

**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** • 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. **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. 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. Si consiglia cautela se il paracetamolo viene somministrato in concomitanza con flucloxacillina a causa dell'aumentato rischio di acidosi metabolica con gap anionico elevato (HAGMA), in particolare nei pazienti con grave compromissione renale, sepsi, malnutrizione e altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico), così come in quelli che utilizzano le dosi massime giornaliere di paracetamolo. Si raccomanda un attento monitoraggio, inclusa la misurazione della 5-oxoprolina urinaria. ZERINOFEBB contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè è essenzialmente "senza sodio". 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. propanetolina) 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'adeguata 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. Si deve prestare attenzione quando il paracetamolo è usato in concomitanza con flucloxacillina poiché l'assunzione concomitante è stata associata ad acidosi metabolica con gap anionico elevato, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4). Il paracetamolo aumenta l'AUC dell'etnilnestradolo 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, leuco-

penia. 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. *Disturbi del metabolismo e della nutrizione* Acidosi piroglutammica, in pazienti con fattori predisponenti alla deplezione di glutazione (frequenza non nota). 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 l'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 glucuronico-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: DL<sub>50</sub> 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** Zentiva Italia S.r.l. - Via P. Paleocapa, 7 - 20121 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** Settembre 2024 **11. REGIME DI FORNITURA** OTC **12. CLASSE DI RIMBORSABILITÀ** Cbis **13. PREZZO** Prezzo al pubblico consigliato: ZERINOFEBB 300 mg + 150 mg 15 compresse 9,70€