

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUITS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ADILPARA-SP, Diclofenac potassium usp 50mg, Paracetamol BP 325mg & Serratiopeptidase 15mg comprimé pelliculé Boîte de 10

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Liste complète des substances actives

Chaque comprimé pelliculé contient :

Diclofenac potassique USP.....	50mg
Paracétamol BP.....	325mg
Serratiopeptidase.....	15mg
(Équivalent de l'unité d'activité enzymatique 30000)	
(Comprimé enrobé granulés)	
Excipients.....	Q.S
Couleur : oxyde de fer rouge & dioxyde de titane	

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Forme oblongue de couleur rose clair, comprimés pelliculés biconvexes ayant une ligne de rupture sur un côté.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Résolution de l'inflammation et de la douleur dues aux lésions des os et des tissus mous.
- Résolution de l'inflammation, de l'œdème et de la douleur postopératoires.

4.2. Posologie et mode d'administration

ADILPARA-SP est fourni pour une administration orale chez l'adulte et doit être avalé entier avec une quantité suffisante de liquide. Il doit être pris de préférence avec ou après un repas.

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

4.3. Contre-indications

ADILPARA-SP est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Patients sensibles au Diclofénac, au paracétamol, à la Serratiopeptidase ou à l'un des excipients du produit.
- Patients ayant des antécédents d'ulcère gastro-duodéal ou d'hémorragie récidivante active (au moins deux épisodes distincts d'ulcération ou de

saignement avérés).

- Patients ayant déjà présenté des réactions d'hypersensibilité (par exemple asthme, rhinite, angio-œdème ou urticaire) en réponse à l'ibuprofène, l'aspirine ou d'autres AINS.
- Patients ayant des antécédents de réactions anaphylactiques.
- Les patients souffrant d'insuffisance cardiaque sévère, d'hypertension et d'insuffisance hépatique ou rénale ne doivent pas être prescrits.
- **Pendant la grossesse, en particulier pendant le dernier trimestre de la grossesse, à moins qu'il n'y ait des raisons impérieuses de le faire. La dose efficace la plus faible doit être utilisée.**

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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 d'AINS, y compris les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, doit être évitée. IL ne doit pas être associé à d'autres médicaments analgésiques contenant du paracétamol et doit être administré avec précaution aux patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

L'administration d'un AINS peut entraîner une réduction dose-dépendante de la formation de prostaglandines et précipiter une insuffisance rénale. Les patients les plus à risque de cette réaction sont ceux qui présentent une insuffisance rénale, une insuffisance cardiaque, un dysfonctionnement hépatique, ceux qui prennent des diurétiques et les personnes âgées. La fonction rénale doit être surveillée chez ces patients.

Troubles respiratoires:

La prudence est de mise en cas d'administration à des patients souffrant d'asthme bronchique ou ayant des antécédents d'asthme, car il a été rapporté que les AINS précipitent le bronchospasme chez ces patients.

Toxicité hépatique

Le paracétamol peut causer des dommages au foie si plus que la dose recommandée est prise. Des réactions allergiques comme un gonflement du visage, de la bouche et de la gorge, des difficultés respiratoires, des démangeaisons ou des éruptions cutanées peuvent survenir en raison de fortes doses de paracétamol. Des lésions hépatiques graves peuvent survenir si :

- L'adulte prend plus de 4000 mg en 24 heures, ce qui est la quantité quotidienne maximale
- L'enfant prend plus de 5 doses en 24 heures
- Prise avec d'autres médicaments contenant du paracétamol
- L'adulte boit au moins 3 boissons alcoolisées par jour lorsqu'il utilise ce médicament.

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

Une surveillance et des conseils appropriés sont nécessaires pour les patients ayant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque congestive légère à modérée, car une rétention hydrique et un œdème ont été rapportés en association avec un traitement par AINS.

Des essais cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à fortes doses et en traitement 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 exclure un tel risque pour le diclofénac.

Les patients présentant une hypertension non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique établie, une maladie artérielle périphérique et/ou une maladie cérébrovasculaire ne doivent être traités qu'après un examen attentif. Une considération similaire doit être faite avant d'initier un traitement à long terme de patients présentant des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme).

Saignement gastro-intestinal, ulcération et perforation

Des saignements gastro-intestinaux, des ulcérations ou des perforations, qui peuvent être fatales, ont été rapportés avec tous les AINS à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes précurseurs ou antécédents d'événements gastro-intestinaux graves.

Une surveillance médicale étroite est impérative chez les patients présentant des symptômes révélateurs de troubles gastro-intestinaux, avec des antécédents évocateurs d'ulcération gastro-intestinale, de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn, de diathèse hémorragique ou d'anomalies hématologiques.

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'ulcères, en particulier s'ils se compliquent d'hémorragie ou de perforation, et chez les personnes âgées. Ces patients doivent commencer le traitement à la dose la plus faible disponible. Un traitement d'association avec des agents protecteurs (par exemple, le misoprostol ou les inhibiteurs de la pompe à protons) doit être envisagé pour ces patients, ainsi que pour les patients nécessitant en concomitance de l'aspirine à faible dose ou d'autres médicaments susceptibles d'augmenter le risque gastro-intestinal.

Les patients ayant des antécédents de toxicité gastro-intestinale, en particulier les personnes âgées, doivent signaler tout symptôme abdominal inhabituel (en particulier les saignements gastro-intestinaux), en particulier au cours des premiers stades du traitement.

La prudence doit être recommandée chez les patients recevant des médicaments concomitants qui pourraient 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 ou les agents antiplaquettaires tels que l'aspirine. En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale, le traitement doit être interrompu.

Les AINS doivent être administrés avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie gastro-intestinale (colite ulcéreuse, maladie de Crohn) car ces affections peuvent être exacerbées.

LED et troubles mixtes du tissu conjonctif

Chez les patients atteints de lupus érythémateux disséminé (LED) et de troubles mixtes du tissu conjonctif, il peut y avoir un risque accru de méningite aseptique.

Dermatologique

Des réactions cutanées graves, dont certaines fatales, y compris la dermatite exfoliative, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, ont été très rarement rapportées en association avec l'utilisation d'AINS. Les patients semblent être les plus à risque de ces réactions au début du traitement, l'apparition de la réaction survenant dans la majorité des cas au cours du premier mois de traitement. L'arrêt doit être fait dès l'apparition d'une éruption cutanée, de lésions des muqueuses ou de tout autre signe d'hypersensibilité.

Réactions d'hypersensibilité

Comme avec les autres AINS, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, peuvent également survenir sans exposition préalable au médicament.

Hématologique

Peut provoquer une inhibition réversible de l'agrégation plaquettaire.

Traitement à long terme

Les personnes recevant un traitement à long terme doivent être régulièrement surveillées pour des tests de la fonction rénale, des tests de la fonction hépatique et des numérations globulaires.

Il doit être utilisé avec prudence en cas de porphyrie hépatique, de troubles de la coagulation, d'antécédents d'ulcère gastroduodéal, de rectocolite hémorragique, de maladie de Crohn, d'hémorragie vasculaire cérébrale, de grossesse et d'allaitement. Des précautions doivent être prises chez les patients présentant une insuffisance légère à modérée de la fonction cardiaque, hépatique ou rénale et chez les patients âgés qui sont plus susceptibles de souffrir de ces affections.

La prudence est également de mise chez les patients sous traitement diurétique ou présentant un risque d'hypovolémie.

Cela peut provoquer des vertiges. Il faut éviter de conduire ou d'utiliser des machines.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Diclofénac

Autres analgésiques, y compris les inhibiteurs sélectifs de la cox-2 : Éviter l'utilisation concomitante de deux AINS ou plus (y compris l'aspirine) car cela peut augmenter le risque d'effets indésirables.

Antihypertenseurs : Effet antihypertenseur réduit.

Diurétiques : Effet diurétique réduit. Les diurétiques peuvent augmenter le risque de

néphrotoxicité des AINS. Bien qu'il n'ait pas été démontré qu'il affecte le contrôle de la pression artérielle lorsqu'il est co-administré avec le bendrofluazide, des interactions avec d'autres diurétiques ne peuvent être exclues. Lorsqu'une administration concomitante avec des diurétiques d'épargne potassique est utilisée, la kaliémie doit être surveillée.

Glycosides cardiaques : les AINS peuvent aggraver l'insuffisance cardiaque, réduire le débit de filtration glomérulaire (DFG) et augmenter les taux plasmatiques de glycosides.

Lithium : Diminution de l'élimination du lithium.

Méthotrexate : Diminution de l'élimination du méthotrexate. Des précautions doivent être prises si les AINS et le méthotrexate sont administrés à moins de 24 heures d'intervalle, car les AINS peuvent augmenter les concentrations plasmatiques, entraînant une toxicité accrue.

Ciclosporine : Risque accru de néphrotoxicité.

Mifépristone : 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.

Corticostéroïdes : Risque accru d'ulcération ou de saignement gastro-intestinal.

Anticoagulants : les AINS peuvent augmenter les effets des anticoagulants, tels que la warfarine. Une surveillance étroite des patients sous anticoagulants combinés et traitement par diclofénac doit être entreprise.

Antibiotiques quinolones : Les données animales indiquent que les AINS peuvent augmenter le risque de convulsions associé aux antibiotiques quinolones. Les patients prenant des AINS et des quinolones peuvent avoir un risque accru de développer des convulsions. Les agents antiplaquettaires et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine peuvent entraîner un risque accru de saignement gastro-intestinal.

Tacrolimus : risque accru de néphrotoxicité lorsque les AINS sont administrés avec le tacrolimus.

Zidovudine : Risque accru de toxicité hématologique lorsque les AINS sont administrés avec la zidovudine. Il existe des preuves d'un risque accru d'hémarthroses et d'hématomes chez les hémophiles VIH(+) recevant un traitement concomitant par zidovudine et ibuprofène.

Agents antidiabétiques : Des études cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré avec des agents antidiabétiques oraux sans influencer leur effet clinique. Cependant, des cas isolés d'effets hypoglycémiques et hyperglycémiques ont été rapportés. Ainsi, avec le Diclofénac, il convient d'envisager un ajustement de la posologie des hypoglycémiques.

Autres AINS : un traitement concomitant avec de l'aspirine ou d'autres AINS peut augmenter la fréquence des effets indésirables, y compris le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

Paracétamol

Les médicaments qui induisent les enzymes microsomales hépatiques, tels que l'alcool, les barbituriques et autres anticonvulsivants, peuvent augmenter l'hépatotoxicité du

paracétamol, en particulier après un surdosage.

L'effet anticoagulant de la warfarine et d'autres coumarines peut être renforcé par une utilisation régulière prolongée de paracétamol, avec un risque accru de saignement. L'effet semble augmenter avec l'augmentation de la dose de paracétamol, mais peut se produire avec des doses aussi faibles que 1,5 à 2 g de paracétamol par jour pendant au moins 5 à 7 jours. Des doses occasionnelles n'ont pas d'effet significatif.

Le probénicide inhibe la glucuronidation du paracétamol, ce qui peut affecter la clairance du paracétamol. Ceci doit être pris en compte lorsque ces médicaments sont administrés de manière concomitante.

Le paracétamol peut affecter la pharmacocinétique du chloramphénicol. Cette interaction doit être prise en compte lorsque ces médicaments sont administrés de manière concomitante, en particulier chez les patients dénutris.

Les médicaments inducteurs enzymatiques, tels que certains médicaments antiépileptiques (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) ont été montrés dans des études de pharmacocinétique pour réduire l'ASC plasmatique du paracétamol à environ 60 %. Autres substances ayant des propriétés inductrices d'enzymes, par ex. la rifampicine et le millepertuis (*Hypericum perforatum*) sont également suspectés de provoquer une baisse des concentrations de paracétamol. De plus, le risque d'atteinte hépatique pendant le traitement avec les doses maximales recommandées de paracétamol sera plus élevé chez les patients traités par des agents inducteurs enzymatiques.

Serratiopeptidase :

La serratiopeptidase peut interagir avec des médicaments qui ralentissent la coagulation du sang (anticoagulants/antiplaquettaires). Serratiopeptidase pourrait diminuer la coagulation du sang. Par conséquent, la prise de serratiopeptidase avec des médicaments qui ralentissent également la coagulation peut augmenter les risques d'ecchymoses et de saignements. Certains médicaments qui ralentissent la coagulation du sang comprennent l'aspirine, le clopidogrel, le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène, la daltéparine, l'énoxaparine, l'héparine, la warfarine et autres.

Insuffisance rénale:

Il doit être évité chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée et sévère. L'importance des prostaglandines dans le maintien du débit sanguin rénal doit être prise en compte chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou rénale, ceux traités par des diurétiques ou en convalescence après une intervention chirurgicale majeure. Les effets sur la fonction rénale sont généralement réversibles au sevrage.

Insuffisance hépatique :

Chez les patients insuffisants hépatiques, des réductions posologiques sont recommandées. Si des tests de fonction hépatique anormaux persistent ou s'aggravent, si des signes cliniques ou des symptômes compatibles avec une maladie du foie se développent ou si d'autres manifestations surviennent (éosinophilie, éruption cutanée), il doit être interrompu. Une surveillance médicale étroite est nécessaire chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée. L'hépatite peut survenir sans symptômes prodromiques. L'utilisation chez les patients atteints de porphyrie

hépatique peut déclencher une attaque.

Gériatrie :

Comme avec d'autres AINS et combinaisons, la prudence est recommandée chez les patients âgés qui sont plus susceptibles d'avoir une insuffisance rénale, hépatique ou cardiovasculaire concomitante ou qui reçoivent un traitement concomitant. 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.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

Des anomalies congénitales ont été rapportées en association avec l'administration d'AINS chez l'homme ; cependant, ceux-ci sont peu fréquents et ne semblent suivre aucun schéma discernable. Compte tenu des effets connus des AINS sur le système cardiovasculaire fœtal (risque de fermeture du canal artériel) et sur le risque éventuel d'hypertension pulmonaire persistante du nouveau-né, l'utilisation au cours du dernier trimestre de la grossesse est contre-indiquée. L'utilisation régulière d'AINS au cours du dernier trimestre de la grossesse peut diminuer le tonus et les contractions utérines. Le début du travail peut être retardé et sa durée augmentée, avec une tendance hémorragique accrue à la fois 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 pour la patiente ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus. Le médicament n'est pas recommandé chez les femmes enceintes.

Allaitement maternel

Dans les études limitées disponibles à ce jour, les AINS peuvent apparaître dans le lait maternel à de très faibles concentrations. Les AINS doivent, si possible, être évités pendant l'allaitement.

L'utilisation du diclofénac doit être évitée pendant la grossesse et l'allaitement, à moins que les avantages potentiels pour l'autre l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. Le médicament n'est pas recommandé chez les femmes qui allaitent.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients qui présentent des troubles visuels, des étourdissements, des vertiges, de la somnolence, des troubles du système nerveux central, de la somnolence ou de la fatigue pendant la prise d'AINS doivent s'abstenir de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Effets gastro-intestinaux

Les événements indésirables les plus fréquemment observés sont de nature gastro-intestinale. Des ulcères peptiques, des perforations ou des saignements gastro-intestinaux, parfois mortels, en particulier chez les personnes âgées, peuvent survenir.

Nausées, vomissements, diarrhée, flatulences, constipation, dyspepsie, douleurs abdominales, méléna, hématurie, stomatite ulcéreuse, exacerbation de colite et

maladie de Crohn ont été rapportés après administration. Moins fréquemment, une gastrite a été observée. La pancréatite a été très rarement rapportée.

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées après un traitement par AINS. Ceux-ci peuvent consister en (a) des réactions allergiques non spécifiques et de l'anaphylaxie (b) une réactivité des voies respiratoires comprenant asthme, asthme aggravé, bronchospasme ou dyspnée, ou (c) divers troubles cutanés, y compris des éruptions cutanées de divers types, prurit, urticaire, purpura, angio-œdème et, plus rarement, dermatoses exfoliatrices et bulleuses (incluant nécrolyse épidermique et érythème polymorphe).

Cardiovasculaire

Un œdème, une hypertension et une insuffisance cardiaque ont été rapportés en association avec le traitement par AINS. Des essais cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation de certains AINS (en particulier à fortes doses et en traitement à long terme) peut être associée à un risque accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral). La vascularite a été rarement rapportée.

Autres effets indésirables signalés moins fréquemment

Rénal : Néphrotoxicité sous diverses formes, y compris la néphrite interstitielle, le syndrome néphritique et l'insuffisance rénale.

Hépatique : Fonction hépatique anormale, hépatite et ictère.

Troubles neurologiques et des sens spéciaux : troubles visuels, névrite optique, maux de tête, paresthésie, rapports de méningite aseptique (en particulier chez les patients présentant des troubles auto-immuns existants, tels que le LED et des troubles mixtes du tissu conjonctif), avec des symptômes tels que raideur de la nuque, maux de tête, nausées, vomissements, fièvre ou désorientation, dépression, confusion, hallucinations, acouphènes, vertiges, étourdissements, malaise, fatigue et somnolence.

Hématologique : Thrombocytopénie, neutropénie, agranulocytose, anémie aplasique et anémie hémolytique.

Dermatologique : Réactions bulleuses, y compris syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique (très rare). Photosensibilité.

Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont répertoriés sous des rubriques de fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (1/10) ; fréquent (1/100 à <1/10) ; peu fréquent (1/1 000 à < 1/100) ; rare (1/10 000 à < 1/1 000); très rare (<1/10 000) et indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

System class	organ	Normal (≥1/100 to <1/10)	Rara (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	très rare/ isolés (<1/10,000)
--------------	-------	--------------------------	---------------------------	------------------------------	-------------------------------

Sang et trouble du système lymphatique			Anémie	Granulocytopenie Thrombocytopenie Neutropénie anémie Hémolytique
Troubles du système immunitaire			Anaphylactique réaction (comprenant choc) Hypersensibilité Réaction allergique	
Metabolisme et troubles nutritionnels				Hyperkalemie Hypoglycémie
Troubles				Depression rêves anormaux insomnie
Troubles du système nerveux	Vertige sommolence			Paresthésie Tremblement Sommolence Mal de tête Dysgueusie (goût anormal)
Troubles oculaire			Perturbation visuelle	
Troubles Oreilles et labyrinthe				Vertige
Troubles cardiaques				Palpitations
Vascular disorders				Flushing Hot flush
Troubles respiratoires thoraciques et médiastinaux			Dyspnée	Stridor Bronchospasme
Trouble GI	Dyspepsie douleur abdominale Nausée	Flatulence Gastrite Constipation Vomissement	Melena	Stomatite Hématémèse hémorragie gastro-intestinale

	Diarrhée La rougeur de la muqueuse membranes rectal	ulceration Bouccale		Ulcère gastrique Pancréatite
Trouble Hepatobiliaire				Hepatite Jaunisse problem de foie
peau sous cutanée trouble tissulaire		Prurite eruption Dermatite Urticaire	oedema du visage Exantheme Urticaire	Purpura Dermatite bulleuse Exantheme eodeme de quincke
Musculosqueletique et connectif troubles tissulaire				Cramps in the leg
Trouble renal et urinaire				Deficiencie Renal syndrome Nephrotique
Trouble generale Et administration site conditions				Oedeme Fatigue Crampes dans les jambes
Investigations	Hepatique enzyme augmenté	Augmentatio n Urée sanguine creatinine sanguine		phosphatase Alcanine sanguin Augmentation de poids Augmentation du sérum potassium
System organ class	Normal (≥1/100 to <1/10)	Rara (≥1/1,000 to <1/100)	Rare (≥1/10,000 to <1/1,000)	très rare/ rapports isolés (<1/10,000)
Sang et trouble du systeme lymphatique			Anemie	Granulocytopenie Thrombocytopenie Neutropenie anemie Hemolytique
Troubles du système			Anaphylactique réaction	

immunitaire			(comprenant choc) Hypersensibilité Réaction allergique	
Metabolisme et troubles nutritionnels				Hyperkalemie Hypoglycemie
Troubles				Depression rêves anormaux insomnie

La plupart des événements indésirables sont mineurs et réversibles à l'arrêt du traitement. Comme avec les autres AINS, des réactions cutanées cutanéomuqueuses sévères peuvent également survenir.

4.9. Surdosage

Sans objet.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Pharmacodynamique

Diclofénac

Le diclofénac est un agent non stéroïdien aux propriétés anti-inflammatoires et analgésiques marquées. Le mode d'action du diclofénac repose en grande partie sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Le diclofénac est un puissant inhibiteur de l'enzyme COX, impliquée dans la production de prostaglandines.

Le diclofénac soulage la douleur et l'inflammation par divers mécanismes et, en outre, exerce des effets stimulants sur la synthèse de la matrice cartilagineuse.

Activité anti-inflammatoire : Les effets anti-inflammatoires du diclofénac ont été démontrés dans les inflammations aiguës et chroniques. Il inhibe divers médiateurs de la douleur et de l'inflammation, notamment les suivants :

- PGE2 via l'inhibition de la COX (COX-1 et COX-2) après métabolisme intracellulaire en 4-hydroxyDiclofénac et diclofénac dans les cellules synoviales rhumatoïdes humaines et autres cellules inflammatoires.
- IL-1beta, IL-6 et tumor necrosis factor-alpha dans les cellules synoviales arthrosiques humaines et les chondrocytes articulaires humains.
 - Des espèces réactives de l'oxygène (qui jouent un rôle dans les lésions articulaires) ont également été observées chez des patients souffrant d'arthrose des genoux.
 - L'expression de molécules d'adhésion cellulaire (qui est impliquée dans la migration cellulaire et l'inflammation) a également été démontrée dans les

neutrophiles humains.

Effets stimulants sur la synthèse de la matrice cartilagineuse : Le diclofénac stimule la synthèse des glycosaminoglycanes dans le cartilage arthrosique humain en inhibant l'IL-1beta et supprime la dégénérescence du cartilage en inhibant la production de métalloprotéinase promatrice médiée par l'IL-1beta et la libération de protéoglycanes.

Paracétamol

Le paracétamol est un dérivé de l'aniline ayant 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 des thrombocytes ni le temps de saignement. Le paracétamol est généralement bien toléré par les patients hypersensibles à l'acide acétylsalicylique.

Action analgésique : 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 une inhibition de la COX-3 (considérée comme un produit variant d'épissage du gène COX-1) et pourraient représenter un mécanisme central primaire par lequel le paracétamol diminue la douleur et, éventuellement, la fièvre.

Serratiopeptidase

IL se lie à l'alpha-2-macroglobuline dans le sang dans un rapport de 1:1, ce qui aide à masquer son antigénicité, mais conserve son activité enzymatique. Les niveaux de serratiopeptidase sont lentement transférés à l'exsudat au site de l'inflammation et progressivement, le niveau sanguin diminue. En hydrolysant la bradykinine, l'histamine et la sérotonine, il réduit indirectement la dilatation des capillaires sanguins et contrôle la perméabilité. La serratiopeptidase bloque les inhibiteurs de la plasmine, aidant ainsi l'activité fibrinolytique de la plasmine. La dégradation de l'extra-fibrine en petit fragment empêche le colmatage des microcapillaires, aide à l'élimination des exsudats, réduit l'enflure et améliore la microcirculation.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Diclofénac Potassium

Absorption

Le diclofénac est rapidement et complètement absorbé à partir des comprimés enrobés de sucre. La prise de nourriture n'affecte pas l'absorption. La concentration plasmatique maximale après un comprimé dragéifié à 50 mg était de 3,9 µmol/l après 20-60 minutes. Les concentrations plasmatiques montrent une relation linéaire avec la taille de la dose. Le diclofénac subit un métabolisme de premier passage et est largement métabolisé.

Distribution

Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,7 %), principalement à l'albumine (99,4 %). Le diclofénac a été détecté à faible concentration (100 ng/mL) dans le lait maternel d'une mère allaitante. La quantité estimée ingérée par un nourrisson consommant du lait maternel équivaut à une dose de 0,03 mg/kg/jour.

Élimination

La clairance systémique totale du diclofénac dans le plasma est de 263 ± 56 ml/min (moyenne ± ET).

La demi-vie terminale dans le plasma est de 1 à 2 heures.

L'administration orale répétée de comprimés de diclofénac potassique pendant 8 jours à des doses quotidiennes de 50 mg trois fois par jour n'entraîne pas d'accumulation de

diclofénac dans le plasma.

Environ. 60 % de la dose administrée est excrétée dans les urines sous forme de métabolites et moins de 1 % sous forme inchangée. Le reste de la dose est éliminé sous forme de métabolites par la bile dans les fèces.

Biotransformation

La biotransformation du diclofénac implique en partie la glucuronidation de la molécule intacte mais principalement une hydroxylation simple et multiple suivie d'une glucuronidation.

Caractéristiques chez les patients

L'âge du patient n'a aucune influence sur l'absorption, le métabolisme ou l'excrétion du diclofénac.

Chez les patients insuffisants rénaux, aucune accumulation du principe actif inchangé ne peut être déduite de la cinétique de la dose unique lors de l'application du schéma posologique habituel. À une clairance de la créatinine < 10 ml/min, les taux plasmatiques théoriques à l'état d'équilibre des métabolites sont environ quatre fois plus élevés que chez les sujets normaux. Cependant, les métabolites sont finalement éliminés par la bile.

En présence d'une insuffisance hépatique (hépatite chronique, cirrhose non décompensée), la cinétique et le métabolisme sont les mêmes que chez les patients sans maladie hépatique.

Paracétamol

Le paracétamol est facilement absorbé par le tractus gastro-intestinal, les concentrations plasmatiques maximales se produisant environ 30 minutes à 2 heures après l'ingestion.

IL est métabolisé dans le foie (90-95%) et excrété dans l'urine principalement sous forme de conjugués glucuronide et sulfate. Moins de 5 % sont excrétés sous forme inchangée.

La demi-vie d'élimination du paracétamol varie d'environ 1 à 4 heures. La liaison aux protéines plasmatiques est négligeable aux doses thérapeutiques habituelles mais augmente avec l'augmentation des concentrations.

Un métabolite hydroxylé mineur (N-acétyl-p-benzoquinoneimine), qui est généralement produit en très petites quantités par les oxydases à fonction mixte dans le foie et qui est généralement détoxifié par conjugaison avec le glutathion hépatique, peut s'accumuler après un surdosage en paracétamol et provoquer des lésions hépatiques. .

Le temps jusqu'à la concentration plasmatique maximale du paracétamol est de 0,5 à 2 heures, le temps jusqu'à l'effet maximal de 1 à 3 heures et la durée d'action est de 3 à 4 heures.

Serratiopeptidase

IL a été démontré que la serratiopeptidase est absorbée par le tube digestif. Par voie orale, il est absorbé sous forme inchangée dans la circulation systémique, d'où il pénètre dans tous les tissus. IL atteint des concentrations plus élevées dans les tissus enflammés. Il atteint des niveaux de pointe en une heure.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sr. No.	Ingredients	Specification
1.	Amidon maïs	BP

2.	Poudre de cellulose Microcristalline	BP
3.	Sodium Benzoate	BP
4.	PVPK – 30	BP
5.	Lactose	BP
7.	Talc Purifié	BP
8.	Stearate de Magnesium	BP
9.	Sodium amidon Glycolate	USP
10	Hydroxy propyl methyl Cellulose – 15	BP
11	Aerosil 200	BP
12	Dioxyde de Titane	BP
13	Alcool Isopropylique	IH
14	Dichlorure de Méthylène	IH
15	Oxyde de fer Rouge	IH

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

2 ans

6.4. Conditions de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.
Tenir hors de la portée des enfants

6.5. Nature et contenu du conditionnement

ADILPARA SP: Chaque plaquette Alu/Alu contient 10 comprimés et ces 1 plaquettes Alu/Alu sont emballées dans un carton avec notice imprimé.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ADNOVA HEALTHCARE PVT. LTD.

156/157A, Siddhi Industrial Infrastructure Park
Waghodia, Vadodara - 391760. Gujarat. INDIA.
Mfg. Lic. No. : G/28/1643

8. Fabricant

ADNOVA HEALTHCARE PVT. LTD.

156/157A, Siddhi Industrial Infrastructure Park
Waghodia, Vadodara - 391760. Gujarat. INDIA.
Mfg. Lic. No. : G/28/1643

9. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

534329

10. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Avril 2025.

12. DOSIMETRIE

Sans objet.

13. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I