



UTTARANCHAL BIOTECH LTD.

Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand

1.3 INFORMATIONS SUR LE PRODUIT

1.3.1 Résumé des caractéristiques du produit (informations de prescription)

1. Nom du produit médical

Produit pharmaceutique : Comprimés DESDOL
Nom Générique : Comprimés de Paracétamol & Diclofénac Sodique
Force : 325mg & 50mg

2. Composition qualitative et quantitative de la formule

Chaque comprimé pelliculé contient :

Paracétamol BP 325 mg

Diclofénac sodique BP 50 mg

Excipients qsp

Couleur : Dioxyde de titane BP

Taille du lot : 1,0 Lakh

Sr. No n.	Matériaux	Spéc.	Réclamation/t ablette	Standard Quantité (Kg)	Og %	Quantité requise (Kg)	Catégorie
MELANGE A SEC							
1	Paracétamol	BP	325mg	32.500	3	33.475	Actif
2	Diclofénac sodique	BP	50mg	5.000	3	5.150	Actif
3	La cellulose microcristalline	BP		7.150		7.150	Diluant
4	Amidon de maïs	BP		6.120		4.995	Diluant
CLASSEUR							
5	Povidone (PVPK 30)	BP		0,600		0,600	Classeur
6	MéthylParabène	BP		0,100		0,100	Conservateur
7	Amidon de maïs	BP		3.000		3.000	Classeur
9	Propyl Paraben	BP		0,030		0,030	Conservateur
LUBRIFIANT							
dix	Talc purifié	BP		1.500		1.500	Désintégrant, Glissant

**UTTARANCHAL BIOTECH LTD.****Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand**

11	Glycolate d'amidon sodique	BP		1.000		1.000	Lubrifiant
12	Crospovidone	BP		1.000		1.000	désintégrant
13	Amidon de maïs	BP		1.500		1.500	désintégrant
14	Stéarate de magnésium	BP		0,500		0,500	Lubrifiant
MATÉRIEL COMPANSAIRE							
15	Amidon de maïs*	BP	--	--	--	--	--
MATÉRIAU DE RECOUVREMENT							
16	Alcool isopropylique	BP	Lits.	12.000		12.000	Solvant
17	Dichlorure de méthylène	BP	Lits.	18.000		18.000	Solvant
18	Hydroxy Propyl Méthyl Cellulose	USP		0,800		0,800	Matériau de recouvrement
19	Le dioxyde de titane	BP		0,200		0,200	Colorant
20	Talc purifié	BP		0,150		0,150	Glissant
21	Phtalate de diéthyle	BP		0,150		0,150	agent plastifiant
22	Propylène glycol	USP		0,150		0,150	Solvant

3. Forme pharmaceutique Comprimé pelliculé**4. Données cliniques****4.1 Indications thérapeutiques**

Il est indiqué pour le soulagement des douleurs légères à modérées, de la fièvre également en cas de rhume, de maux de tête, d'infections des voies respiratoires supérieures et de douleurs d'origine rhumatismale.

Le paracétamol est un analgésique et un antipyrétique doux, il est recommandé pour les maux de tête, y compris les migraines et les céphalées de tension, les maux de dos, les douleurs rhumatismales et musculaires, les douleurs nerveuses, les maux de dents et pour soulager la fièvre, les courbatures et les douleurs du rhume et de la grippe.

Le diclofénac appartient à un groupe de médicaments appelés anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Il agit en réduisant les hormones qui causent l'inflammation et la douleur dans le corps. Soulage la douleur et réduit l'inflammation (gonflement). Il est utilisé pour traiter les maux de tête,



les douleurs musculaires, les douleurs dentaires et les blessures sportives. Il est couramment utilisé pour traiter la douleur, l'enflure et la raideur associées à l'arthrite. Le diclofénac est couramment utilisé pour traiter les douleurs post-opératoires ou post-traumatiques légères à modérées, en particulier lorsqu'une inflammation est également présente, et est efficace contre les douleurs menstruelles.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Adultes : 1 comprimé 2 à 3 fois par jour.

Si les symptômes sont plus importants la nuit ou le matin, les comprimés doivent être pris le soir.

Enfants : la forme pharmaceutique et la posologie ne sont pas indiquées pour les enfants.

Mode d'administration

Les comprimés DESDOL doivent être avalés avec une boisson, de préférence en mangeant.

Patients âgés : la posologie doit être réduite et une surveillance des paramètres biologiques est recommandée.

La dose quotidienne de DESDOL ne peut pas dépasser 2 g dans les situations suivantes :

Insuffisance hépatique

Syndrome de Gilbert

Alcoolisme chronique

Fonction rénale altérée :

La dose doit être réduite en fonction de la clairance de la créatinine :

Débit de filtration glomérulaire Dose (paracétamol)

10 - 50 mL/min 500 mg toutes les 6 heures

< 10 mL/min 500 mg toutes les 8 heures

4.3 Contre-indications

Il ne doit pas être utilisé dans

- Hypersensibilité au diclofénac et au paracétamol.



- Antécédents de réactions allergiques (bronchospasme, choc, rhinite, urticaire) suite à l'utilisation d'Aspirine ou d'un autre AINS.
- Grossesse au troisième trimestre.
- Ulcération active de l'estomac et/ou du duodénum ou saignement gastro-intestinal.
- Troubles intestinaux inflammatoires tels que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse.
- Insuffisance cardiaque sévère (NYHA III/IV).
- Récemment, un avertissement a été émis par la FDA de ne pas utiliser pour traiter les patients qui se remettent d'une chirurgie cardiaque.
- Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C).
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine <30 ml/min).

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 (voir rubrique 4.2 et Risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires, ci-dessous).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

- Étant donné que la rétention d'eau et l'œdème ont été signalés en association avec un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la prudence est requise chez les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle et/ou d'insuffisance cardiaque.
- Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du diclofénac, en particulier à dose élevée (150 mg par jour) et en utilisation prolongée, peut être associée à une légère augmentation des événements thrombotiques artériels (tels qu'un infarctus cardiaque ou un accident vasculaire cérébral).
- Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple, hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré et tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après un examen attentif.
- Comme les risques cardiovasculaires du diclofénac peuvent augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose quotidienne efficace la plus faible doivent être utilisées. Les besoins du patient en matière de soulagement symptomatique et de réponse au traitement doivent être réévalués périodiquement.



Effets gastro-intestinaux

- Des hémorragies, des ulcérations ou des perforations gastro-intestinales (GI) ont été signalées avec tous les AINS à tout moment pendant le traitement, avec ou sans symptômes d'avertissement ou chez des patients sans antécédent d'événements gastro-intestinaux. Chez les patients âgés, ces événements sont généralement plus graves.
- En cas d'hémorragie ou d'ulcération gastro-intestinale chez les patients recevant du diclofénac, le traitement doit être interrompu.
- Comme avec d'autres médicaments anti-inflammatoires, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques, peuvent survenir, même sans exposition préalable au médicament.
- Les AINS peuvent masquer les signes ou les symptômes de l'infection (en raison d'effets antalgiques et antipyrétiques) entraînant un retard de diagnostic et de traitement.
- Les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux ou ayant des antécédents d'ulcère ainsi que les patients atteints de rectocolite hémorragique, de maladie de Crohn, d'insuffisance hépatique doivent être étroitement surveillés.
- Pendant le traitement par le diclofénac, une augmentation de plusieurs taux d'enzymes hépatiques peut survenir.
- Une surveillance de la fonction hépatique est recommandée, à titre préventif, lors d'un traitement au long cours. Le traitement par DESDOL doit être interrompu si les tests de la fonction hépatique restent anormaux ou s'aggravent, si des symptômes cliniques d'affections hépatiques apparaissent ou en cas d'autres signes (tels qu'éosinophilie, rash). L'hépatite peut apparaître sans symptômes prodromiques. Le risque de toxicité hépatique augmente significativement en cas d'alcoolisme chronique.
- Une réduction de la posologie est nécessaire chez les patients alcooliques. Une attention particulière est recommandée en cas d'insuffisance hépatique constatée. La même recommandation s'applique aux patients traités par des inducteurs d'enzymes hépatiques (alcool, barbituriques et antiépileptiques). Dans ces cas, l'accumulation de métabolites toxiques du paracétamol peut entraîner ou aggraver des lésions hépatiques.
- En cas de porphyrie hépatique, une attention particulière est recommandée car le diclofénac peut induire une crise.



UTTARANCHAL BIOTECH LTD.

Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand

- En raison du rôle des prostaglandines dans le maintien du débit sanguin rénal, une surveillance particulière est nécessaire lorsque le diclofénac est utilisé chez les patients présentant une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale, chez les patients âgés, chez les patients traités par diurétiques et chez les patients ayant perdu des volumes extracellulaires importants (par exemple pendant la phase péri-opératoire ou post-opératoire d'interventions chirurgicales majeures). L'effet est réversible à l'arrêt du traitement.
- En cas d'utilisation prolongée, des analyses de sang, notamment l'hématocrite, les taux de transaminases, les protéines totales et l'albumine sérique, doivent être effectuées régulièrement.
- Comme les autres AINS, DESDOL peut temporairement inhiber l'agrégation plaquettaire.
- Une attention particulière est requise chez les patients présentant des troubles de l'hémostase.
- Une attention particulière doit être portée chez les patients âgés, notamment en ce qui concerne les effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux. Il est recommandé d'administrer la dose efficace la plus faible, en particulier chez les patients affaiblis.
- L'administration de DESDOL à des patients souffrant d'asthme bronchique doit être soigneusement envisagée en raison du risque d'aggravation des symptômes.
- Comme avec d'autres AINS, une augmentation de l'urémie et de la créatininémie peut survenir.
- Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent modifier la fonction rénale surtout si cette fonction est déjà atteinte par exemple en cas de déplétion sodée, de décompensation cardiaque ou d'affection hépatique sévère.
- Comme avec les autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, les anomalies rénales suivantes peuvent survenir : glomérulonéphrite, néphrite interstitielle, nécrose papillaire, syndrome néphrotique,
- Une utilisation fréquente ou prolongée dans le temps est déconseillée. Une utilisation prolongée dans le temps, à moins d'être contrôlée par un professionnel de la santé, peut nuire à la santé.
- La dose maximale ne doit pas être dépassée. Afin de prévenir le risque de surdosage, aucun autre médicament contenant du paracétamol ne doit être pris simultanément.
- Prendre en une fois une dose correspondant à plusieurs fois la dose quotidienne peut endommager gravement le foie ; il pourrait ne pas y avoir de perte consciente. Néanmoins, il est recommandé d'appeler un médecin en ce qui concerne le risque de lésions hépatiques irréversibles.



- La prudence s'impose si les facteurs de risque suivants, abaissant le seuil de toxicité hépatique, sont présents : insuffisance hépatique (dont syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adulte très maigre (< 50 kg). Dans ces cas, la posologie doit être adaptée (voir 4.2).
- Un traitement concomitant avec des médicaments influençant la fonction hépatique, une déshydratation, une dénutrition chronique (faible stock hépatique de glutathion) sont également considérés comme des facteurs de risque d'apparition de toxicité hépatique et pouvant abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose quotidienne maximale ne doit en aucun cas être dépassée chez ces patients.
- La prudence s'impose en cas d'administration de paracétamol chez des patients présentant un déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique.
- En cas de fièvre aiguë, de signes d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, les patients doivent être adressés au médecin.
- L'administration de paracétamol chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère peut entraîner une accumulation de dérivés conjugués.

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

Diclofénac

- Lithium : le diclofénac peut augmenter les taux sériques de lithium. En cas d'utilisation concomitante d'AINS et de lithium, une attention particulière doit être portée aux signes d'intoxication au lithium et les taux sériques de lithium doivent être étroitement surveillés.
- Digoxine : le diclofénac peut augmenter les taux plasmatiques de digoxine. Les taux plasmatiques de digoxine doivent être surveillés lors de l'instauration de DESDOL et lors de l'arrêt du traitement, car un ajustement de la dose peut être nécessaire.
- Diurétiques : le diclofénac peut entraîner une rétention sodée, des œdèmes et une diminution du traitement antihypertenseur et diurétique. Un traitement concomitant avec un diurétique épargneur de potassium peut entraîner une hyperkaliémie. La kaliémie doit donc être étroitement surveillée.
- AINS : l'administration concomitante de plusieurs AINS (y compris les salicylates et les composés pyrazolés) doit en général être évitée en raison de l'effet potentiel sur la



biodisponibilité de ces médicaments, donc des activités réduites, et du risque accru d'effets indésirables.

- Anticoagulants : au cours des essais cliniques, le diclofénac n'a pas interféré avec les anticoagulants mais des rapports isolés ont montré un risque accru d'hémorragie lorsque le diclofénac et les anticoagulants sont administrés simultanément. Une surveillance étroite est donc nécessaire. Comme avec les autres AINS, des doses élevées de diclofénac peuvent temporairement inhiber l'agrégation plaquettaire.
- Le paracétamol étant peu lié aux protéines plasmatiques, l'utilisation concomitante de paracétamol et d'anticoagulants oraux est autorisée. Cependant, l'utilisation concomitante de paracétamol (à plus de 2 g par jour pendant une longue période) avec des anticoagulants oraux peut entraîner de légères variations des valeurs de l'INR. Dans ce cas, une surveillance régulière des valeurs de l'INR est recommandée.
- Antidiabétiques oraux : les essais cliniques ont montré que le diclofénac n'influence pas l'effet des agents antidiabétiques, bien que des cas isolés d'hypoglycémie et d'hyperglycémie aient nécessité un ajustement posologique.
- Méthotrexate : la prudence s'impose lorsque les AINS sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement au méthotrexate car sa concentration plasmatique et sa toxicité peuvent être augmentées.
- Cyclosporine : Les effets des AINS sur les prostaglandines rénales peuvent augmenter la cytotoxicité de la cyclosporine.
- Quinolones : des cas isolés de convulsions ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante de quinolones et d'AINS.
- Corticostéroïdes : l'utilisation concomitante de diclofénac et de corticostéroïdes peut augmenter le risque d'effets indésirables gastro-intestinaux.
- Antihypertenseurs : comme pour les diurétiques, une rétention sodée peut survenir au cours du traitement par AINS, d'où une diminution de l'effet antihypertenseur. La même interaction existe également avec les inhibiteurs de l'ECA.

Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains de ses métabolites sont toxiques pour le foie, une administration concomitante d'inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine,



certaines anticonvulsivants) peut entraîner des réactions hépatotoxiques, notamment à fortes doses de paracétamol.

- Métopropramide : l'absorption du paracétamol peut être augmentée lorsqu'il est associé au métopropramide.
- Chloramphénicol : le paracétamol augmente la clairance du chloramphénicol
- Colestyramine : la colestyramine peut diminuer l'absorption intestinale du paracétamol. En cas d'utilisation concomitante de paracétamol et de colestyramine, le paracétamol doit être administré 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.
- Probenécide : le probénécide peut diminuer de près de moitié la clairance du paracétamol en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Une diminution de la dose de paracétamol doit donc être envisagée en cas de traitement concomitant par le probénécide.
- Zidovudine : l'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner une neutropénie et une toxicité hépatique. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités par la zidovudine doit être évitée. Si nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être surveillés, en particulier chez les patients dénutris.
- Antagonistes de la vitamine K : un effet plus fort des antagonistes de la vitamine K peut survenir, surtout si le paracétamol est pris souvent et à fortes doses. Dans ce cas, une surveillance fréquente de l'International Normalised Ratio (INR) est recommandée.
- Lamotrigine : une diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec un possible effet thérapeutique réduit, peut apparaître en raison d'une induction probable du métabolisme de la lamotrigine par le paracétamol.
- Métopropramide et dompéridone : la résorption intestinale accélérée du paracétamol peut survenir en raison de la vidange accélérée de l'estomac.
- Epreuves diagnostiques : le paracétamol peut interférer avec le dosage de l'uricémie par la méthode à l'acide phosphotungstique et avec le dosage de la glycémie par la méthode à la glucose oxydase-peroxydase.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Pendant la grossesse, DESDOL ne doit pas être administré sauf en cas de nécessité absolue et uniquement aux doses efficaces les plus faibles. Comme pour les autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, cette règle doit être particulièrement suivie pendant le troisième trimestre de



la grossesse en raison de l'inhibition des contractions utérines entraînant un travail retardé ou prolongé et/ou une fermeture prématurée du canal artériel. Le risque hémorragique est également majoré en cas d'utilisation d'AINS en fin de grossesse. À une dose quotidienne de 150 mg (50 mg toutes les 8 heures), le diclofénac est excrété dans le lait maternel à un niveau très faible. Il est peu probable que les enfants soient affectés par les doses thérapeutiques utilisées par leurs mères. Le paracétamol peut être administré pendant l'allaitement. Par conséquent, DESDOL peut être prescrit aux mères qui allaitent.

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

Des vertiges ou des effets sur le système nerveux central peuvent survenir pendant le traitement par DESDOL. Si ces effets apparaissent lors de l'utilisation de DESDOL, il est déconseillé de conduire une voiture et d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences suivantes sont utilisées pour la description de la survenue d'effets indésirables : très fréquent ($>1/10$), fréquent ($>1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($>1/1000$, $<1/100$), rare ($>1/10\ 000$, $<1/1000$), très rare et cas isolés ($<1/10\ 000$).

➤ Associé au diclofénac

• Problèmes gastro-intestinaux

Fréquent : douleurs épigastriques, autres troubles gastro-intestinaux tels que : nausées, vomissements, diarrhée, crampes abdominales, dyspepsie, flatulence, anorexie.

Peu fréquent : saignement gastro-intestinal (hématémèse, méléna, diarrhée hémorragique), ulcère peptique ou ulcère intestinal avec ou sans saignement ou perforation.

Très rare : stomatite aphteuse, glossite, lésions œsophagiennes, sténose intestinale (diaphragme), réactions du gros intestin (colite hémorragique non précisée et exacerbation de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn), pancréatite (relation causale inconnue), constipation.

Il faut être attentif aux éventuelles lésions de la muqueuse gastro-duodénale, en particulier les érosions ou les ulcérations de la muqueuse gastrique, qui surviennent parfois sans autre symptôme que des saignements occultes ou des méléna.

• Troubles du système nerveux

Fréquent : maux de tête, étourdissements ou vertiges.

Peu fréquent : somnolence.



Très rare : paresthésie, troubles de la mémoire, désorientation, troubles du sommeil, irritabilité, convulsions ; dépression, anxiété, cauchemars, tremblements, réactions psychotiques, méningite aseptique.

- **Organe sensitif**

Très rare : diminution de l'ouïe et troubles de la vision (vision floue, vision double), acouphènes, modifications des sensations gustatives.

- **Peau**

Fréquent : éruption cutanée.

Peu fréquent : urticaire

Très rare : eczéma, érythème polymorphe, réactions bulleuses dont syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique), érythrodermie (dermatite exfoliative), chute des cheveux, réactions de photosensibilité, purpura (dont purpura allergique).

- **Troubles rénaux et urinaires**

Peu fréquent : œdème.

Très rare : insuffisance rénale aiguë, hématurie, protéinurie, néphrite interstitielle, syndrome néphrotique, nécrose papillaire (résultant principalement d'une utilisation chronique, les complications rénales sont surtout plus à risque chez les patients âgés) ;

- **Affections hépato-biliaires**

Fréquent : augmentation des taux de transaminases (AST, ALT).

Peu fréquent : troubles de la fonction hépatique, y compris hépatite, avec ou sans ictère.

Très rare : hépatite fulminante.

- **Sang**

Très rare : thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, anémie hémolytique, anémie aplasique

- **Hypersensibilité**

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité (telles que spasmes bronchiques, réactions anaphylactiques, y compris choc anaphylactique, hypotension.

Très rare : vascularite, pneumonie .

- **Troubles cardiovasculaires**

Très rare : palpitations, douleurs thoraciques, hypertension, insuffisance cardiaque.

L'utilisation prolongée de diclofénac peut entraîner une hypertension en raison de l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines rénales.



Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du diclofénac, en particulier en cas de doses élevées (150 mg par jour) et de traitement à long terme, peut être associée à une légère augmentation du risque d'incidents thrombotiques artériels (infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral, voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et Précautions d'emploi).

Les données des essais cliniques et épidémiologiques indiquent systématiquement un risque accru d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) associés à l'utilisation du diclofénac, en particulier à dose élevée (150 mg par jour) et dans le cadre d'un traitement à long terme. (voir rubriques 4.3 et 4.4 pour les contre-indications et mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

➤ **Associé au paracétamol :**

• ***Troubles du système hématologique et lymphatique :***

Très rare : thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose,

Fréquence indéterminée : anémie.

Troubles du système immunitaire :

Rare : réactions allergiques

Très rare : réaction allergique nécessitant l'arrêt du traitement,

Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.

• ***Troubles du système nerveux :***

Rare : maux de tête

Problèmes gastro-intestinaux:

Rare : douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements, constipation.

• ***Troubles hépatiques :***

Rare : troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère,

Très rare : toxicité hépatique,

Fréquence indéterminée : hépatite.

• ***Affections de la peau et du tissu sous-cutané :***

Rare : prurit, rash, sudation, œdème de Quincke, urticaire,

Très rare : de très rares cas de réactions cutanées sévères ont été rapportés.



- **Troubles rénaux et urinaires :**

Très rare : pyurie stérile (urines troubles),

Fréquence indéterminée : néphropathie (interstitielle, néphrite, nécrose tubulaire) consécutive à l'utilisation prolongée de fortes doses.

- **Troubles du système immunitaire :**

Rare : réactions allergiques,

Très rare : réaction allergique nécessitant l'arrêt du traitement,

Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.

- **Troubles du système nerveux :**

Rare : maux de tête.

- **Blessures, intoxication, complication procédurale :**

Rare : surdosage et intoxication

4.9 Surdosage

➤ **Diclofénac**

Symptômes:

Les symptômes de surdosage au diclofénac comprennent des maux de tête, une agitation motrice, des spasmes musculaires, de l'irritabilité, de l'ataxie, des sensations de vertige et des convulsions, en particulier chez les jeunes enfants, des douleurs épigastriques, des nausées, des vomissements, une hématurie, une diarrhée, un ulcère gastro-intestinal, des troubles de la fonction hépatique et une oligurie.

Mesure thérapeutique :

Le traitement de l'intoxication aiguë aux AINS consiste essentiellement en un traitement symptomatique tel que :

- Dès que possible après (dans l'heure) l'ingestion d'une quantité potentiellement toxique, le charbon actif et le lavage gastrique doivent être envisagés.
- Traitement de soutien et symptomatique en cas de complications telles qu'hypotonie, insuffisance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale et dépression respiratoire.



Comme les AINS sont fortement liés aux protéines plasmatiques et principalement biotransformés, les mesures d'élimination des AINS telles que l'excrétion accélérée, la dialyse ou l'hémo-perfusion sont inefficaces.

➤ ***Paracétamol***

Chez l'adulte ayant une fonction hépatique normale, la dose toxique de paracétamol est de 150 mg/kg (en une prise), soit environ 10 grammes pour un adulte de 70 kg. Un risque de toxicité hépatique existe, en particulier chez les personnes âgées, les jeunes enfants, en cas de troubles hépatiques et insuffisance rénale, alcoolisme chronique, malnutrition chronique, agents inducteurs enzymatiques et adultes très maigres (< 50 kg).

Il faut garder à l'esprit qu'un surdosage massif avec une déplétion en glutathion supérieure à 70 % (qui nécessite théoriquement qu'un adulte absorbe 15 g de paracétamol et un enfant une dose égale ou supérieure à 150 mg/kg de poids corporel) entraîne une augmentation de la quantité de métabolite réactif qui, ne pouvant être détoxifié, provoque une cytolysse hépatique pouvant conduire à une nécrose complète et irréversible. L'accumulation de paracétamol due à une altération du métabolisme n'a pas été observée aux doses thérapeutiques. La déplétion en glutathion, qui pourrait augmenter le risque de toxicité, ne se produit généralement pas.

Symptômes:

Les premiers symptômes, qui peuvent survenir seulement 12 heures après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique, peuvent inclure : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales et transpiration. Les signes cliniques et biologiques de troubles hépatiques peuvent apparaître plus tard (48 à 72 heures). En conséquence, en cas de suspicion de surdosage en paracétamol, le patient doit être immédiatement hospitalisé et les taux sériques doivent être déterminés au plus tôt à partir de la 4^{ème} heure post-ingestion.

Des valeurs supérieures à 200 µg/ml à la 4^{ème} heure ou 50 µg/ml à la 12^{ème} heure laissent suspecter un risque élevé de nécrose hépatique. Les tests habituels de la fonction hépatique doivent être effectués précocement et répétés régulièrement (toutes les 24 heures).

Traitement:

Le traitement du surdosage en milieu spécialisé comprend l'administration au plus tôt de l'antidote N-acétylcystéine. Un traitement précoce peut entraîner une récupération fonctionnelle totale.



Posologie proposée de N-acétylcystéine : dose initiale 150 mg/kg en 30 minutes, puis 50 mg/kg en 4 heures et 100 mg/kg pendant les 16 heures suivantes. Une surveillance étroite de la fonction hépatique est recommandée (toutes les 24 heures).

5. Propriétés pharmacologiques

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Dans le traitement de la douleur postopératoire, les doses d'analgésiques morphiniques peuvent être significativement réduites lorsque DESDOL est associé au traitement.

DESDOL contient les substances actives suivantes : diclofénac et paracétamol.

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) aux propriétés antalgiques et antipyrétiques. Il a été démontré expérimentalement que l'inhibition de la synthèse des prostaglandines est un élément important du mécanisme d'action.

La réduction de la synthèse des prostaglandines induit les effets suivants :

- Réduction des symptômes inflammatoires par suppression partielle d'un des principaux médiateurs de l'inflammation ;
- Atténuation de la douleur (par diminution de la production de prostaglandines, impliquées dans la sensibilisation des nocicepteurs aux médiateurs inflammatoires comme la bradykinine) ;
- Soulagement de la douleur de la dysménorrhée (la dysménorrhée est due à une augmentation de l'activité utérine et à des taux élevés de prostaglandines dans le sang menstruel);
- Diminution de la fièvre (les prostaglandines agissent sur le centre hypothalamique et la thermorégulation)

Le diclofénac présente des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques dans les signes cliniques des maladies rhumatismales, comme le soulagement des symptômes tels que la douleur au repos ou en mouvement, la raideur matinale et les articulations enflées. Ces propriétés se manifestent également par une amélioration de la fonction.

Le diclofénac a été démontré dans des essais cliniques pour soulager de manière significative la douleur non rhumatismale modérée à sévère.

Le diclofénac soulage la douleur et réduit les volumes sanguins dans la dysménorrhée primaire. Dans les douleurs post-traumatiques et postopératoires, le diclofénac soulage les douleurs spontanées, les douleurs induites par les mouvements et réduit les œdèmes.



Le paracétamol est un antalgique et antipyrétique. Il pourrait exercer son activité analgésique périphérique en élevant les seuils de sensation de douleur. Son activité antipyrétique serait due à une action sur les centres hypothalamiques.

Le paracétamol oral et rectal est rapidement et totalement absorbé ; cependant la résorption rectale peut changer selon le temps d'exposition avec la membrane rectale. La concentration plasmatique maximale des comprimés de diclofénac est atteinte en 2 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le diclofénac est rapidement et complètement absorbé à partir des comprimés de diclofénac. L'absorption a commencé immédiatement après l'administration. La prise alimentaire n'affecte pas la quantité absorbée mais peut retarder et réduire l'absorption.

Les concentrations plasmatiques de diclofénac sont proportionnelles à la dose. Près de la moitié du diclofénac est métabolisée par le foie (métabolisme de premier passage), par rapport à l'administration parentérale, 50 % du diclofénac atteint la circulation systémique après administration orale. La pharmacocinétique n'est pas affectée par des doses répétées. L'administration orale répétée de diclofénac, aux doses d'intervalle recommandées, n'entraîne pas d'accumulation de diclofénac dans le plasma. Le diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (99,7 %), principalement à l'albumine (99,4 %). Ce doit être pris en considération lorsque d'autres médicaments hautement liés aux protéines plasmatiques sont co-administrés. Le volume de distribution est d'environ 0,12 à 0,17 l/kg.

Le diclofénac pénètre dans les liquides synoviaux où les concentrations sont maximales 2 à 4 heures après la concentration plasmatique maximale. La concentration dans le liquide synovial reste plus élevée que dans le plasma pendant une période de 12 heures. La demi-vie dans le liquide synovial est d'environ 3 à 6 heures.

Le paracétamol est faiblement lié aux protéines plasmatiques (20 à 50 %) et sa diffusion est rapide. La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuroconjugaison de la molécule intacte mais principalement par hydroxylation et méthylation simples et multiples qui conduisent à différents métabolites phénoliques éliminés par glucuroconjugaison. Deux de ces métabolites phénoliques sont actifs mais significativement moins actifs que le diclofénac.

La clairance systémique totale du diclofénac dans le plasma est de 263 ± 56 ml/min (moyenne \pm ET). La demi-vie terminale dans le plasma est de 1 à 2 heures. Quatre métabolites, dont deux sont actifs, ont également une brève demi-vie terminale dans le plasma (1 à 3 heures). Un autre



métabolite, inactif, a une longue demi-vie terminale dans le plasma. Environ 60 % de la dose administrée est excrétée dans les urines sous forme de glucuroconjugués de diclofénac inchangé ou de ses 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.

Le paracétamol est métabolisé dans le foie et suit deux grandes voies métaboliques. Il est excrété via les urines sous des formes glucuroconjuguées (60 à 80 %) et sulfoconjuguées (20 à 40 %). Une faible fraction (moins de 4 %) est transformée avec l'intervention du cytochrome P450 en un métabolite formé par processus oxydatif et qui aurait été impliqué dans l'hépatotoxicité du paracétamol à fortes doses ; en effet, aux doses thérapeutiques, ce métabolite est éliminé par conjugaison avec le glutathion. La capacité de conjugaison n'est pas modifiée chez les patients âgés et la cinétique est linéaire pour des doses jusqu'à 7 g. En cas d'intoxication massive, la capacité de conjugaison est dépassée et la quantité de métabolite hépatotoxique est augmentée. Aux doses thérapeutiques, la demi-vie du paracétamol est d'environ 3 heures.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études conventionnelles utilisant les normes actuellement acceptées pour l'évaluation de la toxicité pour la reproduction et le développement ne sont pas disponibles.

6.0 Données pharmaceutiques

6.1 Liste des excipients

Cellulose microcristalline, amidon de maïs, povidone (PVPK 30), méthylparabène, propylparabène, talc purifié, glycolate d'amidon sodique, stéarate de magnésium, alcool isopropylique, dichlorure de méthylène, hydroxypropylméthylcellulose, dioxyde de titane, phtalate de diéthyle, propylèneglycol

6.2 Incompatibilités

N'est pas applicable.

6.3 Durée de conservation

24mois

6.4 Précautions particulières de conservation

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



UTTARANCHAL BIOTECH LTD.

Nagar No 3, Dineshpur Road Rudrapur (États-Unis Nagar) Uttarakhand

6.5 Nature et contenu du récipient

10 comprimés emballés dans une plaquette et ces 3 plaquettes dans une boîte imprimée avec la notice.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

M/s Uttaranchal Biotech Limited

Terrain No-50 AB, Govt Industrial Estate,

Charkop Naka, Kandivali (W), Mumbai 400 067, INDE

Tél. N° : +91 22 4163 9000

8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché

N / A

9. Date de première autorisation/renouvellement de l'autorisation

N / A

10. Date de révision du texte

N / A