

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Skudexa 75 mg/25 mg granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra paciņa satur 75 mg tramadola hidrohlorīda (*tramadoli hydrochloridum*) un 25 mg deksketoprofēna (*dexketoprofenum*) (deksketoprofēna trometamola veidā).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: saharoze – 2,7 g paciņā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā
Granulas ir baltas vai gandrīz baltas.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Īslaicīga vidēji stipru vai stipru akūtu sāpju simptomātiska ārstēšana pieaugušiem pacientiem ar sāpēm, kuru mazināšanai nepieciešama tramadola un deksketoprofēna kombinācija.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā deva ir viena paciņa (atbilst 75 mg tramadola hidrohlorīda un 25 mg deksketoprofēna). Papildu devas var lietot pēc nepieciešamības, ievērojot minimālo intervālu starp devām – 8 stundas. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt trīs paciņas dienā (atbilst 225 mg tramadola hidrohlorīda un 75 mg deksketoprofēna).

Skudexa ir paredzēts tikai īslaicīgai lietošanai, ārstēšanu drīkst veikt tikai simptomātiskajā periodā un jebkurā gadījumā ne ilgāk par 5 dienām. Ņemot vērā pacienta sāpju intensitāti un atbildes reakciju uz ārstēšanu, jāapsver pāreja uz vienu aktīvo vielu saturošu pretsāpju līdzekli.

Zāļu nevēlamo blakusiedarbību var mazināt, lietojot mazāko devu skaitu, kas nepieciešams simptomu kontrolei, iespējami īsāku laiku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir viena paciņa; papildu devas var lietot, kad nepieciešams, ievērojot minimālo 8 stundu intervālu starp devām un nepārsniedzot kopējo dienas devu – 2 paciņas (atbilst 150 mg tramadola hidrohlorīda un 50 mg deksketoprofēna). Devu līdz vispārējai populācijai ieteicamajai devai, t. i., līdz 3 paciņām dienā, var palielināt tikai pēc tam, kad apstiprināta laba vispārējā panesamība.

Skudexa piesardzīgi jālieto pacientiem pēc 75 gadu vecuma, jo dati par šiem pacientiem ir ierobežoti (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ārstēšana jāsāk ar mazāku devu skaitu (kopējā dienas deva 2 Skudexa paciņas), un viņi rūpīgi jānovēro.

Skudexa nedrīkst lietot pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 60 – 89 ml/min) sākotnējā kopējā dienas deva jāsamazina līdz 2 Skudexa paciņām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Skudexa nedrīkst lietot pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss \leq 59 ml/min) (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Skudexa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami. Tādēļ Skudexa nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Izšķīdiniet visu paciņas saturu glāzē ūdens. Labi sakratiet/samaisiet, lai labāk izšķīstu.

Pagatavotais šķīdums ir bezkrāsains, opalescējošs. Pagatavotais šķīdums jāizdzer uzreiz pēc izšķīdināšanas.

Lietojojot vienlaicīgi ar uzturu, samazinās zāļu uzsūkšanās ātrums (skatīt 5.2. apakšpunktu), ātrākai iedarbībai Skudexa var lietot vismaz 30 minūtes pirms ēšanas.

4.3. Kontrindikācijas

Jāņem vērā kontrindikācijas, kas noteiktas deksketoprofēnam un tramadolam kā atsevišķām zālēm.

Deksketoprofēnu nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret deksketoprofēnu, jebkuru citu NPL vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- pacientiem, kuriem vielas ar līdzīgu darbību (piemēram, acetilsalicilskābe vai citi NPL) izraisa astmas lēkmes, bronhu spazmas, akūtu rinītu vai polipu veidošanos degunā, nātreni vai angioedēmu;
- zināmas fotoalerģiskas vai fototoksiskas reakcijas ārstēšanas laikā ar ketoprofēnu vai fibrātiem;
- pacientiem ar aktīvu peptisku čūlu/kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, vai kuriem anamnēzē ir kuņģa-zarnu trakta asiņošana, čūlu veidošanās vai perforācija;
- pacientiem, kuriem anamnēzē ir kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai perforācija saistībā ar iepriekšēju NPL terapiju;
- pacientiem ar hronisku dispepsiju;
- pacientiem, kuriem ir cita aktīva asiņošana vai ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- pacientiem ar Krona slimību vai čūlaino kolītu;
- pacientiem ar smagu sirds mazspēju;
- pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss \leq 59 ml/min);
- pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C novērtējums pēc *Child-Pugh* skalas);
- pacientiem ar hemorāģisko diatēzi un citiem koagulācijas traucējumiem;
- pacientiem ar smagu dehidratāciju (ko izraisījusi vemšana, caureja vai nepietiekama šķidruma uzņemšana).

Tramadolu nedrīkst lietot šādos gadījumos:

- paaugstināta jutība pret tramadolu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- akūta saindēšanās ar alkoholu, miega līdzekļiem, pretsāpju līdzekļiem, opioīdiem vai psihotropām zālēm;

- pacientiem, kuri lieto MAO inhibitorus vai kuri tos lietojuši pēdējo 14 dienu laikā (skatīt 4.5. apakšpunktu);
- pacientiem, kuriem ir ar terapiju pietiekami nekontrolēta epilepsija (skatīt 4.4. apakšpunktu);
- smags elpošanas nomākums.

Skudexa ir kontrindicēts grūtniecības un barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jāņem vērā īpašie brīdinājumi un piesardzības pasākumi, kas noteikti deksketoprofēnam un tramadolam kā atsevišķām zālēm.

Deksketoprofēns

Piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem anamnēzē ir alerģiskas reakcijas.

No vienlaicīgas deksketoprofēna un citu NPL, tajā skaitā selektīvo ciklooksigenāzes 2 inhibitoru, lietošanas ir jāizvairās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Nevēlamās blakusparādības var mazināt, lietojot mazāko efektīvo devu visīsāko laiku, kas nepieciešams simptomu kontrolei (skatīt 4.2. apakšpunktu, kā arī tālāk norādīto par kuņģa-zarnu trakta un kardiovaskulāro risku).

Lietošanas drošums saistībā ar kuņģi un zarnu traktu

Visu NPL lietošanas gadījumā jebkurā brīdī ārstēšanas gaitā ar vai bez brīdinošiem simptomiem vai nopietniem kuņģa-zarnu trakta traucējumiem anamnēzē ziņots par kuņģa-zarnu trakta asiņošanu, čūlām un perforāciju, kas var būt letāla. Ja pacientiem, kuri saņem deksketoprofēnu, rodas kuņģa-zarnu trakta asiņošana vai čūlas, ārstēšana ir jāpārtrauc.

Kuņģa-zarnu trakta asiņošanas, čūlu un perforācijas risks paaugstinās palielinot NPL devu, augstāks tas ir arī pacientiem ar čūlu anamnēzē, īpaši, ja bijušas asiņošanas vai perforācijas komplikācijas (skatīt 4.3. apakšpunktu), kā arī gados vecākiem cilvēkiem.

Līdzīgi kā lietojot visus NPL, jānoskaidro, vai anamnēzē nav ezofagīta, gastrīta un/vai peptiskas čūlas, lai pārliecinātos, ka pirms ārstēšanas ar deksketoprofēnu tie ir pilnībā izārstēti. Jānovēro, vai pacientiem ar gremošanas trakta simptomiem vai tiem, kuriem anamnēzē ir kuņģa un zarnu trakta slimība, nerodas gremošanas trakta darbības traucējumi, īpaši gremošanas trakta asiņošana. NPL jālieto piesardzīgi pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta slimību (čūlaino kolītu, Krona slimību) anamnēzē, jo viņu stāvoklis var pasliktināties (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Šiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem vienlaikus nepieciešama acetilsalicilskābe mazā devā vai citas zāles, kas var paaugstināt kuņģa-zarnu trakta risku (skatīt tālāk un 4.5. apakšpunktu), jāapsver kombinēta terapija ar aizsargājošiem līdzekļiem (piemēram, misoprostolu vai protonu sūkņa inhibitoriem).

Pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta toksicitāti anamnēzē, īpaši gados vecākiem, jāziņo par jebkuriem neparastiem vēdera simptomiem (īpaši kuņģa-zarnu trakta asiņošanu), īpaši ārstēšanas sākuma stadijās.

Piesardzība ieteicama pacientiem, kuri vienlaicīgi saņem zāles, kas varētu paaugstināt čūlu vai asiņošanas risku, piemēram, perorālos kortikosteroīdus, antikoagulantus (piemēram, varfarīnu), selektīvos serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus vai antiagregantus (piemēram, acetilsalicilskābi) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas drošums saistībā ar nierēm

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāievēro piesardzība. Šiem pacientiem NPL lietošana var izraisīt nieru darbības pavājināšanos, šķidruma aizturi un tūsku. Piesardzība jāievēro arī pacientiem, kas ārstējas ar diurētiskiem līdzekļiem, un tiem, kuriem varētu rasties hipovolēmija, jo pastāv paaugstināts nefrotoksicitātes risks.

Ārstēšanas laikā jānodrošina pietiekama šķidruma uzņemšana, lai nepieļautu dehidratāciju un ar to iespējami saistīto pastiprināto toksisko ietekmi uz nierēm.

Līdzīgi kā visi NPL, arī šīs zāles var paaugstināt atlieku slāpekļa un kreatinīna līmeni plazmā. Līdzīgi kā citi prostaglandīnu sintēzes inhibitori, arī šīs zāles var būt saistītas ar nevēlamu ietekmi uz nierēm, kā rezultātā var attīstīties glomerulonefrīts, intersticiāls nefrīts, nieru papillāra nekroze, nefrotiskais sindroms un akūta nieru mazspēja.

Lietošanas drošums saistībā ar aknām

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem jāievēro piesardzība. Līdzīgi kā citi NPL, arī šīs zāles var izraisīt īslaicīgu nelielu dažu aknu rādītāju palielināšanos un ievērojamu aspartāta transamināzes (AsAT), ko sauc arī par seruma glutamāta oksalacetāta transamināzi (SGOT), un alanīna transamināzes (AlAT), ko sauc arī par seruma glutamāta piruvāta transamināzi (SGPT), līmeņa paaugstināšanos. Ja šie rādītāji palielinās būtiski, ārstēšana jāpārtrauc.

Lietošanas drošums saistībā ar sirds un galvas smadzeņu asinsvadiem

Pacientiem, kuriem diagnosticēta arteriāla hipertensija un/vai viegla vai vidēji smaga sastrēguma sirds mazspēja, nepieciešama atbilstoša uzraudzība un konsultācija, jo saistībā ar NPL terapiju ziņots par šķidruma aizturi un tūsku. Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem, kuriem anamnēzē ir sirds slimība, īpaši tiem, kuriem iepriekš bijušas sirds mazspējas epizodes, jo ir paaugstināts sirds mazspējas risks.

Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana, īpaši lielās devās un ilgstošas terapijas gadījumā, var būt saistīta ar nedaudz paaugstinātu arteriālas trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku. Datu, lai šādu risku izslēgtu deksketoprofēnam, nav pietiekami daudz.

Pacientus ar nekontrolētu arteriālu hipertensiju, sastrēguma sirds mazspēju, diagnosticētu sirds išēmisko slimību, perifēro artēriju un/vai cerebrālo slimību drīkst ārstēt ar deksketoprofēnu tikai pēc rūpīgas lietošanas nepieciešamības izvērtēšanas. Līdzīga izvērtēšana nepieciešama arī tajos gadījumos, kad pacientam ar sirds un asinsvadu slimības riska faktoriem (piemēram, arteriālu hipertensiju, hiperlipidēmiju, cukura diabētu, smēķēšanu) ir paredzēts sākt ilgstošu terapiju.

Visi neselektīvie NPL var kavēt trombocītu agregāciju un pagarināt asinstececi laiku, inhibējot prostaglandīnu sintēzi. Tāpēc pacientiem, kuri saņem citu terapiju, kas ietekmē hemostāzi, piemēram, varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus, vai heparīnus, deksketoprofēna lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ādas reakcijas

Par smagām ādas reakcijām (reizēm letālām), tajā skaitā par eksfoliatīvo dermatītu, Stīvensa-Džonsona sindromu un toksisko epidermas nekrolīzi, saistībā ar NPL lietošanu ziņots ļoti reti (skatīt 4.8. apakšpunktu). Augstāks šādu reakciju risks pacientiem ir ārstēšanas kursa sākumā – reakcijas vairumā gadījumu rodas ārstēšanas pirmajā mēnesī. Parādoties pirmajām ādas izsitumu, gļotādas bojājumu pazīmēm vai kādām citām paaugstinātas jutības pazīmēm, deksketoprofēna lietošana ir jāpārtrauc.

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem cilvēkiem ir palielināts NPL nevēlamo blakusparādību biežums, īpaši kuņģa-zarnu trakta asiņošanas un perforācijas, kas var būt letālas (skatīt 4.2. apakšpunktu). Šiem pacientiem ārstēšana jāsaņem ar mazāko pieejamo devu.

Gados vecākiem cilvēkiem ir lielāka nieru, sirds un asinsvadu vai aknu darbības traucējumu iespējamība (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatā esošas infekcijas simptomu maskēšana

Deksketoprofēns var maskēt infekcijas simptomus, kā dēļ var tikt novēloti sāka atbilstoša ārstēšana un tādējādi pasliktināts infekcijas iznākums. Tas novērots bakteriālas sadzīves pneimonijas un bakteriālu vējbaku komplikāciju gadījumā. Ja šīs zāles lieto sāpju mazināšanai infekcijas gadījumā, ieteicams kontrolēt infekcijas gaitu. Ambulatoros apstākļos pacientam jākonsultējas ar ārstu, ja simptomi saglabājas vai pastiprinās.

Izņēmuma gadījumā smagu ādas un mīksto audu infekciozu komplikāciju cēlonis var būt vējbakas. Šobrīd nevar izslēgt NPL veicinošo lomu šo infekciju pastiprināšanā. Tāpēc vējbaku gadījumā vēlams izvairīties no deksketoprofēna lietošanas.

Cita informācija

Īpaša piesardzība jāievēro pacientiem:

- ar iedzimtiem porfirīna metabolisma traucējumiem (piemēram, akūtu intermitējošu porfiriju);
- ar dehidratāciju;
- tūlīt pēc plašas ķirurģiskas operācijas.

Ļoti retos gadījumos novērotas smagas akūtas paaugstinātas jutības reakcijas (piemēram, anafilaktisks šoks). Ārstēšana jāpārtrauc, parādoties pirmajām smagas paaugstinātas jutības reakciju pazīmēm pēc deksketoprofēna lietošanas. Specializētam veselības aprūpes personālam jāuzsāk medicīniski indicētas procedūras atkarībā no simptomiem.

Pacientiem, kuriem ir astma apvienojumā ar hronisku rinītu, hronisku sinusītu un/vai deguna polipozi, ir augstāks alerģijas risks pret acetilsalicilskābi un/vai NPL nekā pārējā populācijā. Šo zāļu lietošana var izraisīt astmas lēkmes vai bronhu spazmas, īpaši cilvēkiem, kuriem ir alerģija pret acetilsalicilskābi vai NPL (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Deksketoprofēns uzmanīgi jālieto pacientiem, kuriem ir asinsrades traucējumi, sistēmiska sarkanā vilkēde vai jaukta saistaudu slimība.

Šīs zāles satur 2,7 g saharozes vienā devā. Tas jāņem vērā pacientiem ar cukura diabētu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību, glikozes-galaktozes malabsorbciju vai saharāzes–izomaltāzes nepietiekamību.

Pediātriskā populācija

Skudexa drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem, nav pierādīta. Tādēļ Skudexa nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem.

Tramadols

Tramadols īpaši piesardzīgi jālieto pacientiem, kuriem ir atkarība, galvas trauma, šoks, neskaidras izcelsmes samaņas traucējumi, elpošanas centra vai funkcijas traucējumi vai paaugstināts intrakraniālais spiediens.

Pret opiātiem jutīgiem pacientiem šīs zāles jālieto piesardzīgi.

Ārstējot pacientus, kuriem ir elpošanas nomākums vai kuri vienlaikus lieto CNS nomācošus līdzekļus (skatīt 4.5. apakšpunktu), vai arī tad, ja ievērojami ir pārsniegta ieteicamā deva (skatīt 4.9. apakšpunktu), jāievēro piesardzība, jo šajās situācijās nevar izslēgt elpošanas nomākuma iespējamību.

Pacientiem, kuri saņem tramadolu ieteicamā devu līmenī, ziņots par krampjiem. Risks var būt paaugstināts, ja tramadola deva pārsniedz ieteicamās dienas devas augšējo robežu (400 mg).

Turklāt tramadols var paaugstināt krampju risku pacientiem, kuri lieto citas krampju sliekšni pazeminošas zāles (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientus, kuriem ir epilepsija vai nosliece uz krampjiem, ar tramadolu drīkst ārstēt tikai tad, ja ir absolūta nepieciešamība.

Var veidoties pierašana, psihiska un fiziska atkarība, īpaši pēc ilgstošas lietošanas. Pacientiem, kuriem ir nosliece uz zāļu ļaunprātīgu lietošanu vai atkarību, ārstēšanu ar tramadolu drīkst veikt tikai īslaicīgi stingrā medicīniskā uzraudzībā. Ja pacientam vairs nav nepieciešama ārstēšana ar tramadolu, devu ieteicams samazināt pakāpeniski, lai novērstu abstinences simptomus.

Vienlaicīgas sedatīvu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu, vai radniecīgu zāļu lietošanas radītais risks

Vienlaicīga Skudexa un sedatīvu zāļu, piemēram, benzodiazepīnu vai radniecīgu zāļu, lietošana var izraisīt sedāciju, elpošanas nomākumu, komu un nāvi. Šā riska dēļ parakstīt vienlaicīgi ar šīm sedatīvajām zālēm vajadzētu tikai pacientiem, kuriem nav iespējama cita ārstēšana. Ja pieņemts

lēmums parakstīt Skudexa vienlaicīgi ar sedatīvām zālēm, jālieto mazākā efektīvā deva un ārstēšanas ilgumam jābūt pēc iespējas īsākam.

Rūpīgi jāvēro, vai pacientam nerodas elpošanas nomākuma un sedācijas pazīmes un simptomi. Tāpēc stingri ieteicams informēt pacientus un viņu aprūpētājus, lai viņi zinātu šos simptomus (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Serotonīna sindroms

Pacientiem, kuri saņem tramadolu kombinācijā ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem vai tikai tramadolu, ziņots par serotonīna sindromu, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Ja lietošana vienlaikus ar citiem serotonerģiskiem līdzekļiem ir klīniski nepieciešama, ieteicams rūpīgi novērot pacientu, it īpaši ārstēšanas sākumā un devas palielināšanas laikā.

Serotonīna sindroma simptomi var ietvert psihiskā stāvokļa izmaiņas, autonomās nervu sistēmas nestabilitāti, neiromuskulāras patoloģijas un/vai kuņģa-zarnu trakta simptomus.

Ja ir aizdomas par serotonīna sindromu, atkarībā no simptomu smaguma pakāpes jāapsver devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana. Serotonerģisko zāļu lietošanas pārtraukšana parasti izraisa strauju stāvokļa uzlabošanos.

Ar miegu saistīti elpošanas traucējumi

Opioidi var izraisīt ar miegu saistītus elpošanas traucējumus, tai skaitā centrālo miega apnoju (CMA) un ar miegu saistītu hipoksēmiju. Opioidu lietošana paaugstina CMA risku no devas atkarīgā veidā. Pacientiem, kuriem ir CMA, ir jāapsver kopējās opioidu devas samazināšana.

Virsnieru mazspēja

Opioidu pretsāpju līdzekļi dažkārt var izraisīt atgriezenisku virsnieru mazspēju, kuras gadījumā nepieciešama kontrole un glikokortikoidu aizstājterapija. Akūtas vai hroniskas virsnieru mazspējas simptomi var būt, piemēram, stipras sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana, zems asinsspiediens, ārkārtējs nogurums, samazināta ēstgriba un ķermeņa masas samazināšanās.

CYP2D6 metabolisms

Tramadolu metabolizē aknu enzīms CYP2D6. Ja pacientam šā enzīma daudzums ir nepietiekams vai tā nav vispār, nevar panākt pietiekamu atsāpinošo iedarbību. Aplēses liecina, ka līdz pat 7 % baltās rases pārstāvju var būt šā enzīma deficīts. Taču, ja pacientam ir īpaši ātra vielmaiņa, pastāv opioidu toksicitātes risks pat parasti parakstītās devās.

Vispārējie opioidu toksicitātes simptomi ir apjukums, miegainība, sekla elpošana, šauras acu zīlītes, slikta dūša, vemšana, aizcietējumi un ēstgribas zudums. Smagos gadījumos iespējami asinsrites un elpošanas nomākuma simptomi, kas var būt bīstami dzīvībai un ļoti retos gadījumos arī letāli. Šeit sniegtas aplēses par cilvēku ar īpaši ātru vielmaiņu izplatību dažādās populācijās.

Populācija	Izplatība, %
Āfrikāņi/etiopieši	29 %
Afroamerikāņi	3,4–6,5 %
Aziāti	1,2–2 %
Baltās rases pārstāvji	3,6–6,5 %
Grieķi	6,0 %
Ungāri	1,9 %
Ziemeļeiropieši	1–2 %

Lietošana bērniem pēc operācijas

Zinātniskajās publikācijās ziņots, ka tramadola lietošana bērniem pēc tonsilektomijas un/vai adenoīdektomijas sakarā ar obstruktīvu miega apnoju ir izraisījusi retas, taču dzīvībai bīstamas

blakusparādības. Ja bērniem lieto tramadolu pēcoperācijas sāpju mazināšanai, jāievēro ļoti liela piesardzība, kā arī cieši jāuzrauga opioīdu toksicitātes simptomi, tostarp elpošanas nomākums.

Bērni ar pavājinātu elpošanas funkciju

Tramadolu nav ieteicams lietot bērniem, kuru elpošanas funkcija var būt pavājināta, tostarp bērniem ar neiromuskulāriem traucējumiem, smagām sirds vai elpošanas slimībām, augšējo elpceļu vai plaušu infekcijām, politraumu vai bērniem, kuriem tiek veiktas lielas ķirurģiskas procedūras. Šie faktori var paasināt opioīdu toksicitātes simptomus.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie pētījumi, lai novērtētu zāļu savstarpējās mijiedarbības ietekmi uz Skudexa drošuma profilu, nav veikti. Taču jāņem vērā mijiedarbība, par ko ziņots atsevišķi lietotam deksketoprofēnam un tramadolam.

Deksketoprofēns

Lietojot nesteroidos pretiekaisuma līdzekļus (NPL), kopumā iespējama tālāk minētā mijiedarbība.

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

- Citi NPL (tajā skaitā selektīvie ciklooksigenāzes-2 inhibitori), tajā skaitā salicilāti lielās devās (≥ 3 g dienā): vairāku NPL vienlaicīga lietošana var paaugstināt gremošanas trakta čūlu un asiņošanas risku sinerģiskās darbības dēļ.
- Antikoagulanti: NPL var pastiprināt antikoagulantu, piemēram, varfarīna, iedarbību deksketoprofēna izteiktās saistības dēļ ar plazmas olbaltumiem, kā arī trombocītu funkcijas inhibīcijas un kuņģa – divpadsmitpirkstu zarnas gļotādas bojājuma dēļ. Ja no šīs kombinācijas nevar izvairīties, nepieciešama stingra klīniska uzraudzība, un jākontrolē laboratoriskie rādītāji.
- Heparīni: paaugstināts asiņošanas risks (trombocītu funkcijas inhibīcijas un kuņģa – divpadsmitpirkstu zarnas gļotādas bojājuma dēļ). Ja no šīs kombinācijas nevar izvairīties, nepieciešama stingra klīniska uzraudzība, un jākontrolē laboratoriskie raksturlielumi.
- Kortikosteroīdi: paaugstināts kuņģa-zarnu trakta čūlu vai asiņošanas risks.
- Litījs (aprakstīts vairāku NPL lietošanas gadījumā): NPL palielina litija daudzumu asinīs, kas var sasniegt toksisku līmeni (samazināta litija izdalīšanās caur nierēm). Tādēļ šis rādītājs jākontrolē, uzsākot, mainot un pārtraucot ārstēšanu ar deksketoprofēnu.
- Metotreksāts, lietojot lielās devās – 15 mg nedēļā vai vairāk: palielinās metotreksāta hematoloģiskā toksicitāte, jo pretiekaisuma līdzekļi parasti samazina tā nieru klīrensu.
- Hidantoīni (to vidū fenitoīns) un sulfanilamīdi: šo vielu toksiskā iedarbība var pastiprināties.

Kombinācijas, kuras lietojot, jāievēro piesardzība

- Diurētiskie līdzekļi, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, aminoglikozīdu antibiotiskie līdzekļi un angiotensīna II receptoru antagonisti: deksketoprofēns var pavājināt diurētisko un antihipertensīvo līdzekļu darbību. Dažiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem (piemēram, dehidratētiem pacientiem vai gados vecākiem pacientiem ar pavājinātu nieru darbību) vienlaicīga zāļu, kas nomāc ciklooksigenāzi, un AKE inhibitoru, angiotensīna II receptoru antagonistu vai aminoglikozīdu antibiotisko līdzekļu lietošana var izraisīt vēl izteiktāku nieru darbības pasliktināšanos, kas parasti ir atgriezeniska. Ja vienlaicīgi ordinē deksketoprofēnu un kādu diurētisko līdzekli, svarīgi pārliecināties, ka pacients ir pietiekami hidratēts, un ārstēšanas sākumā, kā arī periodiski pēc tam jākontrolē nieru darbība. Lietojot vienlaicīgi deksketoprofēnu un kāliju aizturošus diurētiskos līdzekļus, var rasties hiperkaliēmija. Jākontrolē kālija koncentrācija asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Metotreksāts, lietojot mazās devās – mazāk nekā 15 mg nedēļā: palielināta metotreksāta hematoloģiskā toksicitāte, jo pretiekaisuma līdzekļi parasti samazina tā nieru klīrensu. Lietojot kombināciju, pirmās nedēļās vienreiz nedēļā jākontrolē asinsaina. Pastiprināta uzraudzība nepieciešama pacientiem pat ar nedaudz pavājinātu nieru darbību, kā arī gados vecākiem pacientiem.

- Pentoksifilīns: paaugstināts asiņošanas risks. Jāpastiprina klīniskā novērošana un biežāk jākontrolē asinesteces laiks.
- Zidovudīns: paaugstināts toksiskas iedarbības risks uz eritrocītu rindas šūnām, jo ir nevēlama ietekme uz retikulocītiem, kas izpaužas ar smagu anēmiju vienu nedēļu pēc NPL lietošanas uzsākšanas. Pilna asinsaina un retikulocītu skaits jākontrolē 1 – 2 nedēļas pēc ārstēšanas uzsākšanas ar NPL.
- Sulfonilurīnvielasatvasinājumi: NPL var pastiprināt sulfonilurīnvielas atvasinājumu hipoglikēmisko iedarbību, aizstājot tos saistīšanās vietās ar plazmas olbaltumiem.

Kombinācijas, kas jāņem vērā

- Bēta blokatori: ārstēšana ar NPL var mazināt to antihipertensīvo iedarbību, kavējot prostaglandīnu sintēzi.
- Ciklosporīns un takrolīms: NPL var pastiprināt nefrotoksicitāti, kas skaidrojams ar nieru prostaglandīnu mediētu iedarbību. Kombinētas terapijas laikā jākontrolē nieru darbība.
- Trombolītiskie līdzekļi: paaugstināts asiņošanas risks.
- Antiagreganti un selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI): paaugstināts kuņģa-zarnu trakta asiņošanas risks (skatīt 4.4. apakšpunktu).
- Probenecīds: iespējama paaugstināta deksketoprofēna koncentrācija plazmā. Šo mijiedarbību var izraisīt kavējošā ietekme uz nieru kanāliņu sekrēciju un glikuronīdu konjugāciju, tādēļ jāpielāgo deksketoprofēna deva.
- Sirds glikozīdi: NPL var paaugstināt glikozīdu koncentrāciju plazmā.
- Mifepristons: teorētiskā riska dēļ, ka prostaglandīnu sintēzes inhibitori var ietekmēt mifepristona efektivitāti, NPL nedrīkst lietot 8 – 12 dienas pēc mifepristona lietošanas.
- Neliels pierādījumu daudzums liecina, ka NPL lietošana vienā dienā ar prostaglandīnu nerada nevēlamu ietekmi uz mifepristona vai prostaglandīna iedarbību uz dzemdes kakla nobriešanu vai dzemdes kontraktilitāti un nemazina grūtniecības medicīniskas pārtraukšanas klīnisko efektivitāti.
- Hinolonu grupas antibiotiskie līdzekļi: dzīvnieku dati liecina, ka lielas hinolonu devas kombinācijā ar NPL var paaugstināt krampju rašanās risku.
- Tenofovīrs: lietošana vienlaicīgi ar NPL var paaugstināt atlieku slāpekļa un kreatinīna līmeni plazmā. Lai kontrolētu iespējamo sinerģisko ietekmi uz nieru darbību, jākontrolē nieru darbība.
- Deferasirokss: lietošana vienlaicīgi ar NPL var paaugstināt kuņģa-zarnu trakta toksicitātes risku. Kombinējot deferasiroksu ar šīm vielām, nepieciešama stingra klīniska uzraudzība.
- Pemetrekseds: lietošana vienlaicīgi ar NPL var samazināt pemetrekseda elimināciju, tādēļ, lietojot lielas NPL devas, jāievēro piesardzība. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrens 45 – 79 ml/min) jāizvairās no vienlaicīgas pemetrekseda un NPL lietošanas 2 dienas pirms un 2 dienas pēc pemetrekseda lietošanas.

Tramadols

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

- Tramadolu nedrīkst lietot kombinācijā ar monoamīnoksidāzes (MAO) inhibitoriem (skatīt 4.3. apakšpunktu). Pacientiem, kuri ar MAO inhibitoriem ārstēti 14 dienu laikā pirms opioīda petidīna lietošanas, novērota dzīvībai bīstama ietekme uz centrālo nervu sistēmu, elpošanu un sirds un asinsvadu sistēmas darbību. Tādu pašu mijiedarbību ar MAO inhibitoriem nevar izslēgt arī ārstēšanas laikā ar tramadolu.
- Piesardzība jāievēro, ārstējot vienlaicīgi ar tramadolu un kumarīna atvasinājumiem (piemēram, varfarīnu), jo saņemti ziņojumi par palielinātu starptautisko standartizēto koeficientu (INR), masīvu asiņošanu un asinsizplūdumiem dažiem pacientiem.
- Jauktu opioīdu receptoru agonistu/antagonistu (piemēram, buprenorfīna, nalbufīna, pentazocīna) un tramadola kombinācija nav ieteicama, jo šādā gadījumā teorētiski var samazināties tīrā agonista analgētiskā iedarbība.

Kombinācijas, kuras lietojot, jāievēro piesardzība

- Tramadols var izraisīt krampjus un palielināt iespēju, ka selektīvie serotonīna atpakaļsaistes inhibitori (SSAI), serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitori (SNAI), tricikliskie antidepresanti, antipsihotiskie līdzekļi un citas krampju sliedzēni pazeminošas zāles (piemēram, bupropions, mirtazapīns, tetrahidrokanabinols) var izraisīt krampjus.
- Terapeitiskā nolūkā vienlaicīgi lietojot tramadolu un serotonīnērgiskas zāles, piemēram, selektīvus serotonīna atpakaļsaistes inhibitorus (SSAI), serotonīna-norepinefrīna atpakaļsaistes inhibitorus (SNAI), MAO inhibitorus (skatīt 4.3. apakšpunktu), tricikliskos antidepresantus un mirtazapīnu, iespējams serotonīna sindroms, kas ir potenciāli dzīvībai bīstams stāvoklis (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).
- Opioīdu lietošana vienlaicīgi ar sedatīvām zālēm, piemēram, benzodiazepīniem vai radniecīgām zālēm, papildinošās CNS nomācošās ietekmes dēļ palielina sedācijas, elpošanas nomākuma, komas un nāves risku. Lietojot vienlaicīgi, devai un lietošanas ilgumam jābūt pēc iespējas mazākam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kombinācijas, kas jāņem vērā

- Tramadola lietošana vienlaicīgi ar citām centrālo nervu sistēmu nomācošām zālēm vai alkoholu var pastiprināt ietekmi uz centrālo nervu sistēmu (skatīt 4.8. apakšpunktu).
- Līdz šim iegūtie farmakokinētikas pētījumu rezultāti liecina, ka gadījumos, kad vienlaicīgi vai iepriekš lietots cimetidīns (enzīma inhibitors), klīniski nozīmīga mijiedarbība ir maz ticama.
- Ja vienlaicīgi vai iepriekš lietots karbamazepīns (enzīma induktors), var pavājināties analģētiskā iedarbība un saīsināties iedarbības laiks.
- Nedaudzos pētījumos pretvemšanas līdzekļa 5-HT₃ antagonista ondansetrona lietošana pirms vai pēc operācijas pacientiem ar pēcoperācijas sāpēm palielināja nepieciešamību pēc tramadola.
- Citas aktīvās vielas, par kurām zināms, ka tās inhibē CYP3A4, piemēram, ketokonazols un eritromicīns, var nomākt tramadola metabolismu (N-demetilēšanu), kā arī, iespējams, aktīvā O-demetilētā metabolīta metabolismu. Šīs mijiedarbības klīniskā nozīme nav pēfīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Skudexa klīniskās izstrādes laikā grūtniecības gadījumu nebija. Skudexa drošuma profils grūtniecības laikā šajā sadaļā iekļautajos klīniskajos pētījumos nav pierādīts. Jāņem vērā dati, kas iegūti ar deksketoprofēnu un tramadolu kā atsevišķām zālēm.

Deksketoprofēns

Prostaglandīnu sintēzes nomākšana var nelabvēlīgi ietekmēt grūtniecību un/vai embrija/augļa attīstību. Epidemioloģisko pētījumu dati rada bažas par paaugstinātu spontāno abortu, iedzimtu sirds patoloģiju un gastrošizes risku pēc prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošanas agrīnā grūtniecības periodā. Iedzimtu sirds patoloģiju absolūtais risks paaugstinājās no mazāk nekā 1% līdz aptuveni 1,5%. Uzskata, ka risks paaugstinās līdz ar devu un ārstēšanas ilgumu. Pierādīts, ka dzīvniekiem prostaglandīnu sintēzes inhibitoru lietošana palielina pirms- un pēcimplantācijas bojāejas biežumu un embriofetālu letalitāti. Turklāt dzīvniekiem, kuriem organoģenēzes periodā tika dots prostaglandīnu sintēzes inhibitors, ziņots par palielinātu dažādu malformāciju, tajā skaitā kardiovaskulāru, sastopamību. Tomēr deksketoprofēna pētījumi ar dzīvniekiem neuzrādīja reprodūktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Sākot no grūtniecības 20. nedēļas, deksketoprofēna lietošana var radīt oligohidramniju, ko izraisa augļa nieru disfunkcija. Šāda reakcija var sākties drīz pēc zāļu lietošanas sākuma un parasti ir atgriezeniska, pārtraucot zāļu lietošanu. Turklāt ir saņemti ziņojumi par *ductus arteriosus* sašaurināšanos pēc ārstēšanas otrajā trimestrī, lielākā daļā gadījumu problēma izzuda pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Trešajā grūtniecības trimestrī visi prostaglandīnu sintēzes inhibitori auglim var izraisīt:

- kardiopulmonālu toksicitāti (priekšlaicīgu *ductus arteriosus* sašaurināšanos/slēģšanos un pulmonālu hipertensiju);
- nieru disfunkciju (skatīt iepriekš);

un mātei un jaundzimušajam grūtniecības beigās:

- iespējamu asinstece laika pagarināšanos – antiagreganta iedarbību, kas iespējama pat ļoti mazās devās;
- dzemdes kontrakciju nomākumu, kas izraisa aizkavētas vai ilgstošas dzemdības.

Tramadols

Pētījumos ar dzīvniekiem lietojot tramadolu ļoti lielās devās, novēroja ietekmi uz orgānu attīstību, pārkaulošanos un jaundzimušo mirstību. Teratogēnu ietekmi nenovēroja. Tramadols šķērso placentu. Atbilstoši pierādījumi par tramadola drošumu cilvēkam grūtniecības laikā nav pietiekami. Pirms dzemdībām vai to laikā lietots tramadols neietekmē dzemdes kontraktilitāti. Jaundzimušajiem tas var izraisīt elpošanas frekvences izmaiņas, kas parasti nav klīniski nozīmīgas. Ilgstoša lietošana grūtniecības laikā jaundzimušajam var izraisīt abstinences simptomus.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Skudexa ir kontrindicēts grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Lai pētītu Skudexa izdalīšanos cilvēka pienā, kontrolēti pētījumi nav veikti. Jāņem vērā dati, kas ziņoti, lietojot deksketoprofēnu un tramadolu kā atsevišķas zāles.

Deksketoprofēns

Nav zināms, vai deksketoprofēns izdalās cilvēka pienā.

Tramadols

Tramadols un tā metabolīti cilvēka pienā ir konstatēti nelielā daudzumā.

Apmēram 0,1 % no mātes uzņemtās tramadola devas izdalās krūts pienā. Ja laikā uzreiz pēc dzemdībām māte dienā iekšķīgi lieto tramadola devu līdz 400 mg, ar krūti barots zīdains uzņem vidēji 3 % no mātes lietotās ķermeņa masai pielāgotās zāļu devas. Tāpēc tramadolu nedrīkst lietot krūts barošanas laikā, vai arī barošana ar krūti ir jāpārtrauc, kamēr lieto tramadolu. Pēc vienreizējas tramadola devas parasti nav nepieciešams pārtraukt barošanu ar krūti.

Ņemot vērā iepriekš minēto, Skudexa ir kontrindicēts bērna barošanas ar krūti laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Deksketoprofēna, tāpat kā citu NPL, lietošana var samazināt sievietes auglību, tāpēc tas nav ieteicams sievietēm, kuras plāno grūtniecību. Sievietēm, kurām ir sarežģījumi ar apaugļošanos vai kurām tiek veikta izmeklēšana neauglības dēļ, jāapsver deksketoprofēna lietošanas pārtraukšana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dati, kas zināmi par Skudexa atsevišķo sastāvdaļu ietekmi, ir attiecināmi uz fiksēto kombināciju.

Deksketoprofēns

Ņemot vērā, ka var attīstīties reibonis vai miegainība, deksketoprofēns nedaudz vai mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Tramadols

Pat lietojot saskaņā ar norādījumiem, tramadols var izraisīt tādu ietekmi kā miegainība un reibonis, tādēļ tas var vājināt transportlīdzekļu vadītāju un mehānismu apkalpotāju reakcijas. Tas īpaši attiecas uz lietošanu kopā ar citām psihotropām vielām un alkoholu.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, ko klīniskos pētījumos vismaz iespējami saistītas ar Skudexa, kā arī blakusparādības, kas minētas deksketoprofēna un tramadola iekšķīgi lietojamo zāļu formu zāļu aprakstos, apkopotas turpmāk tabulā, sadalot pa orgānu sistēmu grupām.

Biežums ir definēts šādi:

ļoti bieži: $\geq 1/10$;

bieži: no $\geq 1/100$ līdz $< 1/10$;

retāk: no $\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$;

reti: no $\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$;

ļoti reti: $< 1/10\ 000$;

nav zināmi: biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem.

MedDRA ORGĀNU SISTĒMU KLASIFIKĀCIJA	Nevēlamā blakusparādība	Biežums		
		SKUDEXA	Deksketoprofēns	Tramadols
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombocitoze	Retāk		
	Neitropēnija	-	Ļoti reti	-
	Trombocitopēnija	-	Ļoti reti	-
Imūnās sistēmas traucējumi	Paaugstināta jutība (piemēram, aizdusa, bronhu spazmas, sēkšana, angioedēma)	-	Ļoti reti	Reti
	Anafilaktiska reakcija, arī anafilaktisks šoks	-	Ļoti reti	Reti
	Balsenes tūska	Retāk	Reti	-
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ēstgribas traucējumi			Reti
	Samazināta ēstgriba	-	Reti	-
	Hipoglikēmija			Nav zināmi
	Hipokaliēmija	Retāk		
Psihiskie traucējumi	Trauksme		Retāk	Reti
	Kognitīvie traucējumi			Reti
	Apjukums			Reti
	Atkarība			Reti
	Halucinācijas			Reti
	Bezmiegs		Retāk	
	Garastāvokļa izmaiņas			Reti
	Nakts murgi			Reti
	Psihotiski traucējumi	Retāk		
	Miega traucējumi			Reti
Nervu sistēmas traucējumi	Koordinācijas traucējumi			Reti
	Reibonis	Bieži	Retāk	Ļoti bieži
	Epilepsija			Reti
	Galvassāpes	Retāk	Retāk	Bieži
	Patvaļīgas muskuļu			Reti

	kontrakcijas			
	Parestēzija		Reti	Reti
	Jušanas traucējumi			Reti
	Serotonīna sindroms			Nav zināmi
	Miegainība	Retāk	Retāk	Bieži
	Runas traucējumi			Nav zināmi
	Ģibonis		Reti	Reti
	Trīce			Reti
Acu bojājumi	Neskaidra redze		Ļoti reti	Reti
	Midriāze			Nav zināmi
	Mioze			Reti
	Periorbitāla tūska	Retāk		
Ausu un labirinta bojājumi	Troksnis ausīs		Ļoti reti	
	Vertigo	Retāk	Retāk	
Sirds funkcijas traucējumi	Bradikardija			Reti
	Sirdsklauves		Retāk	Retāk
	Tahikardija	Retāk	Ļoti reti	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asinsrites kolapss			Retāk
	Pietvīkums		Retāk	
	Hipertensīvā krīze	Retāk		
	Hipotensija	Retāk	Ļoti reti	
	Ortostatiska hipotensija			Retāk
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Bradipnoja		Reti	
	Bronhu spazmas		Ļoti reti	
	Aizdusa		Ļoti reti	Reti
	Elpošanas nomākums			Retāk
	Žagas			Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Nepatīkama sajūta vēderā			Retāk
	Vēdera apjoma palielināšanās	Retāk		Retāk
	Sāpes vēderā		Bieži	
	Aizcietējums	Retāk	Retāk	Bieži
	Caureja		Bieži	Retāk
	Sausa mute		Retāk	Bieži
	Gremošanas traucējumi	Retāk	Bieži	
	Meteorisms		Retāk	
	Gastrīts		Retāk	
	Kuņģa-zarnu trakta kairinājums		Retāk	
	Slikta dūša	Bieži	Bieži	Ļoti bieži
	Pankreatīts		Ļoti reti	
	Peptiskas čūlas asiņošana		Reti	
	Peptiskas čūlas perforācija		Reti	
	Peptiska čūla		Reti	
	Rīstīšanās			Retāk
	Vemšana	Bieži	Bieži	Bieži
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hepatīts		Reti	
	Hepatocelulārs bojājums		Reti	

	Paaugstināts aknu enzīmu līmenis (tai skaitā patoloģisks aknu funkcionālo testu rezultāts un paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis)	Retāk	Reti	Ļoti reti
Ādas un zemādas audu bojājumi	Pinnes		Reti	
	Sejas tūska	Retāk	Ļoti reti	
	Hiperhidroze	Retāk	Reti	Bieži
	Fotosensitivitātes reakcija		Ļoti reti	
	Nieze		Ļoti reti	Retāk
	Izsitumi		Retāk	Retāk
	Stīvensa-Džonsona sindroms		Ļoti reti	
	Toksiska epidermas nekrolīze (Laiela sindroms)		Ļoti reti	
Nātrene	Retāk	Reti	Retāk	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Muguras sāpes		Reti	
	Vājums			Reti
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Dizūrija			Reti
	Hematūrija	Retāk		
	Urīnācijas traucējumi			Reti
	Nefrīts		Ļoti reti	
	Nefrotiskais sindroms		Ļoti reti	
	Poliūrija		Reti	
	Akūta nieru mazspēja		Reti	
Urīna aizture			Reti	
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	Menstruāciju traucējumi		Reti	
	Prostatas darbības traucējumi		Reti	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija	Retāk	Retāk	
	Drebuļi	Retāk	Retāk	
	Diskomforts	Retāk		
	Slikta pašsajūta	Retāk		
	Zāļu lietošanas pārtraukšanas sindroms (uzbudinājums, trauksme, nervozitāte, bezmiegs, hiperkinēzija, trīce un kuņģa-zarnu trakta simptomi: reti; panikas lēkmes, stipra trauksme, halucinācijas,			

	parestēzijas, troksnis ausīs un neparasti CNS simptomi – t.i., apjukums, delūzijas, depersonalizācija, derealizācija, paranoja)			
	Nogurums		Retāk	Bieži
	Savārgums		Retāk	
	Perifēra tūska		Reti	
	Sāpes		Retāk	
Izmeklējumi	Paaugstināts asinsspiediens	Retāk	Reti	Reti
	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs	Retāk		
	Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	Retāk		

Deksketoprofēns-tramadols

Klīniskos pētījumos visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša, miegainība, vemšana un reibonis (attiecīgi 3,8%, 3,6%, 3,0% un 2,8% pacientu).

Deksketoprofēns

Kuņģa-zarnu trakta blakusparādības: biežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ir kuņģa-zarnu trakta blakusparādības. Iespējamās peptiskas čūlas, perforācija vai kuņģa-zarnu trakta asiņošana, reizēm letāla, īpaši gados vecākiem pacientiem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc lietošanas ziņots par sliktu dūšu, vemšanu, caureju, vēdera pūšanos, aizcietējumu, dispepsiju, sāpēm vēderā, melēnu, hematēmēzi, čūlaino stomatītu, kolīta un Krona slimības paasinājumu (skatīt 4.4. apakšpunktu „Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā”). Retāk novērots gastrīts. Saistībā ar NPL terapiju ziņots par tūska, hipertensiju un sirds mazspēju.

Tāpat kā citu NPL lietošanas gadījumā var rasties tālāk minētās nevēlamās blakusparādības: aseptisks meningīts, kas var rasties galvenokārt pacientiem ar sistēmisku sarkano vilkēdi vai jauktu saistaudu slimību, hematoloģiskas reakcijas (purpura, aplastiska un hemolītiska anēmija, reti agranulocitoze un medullāra hipoplāzija).

Bullozas reakcijas, tajā skaitā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze (ļoti reti). Klīniskie pētījumi un epidemioloģiskie dati liecina, ka dažu NPL lietošana (īpaši lielās devās un ilgstošā terapijā) var būt saistīta ar nedaudz paaugstinātu arteriālās trombozes (piemēram, miokarda infarkta vai insulta) risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tramadols

Biežāk ziņotās tramadola nevēlamās blakusparādības ir slikta dūša un reibonis. Tās abas rodas vairāk nekā 10% pacientu.

Ja ievērojami tiek pārsniegtas ieteicamās devas un vienlaicīgi tiek lietotas citas centrālo nervu sistēmu nomācošas vielas (skatīt 4.5. apakšpunktu), var rasties elpošanas nomākums.

Ziņots par astmas gaitas pasliktināšanos, lai gan cēloniska saistība nav pierādīta.

Epilepsijas veida krampji radās galvenokārt pēc lielu tramadola devu lietošanas vai pēc vienlaicīgas ārstēšanas ar zālēm, kas var pazemināt krampju sliekšni vai pašas ierosina cerebrālus krampjus (skatīt 4.4. un 4.5. apakšpunktu).

Var rasties šādi opiātu abstinences laikā novērotajiem simptomiem līdzīgi zāļu lietošanas pārtraukšanas reakciju simptomi: uzbudinājums, trauksme, nervozitāte, bezmiegs, hiperkinēzija, trīce un kuņģa-zarnu trakta simptomi.

Citi simptomi, kas tramadola lietošanas pārtraukšanas gadījumā novēroti ļoti reti, ir panikas lēkmes, stipra trauksme, halucinācijas, parestēzijas, troksnis ausīs un neparasti CNS simptomi (t. i., apjukums, murgi, depersonalizācija, derealizācija, paranoja).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003.

Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv

4.9. Pārdozēšana

Klīniskos pētījumos par pārdozēšanas gadījumiem nav ziņots. Jāņem vērā dati, kas ziņoti, lietojot deksketoprofēnu un tramadolu kā atsevišķas zāles.

Simptomi

Deksketoprofēns

Deksketoprofēna pārdozēšanas simptomi nav zināmi.

Deksketoprofēnu saturošas zāles izraisījušas gremošanas trakta darbības traucējumus (vemšanu, anoreksiju, sāpes vēderā) un neiroloģiskus traucējumus (miegainību, vertigo, dezorientāciju, galvassāpes).

Tramadols

Tramadola pārdozēšanas gadījumā principā rodas tādi paši simptomi kā visu citu centrālas darbības pretsāpju līdzekļu (opioidu) pārdozēšanas gadījumā. Īpaši raksturīga ir mioze, vemšana, kardiovaskulārs kolapss, samaņas traucējumi līdz pat komai, krampji un elpošanas nomākums, un pat elpošanas apstāšanās. Ziņots arī par serotonīna sindromu.

Ārstēšana

Deksketoprofēns

Ja zāles lietotas nejauši vai pārāk lielā daudzumā, nekavējoties sāciet simptomātisku ārstēšanu atbilstoši pacienta klīniskajam stāvoklim.

Ja pieaugušais vai bērns lietojis vairāk nekā 5 mg/kg, pirmajā stundā pēc lietošanas jāordinē aktivētā ogle. Deksketoprofēnu var izvadīt no organisma ar dialīzi.

Tramadols

Jānodrošina elpceļu caurlaidība (un jāizvairās no aspirācijas), atbilstoši simptomiem jāuztur elpošana un asinsrite. Antidots elpošanas nomākuma gadījumā ir naloksons. Ar dzīvniekiem veiktajos eksperimentos naloksons neietekmēja krampjus. Šādā gadījumā intravenozi jāievada diazepam. Perorālas saindēšanās gadījumā divu stundu laikā pēc tramadola lietošanas ieteicams veikt gremošanas trakta detoksikāciju ar aktivēto ogli.

Tramadolu var izvadīt no organisma ar dialīzi, bet ar hemodialīzi vai hemofiltrāciju no seruma to var izvadīt minimālā daudzumā. Tādēļ akūtas tramadola intoksikācijas ārstēšana tikai ar hemodialīzi vai hemofiltrāciju nav piemērota detoksikācijas nodrošināšanai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: opioīdu kombinācijas ar neopioīdu pretsāpju līdzekļiem
ATĶ kods: N02AJ14

Darbības mehānisms

Deksketoprofēns ir S-(+)-2-(3- benzoilfenil) propionskābes trometamīna sāls – pretsāpju, pretiekaisuma un pret drudža līdzeklis, kas pieder pie nesteroido pretiekaisuma līdzekļu grupas (M01AE).

Nesteroido pretiekaisuma līdzekļu darbības mehānisms saistīts ar prostaglandīnu sintēzes samazināšanu, inhibējot ciklooksigenāzes darbību. Specifiski tiek inhibēta arahidonskābes pārvēršanās par cikliskiem endoperoксīdiem PGG₂ un PGH₂, kas ražo prostaglandīnus PGE₁, PGE₂, PGF_{2α}, PGD₂, kā arī prostaciklīnu PGI₂ un tromboksānus (TxA₂ un TxB₂). Turklāt prostaglandīnu sintēzes inhibīcija var ietekmēt citus iekaisuma mediatorus, piemēram, kinīnus, nodrošinot netiešu iedarbību papildus tiešai iedarbībai.

Eksperimentāliem dzīvniekiem un cilvēkiem pierādīts, ka deksketoprofēns ir COX-1 un COX-2 inhibitors.

Tramadola hidrohlorīds ir centrālas darbības sintētisks opioīdu grupas pretsāpju līdzeklis. Tas ir neselektīvs, daļējs μ , δ un κ opioīdu receptoru agonists ar lielāku afinitāti pret μ receptoriem. Opioīdu aktivitāte ir saistīta gan ar zemu pamatsavienojuma saistīšanas afinitāti, gan ar lielāku O-demetilētā M1 metabolīta saistīšanas afinitāti pie μ opioīdu receptoriem. Dzīvnieku modeļos M1 nodrošina līdz sešām reizēm spēcīgāku analģēziju nekā tramadols, un tā saistīšanās ar μ opioīdu receptoriem ir 200 reīzu spēcīgāka. Vairākos ar dzīvniekiem veiktos testos tramadola izraisītai analģēzijai tikai daļēji pret darbojas opiātu antagonists naloksons. Tramadola un M1 relatīvais ieguldījums analģēzijas nodrošināšanā cilvēkam ir atkarīgs no katra savienojuma koncentrācijas plazmā.

Pierādīts, ka tramadols, tāpat kā daži citi opioīdu grupas pretsāpju līdzekļi, *in vitro* nomāc norepinefrīna un serotonīna atpakaļsaisti. Šie mehānismi neatkarīgi var veicināt tramadola vispārējo analģētisko iedarbību.

Tramadolam piemīt pretklepus iedarbība. Atšķirībā no morfīna tramadola pretsāpju devām plašā diapazonā nepiemīt elpošanu nomācoša ietekme. Arī kuņģa un zarnu motilitāti tas ietekmē mazāk. Ietekme uz kardiovaskulāro sistēmu ir neliela. Ziņots, ka tramadola iedarbības spēks ir no 1/10 (vienas desmitās daļas) līdz 1/6 (vienai sestajai daļai) no morfīnam novērotā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Preklīniskos pētījumos pierādīta sinerģiska mijiedarbība starp aktīvajām sastāvdaļām, kas novērota gan akūta, gan hroniska iekaisuma modeļos un liecina, ka mazākas katras aktīvās sastāvdaļas devas ļauj sasniegt efektīvu analģēziju.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ar vairākiem vidēji stipru vai stipru nociceptīvu sāpju (tajā skaitā zobu sāpju, somatisku sāpju un viscerālu sāpju) modeļiem veiktos klīniskos pētījumos pierādīta efektīva Skudexa pretsāpju iedarbība. Vairāku devu, dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu pētījumā 606 pacientēm ar vidēji stiprām vai stiprām sāpēm pēc abdominālas histerektomijas un vidējo vecumu 47,6 gadi (diapazonā no 25 līdz 73 gadiem) kombinācijas analģētisko efektivitāti salīdzinājumā ar atsevišķām sastāvdaļām vērtēja, izmantojot sāpju intensitātes atšķirības vērtību summu 8 stundu intervālā (SPID8) pēc pētījuma zāļu pirmās devas lietošanas, sāpju intensitāti vērtējot uz 100 mm vizuālās analoģu skalas (VAS). Lielāka SPID vērtība liecina par izteiktāku sāpju atvieglojumu. Ārstēšana ar Skudexa nodrošināja būtiski lielāku pretsāpju iedarbību nekā tādā pašā (25 mg deksketoprofēna) vai lielākā devā (100 mg tramadola) lietotas atsevišķas sastāvdaļas. Rezultāti bija šādi: Skudexa (241,8), 25 mg deksketoprofēna (184,5), 100 mg tramadola (157,3).

Pirmajās 8 stundās pēc Skudexa lietošanas pacienti ziņoja par nozīmīgi mazāku sāpju intensitāti (vidēji PI-VAS= 33,6) ar statistiski nozīmīgu ($p < 0,0001$) atšķirību no deksketoprofēna 25 mg (vidēji

PI-VAS= 42,6) un tramadola 100 mg (vidēji PI-VAS= 42,9). Labāku atsāpināšanu konstatēja arī ITT populācijā 56 stundu laikā pēc atkārtotu devu ievadīšanas saskaņā ar lietošanas shēmu, izslēdzot tos pacientus, kas nesaņēma aktīvās zāles kā pirmo vienreizējo devu, ar statistiski nozīmīgu ($p < 0,0001$) atšķirību starp Skudexa un deksketoprofēnu 25 mg (-8,4) un tramadolu 100 mg (-5,5).

Ar Skudexa ārstētajiem pacientiem bija mazāka nepieciešamība pēc glābšanas zālēm sāpju mazināšanai (11,8% pacientu salīdzinājumā ar 21,3% ($p = 0,0104$) un 21,4% ($p = 0,0097$), k lietoja attiecīgi deksketoprofēnu 25 mg un tramadolu 100 mg). Ja ņem vērā glābšanas zāļu ietekmi, Skudexa labākā atsāpinošā iedarbība, atkārtoti lietojot 56 stundu laikā, kļūst vēl uzskatāmāka, sasniedzot PI-VAS atšķirību pa labu Skudexa salīdzinājumā ar deksketoprofēnu (-11,0) un tramadolu (-9,1) ar statistiski nozīmīgu $p = < 0,0001$.

Vairāku devu, dubultmaskētā, randomizētā, paralēlu grupu pētījumā 641 pacientam ar vidēji stiprām vai stiprām sāpēm pēc pilnīgas gūžas artroplastikas un vidējo vecumu 61,9 gadi (diapazonā no 29 līdz 80 gadiem) kombinācijas analgētisko efektivitāti salīdzinājumā ar atsevišķām sastāvdaļām vērtēja 8 stundu laikā pēc pētījuma zāļu pirmās devas lietošanas (SPID₈). Ārstēšana ar Skudexa izraisīja analgētisko iedarbību, kas būtiski pārsniedz to, kāda novērota, lietojot atsevišķas sastāvdaļas tādā pašā (25 mg deksketoprofēna) vai lielākā devā (100 mg tramadola); Skudexa (246,9), 25 mg deksketoprofēna (208,8), 100 mg tramadola (204,6). Pirmajās 8 stundās pēc Skudexa lietošanas pacienti ziņoja par nozīmīgi mazāku sāpju intensitāti (vidēji PI-VAS= 26,3) ar statistiski nozīmīgu ($p < 0,0001$) atšķirību no deksketoprofēna 25 mg (vidēji PI-VAS= 33,6) un tramadola 100 mg (vidēji PI-VAS= 33,7).

Labāku atsāpināšanu konstatēja arī ITT populācijā 56 stundu laikā pēc atkārtotu devu ievadīšanas saskaņā ar lietošanas shēmu, izslēdzot tos pacientus, kuri nesaņēma aktīvās zāles kā pirmo vienreizējo devu, ar statistiski nozīmīgu ($p < 0,0001$) atšķirību starp Skudexa un attiecīgi deksketoprofēnu 25 mg (-8,1) un tramadolu 100 mg (-6,3).

Glābšanas zāles sāpju mazināšanai bija nepieciešamas 15,5% Skudexa lietojušo pacientu, salīdzinot ar 28,0% ($p = 0,0017$) un 25,2% ($p = 0,0125$) pacientu, kuri lietoja attiecīgi deksketoprofēnu 25 mg un tramadolu 100 mg. Ja ņem vērā glābšanas zāļu ietekmi, Skudexa labākā atsāpinošā iedarbība, atkārtoti lietojot 56 stundu laikā, kļūst vēl uzskatāmāka, sasniedzot statistisku ($p = < 0,0001$) PI-VAS atšķirību pa labu Skudexa salīdzinājumā ar deksketoprofēnu (-10,4) un tramadolu (-8,3).

Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt Skudexa pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās vidēji stipru vai stipru akūtu sāpju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Veselām pētāmām personām deksketoprofēna un tramadola vienlaicīga lietošana neietekmēja nevienas sastāvdaļas farmakokinētiskos rādītājus.

Veikts viens bioekvivalences pētījums veseliem brīvprātīgajiem, lai salīdzinātu Skudexa 75 mg/25 mg granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā ar apvalkotajām tabletēm. Attiecībā uz deksketoprofēnu abas zāļu formas bija bioekvivalentas biopieejamības apmēra (AUC) ziņā; maksimālā koncentrācija (C_{max}) pēc granulu iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai lietošanas bija par aptuveni 15% lielāka nekā apvalkoto tablešu lietošanas gadījumā. Attiecībā uz tramadolu abas zāļu formas bija bioekvivalentas gan uzsūkšanās ātruma, gan apmēra ziņā.

Deksketoprofēns

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas deksketoprofēns uzsūcas ātri. Lietojot Skudexa 75 mg/25 mg granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā, nosakāma koncentrācija plazmā tika sasniegta jau pēc 5 minūtēm (848,5 ng/ml, SD=459,51 ng/ml), un C_{max} (3192,0 ng/ml) tiek sasniegta pēc 17 minūtēm (15 – 50 minūšu robežās).

Lietojot vienlaicīgi ar uzturu, AUC nemainās, tomēr deksketoprofēna C_{max} pazeminās, un tā uzsūkšanās notiek lēnāk (pagarinās t_{max}).

Izkliede

Deksketoprofēna izklijes pusperiods un eliminācijas pusperiods ir attiecīgi 0,35 un 1,65 stundas. Līdzīgi kā citām zālēm, kuras izteikti saistās ar plazmas olbaltumiem (99%), tā izklijes tilpums vidēji ir mazāks par 0,25 l/kg.

Atkārtotu devu farmakokinētikas pētījumos konstatēja, ka AUC pēc pēdējās devas lietošanas ir tāds pats, kāds konstatēts pēc vienreizējas devas lietošanas, tādējādi norādot, ka zāļu uzkrāšanās nenotiek.

Biotransformācija un eliminācija

Pēc deksketoprofēna lietošanas urīnā atrasts tikai S-(+) enantiomers, tādējādi norādot, ka cilvēkiem nenotiek pārveidošanās par R-(-) enantiomeru.

Deksketoprofēna galvenais eliminācijas veids ir saistīšanās ar glikuronīdiem, un pēc tam izvadīšana caur nierēm.

Tramadols*Uzsūkšanās*

Pēc iekšķīgas lietošanas uzsūcas vairāk nekā 90% tramadola. Vidējā absolūtā biopieejamība ir aptuveni 70% neatkarīgi no vienlaikus uztura lietošanas.

Atšķirība starp absorbēto un pieejamo nemetabolizēto tramadola daudzumu, iespējams, ir saistīta ar mazo pirmā loka efekta ietekmi. Pirmā loka efekts pēc perorālas lietošanas ir ne vairāk kā 30%.

Tramadolam ir izteikta afinitāte pret audiem ($V_{d,\beta}=203\pm 40$ l). Ar olbaltumvielām saistās aptuveni 20%.

Tramadols tiek lietots kā racemāts, un gan [+], gan [-] enantiomēri tiek atklāti asinsritē. Lietojot Skudexa 75 mg/25 mg granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai paciņā, maksimālā [+] un [-] enantiomēru koncentrācija plazmā – attiecīgi 158,9 un 142,0 ng/ml – tiek sasniegta 38 minūtēs (15 minūšu – 2 stundu robežās).

Izkliede

Tramadols šķērso hematoencefālisko barjeru un placentu. Mātes pienā konstatēts ļoti neliels vielas un tā O-demetilatvasinājuma daudzums (attiecīgi 0,1% un 0,02% lietotās devas).

Biotransformācija

Cilvēka organismā tramadola metabolisms notiek galvenokārt N- un O-demetilēšanas ceļā un O-demetilēšanas produktiem saistoties ar glikuronskābi. Farmakoloģiski aktīvs ir vienīgi O-demetiltramadols. Citiem metabolītiem ir būtiskas kvantitatīvas atšķirības individu vidū. Līdz šim urīnā ir konstatēti 11 metabolīti. Eksperimentos ar dzīvniekiem pierādīts, ka O-demetiltramadols ir 2 – 4 reizes spēcīgāks nekā pamatviela. Tā eliminācijas pusperiods $t_{1/2\beta}$ (sešiem veseliem brīvprātīgajiem) ir 7,9 h (5,4 – 9,6 h) un aptuveni tāds pats kā tramadolam.

Viena vai abu tramadola metabolismā iesaistīto citohroma P450 izoenzīmu – CYP3A4 un CYP2D6 – inhibīcija var ietekmēt tramadola vai tā aktīvā metabolīta koncentrāciju plazmā.

Eliminācija

Eliminācijas pusperiods $t_{1/2\beta}$ ir aptuveni 6 h neatkarīgi no lietošanas veida. Par 75 gadiem vecākiem pacientiem tas var būt aptuveni 1,4 reizes ilgāks.

Tramadols un tā metabolīti gandrīz pilnībā izdalās caur nierēm. Kumulatīvā ekskrecija ar urīnu veido 90% lietotās devas kopējās radioaktivitātes. Traucētas aknu un nieru darbības gadījumā eliminācijas pusperiods var būt nedaudz ilgāks. Pacientiem ar aknu cirozi noteikts, ka eliminācijas pusperiods ir $13,3 \pm 4,9$ h (tramadolam) un $18,5 \pm 9,4$ h (O-demetiltramadolam), ārkārtējā gadījumā attiecīgi 22,3 h un 36 h. Pacientiem ar nieru mazspēju (kreatinīna klīrenss < 5 ml/min) rādītāji bija attiecīgi $11 \pm 3,2$ h un $16,9 \pm 3$ h, ārkārtējā gadījumā attiecīgi 19,5 h un 43,2 h.

Linearitāte/nelinearitāte

Terapeitisko devu diapazonā tramadola farmakokinētika ir lineāra.

Saistība starp koncentrāciju serumā un analgētisko ietekmi ir atkarīga no devas, bet atsevišķos gadījumos būtiski atšķiras. Efektīva parasti ir 100 – 300 ng/ml koncentrācija serumā.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Tramadola hidrohlorīda un deksketoprofēna kombinācija

Kombinācijas neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu un atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Deksketoprofēna un tramadola kombinācija neradīja būtisku ietekmi uz kardiovaskulāro sistēmu, vērtēšanai izmantojot gan *in vitro*, gan *in vivo* testus. Lietojot kombināciju, novēroja mazāku ietekmi uz kuņģa-zarnu traktā pavadīto laiku nekā tikai tramadola lietošanas gadījumā.

Trīspadsmit nedēļas ilgā hroniskas toksicitātes pētījumā ar žurkām līmenis, kura gadījumā nenovēroja blakusparādības (*No Observed Adverse Effect Level – NOAEL*), deksketoprofēnam bija 6 mg/kg dienā un tramadolam 36 mg/kg dienā (lielākās pārbaudītās devas), lietojot abas vielas atsevišķi vai kombinācijā (tas atbilst pēc AUC noteiktai iedarbībai *NOAEL* pēc vienreizējas devas, kas 25,10 un 1,38 reizes pārsniedz attiecīgi deksketoprofēna un tramadola iedarbību cilvēkam, lietojot vienreizēju klīnisku 25 mg deksketoprofēna un 75 mg tramadola devu).

Jaunu toksicitāti, kas atšķirtos no deksketoprofēnam vai tramadolam iepriekš aprakstītās, nenovēroja.

Deksketoprofēns

Deksketoprofēna neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti, toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un imūnfarmakoloģiju neliecina par īpašu risku cilvēkam. Hroniskas toksicitātes pētījumos ar pelēm un pērtiķiem konstatēja, ka līmenis, kura gadījumā nenovēroja blakusparādības (*NOAEL*), ir 3 mg/kg dienā. Lietojot lielas devas, galvenās novērotās blakusparādības bija kuņģa un zarnu trakta erozijas un čūlas, kuru attīstība bija atkarīga no devas lieluma.

Tramadols

Atkārtoti lietojot tramadolu 6 – 26 nedēļas žurkām un suņiem iekšķīgi un parenterāli un 12 mēnešus suņiem iekšķīgi, hematoloģiski, klīniski-ķīmiski un histoloģiski izmeklējumi neliecināja par kādām ar vielu saistītām pārmaiņām. Izpaušmes no centrālās nervu sistēmas puses radās tikai pēc lielu devu, kas būtiski pārsniedz terapeitisko diapazonu, lietošanas, un tās bija nemiers, siekalošanās, krampji un samazināts ķermeņa masas pieaugums. Žurkas un suņi bez reakcijām panesa attiecīgi 20 mg/kg un 10 mg/kg ķermeņa masas lielas perorālas devas un suņi rektālas devas 20 mg/kg ķermeņa masas. Žurkām par 50 mg/kg dienā lielākas tramadola devas izraisīja toksisku ietekmi uz mātītēm un palielināja jaundzimušo mirstību. Pēcnācējiem konstatēja aizturi pārkaulošanās traucējumu un aizkavētas maksts un acu atvēršanās veidā. Ietekmes uz tēviņu fertilitāti nebija. Pēc lielu (50 mg/kg dienā un lielāku) devu lietošanas mātītēm bija samazināts grūsnību biežums. Trušiem, lietojot 125 mg/kg un lielākas devas, konstatēja toksisku ietekmi uz mātītēm un skeleta anomālijas pēcnācējiem.

Dažās *in vitro* testa sistēmās konstatēja mutagēnas ietekmes pierādījumus. *In vivo* pētījumos šādu ietekmi nekonstatēja.

Saskaņā ar līdz šim iegūtajām zināšanām tramadolu var klasificēt kā nemutagēnu vielu.

Pētījumi par tramadola hidrohlorīda kancerogēno potenciālu veikti ar žurkām un pelēm. Pētījumā ar žurkām neieguva pierādījumus par audzēju sastopamības palielināšanos saistībā ar šīs vielas lietošanu. Pētījumā ar pelēm konstatēja palielinātu aknu šūnu adenomu sastopamību tēviņiem (no devas atkarīgu nebūtisku palielināšanos, lietojot 15 mg/kg un lielākas devas) un palielinātu plaušu audzēju sastopamību mātītēm visās devu grupās (būtisku, bet ne no devas atkarīgu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Saharoze

Citrona aromatizētājs

Acesulfāma kālija sāls (E-950)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Granulas iekšķīgi lietojama šķīduma pagatavošanai ir paciņās no termiski aizvalcētas papīra/alumīnija/polietilēna daudzslāņu folijas (kopolimēra ar vinilacetātu veidā) kartona kastītē.

Iepakojumā pa 2, 3, 10, 15, 20, 50, 100 vai 500 paciņām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS

18-0061

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2018. gada 9. marts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 7. oktobris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

2022. gada decembris