Réservé exclusivement à l'usage médicinal

Zerodol-*P*

Acéclofénac et Paracétamol Comprimés

COMPOSITION
Chaque comprimé pelliculé contient :
Acéclofénac BP.....100 mg
Paracétamol BP.....500 mg

PHARMACOLOGIE
Acéclofénac
En général, le mode d'action de l'acéclofénac se base sur l'inhibition de la synthèse de prostaglandine. L'acéclofénac est un inhibiteur puissant de l'enzyme cyclo-oxygénase qui intervient dans la production des prostaglandines.
Il a été démontré que l'acéclofénac exerce des effets sur une variété de médiateurs d'inflammation. Le médicament inhibe la synthèse des cytokines inflammatoires, l'interleukine (IL)-1 et le facteur de nécrose des tumeurs et inhibe la production de la prostaglandine E_2 (PGE_2). Les effets sur les molécules d'adhésion de cellules des neutrophiles ont été également constatés. Les données *in vitro* indiquent l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX)-1 et 2 par l'acéclofénac dans les essais entiers sanguins, avec la sélectivité pour COX-2 étant évidente.
Paracétamol
Le paracétamol est un analgésique et un antipyrétique prouvé. Il produit l'analgésie par l'élévation du seuil de douleur et l'effet antipyrétique par l'action sur les centres de réglage de chaleur hypothalamiques. Il est presque aussi puissant que l'aspirine en ce qui concerne l'inhibition de la synthèse des prostaglandines dans le système nerveux central (SNC) mais son inhibition périphérique de la synthèse de prostaglandine est minime, ce qui peut expliquer le fait qu'il n'a pas d'effets antirhumatismaux ou anti-inflammatoires importants du point de vue clinique.
Le paracétamol peut agir essentiellement en inhibant la synthèse de prostaglandine dans le SNC et dans une plus petite mesure, par une action périphérique en bloquant la génération d'impulsion de douleur. L'action périphérique peut être aussi due à l'inhibition de la synthèse de prostaglandine ou à l'inhibition de la synthèse ou à des actions d'autres substances qui sensibilisent les récepteurs de douleur à la stimulation mécanique ou chimique.
Le paracétamol produit l'effet antipyrétique en agissant sur le centre de réglage de chaleur hypothalamique pour produire la vasodilatation périphérique qui entraîne l'augmentation de la circulation sanguine dans la peau, la transpiration et la perte de chaleur. L'action centrale probablement implique la synthèse de prostaglandine dans l'hypothalamus.

PHARMACOCINETIQUE
Acéclofénac
L'acéclofénac est rapidement et entièrement absorbé après administration orale. Les pics de concentration plasmatique sont atteints en 1 à 3 heures après une dose orale. Le médicament est étroitement lié aux protéines (>99%). La présence d'aliments n'altère pas la mesure d'absorption de l'acéclofénac mais le taux d'absorption est réduit. La concentration plasmatique de l'acéclofénac était environ deux fois celle dans le fluide synovial après des doses multiples du médicament chez des patients atteints de douleur du genou et d'effusion du fluide synovial.
L'acéclofénac est métabolisé en métabolite majeur, 4'-hydroxyacéclofénac et en plusieurs d'autres métabolites y compris : 5-hydroxyacéclofénac, 4'-hydroxydiclofénac, diclofénac et 5-hydroxydiclofénac. Ces autres métabolites expliquent le sort d'environ 20% de chaque dose de l'acéclofénac. L'excrétion rénale est la voie principale d'élimination de l'acéclofénac avec 70 à 80% d'une dose administrée retrouvés dans l'urine, principalement sous forme de glucuronides de l'acéclofénac et ses métabolites. De chaque dose de l'acéclofénac, 20% sont excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 4 heures.
Paracétamol
L'absorption du paracétamol est rapide et presque totale au niveau du tractus gastro-intestinal.
Les pics de concentration plasmatique surviennent entre 10 à 60 minutes après administration orale. Le paracétamol est diffusé partout dans la plupart des tissus corporels. Environ 25% du paracétamol dans le sang sont liés aux protéines plasmatiques. La demi-vie plasmatique est de 1,25 à 3 heures mais peut être plus longue en cas de dommage hépatique et de surdosage. Le paracétamol est métabolisé dans le foie. Environ 85% d'une dose du paracétamol sont excrétés dans l'urine sous forme de paracétamol libre et conjugué en 24 heures.

INDICATIONS
L'association est indiquée dans des affections suivantes :
- Arthrite rhumatoïde,
- ostéoarthrite,
- spondylite ankylosante,
- spondylite cervicale,
- syndrome discal,
- sciatique,
- conditions non-articulaires rhumatismales,
- inflammations post-opératives et traumatiques et
- conditions inflammatoires douloureuses de gynécologiques et dentaires.

CONTRE-INDICATIONS
Il ne faut pas administrer l'association dans les cas suivants :
- patients hypersensibles à l'acéclofénac, au paracétamol ou à d'autres AINS
- patients avec des antécédents de réactions allergiques ou anaphylactiques liées à l'aspirine ou aux AINS
- patients atteints d'ulcères duodénaux ou d'hémorragie gastro-intestinale, ou d'insuffisance rénale modérée à sévère
- patients affligés d'anémie ou de maladie cardiaque, pulmonaire, rénale ou hépatique.

MISES EN GARDE
Acéclofénac
La surveillance médicale étroite est impérative chez les patients présentant des symptômes qui indiquent des troubles gastro-intestinaux tels que l'hémorragie gastro-intestinale ou la perforation ulcérative, l'hématémèse et le méléna. En général, ces troubles ont des conséquences plus graves chez les personnes âgées. Ces conditions peuvent survenir à n'importe quel moment pendant le traitement avec ou sans symptômes avertisseurs ou antécédents. Dans de rares cas où l'hémorragie gastro-intestinale ou l'ulcération survient chez les patients recevant de l'acéclofénac, l'administration du médicament doit être arrêtée.
La surveillance médicale étroite est impérative chez les patients en insuffisance hépatique sévère.
Comme avec d'autres AINS, les réactions allergiques y compris les réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes peuvent aussi survenir sans l'exposition précédente au médicament.
Paracétamol
Comme la consommation chronique et excessive d'alcool peut accroître le risque d'hépatotoxicité provoquée par le paracétamol, les alcooliques chroniques doivent être avertis de ne pas utiliser le paracétamol de façon régulière ou excessive. Ils doivent éviter l'ingestion chronique de l'alcool. Des patients qui habituellement consomment 3 ou plus de boissons alcooliques par jour doivent consulter des cliniciens car le paracétamol peut augmenter le risque d'hépatotoxicité.

PRECAUTIONS
Ne pas dépasser la dose recommandée de Zerodol-P.
Acéclofénac
L'acéclofénac doit être administré avec caution aux personnes âgées atteintes d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiovasculaire et à ceux qui reçoivent d'autres médications. La dose la plus faible efficace doit être utilisée et la fonction rénale doit être surveillée régulièrement.
Il faut aussi procéder avec précaution chez les patients avec des antécédents de défauts de coagulation et de dysfonctionnement hépatique. Les fonctions rénales et hépatiques et la numération globulaire doivent être surveillées pendant le traitement prolongé.
Les taux enzymatiques élevés continuellement nécessitent l'arrêt du médicament.
L'acéclofénac peut provoquer les convulsions chez les patients atteints de porphyrie hépatique. L'inhibition réversible d'agrégation plaquettaire peut survenir avec le médicament.
Eviter de conduire ou de faire marcher des machines en cas d'étourdissement ou de somolence après avoir pris de l'acéclofénac. Ne pas faire ces démarches jusqu'à ce que ces effets ne passent pas.
Paracétamol
Les dangers de surdosage sont plus accrus chez des personnes atteintes de maladie hépatique alcoolique (non cirrhotique).
Le paracétamol doit être administré avec prudence aux patients en insuffisance rénale ou hépatique sévère.
Le paracétamol doit être administré avec prudence aux patients présentant une anémie préexistante car il se peut que la cyanose ne soit pas apparente malgré les concentrations sanguines dangereusement élevées de la méthémoglobine.
Bien que la dépendance psychologique sur l'paracétamol puisse survenir, la tolérance et la dépendance physique ne semblent pas développer même après un usage prolongé.
La douleur sévère et récurrente, la fièvre élevée ou continue peuvent indiquer une maladie. La cause sous-jacente de la douleur persistante et de l'inflammation doit être examinée.
Grossesse et allaitement
L'association n'est pas recommandée aux femmes enceintes ou qui allaitent.
Pédiatrie
Il n'y a pas de données cliniques sur l'emploi de l'association chez les enfants.
Gériatrie
La pharmacocinétique de l'acéclofénac n'est pas altérée chez les patients âgés; par conséquent, il n'est pas nécessaire de régler la posologie ou la fréquence posologique.
Comme avec d'autres AINS, il faut être prudent chez les patients gériatriques qui sont en général plus susceptibles aux réactions indésirables et qui sont plus susceptibles d'être en insuffisance rénale, hépatique ou cardiovasculaire et qui reçoivent des médicaments concomitants.
Chez les personnes âgées, le taux et la mesure de l'absorption du paracétamol sont normaux mais la demi-vie plasmatique est plus longue et la clairance du paracétamol est plus faible que chez les jeunes adultes.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
Les interactions médicamenteuses associées à l'acéclofénac sont similaires à celles constatées avec d'autres AINS. L'acéclofénac peut augmenter les concentrations plasmatiques du lithium, de la digoxine et du méthotrexate, augmenter l'activité des anticoagulants, inhiber l'activité des diurétiques, améliorer la néphrotoxicité de la cyclosporine et précipiter les convulsions lorsqu'il est administré conjointement avec les antibiotiques quinoléines.
Le potassium sééque doit être surveillé lors de l'administration concomitante avec les diurétiques d'épargne de potassium.
De plus, bien que ces réactions soient rares, l'hypo ou l'hyperglycémie peut être entraînée par l'administration concomitante de l'acéclofénac et des antidiabétiques. L'administration concomitante de l'acéclofénac avec d'autres AINS or des corticostéroïdes peut entraîner la survenue plus fréquente des manifestations indésirables.
Il faut être prudent si les AINS et le méthotrexate sont administrés en 2-4 heures, l'un après l'autre, car les AINS peuvent augmenter les taux plasmatiques du méthotrexate entraînant la toxicité augmentée.
Paracétamol
Comme l'administration concomitante du paracétamol (surtout administré aux doses élevées et pendant de longues périodes) avec des anticoagulants oraux peut potentialiser les effets du anticoagulant oral, une surveillance supplémentaire du temps de prothrombine et les valeurs du rapport international normalisé (INR) ont été suggérées pour des patients recevant des anticoagulants oraux après l'initiation, ou pendant la thérapie soutenue avec de fortes doses du paracétamol. Comme la consommation chronique et excessive de l'alcool peut accroître le risque d'hépatotoxicité provoquée par le paracétamol, les alcooliques chroniques doivent être avertis de ne pas utiliser le paracétamol de façon régulière ou excessive ou d'éviter l'ingestion chronique de l'alcool.
Les anniconvulsivants comme (y compris la phénytoïne, les barbituriques, la carbamazépine), l'isoniazide, la rifampine et la sulfinpyrazone qui induisent les enzymes microsomales hépatiques, peuvent accroître la toxicité hépatique provoquée par le paracétamol.
Le propranolol semble inhiber les systèmes enzymatiques responsables de la glucuronidation et l'oxydation du paracétamol. Par conséquent, les effets pharmacologiques du paracétamol peuvent être accrus.
L'absorption du paracétamol est diminuée après l'administration du charbon activé.
Avec les contraceptifs oraux, il y a une augmentation de la glucuronidation qui augmente la clairance plasmatique et réduit la demi-vie du paracétamol.
La probénécide peut augmenter légèrement l'efficacité thérapeutique du paracétamol. L'absorption du paracétamol peut être augmentée par la métoclopramide ou la domperidone.
Lorsque le paracétamol est administré conjointement avec la lamotrigine, les concentrations de la lamotrigine sérique peuvent être diminuées produisant une diminution des effets thérapeutiques.
Les effets du diurétique de l'anse peuvent être diminués car le paracétamol peut réduire l'excrétion rénale de la prostaglandine et diminuer l'activité de la rénine plasmatique.
Les effets pharmacologiques de la zidovudine peuvent être diminués à cause de la clairance non hépatique ou rénale améliorée de la zidovudine.

REACTIONS INDESIRABLES
Acéclofénac
L'acéclofénac est bien toléré; la plupart des manifestations indésirables sont bénignes et réversibles et touchent surtout le système gastro-intestinal.
Bien que la fréquence des manifestations indésirables gastro-intestinales avec acéclofénac soit similaire à celle des AINS semblables dans les essais cliniques individuels, les taux d'arrêt à cause de ces manifestations étaient sensiblement plus bas avec l'acéclofénac qu'avec le kétoprofène et le tenoxicam. Les frais encourus à cause du traitement de ces manifestations indésirables sont plus bas avec l'acéclofénac qu'avec la gamme des AINS comparables. Malgré le fait que les analyses statistiques ne sont pas disponibles régulièrement, l'hémorragie fécale et les études d'endoscopie chez l'humain ont indiqué moins de cas d'hémorragie gastro-intestinale et de dommage muqueux gastro-intestinal avec l'acéclofénac qu'avec le naproxène ou le diclofénac.
Les manifestations indésirables suivantes (décrites comme « plus fréquentes » ≥5%, « de temps en temps » < 5% ou « rares cas » < 0,1%) ont été rapportées au cours des essais cliniques :
Troubles gastro-intestinaux : Plus fréquents : dyspepsie, douleur abdominale, De temps en temps: nausée, diarrhée, flatulence, gastrite, constipation, vomissement, stomatite ulcérative; Rares cas : pancréatite, méléna, stomatite.
Troubles du système nerveux central et périphérique: De temps en temps : étourdissement, vertige. Rares cas : paresthésie, tremblements.
Troubles psychiques: Rares cas : dépression, rêve anormal, somnolence, insomnie.
Troubles cutanés et d'appendices: De temps en temps: prurit, éruptions, dermatite. Rares cas : eczéma.
Troubles biliaires et du foie: De temps en temps: enzymes hépatiques augmentés.
Troubles métboliques: De temps en temps: azote uréique sanguin (BUN) augmenté, créatinine sanguine augmentée. Rare cas : phosphatase alcaline augmentée, hyperkaliémie.
Troubles cardiovasculaires: Rare cas: oedème (dépendant), palpitation, crampes du pied, rougeurs, purpura.
Troubles respiratoires : Rare cas : dyspnée, stridor.
Troubles sanguins : Rare cas : anémie, granulocytopénie, thrombocytopénie.
Le corps entier : Rare cas : céphalées, fatigue, oedème, bouffées de chaleur, réactions allergiques, prise de poids.
Autres : Rare cas : vision anormale, troubles du goût.
Paracétamol
Le paracétamol est relativement non toxique aux doses thérapeutiques.
Les réactions indésirables rapportées avec le paracétamol comprennent :
Réactions dermatologiques: rash macropapulaire prurigineux, éruptions cutanées, réactions cutanées érythémateuses et urticaire
Réactions d'hypersensibilité: oedème de la glotte, angio-oedème et réactions anaphylactoïdes
Réactions hématologiques: thrombocytopénie, anémie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, purpura thrombocytopénie et agranulocytose. Normalement, le paracétamol ne produit pas la méthémoglobinémie ou l'hémolyse, même après le surdosage ou chez des patients carencés en dextrose-6-phosphate déhydrogénase. Néanmoins, il y a des rapports isolés sur ces complications.
Réactions rénales: colique rénale, défaillance rénale (diminution soudaine de la quantité d'urine), pyurie stérile (urine trouble). La néphrotoxicité suite aux doses thérapeutiques du paracétamol n'est pas courante mais la nécrose papillaire a été signalée après une administration prolongée.
Réactions respiratoires: Le paracétamol peut très rarement aggraver le bronchospasme chez des patients qui sont sensibles à l'aspirine et à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens.
Réactions hépatiques: L'hépatotoxicité et la jaunisse. L'hépatotoxicité peut être entraînée par l'ingestion d'une dose unique toxique ou de plusieurs doses excessives du paracétamol.
Autres: coma hypoglycémique

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI
La dose habituelle est de 1 comprimé administré deux fois par jour par voie orale : 1 comprimé le matin et 1 comprimé le soir.
Il n'y pas de preuves que la posologie d'acéclofénac a besoin d'être réglée chez des patients en insuffisance rénale légère mais comme avec d'autres AINS, il faut être prudent.
Il y a quelques preuves qui suggèrent que la dose d'acéclofénac doit être réduite chez des insuffisants hépatiques. Une dose de départ de 100 mg peut être administrée.
Les comprimés doivent être avalés en entier avec une quantité suffisance de liquide. Quand l'acéclofénac a été administré aux volontaires sains à jeun et alimentés, seul le taux et non pas la mesure d'absorption de l' acéclofénac a été affectée et à ce titre l'acéclofénac peut être pris avec l'alimentation.

SURDOSAGE
Acéclofénac
Le traitement du surdosage aigu avec les AINS consiste essentiellement de mesures d'appoint et symptomatiques.
Il n'y a pas données disponibles sur les conséquences du surdosage de l'acéclofénac chez l'humain. Les mesures thérapeutiques à prendre sont : prévenir l'absorption aussitôt que possible après le surdosage par lavage gastrique et traitement avec le charbon activé. Le traitement symptomatique doit être administré pour des complications telles que l'hypotension, la défaillance rénale, les convulsions, l'irritation gastro-intestinale et la dépression respiratoire. Les thérapies spécifiques telles que la diurèse forcée, la dialyse ou l'hémoperfusion ne sont peut-être pas utiles pour éliminer les AINS à cause de leur taux élevé de fixation protéique et leur métabolisme extensif.
Paracétamol
En cas de surdosage aigu, l'effet indésirable le plus grave est la nécrose hépatique potentiellement mortelle liée à la dose. La nécrose rénale tubulaire, le coma hypoglycémique et la thrombocytopénie peuvent aussi survenir.
Les symptômes précoces après un surdosage potentiellement hépatotoxique peuvent indure la nausée, les vomissements, la transpiration profuse et le malaise général. Les indices cliniques et de laboratoire de toxicité hépatique apparaissent entre 48 à 72 heures post-ingestion. D'autres symptômes: somnolence, confusion, sensibilité à la pression du foie, tension artérielle basse, arythmies cardiaques, jaunisse, insuffisance hépatique et rénale aiguë.
Chez les adultes, la toxicité hépatique avec les surdosages aigus de moins de 10 g et des fatalités avec moins de 15 g ont été rarement rapportées.
Si la dose du paracétamol a dépassé 140mg/Kg, l'acétylcysteine doit être administrée sans délai. Les taux sériques du paracétamol doivent être obtenus car les taux après quatre heures ou plus suite à l'ingestion aident à prédire la toxicité du paracétamol. Procéder au lavage gastrique dans tous les cas. Ne pas attendre les résultats d'essai du paracétamol avant d'insaurer le traitement. Les enzymes hépatiques doivent être obtenues et répétés toutes les 24 heures.
La méthémoglobinémie de plus de 30% doit être traitée avec du bleu de méthylène par administration intraveineuse lente.
La dose toxique du paracétamol pour des adultes est de 10 g.

LISTE D'EXCIPIENTS
Cellulose microcristalline, Croscarmellose sodique (Ac-di-sol), glycolate d'amidon sodique (Primojel), dioxyde de silicium colloïdal, sodium lauryl sulfate, polyoxyl-40 hydrogénet l'huile de ricin, Hydroxypropylméthcellulose, l'alcool isopropylique, le chlorure de méthylène, acide stearique, Talc purifié, dioxyde de titane, dibutyl phtalate, l'amidon prégélatinisé, de méthyle sodium paraben, propyl paraben sodium, eau purifiée, oxyde de fer jaune, le métabisulfite de sodium.

PRÉSENTATION
Blister bande de 2 et 10 comprimés

CONSERVATION
Conserver en dessous de 30°C, dans un endroit sec
TENIR TOUS LES MEDICAMENTS HORS DE PORTEE DES ENFANTS

Fabriqué en Inde par
Ipca
Ipca Laboratories Ltd.
Siège Social.: 48, Kandivili Ind. Estate,
Mumbai 400 067

IBPWRZ