

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Diclofénac

Le diclofénac peut augmenter les concentrations plasmatiques de lithium et de digoxine. Bien que les études cliniques ne semblent pas indiquer que le diclofénac a une influence sur l'effet des anticoagulants, il existe des rapports isolés d'un risque accru d'hémorragie avec l'utilisation combinée du diclofénac et d'un traitement anticoagulant. Est nécessaire, une surveillance étroite de ces patients est nécessaire. Comme les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, le diclofénac à forte dose peut inhiber de manière réversible l'agrégation plaquettaire.

Des études cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré avec des antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Cependant, des cas isolés d'effets hypoglycémiques et hyperglycémiques ont nécessité un ajustement de la posologie des agents hypoglycémisants. Des cas de toxicité grave ont été rapportés lorsque le méthotrexate et les AINS sont administrés dans les 24 heures les uns des autres. Cette interaction est médiée par l'accumulation de méthotrexate résultant d'une altération de l'excrétion rénale en présence de l'AINS.

Des convulsions peuvent survenir en raison d'une interaction entre les quinolones et les AINS. Cela peut se produire chez les patients avec ou sans antécédents d'épilepsie ou de convulsions. Par conséquent, la prudence s'impose lorsqu'on envisage l'utilisation d'une quinolone chez des patients qui reçoivent déjà un AINS. La co-administration de Diclofénac avec de l'aspirine ou des corticostéroïdes peut augmenter le risque de saignement gastro-intestinal ou d'ulcération. Éviter l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus. Comme les autres AINS, le diclofénac peut inhiber l'activité des diurétiques. Un traitement concomitant avec des diurétiques épargneurs de potassium peut être associé à une augmentation de la kaliémie, qui doit donc être surveillée fréquemment.

L'utilisation concomitante de glycosides cardiaques et d'AINS chez les patients peut exacerber l'insuffisance cardiaque, réduire le DFG et augmenter les taux plasmatiques de glycosides.

Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant 8 à 12 jours après l'administration de la mifépristone car les AINS peuvent réduire l'effet de la mifépristone.

L'utilisation concomitante d'AINS avec des médicaments antihypertenseurs (c'est-à-dire des bêta-bloquants, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), des diurétiques) peut entraîner une diminution de leur effet antihypertenseur via l'inhibition de la synthèse vasodilatatrice des prostaglandines.

Des cas de néphrotoxicité ont été rapportés chez des patients recevant simultanément de la ciclosporine et des AINS, dont le diclofénac sodique. Risque accru possible de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec du tacrolimus. Cela pourrait être médié par les effets antiprostaglandines rénaux des AINS et des inhibiteurs de la calcineurine.

Paracétamol

Cholestyramine : La vitesse d'absorption du paracétamol est réduite par la cholestyramine. Par conséquent, la cholestyramine ne doit pas être prise dans l'heure qui suit si une analgésie maximale est requise. Métoctopamide et dompéridone : L'absorption du paracétamol est augmentée par le métoctopamide et la dompéridone. Cependant, l'utilisation simultanée ne doit pas être évitée.

Warfarine : L'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres coumarines peut être renforcé par une utilisation régulière et prolongée de paracétamol avec un risque accru de saignement ; des doses occasionnelles n'ont pas d'effet significatif. Chloramphénicol : Augmentation de la concentration plasmatique de chloramphénicol.

Grossesse

Des anomalies congénitales ont été signalées en association avec l'administration d'AINS chez l'homme, cependant, elles sont peu fréquentes et ne semblent pas suivre de schéma discernable. Compte tenu des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire fœtal (par exemple une fermeture prématurée du canal artériel) et de l'inertie utérine, l'utilisation au cours du dernier trimestre de la grossesse est contre-indiquée. Le début du travail peut être retardé et sa durée augmentée avec une tendance hémorragique accrue chez la mère et l'enfant. Les AINS ne doivent pas être utilisés pendant les deux premiers trimestres de la grossesse ou du travail à moins que le

bénéfice potentiel ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. La dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée doit être aussi courte que possible.

ALLAITEMENT

Après des doses de 50 mg de comprimés entérosolubles toutes les 8 heures, des traces de substance active ont été détectées dans le lait maternel, mais en quantités si faibles qu'aucun effet indésirable sur le nourrisson allaité n'est à craindre. Les AINS doivent si possible être évités pendant l'allaitement.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les symptômes secondaires possibles signalés comprennent les douleurs/troubles d'estomac ; saignement de l'estomac, maux de tête, étourdissements et éruption cutanée. Rarement, il a été rapporté comme provoquant des anomalies du tableau sanguin général, des fonctions rénales et hépatiques ; et ulcération de l'estomac.

SURDOSAGE

Symptômes d'un surdosage de diclofénac

Les symptômes comprennent des maux de tête, des nausées, des vomissements, des douleurs épigastriques, des saignements gastro-intestinaux, rarement diarrhée, désorientation, excitation, coma, somnolence, acouphènes, évanouissement, parfois convulsions. Dans de rares cas d'intoxication importante, une insuffisance rénale aiguë et des lésions hépatiques sont possibles.

Symptômes d'un surdosage de paracétamol

Les symptômes d'un surdosage en paracétamol dans les 24 premières heures sont la pâleur, les nausées, les vomissements, l'anorexie et les douleurs abdominales. Les dommages au foie peuvent devenir apparents 12 à 48 heures après l'ingestion. Des anomalies du métabolisme du glucose et une acidose métabolique peuvent survenir. En cas d'intoxication grave, l'insuffisance hépatique peut évoluer vers une encéphalopathie, une hémorragie, une hypoglycémie, un œdème cérébral et la mort. Une insuffisance rénale aiguë avec nécrose tubulaire aiguë, fortement évoquée par des douleurs lombaires, une hématurie et une protéinurie, peut se développer même en l'absence d'atteinte hépatique sévère. Des arythmies cardiaques et des pancréatites ont été rapportées.

Mesures thérapeutiques

Les patients doivent être traités de façon symptomatique selon les besoins. Dans l'heure qui suit l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, le charbon actif doit être envisagé. Alternativement, chez les adultes, un lavage gastrique doit être envisagé dans l'heure suivant l'ingestion de quantités potentiellement toxiques. Les convulsions fréquentes ou prolongées doivent être traitées avec du diazépam intraveineux. D'autres mesures peuvent être indiquées par l'état clinique du patient

STOCKAGE

Conserver en dessous de 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRÉSENTATION

DESDOL (PARACÉTAMOL ET DICLOFÉNAC SODIQUE COMPRIMÉS) est disponible en Alu-PVC Blister de 10 Comprimés.

© Marque déposée

Fabriqué en Inde par :

UTTARANCHAL BIOTECH LIMITED

Jai Nagar No. 3, Dineshpur Road,
Rudrapur - 263153, Uttarakhand, INDIA.

À l'usage d'un médecin agréé, d'un hôpital ou d'un laboratoire uniquement

PARACÉTAMOL ET DICLOFÉNAC SODIQUE COMPRIMÉS

DESDOL®

AVERTISSEMENT Hépatotoxicité : La prise de plus d'une dose quotidienne de paracétamol peut provoquer de graves lésions hépatiques ou des réactions allergiques (par exemple, gonflement du visage, de la bouche et de la gorge, difficulté à respirer, démangeaisons ou éruption cutanée). La plupart des cas d'atteinte hépatique sont associés à l'utilisation de paracétamol à des doses supérieures à 4 000 mg par jour. (Voir MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

COMPOSITION

Chaque comprimé pelliculé contient :
Paracétamol BP 325 mg
Diclofénac Sodique BP 50 mg
Excipients q. s.
Couleur : Dioxyde de titane BP

DESCRIPTION

DESDOL est une association à dose fixe de Paracétamol 325 mg et de Diclofénac Sodique 50 mg. Cette association offre l'avantage des effets périphériques du Diclofénac et de l'effet central du Paracétamol pour la gestion de la douleur.

Le diclofénac est un agent non stéroïdien doté de propriétés analgésiques/anti-inflammatoires marquées. C'est un inhibiteur de la prostaglandine synthétase (cyclo-oxygénase).

Le paracétamol agit principalement en inhibant la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central et, dans une moindre mesure, par une action périphérique en bloquant la génération des impulsions douloureuses. Le paracétamol fait partie des analgésiques doux efficaces, adaptés au traitement des douleurs légères à modérées.

PHARMACOLOGY

Pharmacodynamie

Diclofénac sodique : Le diclofénac sodique est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) qui présente des activités anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques chez les modèles animaux. Le mécanisme d'action des comprimés à libération retardée de diclofénac sodique, comme celui des autres AINS, n'est pas complètement élucidé mais peut être lié à l'inhibition de la prostaglandine synthétase.

Paracétamol : Le paracétamol est un dérivé de l'aniline avec des actions analgésiques et antipyrétiques similaires à celles de l'aspirine mais sans activité anti-inflammatoire démontrable. Le paracétamol est moins irritant pour l'estomac que l'aspirine. Il n'affecte pas l'agrégation thrombocytaire ni le temps de saignement. Le paracétamol est généralement bien toléré par les patients hypersensibles à l'acide acétylsalicylique. Action antalgique : L'action analgésique centrale du paracétamol ressemble à celle de l'aspirine. Il produit une analgésie en élevant le seuil de la douleur. Effet antipyrétique : L'effet antipyrétique du paracétamol est attribué à sa capacité à inhiber la COX dans le cerveau où le tonus du peroxyde est faible. Des preuves récentes suggèrent que l'inhibition de la COX-3 (supposée être un produit variant d'épissage du gène COX-1) pourrait représenter un mécanisme central principal par lequel le paracétamol diminue la douleur et éventuellement la fièvre. Lorsqu'ils sont utilisés ensemble, les actions du paracétamol s'installent plus tôt et procurent un soulagement de la douleur avant que les effets du diclofénac sodique ne s'installent.

UP187AA

Pharmacocinétique

Diclofénac

L'absorption est complète mais le début est retardé jusqu'au passage dans l'estomac, qui peut être affecté par la nourriture qui retarde la vidange de l'estomac. La concentration plasmatique maximale moyenne de diclofénac a été atteinte après environ 2 heures (une dose de 50 mg produit 1,48 ± 0,65 µg/ml (1,5 µg/ml 5 µmol/l)).

Environ la moitié du diclofénac administré est métabolisée lors de son premier passage dans le foie (effet de "premier passage"), l'aire sous la courbe des concentrations (ASC) après administration orale est environ la moitié de celle après une dose parentérale équivalente.

Le comportement pharmacocinétique ne change pas lors d'administrations répétées. L'accumulation ne se produit pas, à condition que les intervalles posologiques recommandés soient respectés. Les concentrations plasmatiques atteintes chez les enfants ayant reçu des doses équivalentes (mg/kg, poids corporel) sont similaires à celles obtenues chez les adultes. La substance active est liée à 99,7 % aux protéines, principalement à l'albumine (99,4 %).

Le diclofénac pénètre dans le liquide synovial, où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après que les valeurs plasmatiques maximales ont été atteintes. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Deux heures après avoir atteint les valeurs plasmatiques maximales, les concentrations de la substance active sont déjà plus élevées dans le liquide synovial que dans le plasma et restent plus élevées jusqu'à 12 heures. La biotransformation du diclofénac se produit en partie par glucuronidation de la molécule intacte, mais principalement par hydroxylation et méthylation simples et multiples, résultant en plusieurs métabolites phénoliques, dont la plupart sont convertis en conjugués de glucuronide. Deux métabolites phénoliques sont biologiquement actifs, mais dans une bien moindre mesure que le diclofénac.

La clairance systémique totale du diclofénac dans le plasma est de 263 ± 56 mL/min (valeurs moyennes ± ET). La demi-vie terminale dans le plasma est de 1 à 2 heures. Quatre des métabolites, dont les deux actifs, ont également de courtes demi-vies plasmatiques de 1 à 3 heures.

Environ 60 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de conjugué glucuronide de la molécule intacte et sous forme de métabolites, dont la plupart sont également convertis en conjugués glucuronide. Moins de 1 % est excrété sous forme inchangée. Le reste de la dose est éliminé sous forme de métabolites par la bile dans les fèces. Caractéristiques chez les patients

Âgés.

Aucune différence pertinente liée à l'âge dans l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion du médicament n'a été observée, autre que la découverte que chez cinq patients âgés, une perfusion iv de 15 minutes a entraîné des concentrations plasmatiques 50 % plus élevées que celles attendues chez les jeunes sujets en bonne santé. Insuffisance rénale. Chez les patients insuffisants rénaux, aucune accumulation de la substance active inchangée ne peut être déduite de la cinétique d'une dose unique lors de l'application du schéma posologique habituel. À une clairance de la créatinine < 10 mL/min, les taux plasmatiques à l'état d'équilibre calculés des métabolites hydroxy sont environ 4 fois plus élevés que chez les sujets normaux. Cependant, les métabolites sont finalement éliminés par la bile.

Patients atteints de maladie hépatique

Chez les patients atteints d'hépatite chronique ou de cirrhose non décompensée, la cinétique et le métabolisme du diclofénac sont les mêmes que chez les patients sans maladie hépatique.

Paracétamol

Absorption : Le paracétamol est bien absorbé par voie orale. La demi-vie plasmatique est d'environ 2 heures.

Distribution : la liaison aux protéines plasmatiques est négligeable à la concentration thérapeutique habituelle, mais augmente avec l'augmentation des concentrations. L'acétaminophène est distribué de manière relativement uniforme dans la plupart des fluides corporels. La demi-vie plasmatique est de (t1/2) 2-3 heures et l'effet après

administration orale dure 3-5 heures.

Métabolisme : le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie par conjugaison au glucuronide et au sulfate. Une petite quantité (environ 3 à 10 % d'une dose thérapeutique) est métabolisée par oxydation et le métabolite intermédiaire réactif ainsi formé est lié préférentiellement au glutathion hépatique et excrété sous forme de conjugués de cystéine et d'acide mercapturique.

Élimination : L'excrétion se fait par les reins. 2 à 3 % d'une dose thérapeutique sont excrétés sous forme inchangée ; 80 à 90 % sous forme de glucuronide et de sulfate et une plus petite quantité sous forme de dérivés de la cystéine et de l'acide mercapturique.

LES INDICATIONS

DESDOL aide à réduire les maux de tête, les douleurs corporelles, les douleurs menstruelles et dentaires, les blessures sportives et les accidents, les rhumatismes, l'arthrite, le lumbago, la bursite et la sciatique. Prise en charge de la dysménorrhée primaire, soulagement rapide de la douleur, affections rhumatoïdes non articulaires, rhumatoïde ou arthrose, spondylose cervicale, inflammation infectieuse et affections dentaires, fièvre associée à l'inflammation.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

La dose maximale recommandée de DESDOL est de deux comprimés par jour, à raison d'un comprimé le matin et d'un comprimé le soir.

CONTRE-INDICATIONS

DESDOL est contre-indiqué en cas d'allergie à l'aspirine, d'inflammation sévère de l'intestin, d'ulcération de l'estomac et du dernier tiers de la grossesse.

AVERTISSEMENTS ET PRECAUTIONS

Diclofénac

Les effets indésirables peuvent être minimisés en utilisant la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les symptômes.

L'utilisation concomitante de diclofénac avec des AINS, y compris des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase-2, doit être évitée.

Les personnes âgées ont une fréquence accrue de réactions indésirables aux AINS, en particulier des saignements gastro-intestinaux et des perforations qui peuvent être fatales.

Une surveillance médicale étroite est impérative chez les patients présentant des symptômes indiquant des troubles gastro-intestinaux, avec des antécédents évoquant une ulcération gastrique ou intestinale, une colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn, car ces affections peuvent être exacerbées.

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier lorsqu'ils sont âgés, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux).

Des cas d'hématémèse, de méléna, d'ulcération ou de perforation pouvant être fatals ont été rapportés avec tous les AINS. Ils peuvent survenir à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves. Dans les rares cas où une hémorragie ou une ulcération gastro-intestinale survient chez les patients recevant du diclofénac, le médicament doit être arrêté.

Le risque d'hémorragie, d'ulcération ou de perforation gastro-intestinale est plus élevé avec l'augmentation des doses d'AINS, chez les patients ayant des antécédents d'ulcère, en particulier s'ils sont compliqués d'hémorragie ou de perforation, et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement avec la dose la plus faible disponible. 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 de façon concomitante de l'aspirine à faible dose, d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal.

La prudence s'impose chez les patients recevant des médicaments concomitants susceptibles d'augmenter le risque d'ulcération ou de saignement, tels que les

corticostéroïdes oraux, les anticoagulants tels que la warfarine, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les agents antiplaquettaires tels que l'aspirine.

Une surveillance médicale étroite est également impérative chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique. Comme avec d'autres médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également survenir sans exposition antérieure au médicament. Comme les autres AINS, le diclofénac peut masquer les signes et symptômes d'infection en raison de ses propriétés pharmacodynamiques.

Les patients insuffisants rénaux, cardiaques ou hépatiques et les personnes âgées doivent être surveillés car l'utilisation d'AINS peut entraîner une détérioration de la fonction rénale. La dose efficace la plus faible doit être utilisée et la fonction rénale doit être surveillée.

L'importance des prostaglandines dans le maintien du flux sanguin rénal doit être prise en compte chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou rénale, ceux qui sont traités par des diurétiques ou qui se remettent d'une intervention chirurgicale majeure. Les effets sur la fonction rénale sont généralement réversibles à l'arrêt du diclofénac. Si les tests anormaux de la fonction hépatique persistent ou s'aggravent, des signes cliniques ou des symptômes compatibles avec développement d'une maladie ou si d'autres manifestations apparaissent (éosinophilie, éruption cutanée), le diclofénac doit être arrêté. L'hépatite peut survenir sans symptômes prodromiques.

L'utilisation de diclofénac chez les patients atteints de porphyrie hépatique peut déclencher une crise. Le diclofénac peut inhiber de manière réversible l'agrégation plaquettaire. Les patients présentant des défauts d'hémostase, une diathèse hémorragique ou des anomalies hématologiques doivent être étroitement surveillés.

Tous les patients qui reçoivent des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être surveillés par mesure de précaution, par ex. fonction rénale, fonction hépatique (une élévation des enzymes hépatiques peut survenir) et numération globulaire. Ceci est particulièrement important chez les personnes âgées.

Comme d'autres médicaments qui inhibent l'activité de la prostaglandine synthétase, le diclofénac sodique et d'autres AINS peuvent déclencher un bronchospasme s'ils sont administrés à des patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique. développement d'une maladie ou si d'autres manifestations apparaissent (éosinophilie, éruption cutanée), le diclofénac doit être arrêté. L'hépatite peut survenir sans symptômes prodromiques.

L'utilisation de diclofénac chez les patients atteints de porphyrie hépatique peut déclencher une crise. Le diclofénac peut inhiber de manière réversible l'agrégation plaquettaire. Les patients présentant des défauts d'hémostase, une diathèse hémorragique ou des anomalies hématologiques doivent être étroitement surveillés.

Tous les patients qui reçoivent des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens doivent être surveillés par mesure de précaution, par ex. fonction rénale, fonction hépatique (une élévation des enzymes hépatiques peut survenir) et numération globulaire. Ceci est particulièrement important chez les personnes âgées.

Comme d'autres médicaments qui inhibent l'activité de la prostaglandine synthétase, le diclofénac sodique et d'autres AINS peuvent déclencher un bronchospasme s'ils sont administrés à des patients souffrant ou ayant des antécédents d'asthme bronchique.

Paracétamol

La prudence est recommandée lors de l'administration de paracétamol chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique sévère. Les risques de surdosage sont plus élevés chez les personnes atteintes d'une maladie hépatique alcoolique non cirrhotique. Ne pas dépasser la dose indiquée.

Ne pas prendre avec d'autres produits contenant du paracétamol.

Si les symptômes persistent pendant plus de 3 jours ou s'aggravent, consultez votre médecin.

Un avis médical immédiat doit être recherché en cas de surdosage, même si vous vous sentez bien.