť 4.5).

Renálna bezpečnosť

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. U týchto pacientov, môže mať užívanie NSAID za následok zhoršenie funkcie obličiek, retenciu tekutín a edém. Opatrnosť je tiež potrebná u pacientov, ktorí užívajú diuretiká alebo u tých, u ktorých môže vzniknúť hypovolémia, keďže u nich existuje zvýšené riziko nefrotoxicity.

Počas liečby sa má zabezpečiť dostatočný príjem tekutín, aby sa zabránilo dehydratácii a prípadne súvisiacej zvýšenej renálnej toxicite.

Tak ako pri všetkých NSAID, v plazme môže dôjsť k zvýšeniu dusíka močoviny a kreatinínu. Tak ako pri iných inhibítoroch syntézy prostaglandínov, liečba môže byť spojená s nežiaducimi účinkami na renálny systém, čo môže viesť ku glomerulárnej nefritíde, intersticiálnej nefritíde, renálnej papilárnej nekróze, nefrotickému syndrómu a k akútnemu renálnemu zlyhaniu.

Hepatická bezpečnosť

U pacientov s poškodenou funkciou pečene je potrebná opatrnosť. Tak ako pri iných NSAID, liek môže spôsobiť prechodné mierne zvýšenie niektorých parametrov funkcie pečene a tiež významné zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) tiež známej ako sérová glutamátalacetáttransferáza (SGOT) a alanínaminotransferáza (ALT) tiež známej ako sérová glutamátpyruváttransferáza (SGPT). V prípade významného zvýšenia týchto parametrov sa musí liečba ukončiť.

Kardiovaskulárna a cerebrovaskulárna bezpečnosť

U pacientov s hypertenziou a/alebo mierne závažným až stredne závažným kongestívnym srdcovým zlyhaním v anamnéze je potrebné vhodné monitorovanie a poradenstvo, keďže v súvislosti s liečbou s NSAID boli hlásené retencia tekutín a edém. Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov so srdcovým ochorením v anamnéze, najmä u tých s predchádzajúcimi epizódami srdcového zlyhania, keďže u nich existuje zvýšené riziko srdcového zlyhania.

Klinické skúšanie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (obzvlášť pri vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda). Dostatočné údaje na vylúčenie takéhoto rizika pri dexketoproféne nie sú k dispozícii.

Pacienti s nekontrolovanou hypertenziou, kongestívnym srdcovým zlyhaním, s diagnostikovanou ischemickou chorobou srdca, ochorením periférnych artérií a/alebo cerebrovaskulárnym ochorením majú byť liečení dexketoprofénom len po starostlivom zvážení. Podobne by sa malo zvážiť začatie dlhodobej liečby u pacientov s rizikovými faktormi pre kardiovaskulárne ochorenie (napr. hypertenzia, hyperlipidémia, diabetes mellitus, fajčenie).

U pacientov liečených dexketoprofénom boli hlásené prípady Kounisovho syndrómu. Kounisov syndróm je definovaný ako kardiovaskulárne príznaky sekundárne k alergickej alebo hypersenzitívnej reakcii spojenej so zúžením koronárnych tepien a potenciálne vedúcej k infarktu myokardu.

Všetky neselektívne NSAID môžu inhibovať agregáciu krvných doštičiek a predlžovať čas krvácania prostredníctvom inhibície syntézy prostaglandínov. Preto sa neodporúča užívanie dexketoprofénu u pacientov, ktorí užívajú iné lieky, ktoré interferujú s hemostázou, ako je warfarín alebo iné kumaríny alebo heparíny (pozri časť 4.5).

Kožné reakcie

V súvislosti s užívaním NSAID boli veľmi zriedkavo hlásené závažné kožné reakcie (niektoré z nich smrteľné) vrátane exfoliatívnej dermatitídy, Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickej epidermálnej nekrolýzy (pozri časť 4.8). Zdá sa, že najvyššie riziko týchto reakcií u pacientov je na začiatku liečby, vo väčšine prípadov sa reakcie objavili počas prvého mesiaca liečby. Liečba dexketoprofénom sa má ukončiť pri prvom výskyte kožnej vyrážky, slizničných lézií alebo

akýchkoľvek iných príznakov hypersenzitivity.

Starší pacienti

U starších pacientov je zvýšený výskyt nežiaducich reakcií na NSAID, najmä gastrointestinálneho krvácania a perforácie, ktoré môžu byť smrteľné (pozri časť 4.2). U týchto pacientov sa má liečba začať najnižšou možnou dávkou.

U starších ľudí je vyššia pravdepodobnosť zhoršenia funkcií obličiek, kardiovaskulárneho systému alebo pečene (pozri časť 4.2).

Maskovanie symptómov existujúcich infekcií

Dexketoprofén môže maskovať symptómy infekcie, čo môže viesť k oneskorenému začatiu vhodnej liečby, a tým aj k zhoršeniu výsledku infekcie. Táto skutočnosť sa pozorovala v prípade bakteriálnej pneumónie získanej v komunite a bakteriálnych komplikácií súvisiacich s ovčimi kiahňami. Ak sa tento liek podáva na zmiernenie bolesti súvisiacej s infekciou, odporúča sa sledovanie infekcie. V podmienkach mimo nemocnice je potrebné, aby sa pacient obrátil na lekára, pokiaľ symptómy pretrvávajú alebo sa zhoršujú.

Vo výnimočných prípadoch môžu byť ovčie kiahne pôvodcom vzniku závažných infekčných komplikácií kože a mäkkých tkanív. V súčasnosti nemožno vylúčiť, či NSAID neprispievajú k zhoršeniu týchto infekcií. Preto sa odporúča vyhnúť sa užívaniu dexketoprofénu v prípade ovčích kiahní.

Ďalšie informácie:

Osobitná opatrnosť je potrebná u pacientov:

- s kongenitálnou poruchou metabolizmu porfyrínu (napr. akútna intermitentná porfýria),
- s dehydratáciou,
- priamo po veľkom chirurgickom zákroku.

Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa pozorovali závažné akútne hypersenzitívne reakcie (napr. anafylaktický šok). Pri prvých príznakoch závažných reakcií hypersenzitivity po užití dexketoprofénu sa liečba musí ukončiť. V závislosti od symptómov musia akýkoľvek nutný medicínsky postup začať odborní zdravotnícki pracovníci.

U pacientov s astmou kombinovanou s chronickou rinitídou, chronickou sínusitídou a/alebo nosovou polypózou, je v porovnaní so zvyškom populácie vyššie riziko alergie na kyselinu acetylsalicylovú a/alebo NSAID. Podanie tohto lieku môže spôsobiť astmatické záchvaty alebo bronchospazmus, najmä u ľudí alergických na kyselinu acetylsalicylovú alebo NSAID (pozri časť 4.3).

U pacientov s poruchami krvotvorby, systémovým lupus erythematosus alebo so zmiešaným ochorením spojivového tkaniva je potrebné dexketoprofén podávať s opatrnosťou. Tento liek obsahuje 2,7 g sacharózy v dávke, musí sa to vziať do úvahy u pacientov s diabetes mellitus. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy, glukózo-galaktózovej malabsorpcie alebo deficitu sacharózy a izomaltázy nesmú užívať tento liek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Skudexy u detí a dospievajúcich nebola stanovená. Skudexa sa preto nemá používať u detí a dospievajúcich.

Tramadol

Tramadol sa má používať s veľkou opatrnosťou u závislých pacientov, pacientov s poranením hlavy, v šokovom stave, so zníženým stavom vedomia z neznámych príčin, s poruchami dýchacieho centra alebo dýchacích funkcií alebo so zvýšeným intrakraniálnym tlakom.

U pacientov citlivých na opioidy je potrebné liek používať s opatrnosťou.

U pacientov s útlmom dýchania alebo pri súbežnom podávaní liekov s tlmivým účinkom na CNS (pozri časť 4.5) alebo pri významnom prekročení odporúčanej dávky (pozri časť 4.9) je potrebná opatrnosť, pretože sa v týchto situáciách nedá vylúčiť možnosť útlmu dýchania.

U pacientov užívajúcich tramadol v odporúčaných dávkach sa zaznamenali kŕče. Riziko sa zvyšuje pri

prekročení odporúčanej dennej dávky (400 mg).

Okrem toho môže tramadol zvýšiť riziko vzniku krčových záchvatov u pacientov súbežne užívajúcich iné lieky, ktoré znižujú prah krčových záchvatov (pozri časť 4.5). Pacientom s epilepsiou alebo pacientom so sklonom ku krčovým záchvatom sa má podávať tramadol iba vo výnimočných prípadoch.

Tolerancia a porucha užívania opioidov (zneužívanie a závislosť)

Pri opakovanom podávaní opioidov ako je Skudexa sa môže rozvinúť tolerancia, fyzická a psychická závislosť a porucha užívania opioidov (*opioid use disorder*, OUD). Vyššia dávka a dlhšie trvanie liečby opioidmi môžu zvýšiť riziko vzniku OUD. Zneužívanie alebo úmyselné nesprávne užívanie Skudexy môže viesť k predávkovaniu a/alebo smrti. Riziko vzniku OUD je zvýšené u pacientov s poruchami užívania návykových látok (vrátane poruchy užívania alkoholu) v osobnej alebo rodinnej anamnéze (rodičia alebo súrodenci), u súčasných užívateľov tabaku alebo u pacientov s inými poruchami duševného zdravia v osobnej anamnéze (napr. závažná depresia, úzkosť a poruchy osobnosti).

Pred začatím liečby so Skudexou a počas liečby, sa majú s pacientom dohodnúť ciele liečby a plán jej ukončenia (pozri časť 4.2). Pred liečbou a počas liečby má byť pacient informovaný aj o rizikách a prejavoch OUD. Ak sa tieto prejavy vyskytnú, pacientov treba informovať, aby sa obrátili na svojho lekára.

U pacientov je potrebné sledovať prejavy správania s cieľom získať liek (napr. príliš skoré žiadosti o doplnenie lieku). To zahŕňa kontrolu súbežného používania opioidov a psychoaktívnych liekov (ako sú benzodiazepíny). U pacientov s prejavmi a príznakmi OUD je potrebné zvážiť konzultáciu so špecialistom na závislosti.

Riziko spojeného so súbežným užívaním sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá:

Súčasné užívanie Skudexy a sedatívnych liekov, ako sú benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá, môže vyústiť do sedácie, respiračnej depresie, kómy až smrti. Vzhľadom na tieto riziká má byť súbežné predpisovanie týchto sedatívnych liekov určené iba pre pacientov, pre ktorých nie sú možné alternatívne možnosti liečby. Ak sa rozhodlo užívať Skudexu súbežne so sedatívnymi liekmi, má sa použiť najnižšia účinná dávka, a dĺžka liečby má byť čo najkratšia.

U pacientov majú byť starostlivo sledované príznaky a symptómy respiračnej depresie a sedácie. V tejto súvislosti sa tiež dôrazne odporúča informovať pacientov a ich opatrovateľov, aby sledovali tieto symptómy (pozri časť 4.5).

Sérotonínový syndróm

Sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav, bol hlásený u pacientov užívajúcich tramadol v kombinácii s inými sérotonínergickými liekmi alebo tramadol samostatne (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9). Ak je klinicky opodstatnená súbežná liečba inými sérotonínergickými liekmi, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Príznaky sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne príznaky.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, treba zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti príznakov. Vysadenie sérotonínergického lieku zvyčajne prináša rýchle zlepšenie.

Poruchy dýchania počas spánku

Opioidy môžu spôsobiť poruchy dýchania súvisiace so spánkom vrátane centrálného spánkového apnoe (CSA) a hypoxémie spojenej so spánkom. Užívanie opioidov zvyšuje riziko CSA v závislosti od dávky. U pacientov s CSA zväzťe zníženie celkovej dávky opioidov.

Adrenálna insuficiencia

Opioidné analgetiká môžu príležitostne spôsobiť reverzibilnú adrenálnu insuficienciu vyžadujúcu sledovanie a substitučnú liečbu glukokortikoidmi. K príznakom akútnej alebo chronickej adrenálnej insuficiencie môže patriť napr. silná bolesť brucha, nevoľnosť a vracanie, nízky krvný tlak, extrémna únava, znížená chuť do jedla a strata hmotnosti.

Metabolizácia CYP2D6

Tramadol sa metabolizuje enzýmom CYP2D6, ktorý vylučuje pečeň. Ak má pacient nedostatok tohto enzýmu alebo sa mu vôbec netvorí, nemusí sa dostaviť primeraný analgetický účinok. Z odhadov vyplýva, že nedostatkom tohto enzýmu môže trpieť až 7% kaukazskej populácie. Ak má však pacient veľmi rýchly metabolizmus, existuje riziko rozvoja vedľajších účinkov intoxikácie opioidmi už pri bežne predpísovaných dávkach.

Bežné príznaky intoxikácie opioidmi zahŕňajú: zmätenosť, ospalosť, plytké dýchanie, zúžené zreničky, nevoľnosť, zvracanie, zápchu a stratu chuti do jedla. V závažných prípadoch to môže zahŕňať príznaky obehovej a respiračnej depresie, ktoré môžu ohroziť život a veľmi zriedkavo môžu spôsobiť smrť. Zhrnutie odhadov prevalencie pacientov s veľmi rýchlym metabolizmom v rôznych populáciách sa uvádza nižšie:

<u>Populácie</u>	<u>Prevalencia (%)</u>
Africká/Etiópska	29 %
Afroamerická	3,4 % až 6,5 %
Ázijská	1,2% až 2%
Kaukazská	3,6% až 6,5 %
Grécka	6,0%
Maďarská	1,9%
Severoeurópska	1% až 2%

Užívanie u detí v pooperačnej starostlivosti

V publikovanej literatúre boli uvedené správy o tom, že tramadol podávaný pooperačne deťom po tonzilektómii a/alebo po adenoidektómii kvôli obštruktívnemu syndrómu spánkového apnoe viedol k zriedkavým, ale život ohrozujúcim nežiaducim udalostiam. Je nutné byť mimoriadne obozretný v prípade, keď sa tramadol podáva deťom na zmiernenie pooperačnej bolesti, pričom u týchto detí sa má dôsledne sledovať, či sa nedostavia príznaky intoxikácie opioidmi a príznaky respiračnej depresie.

Deti s narušenou respiračnou funkciou

Tramadol sa neodporúča používať u detí, ktoré môžu mať narušenú respiračnú funkciu vrátane detí s nervovosvalovými poruchami, závažnými srdcovými alebo respiračnými stavmi, infekciami horných dýchacích ciest alebo pľúc, početnou traumou alebo rozsiahlymi chirurgickými postupmi. Tieto faktory môžu zhoršiť príznaky intoxikácie opioidmi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne klinické štúdie, ktoré by hodnotili potenciálny vplyv interakcií medzi liekmi na bezpečnostný profil lieku Skudexa. Do úvahy je však potrebné vziať interakcie hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén

Nasledovné interakcie platia všeobecne pre nesteroidné protizápalové lieky (NSAID):

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

- Iné NSAID (vrátane selektívnych inhibítorov cyklooxygenázy 2) vrátane vysokých dávok salicylátov (≥ 3 g/deň): podávanie niekoľkých NSAID súbežne môže v dôsledku synergického účinku zvýšiť riziko gastrointestinálnych vredov a krvácania.
- Antikoagulancia: NSAID môžu zvýšiť účinok antikoagulancií, ako je warfarín, v dôsledku silnej väzby dexketoprofénu na plazmatické bielkoviny a inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice. Ak sa nedá tejto kombinácii vyhnúť, je potrebné starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie laboratórnych hodnôt.
- Heparíny: zvýšené riziko krvácania (následkom inhibície funkcie krvných doštičiek a poškodenia gastroduodenálnej sliznice). Ak sa nedá tejto kombinácii vyhnúť, je potrebné

starostlivé klinické sledovanie a monitorovanie laboratórných hodnôt.

- Kortikosteroidy: existuje zvýšené riziko gastrointestinálnej ulcerácie alebo krvácania.
- Lítium (popísané s niekoľkými NSAID): NSAID zvyšujú hladinu lítia v krvi, ktorá môže dosiahnuť až toxické hodnoty (znížená renálna exkrécia lítia). Tento parameter je preto potrebné monitorovať na začiatku liečby, pri úprave liečby a pri ukončení liečby dexketoprofénom.
- Metotrexát, užívaný vo vysokých dávkach 15 mg/týždeň alebo vyšších: všeobecne zvýšená hematologická toxicita metotrexátu v dôsledku zníženia jeho renálneho klirensu protizápalovými liečivami.
- Hydantoíny (vrátane fenytoínu) a sulfónamidy: toxické účinky týchto liečiv sa môžu zvýšiť.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:

- Diuretiká, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE), antibakteriálne aminoglykozidy a antagonisty receptorov angiotenzínu II: dexketoprofén môže znížiť účinok diuretík a antihypertenzných liekov. U niektorých pacientov s poruchou funkcie obličiek (napr. dehydrovaní pacienti alebo starší pacienti s poruchou funkcie obličiek) môže mať súbežné podávanie látok, ktoré inhibujú cyklooxygenázu a ACE inhibítorov, antagonistov receptorov angiotenzínu II alebo antibakteriálnych aminoglykozidov za následok ďalšie zhoršenie renálnej funkcie, ktoré je zvyčajne reverzibilné. Pri predpisovaní kombinácie dexketoprofenu a diuretika je nutné zabezpečiť, aby bol pacient adekvátne hydratovaný a monitorovať jeho renálnu funkciu na začiatku liečby a potom v pravidelných intervaloch. Súbežné podávanie dexketoprofenu a draslík šetriacich diuretík môže viesť ku hyperkaliémii. Je potrebné monitorovanie koncentrácie draslíka v krvi (pozri časť 4.4).
- Metotrexát, užívaný v nízkych dávkach, menej ako 15 mg/týždeň: všeobecne zvýšená hematologická toxicita metotrexátu v dôsledku zníženia jeho renálneho klirensu protizápalovými liečivami. Počas prvých týždňov tejto kombinovanej liečby je potrebné týždenné monitorovanie krvného obrazu. Aj u pacientov s mierne poškodenou renálnou funkciou, rovnako ako u starších pacientov je potrebný zvýšený dohľad.
- Pentoxifylín: zvýšené riziko krvácania. Je potrebné zvýšené klinické monitorovanie a častejšia kontrola doby krvácania.
- Zidovudín: riziko zvýšenej toxicity v línii červených krviniek v dôsledku pôsobenia na retikulocyty, so vznikom závažnej anémie vyskytujúcej sa týždeň po začatí liečby NSAID. Je potrebná kontrola krvného obrazu a počtu retikulocytov jeden až dva týždne po začatí liečby s NSAID.
- Deriváty sulfonylmočoviny: NSAID môžu zvyšovať hypoglykemický účinok derivátov sulfonylmočoviny vytesnením z väzbových miest na plazmatických proteínoch.

Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy:

- Betablokátory: liečba NSAID môže znížiť ich antihypertenzný účinok inhibíciou syntézy prostaglandínov.
- Cyklosporín a takrolimus: NSAID môžu zvýšiť nefrotoxicitu týchto liečiv účinkami sprostredkovanými renálnymi prostaglandínmi. Počas kombinovanej terapie sa musia sledovať renálne funkcie.
- Trombolytiká: zvýšené riziko krvácania.
- Lieky proti zhlukovaniu krvných doštičiek a selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI): zvýšené riziko gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4).
- Probenecid: plazmatické koncentrácie dexketoprofenu sa môžu zvýšiť; táto interakcia môže byť spôsobená inhibičným mechanizmom v mieste renálnej tubulárnej sekrécie a glukuronidovou konjugáciou a vyžaduje úpravu dávky dexketoprofenu.
- Srdcové glykozidy: NSAID môžu zvýšiť plazmatickú koncentráciu srdcových glykozidov.
- Mifepristón: pretože existuje teoretické riziko, že inhibítory prostaglandínsyntetázy môžu zmeniť účinnosť mifepristónu, a preto sa NSAID nemajú užívať 8 – 12 dní po podaní mifepristónu.

Limitované dôkazy naznačujú, že súbežné podanie NSAID v deň podania prostaglandínov nemá nepriaznivý vplyv na účinky mifepristónu alebo prostaglandínov na cervikálne

dozrievanie alebo na kontraktilitu maternice a neznižuje klinickú účinnosť lekárskeho ukončenej gravidity.

- Chinolónové antibiotiká: údaje získané zo štúdií na zvieratách naznačujú, že vysoké dávky chinolónov v kombinácii s NSAID môžu zvýšiť riziko vzniku kŕčov.
- Tenofovir: pri súbežnom použití s NSAID sa v plazme môže zvýšiť dusík močoviny a kreatinín. Je potrebné monitorovať renálnu funkciu, aby sa kontroloval potenciálny synergický vplyv na renálnu funkciu.
- Deferasirox: pri súbežnom použití s NSAID sa môže zvýšiť riziko gastrointestinálnej toxicity. Pri súbežnom podávaní deferasiroxu s týmito liečivami je potrebné starostlivé klinické sledovanie.
- Pemetrexed: pri súbežnom použití s NSAID sa môže znížiť eliminácia pemetrexedu, a preto je potrebné podávať vyššie dávky NSAID s opatrnosťou. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu v rozsahu od 45 do 79 ml/min) je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu pemetrexedu s dávkami NSAID 2 dni pred a 2 dni po podaní pemetrexedu.

Tramadol

Kombinácie, ktoré sa neodporúčajú:

- Tramadol sa nemá kombinovať s inhibítormi monoaminoxidázy (MAO) (pozri časť 4.3). Pri premedikácii inhibítormi MAO 14 dní pred podaním opioidu petidínu sa zaznamenali život ohrozujúce interakcie na úrovni centrálného nervového systému, vo funkciách respiračného a kardiovaskulárneho systému. Tie isté interakcie, ako pri liečbe inhibítormi MAO, nemožno vylúčiť ani pri liečbe tramadolom.
- Pri súbežnej liečbe tramadolom a derivátmi kumarínu (napr. warfarinom) je potrebná opatrnosť, pretože sa u niektorých pacientov hlásili zvýšené hodnoty medzinárodného normalizovaného pomeru (INR) so závažným krvácaním a ekchymózami.
- Neodporúča sa podávať kombináciu zmiešaných agonistov/antagonistov opioidných receptorov (napr. buprenorfín, nalbufín, pentazocín) s tramadolom, pretože za týchto okolností môže teoreticky dôjsť k zníženiu analgetického účinku čistého agonistu, ako je tramadol.

Kombinácie vyžadujúce opatrnosť:

- Tramadol môže indukovať kŕče a zvyšovať schopnosť selektívnych inhibítorov spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítorov spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI), tricyklických antidepresív, antipsychotík a iných liekov, ktoré znižujú prah záchvatov (napr. bupropión, mirtazapín, tetrahydrokanabinol), vyvolať kŕče.
- Súbežné terapeutické použitie tramadolu a sérotonínerných liekov, ako sú selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu (SSRI), inhibítory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalínu (SNRI), inhibítory MAO (pozri časť 4.3), tricyklické antidepresíva a mirtazapín, môže vyvolať sérotonínový syndróm, potenciálne život ohrozujúci stav (pozri časti 4.4 a 4.8).
- Súbežné užívanie opioidov so sedatívnymi liekmi, ako sú gabapentínoidy (gabapentín a pregabalín), benzodiazepíny alebo príbuzné liečivá môže viesť k respiračnej depresii, hypotenzii, hlbkej sedácii, kóme alebo k smrti v dôsledku aditívneho tlmiaceho účinku na CNS. Dávka a trvanie súbežného užívania majú byť obmedzené (pozri časť 4.4).

Kombinácie, ktoré je potrebné vziať do úvahy:

- Súbežné podanie tramadolu a iných liekov s centrálnym utlmujúcim účinkom alebo alkoholu môže zosilniť účinok na centrálny nervový systém (pozri časť 4.8).
- Výsledky farmakokinetických štúdií preukázali, že pri súbežnom alebo predchádzajúcom podávaní cimetidínu (inhibítora enzýmov) je výskyt klinicky relevantných interakcií nepravdepodobný.
- Súčasné alebo predchádzajúce podanie karbamazepínu (induktor enzýmov) môže znížiť analgetický účinok a skrátiť dĺžku jeho trvania.

- V niekoľkých štúdiách pred- a pooperačného podávania antiemetického antagonistu 5-HT₃ ondansetrónu sa u pacientov s pooperačnou bolesťou zvýšilo vyžiadanie si tramadolu.
- Ostatné inhibítory CYP3A4 ako sú ketokonazol a erytromycín môžu inhibovať metabolizmus tramadolu (N-demetyláciu) a pravdepodobne tiež metabolizmus aktívneho O-demetylovaného metabolitu. Klinický význam tejto interakcie nie je známy.

4.6. Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V klinickom vývoji lieku Skudexa sa nevyskytol žiadny prípad gravidity. V klinických skúšaní zaradených do tejto časti nebol bezpečnostný profil Skudexy počas gravidity stanovený. Do úvahy je potrebné vziať údaje hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén

Inhibícia syntézy prostaglandínov môže nepriaznivo ovplyvniť graviditu a/alebo vývin embrya/plodu. Údaje z epidemiologických štúdií naznačujú zvýšené riziko potratu a srdcových malformácií a gastroschízy pri užívaní inhibítorov syntézy prostaglandínov v skorom štádiu gravidity. Absolútne riziko kardiovaskulárnych malformácií sa zvýšilo z menej ako 1 % až na približne 1,5 %. Predpokladá sa, že riziko sa zvyšuje s dávkou a dĺžkou liečby. U zvierat sa preukázalo, že podávanie inhibítorov syntézy prostaglandínov má za následok zvýšenie pred- a postimplantačnej straty a úmrtia embrya/plodu. Navyše u zvierat, ktorým bol podávaný inhibítor syntézy prostaglandínov počas organogenézy, bol hlásený zvýšený výskyt rôznych malformácií vrátane kardiovaskulárnych. Napriek tomu štúdie na zvieratách s dexketoprofénom nepreukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Od 20. týždňa tehotenstva môže užívanie dexketoprofénu spôsobiť oligohydramnión v dôsledku poruchy funkcie obličiek plodu. Táto situácia sa môže objaviť krátko po začatí liečby a po jej ukončení je zvyčajne reverzibilná. Okrem toho boli po liečbe v druhom trimestri hlásené prípady zúženia *ductus arteriosus*, z ktorých väčšina ustúpila po ukončení liečby.

Počas tretieho trimestra tehotenstva môžu všetky inhibítory syntézy prostaglandínov spôsobiť u plodu:

- kardiopulmonálnu toxicitu (predčasnú zúženie/uzavretie *ductus arteriosus* a pľúcnu hypertenziu);
- renálnu dysfunkciu (pozri vyššie);

Na konci gravidity môžu byť matka a novorodenec vystavení:

- možnému predĺženiu doby krvácania, antiagregačnému účinku, ktorý sa môže vyskytnúť aj pri veľmi nízkych dávkach,
- inhibícii kontrakcií maternice, ktorá môže mať za následok oddialenie alebo predĺženie pôrodu.

Tramadol

V štúdiách na zvieratách sa prejavil vplyv vysokých dávok tramadolu na vývin orgánov, osifikáciu a neonatálnu mortalitu. Teratogénne účinky sa nezistili. Tramadol prechádza placentou. Neexistujú dostatočné dôkazy o bezpečnosti užívania tramadolu u ľudí počas gravidity.

Tramadol – podávaný pred alebo počas pôrodu – neovplyvňuje kontraktilitu maternice.

U novorodencov môže vyvolať zmeny dychovej frekvencie, ktoré zvyčajne nie sú klinicky významné. Dlhodobé užívanie počas gravidity môže viesť k vzniku novorodeneckých abstinenčných príznakov.

Vzhľadom na vyššie uvedené je Skudexa počas gravidity kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Dojčenie

Neuskutočnili sa kontrolované štúdie skúmajúce vylučovanie lieku Skudexa do materského mlieka. Do úvahy je potrebné vziať údaje hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Dexketoprofén

Nie je známe, či sa dexketoprofén vylučuje do materského mlieka.

Tramadol

Tramadol a jeho metabolity sa zistili v malých množstvách v ľudskom materskom mlieku. Približne 0,1 % dávky tramadolu podanej matke sa vylučuje do materského mlieka. V období tesne po pôrode dojčené dieťa prijme 3 % z dennej až 400 mg dávky perorálne podanej matke stanovenej podľa jej hmotnosti (čo zodpovedá priemernému množstvu tramadolu). Z tohto dôvodu sa tramadol nemá užívať počas laktácie alebo by matka počas liečby tramadolom mala prerušiť dojčenie. Prerušenie dojčenia zvyčajne nie je potrebné po jednej dávke tramadolu.

Vzhľadom na vyššie uvedené je Skudexa počas dojčenia kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Fertilita

Tak ako pri iných NSAID, užívanie dexketoprofenu môže ovplyvniť plodnosť žien a jeho podávanie sa neodporúča ženám, ktoré sa snažia otehotnieť. U žien, ktorým sa nedarí otehotnieť alebo u žien, u ktorých sa vyšetruje neplodnosť, je potrebné zvážiť ukončenie podávania dexketoprofenu.

4.7. Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Účinky známe pre jednotlivé liečivá lieku Skudexa možno uplatniť na fixnú kombináciu.

Dexketopropfen

Dexketopropfen mierne až stredne ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje, keďže sa môžu vyskytnúť závraty alebo ospalosť.

Tramadol

Aj pri užívaní lieku podľa odporúčania môže tramadol vyvolať ospalosť a závraty, a tým nepriaznivo ovplyvniť reakcie človeka pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

To platí najmä v spojitosti s inými psychotropnými látkami a alkoholom.

4.8. Nežiaduce účinky

V tabuľke nižšie sú uvedené nežiaduce udalosti, ktoré aspoň potenciálne súvisia s hlásenými nežiaducimi udalosťami počas klinického skúšania lieku Skudexa a nežiaduce účinky, hlásené pre perorálne liekové formy s obsahom dexketoprofenu a tramadolu (SPC), pričom sú zoradené podľa tried orgánových systémov.

Frekvencie výskytu sú definované nasledovne:

veľmi časté ($\geq 1/10$)

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$)

zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

neznáme (z dostupných údajov)

Trieda orgánových systémov podľa MedDRA	Nežiaduca reakcia	Frekvencia		
		Skudexa	Dexketopropfen	Tramadol
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombocytóza	menej časté		
	neutropénia	-	veľmi zriedkavé	-
	trombocytopénia	-	veľmi zriedkavé	-
Poruchy imunitného systému	hypersenzitivita (napr. dypnoe, bronchospazmus, sipot, angioedém)	-	veľmi zriedkavé	zriedkavé
	anafylaktická reakcia vrátane anafylaktického	-	veľmi zriedkavé	zriedkavé

	šoku			
	edém hrtana	menej časté	zriedkavé	-
Poruchy metabolizmu a výživy	poruchy chuti			zriedkavé
	znížená chuť do jedla	-	zriedkavé	-
	hypoglykémia			neznáme
	hypokaliémia	menej časté		
Psychické poruchy	úzkosť		menej časté	zriedkavé
	kognitívna porucha			zriedkavé
	stavy zmätenosti			zriedkavé
	závislosť			zriedkavé
	halucinácie			zriedkavé
	nespavosť		menej časté	
	zmeny nálady			zriedkavé
	nočné mory			zriedkavé
	psychické poruchy	menej časté		
poruchy spánku			zriedkavé	
Poruchy nervového systému	abnormálna koordinácia			zriedkavé
	amnézia	menej časté		
	závraty	časté	menej časté	veľmi časté
	epilepsia			zriedkavé
	bolesť hlavy	menej časté	menej časté	časté
	mimovoľné svalové kontrakcie			zriedkavé
	parestézia		zriedkavé	zriedkavé
	senzorické poruchy			zriedkavé
	sérotonínový syndróm			neznáme
	ospalosť	časté	menej časté	časté
	poruchy reči			neznáme
	synkopa		zriedkavé	zriedkavé
	tremor			zriedkavé
Poruchy oka	rozmazané videnie		veľmi zriedkavé	zriedkavé
	mydriáza			neznáme
	mióza			zriedkavé
	periorbitálny edém	menej časté		
Poruchy ucha a labyrintu	tinnitus		veľmi zriedkavé	
	vertigo	menej časté	menej časté	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	bradykardia			zriedkavé
	palpitácie		menej časté	menej časté
	Kounisov syndróm		neznáme	
	tachykardia	menej časté	veľmi zriedkavé	menej časté
Poruchy ciev	obehový kolaps			menej časté
	sčervenenie		menej časté	
	hypertenzná kríza	menej časté		
	hypotenzia	menej časté	veľmi zriedkavé	
	ortostatická hypotenzia			menej časté
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	bradypnoe		zriedkavé	
	bronchospazmus		veľmi zriedkavé	
	dyspnoe		veľmi zriedkavé	zriedkavé
	respiračný útlm			menej časté
	štikútko			neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu	abdominálny diskomfort	menej časté		menej časté
	abdominálna distenzia	menej časté		menej časté
	bolesť brucha		časté	
	zápcha	menej časté	menej časté	časté

	hnačka		časté	menej časté
	sucho v ústach		menej časté	časté
	dyspepsia	menej časté	časté	
	plynatosť		menej časté	
	gastritída		menej časté	
	podráždenie gastrointestinálneho traktu		menej časté	
	nevoľnosť	časté	časté	veľmi časté
	pankreatitída		veľmi zriedkavé	
	krvácanie z peptického vredu		zriedkavé	
	perforácia peptického vredu		zriedkavé	
	peptický vred		zriedkavé	
	napínanie na vracanie			menej časté
	vracanie	časté	časté	časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	hepatitída		zriedkavé	
	hepatocelulárne poškodenie		zriedkavé	
	zvýšenie hladín hepatálnych enzýmov vrátane abnormálnych výsledkov testu funkcie pečene a zvýšenej hodnoty gamaglutamyltransferázy	menej časté	zriedkavé	veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné		zriedkavé	
	opuch tváre	menej časté	veľmi zriedkavé	
	nadmerné potenie	menej časté	zriedkavé	časté
	fotosenzitívna reakcia		veľmi zriedkavé	
	pruritus		veľmi zriedkavé	menej časté
	vyrážka		menej časté	menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm		veľmi zriedkavé	
	toxická epidermálna nekrolýza (Lyellov syndróm)		veľmi zriedkavé	
žihľavka	menej časté	zriedkavé	menej časté	
	fixná lieková erupcia		neznáme	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	bolesť chrbta		zriedkavé	
	slabosť			zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	dyzúria			zriedkavé
	hematúria	menej časté		
	poruchy vyprázdňovania			zriedkavé
	nefritída		veľmi zriedkavé	
	nefrotický syndróm		veľmi zriedkavé	
	polyúria		zriedkavé	
	akútne zlyhanie obličiek		zriedkavé	
retencia moču			zriedkavé	
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	poruchy menštruácie		zriedkavé	
	poruchy prostaty		zriedkavé	

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia	menej časté	menej časté	
	triaška	menej časté	menej časté	
	diskomfort	menej časté		
	abnormálny pocit	menej časté		
	syndróm z vysadenia lieku (agitácia, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinéza, tremor a gastrointestinálne symptómy; panické ataky, závažná úzkosť, halucinácie, parestézie, tinnitus a nezvyčajné CNS symptómy – t. j. zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja)			zriedkavé/ veľmi zriedkavé
	únavu		menej časté	časté
	malátnosť	menej časté	menej časté	
	periférny edém		zriedkavé	
	bolesť		menej časté	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšený tlak krvi	menej časté	zriedkavé	zriedkavé
	zvýšenie hladiny alkalického fosfatázy v krvi	menej časté		
	zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi	menej časté		

Dexketopropfen-tramadol

V klinickom skúšaní najčastejšie pozorované nežiaduce účinky boli nauzea, somnolencia, vracanie a závraty (3,8 %, 3,6 %, 3,00 % a 2,8 % pacientov).

Lieková závislosť

Opakované užívanie Skudexy môže viesť k liekovej závislosti aj pri terapeutických dávkach. Riziko závislosti od lieku sa môže líšiť v závislosti od individuálnych rizikových faktorov pacienta, dávkovania a trvania liečby opioidmi (pozri časť 4.4).

Dexketopropfen

Gastrointestinálne: najčastejšie pozorované nežiaduce udalosti sa týkajú gastrointestinálneho traktu. Najmä u starších pacientov sa môžu vyskytnúť peptické vredy, perforácia alebo gastrointestinálne krvácanie, niekedy smrteľné (pozri časť 4.4). Po podaní lieku boli hlásené nevoľnosť, vracanie, hnačka, plynatosť, zápcha, dyspepsia, bolesť brucha, meléna, hemateméza, ulcerózna stomatitída, zhoršenie kolitídy a Crohnovej choroby (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní). Menej často sa pozorovala gastritída. V súvislosti s liečbou s NSAID sa hlásili edém, hypertenzia a srdcové zlyhanie.

Tak ako pri iných NSAID sa môžu vyskytnúť nasledovné nežiaduce účinky: aseptická meningitída, ktorá sa môže vyskytnúť najmä u pacientov so systémovým lupus erythematosus alebo so zmiešaným ochorením spojivového tkaniva a hematologické reakcie (purpura, aplastická a hemolytická anémia a zriedkavo agranulocytóza a medulárna hypoplázia).

Bulózne reakcie vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu a toxickéj epidermálnej nekrolýzy (veľmi zriedkavé).

Klinické skúšanie a epidemiologické údaje naznačujú, že užívanie niektorých NSAID (obzvlášť pri vysokých dávkach a pri dlhodobej liečbe) môže byť spojené s miernym zvýšením rizika arteriálnych trombotických príhod (napr. infarkt myokardu alebo cievna mozgová príhoda) (pozri časť 4.4).

Tramadol

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce účinky súvisiace s tramadolom patria nevoľnosť a závraty, pričom oba nežiaduce účinky sa vyskytli u viac ako 10 % pacientov.

Ak sa významne prekročí odporúčaná dávka a súbežne sa podávajú iné látky s centrálnym utlmujúcim účinkom (pozri časť 4.5), môže dôjsť k respiračnému útlmu.

Bolo zaznamenané zhoršenie astmy, hoci kauzálny vzťah nebol potvrdený.

Epileptiformné kŕče sa vyskytovali najmä po podaní vysokých dávok tramadolu alebo po súbežnom podaní liekov, ktoré znižujú prah kŕčových záchvatov alebo sami vyvolávajú cerebrálne konvulzie (pozri časti 4.4 a 4.5).

Symptómy z vysadenia lieku sú podobné tým, ktoré sa vyskytujú pri vysadení opiátov. Môžu to byť: agitácia, úzkosť, nervozita, nespavosť, hyperkinézia, tremor a gastrointestinálne symptómy.

Medzi ostatné symptómy, ktoré sa pozorovali veľmi zriedkavo po vysadení tramadolu, patria: záchvaty paniky, závažná úzkosť, halucinácie, parestézie, tinnitus a nezvyčajné CNS symptómy (t. j. zmätenosť, preludy, depersonalizácia, derealizácia, paranoja).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Počas klinického skúšania sa nezaznamenali žiadne prípady predávkovania. Do úvahy je potrebné vziať údaje hlásené pre dexketoprofén a tramadol ako samostatné liečivá.

Symptómy

Dexketoprofén

Symptomatológia po predávkovaní dexketoprofénom nie je známa.

Lieky obsahujúce dexketoprofén spôsobujú gastrointestinálne poruchy (vracanie, anorexia, bolesť brucha) a neurologické poruchy (somnia, vertigo, dezorientácia, bolesť hlavy).

Tramadol

V zásade sa pri intoxikácii tramadolom môžu vyskytnúť rovnaké symptómy ako pri centrálne pôsobiacich analgetikách (opioídoch). Zahŕňajú hlavne miózu, vracanie, kardiovaskulárny kolaps, poruchy vedomia až kómu, kŕče a útlm dýchania až zastavenie dýchania. Bol hlásený aj sérotonínový syndróm.

Liečba

Dexketoprofén

V prípade náhodného alebo nadmerného užitia lieku je potrebné ihneď začať symptomatickú liečbu podľa klinického stavu pacienta.

V prípade užitia viac ako 5mg/kg dospelým alebo dieťaťom v priebehu 1 hodiny od požitia sa má podať aktívne uhlie. Dexketoprofén sa môže odstrániť dialýzou.

Tramadol

Je potrebné zaistiť priechodnosť dýchacích ciest (a zabrániť aspirácii) a v závislosti od príznakov zaistiť dýchanie a cirkuláciu. Antidotum pri útlme dýchania je naloxón. V štúdiách na zvieratách nemal naloxón žiadny účinok na kŕče. V týchto prípadoch sa má intravenózne podať diazepam.

V prípade perorálnej intoxikácie sa v priebehu dvoch hodín od požitia tramadolu odporúča gastrointestinálna dekontaminácia aktívnym uhlím.

Tramadol sa môže odstrániť dialýzou, ale zo séra sa len minimálne eliminuje hemodialýzou alebo hemofiltráciou. Liečba akútnej intoxikácie tramadolom len samotnou hemodialýzou alebo hemofiltráciou, preto nie je vhodná na detoxikáciu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: opioidy v kombinácii s neopioidnými analgetikami, ATC kód: N02AJ14

Mechanizmus účinku

Dexketoprofén je trometamínová soľ kyseliny S-(+)-2-(3-benzoylfenyl) propiónovej, analgetický, protizápalový a antipyretický liek, ktorý patrí do skupiny nesteroidných protizápalových liekov (M01AE).

Mechanizmus účinku nesteroidných protizápalových liekov súvisí s redukciou syntézy prostaglandínov inhibíciou dráhy cyklooxygenázy. Predovšetkým je to inhibícia transformácie kyseliny arachidónovej na cyklické endoperoxidy, PGG₂ a PGH₂, ktoré vytvárajú prostaglandíny PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} a PGD₂ a aj prostacyklín PGI₂ a tromboxány (TxA₂ a TxB₂). Inhibícia syntézy prostaglandínov môže navyše ovplyvniť iné mediátory zápalu, ako sú kiníny, ktoré pôsobia nepriamo a toto pôsobenie môže dopĺňovať priamy účinok.

V štúdiách na zvieratách a ľuďoch sa dokázalo, že dexketoprofén inhibuje aktivitu COX-1 a COX-2.

Tramadólum-chlorid je centrálne pôsobiace syntetické opioidné analgetikum. Je to neselektívny čiastočný agonista opioidných receptorov μ , δ a κ s vyššou afinitou k μ -receptorom. Opioidná aktivita je v dôsledku nízkej afinity väzby pôvodného liečiva aj vyššej afinity väzby O-demetylovaného metabolitu M1 na μ -opioidné receptory. Vo zvieracích modeloch je M1 až šesťkrát silnejší ako tramadol pri navodzovaní analgézie a dvestokrát silnejší pri väzbe na μ -opioidy. V niekoľkých testoch na zvieratách je tramadolom indukovaná analgézia len čiastočne antagonizovaná antagonistom opiátov naloxónom. Relatívny podiel tramadolu aj M1 na ľudskej analgézií závisí od koncentrácie každej zložky v plazme.

Ukázalo sa, že tramadol, podobne ako iné opioidné analgetiká, inhibuje *in vitro* spätné vychytávanie noradrenalínu a serotonínu. Tieto mechanizmy sa môžu nezávisle podieľať na celkovom analgetickom profile tramadolu.

Tramadol má antitusický účinok. Široký rozsah analgetických dávok tramadolu nemá na rozdiel od morfinu tlmivý účinok na dýchanie. Podobne sa nemení ani gastrointestinálna motilita. Účinky na kardiovaskulárny systém sú vo všeobecnosti slabé. Účinok tramadolu sa udáva ako 1/10 (jedna desatina) až 1/6 (jedna šestina) účinku morfinu.

Farmakodynamické účinky

Predklinické štúdie ukázali synergickú interakciu medzi liečivami zistenú na modeloch akútneho aj chronického zápalu a poukázali, že nižšie dávky každého liečiva umožňujú dosiahnuť účinnú analgéziu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

V klinickom skúšaní vykonanom na niekoľkých modeloch stredne silnej až silnej nociceptívnej bolesti (vrátane bolesti zubov, somatickej bolesti a viscerálnej bolesti) sa dokázala účinná analgetická aktivita Skudexy.

V dvojito zaslepenom, randomizovanom skúšaní s paralelnou skupinou a opakovaným podávaním viacerých dávok, do ktorého bolo zaradených 606 pacientiek so stredne silnou až silnou bolesťou po abdominálnej hysterektómii s priemerným vekom 47,6 (v rozsahu od 25 do 73), sa hodnotila analgetická účinnosť kombinácie v porovnaní s jednotlivými liečivami pomocou rozdielov priemernej intenzity bolesti za časový interval 8 hodín (SPID8) po prvej dávke skúmaného lieku, pričom intenzita bolesti sa hodnotila na 100 mm vizuálnej analógovej stupnici (VAS). Vyššia hodnota SPID znamenala väčšiu úľavu od bolesti. Liečba Skudexou mala za následok významne väčší analgetický účinok ako

pri podaní samostatných liečiv pri rovnakej dávke (25 mg dexketoprofenu) alebo pri vyššej dávke (100 mg tramadolu) s týmito výsledkami: Skudexa (241,8), dexketoprofén 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

Po prvých 8 hodinách po podaní Skudexy pacienti zaznamenali významne nižšiu intenzitu bolesti (priemer PI-VAS = 33,6) so štatisticky významným rozdielom ($p < 0,0001$) v porovnaní s dexketoprofénom 25 mg (priemer PI-VAS = 42,6) a tramadolom 100 mg (priemer PI-VAS = 42,9). Superiorita analgetického účinku sa prejavila aj po 56 hodinách po opakovaných dávkach podaných podľa dávkovacej schémy u ITT populácie, z ktorej boli vylúčení pacienti, ktorí nedostali aktívnu liečbu ako prvú jednotlivú dávku, so štatisticky významným rozdielom ($p < 0,0001$) medzi Skudexou a dexketoprofénom 25 mg (-8,4) a tramadolom 100 mg (-5,5).

Pacienti liečení Skudexou mali nižšiu potrebu záchranej medikácie na kontrolu bolesti (11,8 % pacientov v porovnaní s 21,3 % pacientov ($p = 0,0104$) s dexketoprofénom 25 mg a 21,4 % ($p = 0,0097$) s tramadolom 100 mg). Ak sa zoberie do úvahy účinok záchranej medikácie na kontrolu bolesti, superiorita analgetického účinku Skudexy po opakovanom podávaní po 56 hodinách je výraznejšia, dosahuje rozdiel v parametri PI-VAS, ktoré favorizujú Skudexu pred dexketoprofénom (-11,0) a tramadolom (-9,1) so štatistickou významnosťou $p \leq 0,0001$.

V dvojito zaslepenom, randomizovanom skúšaní s paralelnou skupinou a opakovaným podávaním, do ktorej bolo zaradených 641 pacientov so stredne silnou až silnou bolesťou po úplnej náhrade bedrového kĺbu s priemerným vekom 61,9 (v rozsahu od 29 do 80), sa hodnotila analgetická účinnosť kombinácie v porovnaní s jednotlivými liečivami za časový interval 8 hodín (SPID₈) po prvej dávke skúšaného lieku. Liečba liekom Skudexa mala za následok významne väčší analgetický účinok ako pri podaní samostatných liečiv pri rovnakej dávke (25 mg dexketoprofenu) alebo pri vyššej dávke (100 mg tramadolu): Skudexa (246,9), dexketoprofén 25 mg (208,8), tramadol 100 mg (204,6).

Po prvých 8 hodinách po podaní Skudexy pacienti zaznamenali významne nižšiu intenzitu bolesti (priemer PI-VAS = 26,3) so štatisticky významným rozdielom ($p < 0,0001$) v porovnaní s dexketoprofénom 25 mg (priemer PI-VAS = 33,6) a tramadolom 100 mg (priemer PI-VAS = 33,7). Superiorita analgetického účinku sa prejavila aj po 56 hodinách po opakovaných dávkach podaných podľa dávkovacej schémy v ITT populácii, z ktorej boli vylúčení pacienti, ktorí nedostali aktívnu liečbu ako prvú jednotlivú dávku, so štatisticky významným rozdielom ($p < 0,0001$) medzi Skudexou a dexketoprofénom 25 mg (-8,1) a tramadolom 100 mg (-6,3).

Pacienti liečení Skudexou mali nižšiu potrebu záchranej medikácie na kontrolu bolesti 15,5 % pacientov v porovnaní s 28,0 % pacientov ($p = 0,0017$) s dexketoprofénom 25 mg a 25,2 % ($p = 0,0125$) s tramadolom 100 mg. Ak sa zoberie do úvahy účinok záchranej medikácie na kontrolu bolesti, superiorita analgetického účinku Skudexy po opakovanom podávaní po 56 hodinách je výraznejšia, dosahuje rozdiely v parametri PI-VAS, ktoré favorizujú Skudexu pred dexketoprofénom (-10,4) a tramadolom (-8,3) so štatistickou významnosťou $p < 0,0001$.

Pediatrická populácia

Európska lieková agentúra upustila od povinnosti predložiť výsledky skúšaní Skudexy vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pri liečbe akútnej bolesti stredne silnej až silnej intenzity (pozri časť 4.2, pre informácie o pediatrickom použití).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Súbežné podanie dexketoprofenu a tramadolu nemalo u zdravých ľudí žiadny vplyv na farmakokinetické parametre každého liečiva.

Bola uskutočnená jedna bioekvivalenčná štúdia u zdravých dobrovoľníkov na porovnanie Skudexa 75mg/25 mg granulát na perorálny roztok vo vrecku oproti filmom obaleným tabletám. V prípade dexketoprofenu boli tieto dve formulácie bioekvivalentné z hľadiska rozsahu biologickej dostupnosti (AUC); maximálne koncentrácie (C_{max}) boli približne o 15% vyššie po granuláte na perorálny roztok v porovnaní s filmom obalenou tabletou. Pokiaľ ide o tramadol, obe formulácie boli bioekvivalentné z hľadiska rýchlosti aj rozsahu absorpcie.

Dexketoprofén

Absorpcia

Dexketoprofén sa po perorálnom podaní rýchlo absorbuje. Ak sa podáva ako Skudexa 75 mg/25 mg granulát na perorálny roztok vo vrecku, dosiahnu sa zistiteľné plazmatické koncentrácie už v priebehu 5 minút (848,5 ng/ml, SD = 459,51 ng/ml) a C_{max} (3192,0 ng/ml) sa dosiahne po 17 minútach (15 - 50 minút). Pri súbežnom podávaní s jedlom sa AUC nemení, ale C_{max} dexketoprofenu klesá a miera jeho absorpcie sa oneskoruje (zvýšený t_{max}).

Distribúcia

Distribučný polčas dexketoprofenu je 0,35 h a eliminačný polčas je 1,65 h. Tak ako u iných liekov s vysokou väzbou na plazmatické proteíny (99 %), priemerný distribučný objem je menej ako 0,25 l/kg.

Vo farmakokinetických štúdiách s opakovaným podávaním sa zistilo, že AUC získané po poslednej dávke sa nelíši od AUC získanej po podaní jednorazovej dávky, čo dokazuje, že nedochádza k akumulácii lieku.

Biotransformácia a eliminácia

Po podaní dexketoprofenu sa v moči nachádza len S-(+) enantiomér, čo dokazuje, že u ľudí nedochádza ku žiadnej konverzii na R-(-) enantiomér.

Dexketoprofén sa eliminuje hlavne glukuronidovou konjugáciou a následnou renálnou exkréciou.

Tramadol

Absorpcia

Po perorálnom podaní sa absorbuje viac ako 90 % tramadolu. Priemerná absolútna biologická dostupnosť po jednorazovom podaní je približne 70 % bez ohľadu na súbežné podanie s jedlom. Rozdiel medzi absorbovaným a nemetabolizovaným dostupným tramadolom je pravdepodobne v dôsledku nízkeho efektu prvého prechodu („first-pass effect“). Efekt prvého prechodu je po perorálnom podaní maximálne 30 %.

Tramadol má vysokú tkanivovú afinitu ($V_{d,B} = 203 \pm 40l$). Väzba na proteíny je okolo 20 %.

Tramadol sa podáva ako racemát a obidva enantioméry [+] a [-] sú zistiteľné v krvnom obeh. Keď sa podá Skudexa 75mg/25 mg granulát na perorálny roztok vo vrecku, maximálne plazmatické koncentrácie enantiomérov [+] a [-] tramadolu sú 158,9 a 142,0 ng/ml, a dosiahnu sa v priebehu 38 minút (rozmedzie 15 minút - 2 hodiny).

Distribúcia

Tramadol prestupuje hematoencefalickou a placentárnou bariérou. Veľmi malé množstvo liečiva a jeho O-desmetyl derivát boli nájdené v materskom mlieku (0,1 % a 0,02 % aplikovanej dávky).

Biotransformácia

U ľudí sa tramadol metabolizuje prevažne N- a O-demetyláciou a konjugáciou O-demetylovaných produktov s kyselinou glukurónovou. Iba O-desmetyltramadol je farmakologicky aktívny. Medzi ostatnými metabolitmi sú značné kvantitatívne rozdiely. Doteraz sa v moči našlo 11 metabolitov. Štúdie na zvieratách dokázali, že O-desmetyltramadol je dva- až štyrikrát účinnejší ako pôvodné liečivo. Jeho polčas $t_{1/2,B}$ (6 zdravých dobrovoľníkov) je 7,9 h (v rozsahu 5,4 – 9,6 h) a je približne rovnaký ako pri tramadole.

Inhibícia jedného alebo oboch izoenzýmov cytochrómu P450 (CYP3A4 a CYP2D6) zapojených do metabolizmu tramadolu môže ovplyvňovať plazmatickú koncentráciu tramadolu alebo jeho aktívneho metabolitu.

Eliminácia

Eliminačný polčas $t_{1/2,B}$ je približne 6 h, bez ohľadu na spôsob podania. U pacientov nad 75 rokov môže byť predĺžený približne 1,4-krát.

Tramadol a jeho metabolity sú takmer úplne vylučované obličkami. Kumulatívna urinárna exkrécia je 90 % celkovej izotopom značenej dávky. V prípade poškodenej funkcie pečene a obličiek môže byť polčas mierne predĺžený. U pacientov s cirhózou pečene bol zistený polčas eliminácie $13,3 \pm 4,9$ h

(tramadol) a $18,5 \pm 9,4$ h (O-desmetyltramadol), v krajnom prípade 22,3 h a 36 h v uvedenom poradí. U pacientov s renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu < 5 ml/min) boli tieto hodnoty $11 \pm 3,2$ h a $16,9 \pm 3$ h, v hraničnom prípade 19,5 h a 43,2 h v uvedenom poradí.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetický profil tramadolu v terapeutických dávkach je lineárny.

Vzťah medzi sérovými koncentráciami a analgetickým účinkom je závislý na dávke, ale v izolovaných prípadoch sa značne mení. Účinná sérová koncentrácia je zvyčajne 100 – 300 ng/ml.

5.3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Kombinácia tramadólíum-chlorid a dexketoprofén

Predklinické údaje tejto kombinácie získané na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti a toxicity po opakovanom podaní neodhalili žiadne špeciálne riziká u ľudí.

Kombinácia dexketoprofénu a tramadolu nemala pri *in vitro* ani *in vivo* testoch významný vplyv na kardiovaskulárny systém. Pri tejto kombinácii sa pozoroval nižší účinok na gastrointestinálny prechod ako pri samotnom tramadole.

V 13 týždňov trvajúcej štúdiu chronickej toxicity u potkanov bola hladina, pri ktorej sa nepozorujú žiadne nežiaduce účinky (NOAEL) 6 mg/kg/deň pre dexketoprofén a 36 mg/kg/deň pre tramadol (najvyššie testované dávky), a to pri podávaní samostatne alebo ako kombinácia (čo zodpovedá 25,10-násobku expozície dexketoprofénu u ľudí a 1,38-násobku expozície tramadolu u ľudí po jednej dávke na základe AUC pri NOAEL, pri jedinej klinickej dávke 25 mg dexketoprofénu a 75 mg tramadolu). Nezistili sa žiadne nové toxicity, ktoré ešte neboli popísané pre dexketoprofén alebo tramadol.

Dexketoprofén

Predklinické údaje získané na základe konvenčných štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity, reprodukčnej toxicity a imunofarmakológie neodhalili žiadne špeciálne riziko u ľudí. Štúdie chronickej toxicity uskutočnené na myšiach a opiciach určili hladinu, pri ktorej sa nepozorujú žiadne nežiaduce účinky (NOAEL) 3 mg/kg/deň. Hlavným nežiaducim účinkom pozorovaným pri vysokých dávkach boli gastrointestinálne erózie a vredy, ktoré vznikli v závislosti na dávke.

Tramadol

Po opakovanom perorálnom a parenterálnom podaní tramadolu potkanom a psom počas 6 – 26 týždňov a po perorálnom podaní psom počas 12 mesiacov sa v súvislosti s liečivom neobjavili žiadne zmeny v hematologických, klinicko-chemických a histologických vyšetreniach. Po podaní vysokých dávok značne prevyšujúcich terapeutický rozsah sa vyskytli iba prejavy podráždenia centrálného nervového systému: nepokoj, salivácia, kŕče a úbytok telesnej hmotnosti. Potkany tolerovali perorálne dávky 20 mg/kg a psi 10 mg/kg telesnej hmotnosti, rektálna dávka 20 mg/kg telesnej hmotnosti u psov nevyvolala žiadnu reakciu.

U samíc potkanov mali dávky tramadolu vyššie ako 50 mg/kg/deň toxické účinky a zvýšili neonatálnu mortalitu. Retardácia potomstva sa vyskytla vo forme porúch osifikácie a oneskoreného otvorenia vagíny a očí. Fertilita samcov nebola ovplyvnená. Po podaní vyšších dávok (viac ako 50 mg/kg/deň) vykazovali samice znížený pomer gravidít. Pri dávkach vyšších ako 125 mg/kg sa pozorovali u samíc králikov toxické účinky a u potomstva anomálie skeletu.

V niektorých *in vitro* testoch sa potvrdili mutagénne účinky. V *in vivo* štúdiách sa podobné účinky nezistili.

V súvislosti s týmito poznatkami môže byť tramadol klasifikovaný ako nemutagénny.

Štúdie tumorigénneho potenciálu tramadólíum-chloridu boli robené na potkanoch a myšiach. Štúdia na potkanoch neukázala žiadne zvýšenie výskytu tumorov v súvislosti s liečivom. V štúdiu na myšiach sa u samcov zistil zvýšený výskyt adenómov pečenevých buniek (na dávke závislé, nevýznamné zvýšenie od dávky 15 mg/kg vyššie) a zvýšenie výskytu pľúcnych tumorov u samíc pri všetkých dávkových skupinách (významné, ale nie na dávke závislé).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1. Zoznam pomocných látok

sacharóza
citrónová príchuť
draselná soľ acesulfámu (E-950)

6.2. Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3. Čas použiteľnosti

3 roky

6.4. Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajúť v pôvodnom balení kvôli ochrane pred svetlom.

6.5. Druh obalu a obsah balenia

Granulát na perorálny roztok je balený vo vreckách s termoizolačnou papier/hliník/polyetylénovou viacvrstvovou fóliou (ako kopolymér s vinylacetátom) v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia je 2, 3, 10, 15, 20, 50, 100 a 500 vreciek.

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6. Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

65/0154/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. mája 2018
Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. januára 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

01/2026