



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT SKUDEXUM 75 mg/25 mg, comprimé pelliculé **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient : 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 25 mg de dexkétoprofène. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique « Liste des excipients ». **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé pelliculé presque blanc à légèrement jaune, de forme allongée, avec une barre de cassure sur une face et l'inscription « M » gravée sur l'autre. La taille du comprimé est d'environ 14 mm de long et 6 mm de large. La barre de cassure n'est là que pour faciliter la prise du comprimé, elle ne le divise pas en doses égales. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques** Traitement symptomatique de courte durée de la douleur aiguë modérée à sévère chez les patients adultes dont la douleur nécessite une association de tramadol et dexkétoprofène. **Posologie et mode d'administration** **Posologie Adultes** La dose recommandée est d'un comprimé (correspondant à 75 mg de chlorhydrate de tramadol et 25 mg de dexkétoprofène). Des doses supplémentaires peuvent être prises si nécessaire, avec un intervalle minimum de 8 heures. La dose totale journalière ne doit pas dépasser trois comprimés par jour (correspondant à 225 mg de chlorhydrate de tramadol et 75 mg de dexkétoprofène). SKUDEXUM est uniquement destiné à un usage de courte durée, strictement limité à la durée des symptômes, et sans dépasser 5 jours. La substitution de la combinaison par un agent antalgique seul doit être évaluée selon l'intensité de la douleur et la réponse du patient. La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Patients âgés** Chez les patients âgés, la dose initiale recommandée est d'un comprimé ; des doses supplémentaires peuvent être prises si nécessaire avec un intervalle minimal de 8 heures, sans dépasser la dose totale journalière de 2 comprimés (correspondant à 150 mg de chlorhydrate de tramadol et 50 mg de dexkétoprofène). Uniquement après qu'une bonne tolérance générale a été établie, la dose peut être augmentée à un maximum de 3 comprimés par jour, comme recommandé pour la population générale. Les données disponibles chez les patients de plus de 75 ans sont limitées, SKUDEXUM doit donc être utilisé avec prudence chez ces patients (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Insuffisance hépatique** Les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée doivent commencer le traitement avec un nombre réduit de doses (dose totale journalière de 2 comprimés de SKUDEXUM) et faire l'objet d'une surveillance étroite. SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique « Contre-indications »). **Insuffisance rénale** La dose totale journalière initiale doit être réduite à 2 comprimés de SKUDEXUM chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 60 et 89 ml/min) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine \leq 59 ml/min) (voir rubrique « Contre-indications »). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de SKUDEXUM chez l'enfant et l'adolescent n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent. **Mode d'administration** Voie orale. SKUDEXUM doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). La prise concomitante de nourriture ralentit l'absorption du médicament (voir rubrique « Propriétés pharmacocinétiques »). Pour un effet plus rapide, les comprimés peuvent être pris au moins 30 minutes avant les repas. **Contre-indications** Les contre-indications signalées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapie doivent être prises en compte. Le dexkétoprofène ne doit pas être administré dans les cas suivants : hypersensibilité au dexkétoprofène, à tout autre AINS ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique « Liste des excipients » ; patients chez lesquels des substances ayant un mode d'action similaire (par exemple acide acétylsalicylique ou autres AINS) entraînent des crises d'asthme, un bronchospasme, une rhinite aiguë ou provoquent des polypes nasaux, de l'urticaire ou un œdème angio-neurotique ; réactions photoallergiques ou phototoxiques connues au cours d'un traitement par kétoprofène ou fibrates ; patients présentant un ulcère gastro-duodénal actif ou une hémorragie gastro-intestinale active ou tout antécédent d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinales ; patients ayant des antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinales, liées à un traitement antérieur par AINS ; patients présentant une dyspepsie chronique ; patients présentant d'autres hémorragies actives ou des troubles hémorragiques ; patients présentant une maladie de Crohn ou une rectocolite hémorragique (colite ulcéreuse) ; patients ayant des antécédents d'asthme bronchique (même d'origine non médicamenteuse) ; patients présentant une insuffisance cardiaque sévère ; patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine $<$ 59 ml/min) ; patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) ; patients présentant un terrain hémorragique et d'autres troubles de la coagulation ; patients présentant une déshydratation sévère (provoquée par des vomissements, une diarrhée ou une prise insuffisante de liquides). Le tramadol ne doit pas être administré dans les cas suivants : hypersensibilité au tramadol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique « Liste des excipients » ; intoxication aiguë à l'alcool, aux hypnotiques, aux analgésiques, aux opioïdes ou aux psychotropes ; patients recevant des IMAO ou en ayant pris au cours des 14 derniers jours (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ; patients dont l'épilepsie n'est pas équilibrée de manière adéquate par un traitement (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ; dépression respiratoire sévère. SKUDEXUM est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique « Fertilité, grossesse et allaitement »). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Les mises en garde spéciales et les précautions signalées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapies doivent être prises en compte. **Dexkétoprofène** Administrer avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'allergies. L'utilisation concomitante de dexkétoprofène et d'autres AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, doit être évitée (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose efficace la plus faible possible pendant la durée de traitement la plus courte nécessaire au soulagement des symptômes (rubrique « Posologie et mode d'administration ») et risques gastro-intestinaux (GI) et cardiovasculaires ci-dessous). **Risques gastro-intestinaux** Des hémorragies, ulcérations et perforations gastro-intestinales, potentiellement fatales, ont été signalées avec tous les AINS à tout moment du traitement, sans qu'il y ait nécessairement eu de signes d'alerte ou d'antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. En cas d'apparition d'une hémorragie ou d'une ulcération gastro-intestinales chez un patient recevant du dexkétoprofène, le traitement doit être arrêté. Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinales augmente avec la dose d'AINS chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier en cas de complication à type d'hémorragie ou de perforation (voir rubrique « Contre-indications »), ainsi que chez les patients âgés. Comme pour tous les AINS, tout antécédent d'œsophagite, de gastrite et/ou d'ulcère gastro-duodénal doit être identifié afin de pouvoir s'assurer de leur guérison totale avant le début du traitement par dexkétoprofène. Les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux ou des antécédents de pathologie gastro-intestinale doivent faire l'objet d'une surveillance des troubles digestifs, en particulier des hémorragies gastro-intestinales. Les AINS doivent être utilisés avec précaution chez les patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn), car leur pathologie est susceptible d'être aggravée (voir rubrique « Effets indésirables »). Une association avec des agents protecteurs (par exemple misoprostol ou inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagée pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant un traitement concomitant par des doses faibles d'acide acétylsalicylique ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal (voir ci-dessous et rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier s'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme gastro-intestinal inhabituel (en particulier tout saignement gastro-intestinal), en particulier en début de traitement. Une attention particulière doit être portée aux patients recevant des traitements concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou d'hémorragie, tels que les corticostéroïdes oraux, les anticoagulants comme la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou les agents antiagrégants plaquettaires comme l'acide acétylsalicylique (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **Risques rénaux** Une attention particulière doit être portée aux patients présentant une insuffisance rénale. Chez ces patients, l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale, une rétention hydrique et des œdèmes. Il est également nécessaire de faire preuve de prudence chez les patients recevant un traitement diurétique et chez ceux susceptibles de développer une hypovolémie, car le risque de néphrotoxicité est augmenté. Une prise adéquate de liquides doit être assurée au cours du traitement afin de prévenir toute déshydratation et toute possible augmentation associée de la toxicité rénale. Comme tous les AINS, le dexkétoprofène peut augmenter les taux plasmatiques d'urée et de créatinine. Comme d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, il peut être associé à des effets indésirables touchant le système rénal qui peuvent conduire à une glomérulonéphrite, une néphrite interstitielle, une nécrose papillaire rénale, un syndrome néphrotique et une insuffisance rénale aiguë. **Risques hépatiques** Une attention particulière doit être portée chez les patients insuffisants hépatiques. Comme les autres AINS, le dexkétoprofène peut entraîner des augmentations légères et transitoires de certains paramètres hépatiques, ainsi que des augmentations significatives des taux d'aspartate-aminotransférase (ASAT) ou transaminase glutamo-oxaloacétique sérique (SGOT), et d'alanine-aminotransférase (ALAT) ou transaminase glutamopyruvique sérique (SGPT). En cas d'augmentation significative de ces paramètres, le traitement doit être arrêté. **Risques cardiovasculaires et cérébrovasculaires** Cérébrovasculaires Une surveillance appropriée et des conseils sont requis pour les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, car des cas de rétention hydrique et d'œdèmes ont été signalés lors de traitements par AINS. Il convient d'être particulièrement prudent avec les patients ayant des antécédents de pathologie cardiaque, en particulier ceux ayant présenté des épisodes d'insuffisance cardiaque, car il existe un risque accru de déclencher une insuffisance cardiaque. Des données cliniques et épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à doses élevées et à long terme) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). Les données sont insuffisantes pour écarter un tel risque avec le dexkétoprofène. Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une pathologie artérielle périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale ne doivent être traités par dexkétoprofène uniquement après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Une évaluation similaire doit être réalisée avant d'instaurer un traitement à long terme chez des patients présentant des facteurs de risque de pathologies cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme). Tous les AINS non sélectifs peuvent inhiber l'agrégation plaquettaire et rallonger le temps de saignement en inhibant la synthèse des prostaglandines. Par conséquent, l'utilisation de dexkétoprofène est déconseillée chez les patients recevant d'autres traitements interférant avec l'hémostasie, tels que la warfarine ou autres coumarines ou l'héparine (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). **Réactions cutanées** Des réactions cutanées graves, certaines fatales, incluant des dermatites exfoliatives, des syndromes de Stevens-Johnson et des nécrolyses épidermiques toxiques, ont été signalées très rarement lors de traitements par AINS (voir rubrique « Effets indésirables »). Le risque d'apparition de ces réactions semble être le plus élevé en début de traitement, la réaction survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. Le traitement par dexkétoprofène doit être arrêté dès la première apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité. **Patients âgés** Les réactions indésirables aux AINS, en particulier les hémorragies et les perforations gastro-intestinales potentiellement fatales, sont plus fréquentes chez les personnes âgées (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). Ces patients doivent commencer le traitement avec la dose la plus faible disponible. Les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une insuffisance rénale, cardiovasculaire ou hépatique (voir rubrique « Posologie et mode d'administration »). **Autres informations** Une prudence particulière est nécessaire chez les patients : présentant un trouble congénital du métabolisme de la porphyrine (par exemple porphyrie aiguë intermittente) ; présentant une déshydratation ; juste après une intervention chirurgicale lourde. Des cas graves de réactions d'hypersensibilité aiguë (choc anaphylactique par exemple) ont été observés à de très rares occasions. Le traitement doit être arrêté dès l'apparition des premiers signes de réaction d'hypersensibilité grave suivant une prise de dexkétoprofène. En fonction des symptômes, tous les actes médicaux nécessaires doivent être initiés par un professionnel de santé spécialiste. Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, une sinusite chronique et/ou une polyposse nasale ont un risque plus élevé d'allergie à l'acide acétylsalicylique et/ou aux AINS que le reste de la population. L'administration de ce médicament peut provoquer des crises d'asthme ou un bronchospasme, en particulier chez les sujets allergiques à l'acide acétylsalicylique ou aux AINS (voir rubrique « Contre-indications »). De manière exceptionnelle, la varicelle peut être à l'origine de graves complications infectieuses touchant la peau et les tissus mous. À ce jour, il ne peut être exclu que les AINS jouent un rôle dans l'aggravation de ces infections. Par conséquent, il est recommandé d'éviter l'utilisation de dexkétoprofène en cas de varicelle. Le dexkétoprofène doit être administré avec précaution aux patients souffrant de troubles hématopoïétiques, de lupus érythémateux systémique ou d'une connectivité mixte. Comme d'autres AINS, le dexkétoprofène peut masquer les symptômes de pathologies infectieuses. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de SKUDEXUM chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Par conséquent, SKUDEXUM ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents. **Tramadol** Le tramadol doit être utilisé avec précaution chez les

patients présentant une addiction, et ceux présentant un traumatisme crânien, un choc, une altération de la conscience sans cause évidente, des troubles du centre ou de la fonction respiratoires ou une hypertension intracrânienne. Ce produit doit être utilisé avec précaution chez les patients sensibles aux opiacés. Il convient d'être prudent lors du traitement de patients présentant une dépression respiratoire, ou en cas d'administration concomitante de médicaments déprimeurs du SNC (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ou si la dose recommandée est significativement dépassée (voir rubrique « Surdosage ») ; la possibilité d'une dépression respiratoire ne peut être exclue dans ces situations. Des convulsions ont été signalées chez des patients recevant du tramadol aux doses recommandées. Ce risque peut être accru lorsque les doses de tramadol dépassent la dose limite supérieure quotidienne recommandée (400 mg). De plus, le tramadol peut accroître le risque de convulsions chez les patients prenant d'autres médicaments abaissant le seuil épileptogène (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Les patients épileptiques ou ceux susceptibles de présenter des convulsions ne doivent être traités par du tramadol qu'en cas de nécessité absolue. Une accoutumance, une addiction psychique et physique peuvent apparaître en cas d'utilisation prolongée. Chez les patients présentant une tendance à l'abus de médicaments ou à la dépendance, un traitement par tramadol ne doit s'effectuer que sur de courtes périodes et sous surveillance médicale stricte.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions Aucune étude clinique n'a été menée afin d'évaluer l'impact potentiel des interactions médicamenteuses sur le profil de sécurité de SKUDEXUM. Cependant, celles signalées pour le dexkétoproféne et le tramadol en monothérapie doivent être prises en compte.

Dexkétoproféne Les interactions suivantes s'appliquent aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) en général : **Associations déconseillées** •Autres AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2 et les fortes doses de salicylés (≥ 3 g/jour) : l'administration concomitante de plusieurs AINS est susceptible d'augmenter le risque d'ulcères et d'hémorragies gastro-intestinales par effet synergique. •Anticoagulants : les AINS sont susceptibles de renforcer les effets des anticoagulants, tels que la warfarine, en raison de la forte liaison du dexkétoproféne aux protéines plasmatiques, de l'inhibition de la fonction plaquettaire et des lésions de la muqueuse gastroduodénale. Si cette association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un contrôle des valeurs biologiques doivent être mis en place. •Héparines : risque accru d'hémorragie (en raison de l'inhibition de la fonction plaquettaire et des lésions de la muqueuse gastroduodénale). Si cette association ne peut être évitée, une surveillance clinique étroite et un contrôle des valeurs biologiques doivent être mis en place. •Corticostéroïdes : existence d'un risque accru d'ulcération ou d'hémorragie gastro-intestinales. •Lithium (décrit avec plusieurs AINS) : les AINS entraînent une augmentation des taux sanguins de lithium, qui peuvent atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Ce paramètre nécessite donc une surveillance lors de l'instauration, de l'ajustement et de l'arrêt du traitement par dexkétoproféne. •Méthotrexate utilisé à des doses élevées (15 mg/semaine ou plus) : toxicité hématologique accrue du méthotrexate en raison d'une diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires en général. •Hydantoïnes (y compris phénytoïne) et sulfonamides : les effets toxiques de ces substances peuvent être accrus. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** •Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), aminosides antibactériens et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II : le dexkétoproféne est susceptible de réduire l'effet des diurétiques et des antihypertenseurs. Chez certains patients présentant une altération de la fonction rénale (par exemple patients déshydratés ou patients âgés avec altération de la fonction rénale), l'administration concomitante d'agents inhibant la cyclo-oxygénase et d'IEC, d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ou d'aminosides antibactériens peut altérer davantage la fonction rénale, cet effet étant généralement réversible. En cas de prescription simultanée de dexkétoproféne et d'un diurétique, il est essentiel de s'assurer de la bonne hydratation du patient et de surveiller la fonction rénale au début du traitement puis régulièrement. L'administration concomitante de dexkétoproféne et de diurétiques épargneurs de potassium peut entraîner une hyperkaliémie. Une surveillance des concentrations sanguines en potassium est nécessaire (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). •Méthotrexate utilisé à faibles doses (moins de 15 mg/semaine) : toxicité hématologique accrue du méthotrexate en raison d'une diminution de sa clairance rénale par les anti-inflammatoires en général. Contrôle hebdomadaire de la numération sanguine au cours des premières semaines de traitement. Surveillance renforcée en cas d'altération même légère de la fonction rénale, ainsi que chez les patients âgés. •Pentoxifylline : risque accru d'hémorragie. Surveillance clinique renforcée et contrôle plus fréquent du temps de saignement. •Zidovudine : risque accru de toxicité sur la lignée érythrocytaire par l'intermédiaire d'une action sur les réticulocytes, avec anémie sévère survenant une semaine après le début du traitement par AINS. Vérifier la numération de la formule sanguine et des réticulocytes une à deux semaines après le début du traitement par AINS. •Sulfonylurées : les AINS sont susceptibles d'accroître l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées par déplacement depuis les sites de liaison aux protéines plasmatiques. **Associations à prendre en compte** •Bêta-bloquants : le traitement par AINS est susceptible de diminuer leur effet antihypertenseur par inhibition de la synthèse des prostaglandines. •Ciclosporine et tacrolimus : les AINS peuvent accroître leur néphrotoxicité par l'intermédiaire d'effets médiés par les prostaglandines rénales. Au cours d'un traitement combiné, il est nécessaire de mesurer la fonction rénale. •Thrombolytiques : risque accru d'hémorragie. •Agents antiagrégants plaquettaires et inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SRSS) : risque accru d'hémorragie gastro-intestinale (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). •Probenécide : augmentation possible des concentrations plasmatiques de dexkétoproféne. Cette interaction peut être due à un mécanisme d'inhibition au niveau du site de sécrétion tubulaire rénale et de glucuronocojugaison, et nécessite un ajustement de la dose de dexkétoproféne. •Glucosides cardiotoniques : les AINS peuvent entraîner une augmentation de la concentration plasmatique en glucosides. •Mifépristone : en raison d'un risque théorique que les inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase altèrent l'efficacité de la mifépristone, les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de mifépristone. Des données limitées suggèrent que l'administration concomitante d'AINS le jour de l'administration de prostaglandines n'influe pas de manière négative sur les effets de la mifépristone ou des prostaglandines sur la maturation cervicale ou la contractilité utérine et ne réduit pas l'efficacité clinique de l'interruption médicale de grossesse. •Antibiotiques de la famille des quinolones : des données chez l'animal indiquent que des doses élevées de quinolones en association avec des AINS peuvent augmenter le risque d'apparition de convulsions. •Ténofovir : l'association avec un AINS peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques d'azote uréique et de créatinine. La fonction rénale doit être surveillée afin de déceler une éventuelle influence synergique sur la fonction rénale. •Déférasirox : l'association avec des AINS peut entraîner une augmentation du risque de toxicité gastro-intestinale. Une surveillance clinique étroite est nécessaire lorsque le déférasirox est associé à ces substances. •Pémétrexed : l'association avec des AINS peut entraîner une diminution de l'élimination du pémétrexed. Par conséquent, il est nécessaire de faire preuve de prudence lors de l'administration de doses élevées d'AINS. Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 et 79 ml/min), l'administration d'AINS doit être évitée 2 jours avant et 2 jours après l'administration de pémétrexed.

Tramadol Associations déconseillées •Le tramadol ne doit pas être associé aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (voir rubrique « Contre-indications »). Chez des patients traités par IMAO au cours des 14 jours précédant l'utilisation de péthidine, un opioïde, des interactions potentiellement mortelles affectant le système nerveux central et les fonctions respiratoire et cardiovasculaire ont été observées. Les mêmes interactions avec les IMAO ne peuvent être exclues au cours du traitement par tramadol. •Il est nécessaire de faire preuve de prudence en cas d'association de tramadol et de dérivés de la coumarine (par exemple warfarine) des élévations de l'INR (*International Normalized Ratio*) avec hémorragie grave et ecchymoses ayant été signalées chez certains patients. •L'association d'agonistes-antagonistes mixtes des récepteurs opioïdes (par exemple buprénorphine, nalbuphine, pentazocine) et de tramadol est déconseillée, car l'effet analgésique d'un agoniste pur peut théoriquement être réduit dans de telles circonstances. **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi** •Le tramadol peut provoquer des convulsions et augmenter le potentiel convulsivant des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SRSS), des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), des antiépresseurs tricycliques, des antipsychotiques et d'autres médicaments abaissant le seuil convulsif (tels que le bupropion, la mirtazapine, le tétrahydrocannabinol). •L'utilisation thérapeutique concomitante de tramadol et de médicaments sérotoninergiques, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (SRSS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), les IMAO (voir rubrique « Contre-indications »), les antiépresseurs tricycliques et la mirtazapine, peut entraîner une toxicité sérotoninergique. Un syndrome sérotoninergique est probable lorsque l'un des éléments suivants est observé : clonus spontané, clonus inducible ou oculaire avec agitation ou diaphorèse, tremblements et hyperreflexie, hypertension et température corporelle supérieure à 38 °C et clonus oculaire inducible. L'arrêt des médicaments sérotoninergiques permet généralement une amélioration rapide. Le traitement dépend du type et de la gravité des symptômes. **Associations à prendre en compte** •L'administration concomitante de tramadol et d'autres déprimeurs du SNC ou d'alcool peut potentialiser les effets sur le système nerveux central (voir rubrique « Effets indésirables »). •À ce jour, les résultats d'études pharmacocinétiques ont montré que des interactions cliniquement significatives sont peu susceptibles de survenir en cas d'administration concomitante ou antérieure de cimétidine (inhibiteur enzymatique). •Une administration simultanée ou antérieure de carbamazépine (inducteur enzymatique) est susceptible de réduire l'effet analgésique ainsi que la durée d'action. •Dans un nombre limité d'études, l'administration pré ou postopératoire d'ondansétron, un antiémétique antagoniste des récepteurs 5-HT₃, a augmenté les doses nécessaires de tramadol chez les patients présentant des douleurs postopératoires. •D'autres substances actives connues pour inhiber le CYP3A4, telles que le kétoconazole et l'érythromycine, pourraient inhiber le métabolisme du tramadol (N-déméthylation) et probablement celui du métabolite O-déméthylé actif. L'importance clinique d'une telle interaction n'a pas été étudiée. **Fertilité, grossesse et allaitement Grossesse** Aucun cas de grossesse n'a été observé au cours du développement clinique de SKUDEXUM. Le profil de sécurité de SKUDEXUM pendant la grossesse n'a pas été établi dans les études cliniques incluses dans cette rubrique. Les données rapportées pour le dexkétoproféne et le tramadol en monothérapies doivent être prises en compte. **Dexkétoproféne** L'inhibition de la synthèse des prostaglandines est susceptible d'avoir des effets délétères sur la grossesse et/ou le développement embryonnaire/fœtal. Des données issues d'études épidémiologiques ont soulevé des inquiétudes portant sur un risque accru de fausse couche, de malformations cardiaques et de laparochisis après utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines en début de grossesse. Le risque absolu de malformations cardiovasculaires est passé de moins de 1 % à environ 1,5 %. Il est supposé que ce risque augmente avec la dose et la durée du traitement. Chez les animaux, il a été démontré que l'administration d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines entraîne une augmentation de la perte pré et post-implantatoire et de la létalité embryofœtale. De plus, il a été fait état d'incidences accrues de diverses malformations, notamment cardiovasculaires, chez des animaux auxquels un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines a été administré pendant l'organogénèse. Néanmoins, les études animales portant sur le dexkétoproféne n'ont mis en évidence aucune toxicité sur la reproduction (voir rubrique « Données de sécurité préclinique »). Au cours du troisième trimestre de grossesse, tous les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont susceptibles d'exposer le fœtus à : une toxicité cardiopulmonaire (avec fermeture prématurée du canal artériel et hypertension pulmonaire) ; un dysfonctionnement rénal pouvant évoluer en insuffisance rénale avec oligoamnios. À la fin de la grossesse, la mère et le nouveau-né sont susceptibles d'être exposés à : un allongement possible du temps de saignement, un effet antiagrégant pouvant survenir même à très faibles doses ; une inhibition des contractions utérines pouvant retarder ou allonger le travail. **Tramadol** Des études animales portant sur le tramadol ont montré des effets, à très fortes doses, sur le développement des organes, l'ossification et la mortalité néonatale. Aucun effet tératogène n'a été observé. Le tramadol traverse la barrière placentaire. Les données disponibles portant sur la sécurité du tramadol pendant la grossesse humaine sont insuffisantes. Le tramadol, administré avant ou pendant l'accouchement, n'altère pas la contractilité utérine. Chez le nouveau-né, il est susceptible d'induire des modifications de la fréquence respiratoire qui ne sont généralement pas cliniquement pertinentes. L'utilisation chronique pendant la grossesse peut conduire à un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Compte tenu des informations ci-dessus, SKUDEXUM est contre-indiqué pendant la grossesse (voir rubrique « Contre-indications »). **Allaitement** Aucun essai contrôlé n'a été mené afin d'étudier l'excrétion de SKUDEXUM dans le lait maternel. Les données rapportées pour le dexkétoproféne et le tramadol en monothérapies doivent être prises en compte. **Dexkétoproféne** On ignore si le dexkétoproféne est excrété dans le lait maternel. **Tramadol** Le tramadol et ses métabolites sont retrouvés en faibles quantités dans le lait maternel. Un nourrisson pourrait ingérer environ 0,1 % de la dose administrée à sa mère. Le tramadol ne doit pas être pris pendant l'allaitement. Compte tenu des informations ci-dessus, SKUDEXUM est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique « Contre-indications »). **Fertilité** Comme les autres AINS, l'utilisation de dexkétoproféne peut temporairement altérer la fertilité féminine ; il est déconseillé chez les femmes qui tentent de concevoir. Chez les femmes rencontrant des difficultés pour concevoir ou subissant des tests de fertilité, l'arrêt du traitement par dexkétoproféne doit être envisagé. **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** Les effets connus de chaque composant de SKUDEXUM s'appliquent à l'association fixe. **Dexkétoproféne** Le dexkétoproféne a une influence mineure à modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, en raison de la possibilité de vertiges ou de somnolence. **Tramadol** Même lorsqu'il est pris dans le respect des instructions, le tramadol est susceptible d'entraîner des effets indésirables tels qu'une somnolence et des vertiges. Il peut donc altérer les réactions des conducteurs de véhicules et des utilisateurs de machines. Ceci s'applique en particulier en cas d'association avec d'autres substances psychotropes et l'alcool. **Effets indésirables** Les événements indésirables rapportés au cours des essais cliniques avec un lien possible avec SKUDEXUM ainsi que les effets indésirables rapportés dans les RCP de dexkétoproféne et de tramadol en comprimés sont listés dans le tableau ci-dessous et présentés par classe de systèmes d'organes. Les fréquences sont définies comme suit : Très fréquent : $\geq 1/10$, Fréquent : $\geq 1/100$ et $< 1/100$, Peu fréquent : $\geq 1/1000$ et $< 1/1000$, Rare : $\geq 1/10000$ et $< 1/10000$, Très rare ($< 1/10000$), Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles.

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	Effet indésirable	Fréquence		
		SKUDEXUM®	Dexkétoprofène	Tramadol
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytose	Peu fréquent		
	Neutropénie	-	Très rare	-
	Thrombopénie	-	Très rare	-
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité (par exemple dyspnée, bronchospasme, sibilances, angioedème)	-	Très rare	Rare
	Réaction anaphylactique, y compris choc anaphylactique	-	Très rare	Rare
	Cedème laryngé	Peu fréquent	Rare	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Troubles de l'appétit			Rare
	Appétit diminué	-	Rare	-
	Hypoglycémie			Fréquence indéterminée
	Hypokaliémie	Peu fréquent		
Troubles psychiatriques	Anxiété		Peu fréquent	Rare
	Trouble cognitif			Rare
	État confusionnel			Rare
	Dépendance			Rare
	Hallucination			Rare
	Insomnie			Rare
	Humeur modifiée		Peu fréquent	
	Cauchemar			Rare
	Trouble psychotique	Peu fréquent		
Trouble du sommeil			Rare	
Affections du système nerveux	Coordination anormale			Rare
	Sensation vertigineuse	Fréquent	Peu fréquent	Très fréquent
	Épilepsie			Rare
	Céphalée	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Contractions musculaires involontaires			Rare
	Paresthésie		Rare	Rare
	Trouble sensoriel			Rare
	Somnolence	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Trouble de la parole			Fréquence indéterminée
	Syncope		Rare	Rare
	Tremblement			Rare
Affections oculaires	Vision floue		Très rare	Rare
	Mydriase			Fréquence indéterminée
	Myosis			Rare
	Cedème périorbitaire	Peu fréquent		
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Acouphènes		Très rare	
	Vertiges	Peu fréquent	Peu fréquent	
Affections cardiaques	Bradycardie			Rare
	Palpitations		Peu fréquent	Peu fréquent
	Tachycardie	Peu fréquent	Très rare	Peu fréquent
Affections vasculaires	Collapsus circulatoire			Peu fréquent
	Bouffée congestive		Peu fréquent	
	Crise aiguë d'hypertension	Peu fréquent		
	Hypotension	Peu fréquent	Très rare	
	Hypotension orthostatique			Peu fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Bradypnée		Rare	
	Bronchospasme		Très rare	
	Dyspnée		Très rare	Rare
	Dépression respiratoire			Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	Gêne abdominale			Peu fréquent
	Distension abdominale	Peu fréquent		Peu fréquent
	Douleur abdominale		Fréquent	
	Constipation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquent
	Diarrhée		Fréquent	Peu fréquent
	Sécheresse buccale		Peu fréquent	Fréquent
	Dyspepsie	Peu fréquent	Fréquent	
	Flatulences		Peu fréquent	
	Gastrite		Peu fréquent	
	Irritation des voies gastro-intestinales		Peu fréquent	
	Nausées	Fréquent	Fréquent	Très fréquent
	Pancréatite		Très rare	
	Ulcère gastro-duodénal hémorragique		Rare	
	Ulcère gastro-duodénal perforé		Rare	
	Ulcère gastroduodénal		Rare	
Efforts de vomissement			Peu fréquent	
Vomissement	Fréquent	Fréquent	Fréquent	
Affections hépatobiliaires	Hépatite		Rare	
	Lésion hépatocellulaire		Rare	
	Élévation des enzymes hépatiques, notamment test de la fonction hépatique anormal et Gamma-glutamyltransférase augmentée	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné		Rare	
	Cedème du visage	Peu fréquent	Très rare	
	Hyperhidrose	Peu fréquent	Rare	Fréquent
	Réaction de photosensibilité		Très rare	
	Prurit		Très rare	Peu fréquent
	Rash		Peu fréquent	Peu fréquent

CLASSE DE SYSTÈMES D'ORGANES	Effet indésirable	Fréquence		
		SKUDEXUM®	Dexkétoprofène	Tramadol
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Syndrome de Stevens-Johnson		Très rare	
	Nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell)		Très rare	
	Urticaire	Peu fréquent	Rare	Peu fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Dorsalgie		Rare	
	Faiblesse			Rare
Affections du rein et des voies urinaires	Dysurie			Rare
	Hématurie	Peu fréquent		
	Trouble mictionnel			Rare
	Néphrite		Très rare	
	Syndrome néphrotique		Très rare	
	Polyurie		Rare	
	Insuffisance rénale aiguë		Rare	
Affections des organes de reproduction et du sein	Rétention urinaire			Rare
	Trouble menstruel		Rare	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Trouble prostatique		Rare	
	Asthénie	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Frissons	Peu fréquent	Peu fréquent	
	Gêne	Peu fréquent		
	Sensation d'état anormal	Peu fréquent		
	Syndrome de sevrage médicamenteux (agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux : rares ; crises de panique, anxiété sévère, hallucinations, paresthésies, acouphènes et troubles inhabituels du SNC, c'est-à-dire confusion, délires, dépersonnalisation, déréalisation, paranoïa)			Rare/très rare
	Fatigue		Peu fréquent	Fréquent
	Malaise		Peu fréquent	
	Œdème périphérique		Rare	
	Douleur		Peu fréquent	
Investigations	Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent	Rare	Rare
	Augmentation du taux de phosphatases alcalines dans le sang	Peu fréquent		
	Augmentation du taux de lactate-déshydrogénase	Peu fréquent		

Dexkétoprofène-tramadol Dans les études cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les vomissements, les nausées et les sensations vertigineuses (respectivement 2,9 %, 2,7 % et 1,1 % des patients). **Dexkétoprofène** Gastro-intestinal : les événements indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères gastro-œsophagiens, des perforations et des hémorragies gastro-intestinales, parfois fatales, en particulier chez les patients âgés, peuvent survenir (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Des cas de nausées, de vomissements, de diarrhée, de flatulences, de constipation, de dyspepsie, de douleurs abdominales, de méléna, d'hématémèse, de stomatite ulcéreuse, d'aggravation de colite ou de maladie de Crohn (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ont été rapportés à la suite de l'administration de dexkétoprofène. Des cas de gastrite ont été observés de manière moins fréquente. Des cas d'œdèmes, d'hypertension et d'insuffisance cardiaque ont été rapportés en association à un traitement par AINS. Comme avec d'autres AINS, les effets indésirables suivants sont susceptibles de survenir : méningite aseptique, tout particulièrement chez les patients atteints de lupus érythémateux systémique ou de connectivite mixte ; et réactions hématologiques (purpura, anémie aplasique et hémolytique et, rarement, agranulocytose et hypoplasie médullaire). Réactions bulleuses, notamment syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare). Des données d'essais cliniques et d'épidémiologie suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à doses élevées et à long terme) peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Tramadol** Les effets indésirables liés au tramadol les plus fréquemment rapportés sont les nausées et les sensations vertigineuses, survenant chez plus de 10 % des patients. Une dépression respiratoire peut survenir si les doses recommandées sont largement dépassées ou si d'autres déprimeurs du SNC sont administrés de manière concomitante (voir rubrique « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Des cas d'aggravation d'un asthme existant ont été rapportés, bien qu'aucun lien de causalité n'ait pu être établi. Des convulsions épileptiformes sont survenues principalement après administration de doses élevées de tramadol ou après traitement concomitant avec des médicaments pouvant abaisser le seuil épileptogène ou provoquer eux-mêmes des convulsions cérébrales (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Des symptômes de sevrage, similaires à ceux observés en cas de sevrage des opiacés, peuvent survenir tels que : agitation, anxiété, nervosité, insomnie, hyperkinésie, tremblements et symptômes gastro-intestinaux. D'autres symptômes très rarement observés lors de l'arrêt du traitement par tramadol comprennent : les crises de panique, une anxiété sévère, des hallucinations, des paresthésies, des acouphènes et des troubles inhabituels du SNC (c'est-à-dire confusion, délires, dépersonnalisation, déréalisation et paranoïa). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr **Surdosage** Aucun cas de surdosage n'a été rapporté au cours des études cliniques. Les données rapportées pour le dexkétoprofène et le tramadol en monothérapies doivent être prises en compte. **Symptômes Dexkétoprofène** La symptomatologie en cas de surdosage de dexkétoprofène n'est pas connue. Les médicaments contenant du dexkétoprofène ont entraîné des troubles gastro-intestinaux (vomissements, anorexie, douleurs abdominales) et neurologiques (sommolence, vertiges, désorientation, céphalées). **Tramadol** En principe, en cas de surdosage de tramadol, les mêmes symptômes que ceux observés avec tous les autres analgésiques à action centrale (opioïdes) apparaissent. Ceux-ci incluent en particulier un myosis, des vomissements, un collapsus cardiovasculaire, des troubles de la conscience pouvant aller jusqu'au coma, des convulsions et une dépression respiratoire pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire. **Prise en charge Dexkétoprofène** En cas de prise accidentelle ou excessive, instaurer immédiatement un traitement symptomatique selon l'état clinique du patient. Si une dose supérieure à 5 mg/kg a été prise par un adulte ou un enfant, il convient d'administrer du charbon activé au cours de l'heure suivant l'ingestion. Le dexkétoprofène peut être éliminé par dialyse. **Tramadol** Garder les voies respiratoires libres (et éviter l'aspiration), maintenir la respiration et la circulation en fonction des symptômes. L'antidote en cas de dépression respiratoire est la naloxone. Dans des expériences menées sur les animaux, la naloxone n'avait aucun effet sur les convulsions. Dans ce cas, il convient d'administrer du diazépam par voie intraveineuse. En cas d'intoxication par voie orale, une désintoxication gastro-intestinale à l'aide de charbon activé est recommandée dans les deux heures suivant la prise du tramadol. Le tramadol peut être éliminé par dialyse, mais son épuration du sérum par hémodialyse ou hémofiltration est très faible. Par conséquent, le traitement d'une intoxication aiguë au tramadol par hémodialyse ou hémofiltration seule n'est pas adapté à une désintoxication. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES Propriétés Pharmacodynamiques Classe pharmacothérapeutique : Opioïdes en association avec des analgésiques non opioïdes, code ATC :** non encore attribué **Mécanisme d'action** Le dexkétoprofène est le sel de trométhamine de l'acide S-(+)-2-(3-benzoylphényl) propionique, un médicament analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique appartenant au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (M01AE). Le mécanisme d'action des anti-inflammatoires non stéroïdiens est lié à la réduction de la synthèse des prostaglandines par inhibition de la voie de la cyclo-oxygénase. Plus précisément, il existe une inhibition de la transformation de l'acide arachidonique en endoperoxydes cycliques, PGG2 et PGH2, qui produisent les prostaglandines PGE1, PGE2, PGF2α et PGD2 ainsi que la prostacycline PGI2 et des thromboxanes (TxA2 et TxB2). De plus, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pourrait affecter d'autres médiateurs de l'inflammation tels que les kinines, entraînant une action indirecte qui s'ajouterait à l'action directe. Des études animales et humaines ont démontré que le dexkétoprofène est un inhibiteur des activités de COX-1 et de COX-2. Le chlorhydrate de tramadol est un analgésique opioïde de synthèse à action centrale. Il s'agit d'un agoniste partiel et non sélectif des récepteurs opioïdes μ, δ et κ, avec une affinité particulière pour les récepteurs μ. L'activité opioïde est due à la fois à une liaison de faible affinité de la molécule et une liaison de plus grande affinité du métabolite O-déméthylé M1 aux récepteurs opioïdes μ. Dans les modèles animaux, M1 possède un effet analgésique jusqu'à 6 fois plus puissant que celui du tramadol et une affinité pour les récepteurs opioïdes μ 200 fois plus grande. Dans plusieurs tests réalisés sur les animaux, l'analgésie induite par le tramadol n'était que partiellement antagonisée par la naloxone, un antagoniste des opiacés. La contribution relative du tramadol et de M1 à l'analgésie humaine dépend des concentrations plasmatiques de chaque molécule. Il a démontré que le tramadol inhibe la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine *in vitro*, comme cela a été le cas pour certains autres analgésiques opioïdes. Ces mécanismes sont susceptibles de contribuer de manière indépendante au profil analgésique global du tramadol. Le tramadol possède un effet antitussif. À l'inverse de ce qui est observé pour la morphine, une large gamme de doses analgésiques de tramadol ne présentent pas d'effet déprimeur respiratoire. La motilité gastro-intestinale est également moins affectée. Les effets sur le système cardiovasculaire tendent à être légers. La puissance du tramadol serait de 1/10 (un dixième) à 1/6 (un sixième) celle de la morphine. **Effets pharmacodynamiques** Des études précliniques ont montré une interaction synergique entre les substances actives observée dans des modèles d'inflammation aiguë et chronique et suggèrent que des doses plus faibles de chaque substance active permettent d'obtenir une analgésie efficace. **Efficacité et sécurité clinique** Des études cliniques réalisées sur plusieurs modèles de douleur nociceptive modérée à sévère (y compris douleurs dentaires, somatiques et viscérales) ont montré l'efficacité analgésique effective de SKUDEXUM. Dans une étude en groupes parallèles, randomisée, en double aveugle et portant sur des doses multiples, réalisée sur 606 patientes présentant une douleur modérée à sévère après une hystérectomie abdominale, avec une moyenne d'âge de 47,6 ans (min : 25 - max : 73), l'efficacité analgésique de l'association par rapport aux composants individuels a été évaluée par la somme des différences entre les scores d'intensité de la douleur sur 8 heures (SPID₈) après la première dose du traitement à l'étude, l'intensité de la douleur étant évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 100 mm. Une valeur plus élevée de la SPID₈ indique un plus grand soulagement de la douleur. Le traitement par SKUDEXUM a entraîné un effet analgésique significativement plus important que celui des composants individuels administrés à la même dose (25 mg de dexkétoprofène) ou à une dose plus élevée (100 mg de tramadol), les résultats étant les suivants : SKUDEXUM (241,8), dexkétoprofène 25 mg (184,5) et tramadol 100 mg (157,3). Au cours des

8 premières heures après l'administration de SKUDEXUM, les patients ont rapporté une Intensité de Douleur significativement plus faible (ID-VAS = 33.6) avec une différence statistiquement significative ($p < 0.0001$) versus 25 mg de dexkétoprofène (ID-VAS = 42.6) et 100 mg de tramadol (ID-VAS = 42.9). L'effet antalgique supérieur a été aussi démontré sur une période de 56 heures après administration de doses répétées selon le schéma posologique dans une population ITT de patients, dans laquelle des patients qui n'ont pas reçu le traitement actif en première dose unique ont été exclus, avec une différence statistiquement significative ($p < 0.0001$) entre SKUDEXUM et 25 mg de dexkétoprofène (-8.4) et 100 mg de tramadol (-5.5). Les patients traités avec SKUDEXUM ont eu besoin de moins de médicaments de secours pour contrôler la douleur (11.8 % patients comparé à 21.3 % ($p = 0.0104$) et 21.4 % ($p = 0.0097$) sous 25 mg de dexkétoprofène et 100 mg de tramadol, respectivement). Quand l'impact de l'utilisation de médicaments de secours est pris en compte, l'effet antalgique supérieur de SKUDEXUM dans l'utilisation répétée sur 56 heures devient plus évident, atteignant une différence en ID-VAS en faveur du SKUDEXUM versus le dexkétoprofène (-11.0) et le tramadol (-9.1) avec une significativité statistique ($p < 0.0001$). Dans une étude en groupes parallèles, randomisée, en double aveugle et portant sur des doses multiples, réalisée sur 641 patients présentant une douleur modérée à sévère après une arthroplastie totale de la hanche, avec une moyenne d'âge de 61,9 ans (min : 29 - max : 80), l'efficacité analgésique de l'association par rapport aux composants individuels a été évaluée sur 8 heures après la première dose du traitement à l'étude (SPID8). Le traitement par SKUDEXUM a entraîné un effet analgésique significativement plus important que celui des composants individuels administrés à la même dose (25 mg de dexkétoprofène) ou à une dose plus élevée (100 mg de tramadol) ; les résultats étant les suivants : SKUDEXUM (246,9), dexkétoprofène 25 mg (208,8) et tramadol 100 mg (204,6). Au cours des 8 premières heures après SKUDEXUM, les patients ont rapporté une Intensité de Douleur significativement plus basse (ID-VAS = 26.3) avec une différence statistiquement significative ($p < 0.0001$) versus 25 mg de dexkétoprofène (ID-VAS = 33.6) et 100 mg de tramadol (ID-VAS = 33.7). L'effet antalgique supérieur a été aussi démontré sur 56 heures après l'administration de doses répétées selon le schéma posologique dans une population ITT dans laquelle des patients qui n'ont pas reçu le traitement actif en première dose unique ont été exclus, avec une différence statistiquement significative ($p < 0.0001$) entre SKUDEXUM et 25 mg de dexkétoprofène (-8.1) et 100 mg de tramadol (-6.3), respectivement. Les médicaments de secours pour contrôler la douleur ont été exigés chez 15.5 % de patients sous SKUDEXUM, en comparaison à 28.0 % ($p = 0.0017$) et 25.2 % ($p = 0.0125$) sous 25 mg de dexkétoprofène et 100 mg de tramadol, respectivement. Quand l'impact de l'utilisation des médicaments de secours est pris en compte, l'effet antalgique supérieur de SKUDEXUM dans l'utilisation répétée sur 56 heures devient plus évident, atteignant une différence statistique ($p < 0.0001$) en ID-VAS en faveur du SKUDEXUM versus le dexkétoprofène (-10.4) et tramadol (-8.3). **Population pédiatrique** L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études portant sur l'utilisation de SKUDEXUM dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de la douleur aiguë modérée à sévère (voir rubrique « Posologie et mode d'administration » pour des informations sur l'utilisation dans la population pédiatrique). **Propriétés pharmacocinétiques** Chez les sujets sains, l'administration concomitante de dexkétoprofène et de tramadol n'avait aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques de chacun des composants. Chez l'adulte sain normal, les concentrations plasmatiques maximales de dexkétoprofène et de tramadol sont atteintes en environ 30 minutes (15 à 60 min) et 1,6 à 2 heures respectivement. **Dexkétoprofène Absorption** Après administration de dexkétoprofène par voie orale chez l'homme, la C_{max} est atteinte en 30 min (15 à 60 min). En cas de prise concomitante de nourriture, l'aire sous la courbe (AUC) n'est pas modifiée, mais la C_{max} du dexkétoprofène diminue et sa vitesse d'absorption est réduite (augmentation de T_{max}). **Distribution** Les demi-vies de distribution et d'élimination du dexkétoprofène sont respectivement de 0,35 et de 1,65 heure. Comme c'est le cas pour d'autres médicaments avec une forte liaison aux protéines plasmatiques (99 %), le volume de distribution a une valeur moyenne inférieure à 0,25 L/kg. Dans des études pharmacocinétiques portant sur des doses multiples, il a été observé que l'AUC après la dernière administration ne diffère pas de celle obtenue après une dose unique, ce qui indique l'absence d'accumulation du médicament. **Biotransformation et élimination** Après l'administration de dexkétoprofène, seul l'énantiomère S-(+) est retrouvé dans les urines, ce qui démontre l'absence de conversion vers l'énantiomère R-(-) chez l'homme. La principale voie d'élimination du dexkétoprofène est la glucuronocouplage suivie de l'excrétion rénale. **Tramadol Absorption** Après administration par voie orale, plus de 90 % du tramadol est absorbé. La biodisponibilité absolue moyenne est de l'ordre de 70 %, indépendamment de la prise concomitante de nourriture. La différence entre le tramadol absorbé et le tramadol disponible non métabolisé est probablement due à un faible effet de premier passage. Après administration par voie orale, l'effet de premier passage est au maximum de 30 %. Le tramadol présente une forte affinité tissulaire ($V_{d,\beta} = 203 \pm 40$ L). La liaison aux protéines est d'environ 20 %. Après administration par voie orale d'une dose unique de 100 mg de tramadol sous forme de gélules ou de comprimés à de jeunes volontaires sains, les concentrations plasmatiques étaient détectables après environ 15 à 45 minutes, avec une C_{max} moyenne de 280 à 208 µg/L et un T_{max} de 1,6 à 2 h. **Distribution** Le tramadol traverse les barrières hématoencéphalique et placentaire. De très faibles quantités de la substance et de son dérivé O-déméthylé sont retrouvées dans le lait maternel (respectivement 0,1 % et 0,02 % de la dose ingérée). **Biotransformation** Chez l'homme, le tramadol est principalement métabolisé par N- et O-déméthylation et par conjugaison de produits de l'O-déméthylation avec l'acide glucuronique. Seul l'O-déméthyltramadol est pharmacologiquement actif. Il existe des différences quantitatives interindividuelles considérables entre les autres métabolites. À ce jour, onze métabolites ont été retrouvés dans les urines. Des expériences menées sur des animaux ont montré que l'O-déméthyltramadol est 2 à 4 fois plus puissant que la molécule mère. Sa demi-vie $t_{1/2\beta}$ (6 volontaires sains) est de 7,9 h (5,4 à 9,6 h) et correspond approximativement à celle du tramadol. L'inhibition de l'une ou des deux isoenzymes du cytochrome P450, CYP3A4 et CYP2D6, impliquées dans le métabolisme du tramadol, peut affecter la concentration plasmatique du tramadol ou de son métabolite actif. À ce jour, aucune interaction cliniquement significative n'a été signalée. **Élimination** La demi-vie d'élimination $t_{1/2\beta}$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment du mode d'administration. Chez les patients de plus de 75 ans, elle peut être multipliée par 1,4. Le tramadol et ses métabolites sont presque entièrement éliminés par voie rénale. L'excrétion urinaire cumulée est de 90 % de la radioactivité totale de la dose administrée. En cas d'altération des fonctions hépatique et rénale, la demi-vie peut être légèrement prolongée. Chez des patients présentant une cirrhose hépatique, des demi-vies d'élimination de $13,3 \pm 4,9$ h (tramadol) et de $18,5 \pm 9,4$ h (O-déméthyltramadol) ont été déterminées, avec dans un cas extrême, des demi-vies de 22,3 h et 36 h respectivement. Chez des patients présentant une insuffisance rénale (clearance de la créatinine inférieure à 5 mL/min), les valeurs étaient de $11 \pm 3,2$ h et de $16,9 \pm 3$ h. Dans un cas extrême, elles étaient respectivement de 19,5 h et 43,2 h. **Linéarité/non-linéarité** Le tramadol présente un profil pharmacocinétique linéaire à l'intérieur de l'intervalle posologique thérapeutique. La relation entre les concentrations sériques et l'effet analgésique est dose-dépendante, mais varie considérablement dans des cas isolés. Une concentration sérique comprise entre 100 et 300 ng/ml est généralement efficace. **Données de sécurité préclinique** **Association chlorhydrate de tramadol-dexkétoprofène** Les données précliniques concernant cette association n'ont révélé aucun danger particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles portant sur la pharmacologie de sécurité et la toxicité après doses répétées. Selon des tests *in vitro* et *in vivo*, l'association de dexkétoprofène et de tramadol n'a eu aucun effet significatif sur le système cardiovasculaire. Un effet moindre sur le transit gastro-intestinal a été observé avec l'association par rapport au tramadol en monothérapie. Une étude de toxicité chronique de 13 semaines réalisée sur des rats a mis en évidence une dose sans effet toxique (NOAEL) de 6 mg/kg/jour pour le dexkétoprofène et de 36 mg/kg/jour pour le tramadol (doses les plus élevées testées), et ce, que les molécules soient administrées en monothérapie ou en association (ce qui correspond aux expositions sur la base des ASC à la NOAEL après des doses uniques de 25,10 et 1,38 fois l'exposition humaine au dexkétoprofène et au tramadol respectivement, à une dose clinique unique de 25 mg de dexkétoprofène et 75 mg de tramadol). Aucune nouvelle toxicité, différente de celles décrites précédemment pour le dexkétoprofène et le tramadol, n'a été observée. **Dexkétoprofène** Les données précliniques portant sur le dexkétoprofène n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme sur la base d'études conventionnelles portant sur la pharmacologie de sécurité, la toxicité après administration à doses répétées, la génotoxicité, la reproductivité et l'immunopharmacologie. Les études de toxicité chronique réalisées chez la souris et le singe ont mis en évidence une dose sans effet toxique (NOAEL) de 3 mg/kg/jour. Les principaux effets toxiques observés à fortes doses étaient l'érosion gastro-intestinale et les ulcères dont l'apparition était dose-dépendante. La substance active dexkétoprofène trométamol montre un risque environnemental pour les algues. **Tramadol** Après administration répétée par voies orale et parentérale de tramadol pendant 6 à 26 semaines à des rats et des chiens et après administration par voie orale pendant 12 mois à des chiens, les examens hématologiques, cliniques, chimiques et histologiques n'ont montré aucune modification liée à la substance. Des manifestations au niveau du système nerveux central ne sont survenues qu'après administration de doses élevées dépassant largement l'intervalle thérapeutique. Elles comprenaient une agitation, une salivation excessive, des convulsions et une réduction de la prise de poids. Les rats et les chiens ont toléré respectivement des doses orales de 20 mg/kg et de 10 mg/kg de poids corporel. Les chiens ont toléré des doses administrées par voie rectale de 20 mg/kg de poids corporel sans aucune réaction. Chez le rat, des doses de tramadol supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour ont entraîné des effets toxiques sur les femelles gestantes et une augmentation de la mortalité néonatale. Dans la descendance, des conséquences ont été observées sous la forme de troubles de l'ossification et de retard dans l'ouverture du vagin et des yeux. La fertilité des mâles n'a pas été altérée. Après de fortes doses (supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour), les femelles présentaient une réduction du taux de gestation. Chez le lapin, des effets toxiques chez les femelles gestantes à des doses supérieures ou égales à 125 mg/kg ainsi que des anomalies squelettiques dans la descendance ont été observés. Il a été retrouvé dans certains tests *in vitro* des preuves d'effets mutagènes. Les études *in vivo* n'ont montré aucun effet de ce type. Selon les connaissances acquises à ce jour, le tramadol peut être considéré comme non mutagène. Des études portant sur le potentiel cancérogène du chlorhydrate de tramadol ont été réalisées chez le rat et la souris. Les études chez le rat n'ont montré aucun signe en faveur d'une augmentation de l'incidence des tumeurs qui serait liée à la substance. Dans l'étude menée chez la souris, on a observé une augmentation de l'incidence des adénomes hépatocellulaires chez les mâles (augmentation dose-dépendante et non significative à des doses supérieures ou égales à 15 mg/kg) ainsi qu'une augmentation des tumeurs pulmonaires chez les femelles de tous les groupes (augmentation significative mais non dose-dépendante). **DONNÉES PHARMACEUTIQUES Liste des excipients Noyau du comprimé** : cellulose microcristalline ; amidon de maïs pré-gélatinisé ; croscarmellose de sodium ; fumarate de stéaryle sodique ; silice colloïdale anhydre. **Pellicule** : alcool de polyvinyle ; dioxyde de titane ; macrogol/PEG 3350 ; talc. **Durée de conservation** 30 mois sous plaquette PA/aluminium/PVC/aluminium et PVC/PVDC/aluminium ; 2 ans sous plaquette PVC/PE/PVDC/aluminium. **Précautions particulières de conservation** Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières concernant la température. Conserver le médicament dans son emballage d'origine afin de le protéger de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur** Les comprimés sont fournis sous plaquettes de trois compositions différentes : Plaquette en PA/aluminium/PVC/aluminium ; Plaquette en PVC/PE/PVDC/aluminium ; Plaquette en PVC/PVDC/aluminium. Boîtes de 2, 4, 10, 15, 20, 30, 50, 100 comprimés pelliculés/boîte ou multipacks contenant 500 (5 boîtes de 100) comprimés pelliculés/boîte. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **Précautions particulières d'élimination et de manipulation** Pas d'exigences particulières. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A.** 1 AVENUE DE LA GARE 1611 LUXEMBOURG LUXEMBOURG **L'EXPLOITANT DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ MENARINI FRANCE** 1/7 RUE DU JURA 94633 RUNGIS CEDEX. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 34009 300 485 59 ; Boîte de 10 comprimé(s) sous plaquette(s) en PVC/PVDC/aluminium. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 11/04/2016. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 13/10/2016 V1A. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** Liste I. Non remboursé et non agréé aux collectivités en date du 26/01/2017 (demandes à l'étude).

Les informations recueillies font l'objet de traitements informatiques destinés aux laboratoires MENARINI, pour l'activité de la visite médicale et pour répondre aux obligations légales de transparence et de publication des liens des entreprises. Conformément à la loi 78-17 modifiée par la loi 2004-801, vous pouvez exercer à tout moment votre droit d'accès et de rectification des données vous concernant auprès de MENARINI France 1 rue du Jura - BP 40528 - 94633 RUNGIS Cedex. Vous pouvez également, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement destiné à l'activité de visite médicale, portant sur des données vous concernant.

Vous souhaitez nous faire part de votre avis sur la qualité de l'information médicale délivrée par nos équipes de visiteurs médicaux, les laboratoires MENARINI sont à l'écoute de vos commentaires ou remarques et mettent à votre disposition une adresse email : qualite@menarini.fr

