

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Clofains 500 mg/50 mg comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 500 mg de paracétamol (BP) et 50 mg de diclofénac sodique (BP).

Excipients : Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Affections inflammatoires et dégénératives de l'appareil locomoteur : polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, arthroses, y compris les spondylarthroses, syndrome vertébral douloureux ; affections inflammatoires abarticulaires ; crises de goutte aiguës ; douleurs post-traumatiques ou inflammations post-opératoires ; inflammation et œdèmes.

Le Clofains est indiqué comme traitement symptomatique ou d'appoint.

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 au contrôle des symptômes (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Adultes :

1 comprimé 2 - 3 fois par jour.

Si les symptômes sont plus importants durant la nuit ou en matinée, les comprimés devront être pris en soirée.

Enfants : La forme et le dosage ne sont pas indiqués pour les enfants.

Mode d'administration

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

Personnes âgées :

Le dosage devra être diminué et un suivi des paramètres biologiques est recommandé.

La dose quotidienne de paracétamol ne peut pas être supérieure à 2 g dans les situations suivantes :

Insuffisance hépatique

Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique)

Alcoolisme chronique

Insuffisance rénale :

Le dosage sera diminué en fonction de la clairance de la créatinine

Filtration glomérulaire	Dose (paracétamol)
10 - 50 mL/min	500 mg toutes les 6 heures
< 10 mL/min	500 mg toutes les 8 heures

Dans tous les cas de problèmes rénaux, un suivi fréquent des paramètres biologiques est requis.

4.3 Contre-indications

- Insuffisance cardiaque congestive avérée (NYHA II-IV), cardiopathie ischémique, artériopathie périphérique et/ou maladie vasculaire cérébrale.
- Ulcère gastro-intestinal
- Antécédents d'hémorragie ou de perforation gastro-intestinale consécutive à un traitement par AINS. Hémorragie ou ulcère gastriques actifs ou s'étant produit précédemment de manière répétée (deux épisodes distincts ou plus d'ulcération ou d'hémorragie prouvée)
- Hypersensibilité connue aux principes actifs ou aux excipients
- Insuffisance hépato-cellulaire sévère
- Insuffisance rénale sévère
- L'existence d'une allergie croisée, interdit la prescription de diclofénac à des patients ayant développé une crise d'asthme, de l'urticaire ou une rhinite aiguë suite à l'administration d'acide acétylsalicylique ou d'autres inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase.
- Insuffisance cardiaque sévère
- 3^e trimestre de grossesse

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La survenue d'effets indésirables peut être minimisée par l'utilisation de la dose minimale efficace pendant la durée la plus courte possible nécessaire au soulagement des symptômes (cf. rubrique 4.2 et Risques gastro-intestinaux et cardiovasculaires, ci-dessous).

Effets cardiovasculaires et cérébrovasculaires

- Une surveillance adéquate et des recommandations sont requises chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque, au vu des cas de rétention hydrosodée et d'œdème rapportés en association avec un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).
- Des études cliniques et des données épidémiologiques suggèrent que l'utilisation du diclofénac, surtout lorsqu'il est utilisé à dose élevée (150 mg par jour) et pendant une longue durée de traitement peut être associée à une légère augmentation du risque d'événements thrombotiques artériels (par exemple, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral).
- Les patients présentant des facteurs de risque significatifs d'événements cardiovasculaires (par exemple hypertension, hyperlipidémie, diabète sucré, tabagisme) ne doivent être traités par le diclofénac qu'après une prise en compte attentive de ces facteurs.
- Les risques cardiovasculaires associés à la prise du diclofénac pouvant augmenter avec la dose et la durée d'exposition, la durée la plus courte possible et la dose la plus faible quotidienne efficace doivent être utilisées. Les besoins du patient relatifs au soulagement de ses symptômes et la réponse au traitement doivent être réévalués régulièrement.

Effets gastro-intestinaux

- Des hémorragies gastro-intestinales ou des ulcérations et perforations peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement, avec ou sans symptômes d'alarme ou anamnèse. Elles ont en général des conséquences plus graves chez les patients âgés. Dans les rares cas d'hémorragie gastro-intestinale ou d'ulcérations chez des patients sous diclofénac, l'administration de ce médicament doit être interrompue.
- Comme avec d'autres médicaments anti-inflammatoires, des réactions allergiques, y compris des réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes sont possibles, même en l'absence d'une exposition préalable au médicament. Les AINS sont susceptibles de masquer certains symptômes de maladies infectieuses, notamment en raison de leurs effets antalgiques et antipyrétiques, et risquent ainsi d'en retarder la détection et le traitement correct.
- Un contrôle médical sévère est de rigueur chez les patients présentant des symptômes d'affections gastro-intestinales, chez ceux dont l'anamnèse révèle un ulcère gastro-duodéal, chez les patients souffrant de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn ainsi que chez ceux dont la fonction hépatique est gravement atteinte.
- Au cours d'un traitement au diclofénac, on peut constater une élévation de plusieurs enzymes hépatiques. Pendant un traitement de longue durée, on préconise, comme mesure préventive, un monitoring de la fonction hépatique. Si les tests de la fonction hépatique demeurent anormaux ou s'ils se détériorent, si des symptômes cliniques révélateurs d'une affection hépatique se manifestent, ou en cas d'autres signes (p.ex. éosinophilie, rash etc.), l'administration de Clofains doit être arrêtée. Une hépatite peut survenir sans symptômes prodromaux. Le risque de toxicité hépatique est considérablement augmenté dans l'éthylisme chronique. Une réduction de la posologie s'impose donc chez ces patients. La prudence est recommandée en cas d'insuffisance hépatique avérée. Il en est de même chez les patients consommant des substances inductrices des enzymes hépatiques (alcool, barbituriques, anti-épileptiques). Dans ces cas, l'accumulation des métabolites toxiques du paracétamol peut aggraver ou entraîner des lésions hépatiques.
- La prudence s'impose en cas d'administration de Clofains à des patients souffrant de porphyrie hépatique, vu que le diclofénac peut déclencher une crise.
- Compte tenu des prostaglandines pour le maintien de l'irrigation rénale, une grande prudence est de rigueur chez les patients avec une atteinte de la fonction cardiaque ou rénale, les personnes âgées, les patients traités par diurétiques et ceux avec déplétion du volume extra-cellulaire, quelle qu'en soit la cause (p.ex. au cours de la phase péri- ou post-opératoire d'interventions chirurgicales majeures). En cas d'utilisation de Clofains dans les cas susmentionnés, on conseille comme mesure préventive un monitoring de la fonction rénale. L'arrêt de la médication rétablit la situation d'avant le traitement.
- En cas de traitement de longue durée, on effectuera régulièrement des analyses de sang, incluant l'hématocrite, de même que des contrôles des transaminases et un contrôle des protéines totales et de la sérum-albumine.
- De même que les autres AINS, Clofains peut temporairement inhiber l'agrégation plaquettaire. Une surveillance attentive s'impose chez les patients présentant des troubles de l'hémostase.
- Une prudence particulière est nécessaire chez les patients âgés, surtout en ce qui concerne les effets indésirables gastro-intestinaux et rénaux. Il est recommandé d'administrer la dose minimale efficace, surtout chez ceux qui sont fragiles ou d'un poids corporel faible.

- L'administration aux patients présentant un asthme bronchique doit se faire avec une prudence particulière car la symptomatologie risque d'en être aggravée.
- De même qu'avec les autres AINS, une élévation de l'urémie et de la créatinémie est possible.
- Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines peuvent modifier la fonction rénale surtout si elle est déjà atteinte comme suite, par exemple, à une déplétion sodique, décompensation cardiaque ou une affection hépatique sévère.
- Comme pour d'autres inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, les anomalies rénales suivantes peuvent survenir: glomérulonéphrite, néphrite interstitielle, nécrose papillaire, syndrome néphrotique, insuffisance rénale aiguë. L'administration de paracétamol à des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère peut aboutir à une accumulation de dérivés conjugués.

Paracétamol

- Une utilisation prolongée ou fréquente est déconseillée. Une utilisation prolongée, sauf sous surveillance médicale peut nuire à la santé.
- La dose maximale ne peut en aucun cas être dépassée. Afin d'éviter le risque d'un surdosage, aucun autre produit contenant du paracétamol ne peut être pris simultanément.
- Prendre en une seule fois une dose équivalente à plusieurs fois la dose journalière peut endommager gravement le foie ; il n'y a pas toujours de perte de conscience. Il est cependant nécessaire d'appeler immédiatement un médecin en raison du risque de dommage hépatique irréversible (voir rubrique 4.9).
- La prudence est de mise en cas de présence des facteurs de risque suivants, qui abaissent le seuil de toxicité hépatique : insuffisance hépatique (dont le syndrome de Gilbert), hépatite aiguë, insuffisance rénale, alcoolisme chronique et adultes très maigres (<50 mg). La posologie doit dans ces cas être adaptée (voir rubrique 4.2).
- Un traitement concomitant avec des médicaments qui influencent la fonction hépatique, la déshydratation et la malnutrition chronique (faibles réserves de glutathion hépatique) sont également des facteurs de risque d'apparition d'hépatotoxicité et qui peuvent éventuellement abaisser le seuil de toxicité hépatique. La dose journalière maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- La prudence est de mise en cas d'administration de paracétamol à des patients présentant une carence en glucose-6-phosphate déshydrogénase et une anémie hémolytique.
- En cas de fièvre aiguë, ou de signe d'infection secondaire ou de persistance des plaintes, il y a lieu de consulter un 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

- *Lithium* : le diclofénac peut augmenter la concentration plasmatique du lithium. Lorsqu'on ajoute un AINS à un traitement par le lithium, il convient d'apporter une attention particulière aux signes d'intoxication et de procéder à des contrôles réguliers de la concentration sanguine de lithium.
- *Digoxine* : le diclofénac peut augmenter la concentration plasmatique de la digoxine. Lors de l'administration de Clofains à des patients recevant de la digoxine, il convient de déterminer la concentration plasmatique du cardiotonique dès le début du traitement par Clofains et si nécessaire après l'arrêt de celui-ci, et d'adapter la posologie en fonction des valeurs mesurées.

- *Diurétiques* : le diclofénac peut provoquer une rétention sodique et des œdèmes, avec diminution de l'activité d'un traitement antihypertenseur et diurétique. Un traitement concomitant par des diurétiques d'épargne potassique peut entraîner une hyperkaliémie, rendant indispensable le contrôle de la kaliémie.
- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* : les associations de plusieurs AINS (y compris les salicylés et les pyrazolés) doivent en général être évitées, car elles peuvent parfois modifier la biodisponibilité de l'une de ces substances, et aussi en diminuer éventuellement l'activité et augmenter le risque d'effets indésirables.
- *Anticoagulants* : les investigations cliniques n'indiquent pas que le diclofénac influence l'effet des anticoagulants mais des rapports isolés font mention d'un risque accru d'hémorragie lors d'emploi concomitant de Clofains et d'anticoagulants. Dans ce cas, une surveillance attentive est recommandée. Comme c'est le cas avec d'autres AINS, l'administration de Clofains à dose élevée peut inhiber temporairement l'agrégation plaquettaire. La faible liaison du paracétamol aux protéines plasmatiques permet son association avec les anticoagulants. Toutefois, la prise de plus de 2 g par jour de paracétamol pendant une période prolongée peut accroître le risque de saignements et nécessite le contrôle régulier de l'International Normalised Ratio (INR).
- *Antidiabétiques* : des essais cliniques ont montré que le diclofénac peut être administré conjointement avec des antidiabétiques oraux sans en modifier l'effet clinique. Cependant, des cas isolés d'effets hypoglycémiant et hyperglycémiant en présence de diclofénac ont été rapportés, rendant nécessaire une modification de la posologie des médicaments hypoglycémiant.
- *Méthotrexate* : la prudence s'impose lorsque des AINS sont administrés moins de 24 heures avant ou après un traitement au méthotrexate, car la concentration sanguine et la toxicité du méthotrexate peuvent augmenter.
- *Ciclosporine* : la néphrotoxicité de la ciclosporine peut être accrue par les effets des AINS sur les prostaglandines rénales.
- *Quinolones* : des rapports isolés font état de convulsions lors de l'association d'AINS et de quinolones.
- *Glucocorticoïdes* : l'association du diclofénac à un traitement par des glucocorticoïdes peut intensifier les effets secondaires gastro-intestinaux.
- *Antihypertenseurs* : comme pour les diurétiques, les AINS peuvent provoquer une rétention sodique, et donc entraîner une diminution de l'activité antihypertensive. Dans le cas des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des inhibiteurs de l'angiotensine, il existe également une interaction au niveau du système rénine-angiotensine.
- *Phénytoïne* : lors de l'utilisation concomitante de phénytoïne et de diclofénac, il est recommandé de surveiller la concentration plasmatique de phénytoïne, parce que l'on s'attend à une augmentation de l'exposition à la phénytoïne.
- Le paracétamol est entièrement métabolisé dans le foie. Certains métabolites du paracétamol sont hépatotoxiques, et une administration concomitante avec des inducteurs enzymatiques puissants (rifampicine, certains anticonvulsifs, etc.) peut donc conduire à des réactions hépatotoxiques, surtout en cas d'utilisation de doses élevées de paracétamol.
- *Métoclopramide et dompéridone* : l'absorption du paracétamol peut être augmentée lorsqu'il est associé au métoclopramide ou à la dompéridone.
- *Chloramphénicol* : le paracétamol augmente la clairance du chloramphénicol.
- *Colestyramine* : la colestyramine peut réduire l'absorption du paracétamol. Lorsqu'une administration concomitante de paracétamol et de colestyramine est nécessaire, le

paracétamol doit alors être pris au moins 1 heure avant ou 4 heures après l'administration de colestyramine.

- *Inducteurs enzymatiques et alcool* : le risque d'hépatotoxicité peut être accru en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques tels que les barbituriques, la primidone, l'isoniazide, la rifampicine et l'alcool. La dose maximale ne peut certainement pas être dépassée chez ces patients.
- *Probénécide* : le probénécide peut réduire quasi de moitié la clairance du paracétamol, en inhibant la conjugaison avec l'acide glucuronique. Une réduction de la dose de paracétamol doit être envisagée en cas de traitement concomitant avec du probénécide.
- *Zidovudine* : l'administration concomitante de paracétamol et de zidovudine peut entraîner de la neutropénie et de l'hépatotoxicité. L'utilisation chronique/fréquente de paracétamol chez les patients traités au moyen de zidovudine, doit être évitée. Si une utilisation chronique de paracétamol et de zidovudine est nécessaire, les globules blancs et la fonction hépatique doivent être contrôlés, en particulier chez les patients sous-alimentés.
- *Antagonistes de la vitamine K* : un effet plus marqué des antagonistes de la vitamine K peut se produire, surtout si le paracétamol est pris souvent et à fortes doses. Dans ce cas, une surveillance fréquente du rapport international normalisé (INR) est recommandée.
- *Lamotrigine* : diminution de la biodisponibilité de la lamotrigine, avec une possible réduction de l'effet thérapeutique, en raison d'une possibilité d'induction du métabolisme hépatique.
- *Interaction avec les tests diagnostiques* : l'administration de paracétamol peut interférer avec la détermination du taux d'acide urique dans le sang par la méthode à l'acide phototungstique et avec la détermination du glucose sanguin par la méthode du glucose phosphate oxydase-peroxydase.

4.6 Grossesse et allaitement

Pendant la grossesse, le Clofains ne sera prescrit que pour des raisons impérieuses et aux doses actives les plus faibles. Comme c'est le cas pour d'autres inhibiteurs de la prostaglandine-synthétase, cette règle est particulièrement d'application pendant les trois derniers mois de la grossesse, en raison du risque d'inertie utérine (pouvant retarder le déclenchement de l'accouchement et ralentir son déroulement) et/ou de fermeture prématurée du canal artériel. Il faut encore souligner le risque d'hémorragie présenté par l'administration d'AINS en fin de grossesse. Le diclofénac passe dans le lait maternel à partir de doses journalières de 150 mg (50 mg par voie orale toutes les 8 heures), mais en concentrations si minimales que le nourrisson ne court aucun risque. Le paracétamol pouvant également être utilisé pendant la période d'allaitement, Clofains peut donc être prescrit pendant la période d'allaitement.

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

La conduite d'un véhicule et l'utilisation de machines est déconseillée si Clofains occasionne des sensations de vertige ou d'autres effets sur le système nerveux central.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences sont classées comme suit : très fréquent (>1/10), fréquent (>1/100, <1/10), peu fréquent (>1/1000, <1/100), rare (>1/10,000, <1/1000), très rare, y compris cas isolés (<1/10,000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

➤ Liés au diclofénac

- Affections hématologiques et du système lymphatique :
 - Très rare : thrombocytopénie, leucopénie, anémie (y compris anémie hémolytique et anémie aplasique), agranulocytose.
- Affections du système immunitaire :
 - Rare : hypersensibilité, réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes (y compris hypotension et choc).
 - Très rare : œdème angioneurotique (dont œdème facial).
- Affections psychiatriques :
 - Très rares : désorientation, dépression, insomnie, cauchemars, irritabilité, troubles psychotiques.
- Affections du système nerveux :
 - Fréquents : céphalées, étourdissements.
 - Rares : somnolence.
 - Très rares : paresthésie, trouble de la mémoire, convulsions, anxiété, tremblement, méningite aseptique, dysgueusie, accident vasculaire cérébral.
- Affections oculaires :
 - Très rares : diminution de la vue, vision trouble, diplopie.
- Affections de l'oreille et du labyrinthe :
 - Fréquents : vertiges.
 - Très rares : bourdonnements d'oreilles, trouble de l'ouïe.
- Affections cardiaques :
 - Très rares : palpitations, douleur thoracique, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde.
- Affections vasculaires :
 - Très rares : hypertension, vascularite.
- Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :
 - Rares : asthme (y compris dyspnée).
 - Très rares : pneumopathie.
- Affections gastro-intestinales :
 - Fréquents : nausées, vomissements, diarrhées, dyspepsie, douleur abdominale, flatulence, diminution de l'appétit.
 - Rares : gastrite, hémorragie gastro-intestinale, hématomèse, diarrhée hémorragique, méléna, ulcère gastro-intestinal (avec ou sans hémorragie ou perforation).
 - Très rares : colite (y compris colite hémorragique et exacerbation d'une colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn), constipation, stomatite (y compris stomatite ulcéreuse), glossite, affection œsophagienne, sténose intestinale en diaphragme, pancréatite.
- Affections hépatobiliaires :
 - Fréquents : augmentation des transaminases.
 - Rares : hépatite, jaunisse, troubles hépatiques.
 - Très rares : hépatites fulminantes, nécrose hépatique, insuffisance hépatique.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
 - Fréquents : éruption cutanée.
 - Rares : urticaire.
 - Très rares : dermatite bulleuse, eczéma, érythème, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), dermatite

exfoliative, alopecie, photosensibilisation, purpura, purpura de Henoch-Schönlein, prurit.

➤ Liés au paracétamol

- Troubles hématologiques et du système lymphatique :
 - Très rare : thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose,
 - Fréquence indéterminée : anémie.
- Troubles du système immunitaire :
 - Rare: réactions allergiques,
 - Très rare: réactions allergiques nécessitant un arrêt du traitement,
 - Fréquence indéterminée : choc anaphylactique.
- Troubles du système nerveux :
 - Rare: mal de tête.
- Troubles gastro-intestinaux :
 - Rare: douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements, constipation.
- Troubles hépatobiliaires :
 - Rare: Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère,
 - Très rare: hépatotoxicité,
 - Fréquence indéterminée : hépatite.
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané :
 - Rare: prurit, éruptions, transpiration, angio-œdème, urticaire,
 - Très rare: de très rare cas de réactions cutanées sévères ont été signalés.
- Affections du rein et des voies urinaires :
 - Très rare: pyurie stérile (urine trouble),
 - Fréquence indéterminée : néphropathies (interstitielle, néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses.
- Troubles généraux et anomalies au site d'administration :
 - Rare: étourdissements, malaise.
 - Lésions, intoxication et complication procédurales :
 - Rare: surdosage et intoxication.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration.

4.9 Surdosage

➤ Diclofénac

Symptômes :

Le surdosage de diclofénac ne se traduit pas par un tableau clinique caractéristique.

Les symptômes suivants peuvent se manifester, céphalées, agitation motrice, spasmes musculaires, irritabilité accrue, ataxie, sensations de vertige ; convulsions, surtout chez les enfants en bas âge ; douleurs épigastriques, nausées, vomissements, hématomèse, diarrhée, ulcère gastroduodéal; troubles de la fonction hépatique, oligurie.

Traitement :

Le traitement d'une intoxication aiguë par les AINS consiste essentiellement en des mesures de support et un traitement symptomatique, tels que :

- prévenir la résorption dès que possible, par lavage d'estomac et administration de charbon activé ;

- traitement de support et symptomatique en cas de complications telles qu'hypotonie, insuffisance rénale, convulsions, irritation gastro-intestinale et dépression respiratoire.

Il est vraisemblablement superflu de faire appel pour l'élimination des AINS à des mesures thérapeutiques spécifiques, telles qu'excrétion accélérée, dialyse ou hémoperfusion et cela du fait de leur haut degré de liaison aux protéines et à leur forte métabolisation.

➤ Paracétamol

Chez l'adulte ayant une fonction hépatique normale, la dose toxique est de 150 mg/kg (en une prise), correspondant à environ 10 g pour un adulte de 70 kg.

Il y a un risque de toxicité hépatique aiguë, en particulier chez les sujets âgés, les jeunes enfants, en cas d'insuffisance hépatique ou rénale, d'alcoolisme chronique, de malnutrition chronique, en cas d'utilisation d'inducteurs enzymatiques et chez les adultes très maigres (< 50 kg).

Il faut rappeler qu'un surdosage massif associé à une déplétion en glutathion supérieure à 70% (ce qui requiert théoriquement chez l'adulte l'absorption de 15 g de paracétamol et chez l'enfant une dose égale ou supérieure à 150 mg/kg de poids corporel) entraîne la formation en quantité accrue de métabolite réactif qui, ne pouvant être détoxifié, provoque une cytolysse hépatique susceptible d'aboutir à une nécrose complète et irréversible. L'accumulation du paracétamol due à un déficit 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 symptômes précoces, qui peuvent ne survenir que 12 heures après l'ingestion d'une dose potentiellement toxique, peuvent comprendre : nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales et transpiration. Les preuves cliniques et biologiques d'atteinte hépatique peuvent apparaître plus tardivement (48 à 72 heures).

Par conséquent, en cas de suspicion de surdosage au paracétamol, le patient doit être hospitalisé sans retard et les concentrations sériques doivent être déterminées aussi rapidement que possible dès la 4^e heure suivant l'ingestion.

Des valeurs supérieures à 200 µg/ml à la 4^e heure ou à 50 µg/ml à la 12^e heure permettent de suspecter un risque élevé de nécrose hépatique.

Les tests fonctionnels hépatiques habituels doivent être pratiqués précocement et répétés à intervalles réguliers (24 heures).

Traitement :

Le traitement du surdosage en milieu spécialisé comprend l'administration aussi précoce que possible de l'antidote N-acétylcystéine.

Un traitement précoce peut assurer une récupération fonctionnelle complète.

Le schéma suivant est proposé pour l'administration de N-acétylcystéine : dose initiale de 150 mg/kg en 30 minutes, puis 50 mg/kg en 4 heures et 100 mg/kg pendant les 16 heures suivantes. Un contrôle précoce régulier (toutes les 24 heures) de la fonction hépatique est hautement recommandé.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

L'association de Clofains à des analgésiques morphiniques dans les douleurs post-opératoires permet de diminuer significativement la posologie de ces derniers.

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Le Clofains contient comme principes actifs le diclofénac et le paracétamol.

Le diclofénac est un anti-inflammatoire non stéroïdien, doté de propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques prononcées. Son mécanisme d'action s'appuie essentiellement sur l'inhibition, expérimentalement prouvée, de la biosynthèse des prostaglandines.

La diminution de la synthèse des prostaglandines produit les effets suivants :

- réduction des symptômes inflammatoires par la suppression partielle d'un des principaux médiateurs de l'inflammation ;
- atténuation de la douleur, les prostaglandines étant tenues pour responsables de la sensibilisation des terminaisons nerveuses aux stimuli mécaniques ou aux substances libérées dans les tissus enflammés, telles que la bradykinine ;
- soulagement de la douleur de menstruation, qui est étroitement liée à un accroissement de l'activité utérine et à des concentrations élevées en prostaglandines dans le sang menstruel ;
- abaissement de la fièvre, étant donné que les prostaglandines interviennent au niveau du centre hypothalamique de la thermorégulation.

Dans les maladies rhumatismales, les propriétés anti-inflammatoire et analgésique du diclofénac se traduisent sur le plan clinique par un soulagement marqué des signes et des symptômes (tels que douleur au repos et au mouvement, raideur matinales, gonflement des articulations) ainsi que par une amélioration de la capacité fonctionnelle.

Au cours d'essais cliniques, une action analgésique prononcée a aussi été mise en évidence dans les douleurs non rhumatismales, modérées et graves.

Le diclofénac atténue les douleurs et diminue l'intensité de l'hémorragie dans la dysménorrhée primitive.

Dans les états inflammatoires post-traumatiques et postopératoires, le diclofénac soulage rapidement les douleurs spontanées et au mouvement et réduit l'œdème d'origine inflammatoire et traumatique.

Le paracétamol est un antalgique antipyrétique. Il exercerait son activité antalgique périphérique par élévation des seuils de la sensation douloureuse. Son activité antipyrétique serait due à une action sur les centres hypothalamiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

L'absorption du diclofénac, administré sous forme de comprimés, est complète et rapide. L'absorption commence immédiatement après l'administration. La prise simultanée d'aliments n'influence pas la quantité absorbée mais peut retarder et ralentir l'absorption.

Le paracétamol est rapidement et complètement absorbé quelle que soit la voie d'administration : orale ou rectale ; toutefois la résorption rectale peut varier en fonction du temps de contact de la muqueuse rectale.

Pour les comprimés, le pic plasmatique est atteint dans les deux heures.

Distribution :

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose. Près de la moitié du diclofénac étant métabolisée par le foie (effet de « premier passage hépatique »), les surfaces sous les courbes de concentration (AUC) après administration orale correspondent à la moitié de celles que l'on obtient après administration parentérale équivalente.

Le comportement pharmacocinétique n'est pas modifié lors d'administrations répétées. Il n'y a pas d'accumulation lorsque les intervalles posologiques recommandés sont respectés. Le

diclofénac est lié à 99,7% aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine (99,4%). Il faut en tenir compte en cas de prise simultanée d'autres médicaments ayant une forte liaison protéique. Le calcul du volume de distribution apparent donne des valeurs se situant entre 0,12 et 0,17 l/kg. Le diclofénac pénètre dans le liquide synovial, où les concentrations maximales sont mesurées 2-4 heures après que les valeurs plasmatiques maximales aient été atteintes la demi-vie apparente d'élimination du liquide synovial est de 3-6 heures. Deux heures seulement après avoir atteint les valeurs plasmatiques maximales, les concentrations de substance active (diclofénac) sont plus élevées dans le liquide synovial que dans le plasma et le restent pendant une période pouvant aller jusqu'à 12 heures.

Le paracétamol est peu lié aux protéines plasmatiques (20 à 50%) et sa diffusion est rapide.

Métabolisme et élimination :

La biotransformation du diclofénac s'effectue en partie par glucuroconjugaison de la molécule intacte, mais surtout par hydroxylation simple et multiple et par méthylation entraînant la formation de différents métabolites phénoliques qui sont éliminés pour la plupart sous forme glucuroconjugée. Deux de ces métabolites phénoliques sont biologiquement actifs mais à un degré nettement moindre que le diclofénac.

La clairance plasmatique totale du diclofénac est de 263 ± 56 ml/min (moyenne / écart-type). La demi-vie plasmatique terminale est de 1 - 2 heures.

Quatre métabolites, dont les deux actifs, ont également une demi-vie plasmatique brève de 1 - 3 h. Un autre métabolite a une demi-vie nettement plus longue mais il est pratiquement inactif. Environ 60 % de la dose sont éliminés dans les urines sous la forme d'un glucuroconjugé de la molécule intacte et de métabolites également glucuroconjugés pour la plupart. Moins de 1 % est excrété sous forme inchangée. Le reste est éliminé sous forme de métabolites, par la bile ou avec les fèces.

Le paracétamol est métabolisé au niveau du foie et suit deux voies métaboliques majeures. Il est éliminé dans les urines sous forme glucuroconjugée (60 à 80 %) et sous forme sulfoconjugée (20 à 40%). Une petite fraction (moins de 4%) est transformée avec l'intervention du cytochrome P 450 en un métabolite formé par voie oxydative 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 le sujet âgé et la cinétique est linéaire pour des doses allant jusqu'à 7 g. En cas d'intoxication massive, la capacité de conjugaison est dépassée, et le métabolite hépatotoxique voit sa quantité augmenter.

Aux doses thérapeutiques, la durée de la demi-vie est d'environ 3 heures pour les comprimés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients :

Carboxyméthylamidon sodique, amidon de maïs, cellulose microcristalline, hydrogénophosphate de calcium, benzoate de sodium (E211), povidone K-30, tartrazine (E102), stéarate de magnésium, talc.

6.2. Incompatibilités

Aucune incompatibilité enregistrée à ce jour.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.
Conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la chaleur, de la lumière et de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boite en carton laminé de 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (blister)

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. DISPENSATION

Vente sans ordonnance

Vente sur ordonnance

Liste II.

8. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'A.M.M.

Exphar s.a.
Zoning Industriel de Nivelles Sud, zone 2
Avenue Thomas Edison 105
1402 Thines (Belgique)
Phone + 32 (0)67 68 84 05
Fax +32 (0)67 68 84 19

9. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT

Milan laboratories (India) Pvt. Ltd.
Plot no 63-67 & 87, Jawahar co.op. Industrial Estate, Ltd.
Kamothe, Panvel, district Raigad, 410209
Maharashtra Estate
INDIA

10. DATE DE MISE à JOUR DU TEXTE

Janvier 2019.