

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat: 75 mg tramadol hydrochloride en 25 mg dexketoprofen.

Hulpstoffen met bekend effect: elke tablet bevat 33,07 mg natrium croscarmellose en 1,83 mg natrium stearyl fumarate.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Skudexa: bijna witte tot lichtgele, langwerpige, filmomhulde tabletten met een breukstreep aan de ene zijde en met de markering "M" aan de andere zijde. De afmeting van de filmomhulde tablet is ongeveer 14 mm lang en ongeveer 6 mm breed.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Symptomatische kortetermijnbehandeling van matige tot ernstige acute pijn bij volwassenen bij wie de pijn wordt geacht een combinatie van tramadol en dexketoprofen te vereisen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is één filmomhulde tablet (overeenkomend met 75 mg tramadol hydrochloride en 25 mg dexketoprofen). Aanvullende doses kunnen naar behoefte ingenomen worden, met een interval tussen de doses van minstens 8 uur. De totale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan drie filmomhulde tabletten per dag (overeenkomend met 225 mg tramadol hydrochloride en 75 mg dexketoprofen).

Skudexa is enkel bedoeld voor gebruik op korte termijn en de behandeling moet strikt beperkt blijven tot de symptomatische periode en in ieder geval niet meer dan 5 dagen. Omschakelen naar analgesie met een enkele component dient overwogen te worden in functie van de pijnintensiteit en de respons van de patiënt.

Bijwerkingen kunnen tot een minimum worden beperkt door het laagste aantal doses te gebruiken gedurende de kortste behandelingsduur die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.4).

Oudere personen:

Bij oudere patiënten bedraagt de aanbevolen startdosis één filmomhulde tablet; aanvullende doses kunnen naar behoefte ingenomen worden, met een interval tussen de doses van minstens 8 uur en zonder de totale dagelijkse dosis van 2 filmomhulde tabletten te overschrijden (overeenkomend met 150 mg tramadol hydrochloride en 50 mg dexketoprofen). Slechts nadat de goede algemene tolerantie werd vastgesteld, mag de dosis verhoogd worden tot maximaal 3 filmomhulde tabletten per dag, zoals aanbevolen voor de algemene populatie.

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar bij patiënten ouder dan 75 jaar, daarom moet Skudexa met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis:

Patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis moeten de behandeling beginnen met een lagere dosis (totale dagelijkse dosis van 2 filmomhulde tabletten Skudexa) en moeten van nabij gevolgd worden.

Skudexa mag niet gebruikt worden bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3).

Nierfunctiestoornis:

De initiële totale dagelijkse dosis moet verminderd worden tot 2 filmomhulde tabletten Skudexa bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie (creatinineklaring van 60 tot 89 ml/min) (zie rubriek 4.4).

Skudexa mag niet gebruikt worden bij patiënten met een matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring $\leq$ 59 ml/min) (zie rubriek 4.3).

Pediatrische patiënten:

De veiligheid en de werkzaamheid van Skudexa bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Daarom mag Skudexa niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Skudexa moet ingenomen worden met voldoende vloeistof (bv. een glas water).

Gelijktijdige toediening met voedsel vertraagt de absorptiesnelheid van het geneesmiddel (zie rubriek 5.2), voor een vluggere werking wordt aanbevolen het geneesmiddel tenminste 30 minuten vóór de maaltijden in te nemen.

Behandeldoelen en stopzetting

Voordat de behandeling met Skudexa wordt gestart, moet samen met de patiënt een behandelstrategie worden overeengekomen, met inbegrip van de duur van de behandeling en de behandeldoelen, en een plan voor het einde van de behandeling, in overeenstemming met de richtlijnen voor pijnmanagement. Tijdens de behandeling moet er regelmatig contact zijn tussen de arts en de patiënt om de noodzaak van voortzetting van de behandeling te beoordelen, stopzetting te overwegen en indien nodig de dosering aan te passen. Wanneer een patiënt geen behandeling met Skudexa nodig heeft, kan het raadzaam zijn de dosis geleidelijk af te bouwen om ontweningsverschijnselen te voorkomen. Bij gebrek aan adequate pijnbeheersing moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van hyperalgesie, tolerantie en progressie van de onderliggende ziekte (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

De contra-indicaties gemeld voor dexketoprofen en tramadol als enkelvoudige stoffen moeten in acht genomen worden.

Dexketoprofen mag niet worden toegediend in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor dexketoprofen, voor andere NSAID's (niet-steroidale anti-inflammatoire middelen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- patiënten waarbij substanties met een soortgelijke werking (bv. acetylsalicylzuur of andere NSAID's) oorzaak zijn van het uitlokken van aanvallen van astma, bronchospasme, acute rinitis, of oorzaak zijn van nasale poliepen, urticaria of angioneurotisch oedeem;
- bekende foto-allergische of fototoxische reacties tijdens een behandeling met ketoprofen of fibraten;
- patiënten met een actieve peptische ulcus/gastro-intestinale bloeding, of een voorgeschiedenis van een gastro-intestinale bloeding, een ulcus of een perforatie;
- patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding of perforatie in verband met een vroegere behandeling met NSAID's;
- patiënten met chronische dyspepsie;
- patiënten die andere actieve bloedingen of bloedingsstoornissen hebben;
- patiënten met de ziekte van Crohn of met ulceratieve colitis;
- patiënten met ernstig hartfalen;
- patiënten met matige tot ernstige nierfunctiestoornis (creatinineklaring ≤ 59 ml/min);
- patiënten met ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh C);
- patiënten met een hemorragische diathese en andere coagulatiestoornissen;
- patiënten met ernstige dehydratatie (als gevolg van braken, diarree of onvoldoende vochtinname).

Tramadol mag niet worden toegediend in de volgende gevallen:

- overgevoeligheid voor tramadol of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- bij acute intoxicatie door alcohol, hypnotica, analgetica, opioïden of psychotrope geneesmiddelen;
- bij patiënten die behandeld worden met MAO-inhibitoren (monoamineoxidase-inhibitoren), of die deze hebben ingenomen de laatste 14 dagen (zie rubriek 4.5);
- bij patiënten die lijden aan epilepsie die niet voldoende onder controle is met medicatie (zie rubriek 4.4);
- bij ernstige respiratoire depressie.

Skudexa is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De bijzondere waarschuwingen en voorzorgen gemeld voor dexketoprofen en tramadol als enkelvoudige stoffen moeten in acht genomen worden.

Dexketoprofen

Met voorzichtigheid toedienen bij patiënten met een voorgeschiedenis van allergische aandoeningen.

Het gelijktijdig gebruik van dexketoprofen met andere NSAID's, waaronder selectieve inhibitoren van het cyclo-oxygenase-2, moet worden vermeden (zie rubriek 4.5).

Bijwerkingen kunnen geminimaliseerd worden door het gebruik van de laagste doeltreffende dosis gedurende de kortst mogelijke tijd die nodig is om de symptomen onder controle te brengen (zie rubriek 4.2, en gastro-intestinale en cardiovasculaire risico's hieronder).

Gastro-intestinale veiligheid

Gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie die mogelijk fataal kunnen zijn, werden gemeld met alle NSAID's op gelijk welk ogenblik van de behandeling, met of zonder waarschuwingssymptomen of voorgeschiedenis van ernstige gastro-intestinale gebeurtenissen. In geval van gastro-intestinale bloedingen of ulceratie bij patiënten behandeld met dexketoprofen, moet de behandeling worden stopgezet.

Het gevaar voor gastro-intestinale bloeding, ulceratie of perforatie is groter bij toenemende dosissen NSAID's bij patiënten met een voorgeschiedenis van ulcus, vooral in geval van complicatie met bloeding of perforatie (zie rubriek 4.3) en bij oudere personen.

Zoals met alle NSAID's, moet een voorgeschiedenis van oesofagitis, gastritis en/of peptisch ulcus nagekeken worden om de volledige genezing vast te stellen alvorens een behandeling met dexketoprofen te beginnen. Patiënten met gastro-intestinale symptomen of een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen moeten gevolgd worden voor digestieve stoornissen, in het bijzonder gastro-intestinale bloeding.

NSAID's moeten met voorzichtigheid toegediend worden bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen (colitis

ulcerosa, ziekte van Crohn) aangezien deze aandoeningen kunnen worden verergerd (zie rubriek 4.8).

Een combinatie met beschermende middelen (bv. misoprostol of protonpompinhibitoren) moet voor deze patiënten overwogen worden, evenals voor patiënten behandeld met concomitante lage dosissen acetylsalicylzuur of andere middelen die het gastro-intestinaal risico kunnen verhogen (zie hieronder en rubriek 4.5).

Patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale toxiciteit, vooral oudere personen, moeten alle ongebruikelijke abdominale symptomen melden (vooral gastro-intestinale bloeding), in het bijzonder in de initiële stadia van de behandeling.

Voorzichtigheid is aanbevolen voor patiënten behandeld met concomitante medicatie die het gevaar voor ulceratie of bloeding zouden kunnen vergroten, zoals orale corticosteroiden, anticoagulantia zoals warfarine, selectieve inhibitoren van de serotonineheropname of antiplaatjesmiddelen zoals acetylsalicylzuur (zie rubriek 4.5).

Nierveiligheid

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een verminderde nierfunctie. Bij deze patiënten kan het gebruik van NSAID's leiden tot een verslechtering van de nierfunctie, vochtretentie en oedeem. Voorzichtigheid is ook vereist bij patiënten die diuretica krijgen of bij patiënten die hypovolemie kunnen ontwikkelen aangezien er een verhoogd risico op nefrotoxiciteit bestaat.

Tijdens de behandeling moet een adequate vochtinname verzekerd worden om dehydratatie en de mogelijk geassocieerde toegenomen niertoxiciteit te voorkomen.

Zoals met alle NSAID's kunnen ureum stikstof en creatinine in het plasma stijgen. Zoals met andere inhibitoren van de prostaglandinesynthese, kan dit gepaard gaan met bijwerkingen ter hoogte van het renale systeem die kunnen leiden tot glomerulaire nefritis, interstitiële nefritis, renale papillaire necrose, een nefrotisch syndroom en acuut nierfalen.

Leverveiligheid

Voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Zoals andere NSAID's kan dit middel een voorbijgaande lichte verhoging van bepaalde leverfunctieparameters veroorzaken en ook significante stijgingen van aspartaat transaminase (AST) ook gekend als serum-glutamaat-oxaalacetaat-transaminase (SGOT) en alanine transaminase (ALT), ook gekend als serum-glutamaat-pyruvaat-transaminase (SGPT). In geval van een belangrijke stijging van deze parameters, moet de behandeling worden stopgezet.

Cardiovasculaire en cerebrovasculaire veiligheid

Aangepaste monitoring en advies zijn vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hypertensie en/of licht tot matig hartfalen aangezien vochtretentie en oedeem werden gemeld in verband met een behandeling met NSAID's. Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten met een voorgeschiedenis van hartziekten, in het bijzonder patiënten met vroegere episoden van hartfalen wegens een verhoogd risico op het uitlokken van hartfalen.

Klinische studies en epidemiologische gegevens suggereren dat het gebruik van sommige NSAID's (in het bijzonder in hoge doses en bij een langdurige behandeling) geassocieerd kan zijn met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bv. myocardinfarct of CVA). Er zijn onvoldoende gegevens om een dergelijk risico uit te sluiten voor dextetoprofen.

Patiënten met ongecontroleerde hypertensie, congestief hartfalen, vastgestelde ischemische hartziekte, perifere arteriële ziekte en/of cerebrovasculaire ziekte mogen daarom alleen behandeld worden met dextetoprofen na zorgvuldige afweging. Een gelijkaardige evaluatie moet gemaakt worden voordat een behandeling op langere termijn wordt gestart bij patiënten met risicofactoren voor cardiovasculaire ziekten (bv. hypertensie, hyperlipidemie, diabetes mellitus, roken).

Er zijn gevallen gemeld van het Kounis-syndroom bij patiënten die worden behandeld met dextetoprofen. Het Kounis-syndroom wordt omschreven als cardiovasculaire symptomen als gevolg van een allergische of overgevoelighedsreactie die gepaard gaat met vernauwing van de kransslagaders en die mogelijk kan leiden tot een myocardinfarct.

Alle niet-selectieve NSAID's kunnen de plaatjesaggregatie remmen en de bloedingstijd verlengen via de remming van de prostaglandinesynthese. Daarom wordt het gebruik van dextetoprofen niet aanbevolen bij patiënten die een andere behandeling krijgen die interfereert met de hemostase, zoals warfarine of andere coumarines of heparines (zie rubriek 4.5).

Huidreacties

Ernstige huidreacties, waarvan sommige fataal, met inbegrip van exfoliatieve dermatitis, Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse, werden in zeer zeldzame gevallen gemeld in verband met het gebruik van NSAID's (zie rubriek 4.8). Het grootste gevaar voor dergelijke reacties lijkt in het begin van de behandeling te bestaan, en het begin van de reactie doet zich in de meeste gevallen binnen de eerste maand van de behandeling voor. Bij de eerste verschijnselen van huiduitslag, mucosale letsels of andere tekens van overgevoeligheid moet de behandeling met dextetoprofen worden stopgezet.

Oudere personen

Ouderen hebben een verhoogde frequentie van bijwerkingen door NSAID's, vooral gastro-intestinale bloeding en perforatie die fataal kan zijn (zie rubriek 4.2). Deze patiënten zouden de behandeling met de laagste dosis moeten starten.

Ouderen hebben meer kans op nier-, cardiovasculaire- of leverfunctiestoornissen (zie rubriek 4.2).

Maskeren van symptomen van onderliggende infecties

Dextetoprofen kan symptomen van infectie maskeren, hetgeen kan leiden tot een vertraagde start van een passende behandeling, waardoor het resultaat van de infectie wordt verergerd. Dit is waargenomen bij community-acquired pneumonie en bacteriële complicaties bij varicella. Wanneer dit geneesmiddel wordt toegediend voor pijnverlichting gerelateerd aan infectie, wordt geadviseerd de infectie te monitoren. Bij zorg buiten een ziekenhuis, dient de patiënt een arts te raadplegen als de symptomen aanhouden of erger worden.

Varicella kan in uitzonderlijke gevallen verantwoordelijk zijn voor ernstige infectieuze complicaties van de huid en de weke weefsels. Tot op heden kan de rol van NSAID's in een verergering van deze infecties niet worden uitgesloten. Het is daarom raadzaam om het gebruik van dextetoprofen te vermijden in geval van varicella.

Andere informatie:

Bijzondere voorzichtigheid is vereist bij patiënten:

- met congenitale stoornissen van het porfyriene metabolisme (bv. acute intermitterende porfyrie)
- met dehydratatie
- onmiddellijk na een zware chirurgische ingreep.

In zeer zeldzame gevallen werden ernstige acute overgevoelighedsreacties (bv. anafylactische shock) waargenomen. De behandeling moet stopgezet worden bij de eerste tekenen van ernstige overgevoelighedsreacties na de inname van dextetoprofen. Afhankelijk van de symptomen, moeten medisch vereiste procedures gestart worden door gespecialiseerde beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Patiënten met astma gecombineerd met chronische rhinitis, chronische sinusitis, en/of neuspoliepen hebben een hoger risico op allergie voor acetylsalicylzuur en/of NSAID's dan de rest van de populatie.

De toediening van dit geneesmiddel kan astma-aanvallen of bronchospasmen veroorzaken, vooral bij patiënten die allergisch zijn voor

acetylsalicylzuur of NSAID's (zie rubriek 4.3).

Dexketoprofen moet met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten die lijden aan hematopoëtische stoornissen, systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselziekten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en de werkzaamheid van Skudexa bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Daarom mag Skudexa niet gebruikt worden bij kinderen en adolescenten.

Tramadol

Tramadol moet met bijzondere voorzorg gebruikt worden bij patiënten die verslaafd zijn, patiënten met een craniaal trauma, een shock, een bewustzijnsvermindering zonder duidelijke oorzaak, stoornissen van het ademhalingscentrum of de ademhalingsfunctie of een verhoogde intracranële druk. Het product moet met voorzichtigheid

gebruikt worden bij patiënten die gevoelig zijn voor opioïden.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met ademhalingsdepressie, of als gelijktijdig geneesmiddelen die het centraal zenuwstelsel onderdrukken worden toegediend (zie rubriek 4.5), of als de aanbevolen dosis significant wordt overschreden (zie rubriek 4.9) aangezien in deze situaties de mogelijkheid van ademhalingsdepressie niet kan worden uitgesloten. Er werden convulsies

gerapporteerd bij patiënten die tramadol kregen in de aanbevolen dosissen. Het risico op convulsies kan verhoogd zijn als de dosissen tramadol de bovengrens van de aanbevolen dagelijkse dosis (400 mg) overschrijden.

Tramadol kan daarenboven het risico op convulsies verhogen bij patiënten die andere geneesmiddelen innemen die de convulsiedrempel verlagen (zie rubriek 4.5). Epileptische patiënten of patiënten die convulsies kunnen vertonen, mogen uitsluitend in dringende omstandigheden behandeld worden met tramadol.

Tolerantie en opiaatgebruiksstoornis (misbruik en afhankelijkheid)

Bij herhaalde toediening van opioïden zoals Skudexa kunnen tolerantie, fysieke en psychologische afhankelijkheid en opiaatgebruiksstoornis ontstaan. Een hogere dosis en een langere duur van de behandeling met opioïden kunnen het risico op het ontstaan van opiaatgebruiksstoornis vergroten. Problematisch gebruik of opzettelijk misbruik van Skudexa kan leiden tot een overdosis en/of de dood. Het risico op het ontstaan van opiaatgebruiksstoornis is verhoogd bij patiënten met een persoonlijke of familiale voorgeschiedenis (bij ouders of broers en zussen) van middelenmisbruikstoornissen (waaronder alcoholgebruikstoornissen), bij huidige tabaksgebruikers of bij patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van andere psychische stoornissen (bijv. ernstige depressie, angst- en persoonlijkheidsstoornissen).

Voordat de behandeling met Skudexa wordt gestart en tijdens de behandeling moeten de behandeldoelen en een stopzettingsplan met de patiënt worden overeengekomen (zie rubriek 4.2). Vóór en tijdens de behandeling moet de patiënt ook worden geïnformeerd over de risico's en tekenen van opiaatgebruiksstoornis. Patiënten moeten worden geadviseerd om contact op te nemen met hun arts indien deze tekenen zich voordoen.

Patiënten zullen moeten worden gecontroleerd op tekenen van drugszoekend gedrag (bijvoorbeeld te vroege verzoeken om een herhaalrecept). Dit omvat de beoordeling van gelijktijdig gebruikte opioïden en psychoactieve geneesmiddelen (zoals benzodiazepinen). Voor patiënten met tekenen en symptomen van opiaatgebruiksstoornis moet overleg met een verslavingspecialist worden overwogen.

Risico bij gelijktijdig gebruik van sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen

Gelijktijdig gebruik van Skudexa en sedativa zoals benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen kan resulteren in sedatie, ademhalingsdepressie, coma en overlijden. Omwille van deze risico's, moet gelijktijdig voorschrijven met deze sedativa voorbehouden worden voor patiënten bij wie alternatieve behandelingsopties niet mogelijk zijn. Als beslist wordt om Skudexa gelijktijdig met sedativa voor te schrijven, moet de laagste effectieve dosering gebruikt worden en de behandelingsduur moet zo kort mogelijk zijn.

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden voor tekenen en symptomen van ademhalingsdepressie en sedatie. In deze context wordt ten stelligste aanbevolen om patiënten en hun verzorgers te informeren zodat ze bewust zijn van deze symptomen (zie rubriek 4.5).

Serotoninesyndroom

Serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, werd gemeld bij patiënten die tramadol alleen of in combinatie met andere serotonerge middelen toegediend kregen (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9).

Als een gelijktijdige behandeling met andere serotonerge middelen klinisch gerechtvaardigd is, wordt geadviseerd de patiënt nauwlettend in de gaten te houden, met name bij aanvang van de behandeling en bij dosisescalaties.

Mogelijke symptomen van serotoninesyndroom zijn veranderingen in de psychische toestand, autonome instabiliteit, neuromusculaire afwijkingen en/of gastro-intestinale symptomen.

Bij vermoeden van serotoninesyndroom moet dosisverlaging of stopzetting van de behandeling worden overwogen, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Stopzetting van de toediening van de serotonerge geneesmiddelen leidt doorgaans tot een snelle verbetering.

Slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen

Opioïden kunnen slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen veroorzaken, waaronder centrale slaapapneu (CSA) en slaapgerelateerde hypoxemie. Het gebruik van opioïden verhoogt het risico op CSA op dosisafhankelijke wijze. Overweeg bij patiënten met CSA om de totale opioïdendosering te verlagen.

Bijnierinsufficiëntie

Opioïde analgetica kunnen soms omkeerbare bijnierinsufficiëntie veroorzaken die monitoring en glucocorticoïdvervangingstherapie vereisen.

Symptomen van acute of chronische bijnierinsufficiëntie kunnen onder meer zijn: ernstige buikpijn, misselijkheid en braken, lage bloeddruk, extreme vermoeidheid, verminderde eetlust en gewichtsverlies.

CYP2D6-metabolisme

Tramadol wordt gemetaboliseerd door het leverenzym CYP2D6. Als een patiënt een tekort aan dit enzym heeft of dit enzym helemaal niet heeft, wordt mogelijk geen toereikend analgetisch effect bereikt. Schattingen wijzen erop dat dit tekort mogelijk optreedt bij maximaal 7% van de Kaukasische populatie. Als de patiënt echter een ultrasnelle metaboliseerder is, bestaat er een risico op het ontstaan van opioïde toxiciteit, zelfs bij vaak voorgeschreven doses.

Algemene symptomen van opioïde toxiciteit zijn onder andere verwardheid, slaperigheid, oppervlakkige ademhaling, vernauwde pupillen, misselijkheid, braken, obstipatie en gebrek aan eetlust. In ernstige gevallen kunnen symptomen optreden van circulatie- en ademhalingsdepressie, die levensbedreigend en zeer zelden fataal kunnen zijn. Schattingen van prevalentie van ultrasnelle metaboliseerders in verschillende populaties worden hieronder samengevat:

Populatie	Prevalentiepercentage
Afrikaans/Ethiopisch	29%
Afrikaans-Amerikaans	3,4% tot 6,5%
Aziatisch	1,2% tot 2%
Kaukasisch	3,6% tot 6,5%
Grieks	6,0%
Hongaars	1,9%

Postoperatief gebruik bij kinderen

Er wordt in de gepubliceerde literatuur gemeld dat tramadol, wanneer postoperatief toegediend bij kinderen na tonsillectomie en/of adenoïdectomie voor obstructieve slaapapneu, tot zeldzame maar levensbedreigende bijwerkingen leidde. Uiterste voorzichtigheid is geboden wanneer tramadol aan kinderen wordt toegediend voor postoperatieve pijnbestrijding en er dient nauwlettend te worden gecontroleerd op symptomen van opioïde toxiciteit waaronder ademhalingsdepressie.

Kinderen met een verstoorde ademhalingsfunctie

Tramadol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van wie de ademhalingsfunctie mogelijk verminderd is, waaronder kinderen met neuromusculaire aandoeningen, ernstige cardiale of respiratoire aandoeningen, infecties van de bovenste luchtwegen of de longen, multipel trauma of uitgebreide chirurgische procedures. Deze factoren kunnen de symptomen van opioïde toxiciteit verergeren.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen "natriumvrij".

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische studies uitgevoerd om de potentiële impact van geneesmiddelinteracties op het veiligheidsprofiel van Skudexa te evalueren. Deze gemeld voor dexketoprofen en tramadol als enkelvoudige stoffen moeten echter in acht genomen worden.

Dexketoprofen

De volgende interacties gelden voor niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) in het algemeen:

Niet-aanbevolen combinaties:

- Andere NSAID's (met inbegrip van cyclo-oxygenase-2 selectieve inhibitoren) met inbegrip van hoge dosissen salicylaten (≥ 3 g/dag): de gelijktijdige toediening van verschillende NSAID's kan het gevaar voor gastro-intestinale ulceratie en bloeding verhogen door een synergetisch effect.
- Anticoagulantia: NSAID's kunnen het effect van anticoagulantia zoals warfarine vergroten, wegens de hoge binding aan plasma-eiwitten van dexketoprofen en de inhibitie van de plaatjesfunctie alsook de beschadiging van de gastroduodenale mucosa. Als de combinatie niet kan worden vermeden, is strikte klinische observatie en opvolging van laboratoriumwaarden aanbevolen.
- Heparines: er is een toegenomen gevaar voor bloeding (wegens de inhibitie van de plaatjesfunctie en de beschadiging van de gastroduodenale mucosa). Als de combinatie niet kan worden vermeden, is strikte klinische observatie en opvolging van laboratoriumwaarden aanbevolen.
- Corticosteroïden: er is een toegenomen gevaar voor gastro-intestinale ulceratie of bloeding.
- Lithium (beschreven met verschillende NSAID's): NSAID's verhogen de plasmaconcentraties van lithium, die toxische waarden kunnen bereiken (verminderde renale excretie van lithium). Deze parameter moet dan ook gevolgd worden tijdens de initiatie, de aanpassing en het stopzetten van de behandeling met dexketoprofen.
- Methotrexaat, gebruikt in hoge dosissen van 15 mg/week of meer: toegenomen hematologische toxiciteit van methotrexaat door een daling van de renale klaring door anti-inflammatoire middelen in het algemeen.
- Hydantoïnen (met inbegrip van phenytoïne) en sulfonamiden: de toxische effecten van deze substanties kunnen verhoogd zijn.

Combinaties waarbij voorzichtigheid vereist is:

- Diuretica, angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (ACE-inhibitoren), antibacteriële aminoglycosiden en angiotensine II-receptorantagonisten: dexketoprofen kan het effect van diuretica en antihypertensieve middelen verminderen. Bij sommige patiënten met een verminderde nierfunctie (bv. gedehydrateerde patiënten of oudere patiënten met een verminderde nierfunctie) kan de gelijktijdige toediening van middelen die cyclo-oxygenase en ACE-inhibitoren, angiotensine II-receptorantagonisten of antibacteriële aminoglycosiden inhiberen, oorzaak zijn van een verdere vermindering van de nierfunctie, die doorgaans omkeerbaar is. In geval van een gecombineerde behandeling met dexketoprofen en een diureticum, moet toegekeken worden op een adequate hydratatie van de patiënt en een monitoring van de nierfunctie bij het begin van de behandeling en periodisch daarna. Gelijktijdig toedienen van dexketoprofen en kaliumsparende diuretica kan lijden tot hyperkaliëmie. Monitoring van de kaliumwaarden in het bloed is vereist (zie rubriek 4.4).
- Methotrexaat, gebruikt in lage dosissen, minder dan 15 mg/week: toegenomen hematologische toxiciteit van methotrexaat via een daling van de renale klaring door anti-inflammatoire middelen in het algemeen. Wekelijks monitoring van de bloedtelling in de eerste weken van de behandeling. Toegenomen toezicht in geval van zelfs licht verminderde nierfunctie evenals bij oudere patiënten.
- Pentoxifylline: toegenomen gevaar voor bloeding. Verscherpte klinische monitoring en meer frequente controle van de bloedingstijd.
- Zidovudine: gevaar voor toegenomen toxiciteit van de rode cellijn via een effect op de reticulocyten, met ernstige anemie optredend één week na het begin van de toediening van de NSAID. Controleer het totale aantal bloedcellen en het aantal reticulocyten één tot twee weken na het begin van de behandeling met de NSAID.
- Sulfonylurea: NSAID's kunnen het hypoglykemiërende effect van sulfonylurea vergroten door verdringing uit bindingsplaatsen aan plasma-eiwitten.

Combinaties waar rekening mee dient gehouden te worden:

- Bèta-blokkers: de behandeling met een NSAID kan de antihypertensieve activiteit verminderen door inhibitie van de prostaglandinesynthese.
- Ciclosporine en tacrolimus: de nefrotoxiciteit kan versterkt worden door NSAID's via renale door prostaglandine gemedieerde effecten.

- Tijdens de combinatiebehandeling moet de nierfunctie geëvalueerd worden.
- Trombolytica: toegenomen gevaar voor bloeding.
- Antiplaatjesaggregantia en selectieve serotonine-heropname-inhibitoren (SSRI's): toegenomen gevaar voor gastro-intestinale bloeding (zie rubriek 4.4).
- Probenecid: de plasmaconcentraties van dexketoprofen kunnen verhoogd zijn; deze interactie kan het gevolg zijn van een inhiberend mechanisme op de plaats van de renale tubulaire secretie en van de glucuronoconjugatie en vereist een aanpassing van de dosis van dexketoprofen.
- Hartglycosiden: NSAID's kunnen de plasmaconcentratie van glycosiden verhogen.
- Mifepriston: vanwege het theoretische risico dat inhibitoren van het prostaglandinesynthetase de doeltreffendheid van mifepriston kunnen beïnvloeden, mogen NSAID's niet gebruikt worden gedurende 8-12 dagen na de toediening van mifepriston.

Beperkte gegevens wijzen erop dat gelijktijdige toediening van NSAID's op de dag van prostaglandinetoediening geen nadelige invloed heeft op de effecten van mifepriston of prostaglandine op de cervicale rijping of de uteruscontractiliteit en de klinische werkzaamheid van medische zwangerschapsafbreking niet vermindert.

- Chinolone antibiotica: gegevens uit dierstudies geven aan dat hoge dosissen chinolonen in combinatie met NSAID's het gevaar voor het ontstaan van convulsies kunnen vergroten.
- Tenofovir: gelijktijdig gebruik van NSAID's kan het ureum- en creatininegehalte in plasma verhogen, de nierfunctie dient te worden gecontroleerd om een mogelijke synergetische invloed op de nierfunctie te controleren.
- Deferasirox: gelijktijdig gebruik met NSAID's kan het risico op gastro-intestinale toxiciteit verhogen. Nauwkeurige klinische controle is vereist wanneer deferasirox gecombineerd wordt met deze stoffen.
- Pemetrexed: gelijktijdig gebruik met NSAID's kan de eliminatie van pemetrexed doen afnemen, voorzichtigheid is dus nodig bij het toedienen van hogere doses NSAID's. Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring van 45 tot 79 ml/min), dient de gelijktijdige toediening van pemetrexed met NSAID's doses te worden vermeden gedurende 2 dagen voor en 2 dagen na toediening van pemetrexed.

Tramadol

Niet-aanbevolen combinaties:

- Tramadol mag niet gecombineerd worden met MAO-inhibitoren (monoamineoxidase-inhibitoren) (zie rubriek 4.3). Bij patiënten behandeld met MAO-inhibitoren tijdens de laatste 14 dagen voor het gebruik van het opioïde pethidine, werden levensbedreigende interacties op het centrale zenuwstelsel, de ademhalings- en de cardiovasculaire functie waargenomen. Dezelfde interacties met MAO-inhibitoren tijdens de behandeling met tramadol kunnen niet uitgesloten worden.
- Ten gevolge van rapporten van toegenomen INR (International Normalized Ratio) met serieuze bloedingen en ecchymosen bij sommige patiënten, is voorzichtigheid geboden bij gelijktijdige toediening van tramadol met coumarinederivaten (bv. warfarine).
- De combinatie van gemengde agonisten/antagonisten van opioïde receptoren (bv. buprenorfine, nalbufine, pentazocine) en tramadol wordt niet aangeraden omdat het analgetisch effect van een pure agonist in theorie in dergelijke omstandigheden verminderd kan worden.

Combinaties waarbij voorzichtigheid vereist is:

- Tramadol kan convulsies veroorzaken en de kans vergroten op het veroorzaken van convulsies door selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropname-remmers (SNRI's), tricyclische antidepressiva, antipsychotica en middelen die de aanvalsdrempel voor convulsies verlagen (zoals bupropion, mirtazapine, tetrahydrocannabinol).
- Gelijktijdig therapeutisch gebruik van tramadol en serotonerge middelen zoals selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), serotonine-noradrenalineheropnameremmers (SNRI's), monoamine-oxidase inhibitoren (MAO-inhibitoren) (zie rubriek 4.3), tricyclische antidepressiva en mirtazapine kunnen serotoninesyndroom, een potentieel levensbedreigende aandoening, veroorzaken (zie rubriek 4.4 en 4.8).
- Het gelijktijdig gebruik van opioïden met sedativa zoals gabapentinoïden (gabapentine en pregabaline), benzodiazepines of aanverwante geneesmiddelen kan leiden tot ademhalingsdepressie, hypotensie, diepe sedatie, coma of overlijden, omwille van het additieve onderdrukkende effect op het centraal zenuwstelsel. De dosering en duur van gelijktijdig gebruik moeten beperkt worden (zie rubriek 4.4).

Combinaties waar rekening mee dient gehouden te worden:

- De gelijktijdige toediening van tramadol met andere geneesmiddelen die een centraal deprimerende werking hebben of alcohol, kan de effecten van tramadol op het centraal zenuwstelsel (zie rubriek 4.8).
- De resultaten van farmacokinetische studies hebben tot dusver uitgewezen dat bij gelijktijdige of eerdere toediening van cimetidine (enzymremmer) klinisch relevante interacties onwaarschijnlijk zijn.
- Gelijktijdige of eerdere toediening van carbamazepine (enzyminductor) kan het analgetisch effect verminderen en de duur van de werking verkorten.
- In een beperkt aantal studies verhoogde het pre- of postoperatieve gebruik van de anti-emetische 5-HT₃ antagonist ondansetron de nood aan tramadol bij patiënten met postoperatieve pijn.
- Andere actieve bestanddelen, die erom bekend staan CYP3A4 te inhiberen zoals ketoconazol en erythromycine, zouden het metabolisme van tramadol (N-demethylering) en waarschijnlijk ook het metabolisme van de actieve O-gedemethyleerde metaboliet kunnen inhiberen. Het klinisch belang van een dergelijke interactie werd niet bestudeerd.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er deden zich geen gevallen van zwangerschap voor tijdens de klinische ontwikkeling van Skudexa. Het veiligheidsprofiel van Skudexa tijdens de zwangerschap werd niet vastgesteld in de klinische studies ingesloten in deze rubriek. Gegevens gemeld voor dexketoprofen en tramadol als enkelvoudige stoffen moeten in acht genomen worden.

Dexketoprofen

De inhibitie van de prostaglandinesynthese kan een negatieve invloed hebben op de zwangerschap en/of op de ontwikkeling van het embryo of de foetus. Gegevens uit epidemiologische studies wijzen op de mogelijkheid van een toegenomen gevaar voor miskraam en cardiale misvormingen en gastroschisis na gebruik van een inhibitor van de prostaglandinesynthese in de vroege zwangerschap. Het absolute gevaar voor cardiovasculaire misvorming was verhoogd van minder dan 1% tot ongeveer 1,5%. Het risico zou toenemen met de dosis en de duur van de behandeling. Bij dieren bleek de toediening van een prostaglandinesynthese-inhibitor oorzaak te zijn van toegenomen pre- en postimplantatie verlies en embryofoetale letaliteit. Bovendien werden bij dieren behandeld met een prostaglandinesynthese-inhibitor tijdens de organogenetische periode toegenomen incidenties van diverse misvormingen gemeld, waaronder cardiovasculaire misvormingen. Dierstudies met dexketoprofen toonden echter geen reproductieve toxiciteit (zie rubriek 5.3).

Vanaf de 20e week van de zwangerschap kan het gebruik van dexketoprofen een oligohydramnion veroorzaken als gevolg van renale disfunctie bij de foetus. Dit kan zich kort na aanvang van de behandeling voordoen en is gewoonlijk omkeerbaar wanneer met de behandeling wordt gestopt. Bovendien zijn er meldingen geweest van vernauwing van de ductus arteriosus na behandeling in het tweede trimester. In de meeste gevallen was dit verholpen na stopzetting van de behandeling.

Tijdens het derde trimester van de zwangerschap kunnen alle prostaglandinesynthese-inhibitoren de foetus blootstellen aan:

- cardiopulmonale toxiciteit (vroegtijdige vernauwing van de ductus arteriosus en pulmonale hypertensie);
- renale disfunctie (zie hierboven);

De moeder en de neonatus kunnen op het einde van de zwangerschap blootgesteld worden aan:

- een mogelijke verlenging van de bleedingstijd, een antiaggregerend effect dat zelfs bij zeer lage dosissen kan optreden;
- een inhibitie van de baarmoedercontracties leidend tot een uitgestelde of vertraagde arbeid.

Tramadol

Bij studies in dieren waar tramadol gebruikt werd, werden bij zeer hoge dosissen effecten op de ontwikkeling van de organen, de beenvorming en de mortaliteit van pasgeborenen aangetoond. Er werden geen teratogene effecten waargenomen. Tramadol gaat door de placentabarière. Men beschikt over onvoldoende bewijzen in verband met de veiligheid van tramadol tijdens de zwangerschap bij de mens. Als tramadol wordt toegediend voor of tijdens de bevalling, heeft het geen invloed op de uteruscontractiliteit. De toediening van tramadol kan bij pasgeborenen aanleiding geven tot wijzigingen van de respiratoire frequentie, wat over het algemeen klinisch niet relevant is. Chronisch gebruik tijdens de zwangerschap kan leiden tot ontwenningssymptomen bij de pasgeborene.

Daarom is Skudexa gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Er werden geen gecontroleerde studies uitgevoerd omtrent de excretie van Skudexa in moedermelk bij de mens. Gegevens gemeld voor dexketoprofen en tramadol als enkelvoudige stoffen moeten in acht genomen worden.

Dexketoprofen

Het is niet bekend of dexketoprofen in de moedermelk wordt uitgescheiden.

Tramadol

Tramadol en zijn metabolieten worden in kleine hoeveelheden teruggevonden in de moedermelk. Ongeveer 0,1% van de maternale dosis tramadol wordt uitgescheiden in de moedermelk. In de onmiddellijke post-partumperiode komt de gemiddelde hoeveelheid tramadol die borstgevoede zuigelingen binnenkrijgen, bij een maternale orale dagelijks dosering tot 400 mg, overeen met 3% van de maternale dosis op basis van lichaamsgewicht. Om deze reden mag tramadol niet worden gebruikt tijdens de borstvoeding of moet de borstvoeding worden gestaakt tijdens behandeling met tramadol. Stopzetting van de borstvoeding is meestal niet nodig na een enkelvoudige dosis tramadol. Daarom is Skudexa gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Zoals met andere NSAID's kan het gebruik van dexketoprofen een invloed hebben op de vruchtbaarheid van de vrouw en het middel wordt niet aanbevolen bij vrouwen die wensen zwanger te worden. Bij vrouwen die moeilijkheden ondervinden om zwanger te worden of die een onderzoek van onvruchtbaarheid ondergaan, moet het stopzetten van de behandeling met dexketoprofen worden overwogen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

De gekende effecten voor de enkelvoudige stoffen van Skudexa zijn van toepassing op de combinatie.

Dexketoprofen

Dexketoprofen heeft een geringe of matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen, wegens mogelijk voorkomen van duizeligheid of slaperigheid.

Tramadol

Zelfs indien het wordt ingenomen volgens de richtlijnen, kan tramadol bijwerkingen zoals slaperigheid en duizeligheid veroorzaken en bijgevolg de reacties verstoren van personen die voertuigen besturen of machines bedienen. Dit geldt in het bijzonder in geval van associatie met andere psychotrope stoffen en alcohol.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen met op zijn minst mogelijk verband gemeld in klinische studies uitgevoerd met Skudexa, evenals de bijwerkingen gemeld in de SKP's van de orale toedieningsvormen van dexketoprofen en tramadol worden in de onderstaande tabel weergegeven, gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak: $\geq 1/10$

Vaak: $\geq 1/100$ tot $< 1/10$

Soms: $\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$

Zeer zelden: ($< 1/10.000$)

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Systeem/orgaanklassen volgens MedDRA	Bijwerking	Frequentie		
		Skudexa	Dexketoprofen	Tramadol
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombocytose	Soms	-	-
	Neutropenie	-	Zeer zelden	-
	Trombocytopenie	-	Zeer zelden	-
Immuunsysteem-aandoeningen	Overgevoeligheid (bv. dyspnoe, bronchospasme, fluitende ademhaling, angio-oedeem)	-	Zeer zelden	Zelden
	Anafylactische reactie, met inbegrip van anafylactische shock	-	Zeer zelden	Zelden
	Larynx-oedeem	Soms	Zelden	-
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Eetluststoornis	-	-	Zelden
	Verminderde eetlust	-	Zelden	-
	Hypoglykemie	-	-	Frequentie niet bekend
	Hypokaliëmie	Soms	-	-
Psychische stoornissen	Angst	-	Soms	Zelden
	Cognitieve stoornis	-	-	Zelden

	Verwardheid	-	-	Zelden
	Afhankelijkheid	-	-	Zelden
	Hallucinatie	-	-	Zelden
	Slapeloosheid	-	Soms	-
	Wijziging van de stemming	-	-	Zelden
	Nachtmerries	-	-	Zelden
	Psychotische aandoening	Soms	-	-
	Slaapstoornis	-	-	Zelden
Zenuwstelsel-aandoeningen	Abnormale coördinatie	-	-	Zelden
	Amnesie	Soms	-	-
	Duizeligheid	Vaak	Soms	Zeer vaak
	Epilepsie	-	-	Zelden
	Hoofdpijn	Soms	Soms	Vaak
	Onvrijwillige spiercontracties	-	-	Zelden
	Paresthesie	-	Zelden	Zelden
	Serotoninesyndroom	-	-	Frequentie niet bekend
	Stoornis van de gewaarwording	-	-	Zelden
	Slaperigheid	Vaak	Soms	Vaak
	Spraakstoornis	-	-	Frequentie niet bekend
	Syncope	-	Zelden	Zelden
	Tremor	-	-	Zelden
Oogaandoeningen	Troebel zicht	-	Zeer zelden	Zelden
	Mydriasis	-	-	Frequentie niet bekend
	Myosis	-	-	Zelden
	Peri-orbitaal oedeem	Soms	-	-
Evenwichtsorgaan- en ooraan-doeningen	Tinnitus	-	Zeer zelden	-
	Vertigo	Soms	Soms	-
Hartaandoeningen	Bradycardie	-	-	Zelden
	Hartkloppingen	-	Soms	Soms
	Kounis-syndroom		Frequentie niet bekend	
	Tachycardie	Soms	Zeer zelden	Soms
Bloedvataan-doeningen	Cardiovasculaire collaps	-	-	Soms
	Flushing	-	Soms	-

	Hypertensieve crisis	Soms	-	-
	Hypotensie	Soms	Zeer zelden	-
	Posturale hypotensie	-	-	Soms
Ademhalingsstel-sel-, borstkas- en mediastinum- aandoeningen	Bradypnoe	-	Zelden	-
	Bronchospasme	-	Zeer zelden	-
	Dyspnoe	-	Zeer zelden	Zelden
	Respiratoire depressie	-	-	Soms
	Hik	-	-	Frequentie niet bekend
Maagdarmsstelsel- aandoeningen	Abdominaal ongemak	Soms	-	Soms
	Opgezwollen gevoel	Soms	-	Soms
	Buikpijn	-	Vaak	-
	Constipatie	Soms	Soms	Vaak
	Diarree	-	Vaak	Soms
	Droge mond	-	Soms	Vaak
	Dyspepsie	Soms	Vaak	-
	Flatulentie	-	Soms	-
	Gastritis	-	Soms	-
	Irritatie van het maagdarkanaal	-	Soms	-
	Nausea	Vaak	Vaak	Zeer vaak
	Pancreatitis	-	Zeer zelden	-
	Bloeding van peptisch ulcus	-	Zelden	-
	Perforatie van peptisch ulcus	-	Zelden	-
	Peptisch ulcus	-	Zelden	-
	Kokhalzen	-	-	Soms
	Braken	Vaak	Vaak	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Hepatitis	-	Zelden	-
	Hepatocellulaire letsels	-	Zelden	-
	Toename van de leverenzymen (met inbegrip van abnormale leverfunctietesten en verhoging van gamma- glutamyl- transferase)	Soms	Zelden	Zeer zelden
Huid- en onderhuid- aandoeningen	Acne	-	Zelden	-
	Oedeem van het gezicht	Soms	Zeer zelden	-
	Hyperhidrose	Soms	Zelden	Vaak

	Lichtgevoeligheids-reactie	-	Zeer zelden	-
	Jeuk	-	Zeer zelden	Soms
	Uitslag	-	Soms	Soms
	Stevens-Johnson syndroom	-	Zeer zelden	-
	Toxische epidermale necrolyse (syndroom van Lyell)	-	Zeer zelden	-
	Urticaria	Soms	Zelden	Soms
	Fixed-drug eruption		Frequentie niet bekend	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Rugpijn	-	Zelden	-
	Zwakke	-	-	Zelden
Nier- en urineweg-aandoeningen	Dysurie	-	-	Zelden
	Hematurie	Soms	-	-
	Mictiestoornis	-	-	Zelden
	Nefritis	-	Zeer zelden	-
	Nefrotisch syndroom	-	Zeer zelden	-
	Polyurie	-	Zelden	-
	Acute nierinsufficiëntie	-	Zelden	-
	Urineretentie	-	-	Zelden
Voortplantings-stelsel- en borst-aandoeningen	Menstruele stoornissen	-	Zelden	-
	Prostaatstoornissen	-	Zelden	-
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Asthenie	Soms	Soms	-
	Rillingen	Soms	Soms	-
	Ongemak	Soms	-	-
	Abnormale gewaarwording	Soms	-	-
	Ontwenningssyn-droom (agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen : zelden ; paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesiën, tinnitus, en ongewone CZS symptomen, zoals verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).	-	-	Zelden/zeer zelden
	Vermoeidheid	-	Soms	Vaak
	Malaise	Soms	Soms	-

	Perifeer oedeem	-	Zelden	-
	Pijn	-	Soms	-
Onderzoeken	Verhoogde bloeddruk	Soms	Zelden	Zelden
	Verhoogde alkaline fosfatase in het bloed	Soms	-	-
	Verhoogde lactaat-dehydrogenase in het bloed	Soms	-	-

Dexketoprofen-tramadol

In klinische studies waren de meest voorkomende bijwerkingen braken, nausea en duizeligheid (respectievelijk 2,9%, 2,7% en 1,1% van de patiënten).

Geneesmiddelfafhankelijkheid

Herhaaldelijk gebruik van Skudexa kan leiden tot afhankelijkheid van het geneesmiddel, zelfs bij therapeutische doses. Het risico op geneesmiddelfafhankelijkheid kan variëren afhankelijk van de individuele risicofactoren, de dosering en de duur van de opioïdenbehandeling van de patiënt (zie rubriek 4.4).

Dexketoprofen

Maag-darmstelsel: De bijwerkingen die het vaakst voorkomen zijn bijwerkingen van het maag-darmstelsel. Peptisch ulcus, perforatie of gastro-intestinale bloeding, soms met fatale afloop, kunnen zich voordoen, vooral bij oudere personen (zie rubriek 4.4). Nausea, braken, diarree, flatulentie, constipatie, dyspepsie, abdominale pijn, melena, hematemesis, ulceratieve stomatitis, exacerbatie van colitis en de ziekte van Crohn (zie rubriek 4.4). Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik werden gemeld na toediening. Gastritis werd minder frequent waargenomen. Oedeem, hypertensie en hartfalen werden gemeld bij gelijktijdige behandeling met NSAID's.

Zoals met andere NSAID's kunnen de volgende bijwerkingen zich voordoen: aseptische meningitis, dat hoofdzakelijk zou voorkomen bij patiënten met systemische lupus erythematosus of gemengde bindweefselaandoening; hematologische reacties (purpura, aplastische en hemolytische anemie en zelden agranulocytose en medullaire hypoplasie).

Huiduitslag met vorming van blaasjes waaronder het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse (zeer zelden).

Klinisch onderzoek en epidemiologische gegevens wijzen erop dat het gebruik van sommige NSAID's (met name bij hoge doses en bij langdurige behandeling) gepaard kan gaan met een licht verhoogd risico op arteriële trombotische voorvallen (bv. myocardinfarct of beroerte) (zie rubriek 4.4).

Tramadol

De meest voorkomende bijwerkingen door tramadol zijn nausea en duizeligheid, die beiden optreden bij meer dan 10% van de patiënten.

Als de aanbevolen doseringen aanzienlijk overschreden worden en andere centraal depressieve stoffen gelijktijdig toegediend worden (zie rubriek 4.5) kan ademhalingsdepressie voorkomen.

Een verergering van astma werd gerapporteerd, hoewel er geen causaal verband werd vastgesteld.

Epileptiforme convulsies traden vooral op na de toediening van hoge dosissen tramadol of na een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die de convulsiedrempel kunnen verlagen of zelf cerebrale convulsies uitlokken (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Symptomen van ontwenningssverschijnselen, gelijkaardig aan deze die voorkomen bij opiaat-ontwenning, kunnen voorkomen zoals: agitatie, angst, zenuwachtigheid, slapeloosheid, hyperkinesie, tremor en gastro-intestinale symptomen.

Andere symptomen die zelden gerapporteerd werden bij stopzetting van tramadol zijn: paniekaanvallen, ernstige angst, hallucinaties, paresthesieën, tinnitus en ongewone CZS symptomen (zoals verwardheid, waanbeelden, depersonalisatie, derealisatie, paranoia).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Website: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld in de klinische studies. De gegevens gemeld voor dexketoprofen en tramadol als enkelvoudige stoffen moeten in acht genomen worden.

Symptomen

Dexketoprofen

De symptomatologie na overdosering met dexketoprofen is niet bekend.

Geneesmiddelen die dexketoprofen bevatten hebben maagdarmsstoornissen (braken, anorexie, buikpijn) en zenuwstelselaandoeningen (slaperigheid, duizeligheid, desoriëntatie, hoofdpijn) veroorzaakt.

Tramadol

Bij een overdosering met tramadol komen in principe dezelfde symptomen voor als die veroorzaakt door alle andere centraal werkende analgetica (opioïden). Het gaat in het bijzonder om miose, braken, cardiovasculaire collaps, bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, convulsies en een respiratoire depressie die kan evolueren tot ademhalingsstilstand. Serotoninesyndroom werd ook gemeld.

Behandeling

Dexketoprofen

In geval van accidentele of overmatige inname, moet onmiddellijk een symptomatische behandeling worden ingesteld naargelang de klinische toestand van de patiënt. Als meer dan 5 mg/kg werd ingenomen door een volwassene of door een kind moet binnen het uur na inname geactiveerde kool worden toegediend.

Dexketoprofen kan verwijderd worden door dialyse.

Tramadol

De luchtwegen openhouden (en aspiratie vermijden), de ademhaling en de circulatie onderhouden in functie van de symptomen. Het antidotum in geval van respiratoire depressie is naloxone. In dierexperimenten had naloxone geen effect op de convulsies. In dergelijke gevallen, moet diazepam via intraveneuze weg toegediend worden.

In geval van orale intoxicatie, is gastro-intestinale decontaminatie met geactiveerde kool aanbevolen binnen de 2 uur na de inname van tramadol.

Tramadol kan verwijderd worden door dialyse, maar het wordt in zeer beperkte mate geëlimineerd uit het serum door hemodialyse of hemofiltratie. Daarom is een behandeling van een acute intoxicatie door tramadol met behulp van hemodialyse of hemofiltratie alleen niet geschikt met het oog op een detoxificatie.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Opioïden in combinatie met niet-opioïde analgetica
ATC-code: N02AJ14

Werkingsmechanisme

Dexketoprofen is het tromethamine zout van S-(+)-2-(3-benzoylphenyl)propionzuur, een analgetisch, anti-inflammatoir en antipyretisch middel dat behoort tot de categorie van de niet-steroidale anti-inflammatoire middelen (M01AE). Het werkingsmechanisme van niet-steroidale anti-inflammatoire middelen is gebonden aan de vermindering van de prostaglandinesynthese door de inhibitie van de cyclo-oxygenase pathway. Meer bepaald is er een inhibitie van de transformatie van arachidonzuur tot cyclische endoperoxiden, PGG₂ en PGH₂, die leiden tot de productie van prostaglandinen PGE₁, PGE₂, PGF_{2α} en PGD₂ en van prostacycline PGI₂ en tromboxanen (TxA₂ en TxB₂). Bovendien zou de inhibitie van de prostaglandinesynthese een invloed kunnen hebben op andere ontstekingsmediatoren zoals kininen, wat oorzaak kan zijn van een onrechtstreekse werking die zich bij de rechtstreekse werking kan voegen. Het is aangetoond dat dexketoprofen bij proefdieren en bij de mens een inhibitor van de activiteit van COX-1 en COX-2 is.

Tramadol hydrochloride is een centraal werkend synthetisch opioïd analgeticum. Het is een niet selectieve zuivere agonist van de μ -, δ - en κ -opioïdreceptoren, met een hogere affiniteit voor de μ -receptoren. De opioïde activiteit is te wijten aan zowel lage affiniteit binding van de moedermolecule en hogere affiniteit binding van de O-gedemethyleerde metaboliet M1 aan μ -opioïdreceptoren. In diersystemen is M1 tot 6 maal krachtiger dan tramadol in analgesie en 200 maal krachtiger in μ -opioïd binding. In meerdere dierproeven werd aangetoond dat tramadol-geïnduceerde analgesie slechts gedeeltelijk tegengewerkt wordt door de opiaatantagonist naloxon. De relatieve bijdrage van zowel tramadol en M1 tot de menselijke analgesie is afhankelijk van de plasmaconcentraties van elke verbinding. Het is aangetoond dat tramadol de heropname van noradrenaline en serotonine in vitro inhibeert, zoals bij sommige andere opioïde analgetica. Deze mechanismen kunnen onafhankelijk bijdragen tot het algehele analgetisch profiel van tramadol. Tramadol heeft een hoeststillend effect. In tegenstelling tot morfine, hebben analgetische dosissen van tramadol over een breed doseringsinterval, geen respiratoire depressieve effecten. De gastro-intestinale motiliteit is eveneens minder beïnvloed. De effecten op het cardiovasculair systeem hebben de neiging weinig uitgesproken te zijn. De sterkte van tramadol zou 1/10 (één tiende) tot 1/6 (één zesde) zijn van deze van morfine.

Farmacodynamische effecten

Preklinische studies hebben een synergetische interactie tussen de werkzame stoffen aangetoond, waargenomen tijdens zowel acute en chronische ontstekingsmodellen en suggereren dat lagere dosissen van elke werkzame stof het mogelijk maken om effectieve analgesie te verkrijgen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies uitgevoerd op verschillende modellen van matige tot ernstige nociceptieve pijn (inclusief tandpijn, somatische pijn en viscerale pijn) toonden effectieve pijnstillende werking aan van Skudexa.

In een meervoudige dosis, dubbelblinde, gerandomiseerde studie in parallele groepen bij 606 patiënten met matige tot ernstige pijn na abdominale hysterectomie, met een gemiddelde leeftijd van 47,6 jaar (spreiding 25 tot 73), werd de analgetische werkzaamheid van de combinatie ten opzichte van de afzonderlijke componenten beoordeeld door middel van de som van pijnintensiteit verschilwaarden over het interval van 8 uur (SPID8) na de eerste dosis studiemedicatie, met pijnintensiteit beoordeeld op een 100 mm visueel analoge schaal (VAS). Hogere waarde van SPID geeft meer pijnstilling aan. De behandeling met Skudexa resulteerde in een analgetisch effect dat significant groter was dan dat van de afzonderlijke componenten gegeven in dezelfde dosis (25 mg dexketoprofen) of bij een hogere dosis (100 mg tramadol), waarbij de resultaten als volgt waren: Skudexa (241,8), dexketoprofen 25 mg (184,5), tramadol 100 mg (157,3).

Over de eerste 8 uur na inname van Skudexa, meldden patiënten een significant lagere pijnintensiteit (gemiddelde PI-VAS = 33,6) met een statistisch significant ($p < 0,0001$) verschil boven 25 mg dexketoprofen (gemiddelde PI-VAS = 42,6) en 100 mg tramadol (bedoel PI-VAS = 42,9). Superieure analgesie werd tevens aangetoond gedurende 56 uur na herhaalde doses toegediend volgens het doseringsschema in een ITT populatie met statistisch significant ($p < 0,0001$) verschil tussen Skudexa en 25 mg dexketoprofen (-8,4) en 100 mg tramadol 100 mg (-5,5). De patiënten die geen actieve behandeling ontvingen als eerste enkelvoudige dosis werden uitgesloten.

Patiënten behandeld met Skudexa hadden minder rescuemedicatie nodig om de pijn te beheersen (11,8% van de patiënten in vergelijking met 21,3% ($p = 0,0104$) en 21,4% ($p = 0,0097$) onder 25 mg dexketoprofen en 100 mg tramadol, respectievelijk).

Wanneer de impact van rescuemedicatie in rekening wordt gebracht, wordt het hoger analgetisch effect van Skudexa in het herhaalde gebruik over 56 uur duidelijker, tot een statistisch verschil in PI-VAS in het voordeel van Skudexa t.o.v. dexketoprofen (-11,0) en tramadol (-9,1) met een statistische significantie van $p = < 0,0001$.

In een meervoudige dosis, dubbelblinde, gerandomiseerde studie in parallele groepen bij 641 patiënten met matige tot ernstige pijn na een totale heupprothese, met een gemiddelde leeftijd van 61,9 jaar (spreiding 29-80), werd de analgetische werkzaamheid van de combinatie ten opzichte van de afzonderlijke componenten beoordeeld over 8 uur na de eerste dosis studiemedicatie (SPID8). De behandeling met Skudexa resulteerde in een analgetisch effect dat significant groter was dan dat van de afzonderlijke componenten gegeven in dezelfde dosis (25 mg dexketoprofen) of aan een hogere dosis (100 mg tramadol); Skudexa (246,9), 25 mg dexketoprofen (208,8), 100 mg tramadol (204,6). Over de eerste 8 uur na Skudexa, meldden patiënten een significant lagere pijnintensiteit (gemiddelde PI-VAS=26,3) met een statistisch significant ($p < 0,0001$) verschil t.o.v. 25 mg dexketoprofen (gemiddelde PI-VAS=33,6) en 100 mg tramadol (gemiddelde PI-VAS=33,7).

Superieure analgesie werd tevens aangetoond gedurende 56 uur na herhaalde doses toegediend volgens het doseringsschema in een ITT populatie met statistisch significant ($p < 0,0001$) verschil tussen Skudexa en 25 mg dexketoprofen (-8,1) en 100 mg tramadol (-6,3), respectievelijk. De patiënten die geen actieve behandeling ontvingen als eerste enkelvoudige dosis werden uitgesloten.

Rescuemedicatie om de pijn te beheersen was vereist bij 15,5% van de patiënten onder Skudexa, vergeleken met 28,0% ($p = 0,0017$) en 25,2% ($p = 0,0125$) onder 25 mg dexketoprofen en 100 mg tramadol, respectievelijk. Wanneer de impact van rescuemedicatie in rekening wordt gebracht, wordt het hoger analgetisch effect van Skudexa in het herhaalde gebruik over 56 uur duidelijker, tot een statistisch ($p = < 0,0001$) verschil in PI-VAS in het voordeel van Skudexa t.o.v. dexketoprofen (-10,4) en tramadol (-8,3).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Skudexa in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van matige tot ernstige acute pijn (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Gelijktijdige toediening van dexketoprofen en tramadol had geen effect op de farmacokinetische parameters van beide componenten bij gezonde proefpersonen.

In normale gezonde volwassenen, worden piekplasmaconcentraties van dexketoprofen en tramadol bereikt in ongeveer 30 minuten (spreiding van 15 tot 60 min) en 1,6 tot 2 uur, respectievelijk.

Dexketoprofen

Absorptie

Na orale toediening van dexketoprofen bij de mens wordt C_{max} na 30 minuten (spreiding 15 tot 60 minuten) bereikt.

Bij gelijktijdige toediening met voedsel verandert de waarde van de AUC niet, maar de C_{max} van dexketoprofen neemt af en de absorptiesnelheid wordt vertraagd (toegenomen t_{max}).

Distributie

De waarden van de distributiehalveringstijd en van de eliminatiehalveringstijd van dexketoprofen zijn respectievelijk 0,35 en 1,65 uur. Zoals met andere middelen met een hoge binding aan plasma-eiwitten (99%) is de gemiddelde waarde van het distributievolume minder dan 0,25 l/kg.

In farmacokinetische studies met herhaalde dosis werd waargenomen dat de AUC na de laatste toediening niet verschilt van de waarde na één enkele toediening, wat erop wijst dat zich geen accumulatie van het middel voordoet.

Biotransformatie en eliminatie

Na toediening van dexketoprofen wordt alleen het S(+)-enantiomeer in urine aangetroffen, wat aantoont dat bij de mens geen conversie naar het R(-)-enantiomeer plaatsvindt.

De belangrijkste eliminatieweg voor dexketoprofen is de glucuronide-conjugatie gevolgd door renale excretie.

Tramadol

Absorptie

Meer dan 90% van tramadol wordt geabsorbeerd na orale toediening. De gemiddelde absolute biodisponibiliteit bedraagt ongeveer 70%, onafhankelijk van de gelijktijdige inname van voedsel. Het verschil tussen geabsorbeerd tramadol en niet gemetaboliseerd beschikbaar tramadol is waarschijnlijk te wijten aan het geringe first-pass effect. Na orale toediening bedraagt het first-pass effect maximaal 30%.

Tramadol vertoont een hoge weefselaffiniteit ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ l). De binding aan plasma-eiwitten bedraagt ongeveer 20%.

Na toediening van een enkelvoudige orale dosis van 100 mg tramadol in capsules of tabletten aan jonge, gezonde vrijwilligers, waren plasmaconcentraties detecteerbaar binnen ongeveer 15 tot 45 minuten binnen een gemiddelde C_{max} van 280 tot 208 mcg/l en T_{max} van 1,6 tot 2 uur.

Distributie

Tramadol passeert de bloed-hersenbarrière en de placentabarrière. Zeer geringe hoeveelheden van de stof en zijn O-gedemethyleerd derivaat worden teruggevonden in de moedermelk (respectievelijk 0,1% en 0,02% van de toegediende dosis).

Biotransformatie

Bij de mens wordt tramadol hoofdzakelijk gemetaboliseerd door N- en O-demethylering en conjugatie van de producten van de O-demethylering met glucuronzuur. Enkel O-desmethyltramadol is farmacologisch actief. Er bestaan aanzienlijke interindividuele kwantitatieve verschillen tussen de andere metabolieten. Er werden tot nu toe elf metabolieten teruggevonden in de urine. Dierexperimenten toonden aan dat O-desmethyltramadol 2 tot 4 maal krachtiger is dan de moedermolecule. Het halfleven $t_{1/2\beta}$ ervan (6 gezonde vrijwilligers) bedraagt 7,9 uur (spreiding van 5,4 tot 9,6 uur) en is ongeveer gelijk aan dat van tramadol.

De inhibitie van één of beide cytochroom P450 isoenzymen CYP3A4 en CYP2D6 die betrokken zijn bij het metabolisme van tramadol, kan een effect hebben op de plasmaconcentratie van tramadol of zijn actieve metaboliet.

Eliminatie

Het eliminatiehalfleven $t_{1/2\beta}$ bedraagt ongeveer 6 uur, onafhankelijk van de toedieningswijze. Het kan verlengd zijn met een factor van bijna 1,4 bij patiënten boven de 75 jaar.

Tramadol en zijn metabolieten worden bijna volledig uitgescheiden via de nieren. De gecumuleerde urinaire excretie bedraagt 90% van de totale radio-activiteit van de toegediende dosis. In geval van nier- of leverinsufficiëntie, kan het halfleven licht verlengd zijn. Bij patiënten met levercirrose werd een eliminatiehalfleven van $13,3 \pm 4,9$ uur (tramadol) en van $18,5 \pm 9,4$ uur (O-desmethyltramadol) waargenomen, met in een extreem geval een eliminatiehalfleven van respectievelijk 22,3 uur en van 36 uur. Bij patiënten met nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 5 ml/min), waren de waarden $11 \pm 3,2$ uur en $16,9 \pm 3$ uur, en respectievelijk 19,5 uur en van 43,2 uur in een extreem geval.

Lineariteit/non-lineariteit

Tramadol vertoont een lineair farmacokinetisch profiel binnen het therapeutisch doseringsinterval. Het verband tussen de serumconcentraties en de analgetische effecten is dosisafhankelijk, maar varieert aanzienlijk in geïsoleerde gevallen. Een serumconcentratie van 100 - 300 ng/ml is gewoonlijk efficiënt.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dexketoprofen-tramadol hydrochloride combinatie

Niet-klinische gegevens over de combinatie duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie en toxiciteit bij herhaalde dosering.

De combinatie van dexketoprofen en tramadol had geen significant effect op het cardiovasculaire systeem zoals beoordeeld in zowel *in vitro* als *in vivo* testen. Er werd minder effect op de gastro-intestinale transit waargenomen met de combinatie in vergelijking met enkel tramadol.

Een 13 weken durend onderzoek naar chronische toxiciteit bij ratten gaf No Observed Adverse Effect Levels (NOAELs) van 6 mg/kg/dag voor dexketoprofen en 36 mg/kg/dag voor tramadol (hoogste geteste doses), wanneer het zowel alleen of in combinatie wordt toegediend (overeenkomend met AUC-gebaseerde blootstellingen aan de NOAEL na enkelvoudige doses van 25,10 maal en 1,38 maal de humane blootstelling aan dexketoprofen en tramadol, respectievelijk, in een enkelvoudige klinische dosis van 25 mg dexketoprofen en 75 mg tramadol).

Geen nieuwe toxiciteiten, verschillend van die eerder beschreven voor dexketoprofen of tramadol, werden waargenomen.

Dexketoprofen

Niet-klinische gegevens over dexketoprofen duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductietoxiciteit en immuno-farmacologie. Chronische toxiciteitsstudies uitgevoerd bij muizen en apen wijzen op een No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) van 3 mg/kg/dag. De belangrijkste waargenomen bijwerkingen bij hoge dosis waren dosisafhankelijk gastro-intestinale erosies en ulceraties.

Tramadol

Na herhaalde orale en parenterale toediening van tramadol gedurende 6 à 26 weken bij ratten en bij honden en na orale toediening gedurende 12 maanden bij honden, toonden de hematologische, biochemische en histologische studies geen enkel bewijs van wijzigingen te wijten aan de werkzame stof aan. Centrale nerveuze manifestaties traden enkel op na hoge dosissen, die aanzienlijk hoger lagen dan de therapeutische dosis: rusteloosheid, salivatie, convulsies en verminderde gewichtstoename. Ratten en honden verdroegen orale dosissen van respectievelijk 20 mg/kg en 10 mg/kg lichaamsgewicht en bij honden werden rectale dosissen van 20 mg/kg lichaamsgewicht getolereerd, zonder dat ze reacties vertoonden. Bij ratten gaven dosissen tramadol vanaf 50 mg/kg/dag aanleiding tot toxische effecten bij de moederdieren en een toename van de mortaliteit bij de pasgeboren ratten. Bij de nakomelingen traden ontwikkelingsstoornissen op onder de vorm van ossificatiestoornissen en verlating van de opening van de vagina en de ogen. De fertiliteit van de mannelijke dieren was niet verstoord.

Na hogere doseringen (vanaf 50 mg/kg/dag) vertoonden de vrouwtjes een verminderde kans op zwangerschap.

Bij het konijn, toonde men vanaf dosissen van 125 mg/kg toxische effecten aan bij de moeders en skeletafwijkingen bij de nakomelingen.

Men vond in sommige *in vitro* testen bewijzen voor een mutageen effect. Bij *in vivo* studies werden deze effecten niet aangetoond.

Volgens de tot nu toe opgedane kennis, kan tramadol als niet mutageen beschouwd worden.

Er werden studies uitgevoerd bij ratten en muizen naar het carcinogeen vermogen van tramadol hydrochloride. De studie bij ratten gaf geen aanwijzingen van een verhoogde tumorincidentie, te wijten aan de werkzame stof. In de studie bij muizen, noteerde men een verhoogde frequentie van leverceladenomen bij de mannelijke dieren (dosisafhankelijke niet-significante toename vanaf 15 mg/kg) en een toegenomen aantal longtumoren bij de vrouwtjes voor alle dosisgroepen (significante toename, maar niet dosisafhankelijk).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

- Microkristallijne cellulose;
- Maïszetmeel, gepregelatiniseerd;
- Natrium croscarmellose;
- Natrium stearyl fumarate;
- Watervrije colloïdale silica.

Filmomhulling:

- Opadry II wit 85F18422 samengesteld uit:

Polyvinyl alcohol;
Titaniumdioxide;
Macrogol/PEG 3350;
Talk.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De blisterverpakking in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Filmomhulde tabletten worden geleverd in blisterverpakkingen, in drie verschillende materialen:
PA/Aluminium/PVC//aluminiumblisterverpakking;
PVC/PE/PVDC//aluminiumblisterverpakking;
PVC/PVDC//aluminiumblisterverpakking

Skudexa: 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 filmomhulde tabletten/verpakking of multipacks met 500 (5 verpakkingen van 100) filmomhulde tabletten/verpakking.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België
BE497395
BE497404
BE497413

Luxemburg

Nummer van de vergunning voor het in de handel brengen: 2016110326

Nationale nummers:

- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 2 tabletten : 0826451
- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 4 tabletten : 0826465
- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 10 tabletten : 0826479
- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 15 tabletten : 0826482
- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 20 tabletten : 0826496
- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 30 tabletten : 0826501
- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 50 tabletten : 0826515
- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 100 tabletten : 0826529
- Skudexa 75 mg/25 mg filmomhulde tabletten - 500 tabletten : 0826532

9. DATUM VAN DE EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 mei 2016

Datum van laatste verlenging: 13 oktober 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST/ DATUM VAN GOEKEURING VAN DE TEKST

Datum van herziening: 12/2025

Datum van goedkeuring van de tekst: 01/2026