

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZERINOFEBB Adulti 500 mg + 200 mg supposte
ZERINOFEBB Bambini 250 mg + 100 mg supposte

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

ZERINOFEBB Bambini 250 mg + 100 mg supposte
Ogni supposta contiene:
principi attivi: paracetamolo 250 mg, sobrerolo 100 mg.

ZERINOFEBB Adulti 500 mg + 200 mg supposte
Ogni supposta contiene:
principi attivi: paracetamolo 500 mg, sobrerolo 200 mg.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Supposte..

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dei processi acuti febbrili dell'apparato respiratorio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Supposte adulti: 2 supposte pro/die
Supposte bambini: 2 supposte pro/die

Il prodotto è controindicato nei pazienti con severa insufficienza epatocellulare ed in pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale (vedi par. 4.3).
Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica (vedi par. 4.4).
Non superare la posologia massima giornaliera totale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi;
- Pazienti affetti da grave anemia emolitica;
- Grave insufficienza epatocellulare;
- Gravi alterazioni della funzionalità renale;
- Gravi alterazioni della crasi ematica.
- Bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare alterazioni anche gravi a carico del rene e della crasi ematica ed una epatopatia ad alto rischio.

Da non utilizzare al di fuori della fase acuta febbrile.

Non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico.

I mucolitici possono indurre ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Infatti la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie. Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore ai 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti in trattamento con anticoagulanti il prodotto deve essere somministrato a dosaggio ridotto.

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

Si può verificare epatotossicità con paracetamolo anche a dosi terapeutiche, dopo un trattamento di breve durata e in pazienti senza disfunzione epatica pre-esistente (vedere paragrafo "Effetti indesiderati").

Si raccomanda cautela in pazienti con una storia di sensibilità all'aspirina e/o ai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Gravi reazioni cutanee: con l'uso di paracetamolo sono state riportate reazioni potenzialmente fatali come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (NET) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata. I pazienti devono essere informati circa i segni ed i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si verificano i sintomi o i segni della sindrome di Stevens-Johnson, della necrolisi epidermica tossica o della pustolosi esantematica acuta generalizzata (ad esempio rash cutaneo progressivo associato a vesciche o lesioni delle mucose), il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con paracetamolo e consultare un medico.

L'uso di ZERINOFEBB, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di ZERINOFEBB deve essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche la voce "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio cimetidina).

Il rischio di tossicità da paracetamolo può essere aumentato in pazienti che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici o farmaci che inducono gli enzimi microsomiali epatici, come alcuni antiepilettici (come fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, topiramato), rifampicina e alcool.

La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione dell'uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (es. propantelina) possono ridurre la velocità di assorbimento del paracetamolo, ritardandone l'effetto terapeutico; al contrario, i farmaci che aumentano la velocità di svuotamento gastrico (es. metoclopramide, domperidone) comportano un aumento della velocità di assorbimento.

Il paracetamolo può aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono warfarin e altri antagonisti della vitamina K. I pazienti che assumono paracetamolo e antagonisti della vitamina K devono essere monitorati per un'appropriata coagulazione e per la comparsa di sanguinamenti.

La presenza di paracetamolo nel prodotto aumenta i tassi plasmatici di aspirina e cloramfenicolo. L'uso contemporaneo di FANS o oppioidi può determinare un potenziamento reciproco dell'effetto analgesico.

La co-somministrazione di flucloxacillina con paracetamolo può portare ad acidosi metabolica, in pazienti che presentano fattori di rischio di deplezione del glutatione.

Il paracetamolo aumenta l'AUC dell'etinilestradiolo del 22%.

Il paracetamolo può ridurre la concentrazione plasmatica della lamotrigina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, in caso di gravidanza o allattamento usare solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa della possibile insorgenza di vertigini, il prodotto può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema, orticaria, rash, eruzione fissa da farmaco.

Sono stati riportati casi molto rari di reazioni cutanee gravi come necrolisi epidermica tossica (NET), sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e pustolosi esantematica acuta generalizzata, (vedere paragrafo 4.4 *Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego*).

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema della laringe, shock anafilattico.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Agranulocitosi, anemia emolitica in pazienti con carenza di base della glucosio 6-fosfato deidrogenasi.

Patologie epatobiliari

Alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti.

Epatite citolitica che può portare ad un'insufficienza epatica acuta.

Patologie renali e urinarie

Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.

Patologie gastrointestinali

Reazioni gastrointestinali.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Vertigini.

Patologie cardiache

Sindrome di Kounis.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo.

Gli effetti indesiderati segnalati impongono l'interruzione del trattamento e l'istituzione di una terapia idonea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio di paracetamolo sono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolori addominali e generalmente compaiono durante le prime 24 ore dal sovradosaggio con paracetamolo. Un sovradosaggio da paracetamolo può essere causa di citolisi epatica che può portare ad insufficienza epatocellulare, sanguinamento gastrointestinale, acidosi metabolica, encefalopatia, coma e morte. Aumentati livelli delle transaminasi epatiche, della lattato deidrogenasi e della bilirubina con una riduzione dei livelli di protrombina possono manifestarsi da 12 a 48 ore dal sovradosaggio acuto. Il sovradosaggio può portare anche a pancreatite, insufficienza renale acuta e pancitopenia. Nei casi gravi si può instaurare una insufficienza epatica da necrosi cellulare. Per quanto riguarda il sobrerolo non risultano dalla letteratura dati inerenti a sintomi da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: paracetamolo, associazioni esclusi gli psicolettici, codice ATC: N02BE51.

Il sobrerolo possiede una azione fluidificante e regolatrice sulle secrezioni dell'apparato respiratorio e facilita la rimozione delle stesse mediante una migliore clearance mucociliare.

Il paracetamolo è un farmaco ad attività antipiretica ed analgesica rapida ed efficace che si accompagna ad una ottima tollerabilità anche a livello gastrico. La sua azione si esplica attraverso un effetto diretto sui centri del dolore e della termoregolazione probabilmente tramite l'inibizione della PG-sintetasi.

I due farmaci hanno un comportamento sinergico evidente con modificazioni della curva termica favorevole all'associazione rispetto ai controlli trattati con solo paracetamolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: il sobrerolo è rapidamente assorbito per os da parte dei primi tratti dell'apparato gastroenterico. Picco massimo a 60'. Il paracetamolo nell'uomo viene assorbito a livello gastrointestinale rapidamente e varia in rapporto all'assunzione a stomaco vuoto o pieno.

Distribuzione: il sobrerolo è rapidamente distribuito.

La rapida distribuzione è confermata dai livelli elevati di sobrerolo rilevati nel muco bronchiale.

Nell'uomo il tempo di emivita plasmatica del sobrerolo somministrato per e.v. è di 1,60 ore mentre nel muco il tempo suddetto è di 10,82 ore.

Per via orale il tempo di emivita plasmatica del sobrerolo è di 2,39 ore e di 2,98 ore nel muco bronchiale.

Nell'uomo l'assunzione di 1 g di paracetamolo a stomaco vuoto determina una curva di concentrazione il cui massimo da 20 a 28,7 mcg/ml, si manifesta dopo 20 - 30' ed è seguito da un decremento progressivo tra la quarta e la ottava ora.

L'andamento della curva dopo la somministrazione rettale di un grammo di paracetamolo presenta anch'esso un picco iniziale di 7,4 mcg/ml dopo 2 ore mostrando un assorbimento più rapido rispetto all'aminofenazone.

Il tempo di emivita del paracetamolo, che dopo l'assorbimento si distribuisce uniformemente in tutti gli organi, oscilla da 122' a 165' tendendo però a prolungarsi in presenza di epatopatia.

Biotrasformazione: la biotrasformazione del sobrerolo nell'uomo presenta due tipi di reazione: quella in fase I in cui si ha il passaggio del sobrerolo a carvone e quello in fase II costituita dalla coniugazione con l'acido glucuronico.

Complessivamente sono stati individuati 9 metaboliti nell'uomo e nell'animale.

Il paracetamolo viene metabolizzato a livello epatico, per la maggior parte, si coniuga con l'acido glucuronico e con i solfati.

Eliminazione: nell'uomo il sobrerolo viene eliminato quasi esclusivamente per via renale sotto forma di: sobrerolo libero, sobrerolo glucurono-coniugato e carvone.

Il paracetamolo somministrato sia per via orale che per via rettale viene eliminato principalmente per via urinaria sia sotto forma di metaboliti, sia come sostanza immo modificata e la sua eliminazione è pressoché completa entro le 24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL₅₀ ratti 2480 mg/kg os;

Tossicità cronica: si è osservato che somministrando per via orale, per un periodo di 6 mesi, ZERINOFEBB a dosi elevate e crescenti da 3 a 10 volte superiori a quelle usate nell'uomo (dosi varianti quindi da 42 a 144 mg/kg/die), gli animali non davano segni di sofferenza tanto che si potrebbe parlare di una virtuale assenza di tossicità cronica.

Teratogenesi: le ricerche effettuate sui conigli e sui ratti indicano che ZERINOFEBB non ha esercitato alcuna azione negativa sui processi riproduttivi, sull'andamento della gravidanza e sull'aspetto dei neonati.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Supposte Adulti e Bambini

Trigliceridi a catena media.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Valve in PVC rigido atossico, astuccio di cartone litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - IT - 20158 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

6 supposte adulti: A.I.C. n. 022837013
10 supposte adulti: A.I.C. n. 022837025
6 supposte bambini: A.I.C. n. 022837037
10 supposte bambini: A.I.C. n. 022837049

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 Agosto 1973
Data del rinnovo più recente: Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZERINOFEBB 12,8 mg/ml + 8 mg/ml sciroppo

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di sciroppo contengono:

principi attivi: paracetamolo 1,28 g, sobrerolo 0,8 g

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, etanolo 96 per cento, carmellosa sodica, disodio fosfato dodecaidrato, sodio fosfato diidrogeno diidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sciroppo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dei processi acuti febbrili dell'apparato respiratorio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

4 - 6 cucchiaini pro/die

Il prodotto è controindicato nei pazienti con severa insufficienza epatocellulare ed in pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale (vedi par. 4.3).

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica (vedi par. 4.4).

Non superare la posologia massima giornaliera totale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi;
- Pazienti affetti da grave anemia emolitica;
- Grave insufficienza epatocellulare;
- Gravi alterazioni della funzionalità renale;
- Gravi alterazioni della crasi ematica;
- Bambini di età inferiore ai 2 anni.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare alterazioni anche gravi a carico del rene e della crisi ematica ed una epatopatia ad alto rischio.

Da non utilizzare al di fuori della fase acuta febbrile.

Non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico.

I mucolitici possono indurre ostruzione bronchiale nei bambini di età inferiore ai 2 anni. Infatti la capacità di drenaggio del muco bronchiale è limitata in questa fascia d'età, a causa delle caratteristiche fisiologiche delle vie respiratorie. Essi non devono quindi essere usati nei bambini di età inferiore ai 2 anni (vedere paragrafo 4.3).

Nei pazienti in trattamento con anticoagulanti il prodotto deve essere somministrato a dosaggio ridotto.

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

Si può verificare epatotossicità con paracetamolo anche a dosi terapeutiche, dopo un trattamento di breve durata e in pazienti senza disfunzione epatica pre-esistente (vedere paragrafo "Effetti indesiderati").

Si raccomanda cautela in pazienti con una storia di sensibilità all'aspirina e/o ai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Gravi reazioni cutanee: con l'uso di paracetamolo sono state riportate reazioni potenzialmente fatali come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (NET) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata. I pazienti devono essere informati circa i segni ed i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si verificano i sintomi o i segni della sindrome di Stevens-Johnson, della necrolisi epidermica tossica o della pustolosi esantematica acuta generalizzata (ad esempio rash cutaneo progressivo associato a vesciche o lesioni delle mucose), il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con paracetamolo e consultare un medico.

L'uso di ZERINOFEBB, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di ZERINOFEBB deve essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche la voce "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione".

ZERINOFEBB sciroppo contiene 1,25 vol% di etanolo (alcol), ad es. fino a 300 mg per dose, equivalenti a 7,5 ml di birra, 3,1 ml di vino per dose.

Può essere dannoso per gli alcolisti.

Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio come le persone affette da patologie epatiche o epilessia.

ZERINOFEBB sciroppo contiene fino a 9 g di saccarosio per dose. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

ZERINOFEBB sciroppo contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato: possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

ZERINOFEBB sciroppo può contenere fino a 2 mmol di sodio per dose. Da tenere in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio cimetidina).

Il rischio di tossicità da paracetamolo può essere aumentato in pazienti che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici o farmaci che inducono gli enzimi microsomiali epatici, come alcuni antiepilettici (come fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, topiramato), rifampicina e alcool.

La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione dell'uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (es. propantelina) possono ridurre la velocità di assorbimento del paracetamolo, ritardandone l'effetto terapeutico; al contrario, i farmaci che aumentano la velocità di svuotamento gastrico (es. metoclopramide, domperidone) comportano un aumento della velocità di assorbimento.

Il paracetamolo può aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono warfarin e altri antagonisti della vitamina K. I pazienti che assumono paracetamolo e antagonisti della vitamina K devono essere monitorati per un'appropriata coagulazione e per la comparsa di sanguinamenti.

La presenza di paracetamolo nel prodotto aumenta i tassi plasmatici di aspirina e cloramfenicolo. L'uso contemporaneo di FANS o oppioidi può determinare un potenziamento reciproco dell'effetto analgesico.

La co-somministrazione di flucloxacillina con paracetamolo può portare ad acidosi metabolica, in pazienti che presentano fattori di rischio di deplezione del glutatione.

Il paracetamolo aumenta l'AUC dell'etinilestradiolo del 22%.

Il paracetamolo può ridurre la concentrazione plasmatica della lamotrigina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, in caso di gravidanza o allattamento usare solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa della possibile insorgenza di vertigini, il prodotto può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema, orticaria, rash, eruzione fissa da farmaco.

Sono stati riportati casi molto rari di reazioni cutanee gravi come necrolisi epidermica tossica (NET), sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e pustolosi esantematica acuta generalizzata, (vedere paragrafo 4.4 *Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego*).

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema della laringe, shock anafilattico.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Agranulocitosi, anemia emolitica in pazienti con carenza di base della glucosio 6-fosfato deidrogenasi.

Patologie epatobiliari

Alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti.

Epatite citolitica che può portare ad un'insufficienza epatica acuta.

Patologie renali e urinarie

Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.

Patologie gastrointestinali

Reazioni gastrointestinali.

Patologie dell'orecchio e del labirinto
Vertigini.

Patologie cardiache
Sindrome di Kounis.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche
Broncospasmo.

Gli effetti indesiderati segnalati impongono l'interruzione del trattamento e l'istituzione di una terapia idonea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio di paracetamolo sono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolori addominali e generalmente compaiono durante le prime 24 ore dal sovradosaggio con paracetamolo. Un sovradosaggio da paracetamolo può essere causa di citolisi epatica che può portare ad insufficienza epatocellulare, sanguinamento gastrointestinale, acidosi metabolica, encefalopatia, coma e morte. Aumentati livelli delle transaminasi epatiche, della lattato deidrogenasi e della bilirubina con una riduzione dei livelli di protrombina possono manifestarsi da 12 a 48 ore dal sovradosaggio acuto. Il sovradosaggio può portare anche a pancreatite, insufficienza renale acuta e pancitopenia. Nei casi gravi si può instaurare una insufficienza epatica da necrosi cellulare. Per quanto riguarda il sobrerolo non risultano dalla letteratura dati inerenti a sintomi da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: paracetamolo, associazioni esclusi gli psicolettici, codice ATC: N02BE51.

Il sobrerolo possiede una azione fluidificante e regolatrice sulle secrezioni dell'apparato respiratorio e facilita la rimozione delle stesse mediante una migliore clearance mucociliare.

Il paracetamolo è un farmaco ad attività antipiretica ed analgesica rapida ed efficace che si accompagna ad una ottima tollerabilità anche a livello gastrico. La sua azione si esplica attraverso un effetto diretto sui centri del dolore e della termoregolazione probabilmente tramite l'inibizione della PG-sintetasi.

I due farmaci hanno un comportamento sinergico evidente con modificazioni della curva termica favorevole all'associazione rispetto ai controlli trattati con solo paracetamolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: il sobrerolo è rapidamente assorbito per os da parte dei primi tratti dell'apparato gastroenterico. Picco massimo a 60'. Il paracetamolo nell'uomo viene assorbito a livello gastrointestinale rapidamente e varia in rapporto all'assunzione a stomaco vuoto o pieno.

Distribuzione: il sobrerolo è rapidamente distribuito.

La rapida distribuzione è confermata dai livelli elevati di sobrerolo rilevati nel muco bronchiale. Nell'uomo il tempo di emivita plasmatica del sobrerolo somministrato per e.v. è di 1,60 ore mentre nel muco il tempo suddetto è di 10,82 ore.

Per via orale il tempo di emivita plasmatica del sobrerolo è di 2,39 ore e di 2,98 ore nel muco bronchiale.

Nell'uomo l'assunzione di 1 g di paracetamolo a stomaco vuoto determina una curva di concentrazione il cui massimo da 20 a 28,7 mcg/ml, si manifesta dopo 20 - 30' ed è seguito da un decremento progressivo tra la quarta e la ottava ora.

L'andamento della curva dopo la somministrazione rettale di un grammo di paracetamolo presenta anch'esso un picco iniziale di 7,4 mcg/ml dopo 2 ore mostrando un assorbimento più rapido rispetto all'aminofenazone.

Il tempo di emivita del paracetamolo, che dopo l'assorbimento si distribuisce uniformemente in tutti gli organi, oscilla da 122' a 165' tendendo però a prolungarsi in presenza di epatopatia.

Biotrasformazione: la biotrasformazione del sobrerolo nell'uomo presenta due tipi di reazione: quella in fase I in cui si ha il passaggio del sobrerolo a carvone e quello in fase II costituita dalla coniugazione con l'acido glucuronico.

Complessivamente sono stati individuati 9 metaboliti nell'uomo e nell'animale.

Il paracetamolo viene metabolizzato a livello epatico, per la maggior parte, si coniuga con l'acido glucuronico e con i solfati.

Eliminazione: nell'uomo il sobrerolo viene eliminato quasi esclusivamente per via renale sotto forma di: sobrerolo libero, sobrerolo glucurono-coniugato e carvone.

Il paracetamolo somministrato sia per via orale che per via rettale viene eliminato principalmente per via urinaria sia sotto forma di metaboliti, sia come sostanza imm modificata e la sua eliminazione è pressoché completa entro le 24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL₅₀ ratti 2480 mg/kg os;

Tossicità cronica: si è osservato che somministrando per via orale, per un periodo di 6 mesi, ZERINOFEBB a dosi elevate e crescenti da 3 a 10 volte superiori a quelle usate nell'uomo (dosi varianti quindi da 42 a 144 mg/kg/die), gli animali non davano segni di sofferenza tanto che si potrebbe parlare di una virtuale assenza di tossicità cronica.

Teratogenesi: le ricerche effettuate sui conigli e sui ratti indicano che ZERINOFEBB non ha esercitato alcuna azione negativa sui processi riproduttivi, sull'andamento della gravidanza e sull'aspetto dei neonati.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico, glicerolo, carmellosa sodica, saccarosio, metile paraidrossibenzoato, propile paraidrossibenzoato, etanolo 96 per cento, saccarina, E150, etilvanillina, aroma cardamomo, disodio fosfato dodecaidrato, sodio fosfato diidrogeno diidrato, acqua depurata.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in vetro tipo III F.U. da 150 ml, astuccio di cartone litografato

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - IT - 20158 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

150 ml sciroppo: A.I.C. n. 022837090

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 Agosto 1973

Data del rinnovo più recente: Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZERINOFEBB 300 mg + 150 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

principi attivi: paracetamolo 300 mg, sobrerolo 150 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico dei processi acuti febbrili dell'apparato respiratorio negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti: 2 - 4 compresse pro/die

Il prodotto è controindicato nei pazienti con severa insufficienza epatocellulare ed in pazienti con gravi alterazioni della funzionalità renale (vedi par. 4.3).

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica (vedi par. 4.4).

Non superare la posologia massima giornaliera totale.

4.3 Controindicazioni

- Impersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi;
- Pazienti affetti da grave anemia emolitica;
- Grave insufficienza epatocellulare;
- Gravi alterazioni della funzionalità renale;
- Gravi alterazioni della crasi ematica.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare alterazioni anche gravi a carico del rene e della crisi ematica ed una epatopatia ad alto rischio.

Da non utilizzare al di fuori della fase acuta febbrile.

Non somministrare per oltre 3 giorni consecutivi senza consultare il medico.

Nei pazienti in trattamento con anticoagulanti il prodotto deve essere somministrato a dosaggio ridotto.

Somministrare con cautela nei soggetti con insufficienza renale o epatica.

Durante il trattamento con paracetamolo prima di assumere qualsiasi altro farmaco controllare che non contenga lo stesso principio attivo, poiché se il paracetamolo è assunto in dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse.

Si può verificare epatotossicità con paracetamolo anche a dosi terapeutiche, dopo un trattamento di breve durata e in pazienti senza disfunzione epatica pre-esistente (vedere paragrafo "Effetti indesiderati").

Si raccomanda cautela in pazienti con una storia di sensibilità all'aspirina e/o ai farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS).

Gravi reazioni cutanee: con l'uso di paracetamolo sono state riportate reazioni potenzialmente fatali come la sindrome di Stevens-Johnson (SJS), la necrolisi epidermica tossica (NET) e la pustolosi esantematica acuta generalizzata. I pazienti devono essere informati circa i segni ed i sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si verificano i sintomi o i segni della sindrome di Stevens-Johnson, della necrolisi epidermica tossica o della pustolosi esantematica acuta generalizzata (ad esempio rash cutaneo progressivo associato a vesciche o lesioni delle mucose), il paziente deve sospendere immediatamente il trattamento con paracetamolo e consultare un medico.

L'uso di ZERINOFEBB, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi, è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza.

La somministrazione di ZERINOFEBB deve essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche la voce "Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio cimetidina).

Il rischio di tossicità da paracetamolo può essere aumentato in pazienti che assumono altri farmaci potenzialmente epatotossici o farmaci che inducono gli enzimi microsomiali epatici, come alcuni antiepilettici (come fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, topiramato), rifampicina e alcool.

La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione dell'uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfotungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).

I farmaci che rallentano lo svuotamento gastrico (es. propantelina) possono ridurre la velocità di assorbimento del paracetamolo, ritardandone l'effetto terapeutico; al contrario, i farmaci che aumentano la velocità di svuotamento gastrico (es. metoclopramide, domperidone) comportano un aumento della velocità di assorbimento.

Il paracetamolo può aumentare il rischio di sanguinamento in pazienti che assumono warfarin e altri antagonisti della vitamina K. I pazienti che assumono paracetamolo e antagonisti della vitamina K devono essere monitorati per un'appropriata coagulazione e per la comparsa di sanguinamenti.

La presenza di paracetamolo nel prodotto aumenta i tassi plasmatici di aspirina e cloramfenicolo.

L'uso contemporaneo di FANS o oppioidi può determinare un potenziamento reciproco dell'effetto analgesico.

La co-somministrazione di flucloxacillina con paracetamolo può portare ad acidosi metabolica, in pazienti che presentano fattori di rischio di deplezione del glutatione.

Il paracetamolo aumenta l'AUC dell'etinilestradiolo del 22%.

Il paracetamolo può ridurre la concentrazione plasmatica della lamotrigina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Studi epidemiologici sullo sviluppo neurologico nei bambini esposti al paracetamolo in utero mostrano risultati non conclusivi. Se clinicamente necessario, in caso di gravidanza o allattamento usare solo in caso di effettiva necessità sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

A causa della possibile insorgenza di vertigini, il prodotto può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Eritema, orticaria, rash, eruzione fissa da farmaco.

Sono stati riportati casi molto rari di reazioni cutanee gravi come necrolisi epidermica tossica (NET), sindrome di Stevens-Johnson (SSJ) e pustolosi esantematica acuta generalizzata, (vedere paragrafo 4.4 *Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego*).

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema della laringe, shock anafilattico.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Trombocitopenia, neutropenia, leucopenia.

Agranulocitosi, anemia emolitica in pazienti con carenza di base della glucosio 6-fosfato deidrogenasi.

Patologie epatobiliari

Alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti.

Epatite citolitica che può portare ad un'insufficienza epatica acuta.

Patologie renali e urinarie

Insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria.

Patologie gastrointestinali

Reazioni gastrointestinali.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Vertigini.

Patologie cardiache

Sindrome di Kounis.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Broncospasmo.

Gli effetti indesiderati segnalati impongono l'interruzione del trattamento e l'istituzione di una terapia idonea.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

I sintomi da sovradosaggio di paracetamolo sono pallore, nausea, vomito, anoressia e dolori addominali e generalmente compaiono durante le prime 24 ore dal sovradosaggio con paracetamolo. Un sovradosaggio da paracetamolo può essere causa di citolisi epatica che può portare ad insufficienza epatocellulare, sanguinamento gastrointestinale, acidosi metabolica, encefalopatia, coma e morte. Aumentati livelli delle transaminasi epatiche, della lattato deidrogenasi e della bilirubina con una riduzione dei livelli di protrombina possono manifestarsi da 12 a 48 ore dal sovradosaggio acuto. Il sovradosaggio può portare anche a pancreatite, insufficienza renale acuta e pancitopenia. Nei casi gravi si può instaurare una insufficienza epatica da necrosi cellulare. Per quanto riguarda il sobrerolo non risultano dalla letteratura dati inerenti a sintomi da sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: paracetamolo, associazioni esclusi gli psicolettici, codice ATC: N02BE51.

Il sobrerolo possiede una azione fluidificante e regolatrice sulle secrezioni dell'apparato respiratorio e facilita la rimozione delle stesse mediante una migliore clearance mucociliare.

Il paracetamolo è un farmaco ad attività antipiretica ed analgesica rapida ed efficace che si accompagna ad una ottima tollerabilità anche a livello gastrico. La sua azione si esplica attraverso un effetto diretto sui centri del dolore e della termoregolazione probabilmente tramite l'inibizione della PG-sintetasi.

I due farmaci hanno un comportamento sinergico evidente con modificazioni della curva termica favorevole all'associazione rispetto ai controlli trattati con solo paracetamolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento: il sobrerolo è rapidamente assorbito per os da parte dei primi tratti dell'apparato gastroenterico. Picco massimo a 60'. Il paracetamolo nell'uomo viene assorbito a livello gastrointestinale rapidamente e varia in rapporto all'assunzione a stomaco vuoto o pieno.

Distribuzione: il sobrerolo è rapidamente distribuito.

La rapida distribuzione è confermata dai livelli elevati di sobrerolo rilevati nel muco bronchiale.

Nell'uomo il tempo di emivita plasmatica del sobrerolo somministrato per e.v. è di 1,60 ore mentre nel muco il tempo suddetto è di 10,82 ore.

Per via orale il tempo di emivita plasmatica del sobrerolo è di 2,39 ore e di 2,98 ore nel muco bronchiale.

Nell'uomo l'assunzione di 1 g di paracetamolo a stomaco vuoto determina una curva di concentrazione il cui massimo da 20 a 28,7 mcg/ml, si manifesta dopo 20 - 30' ed è seguito da un decremento progressivo tra la quarta e la ottava ora.

L'andamento della curva dopo la somministrazione rettale di un grammo di paracetamolo presenta anch'esso un picco iniziale di 7,4 mcg/ml dopo 2 ore mostrando un assorbimento più rapido rispetto all'aminofenazone.

Il tempo di emivita del paracetamolo, che dopo l'assorbimento si distribuisce uniformemente in tutti gli organi, oscilla da 122' a 165' tendendo però a prolungarsi in presenza di epatopatia.

Biotrasformazione: la biotrasformazione del sobrerolo nell'uomo presenta due tipi di reazione: quella in fase I in cui si ha il passaggio del sobrerolo a carvone e quello in fase II costituita dalla coniugazione con l'acido glucuronico.

Complessivamente sono stati individuati 9 metaboliti nell'uomo e nell'animale.

Il paracetamolo viene metabolizzato a livello epatico, per la maggior parte, si coniuga con l'acido glucuronico e con i solfati.

Eliminazione: nell'uomo il sobrerolo viene eliminato quasi esclusivamente per via renale sotto forma di: sobrerolo libero, sobrerolo glucurono-coniugato e carvone.

Il paracetamolo somministrato sia per via orale che per via rettale viene eliminato principalmente per via urinaria sia sotto forma di metaboliti, sia come sostanza immodificata e la sua eliminazione è pressoché completa entro le 24 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta: DL₅₀ ratti 2480 mg/kg os;

Tossicità cronica: si è osservato che somministrando per via orale, per un periodo di 6 mesi, ZERINOFEBB a dosi elevate e crescenti da 3 a 10 volte superiori a quelle usate nell'uomo (dosi varianti quindi da 42 a 144 mg/kg/die), gli animali non davano segni di sofferenza tanto che si potrebbe parlare di una virtuale assenza di tossicità cronica.

Teratogenesi: le ricerche effettuate sui conigli e sui ratti indicano che ZERINOFEBB non ha esercitato alcuna azione negativa sui processi riproduttivi, sull'andamento della gravidanza e sull'aspetto dei neonati.

Non sono disponibili studi convenzionali che utilizzino gli standard attualmente accettati per la valutazione della tossicità per la riproduzione e lo sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Calcio idrogeno fosfato diidrato, amido di mais, talco, magnesio stearato, povidone, cellulosa microcristallina, sodio amido glicolato (Tipo A).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC, astuccio di cartone litografato.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi S.r.l. - Viale L. Bodio, 37/B - IT - 20158 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

15 compresse: A.I.C. n. 022837088

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 03 Agosto 1973

Data del rinnovo più recente: Maggio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO