

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**

**ЗЕРОДОЛ**  
**(ZERODOL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* ацеклофенак;

1 таблетка містить ацеклофенаку 100 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, заліза оксид червоний (Е 172), олія рицинова гідрогенізована, гіпромелоза, кросповідон кислота стеаринова;

*плівкова оболонка:* тальк, титану діоксид (Е 171), дибутилфталат, гіпромелоза, заліза оксид червоний (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:* червонувато-коричневого кольору, круглі, двоопуклі, вкриті оболонкою таблетки з розподільчою рисою з одного боку та тисненням "ZRD" з іншого.

**Фармакотерапевтична група.**

Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ М01А В16.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Нестероїдний протизапальний та протиревматичний засіб, похідне фенілоцтової кислоти, за хімічним складом подібний до диклофенаку. Ацеклофенак чинить протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Інгібуючи ЦОГ, ацеклофенак пригнічує синтез простагландинів і, таким чином, впливає на патогенез запалення, виникнення болю та гарячки. При ревматичних захворюваннях протизапальна та анальгезуюча дія ацеклофенаку сприяє значному послабленню болю, зменшує ранкову скутість, припухлості суглобів, що покращує функціональний стан пацієнта.

*Фармакокінетика.*

*Всмоктування.*

Ацеклофенак добре всмоктується після перорального застосування, його біодоступність становить майже 100 %. Пікова концентрація у плазмі крові досягається приблизно впродовж 1,25-3 годин після застосування. Час досягнення максимальної концентрації збільшується при одночасному вживанні з їжею, у той час як на ступінь всмоктування це не впливає.

*Розподіл.*

Ацеклофенак зв'язується з білками (> 99,7). Препарат проникає у синовіальну рідину, де його концентрація становить 60 % від концентрації у плазмі крові. Об'єм розподілу становить майже 30 л.

*Виведення.*

Середній період напіввиведення з плазми крові становить 4-4,3 години. Кліренс, за оцінками, становить 5 л на годину. Приблизно дві третини застосованої дози виводиться із сечею у вигляді кон'югованих гідроксиметаболітів. Лише 1 % перорально застосованої разової дози виводиться у незміненому вигляді. Ацеклофенак метаболізується переважно у печінці в 4'-гідроксиацеклофенак, а також в інші метаболіти, включаючи диклофенак. Ацеклофенак, імовірно, метаболізується за допомогою CYP2C9 до основного метаболіту 4-ОН-ацеклофенаку, клінічна дія якого неістотна. Диклофенак і 4-ОН-диклофенак були виявлені серед багатьох метаболітів.

*Характеристика у різних групах пацієнтів.*

Не було виявлено жодних змін фармакокінетики ацеклофенаку у пацієнтів літнього віку.

Уповільнена швидкість виведення після разової дози ацеклофенаку відзначалася у пацієнтів зі зниженими функціями печінки. У дослідженні повторюваних доз, при використанні 100 мг препарату 1 раз на добу, не спостерігалось жодних відмінностей у фармакокінетичних параметрах у пацієнтів зі слабким та помірним цирозом печінки та у здорових осіб.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Симптоматична терапія больового синдрому та запалення при остеоартриті, ревматоїдному артриті та анкілозуючому спондиліті, а також при інших захворюваннях опорно-рухового апарату, що супроводжуються болем (наприклад, плечолопатковий періартрит або позасуглобовий ревматизм). Як анальгетик при станах, що супроводжуються болем (включаючи біль у поперековому відділі, зубний біль і первинну (функціональну) дисменорею).

### **Протипоказання.**

- Шлунково-кишкова кровотеча або перфорація виразки в анамнезі, пов'язані з попередньою терапією нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ);
- наявність супутньої пептичної виразки або кровотечі в даний час або в анамнезі (два або більше окремих доведених епізодів розвитку виразки або кровотечі);
- активна кровотеча або порушення згортання крові;
- тяжка печінкова або ниркова недостатність;
- тяжка серцева недостатність;
- гіперчутливість до ацеклофенаку або до будь-якого допоміжного компонента препарату; гіперчутливість до ацетилсаліцилової кислоти або НПЗЗ, що спричиняють напади астми, гострий риніт, ангіоневротичний набряк або кропив'янку;
- застійна серцева недостатність (NYHA II-IV);
- ішемічна хвороба серця у пацієнтів які мають стенокардію, перенесений інфаркт міокарда;
- цереброваскулярні захворювання у пацієнтів, які перенесли інсульт або мають епізоди транзиторних ішемічних атак;
- захворювання периферичних артерій;
- лікування пері операційного болю при аорто-коронарному шунтуванні (або використання апарату штучного кровообігу);
- вагітність, годування груддю, дитячий вік до 18 років.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

*Інші анальгетики, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2:* необхідно уникати супутнього застосування двох або більше НПЗЗ (включаючи ацетилсаліцилову кислоту), оскільки це може підвищити ризик розвитку побічних реакцій.

*Антигіпертензивні препарати:* зниження антигіпертензивної дії.

*Діуретики:* зниження ефекту діуретиків. Діуретики можуть підвищувати ризик нефротоксичності при застосуванні НПЗЗ. Хоча супутнє застосування з бендрофлуазидом не впливає на контроль артеріального тиску, не можна виключити взаємодій з іншими діуретиками. При супутньому застосуванні з калійзберігаючими діуретиками потрібний моніторинг вмісту калію у сироватці крові.

*Серцеві глікозиди:* НПЗЗ можуть загострювати серцеву недостатність, знижувати швидкість клубочкової фільтрації і підвищувати рівні глікозидів у плазмі крові.

*Препарати літію:* спричиняє зниження елімінації літію.

*Метотрексат:* зниження елімінації метотрексату. Необхідна обережність при прийомі НПЗЗ та метотрексату з інтервалом до 24 годин, оскільки НПЗЗ можуть підвищити рівні концентрації метотрексату в плазмі крові, що спричиняє за собою підвищення токсичності.

*Циклоспорин:* підвищується ризик нефротоксичності.

*Міфепристон:* НПЗЗ не слід застосовувати у межах впродовж 8-12 днів після застосування міфепристону, оскільки НПЗЗ можуть зменшити ефект міфепристону.

*Кортикостероїди:* підвищується ризик виникнення виразок і кровотеч із ШКТ.

*Антикоагулянти:* НПЗЗ можуть посилювати дію таких антикоагулянтів як варфарин. Потрібен ретельний нагляд за станом пацієнтів, які отримують комбіновану терапію антикоагулянтами та ацеклофенаком.

*Антибіотики групи хінолонів:* НПЗЗ можуть підвищувати ризик розвитку судом, пов'язаних з застосування антибіотиків групи хінолонів. У пацієнтів, які застосовують НПЗЗ і хінолони, може бути підвищений ризик розвитку судом.

*Антиагрегантні препарати і селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС):* підвищується ризик кровотеч зі шлунково-кишкового тракту.

*Такролімус:* при одночасному застосуванні НПЗЗ та такролімусу можливе підвищення ризику нефротоксичності.

*Зидовудин:* при сумісному застосуванні з НПЗЗ підвищується ризик гематологічної токсичності.

Підтверджено підвищення ризику розвитку гемартрозу і гематом у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які страждають на гемофілію, при сумісному застосуванні зидовудину та ібупрофену.

*Протидіабетичні препарати:* диклофенак при одночасному застосуванні з пероральними протидіабетичними препаратами може впливати на клінічну ефективність останніх. Однак можливе виникнення гіпоглікемічного і гіперглікемічного ефектів. Таким чином, при призначенні Зеродолу слід провести коригування дози гіпоглікемічних препаратів.

*Інші НПЗЗ:* Супутнє застосування з ацетилсаліциловою кислотою або іншими НПЗЗ може підвищувати частоту виникнення небажаних реакцій, включаючи підвищення ризику кровотеч із ШКТ.

### **Особливості застосування.**

Небажані ефекти можна звести до мінімуму за рахунок нетривалого застосування нижчої ефективної дози для контролю симптомів (див. нижче ризику, пов'язані зі шлунково-кишковим трактом та серцево-судинною системою). Слід уникати одночасного застосування Зеродолу і НПЗЗ, включаючи селективні інгібітори циклооксигенази-2.

#### *Пацієнти літнього віку.*

У пацієнтів літнього віку застосування НПЗЗ супроводжується підвищеною частотою виникнення небажаних реакцій, особливо перфорацій та кровотеч зі шлунково-кишкового тракту, які можуть привести до летального наслідку.

#### *Респіраторні порушення.*

Препарат слід застосовувати з обережністю хворим на бронхіальну астму або з даним захворюванням в анамнезі, оскільки у таких пацієнтів НПЗЗ можуть провокувати бронхоспазм.

#### *Порушення з боку серцево-судинної системи, нирок і печінки.*

Застосування НПЗЗ може спричинити дозозалежне зниження продукування простагландину і ниркову недостатність. До групи високого ризику виникнення такої реакції слід відносити пацієнтів з порушеною функцією нирок, серцевою недостатністю, дисфункцією печінки, пацієнтів, які застосовують діуретики і пацієнтів літнього віку. Таким пацієнтам необхідний моніторинг функції нирок.

#### *Нирки.*

Пацієнтам із серцевою недостатністю або з порушеною функцією нирок, які застосовують діуретики або відновлюються після серйозної операції, слід брати до уваги важливу роль простагландинів у підтримці ниркового кровотоку. Вплив на функцію нирок зазвичай є оборотним, і після відміни ацеклофенаку функція нирок нормалізується.

#### *Печінка.*

Якщо функціональні проби печінки залишаються порушеними або погіршуються, з'являються клінічні симптоми/ознаки захворювання печінки або інші прояви (еозинофілія, висипання), застосування Зеродолу слід припинити. Необхідний пильний медичний нагляд за пацієнтами з порушенням функції печінки від слабого до помірного. Може розвиватися гепатит без продромальних симптомів. Застосування Зеродолу пацієнтам з печінковою порфірією може спровокувати загострення захворювання.

#### *Серцево-судинна та цереброваскулярна дія.*

Проведення належного моніторингу та відповідні рекомендації необхідні пацієнтам з артеріальною гіпертензією та/або застійною серцевою недостатністю легкого ступеня тяжкості в анамнезі, оскільки терапія НПЗЗ супроводжується такими явищами як затримка рідини і набряки.

Існують дані, які дозволяють припустити, що застосування деяких НПЗЗ (особливо довгостроково та у високих дозах) може бути пов'язано з невеликим підвищенням ризику артеріальних тромботичних явищ (наприклад, інфаркту міокарда чи інсульту). Недостатньо даних для того, щоб виключити такий ризик при застосуванні ацеклофенаку.

Пацієнтам із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, захворюванням периферичних артерій та/або порушенням мозкового кровообігу призначення ацеклофенаку слід проводити тільки після ретельної оцінки показань. Оцінка також потрібна перед призначенням тривалого лікування пацієнтам із факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань (такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет, куріння).

*Виразка, перфорація і кровотечі зі шлунково-кишкового тракту (ШКТ).*

Виразка, перфорація і кровотечі зі ШКТ, що призводили до летального наслідку, зустрічалися при застосуванні всіх НПЗЗ у будь-який момент лікування при наявності відсутності попереджувальних симптомів та у хворих із серйозною гастроінтестинальною патологією в анамнезі.

Пильний медичний нагляд вкрай необхідний при підозрі на наявність виразок шлунково-кишкового тракту в анамнезі, для пацієнтів із симптомами захворювань ШКТ, виразковим колітом і хворобою Крона, геморагічним діатезом або гематологічними порушеннями.

Ризик розвитку виразки, перфорації і кровотеч зі ШКТ підвищується при застосуванні високих доз НПЗЗ пацієнтам із виразковою хворобою в анамнезі, особливо ускладненою кровотечею або перфорацією, а також у пацієнтів літнього віку. Цим пацієнтам слід розпочинати лікування з найнижчих доз. Можливість призначення комбінованої терапії з протективними засобами (наприклад, мізопростол або інгібітори протонної помпи) слід розглядати для таких пацієнтів, а також для хворих, які потребують супутньої низької дози ацетилсаліцилової кислоти або інших препаратів, здатних підвищувати ризик ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту.

Пацієнти літнього віку зі шлунково-кишковими токсичними реакціями в анамнезі, головним чином, повинні повідомляти про будь-які нетипові симптоми з боку шлунково-кишкового тракту (особливо при кровотечах зі ШКТ), особливо на початку лікування. Особливої уваги потребують пацієнти, які отримують такі супутні препарати, що здатні підвищувати ризик розвитку виразки або кровотечі, наприклад, пероральні кортикостероїди, такий антикоагулянт як варфарин, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну або такий антиагрегант як ацетилсаліцилова кислота.

При виникненні виразки або кровотечі зі ШКТ у пацієнта, який застосовує ацеклофенак, лікування слід припинити.

НПЗЗ слід з обережністю призначати пацієнтам зі шлунково-кишковими захворюваннями в анамнезі (виразковий коліт, хвороба Крона), оскільки ці стани можуть загострюватися.

*Системний червоний вовчак (СЧВ) і змішане захворювання сполучної тканини.*

У пацієнтів із СЧВ і змішаним захворюванням сполучної тканини може збільшуватися ризик розвитку асептичного менінгіту.

*Дерматологія.*

На тлі застосування НПЗЗ можуть виникати тяжкі шкірні реакції, які іноді закінчуються летально, що включають ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

Ризик розвитку таких реакцій найвищий на початку лікування: у більшості випадків такі реакції виникають у перший місяць застосування препарату. Прийом Зеродолу слід припинити при перших ознаках шкірного висипання, ураженнях слизових оболонок та інших проявах гіперчутливості.

*Порушення фертильності у жінок.*

Застосування ацеклофенаку може порушити фертильність у жінок. Застосування цього препарату не рекомендовано жінкам, які бажають завагітніти. Жінкам, які мають труднощі з настанням вагітності або проходять обстеження з причини безпліддя, необхідно відмінити Зеродол.

*Реакції гіперчутливості.*

Як і при застосуванні інших НПЗЗ, алергічні реакції, включаючи анафілактичні/анафілактоїдні реакції, можуть виникати у пацієнтів, які раніше не застосовували даний препарат.

*Гематологічні порушення.*

Зеродол може оборотно пригнічувати агрегацію тромбоцитів.

*Довготривале лікування.*

Пацієнтів, які застосовують НПЗЗ, слід регулярно обстежувати для своєчасного виявлення ниркової недостатності, порушення функції печінки (підвищення активності печінкових ферментів) і зміни формули крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Препарат протипоказаний у період вагітності або годування груддю. На період лікування ацеклофенаком годування груддю слід припинити.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

В ході лікування необхідно дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом і заняття іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкості психомоторних реакцій, так як при застосуванні препарату можливі запаморочення, сонливість, підвищена втомлюваність і порушення зору.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Максимальна рекомендована доза для дорослих – 200 мг на добу, яку слід застосовувати як дві окремі дози по 100 мг – 1 таблетка вранці та 1 таблетка ввечері. Ацеклофенак можна вживати як до, так і після їди. Таблетки ацеклофенаку призначені для перорального застосування і їх слід ковтати цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини.

Для запобігання розвитку побічних реакцій слід застосовувати найменшу ефективну дозу у найкоротший період часу.

При застосуванні ацеклофенаку здоровими добровольцями їжа впливала тільки на швидкість, а не на ступінь всмоктування ацеклофенаку, таким чином, ацеклофенак можна застосовувати разом з їжею.

*Пацієнти літнього віку.* Загалом не вимагається зменшення дози. Фармакокінетика ацеклофенаку в осіб літнього віку не змінюється, таким чином, немає необхідності змінювати дозування чи частоту застосування.

Як і при застосуванні інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), слід з обережністю лікувати пацієнтів літнього віку, які загалом схильніші до проявів небажаних явищ, у яких із більшою вірогідністю будуть порушені ниркові, серцево-судинні та печінкові функції та які, швидше за все, вживатимуть супутні препарати.

*Ниркова недостатність.*

Немає свідчень щодо необхідності зміни дози ацеклофенаку для хворих із легким ступенем ниркової недостатності, проте, як і при застосуванні інших НПЗЗ, слід бути дуже обережними.

*Печінкова недостатність.*

При легкій та середній формі печінкової недостатності слід зменшити дозу до 100 мг на добу, при тяжкій формі печінкової недостатності не рекомендується застосовувати препарат.

Рекомендована початкова доза становить 100 мг на добу.

*Діти.*

Препарат протипоказаний дітям.

### ***Передозування.***

*Симптоми.*

Симптоми включають головний біль, нудоту, блювання, біль в епігастральній ділянці, подразнення та кровотечу зі шлунково-кишкового тракту, діарею, дезорієнтацію, збудження, кому, сонливість, запаморочення, шум у вухах, артеріальну гіпотензію, розлади дихання, втрату свідомості, судоми або посилення проявів інших побічних реакцій. У разі тяжкого отруєння можуть розвинути гостра ниркова недостатність та ураження функції печінки.

*Лікування.*

Пацієнти повинні отримувати симптоматичне та підтримуюче лікування за показаннями.

У межах 1 години після проковтування потенційно токсичної кількості препарату слід застосувати активоване вугілля. В якості альтернативи дорослим слід провести промивання шлунка у межах 1 години після передозування.

Такі специфічні терапевтичні засоби як діаліз або гемоперфузія можуть бути неефективними для виведення НПЗЗ через їх високий ступінь зв'язування з білками і екстенсивного метаболізму.

Необхідно забезпечити адекватний діурез.

Потрібен пильний моніторинг функції нирок і печінки.

Пацієнтам слід перебувати під наглядом лікаря, як мінімум, впродовж 4 годин після проковтування потенційно токсичних кількостей препарату. У разі частих і тривалих судом пацієнтові необхідне внутрішньовенне введення діазепаму.

Інші заходи визначаються клінічним станом пацієнта.

### **Побічні реакції.**

*З боку центральної нервової системи:* порушення зору, неврит зорового нерва, головний біль, парестезії, випадки асептичного менінгіту (особливо у пацієнтів з аутоімунними порушеннями, наприклад, системний червоний вовчак та змішане захворювання сполучної тканини), такі симптоми як ригідність м'язів шиї, головний біль, нудота, блювання, гарячка і порушення орієнтації, депресія, сплутаність свідомості, галюцинації, дзвін у вухах, вертиго, запаморочення, нездужання, підвищена стомлюваність, сонливість, тремор, дизгевзія (розлади смакоприйняття).

*З боку нирок:* нефротоксичність, включаючи інтерстиціальний нефрит, нефротичний синдром і ниркову недостатність.

*З боку печінки:* порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця.

*З боку системи кровотворення і лімфатичної системи:* анемія, пригнічення функції кісткового мозку, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, апластична та гемолітична анемія, нейтропенія, агранулоцитоз.

*З боку імунної системи:* реакції гіперчутливості, включаючи неспецифічні алергічні реакції, анафілаксію, анафілактичні реакції, шокреактивні реакції з боку органів дихання, які включають астму; погіршення перебігу астми, бронхоспазм, диспное, ангіоневротичний набряк.

*З боку метаболізму:* гіперкаліємія.

*З боку психіки:* депресія, незвичайні сновидіння, безсоння.

*З боку органів зору:* порушення зору.

*З боку органів слуху:* вертиго, дзвін у вухах.

*З боку серцево-судинної системи:* серцева недостатність, прискорене серцебиття, набряки, артеріальна гіпертензія, гіперемія, припливи, васкуліт. Деякі НПЗЗ (зокрема, при довготривалому застосуванні у високих дозах) можуть підвищувати ризик тромбоемболічних ускладнень (наприклад, інсульт або інфаркт міокарда). Більшість реакцій оборотні і мало виражені.

*З боку дихальної системи:* задишка, бронхоспазм, стридор.

*З боку травного тракту:* диспепсія, біль у животі, нудота, діарея, метеоризм, гастрит, запор, блювання, блювання кров'ю, виразковий стоматит, мелена (включаючи геморагічну діарею), стоматит, шлунково-кишкові кровотечі, перфорації, загострення коліту хвороби Крона, неспецифічний виразковий коліт, виразка шлунка, виразки у ділянці шлунково-кишкового тракту, гастрити, панкреатити.

*З боку шкіри:* свербіж; шкірні прояви, включаючи різновиди висипання; екзантема; дерматит; кропив'янка; набряк обличчя; пурпура; геморагічні висипання; бульозний дерматит; ексfolіативний дерматит; синдром Стівенса-Джонсона; токсичний епідермальний некроліз; мультиформна еритема; фоточутливість.

*З боку нирок і сечовидільної системи:* нефротичний синдром, ниркова недостатність.

*Загальні розлади та місцеві реакції:* підвищена стомлюваність, судоми литкових м'язів.

*Лабораторні показники:* підвищення активності печінкових ферментів, підвищення концентрації сечовини в крові, підвищення вмісту креатиніну в крові, підвищення активності лужної фосфатази в крові, збільшення маси тіла.

**Термін придатності.** 2 роки.

### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ° С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

10 таблеток у блістері 1 або 3 блістери в пачці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Ішка Лабораторіз Лімітед.

**Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.**

Плот №255/1, віладж – Атал, Ю.Т. Дадра та Нагар Хавелі, 396 230 – Сильвасса, Індія.