

NOM DE MARQUE

CAPLIN - DICLOPAR

DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE

Diclofenac sodique + Paracétamol

FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé

DOSAGE

Chaque comprimé contient :

Diclofenac sodique50mg

Paracétamol500mg

PRESENTATION

Boîte de 10

VOIE D'ADMINISTRATION

Orale

Composition qualitative et quantitative : Principes actifs et excipients

PRODUCT : **CAPLIN - DICLOPAR**
GENERIC NAME : **DICLOFENAC SODIUM AND PARACETAMOL TABLETS**
STRENGTH : (50 mg + 500 mg)/ Tablet
DOSAGE FORM : Bilayered Tablet
COMPOSITION : Each tablet contains:
Diclofenac Sodium BP.....50 mg
(as enteric coated granules)
Paracetamol BP.....500 mg
Excipients q.s.....1 tab
PACKING : 10 x 10's
PACKING DESCRIPTION: 10 Tablets in an Aluminum / PVC Blister.
10 such Blisters in a printed carton with literature.

MANUFACTURING FORMULA

BATCH SIZE: IN UNITS 100000 Nos		BULK WEIGHT : 68.00 Kg			AVERAGE WEIGHT : 680.08 mg/Tablet		
Sl. No.	Name of the Ingredient	Speci- fication	Label Claim	% of Overage	Qty / Unit (mg)	Qty. per Batch (in Kg)	Remarks
1.	Paracetamol	BP	500 mg	-	500.000	50.000	Analgesic; Anti-Pyretic
2.	Diclofenac Sodium	BP	50 mg	1%	50.500	5.050	Analgesic; Anti-inflammatory
3.	Maize Starch	BP			94.12	9.412	Diluent
4.	Gelatin	BP			1.37	0.137	Binder
5.	Sodium Methyl Hydroxybenzoate	BP			0.50	0.050	Preservative
6.	Sodium Propyl Hydroxybenzoate	BP			0.23	0.023	Preservative
7.	Sodium Lauryl Sulfate	BP			0.78	0.078	Surfactant
8.	Colloidal Silicon Dioxide	USP/NF			2.35	0.235	Glidant
9.	Talc	USP			6.86	0.686	Glidant
10.	Magnesium stearate	BP			5.88	0.588	Lubricant
11.	Sodium Starch Glycolate (Type A)	BP			15.68	1.568	Disintegrant
12.	Colour Sunset Yellow	I.H.S			0.78	0.078	Colouring Agent
13.	Colour Tartarazine Yellow	I.H.S			0.78	0.078	Colouring Agent
14.	Colour Ponceau 4R	I.H.S			0.25	0.025	Colouring Agent

COMPOSITION

Diclofénac (DCI) sel de sodium.....	50 mg
Paracétamol (DCI)	500 mg
Excipient.....	qsp

INDICATIONS

Elles procèdent de l'activité anti-inflammatoire du Diclofénac, et de l'activité antalgique antipyrétique du paracétamol.

Adulte et enfant à partir de 15 ans :

- *traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles ;
- *traitement symptomatique des douleurs de l'arthrose ;
- *traitement symptomatique au long cours : des rhumatismes inflammatoires chroniques, notamment polyarthrite rhumatoïde, Spondylarthrite ankylosante ou syndromes apparentés, tels que le syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter, et rhumatisme psoriasique ; de certaines arthroses douloureuses et invalidantes ;
- *traitement symptomatique de courte durée des poussées aiguës des rhumatismes abarticulaires (épaules douloureuses aiguës, tendinites, bursites), arthrites microcristallines, arthroses, lombalgies, radiculalgies sévères ;
- *traitement des dysménorrhées essentielles, après bilan étiologique.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Il est impératif de respecter les posologies définies en fonction du poids de l'enfant.

Les âges approximatifs en fonction du poids sont donnés à titre d'information.

Posologie :

Enfant : Enfant à partir de 6 ans :

- *jusqu'à 25 kg (environ 8 ans) : ½ comprimé par jour.
- *de 25 à 30 kg (environ de 8 à 10 ans) : 1 à 1 comprimé ½ par jour
- *de 30 à 35 kg (environ de 10 à 12 ans) : 1 comprimé ½ à 2 comprimés 2 fois par jour,
- *de 35 à 50 kg (environ de 12 à 15 ans) : 1 comprimé 2 fois par jour.
- ***Adulte :** 1 comprimé 2 fois par jour sans dépasser 3 comprimés par jour.

CONTRE-INDICATIONS

Liées au paracétamol :

- *hypersensibilité au paracétamol ou aux autres constituants ;
- *insuffisance hépatocellulaire ;
- *intolérance au gluten.

Liées au Diclofénac :

- *au-delà de 24 semaines d'aménorrhée (5 mois de grossesse révolus) ;
- *antécédents d'allergie ou d'asthme déclenchés par la prise de Diclofénac ou de substances d'activité proche, telles qu'autres AINS, aspirine ;
- *ulcère gastroduodéal en évolution ;
- *insuffisance hépatocellulaire sévère ;
- *insuffisance rénale sévère ;
- *insuffisance cardiaque sévère non contrôlée ;
- *enfant de moins de 6 ans ;
- *enfant de moins de 16 kg.

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Mises en garde :

Pour éviter un risque de surdosage, vérifier l'absence de paracétamol et/ou de Diclofénac dans la composition d'autres médicaments.

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.

*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, ou en cas d'association à un traitement anticoagulant.

En cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcère, interrompre immédiatement le traitement.

*CAPLIN - DICLOPAR sera administré avec prudence et sous surveillance particulière chez les malades ayant des antécédents digestifs (ulcère gastroduodéal, colite ulcéreuse, maladie de Crohn), une atteinte de la fonction hépatique, des antécédents de perturbations hématologiques ou des troubles de la coagulation.

*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 Graaf, réversibles à l'arrêt du traitement, ont été décrits chez les patientes traitées au long cours par certains inhibiteurs de synthèse des prostaglandines.

*Comme avec la plupart des AINS, on peut observer une augmentation du taux d'une ou plusieurs enzymes hépatiques. Interrompre le traitement lors d'anomalies persistantes ou d'aggravation de la fonction hépatique, lors de signes cliniques d'hépatopathie ou d'autres manifestations (éosinophilie, éruption cutanée).

*Au cours de traitement prolongé, il est recommandé de contrôler la formule sanguine, les fonctions hépatique et rénale.

*Insuffisance rénale fonctionnelle :

Les AINS, en inhibant l'action vasodilatatrice des prostaglandines rénales, sont susceptibles de provoquer une insuffisance rénale fonctionnelle par diminution de la filtration glomérulaire. Cet effet indésirable est dose dépendant.

En début de traitement ou après une augmentation de la posologie, une surveillance de la diurèse et de la fonction rénale est recommandée chez les patients présentant les facteurs de risque suivants : sujets âgés ; médicaments associés tels que IEC, sartans, diurétiques ; hypovolémie quelle qu'en soit la cause ; insuffisance cardiaque ; insuffisance rénale chronique ; syndrome néphrotique ; néphropathie lupique ; cirrhose hépatique décompensée.

*Rétention hydrosodée : Rétention hydrosodée avec possibilité d'œdème, d'HTA ou de majoration d'HTA, d'aggravation d'insuffisance cardiaque. Une surveillance clinique est nécessaire, dès le début de traitement en cas d'HTA ou d'insuffisance cardiaque. Une diminution de l'effet des antihypertenseurs est possible.

*Hyperkaliémie : Hyperkaliémie favorisée par le diabète ou un traitement concomitant par des médicaments hyperkaliémians.

Une surveillance régulière de la kaliémie doit être effectuée dans ces circonstances.

INTERACTIONS

Interactions médicamenteuses :

Liés au paracétamol :

Nécessitant des précautions d'emploi :

A titre indicatif :

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 plus fréquent 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.

Lies Au Diclofénac :

Interactions médicamenteuses :

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 épargneurs de potassium, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les inhibiteurs de l'angiotensine II, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les héparines (de bas poids moléculaire ou non fractionnées), la ciclosporine et le tacrolimus, le triméthoprime.

La survenue d'une hyperkaliémie peut dépendre de l'existence de facteurs coassociés.

Ce risque est majoré en cas d'association des médicaments sus-cités.

Risque lié à l'effet antiagrégant plaquettaire :

Plusieurs substances sont impliquées dans des interactions, du fait de leurs propriétés antiagrégantes plaquettaires : l'aspirine et les AINS, la ticlopidine, le clopidogrel, le tirofiban, l'efitibatide 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 de diclofénac avec les produits suivants nécessite une surveillance rigoureuse de l'état clinique et biologique du malade :

Déconseillées :

*Autres AINS (y compris l'aspirine à fortes doses) : augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestif (synergie additive).

*Anticoagulants oraux : augmentation du risque hémorragique de l'anticoagulant oral (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS). Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique et biologique étroite.

*Héparines : augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale par les AINS).

Si l'association ne peut être évitée, surveillance clinique régulière. Ne pas dépasser quelques jours de traitement par les AINS.

*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 à des doses supérieures à 15 mg/semaine : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du méthotrexate par les anti-inflammatoires).

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 dues aux AINS). Par ailleurs, réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater le malade et surveiller la fonction rénale en début de traitement.

*Méthotrexate utilisé à faibles doses (inférieures à 15 mg/semaine) : augmentation de la toxicité, notamment hématologique, du méthotrexate (diminution de la clairance rénale du 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.

A prendre en compte :

*Autres antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide et abciximab, iloprost), héparines à doses prophylactiques (en dehors du sujet âgé) : augmentation du risque hémorragique.

*Autres hyperkaliémiants : sels de potassium, diurétiques épargneurs de potassium, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, inhibiteurs de l'angiotensine II, autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, héparines (de bas poids moléculaires ou non fractionnées), ciclosporine et tacrolimus, triméthoprime : risque d'hyperkaliémie.

*Bêtabloquants (tous) : réduction de l'effet antihypertenseur (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices par les AINS).

*Ciclosporine, tacrolimus : risque d'addition des effets néphrotoxiques, notamment chez le sujet âgé.

*Dispositif intra-utérin : risque controversé de diminution d'efficacité du dispositif intra-utérin.

GROSSESSE et ALLAITEMENT

CAPLIN - DICLOPAR se donne chez la femme enceinte pendant le premier trimestre.

Allaitement :

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

CONDUITE et UTILISATION DE MACHINE

Liés au Diclofénac

Prévenir les patients de l'apparition possible de vertiges, de somnolence et de troubles de la vue.

EFFETS INDÉSIRABLES

Liés au paracétamol

*Quelques rares cas de réactions d'hypersensibilité à type de choc anaphylactique, oedème 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.

Liés au Diclofénac

Effets gastro-intestinaux :

*Peu fréquent : en début de traitement, nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales, douleurs épigastriques, dyspepsie, anorexie, éructations.

*Rare : ulcère gastroduodénal, perforation ou hémorragie digestive ; celles-ci sont d'autant plus fréquentes que la posologie utilisée est élevée.

*Cas isolés : affections abdominales basses telles que colite hémorragique non spécifique, exacerbation de colite ulcéreuse. Ont été signalés des pancréatites, des cas de constipation.

Effets cutanés :

*Cas isolés : chute de cheveux, réactions de photosensibilisation.

*Très rare : survenue de dermatoses bulleuses (Stevens-Johnson, syndrome de Lyell) et érythrodermie.

Réactions d'hypersensibilité :

*Dermatologiques : éruption cutanée, urticaire, eczéma.

*Respiratoires : bronchospasme, pneumopathie d'hypersensibilité.

*Autres : cas isolés de vascularite, y compris purpura allergique, d'hypotension.

*Générales : très rares réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, notamment chez les sujets présentant une allergie à l'aspirine.

Effets sur le système nerveux central :

*Peu fréquents : céphalées, étourdissements ou vertiges.

*Rarement : somnolence.

*Cas isolés : convulsions, méningite aseptique. Ont été rapportés des troubles de type insomnie, irritabilité, asthénie, tremblements.

Cas isolés de troubles sensoriels : paresthésies, troubles visuels (flou visuel, diplopie), bourdonnements d'oreille.

Effets sur le rein :

*Rétention hydrosodée avec possibilité d'oedème, hyperkaliémie.

*Insuffisance rénale aiguë (IRA) fonctionnelle chez les patients présentant des facteurs de risque.

Atteintes rénales organiques pouvant se traduire par une IRA : des cas isolés de néphrite interstitielle, de nécrose tubulaire aiguë, de syndrome néphrotique, de nécrose papillaire, ont été rapportés.

Effets sur le foie :

*Peu fréquents : augmentation des transaminases sériques.

*Rare hépatite avec ou sans ictère.

*Cas isolés : hépatites fulminantes.

Effets sur le sang :

Très rarement : leucopénie, agranulocytose, thrombopénie avec ou sans purpura, aplasie médullaire, anémie hémolytique.

SURDOSAGE

Liés au Diclofénac :

Symptômes :

*céphalées, agitation motrice, secousses musculaires, irritabilité accrue, ataxie, vertiges ;

*convulsions, surtout chez l'enfant en bas âge ;

*douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématomène, diarrhée, ulcère gastroduodénal ;

*troubles de la fonction hépatique ;

*oligurie.

Conduite à tenir :

- *transfert immédiat en milieu hospitalier spécialisé ;
- *évacuation rapide du produit ingéré par lavage gastrique (pour les formes orales) ;
- *traitement symptomatique : accélération d'élimination, dialyse en cas d'intoxication grave s'accompagnant d'insuffisance rénale, diazépam ou phénobarbital en cas de convulsions.

Liés au paracétamol :

L'intoxication est à craindre chez les sujets âgés et surtout chez les jeunes enfants (surdosage thérapeutique ou intoxication accidentelle fréquente) chez qui elle 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 d'urgence :

- *Transfert immédiat en milieu hospitalier.
- *Prélever un tube de sang pour faire le dosage plasmatique initial du paracétamol.
- *Évacuation rapide du produit ingéré, par lavage gastrique.
- *Le traitement du surdosage comprend classiquement l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine par voie IV ou par voie orale si possible avant la dixième heure.
- *Traitement symptomatique.

PHARMACODYNAMIE :**CAPLIN - DICLOPAR est une association de diclofénac et de paracétamol :**

Le diclofénac un anti-inflammatoire non stéroïdien dérivé de l'acide phénylacétique du groupe des acides arylcarboxyliques.

Il possède les propriétés suivantes :

- *activité antalgique,
- *activité antipyrétique,
- *activité anti-inflammatoire,
- *inhibition de courte durée des fonctions plaquettaires.

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

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique à un mécanisme d'action central et périphérique.

CAPLIN - DICLOPAR est une association synergique.

PHARMACOCINÉTIQUE :**Pharmacocinétique du Diclofénac :**

Absorption : Les doses répétées ne conduisent à aucune accumulation de diclofénac dans le plasma. Comprimé à 25 mg et 50 mg.

Le diclofénac est rapidement et totalement absorbé. La biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 50 % de l'effet de premier passage hépatique.

Après administration par voie orale, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 2 heures après l'administration et se situent autour de 1,5 mg/l pour un comprimé à 50 mg. Distribution : Le Diclofénac est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99 %). Dans le plasma, la décroissance des concentrations de diclofénac est biphasique. Elle correspond à une phase rapide de distribution tissulaire et à une phase plus lente d'élimination. Le diclofénac diffuse dans le liquide synovial où les concentrations maximales sont mesurées 2 à 4 heures après le pic plasmatique. La demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3 à 6 heures. Le diclofénac passe en faible quantité dans le lait maternel. Métabolisme : Le diclofénac est métabolisé rapidement et pratiquement totalement, essentiellement au niveau du foie. Les principales voies de métabolisation sont l'hydroxylation et la glycuconjugaison. Les métabolites obtenus sont dénués d'activité pharmacologique.

Excrétion : L'excrétion est à la fois urinaire et fécale. Moins de 1 % du principe actif est éliminé inchangé dans les urines. Environ 60 % de la quantité administrée est éliminée sous forme de métabolites dans les urines, le reste est éliminé dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique du diclofénac inchangé se situe autour de 1 à 2 heures. La clairance plasmatique totale est d'environ 263 ml/minute.

Variations physiopathologiques : La cinétique du Diclofénac est linéaire dans l'intervalle de doses 25 à 150 mg. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par l'âge.

Pharmacocinétique du 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 glycuconjugaison 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-acétyl benzoquinone 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 glycuconjuguée (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 : 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.

CONDITIONS DE CONSERVATION :

A conserver à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité, à une température en dessous de 30°C.

Utiliser avant la date d'expiration mentionnée sur le conditionnement.

Garder hors de la portée des enfants.

Nom de l'exploitant :

PHARMAPLUS

Nom du Fabricant :

CAPLIN POINT LABORATORIES LTD, INDIA.