



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

NOM DE MARQUE

PAINEX

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE

Ibuprofène + Paracétamol

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

DOSAGE

Ibuprofène 50mg + paracétamol 500mg

PRESENTATION

Boîte de 10

VOIE D'ADMINISTRATION

Orale



Caplin Point Laboratories Limited

.shch Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

Composition qualitative et quantitative en principes actifs et en excipients

BATCH SIZE	: 102000 Nos.		STD	I H S
PRACTICAL YIELD	: 100000 Nos.	Wt. variation	5%	3%
AVERAGE WEIGHT	: 910mg	DT(NMT)	15Min	8Min
PUNCH SIZE	: 19x8.8mm	Friability(NMT)	1%	1%
THICKNESS	: 6.7-7.0 mm			
SHELF LIFE	: 3 Years			

Part I Mixing

S. No.	Name of the Materials	Specification	Label claim	Overages	Quantity per Batch Kg.
1	Ibuprofen	BP	400mg	1%	41.208
2	Paracetamol	BP	325mg	1%	33.482
3	Maize Starch	BP			4.1
4	Microcrystalline cellulose	BP			2
5	Colloidal silicondioxide	USP/NF			1.02
Part II	paste				
1	maize starch BP	BP			3.6
2	Sodium propyl hydroxy benzoate	BP			0.102
3	Sodium benzoate	BP			0.025
10	Purified water	I.H.S			QS

Dried granules wt.(-0.28) = 85.813Kg



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

PART II LUBRICATION

11	Maize Starch	BP			5.135
12	Talc	USP			1.224
13	Colloidal silicon dioxide	USP/NF			0.255
14	Magnesium stearate	BP			0.357

Total wt. 92.784 Kg



Caplin Point Laboratories Limited

Shchich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

FORMES ET PRESENTATIONS

Comprimé blancs oblongue (boîte de 30, sous plaquettes thermoformées).

Comprimé blancs oblongue (boîte de 10, sous plaquettes thermoformées).

<i>Comprimé :</i>	<i>p cp</i>
Ibuprofène (DCI)	400 mg
Paracétamol (DCI)	325 mg

CLASSE PHARMACOTHERAPEUTIQUE :

Antalgique + Anti inflammatoire.

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

- Traitement symptomatique des affections douloureuses d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Traitement de la crise de migraine légère à modérée, avec ou sans aura.
- Traitement des douleurs modérées dans l'arthrose (hanche, genou).
- Dysménorrhées.
- Traitement symptomatique au long cours des rhumatismes inflammatoires chroniques,
- Traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës de rhumatisme abarticulaire, et articulaire,
- Névralgies, affections post-traumatiques de l'appareil locomoteur

Comprimé : réservé à l'adulte de plus de 15 ans,

Dysménorrhées :

1 comprimé de PAÏNEX par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés jour (soit 1200 mg Ibuprofène et 975 mg de de paracétamol par jour), à commencer dès l'apparition des règles et pendant une durée de 1 à 3 jours.

Crise de migraine :

1 comprimé de PAÏNEX à prendre le plus tôt possible dès le début de la crise de migraine.

Affections douloureuses et/ou états fébriles :

1 comprimé de PAÏNEX par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés par jour (soit 1200 mg Ibuprofène et 975 mg de de paracétamol par jour).



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

Douleurs dans l'arthrose (hanche, genou) :

1 comprimé de PAÏNEX par prise, à renouveler si nécessaire, sans dépasser 3 comprimés par jour (soit 1200 mg Ibuprofène et 975 mg de paracétamol par jour).

Sujet âgé :

Cependant des précautions sont à prendre

Fréquence et moment d'administration :

Les comprimés sont à prendre de préférence au cours d'un repas.

Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de fièvre ou de douleur. Elles doivent être espacées d'au moins 6 heures.

Mode d'administration :

Voie orale.

Les comprimés sont à avaler tels quels, avec un grand verre d'eau, de préférence au cours des repas.

CONTRE-INDICATIONS

Liés à l'ibuprofène :

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) : cf. Grossesse/Allaitement.
- Antécédent d'allergie ou d'asthme déclenché par la prise d'ibuprofène ou de substances d'activité proche telles que autres AINS, aspirine.
- Antécédents d'allergie à l'un des excipients.
- Ulcère gastroduodéal en évolution.
- Insuffisance hépatocellulaire sévère.
- Insuffisance rénale sévère.
- Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée.
- Lupus érythémateux disséminé.
- Enfant de moins de 6 ans (contre-indication liée à la forme comprimé)

-Liés au paracétamol :

- Hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants.
- Insuffisance hépatocellulaire.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

-Liés à l'ibuprofène :



Caplin Point Laboratories Limited

.shch Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

- Les patients présentant un asthme associé à une rhinite chronique, à une sinusite chronique et/ou à une polypose nasale, ont un risque de manifestation allergique lors de la prise d'aspirine et/ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens plus élevé que le reste de la population.
L'administration de cette spécialité peut entraîner une crise d'asthme, notamment chez certains sujets allergiques à l'aspirine ou à un AINS (cf Contre-indications).
- Les hémorragies gastro-intestinales ou les ulcères/perforations peuvent se produire à n'importe quel moment en cours de traitement sans qu'il y ait nécessairement de signes avant-coureurs ou d'antécédents. Le risque relatif augmente chez le sujet âgé, fragile, de faible poids corporel, le malade soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire (cf Interactions).
En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.
- La varicelle peut exceptionnellement être à l'origine de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous. A ce jour, le rôle favorisant des AINS dans l'aggravation de ces infections ne peut être écarté. Il est donc prudent d'éviter l'utilisation de PAÏNEX comprimé et suspension buvable en flacon en cas de varicelle (cf. Effets indésirables).
- Des réactions cutanées sévères et des allergies mettant en jeu le pronostic vital peuvent se produire avec tous les AINS. Il y a lieu d'interrompre le traitement par ibuprofène en présence d'effets indésirables cutanéomuqueux.
- Lors de la prescription, le médecin devra prendre en compte le fait que des cas d'infertilité secondaire anovulatoire par non-rupture du follicule de De Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.
- Sujet âgé : l'âge ne modifiant pas la cinétique de l'ibuprofène, la posologie ne devrait pas avoir à être modifiée en fonction de ce paramètre (comprimé).
- L'ibuprofène sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodénal, hernie hiatale, hémorragies digestives...).
- En début de traitement, une surveillance attentive du volume de la diurèse et de la fonction rénale est nécessaire chez les malades insuffisants cardiaques, hépatiques et rénaux chroniques, chez les patients prenant un diurétique, après une intervention chirurgicale majeure ayant entraîné une hypovolémie et particulièrement chez le sujet âgé.
- En cas de troubles de la vue, quels qu'ils soient, un examen ophtalmologique complet doit être effectué.
- Au cours de traitements prolongés, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

-Liés au paracétamol :

Pour éviter un risque de surdosage :

- Vérifier l'absence de paracétamol dans la composition d'autres médicaments ;
- Respecter les doses maximales recommandées.

Doses maximales recommandées :



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

- Enfant de 41 kg à 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 3 g/j
- Adulte et enfant de plus de 50 kg : la dose totale de paracétamol ne doit pas excéder 4 g/j

La prise de comprimé (non effervescent) et de gélule est contre-indiquée chez l'enfant avant 6 ans, car elle peut entraîner une fausse route.

- Le paracétamol est à utiliser avec précaution en cas de :
 - Poids < 50 kg ;
 - Insuffisance hépatocellulaire légère à modérée ;
 - Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) : cf. Posologie/Mode d'administration, Pharmacocinétique ;

- Alcoolisme chronique ;
- Malnutrition chronique (réserves basses en glutathion hépatique) ;
- Déshydratation.

En cas de découverte d'une hépatite virale aiguë, il convient d'arrêter le traitement.

INTERACTIONS :

Interactions médicamenteuses :

-Liés à l'ibuprofène

- Risque lié à l'hyperkaliémie :
Certains médicaments ou classes thérapeutiques sont susceptibles de favoriser la survenue d'une hyperkaliémie : les sels de potassium, les diurétiques hyperkaliémisants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), les immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou le tacrolimus, le triméthoprim.
- L'association de ces médicaments majore le risque d'hyperkaliémie. Ce risque est particulièrement important avec les diurétiques épargneurs de potassium, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium, tandis que l'association d'un IEC et d'un AINS, par exemple, est à moindre risque dès l'instant que sont mises en oeuvre les précautions recommandées.

Pour connaître les risques et les niveaux de contraintes spécifiques aux médicaments hyperkaliémisants, il convient de se reporter aux interactions propres à chaque substance.

Toutefois, certaines substances, comme le triméthoprim, ne font pas l'objet d'interactions spécifiques au regard de ce risque. Néanmoins, ils peuvent agir comme facteurs favorisants lorsqu'ils sont associés à d'autres médicaments comme ceux sus-mentionnés.

- Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :
Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine et le clopidogrel, le tirofiban, l'eptifibatide et l'abciximab, l'iloprost.

L'utilisation de plusieurs antiagrégants plaquettaires majore le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine ou analogues (hirudines), aux anticoagulants oraux et aux thrombolytiques, et doit être prise en compte en maintenant une surveillance régulière, clinique et biologique.

L'administration simultanée d'ibuprofène avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade.

Déconseillées :

- Autres AINS (y compris l'aspirine à dose élevée et les autres salicylés) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
Pour l'acide acétylsalicylique, sont concernées les doses anti-inflammatoires (≥ 1 g par prise et/ou ≥ 3 g par jour) et les doses antalgiques ou antipyrétiques (≥ 500 mg par prise et ou < 3 g par jour).
- Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.
- Héparines de bas poids moléculaire et apparentés, et non fractionnées (à doses curatives et/ou chez le sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique (agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique étroite.
- Lithium : augmentation de la lithémie pouvant atteindre des valeurs toxiques (diminution de l'excrétion rénale du lithium). Si l'association ne peut être évitée, surveiller étroitement la lithémie et adapter la posologie du lithium pendant l'association et après l'arrêt de l'AINS.
- Méthotrexate, utilisé pour des doses supérieures à 20 mg/semaine : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Pemetrexed : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Chez les patients ayant une fonction rénale faible à modérée (clairance de la créatinine comprise entre 45 ml/min et 80 ml/min)

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), inhibiteurs de l'angiotensine II : insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté) par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade. Surveiller la fonction rénale en début de traitement.
- Méthotrexate, utilisé à faibles doses (≤ 20 mg/semaine) : augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).
- Méthotrexate par les anti-inflammatoires). Contrôle hebdomadaire de l'hémogramme durant les premières semaines de l'association. Surveillance accrue en cas d'altération (même légère) de la fonction rénale, ainsi que chez le sujet âgé.



Caplin Point Laboratories Limited

Shchich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

- Pemetrexed : risque de majoration de la toxicité du pemetrexed (diminution de sa clairance rénale par les AINS). Chez les patients ayant une fonction rénale normale. Surveillance biologique de la fonction rénale.
- Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé. Surveiller la fonction rénale en début de traitement par l'AINS.

A prendre en compte :

- Acide acétylsalicylique (doses antiagrégantes de 50 mg à 375 mg par jour en une ou plusieurs prises) : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost) : augmentation du risque hémorragique.
- Autres hyperkaliémiants : risque de majoration de l'hyperkaliémie, potentiellement létale.
- Bêtabloquants (sauf esmolol) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).
- Héparines de bas poids moléculaires et apparentées, ou non fractionnées (doses préventives) : augmentation du risque hémorragique.
- Déférasirox : majoration du risque ulcérogène et hémorragique digestif.
- Glucocorticoïdes (sauf hydrocortisone en traitement substitutif) : augmentation du risque d'ulcération et hémorragie gastro-intestinale.
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : majoration du risque hémorragique.

-Liés au paracétamol :

Nécessitant des précautions d'emploi :

- Anticoagulants oraux : risque d'augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique en cas de prise de paracétamol aux doses maximales (4 g/j) pendant au moins 4 jours. Contrôle régulier de l'INR.

Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par le paracétamol et après son arrêt.

Examens paracliniques :

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase en cas de concentrations anormalement élevées.

La prise de paracétamol peut fausser le dosage de l'acide urique sanguin par la méthode à l'acide phosphotungstique.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT

-Liés à l'ibuprofène :



Caplin Point Laboratories Limited

Shchich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

Grossesse : Aspect malformatif (1^{er} trimestre) :

Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En l'absence d'effet tératogène chez l'animal, un effet malformatif dans l'espèce humaine n'est pas attendu. En effet à ce jour, les substances responsables de

Malformations dans l'espèce humaine se sont révélées tératogènes chez l'animal au cours d'études bien conduites sur deux espèces.

Dans l'espèce humaine, aucun effet malformatif particulier, lié à une administration au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, n'a été signalé.

Cependant, des études épidémiologiques complémentaires sont nécessaires afin de confirmer l'absence de risque.

Aspect foetotoxique et néonatal (2^e et 3^e trimestre) :

Il s'agit d'une toxicité de classe concernant tous les inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

L'administration pendant le 2^e et le 3^e trimestre expose à :

- Une atteinte fonctionnelle rénale :
 - In utero pouvant s'observer dès 12 semaines d'aménorrhée (mise en route de la diurèse foetale) : oligoamnios (le plus souvent réversible à

L'arrêt du traitement), voire anamnios en particulier lors d'une exposition prolongée ;

- À la naissance, une insuffisance rénale (réversible ou non) peut persister, en particulier en cas d'exposition tardive et prolongée (avec un risque d'hyperkaliémie sévère retardée) ;

Un risque d'atteinte cardiopulmonaire : constriction partielle ou complète in utero du canal artériel. La construction du canal artériel peut survenir à partir de 5 mois révolus et peut conduire à une insuffisance cardiaque droite foetale ou néonatale, voire à une mort foetale in utero. Ce risque est d'autant plus important que la prise est proche du terme (moindre réversibilité). Cet effet existe même pour une prise ponctuelle ;

Un risque d'allongement du temps de saignement pour la mère et l'enfant.

En conséquence :

- Jusqu'à 12 semaines d'aménorrhée : l'utilisation d'ibuprofène ne doit être envisagée que si nécessaire.
- Entre 12 et 24 semaines d'aménorrhée (entre le début de la diurèse foetale et 5 mois révolus) : une prise brève ne doit être prescrite que si nécessaire. Une prise prolongée est fortement déconseillée.



Caplin Point Laboratories Limited

.shchich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

- Au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) : toute prise, même ponctuelle, est contre-indiquée. Une prise par mégarde au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois révolus) justifie une surveillance cardiaque et rénale, fœtale et/ou néonatale selon le terme d'exposition. La durée de cette surveillance sera adaptée à la demi-vie d'élimination de la molécule.

Allaitement :

Les AINS passant dans le lait maternel, il convient, par mesure de précaution, d'éviter de les administrer chez la femme qui allaite.

Lié au paracétamol :

Grossesse :

-Liés au paracétamol :

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène ou foetotoxique du paracétamol.

En clinique, les résultats des études épidémiologiques semblent exclure un effet malformatif ou foetotoxique particulier du paracétamol.

En conséquence, le paracétamol, dans les conditions normales d'utilisation, peut être prescrit pendant toute la grossesse. Mais du fait de la présence d'ibuprofène dans PAÏNEX, il convient, par mesure de précaution, d'éviter de l'administrer chez la femme qui allaite.

EFFETS INDESIRABLES

Liés à l'ibuprofène :

Effets gastro-intestinaux :

Ont été habituellement rapportés des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, vomissements, gastralgies, dyspepsies, troubles du transit, ulcérations digestives avec ou sans hémorragies, hémorragies occultes ou non. Celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée et la durée de traitement prolongée.

Réactions d'hypersensibilité :

- Dermatologiques : éruptions, rash, prurit, œdème, urticaire (cp), aggravation d'urticaire chronique.



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

- Respiratoires : la survenue de crise d'asthme chez certains sujets peut être liée à une allergie à l'aspirine ou à un anti-inflammatoire non stéroïdien (cf. Contre-indications).
- Générales : œdème de Quincke, choc anaphylactique.

Effets cutanés :

Très exceptionnellement éruptions bulleuses (syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).

Effets sur le système nerveux central :

L'ibuprofène peut exceptionnellement être responsable de vertiges et de céphalées.

Autres :

- Exceptionnellement, survenue de graves complications infectieuses cutanées et des tissus mous au cours de la varicelle (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).
- Quelques rares cas de troubles de la vue ont été rapportés.
- Oligurie, insuffisance rénale.
- La découverte d'une méningite aseptique sous ibuprofène doit faire rechercher un lupus érythémateux disséminé ou une connectivité.

Quelques modifications biologiques ont pu être observées :

- Hépatiques : rarement élévation des transaminases, exceptionnels cas d'hépatite.
- Hématologiques : agranulocytose, anémie hémolytique.

Lié au paracétamol :

- Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, œdème de Quincke, érythème, urticaire, rash cutané ont été rapportés. Leur survenue impose l'arrêt définitif de ce médicament et des médicaments apparentés.
- De très exceptionnels cas de thrombopénie, de leucopénie et de neutropénie ont été signalés.

PHARMACODYNAMIE

Ibuprofène :

Autre analgésique et antipyrétique



Caplin Point Laboratories Limited

Shchich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

L'ibuprofène est un anti-inflammatoire non stéroïdien, appartenant au groupe des propioniques, dérivé de l'acide arylcarboxylique.

Il possède les propriétés suivantes :

- Antalgique ;
- Antipyrétique ;
- Anti-inflammatoire ;
- Inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

L'ensemble de ces propriétés est lié à une inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Paracétamol

Autres analgésiques et antipyrétiques-anilides.

Le paracétamol a un mécanisme d'action central et périphérique.

PHARMACOCINÉTIQUE

Ibuprofène :

La pharmacocinétique de l'ibuprofène est linéaire aux doses thérapeutiques.

Absorption :

- Forme comprimé : chez l'enfant, les concentrations sériques maximales sont atteintes 1 à 2 heures environ après administration par voie orale des comprimés. Elles sont proportionnelles à la dose (C_{max} entre 38 et 65 µg/ml pour une dose de 10 à 20 mg/kg/priise).
- Forme suspension buvable : la concentration sérique maximale est atteinte 1 heure environ après administration par voie orale. Après prise unique, les concentrations sériques maximales sont proportionnelles à la dose (C_{max} entre 25 et 50 µg/ml pour une dose de 10 mg/kg).
- L'alimentation retarde l'absorption de l'ibuprofène.

Distribution :

- L'administration de l'ibuprofène ne donne pas lieu à des phénomènes d'accumulation. Il est lié aux protéines plasmatiques dans la proportion de 99 %.
- Dans le liquide synovial, on retrouve l'ibuprofène avec des concentrations stables entre la 2^e et la 8^e heure après la prise, la C_{max} synoviale étant environ égale au tiers de la C_{max} plasmatique.



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

Métabolisme :

L'ibuprofène n'a pas d'effet inducteur enzymatique. Il est métabolisé pour 90 % sous forme de métabolites inactifs.

Excrétion :

- La demi-vie d'élimination est de 1 à 2 heures environ.
- L'élimination est essentiellement urinaire. Elle est totale en 24 heures, à raison de 10 % sous forme inchangée et de 90 % sous forme de métabolites inactifs, essentiellement glucuroconjugués.
- Les paramètres cinétiques de l'ibuprofène sont peu modifiés chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique. Les perturbations observées ne justifient pas une modification de la posologie.

Paracétamol : Absorption :

L'absorption du paracétamol par voie orale est complète et rapide. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 30 à 60 minutes après ingestion.

Distribution :

Le paracétamol se distribue rapidement dans tous les tissus. Les concentrations sont comparables dans le sang, la salive et le plasma. La liaison aux protéines plasmatiques est faible.

Métabolisme :

Le paracétamol est métabolisé essentiellement au niveau du foie. Les deux voies métaboliques majeures sont la glycuroconjugaison et la sulfoconjugaison. Cette dernière voie est rapidement saturable aux posologies supérieures aux doses thérapeutiques. Une voie mineure, catalysée par le cytochrome P450, est la formation d'un intermédiaire réactif, le N-acétylbenzoquinone imine, qui, dans les conditions normales d'utilisation, est rapidement détoxifié par le glutathion réduit et éliminé dans les urines après conjugaison à la cystéine et à l'acide mercaptopurique. En revanche, lors d'intoxications massives, la quantité de ce métabolite toxique est augmentée.

Élimination :

L'élimination est essentiellement urinaire. 90 % de la dose ingérée sont éliminés par le rein en 24 heures, principalement sous forme glycuroconjuguée (60 à 80 %) et sulfoconjuguée (20 à 30 %). Moins de 5 % sont éliminés sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures.

Variations physiopathologiques :



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

- Insuffisance rénale : En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min), l'élimination du paracétamol et de ses métabolites est retardée.
- Sujet âgé : La capacité de conjugaison n'est pas modifiée.

SURDOSAGE

Liés à l'ibuprofène :

Signes :

- Effets non graves : nausées, vomissements.
- Effets graves : dépression du SNC, convulsions, atteintes digestives, bradycardie, atteintes rénales et acidose métabolique.

Liés au paracétamol :

Le risque d'une intoxication grave peut être particulièrement élevé chez les sujets âgés, chez les jeunes enfants, chez les patients avec atteinte hépatique, en cas d'alcoolisme chronique, chez les patients souffrant de malnutrition chronique. Dans ces cas, l'intoxication peut être mortelle.

Symptômes :

Nausées, vomissements, anorexie, pâleur, douleurs abdominales apparaissent généralement dans les 24 premières heures.

Un surdosage, à partir de 10 g de paracétamol en une seule prise chez l'adulte, et de 150 mg/kg de poids corporel en une seule prise chez l'enfant, provoque une cytolysé hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible, se traduisant par une insuffisance hépatocellulaire, une acidose métabolique, une encéphalopathie pouvant aller jusqu'au coma et à la mort. Simultanément, on observe une augmentation des transaminases hépatiques, de la lactico-déshydrogénase, de la bilirubine et une diminution du taux de prothrombine pouvant apparaître 12 à 48 heures après l'ingestion.

Conduite à tenir :

- Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- Évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique.
- Charbon activé pour diminuer l'absorption de l'ibuprofène.
- Traitement symptomatique.

CONDITIONS DE CONSERVATION ET DE STOCKAGE

Mettre à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.



Caplin Point Laboratories Limited

.shcich Towers, No 3, Developed Plots, Industrial Estate, Perungudi, Chennai - 600 096 Tamil Nadu, India

A conserver à la température ambiante

Garder hors de la portée des enfants.

NOM DE L'EXPLOITANT :

PHARMA+MALI SA.

NOM DU FABRICANT :

CAPLIN POINT LABORATORIES LTD, INDIA