

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към Рег. № 20160172
Рег. № 61812
Разрешение № 02-03-2023
Медицинските специалисти се информират за начина на разпределяне на

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Скудекса 75 mg/25 mg филмирани таблетки
Skudexa 75 mg/25 mg film-coated tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа: 75 mg трамадолов хидрохлорид (tramadol hydrochloride) и 25 mg декскетопрофен (dexketoprofen).

Помощни вещества с известен ефект: всяка таблетка съдържа 33,07 mg кроскармелоза натрий и 1,83 mg натриев стеарилфумарат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Скудекса: почти бели до бледожълти, продълговати, филмирани таблетки с делителна черта от едната страна и вдлъбнато релефно означение „M“ от другата. Размерите на филмираната таблетка са дължина около 14 mm и ширина около 6 mm.

Делителната черта е само за улесняване на счупването с цел по-лесно поглъщане, а не за разделяне на равни дози.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Симптоматично краткосрочно лечение на умерена до силна остра болка при възрастни пациенти, при които болката изисква комбинация от трамадол и декскетопрофен.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е една филмирана таблетка (еквивалентна на 75 mg трамадолов хидрохлорид и 25 mg декскетопрофен). При необходимост може да се приемат допълнителни дози през минимален интервал от 8 часа. Общата дневна доза не трябва да надвишава три филмирани таблетки дневно (което съответства на 225 mg трамадолов хидрохлорид и 75 mg декскетопрофен).

Скудекса е предназначен за краткосрочна употреба и лечението трябва стриктно да се ограничи до периода, през който има симптоми, и във всички случаи да не превишава 5 дни. В зависимост от интензивността на болката и терапевтичния отговор на пациента трябва да се обмисли преминаване към обезболяване с монопрепарат.

Нежеланите лекарствени реакции могат да се сведат до минимум чрез използване на най-малък брой дози за най-кратък период, необходим за контрол на симптомите (вж. точка 4.8).



Пациенти в старческа възраст:

При пациенти в старческа възраст началната препоръчителна доза е една филмирана таблетка; ако е необходимо, може да се приеме допълнителна доза през минимален интервал от 8 часа, като не се превишава общата дневна доза от 2 филмирани таблетки (съответстващи на 150 mg трамадолов хидрохлорид и 50 mg декскетопрофен). Дозата може да се увеличи до максималната от 3 филмирани таблетки дневно, препоръчителна за общата популация само след като се потвърди добра обща поносимост.

Наличните данни при пациенти над 75 години са ограничени, ето защо Скудекса трябва да се използва с внимание при тези пациенти (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане:

Пациентите с леко до умерено нарушение на чернодробната функция трябва да започнат терапията с по-малък брой дози (обща дневна доза от 2 филмирани таблетки Скудекса) и да бъдат наблюдавани внимателно.

Скудекса не трябва да се използва при пациенти с тежки нарушения на чернодробните функции (вж. точка 4.3).

Бъбречно увреждане:

Началната обща дневна доза трябва да се намали до 2 таблетки Скудекса при пациенти с леко увреждане на бъбречната функция (креатининов клирънс 60 – 89 ml/min) (вж. точка 4.4).

Скудекса не трябва да се използва при пациенти с умерено до тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс ≤ 59 ml/min) (вж. точка 4.3).

Педиатрична популация:

Безопасността и ефикасността на Скудекса при деца и юноши не са установени. Няма налични данни.

Ето защо Скудекса не трябва да се прилага при деца и юноши.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Скудекса трябва да се поглъща с достатъчно количество течност (напр. една чаша вода). Едновременното приложение с храна забавя скоростта на абсорбция на лекарството (вж. точка 5.2). За по-бърз ефект таблетките може да се приемат най-малко 30 минути преди хранене.

4.3. Противопоказания

Трябва да се вземат предвид противопоказанията, съобщени за декскетопрофен и трамадол като отделни компоненти.

Декскетопрофен не трябва да се прилага в следните случаи:

- свръхчувствителност към декскетопрофен, към някое друго нестероидно противовоспалително средство (НСПВС) или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1;
- пациенти, при които вещества със сходно действие (напр. ацетилсалицилова киселина или НСПВС) провокират пристъпи на астма, бронхоспазм, остър ринит или причиняват полипи в носа, уртикария или ангионевротичен оток;
- известни реакции на фотоалергия или фототоксичност при лечение с кетопрофен или фибрати;
- пациенти с активна пептична язва/стомашно-чревен кръвоизлив или с анамнеза за язва или перфорация, съпроводени със стомашно-чревно кървене;
- пациенти с анамнеза за стомашно-чревно кървене или перфорация, свързана с предходна терапия с НСПВС;



- пациенти с хронична диспепсия;
- пациенти с друго активно кървене или нарушения в кръвосъсирването;
- пациенти с болест на Крон или улцерозен колит;
- пациенти с тежка сърдечна недостатъчност;
- пациенти с умерено до тежко нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс ≤ 59 ml/min);
- пациенти с тежко нарушена чернодробна функция (Child-Pugh C);
- пациенти с хеморагична диатеза или други нарушения на кръвосъсирването;
- пациенти с тежка дехидратация (причинена от повръщане, диария или недостатъчен прием на течности).

Трамадол не трябва да се прилага в следните случаи:

- свръхчувствителност към трамадол или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- при остра интоксикация с алкохол, хипнотици, аналгетици, опиоиди или психотропни лекарствени продукти;
- при пациенти, които приемат MAO инхибитори или са ги приемали през предходните 14 дни (вж. точка 4.5);
- при пациенти с епилепсия, която не е оптимално контролирана с лечение (вж. точка 4.4);
- тежка респираторна депресия.

Скудекса е противопоказан по време на бременност и през периода на кърмене (вж. точка 4.6).

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Трябва да се вземат предвид специалните предупреждения и предпазни мерки, съобщени за декскетопрофен и трамадол като отделни компоненти.

Декскетопрофен

Да се прилага с повишено внимание при пациенти с анамнеза за алергични заболявания.

Употребата на декскетопрофен с други съпътстващи НСПВС, включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2, трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

Нежеланите лекарствени реакции могат да се сведат до минимум чрез използване на най-ниската ефективна доза за най-краткия период, необходим за контрол на симптомите (вж. точка 4.2 и „Стомашно-чревни и сърдечносъдови рискове“ по-долу).

Стомашно-чревна безопасност

Стомашно-чревен кръвоизлив, язва или перфорация, които може да са фатални, са съобщавани при всички НСПВС по всяко време на лечението, с или без предупредителни симптоми или предшестваща анамнеза за сериозни стомашно-чревни нарушения. При възникване на стомашно-чревно кървене или язва при пациенти, приемащи декскетопрофен, лечението трябва да бъде преустановено.

Рискът от стомашно-чревно кървене, язва или перфорация се увеличава с нарастване на дозите НСПВС при пациенти с анамнеза за язва, особено с усложнения като кръвоизлив или перфорация (вж. точка 4.3), и при пациенти в старческа възраст.

Както при всички НСПВС, трябва внимателно да се търси анамнеза за езофагит, гастрит и/или пептична язва, с цел тяхното пълно излекуване преди започване на лечение с декскетопрофен трометамол. Пациентите със стомашно-чревни симптоми или с анамнеза за стомашно-чревно заболяване трябва да се наблюдават за храносмилателни нарушения, особено за стомашно-чревно кървене.

НСПВС трябва да се прилагат внимателно при пациенти с анамнеза за стомашно-чревно заболяване (улцерозен колит, болест на Крон), тъй като тяхното състояние може да се влоши (вж. точка 4.8).

При тези пациенти, както и при пациенти, при които трябва едновременно да се прилагат дози ацетилсалицилова киселина или други лекарства, които могат да увеличат стомашно-



чревния риск, трябва да се обмисли комбинирано лечение с протективни агенти (напр. мизопростол или инхибитори на протонната помпа) (вж. по-долу и точка 4.5). Пациентите с анамнеза за стомашно-чревна токсичност, особено пациентите в старческа възраст, трябва да съобщават всички необичайни коремни симптоми (особено стомашно-чревно кървене), особено в началните етапи на лечение. Препоръчва се внимание при пациенти, които приемат едновременно лекарства, които могат да увеличат риска от улцерация и кървене, като перорални кортикостероиди, антикоагуланти, напр. варфарин, селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина или антитромбоцитни лекарства, като ацетилсалицилова киселина (вж. точка 4.5).

Бъбречна безопасност

Внимание се изисква при пациенти с нарушена бъбречна функция. При тези пациенти приложението на НСПВС може да доведе до влошаване на бъбречната функция, задръжка на течности и отоци. Внимание се налага и при пациенти на диуретична терапия или при риск от хиповолемия поради повишен риск от нефротоксичност.

По време на лечението трябва да се осигури достатъчен прием на течности, за да се предотврати дехидратация или възможност от асоциирана повишена бъбречна токсичност. Както при всички НСПВС, може да се повишат плазмените нива на уреята и креатинина. Както при други инхибитори на простагландиновата синтеза, това може да е свързано с нежелани реакции от страна на бъбреците, които да доведат до гломерулонефрит, интерстициален нефрит, бъбречна папиларна некроза, нефротичен синдром и остра бъбречна недостатъчност.

Чернодробна безопасност

Внимание се изисква при пациенти с нарушена чернодробна функция. Както другите НСПВС, лекарството може да предизвика преходно леко увеличение на някои чернодробни параметри, както и значително увеличение на аспартат трансaminaзата (АСТ), позната също като серумна глутамат-оксалацетат трансaminaза (SGOT) и аланин трансaminaзата (АЛТ), позната също като серумна глутамат пируват-трансaminaза (SGPT). В случай на значително увеличение на тези параметри, лечението трябва да се преустанови.

Сърдечно-съдова и мозъчно-съдова безопасност

При пациенти с анамнеза за хипертония и/или лека до умерена застойна сърдечна недостатъчност се изисква подходящо наблюдение и препоръки, тъй като във връзка с терапията с НСПВС са съобщавани задръжане на течности и оток. Особено внимание е необходимо при пациенти с анамнеза за сърдечно заболяване, особено при предшестващи симптоми на сърдечна недостатъчност, поради наличие на повишен риск от предизвикване на сърдечната недостатъчност.

Клинични проучвания и епидемиологични данни показват, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително приложение) може да бъде свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (например миокарден инфаркт или инсулт). Няма достатъчно данни, за да се изключи такъв риск при декскетопрофен.

Пациенти с неконтролирана хипертония, застойна сърдечна недостатъчност, доказана исхемична болест на сърцето, заболяване на периферните артерии и/или мозъчно-съдова болест трябва да се лекуват с декскетопрофен само след внимателна оценка. Такава оценка трябва да се прави и преди започване на дългосрочно лечение при пациенти с рискови фактори за сърдечно-съдови заболявания (напр. хипертония, хиперлипидемия, захарен диабет, тютюнопушене). Всички неселективни НСПВС могат да инхибират тромбоцитната агрегация и да удължат времето на кървене чрез инхибиране на простагландиновия синтез. Ето защо не се препоръчва приложението на декскетопрофен при пациенти, които получават други лекарства, повлияващи хемостазата, като варфарин или други кумарини или хепарин (вж. точка 4.5).

Кожни реакции

Сериозни кожни реакции, някои от тях фатални, включително екسفолитивен дерматит, синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза, са съобщавани при пациенти във връзка с приложението на НСПВС (вж. точка 4.8). Рискът от тези реакции е повишен в курса на лечението, като в по-голямата част от случаите началото на реакциите е през първия месец от терапията. Приемът на декскетопрофен трябва да се преустанови при първата проява



на кожен обрив, мукозни лезии или друг признак на свръхчувствителност.

Пациенти в старческа възраст

При пациенти в старческа възраст има повишена честота на нежелани реакции към НСПВС, особено на стомашно-чревно кървене и перфорация, които могат да са фатални (вж. точка 4.2). Тези пациенти трябва да започнат лечение с най-ниската възможна доза.

Пациентите в старческа възраст е по-вероятно да страдат от увреждания на сърдечно-съдовата или бъбречна функция (вж. точка 4.2).

Друга информация:

Особено внимание се изисква при пациенти с:

- вродено нарушение в метаболизма на порфирините (напр. остра интермитентна порфирия)
- дехидратация
- непосредствено след голяма операция.

В много редки случаи са наблюдавани тежки остри реакции на свръхчувствителност (напр. анафилактичен шок). При първите признаци на тежки реакции на свръхчувствителност след прием на декскетопрофен лечението трябва да бъде преустановено. В зависимост от симптомите всички необходими медицински процедури трябва да бъдат извършени от медицински специалисти с опит в съответната област.

Пациентите с астма, комбинирана с хроничен ринит, хроничен синусит и/или назална полипоза, са с повишен риск от алергия към ацетилсалицилова киселина и/или НСПВС в сравнение с общата популация. Приложението на този лекарствен продукт може да причини астматични притъпи или бронхоспазъм, особено при пациенти, алергични към ацетилсалицилова киселина или НСПВС (вж. точка 4.3).

По изключение варицелата може да е в основата на сериозни инфекциозни усложнения на кожата и меките тъкани. До момента не може да се изключи, че НСПВС допринасят за влошаване на тези инфекции. Ето защо се препоръчва да се избягва приложението на декскетопрофен в случай на варицела.

Декскетопрофен трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хемопоеични нарушения, системен лупус еритематозес или смесена съединително-тъканна болест.

Подобно на други НСПВС, декскетопрофен може да маскира симптомите на инфекциозни заболявания.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Скудекса при деца и юноши не е установена. Ето защо Скудекса не трябва да се използва при деца и юноши.

Трамадол

Трамадол трябва да се използва с повишено внимание при зависими пациенти, пациенти с наранявания на главата, шок, намалено ниво на съзнанието по неизяснена причина, нарушения на дихателния център или дихателната функция, или повишено вътречерепно налягане.

Продуктът трябва да се използва внимателно при пациенти, чувствителни към опиати.

Трябва да се внимава при лечение на пациенти с респираторна депресия или при едновременно приложение на лекарства, които потискат ЦНС (вж. точка 4.5), или при значително надвишаване на препоръчителната доза (вж. точка 4.9), тъй като в тези ситуации не може да се изключи възможността за респираторна депресия.

Има съобщения за конвулсии при пациенти, приемащи трамадол в препоръчителните дози.

Рискът може да се повиши, когато дозите трамадол надвишат препоръчителната горна граница на дневната доза (400 mg).

В допълнение трамадол може да повиши риска от припадъци при пациенти, приемащи други лекарствени продукти, които понижават прага на припадъците (вж. точка 4.5.). Пациенти с епилепсия или пациентите, податливи на припадъци, трябва да се лекуват с трамадол само при наложителни обстоятелства.



Възможно е развитие на толеранс, психическа и физическа зависимост, особено след дългосрочна употреба. При пациенти със склонност към злоупотреба със или зависимост от лекарства/наркоотични вещества, лечението с трамадол трябва да се провежда за кратки периоди под стриктно медицинско наблюдение.

Когато пациентът вече не се нуждае от терапия с трамадол, е препоръчително постепенно намаляване на дозата, за да се предотвратят симптоми на отнемане.

Риск при едновременна употреба със седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или подобни на тях: Едновременната употреба на Skudexa със седативни лекарствени продукти, като бензодиазепини или подобни на тях, може да доведе до седация, респираторна депресия, кома и смърт. Поради тези рискове, едновременното предписване на тези седативни лекарствени продукти трябва да се използва за пациенти, за които не са възможни алтернативни варианти за терапия. Ако е взето решение да се предпише Skudexa едновременно със седативни лекарства, трябва да се използва най-ниската ефективна доза и продължителността на лечението трябва да бъде възможно най-кратка.

Пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на респираторна депресия и седиране. В тази връзка е силно препоръчително пациентите и лицата, грижещи се за тях, да бъдат информирани за тези симптоми (вж. Точка 4.5).

Дихателни нарушения по време на сън

Опиоидите могат да причинят дихателни нарушения по време на сън, включително централна сънна апнея (ЦСА) и нощна хипоксемия. Употребата на опиоиди води до дозозависимо увеличение на риска от ЦСА. При пациенти с ЦСА, обмислете намаляване на общата доза опиоиди.

Надбъбречна недостатъчност

Опиоидните аналгетици понякога могат да причинят обратима надбъбречна недостатъчност, изискваща проследяване и глюкокортикоидна заместителна терапия. Симптомите на остра или хронична надбъбречна недостатъчност могат да включват, например, силна коремна болка, гадене и повръщане, ниско кръвно налягане, прекомерна умора, намален апетит и загуба на тегло.

CYP2D6 метаболизъм

Трамадол се метаболизира чрез чернодробния ензим CYP2D6. Ако пациентът има дефицит или пълна липса на този ензим, възможно е да не се постигне адекватен аналгетичен ефект. Изчисленията сочат, че до 7 % от европейската популация е възможно да имат такъв дефицит. Ако обаче пациентът е ултрабърз метаболизатор, съществува риск от развитие на опиоидна токсичност дори при обичайно предписваните дози.

Общите симптоми на опиоидна токсичност включват обърканост, сънливост, повърхностно дишане, свиване на зениците, гадене, повръщане, запек и липса на апетит. При тежки случаи са възможни и симптоми на циркулаторна и респираторна депресия, които могат да са животозастрашаващи и много рядко летални. Изчисленото разпространение на ултрабързи метаболизатори в различните популации е обобщено по-долу:

Популация	Разпространение %
Африканци/Етиопци	29%
Афро-американци	от 3,4 % до 6,5 %
Азиатци	от 1,2 % до 2 %
Индоевропейци	от 3,6 % до 6,5 %
Гърци	6,0 %
Унгарци	1,9 %
Северноевропейци	от 1 % до 2 %

Постоперативна употреба при деца



В литературата има публикувани съобщения, че постоперативното прилагане на трамадол при деца след тонзилектомия и/или аденоидектомия, поради обструктивна сънна апнея, води до редки, но животозастрашаващи нежелани събития. Необходимо е да се обръща особено внимание, когато трамадол се прилага на деца за постоперативно облекчаване на болка, придружено от непосредствено проследяване за симптоми на опиоидна токсичност, в това число респираторна депресия.

Деца с компрометирана дихателна функция

Трамадол не се препоръчва за употреба при деца, при които дихателната функция може да е компрометирана, включително деца с невромускулни нарушения, тежки сърдечни или дихателни заболявания, инфекции на горните дихателни пътища или белите дробове, множествена травма или големи хирургични операции. Тези фактори могат да влошат симптомите на опиоидна токсичност.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за оценка на потенциалното въздействие на лекарствените взаимодействия върху профила на безопасност на Скудекса. Въпреки това трябва да се вземат предвид взаимодействията, съобщени за декскетопрофен и трамадол като отделни компоненти.

Декскетопрофен

Следните взаимодействия важат за нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) по принцип:

Едновременното приложение не се препоръчва:

- Други НСПВС (включително селективни инхибитори на циклооксигеназа 2), включително високи дози салицилати (≥ 3 g/ден): едновременното приложение на няколко НСПВС може да увеличи риска от стомашно-чревна язва или кръвоизлив посредством синергичен ефект.
- Антикоагуланти: НСПВС могат да усилят действието на антикоагулантите, напр. варфарин, поради високата степен на свързване с плазмените протеини на декскетопрофен, както и поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на лигавица на стомаха и дванадесетопръстника. Ако комбинираното лечение не може да се избегне е необходимо стриктно клинично наблюдение и проследяване на лабораторните параметри.
- Хепарини: повишен риск от кръвене (поради инхибиране на тромбоцитната функция и увреждане на лигавицата на стомаха и дванадесетопръстника). Ако комбинираното лечение не може да се избегне, е необходимо стриктно клинично наблюдение и проследяване на лабораторните параметри.
- Кортикостероиди: налице е повишен риск от стомашно-чревна язва или кръвоизлив.
- Литий (описано е с няколко НСПВС): НСПВС повишават нивата на литий в кръвта, които могат да достигнат токсични стойности (понижена бъбречна екскреция на литий). Следователно този параметър трябва да се проследява при започване, адаптиране и преустановяване на лечението с декскетопрофен.
- Метотрексат, използван във високи дози от 15 mg/седмица или повече: засилена хематологична токсичност на метотрексат поради понижаване на бъбречната екскреция на метотрексат от противовъзпалителните средства по принцип.
- Хидантоини (включително фенитоин) и сулфонамиди: токсичните ефекти на тези вещества може да се засилят.



Комбинации, изискващи предпазни мерки:

- Диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ), антибактериални аминокликозиди и антагонисти на ангиотензин II рецепторите: декскетопрофен може да понижи ефектите на диуретиците и на антихипертензивните лекарства. При някои пациенти с нарушена бъбречна функция (напр. дехидратирани пациенти или пациенти в старческа възраст с нарушена бъбречна функция), едновременното приложение на вещества, които инхибират циклооксигеназата и АСЕ-инхибитори, ангиотензин II рецепторни антагонисти или антибактериални аминокликозиди може да доведе до допълнително нарушение на бъбречна функция, което обикновено е обратимо. В случай на комбинирано приложение на декскетопрофен и диуретик е важно да се осигури адекватно хидратиране на пациента и да се изследва бъбречната функция при започване на лечението. Едновременното приложение на декскетопрофен и калий-съхраняващи диуретици може да доведе до хиперкалиемия. Изисква се наблюдение на концентрациите на калий в кръвта (вж. точка 4.4).
- Метотрексат, използван в ниски дози, по-малко от 15 mg/седмица: хематологичната токсичност на метотрексат по принцип се засилва при понижаване на бъбречния му клирънс от противовъзпалителни средства. Ежеседмично изследване на кръвната картина през първите седмици от комбинираното лечение. По-активно наблюдение при наличие дори и на леко увреждане на бъбречната функция, както и в старческа възраст.
- Пентоксифилин: повишен риск от кървене. По-активно клинично проследяване и по-често изследване на времето на кървене.
- Зидовудин: риск от засилване на токсичността върху еритроцитната редица посредством действие върху ретикулоцитите с възникване на тежка анемия една седмица след започване на НСПВС. Проверка на пълната кръвна картина и броя на ретикулоцитите една до две седмици след започване на лечението с НСПВС.
- Сулфанилурейни лекарства: НСПВС могат да засилят хипогликемичния ефект на сулфанилурейните лекарства посредством изместването им от местата за свързване с плазмените протеини.

Комбинации, които е необходимо да се вземат предвид:

- Бета-блокери: лечението с НСПВС може да понижи антихипертензивното им действие чрез инхибиране на синтеза на простагландините.
- Циклоспорин и такролимус: нефротоксичността може да се засили от НСПВС, посредством медиран от простагландините ефект върху бъбреците. По време на комбинирано лечение трябва да се изследва бъбречната функция.
- Тромболитици: повишен риск от кървене.
- Антитромбоцитни лекарства и селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI): повишен риск от стомашно-чревно кървене (вж. точка 4.4).
- Пробенецид: плазмените концентрации на декскетопрофен може да се повишат. Това взаимодействие може да се дължи на инхибиране на мястото на бъбречната тубулна секреция и на глюкуроновата конюгация и изисква адаптиране на дозата на декскетопрофен.
- Сърдечни гликозиди: НСПВС могат да увеличат плазмената концентрация на гликозидите.
- Мифепристон: поради теоретичния риск от промяна в ефективността на мифепристон от инхибиторите на простагландиновата синтеза, НСПВС не трябва да се използват 8-12 дни след приложението на мифепристон.

Ограничените данни сочат, че едновременното приложение на НСПВС в деня на прилагане на простагландин не повлиява отрицателно действието на мифепристон или на простагландин върху узряването на маточната шийка или маточната контрактилност и не намалява клиничната ефикасност при медицинско прекъсване на бременност.

- Хинолонови антибиотици: данните при животни показват, че високите дози хинолонови в комбинация с НСПВС могат да увеличат риска от развитие на конвулсии.
- Тенофовир: едновременното приложение с НСПВС може да повиши концентрацията на креатинина в плазмата. Бъбречната функция трябва да се следи, за да се избегне потенциалното синергично въздействие върху нея.



- Деферазирокс: едновременното приложение с НСПВС може да повиши риска от стомашно-чревна токсичност. Изисква се внимателно клинично наблюдение при комбиниране на деферазирокс с тези вещества.
- Пеметрексед: едновременното приложение с НСПВС може да намали елиминирането на пеметрексед, поради това се препоръчва внимание при приложение на по-високи дози НСПВС. При пациенти с леко до умерено нарушение на бъбречната функция (креатининов клирънс от 45 до 79 ml/min) трябва да се избягва едновременно приложение на пеметрексед с дози НСПВС в продължение на 2 дни преди и 2 дни след приложение на пеметрексед.

Трамадол

Едновременното приложение не се препоръчва:

- Трамадол не трябва да се комбинира с инхибитори на моноаминооксидазата (MAO) (вж. точка 4.3). При пациенти, лекувани с инхибитори на MAO 14 дни преди приложението на опиоида петидин, са наблюдавани животозастрашаващи взаимодействия с ефекти върху централната нервна система, дихателната и сърдечносъдовата функция. При лечение с трамадол не могат да се изключат същите взаимодействия с MAO инхибитори.
- Трябва да се внимава при едновременно лечение с трамадол и производни на кумарина (напр. варфарин) поради съобщения за повишение на международното нормализирано съотношение (International Normalized Ratio, INR) със сериозно кървене и екхимози при някои пациенти.
- Комбинацията от смесени агонисти/антагонисти на опиодните рецептори (напр. бупренорфин, налбуфин, пентазоцин) и трамадол не се препоръчва, тъй като аналгетичното действие на пълния агонист теоретично може да бъде намалено при такива обстоятелства.

Комбинации, изискващи предпазни мерки:

- Трамадол може да индуцира конвулсии и да увеличи потенциала за причиняване на конвулсии на селективните инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибиторите на обратното захващане на серотонин-норепинефрина (SNRI), трицикличните антидепресанти, антипсихотиците и другите лекарствени продукти, понижаващи прага на припадъците (като булпропион, миртазапин, тетраhydroканабиол).
- Едновременното терапевтично приложение на трамадол и серотонинергични лекарства като селективни инхибитори на обратното захващане на серотонина (SSRI), инхибитори на обратното захващане на серотонин-норепинефрина (SNRI), MAO инхибитори (вж. точка 4.3), трицикличните антидепресанти и миртазапин може да причини серотонинова токсичност. Серотониновият синдром е вероятен, когато се наблюдава едно от следните: спонтанен клонус, индуциран или очен клонус с ажитация или диафореза, трмор и хиперрефлексия, хипертония и телесна температура $> 38^{\circ}\text{C}$, и индуциран очен клонус. Преустановяването на приема на серотонинергичните лекарства обикновено води до бързо подобрение. Лечението зависи от типа и тежестта на симптомите.
- Едновременната употреба на опиоиди със седативни медикаменти, като бензодиазепини или подобни медикаменти, повишава риска от седация, респираторна депресия, кома и смърт, поради допълнителния ефект на депресия на ЦНС. Дозата и продължителността на едновременната употреба трябва да бъдат ограничени (вж. Точка 4.4).

Комбинации, които е необходимо да се вземат предвид:

- Едновременното приложение на трамадол с други лекарствени продукти, потискащи централната нервна система, или алкохол може да потенцира ефектите върху централната нервна система (вж. точка 4.8).
- Резултатите от фармакокинетичните проучвания до момента показват, че при едновременно или предходно приложение на циметидин (ензимен инхибитор на малко вероятно да възникнат клинично значими реакции).
- Едновременното или предходното приложение на карбамазепин (ензимен инхибитор) може да намали аналгетичния ефект и да съкрати продължителността на действие.



- В ограничен брой проучвания предоперативното или следоперативното приложение на 5-HT₃ антагониста ондансетрон, който има антиеметично действие, увеличава нуждата от трамадол при пациенти със следоперативна болка.
- Други активни вещества, за които е известно, че инхибират CYP3A4, като кетоконазол и еритромицин, могат да инхибират метаболизма на трамадол (N-деметилиране), вероятно и метаболизма на активния O-деметилиран метаболит. Клиничното значение на такова взаимодействие не е проучено.

4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

По време на клиничното разработване на Скудекса не е имало случаи на бременност. Профилът на безопасност на Скудекса по време на бременност не е установен в клиничните проучвания, включени в тази точка. Трябва да се вземат предвид данните, съобщени за декскетопрофен и трамадол като отделни компоненти.

Декскетопрофен

Инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе неблагоприятно бременността и/или ембрио/феталното развитие. Данни от епидемиологични проучвания пораждат опасения за повишен риск от спонтанен аборт и сърдечна малформация и гастросхизис след приложение на инхибитори на простагландиновата синтеза при ранна бременност. Абсолютният риск за сърдечно-съдови малформации се увеличава от под 1 % до около 1,5 %. Счита се, че рискът се увеличава с увеличаване на дозата и продължителността на лечението. При животни е демонстрирано, че инхибиторите на простагландиновата синтеза водят до увеличени пре- и постимплантационни загуби и ембрио-фетален леталитет. В допълнение при приложение на инхибитори на простагландиновата синтеза при животни по време на органогенезата се съобщава за повишена честота на различни малформации, включително и сърдечно-съдови. Независимо от това, проучванията при животни с декскетопрофен не показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

От 20-та седмица на бременността нататък, употребата на декскетопрофен може да причини олигохидрамнион в резултат на нарушение на бъбречната функция на фетуса. Това може да се случи скоро след започване на лечението и обикновено е обратимо при прекратяването му. В допълнение има съобщения за констрикция на дуктус артериозус след лечение през втория триместър, като повечето от случаите отзвучават след прекратяване на лечението.

През третия триместър на бременността всички инхибитори на простагландиновия синтез могат да изложат плода на:

- кардиопулмонална токсичност (преждевременно констрикция/затваряне на *ductus arteriosus* и белодробна хипертония);
- нарушена бъбречна функция (вж. по-горе);

В края на бременността майката и плодът могат да бъдат изложени на:

- възможно удължаване на времето на кървене, антитромбоцитно действие, което може да настъпи дори при много ниски дози;
- потискане на маточните контракции, което води до забавено или удължено раждане.

Трамадол

Проучванията при животни с трамадол показват, че в много високи дози има ефекти върху развитието на органите, осификацията и неонаталната смъртност. Не са наблюдавани тератогенни ефекти. Трамадол преминава плацентата. Наличните данни за безопасността на трамадол по време на бременност при хора са недостатъчни.

Трамадол – приложен преди или по време на раждане – не повлиява на маточната контрактилност. При новородени може да индуцира промени в дихателната честота, които обикновено не са клинично значими. Продължителната употреба по време на бременността може да доведе до симптоми на отнемане при новороденото.



Предвид гореописаното Скудекса е противопоказан при бременност (вж. точка 4.3).

Кърмене

Не са провеждани контролирани изпитвания, които да проучат екскрецията на Скудекса в кърмата. Трябва да се вземат предвид данните, съобщени за декскетопрофен и трамадол като отделни компоненти.

Декскетопрофен

Не е известно дали декскетопрофен се екскретира в кърмата.

Трамадол

Трамадол и неговите метаболити са открити в малки количества в кърмата.

Приблизително 0,1 % от дозата трамадол, приета от майката, се екскретира в кърмата. В непосредствения следродов период, при приемана перорална дневна доза до 400 mg от майката, това отговаря на средно количество трамадол, погълнато от кърмачетата, в размер на 3 % от дозата на майката, коригирана спрямо теглото. Поради тази причина трамадол не трябва да се използва по време на кърмене или като алтернатива кърменето трябва да се прекрати по време на лечение с трамадол. Прекратяване на кърменето обикновено не се налага след прием на единична доза трамадол.

Предвид гореописаното Скудекса е противопоказан през периода на кърмене (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Както при другите НСПВС, употребата на декскетопрофен може да наруши фертилитета на жената и не се препоръчва при жени, които се опитват да забременеят. При жени, които имат трудности при забременяване или които се изследват за безплодие, трябва да се обмисли преустановяване на декскетопрофен трометамол.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ефектите, известни за отделните компоненти на Скудекса, важат и за фиксираната комбинация.

Декскетопрофен

Декскетопрофен повлиява в малка или умерена степен способността за шофиране и работа с машини поради възможно възникване на замайване или сънливост.

Трамадол

Дори при прием съгласно указанията трамадол може да причини ефекти като сънливост и замайване и поради това може да влоши реакциите на шофьорите и операторите на машини. Това важи особено при приложение с други психотропни вещества и алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите събития, съобщени в клиничните изпитвания със Скудекса, които е възможно да са свързани с лечението, както и нежеланите реакции, съобщени в кратките характеристики на продуктите декскетопрофен и трамадол лекарствени форми за перорално приложение, са представени по-долу в табличен вид, класифицирани по системо-органен клас.

Честотите се определят както следва:

Много чести:	$\geq 1/10$
Чести:	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
Нечести:	$\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$
Редки:	$\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$
Много редки:	$(< 1/10\ 000)$

С неизвестна честота: от наличните данни не може да бъде направена оценка.



СИСТЕМО-ОРГАНЕН КЛАС ПО MedDRA	Нежелана реакция	Честота		
		Скудекса	Декскетопрофен	Трамадол
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоцитоза	Нечести		
	Неутропения,	-	Много редки	-
	тромбоцитопения	-	Много редки	-
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност (напр. диспнея, бронхоспазъм, хрипове, ангиоедем)	-	Много редки	Редки
	Анафилактична реакция, включително анафилактичен шок	-	Много редки	Редки
	Ларингеален оток	Нечести	Редки	-
Нарушения на метаболизма и храненето	Нарушения на апетита			Редки
	Намален апетит	-	Редки	-
	Хипогликемия			С неизвестна честота
	Хипокалиемия	Нечести		
Психични нарушения	Тревожност		Нечести	Редки
	Когнитивно нарушение			Редки
	Състояние на обърканост			Редки
	Зависимост			Редки
	Халюцинации			Редки
	Безсъние		Нечести	
	Промени в настроението			Редки
	Кошмари			Редки
	Психични разстройства	Нечести		
	Нарушение на съня			Редки
Нарушения на нервната система	Отклонения в координацията			Редки
	Замайване	Чести	Нечести	Много чести
	Епилепсия			Редки
	Главоболне	Нечести	Нечести	Чести
	Неволни мускулни контракции			Редки
	Парестезия		Редки	Редки
	Сетивно смущение			Редки
	Сомнолентност	Нечести	Нечести	Чести
	Говорни нарушения			С неизвестна честота
	Синкоп		Редки	Редки
	Тремор			Редки
Нарушения на очите	Замъглено зрение		Много редки	Редки
	Мидриаза			С неизвестна честота
	Миоза			Редки



	Периорбитален оток	Нечести		
Нарушения на ухото и лабиринта	Тинитус		Много редки	
	Световъртеж	Нечести	Нечести	
Сърдечни нарушения	Брадикардия			Редки
	Палпитации		Нечести	Нечести
	Тахикардия	Нечести	Много редки	Нечести
Съдови нарушения	Циркулаторен колапс			Нечести
	Зачервяване		Нечести	
	Хипертонична криза	Нечести		
	Хипотония	Нечести	Много редки	
	Ортостатична хипотония			Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Брадипнея,		Редки	
	Бронхоспазм		Много редки	
	Диспнея		Много редки	Редки
	Респираторна депресия			Нечести
	Хълцане			С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения	Коремна дискомфорт			Нечести
	Коремна дистензия	Нечести		Нечести
	Коремна болка		Чести	
	Констипация	Нечести	Нечести	Чести
	Диария		Чести	Нечести
	Сухота в устата		Нечести	Чести
	Диспепсия	Нечести	Чести	
	Флатуленция		Нечести	
	Гастрит		Нечести	
	Дразнене на стомашно-чревния тракт		Нечести	
	Гадене	Чести	Чести	Много чести
	Панкреатит		Много редки	
	Кръвоизлив от пептична язва		Редки	
	Перфорация на пептична язва		Редки	
	Пептична язва		Редки	
	Повдигане			Нечести
	Повръщане	Чести	Чести	Чести
Хепатобилиарни нарушения	Хепатит		Редки	
	Хепатоцелуларно увреждане		Редки	
	Повишени чернодробни ензими включително отклонения в изследванията на чернодробната функция и повишена гама-глутамилтрансфераза)	Нечести	Редки	Много редки
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне		Редки	
	Лицев оток	Нечести	Много редки	
	Хиперхидроза	Нечести	Редки	



	Реакция на фоточувствителност		Много редки	
	Пруритус		Много редки	Нечести
	Обрив		Нечести	Нечести
	Синдром на Стивънс-Джонсън		Много редки	
	Токсична епидермална некролиза (синдром на Лайл)		Много редки	
	Уртикария	Нечести	Редки	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Болка в гърба		Редки	
	Слабост			Редки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Дизурия			Редки
	Хематурия	Нечести		
	Микционно нарушение			Редки
	Нефрит		Много редки	
	Нефротичен синдром		Много редки	
	Полиурия		Редки	
	Остра бъбречна недостатъчност		Редки	
	Задържане на урина			Редки
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Менструални нарушения		Редки	
	Простатни нарушения		Редки	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Астения	Нечести	Нечести	
	Втрисане	Нечести	Нечести	
	Дискомфорт	Нечести		
	Необичайно усещане	Нечести		
	Синдром на отнемане на лекарства (възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, треперене и стомашно-чревни симптоми: редки; пристъпи на паника, тежка тревожност, халюцинации, парестезии, тинитус и необичайни симптоми на ЦНС, напр. обърканост, делюзии, деперсонализация, нарушено възприятие за реалността, параноя)			Редки/много редки
	Умора		Нечести	



	Неразположение		Нечести	
	Периферен оток		Редки	
	Болка		Нечести	
Изследвания	Повишено кръвно налягане	Нечести	Редки	Редки
	Повишени стойности на алкална фосфатаза в кръвта	Нечести		
	Повишена лактат дехидрогеназа в кръвта	Нечести		

Декскетпрофен-трамадол

В клинични проучвания най-често наблюдаваните нежелани реакции са повръщане, гадене и замаяване (съответно 2,9%, 2,7% и 1,1% от пациентите).

Декскетпрофен

Стомашно-чревни: Най-често наблюдаваните нежелани събития са стомашно-чревни по характер. Може да възникнат пептични язви, перфорация или стомашно-чревно кървене, понякога фатални, особено в старческа възраст (вж. точка 4.4). След приложение са съобщавани гадене, повръщане, диария, флатуленция, констипация, диспепсия, коремна болка, мелена, хематемеза, улцерозен стоматит, екзацербация на колита и болест на Крон (вж. точка 4.4 „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“). По-рядко е наблюдаван гастрит. Има съобщения за отоци, хипертония и сърдечна недостатъчност, свързани с употребата на НСПВС.

Както и при други НСПВС, могат да се появят и следните нежелани реакции: асептичен менингит, който се проявява най-вече при пациенти със системен лупус еритематозес или смесена съединително-тъканна болест; хематологични реакции (пурпура, апластична и хемолитична анемия, рядко агранулоцитоза или костно-мозъчна хипоплазия).

Булозни реакции, включително синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза (много рядко).

Данните от клинични изпитвания и епидемиологичните данни предполагат, че употребата на някои НСПВС (особено във високи дози и при продължително лечение) може да е свързана с леко повишен риск от артериални тромботични събития (напр. миокарден инфаркт или инсулт) (вж. точка 4.4).

Трамадол

Най-често съобщаваните нежелани реакции, дължащи се на трамадол, са гадене и замаяване, като и двете възникват при повече от 10% от пациентите.

При значително надвишаване на препоръчителните дози и едновременно приложение на други вещества, потискащи централната нервна система (вж. точка 4.5), може да възникне респираторна депресия.

Има съобщения за влошаване на астмата, въпреки че не е установена причинна връзка.

Епилептиформни конвулсии възникват основно след приложение на високи дози трамадол или след едновременно лечение с лекарства, които могат да понижат прага на припадъците или сами да индуцират мозъчни конвулсии (вж. точка 4.4 и точка 4.5).

Могат да възникнат симптоми за реакции на отнемане, сходни с тези, възникващи при отнемане на опиати, както следва: възбуда, тревожност, нервност, безсъние, хиперкинезия, треперене и стомашно-чревни симптоми.

Други симптоми, наблюдавани много рядко при преустановяване на приема на трамадол, включват: пристъпи на паника, тежка тревожност, халюцинации, парестезии, галитус, необичайни симптоми от страна на ЦНС (т.е. объркване, делюзии, нарушено възприятие за реалността, параноя).



Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез националната система за съобщаване:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел.: +359 28903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9. Предозиране

В клиничните проучвания не се съобщават случаи на предозиране. Трябва да се вземат предвид данните, съобщени за декскетопрофен и трамадол като отделни компоненти.

Симптоми

Декскетопрофен

Симптомите при предозиране с декскетопрофен са неизвестни.

Лекарствените продукти, съдържащи декскетопрофен, причиняват стомашно-чревни (повръщане, безапетитие, коремна болка) и неврологични (сънливост, вертиго, дезориентация, главоболие) нарушения.

Трамадол

При предозиране с трамадол по принцип възникват същите симптоми като при всички други аналгетици, действащи върху централната нервна система (опиоиди). По-конкретно те включват мיוза, повръщане, сърдечносъдов колапс, нарушения на съзнанието, стигащи до кома, конвулсии и респираторна депресия, стигаща до респираторен арест.

Овластяване

Декскетопрофен

При случаен прием или прием на прекомерно количество, незабавно започнете симптоматична терапия съгласно клиничното състояние на пациента.

При поглъщане на повече от 5 mg/kg от възрастен или дете в рамките на първия час след поглъщане трябва да се приложи активен въглен. Декскетопрофен може да бъде изведен от организма чрез диализа.

Трамадол

Поддържайте дихателните пътища отворени (и избягвайте аспирацията), поддържайте дишането и кръвообращението в зависимост от симптомите. Антидотът за респираторна депресия е налоксон. В експерименти с животни налоксон не оказва ефект върху конвулсиите.

При такива случаи трябва интравенозно да се приложи диазепам.

В случай на интоксикация по перорален път се препоръчва почистване на стомашно-чревния тракт с активен въглен в период от два часа след прием на трамадол.

Трамадол може да се изведе от организма чрез диализа, но се елиминира в минимална степен от серума чрез хемодиализа или хемофилтрация. Поради това лечението на остра интоксикация с трамадол само с хемодиализа или хемофилтрация не е подходящо за детоксикация.



5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства.

Фармакотерапевтична група: опиоидни аналгетици в комбинация с неопиоидни.

АТС код: N02AJ14

Механизъм на действие

Декскетопрофен е трометаминова сол на S-(+)-2-(3-бензоилфенил)пропионова киселина – аналгетик, противовъзпалително и антипиретично лекарство, което принадлежи към групата на нестероидните противовъзпалителни средства (M01AE).

Механизмът на действие на нестероидните противовъзпалителни средства се свързва с намаляване на простагландиновата синтеза чрез инхибиране на циклооксигеназата. По-специално е налице инхибиране на превръщането на арахидонова киселина в циклични ендопероксидази, PGG_2 и PGH_2 , които произвеждат простагландини PGE_1 , PGE_2 , $PGF_{2\alpha}$ и PGD_2 и също простациклин PGI_2 и тромбосани (TxA_2 и TxB_2). Освен това, инхибирането на простагландиновата синтеза може да повлияе и други медиатори на възпалението, като кинините. Това е един индиректен ефект, който допълва директното действие.

В експерименти с животни и хора е демонстрирано, че декскетопрофен инхибира активността на COX-1 и COX-2.

Трамадол хидрохлорид е синтетичен опиоиден аналгетик, действащ върху централната нервна система. Той е неселективен, частичен агонист на μ -, δ - и κ -опиоидните рецептори с по-висок афинитет към μ -рецепторите. Опиоидното действие се дължи както на нискоафинитетното свързване на изходното вещество, така и на високоафинитетното свързване на O-деметиления метаболит M1 към μ -опиоидните рецептори. В животински модели M1 е до 6 пъти по-мошен от трамадол в осигуряването на аналгезия и 200 пъти по-мошен при свързването с μ -опиоидните рецептори. В няколко изследвания с животни индуцираната от трамадол аналгезия само частично се антагонизира от опиятния антагонист налоксон. Относителният дял както на трамадол, така и на M1 в аналгезията при хора зависи от плазмената концентрация на всяко съединение.

Показано е, че трамадол инхибира обратното захващане на норепинефрин и серотонин *in vitro*, както някои други опиоидни аналгетици. Тези механизми може да допринасят самостоятелно за общия аналгетичен профил на трамадол.

Трамадол има антитусовно действие. За разлика от морфина, широк диапазон от аналгетичните дози трамадол нямат потискащ дишането ефект. Също така стомашно-чревният мотилитет се засяга в по-малка степен. Ефектите върху сърдечносъдовата система обикновено са леки. Има съобщения, че силата на действие на трамадол е от 1/10 (една десета) до 1/6 (една шеста) от тази на морфина

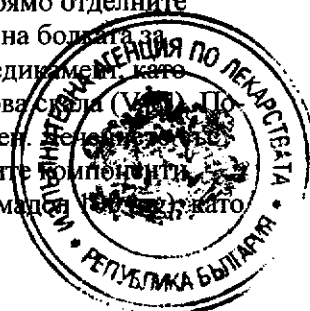
Фармакодинамични ефекти

Предклиничните проучвания показват синергично взаимодействие между активните съставки, наблюдавано както в модели на остро, така и в модели на хронично възпаление, и предполагат, че по-ниските дози от всяка активна съставка позволяват да се осигури ефективна аналгезия.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинични проучвания, извършени върху няколко модела на умерена до тежка ноцицептивна болка (включително зъбобол, соматична болка и висцерална болка), демонстрират ефективно аналгетично действие на Скудекса.

Многодозово, двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно-групово проучване при 606 пациенти с умерена до тежка болка след коремна хистеректомия на средна възраст 47,6 години (в диапазон от 25 до 73 години), оценява аналгетичната ефикасност на комбинацията спрямо отделните компоненти посредством разликата в стойностите на сбора за интензивност на болката за период от 8 часа (SPID8) след приложение на първата доза от проучвания медикамент, като интензивността на болката е оценена посредством 100 mm визуална аналогова скала (VAS). По-високата стойност на SPID показва облекчаване на болката в по-голяма степен. Ефективността на Скудекса води до аналгетичен ефект значително по-висок от този на отделните компоненти, приложени в същата доза (декскетопрофен 25 mg) или в по-висока доза (трамадол 100 mg), като



результатите са следните: Скудекса (241,8), декскетопрофен 25 mg (184,5), трамадол 100 mg (157,3).

През първите 8 часа след приложението на Скудекса пациентите съобщават за значително по-ниска интензивност на болката (PI) (средно PI-VAS= 33,6) със статистически значима ($p < 0,0001$) разлика спрямо декскетопрофен 25 mg (средно PI-VAS= 42,6) и трамадол 100 mg (средно PI-VAS= 42,9). По-добро обезболяване е демонстрирано и при прилагане на многократни дози за период от 56 часа според схемата за дозиране при ГТТ популация, при която пациенти, които не са получили активно лечение като първа единична доза, са изключени, със статистически значима разлика ($p < 0,0001$) между Скудекса и декскетопрофен 25 mg (-8,4) и трамадол 100 mg (-5,5).

Пациентите, лекувани със Скудекса, са имали по-малка нужда от допълнителен медикамент за контролиране на болката (11,8% от пациентите в сравнение с 21,3% ($p=0,0104$) и 21,4% ($p=0,0097$) от пациентите съответно на декскетопрофен 25 mg и трамадол 100 mg). Ако се вземе предвид влиянието на употребата на допълнително лекарство, по-добрият аналгетичен ефект на Скудекса при многократно дозиране за период от 56 часа е още по-изразен, като достига разлика в PI-VAS в полза на Скудекса спрямо декскетопрофен (-11,0) и трамадол (-9,1) със статистическа значимост от $p < 0,0001$.

В многодозово, двойно-сляпо, рандомизирано, паралелно-групово проучване при 641 пациенти с умерена до тежка болка след тотална артропластика на тазобедрена става на средна възраст 61,9 години (в диапазон от 29 до 80 години) е оценена аналгетичната ефикасност на комбинацията спрямо отделните компоненти посредством разликата в стойностите на сбора за интензивност на болката за период от 8 часа след приложение на първата доза от проучвания медикамент (SPID₈). Лечението със Скудекса води до аналгетичен ефект значително по-висок от този на отделните компоненти, приложени в същата доза (декскетопрофен 25 mg) или в по-висока доза (трамадол 100 mg); Скудекса (246,9), декскетопрофен 25 mg (208,8), трамадол 100 mg (204,6).

През първите 8 часа след приложението на Скудекса пациентите докладват значително по-ниска интензивност на болката (PI) (средно PI-VAS= 26,3) със статистически значима разлика ($p < 0,0001$) спрямо декскетопрофен 25 mg (средно PI-VAS= 33,6) и трамадол 100 mg (средно PI-VAS= 33,7).

По-добро обезболяване е демонстрирано и при прилагане на многократни дози за период от 56 часа според схемата на дозиране при ГТТ популация, при която пациенти, които не са получили активно лечение като първа единична доза, са изключени, със статистически значима разлика ($p < 0,0001$) между Скудекса и съответно декскетопрофен 25 mg (-8,1) и трамадол 100 mg (-6,3).

Допълнителни медикаменти за контролиране на болката са били необходими при 15,5% от пациентите на Скудекса, в сравнение с 28,0% ($p=0,0017$) и 25,2% ($p=0,0125$) съответно на декскетопрофен 25 mg и трамадол 100 mg. Ако се вземе предвид влиянието на употребата на допълнително лекарство, по-добрият аналгетичен ефект на Скудекса при многократно дозиране за период от 56 часа е още по-изразен, като достига статистически значима разлика ($p < 0,0001$) при PI-VAS в полза на Скудекса спрямо декскетопрофен (-10,4) и трамадол (-8,3).

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултати от проучвания със Скудекса във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на умерена до тежка форма на остра болка (вж. точка 4.2 за информацията относно педиатрична употреба).

5.2. Фармакокинетични свойства

Едновременното приложение на декскетопрофен и трамадол не оказва въздействие върху фармакокинетичните параметри на компонентите при здрави участници.

При възрастни с нормално здраве пиковите плазмени концентрации на декскетопрофен и трамадол се достигат за около 30 min (в диапазон от 15 до 60 min) и съответно продължават от 1,6 до 2 часа.



Декскетопрофен

Абсорбция

След перорално приложение на декскетопрофен при хора $C_{\max}$ се достига на 30-тата минута (в диапазон от 15 до 60 минути). При едновременно приложение с храна площта под кривата (AUC) не се променя, въпреки това $C_{\max}$ на декскетопрофен се понижава и скоростта на резорбция се забавя (увеличава се $t_{\max}$).

Разпределение

Времето на полуживот във фазата на разпределение и на елиминиране на декскетопрофен трометамол е съответно 0,35 часа и 1,65 часа. Както при други лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини (99%), обемът на разпределение е средно под 0,25 l/kg. При фармакокинетични проучвания с многократно приложение не са наблюдавани разлики между AUC след последното приложение и тази след еднократна доза, което показва, че няма кумулиране на лекарството.

Биотрансформация и елиминиране

След приложение на декскетопрофен, се отделя само S-(+)-енантиомерът, което демонстрира, че при хора няма конверсия в R-(-)-енантиомер.

Основният път на елиминиране на декскетопрофен е посредством глюкуронова конюгация, последвана от излъчване през бъбреците.

Трамадол

Абсорбция

След перорално приложение трамадол се абсорбира над 90%. Средната абсолютна бионаличност е приблизително 70%, независимо от едновременния прием на храна. Разликата между абсорбирания и неметаболизирания наличен трамадол вероятно се дължи на ниския ефект на първо преминаване (first-pass ефект). First-pass ефектът след перорално приложение е максимум 30%.

Трамадол има висок тъканен афинитет ($V_{d\beta}=203\pm40$ l). Свързването с протеините възлиза на около 20%.

След приложение на еднократна перорална доза трамадол 100 mg под формата на капсули или таблетки при млади, здрави участници, плазмени концентрации се откриват в рамките на приблизително 15 до 45 минути със среден $C_{\max}$ от 280 до 208 mcg/L и $T_{\max}$ от 1,6 до 2 h.

Разпределение

Трамадол преминава кръвно-мозъчната бариера и плацентната бариера. В кърмата се откриват много малки количества от веществото и неговото производно О-десметил (съответно 0,1 % и 0,02 % от приложената доза).

Биотрансформация

При хора трамадол се метаболизира основно посредством N- и O-деметилиране и конюгация на продуктите на O-деметилирането с глюкуронова киселина. Само O-десметилираният трамадол е фармакологично активен. При другите метаболити има значими количествени разлики между отделните лица. До момента в урината са открити единадесет метаболита. Експериментите с животни показват, че O-десметилираният трамадол е 2 – 4 пъти по-мошен от изходното вещество. $T_{1/2}$ на неговия полуживот (при 6 здрави доброволци) е 7,9 h (в диапазон 5,4 – 9,6 h) и е приблизително като този на трамадол.

Инхибирането на единия или на двата цитохром P450 изоензима CYP3A4 и CYP2D6, които участват при метаболизирането на трамадол, може да повлияе на плазмената концентрация на трамадол или на неговия активен метаболит.

Елиминиране

$T_{1/2}$ на елиминационния полуживот е приблизително 6 h, независимо от начина на приложение.



При пациенти на възраст над 75 години може да има удължаване с приблизително 1,4 пъти. Трамадол и неговите метаболити се екскретират почти напълно чрез бъбреците. Кумулативната уринарна екскреция е 90% от общата радиоактивност на приложената доза. При увредена чернодробна и бъбречна функция полуживотът може леко да се удължи. При пациенти с цироза на черния дроб е установено, че елиминационният полуживот възлиза на $13,3 \pm 4,9$ h (трамадол) и $18,5 \pm 9,4$ h (О-десметил трамадол), при единичен тежък случай съответно 22,3 h и 36 h. При пациенти с бъбречна недостатъчност (креатининов клирънс < 5 ml/min) стойностите са $11 \pm 3,2$ h и $16,9 \pm 3$ h, при единичен тежък случай съответно 19,5 h и 43,2 h.

Линейност/нелинейност

Трамадол има линеен фармакокинетичен профил в рамките на диапазона терапевтични дози. Връзката между серумните концентрации и аналгетичния ефект е дозозависима, но в отделни случаи варира значително. Серумната концентрация от 100 – 300 ng/ml обикновено е ефективна.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Комбинация декскетопрофен – трамаолов хидрохлорид

Предклиничните данни за комбинацията не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност и токсичност при многократно прилагане.

Комбинацията от декскетопрофен и трамадол не оказва значим ефект върху сърдечносъдовата система, което е оценено чрез *in vitro* и *in vivo* изследвания. По-малък ефект върху преминаването през стомашно-чревния тракт се наблюдава при комбинацията в сравнение само с трамадол.

Проучване на хроничната токсичност при плъхове в продължение на 13 седмици дава нива, при които не се наблюдават нежелани реакции (No Observed Adverse Effect Levels, NOAEL), от 6 mg/kg/ден за декскетопрофен и 36 mg/kg/ден за трамадол (най-високите изследвани дози) при приложение както като отделни компоненти, така и в комбинация (съответстващо на AUC-базиран експозиции при NOAEL след еднократни дози 25,10 пъти и 1,38 пъти над експозицията на декскетопрофен и трамадол при хора, съответно при еднократна клинична доза 25 mg декскетопрофен и 75 mg трамадол).

Не са наблюдавани нови токсичности, различни от по-рано описаните за декскетопрофен или трамадол.

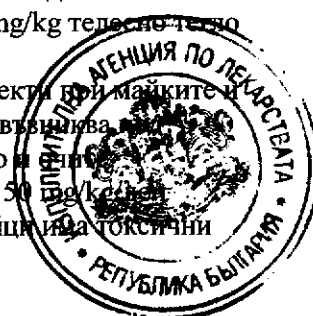
Декскетопрофен

Предклиничните данни за декскетопрофен не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, генотоксичност, репродуктивна токсичност и имунофармакология. Проучванията на хроничната токсичност, проведени с мишки и маймуни, дават нива, при които не се наблюдават нежелани реакции (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL), от 3 mg/kg/ден. Основната нежелана реакция, наблюдавана при високи дози, е стомашно-чревни ерозии и язви, които се развиват по зависим от дозата начин.

Трамадол

При многократно перорално и парентерално приложение на трамадол за период от 6 до 26 седмици при плъхове и кучета и при перорално приложение за 12 месеца при кучета хематологичните, клинично-химичните и хистологичните изследвания не дават данни за промени, свързани с веществото. Прояви, свързани с централната нервна система, възникват само след високи дози значително над терапевтичния диапазон: безпокойство, слюноотделяне, конвулсии и намалено наддаване на тегло. Плъхове и кучета понасят перорални дози от съответно 20 mg/kg и 10 mg/kg телесно тегло, а кучета ректални дози от 20 mg/kg телесно тегло без реакции.

При плъхове дози трамадол от 50 mg/kg/ден нагоре причиняват токсични ефекти при майките и повишават неонаталната смъртност. Забавяне на развитието на поколенията възниква във формата на нарушения на осификацията и забавено отваряне на влагалището и пениса. Фертилитетът на мъжките животни не се повлиява. След по-високи дози (от 50 mg/kg/ден нагоре) при женските животни има намален процент на бременност. При зайци има токсични



ефекти върху майките от 125 mg/kg нагоре и скелетни отклонения при поколенията. Някои системи за изследвания *in-vitro* дават данни за мутагенни ефекти. Проучванията *in-vivo* не показват такива ефекти.

Съгласно данните, събрани до момента, трамадол може да се класифицира като немутагенен. Проведени са проучвания на туморогенния потенциал на трамадоловия хидрохлорид при плъхове и мишки. Проучването при плъхове не дава доказателства за свързано с веществото увеличение на честотата на туморите. В проучването при мишки има повишена честота на чернодробни клетъчни аденоми при мъжки животни (дозозависимо, незначително повишение от 15 mg/kg нагоре) и повишение на белодробните тумори при женски животни от всички дозови групи (значимо, но не дозозависимо).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Сърцевина на таблетката:

- Микрокристална целулоза;
- Царевично нишесте, прежелатинизирано;
- Кроскармелоза натрий;
- Натриев стеарилфумарат;
- Силициев диоксид, колоиден, безводен

Филмирано покритие:

Опадрай II бяло 85F1842 съставен от:

- Поливинилов алкохол;
- Титанов диоксид;
- Макрогол/PEG 3350;
- Талк.

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

5 години

6.4. Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални температурни условия на съхранение. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5. Състав и съдържание на опаковката

Филмираните таблетки се предлагат в блистерни опаковки, изработени от три алтернативни материала:

PA/алуминий/PVC//алуминиев блистер;
PVC/PE/PVDC//алуминиев блистер;
PVC/PVDC//алуминиев блистер

Скудекса 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 филмирани таблетки/опаковка или опаковка за болна употреба, съдържаща 500 филмирани таблетки (5 опаковки по 100 таблетки)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Per. № 20160172

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 06/06/2016

Дата на последното подновяване: 22/12/2020

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

12/2022

