

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZERINOL 300 mg + 2 mg compresse rivestite

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa rivestita contiene: paracetamolo 300 mg, clorfenamina maleato 2 mg.

Eccipiente con effetti noti: saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei sintomi dell'influenza e del raffreddore negli adulti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

La dose raccomandata è 1 – 2 compresse 3 volte al giorno, con un intervallo tra le dosi di almeno 4 ore. La dose massima giornaliera è pari a 6 compresse. Non superare le dosi raccomandate.

Anziani e pazienti con insufficienza renale ed epatica

Può essere necessaria una riduzione del dosaggio.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia di Zerinol nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite.

Modo di somministrazione

Uso orale.

La compressa deve essere assunta con acqua dopo i pasti.

Durata del trattamento

La durata massima di trattamento è di 3 giorni, nel caso in cui la febbre o i sintomi persistono rivalutare il quadro clinico (vedere paragrafo 4.4).

4.3. Controindicazioni

Zerinol è controindicato nei seguenti casi:

- ipersensibilità a paracetamolo o a clorfenamina, ad altri antistaminici di analoga struttura chimica o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- gravidanza e allattamento;
- pazienti con manifesta insufficienza della glucosio-6-fosfato deidrogenasi e pazienti affetti da grave anemia emolitica;
- grave insufficienza epatocellulare (Child-Pugh C);

- glaucoma, ipertrofia prostatica, ostruzione del collo vescicale, stenosi piloriche e duodenali o di altri tratti dell'apparato gastroenterico ed urogenitale, a causa degli effetti anticolinergici;
- pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) o nelle due settimane successive a tale trattamento (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Se la febbre persiste per più di tre giorni oppure se i sintomi non migliorano e ne compaiono altri entro tre giorni oppure sono accompagnati da febbre elevata, esantema, quantità eccessiva di muco e tosse persistente, è necessaria la valutazione clinica prima di continuare la somministrazione.

Paracetamolo

Durante il trattamento con Zerinol controllare che non venga assunto contemporaneamente nessun altro medicinale contenente paracetamolo, poiché se il paracetamolo è assunto a dosi elevate si possono verificare gravi reazioni avverse. Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche il paragrafo 4.5.

Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare un'epatopatia ad alto rischio (vedere anche il paragrafo 4.9) ed alterazioni a carico del rene e del sangue anche gravi.

Si può manifestare epatotossicità con paracetamolo anche a dosi terapeutiche, dopo un trattamento di breve durata e in pazienti senza disfunzione epatica pre-esistente (vedere il paragrafo 4.8).

In caso di reazioni di ipersensibilità acuta al paracetamolo (ad es. shock anafilattico), il trattamento con Zerinol deve essere interrotto e devono essere attuate le misure mediche necessarie in base ai segni e ai sintomi.

Gravi reazioni avverse cutanee (SCAR):

Reazioni cutanee potenzialmente fatali quali sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), eruzione fissa da farmaci e dermatite esfoliativa sono state riportate con l'uso di Zerinol. I pazienti devono essere informati dei segni e dei sintomi e monitorati attentamente per le reazioni cutanee. Se si presentano sintomi o segni SCAR (ad es. rash cutaneo progressivo spesso con vesciche o lesioni della mucosa), i pazienti devono interrompere immediatamente il trattamento Zerinol e consultare un medico.

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

Usare con cautela, dopo attenta valutazione clinica, in caso di alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcool (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutazione epatico) disidratazione, ipovolemia, insufficienza epatocellulare da lieve a moderata, sindrome di Gilbert, insufficienza renale grave, carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD) (può portare a metemoglobinemia e anemia emolitica).

Sono stati segnalati casi di acidosi metabolica con gap *anionico elevato* (HAGMA, *high anion gap metabolic acidosis*) dovuta ad acidosi piroglutamica in pazienti con malattie gravi, quali compromissione renale e sepsi, o in pazienti con malnutrizione o altre fonti di carenza di glutazione (ad es. alcolismo cronico) che sono stati trattati con paracetamolo a dose terapeutica per un

periodo prolungato o con un'associazione di paracetamolo e flucloxacillina. Se si sospetta HAGMA a causa di acidosi piroglutamica, si raccomanda l'immediata interruzione di paracetamolo e un attento monitoraggio. La misurazione della 5-oxoprolina urinaria può essere utile per identificare l'acidosi piroglutamica come causa sottostante di HAGMA in pazienti con molteplici fattori di rischio.

Clorfenamina maleato

Alle comuni dosi terapeutiche gli antistaminici presentano reazioni secondarie assai variabili da soggetto a soggetto e da composto a composto. L'effetto secondario più frequente è la sedazione che può manifestarsi con sonnolenza; di ciò debbono essere avvertiti coloro che possono condurre autoveicoli o attendere ad operazioni che richiedono integrità del grado di vigilanza (vedere paragrafo 4.7).

Clorfenamina può indurre fotosensibilità.

Alle comuni dosi terapeutiche gli antistaminici presentano reazioni secondarie assai variabili da soggetto a soggetto e da composto a composto. L'effetto secondario più frequente è la sedazione che può manifestarsi con sonnolenza; di ciò debbono essere avvertiti coloro che possono condurre autoveicoli o attendere ad operazioni che richiedono integrità del grado di vigilanza (vedere paragrafo 4.7).

La clorfenamina, avendo anche un effetto anticolinergico, deve essere usata con cautela in caso di ipertensione grave o malattia cardiovascolare e tireotossicosi.

I bambini e gli anziani hanno maggiori probabilità di manifestare gli effetti anticolinergici neurologici. Gli individui che eseguono attività potenzialmente pericolose che richiedono vigilanza mentale o coordinamento fisico devono essere avvisati di possibili sonnolenza, vertigini o debolezza (vedere paragrafi 4.7 e 4.8).

I pazienti devono anche essere avvertiti di evitare il consumo di bevande alcoliche mentre assumono antistaminici, poiché l'alcol può potenziare questi effetti sul SNC (vedere paragrafo 4.5).

Anziani

Nei pazienti anziani in trattamento con antistaminici si possono verificare con maggiore probabilità effetti quali vertigini, sedazione, confusione e ipotensione. I pazienti anziani sono particolarmente sensibili agli effetti secondari anticolinergici degli antistaminici quali secchezza della bocca, costipazione e ritenzione urinaria (specialmente negli uomini).

In particolare, evitare l'uso nei pazienti con stato confusionale acuto o ad alto rischio di delirio e nei pazienti con demenza e compromissione cognitiva a causa di effetti avversi sul sistema nervoso centrale.

Saccarosio

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento del glucosio-galattosio o da insufficienza dell'enzima saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Paracetamolo

Usare con estrema cautela e sotto stretto controllo durante il trattamento cronico con farmaci epatotossici, farmaci che possono determinare l'induzione delle monossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (per esempio rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimide, fenobarbital, fenitoina, carbamazepina, topiramato e alcol) a causa dell'aumento del rischio di tossicità da paracetamolo. Dosi normalmente innocue di paracetamolo possono causare danni epatici se assunte insieme a questi farmaci. Lo stesso vale per sostanze potenzialmente epatotossiche e in caso di abuso di alcol.

L'ingestione abituale di farmaci anticonvulsivanti o di contraccettivi orali può, con un meccanismo di induzione enzimatica, accelerare il metabolismo del paracetamolo.

È sconsigliabile l'uso del prodotto se il paziente è in trattamento con antiinfiammatori.

L'assunzione di probenecid inibisce il legame del paracetamolo con l'acido glucuronico, riducendo in tal modo la clearance del paracetamolo di un fattore circa pari a 2. Pertanto, la dose di paracetamolo deve essere ridotta, se somministrato in associazione a probenecid.

La colestiramina riduce l'assorbimento di paracetamolo se somministrato entro 1 h dalla somministrazione di paracetamolo.

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.

L'associazione del paracetamolo con cloramfenicolo può prolungare l'emivita del cloramfenicolo, aumentandone il rischio di tossicità.

L'uso concomitante di paracetamolo e zidovudina aumenta la tendenza di quest'ultima a ridurre il numero di leucociti (neutropenia). Pertanto, si dovrebbe assumere Zerinol insieme a zidovudina soltanto sotto controllo del medico.

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 a causa di acidosi piroglutamica, specialmente nei pazienti con fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

Medicinali che rallentano lo svuotamento gastrico, come per esempio la propantelina, riducono la velocità di assorbimento del paracetamolo e ne ritardano l'insorgenza dell'effetto. Medicinali invece che accelerano lo svuotamento gastrico, come la metoclopramide, portano ad un aumento della velocità di assorbimento.

Interferenza con esami di laboratorio

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

Clorfenamina maleato

Non devono essere assunte contemporaneamente allo Zerinol altre sostanze ad azione anticolinergica, poiché queste possono causare interazioni significative.

Il prodotto è controindicato nei pazienti in trattamento con inibitori delle monoaminossidasi (IMAO) o nelle due settimane successive a tale trattamento (vedere paragrafo 4.3) poiché questi possono prolungare e intensificare gli effetti anticolinergici e depressivi del sistema nervoso centrale (SNC) della clorfenamina maleato.

Il prodotto può interagire con alcool, antidepressivi triciclici, neurolettici od altri farmaci ad azione depressiva sul sistema nervoso centrale come barbiturici, sedativi, tranquillanti, ipnotici. Questi prodotti non vanno assunti durante la terapia con Zerinol poiché possono causare un aumento dell'effetto sedativo.

L'uso degli antistaminici può mascherare i primi segni di ototossicità di certi antibiotici.

La clorfenamina inibisce il metabolismo della fenitoina e può provocare tossicità da fenitoina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza e allattamento

Zerinol è controindicato durante la gravidanza e l'allattamento.

Fertilità

Non sono stati condotti studi con Zerinol per valutare gli effetti sulla fertilità nell'uomo.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari

Non sono stati condotti studi con Zerinol per valutare gli effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati che Zerinol può dare sonnolenza. Di ciò devono essere avvertiti i pazienti che potrebbero condurre veicoli o che potrebbero attendere ad operazioni richiedenti l'integrità dello stato di vigilanza.

4.8. Effetti indesiderati

In seguito all'utilizzo di Zerinol, si possono verificare gli effetti indesiderati indicati di seguito. La frequenza di tali effetti indesiderati non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Patologie del sistema emolinfopoietico:

- trombocitopenia, leucopenia, anemia emolitica in particolare in pazienti affetti da carenza di glucosio 6 fosfato deigrogenasi, agranulocitosi, pancitopenia.

Disturbi del sistema immunitario:

- reazioni di ipersensibilità quali angioedema, shock anafilattico.

Patologie del sistema nervoso:

- sedazione, sonnolenza, astenia, vertigini, cefalea, disturbi dell'attenzione, coordinazione anomala, confusione.

Patologie dell'occhio:

- visione offuscata, midriasi.

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

- broncospasmo, ispessimento delle secrezioni bronchiali.

Patologie gastrointestinali:

- secchezza della bocca, nausea, costipazione, disturbi gastrointestinali.

Patologie epatobiliari:

- alterazioni della funzionalità epatica ed epatite, epatite citolitica, che può portare a insufficienza epatica acuta.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

- orticaria, rash, eritema, sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), eruzione fissa da farmaci, dermatite esfoliativa, fotosensibilizzazione.

Patologie renali e urinarie:

- alterazioni renali (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria), ritenzione urinaria.

Patologie vascolari:

- ipotensione ortostatica

Patologie cardiache:

- palpitazioni, tachicardia.

Disturbi psichiatrici:

- confusione, incubi, depressione.

Patologie dell'orecchio:

- tinnito.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

- Acidosi metabolica con gap anionico elevato

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Acidosi metabolica con gap anionico elevato

In pazienti con fattori di rischio che utilizzano paracetamolo sono stati osservati casi di acidosi metabolica con gap anionico elevato dovuta ad acidosi piroglutamica (vedere paragrafo 4.4). In questi pazienti l'acidosi piroglutamica può manifestarsi come conseguenza di bassi livelli di glutatone.

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

Le persone anziane, i bambini piccoli, i pazienti con disturbi epatici, il consumo cronico di alcol o la malnutrizione cronica, così come i pazienti trattati contemporaneamente con

farmaci che inducono enzimi sono ad aumentato rischio di intossicazione, compreso l'esito fatale.

Sintomi

Paracetamolo

Nausea, vomito, anoressia, pallore, dolore addominale, compaiono generalmente durante le prime 24 ore di sovradosaggio con paracetamolo.

Il sovradosaggio con paracetamolo può causare citolisi epatica che può portare a insufficienza epatocellulare, sanguinamento gastrointestinale, acidosi metabolica, encefalopatia, coagulazione intravascolare disseminata, coma e morte.

Livelli aumentati di transaminasi epatiche, lattato deidrogenasi e bilirubina con una riduzione del livello di protrombina possono comparire da 12 a 48 ore dopo sovradosaggio acuto. Il sovradosaggio può anche provocare coagulazione intravascolare disseminata.

Può anche portare a pancreatite, insufficienza renale acuta e pancitopenia.

Clorfenamina

I sintomi del sovradosaggio da clorfenamina comprendono effetti anticolinergici (agitazione, confusione, allucinazioni, vertigini, movimenti incontrollati, sonnolenza, secchezza della bocca, nausea e vomito, aritmie cardiache, ipotensione).

In caso di sovradosaggio si osservano in genere spiccati effetti depressivi o stimolanti sul sistema nervoso centrale, sonnolenza, letargia, depressione respiratoria.

Terapia

La N-acetilcisteina, somministrata nelle ore immediatamente successive all'ingestione di paracetamolo è efficace nel limitare il danno epatico. Si raccomanda di ricorrere alle abituali misure per rimuovere dal tratto gastrointestinale il materiale non assorbito inducendo il vomito o possibilmente con lavaggio gastrico preferibilmente entro 4 ore dall'ingestione; tenere sotto osservazione il paziente praticando una terapia di supporto. Ulteriori misure dipenderanno dalla gravità, dalla natura e dal decorso dei sintomi clinici e dovranno seguire i protocolli standard di terapia intensiva.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesico-antipiretico.

Codice ATC: N02BE51.

L'attività dei singoli componenti può così essere riassunta:

Paracetamolo: esercita un'azione antifebbrile e antidolorifica.

Clorfenamina maleato: prototipo degli antistaminici alchilaminici, è considerata fra le sostanze più attive nell'antagonizzare gli effetti dell'istamina, mentre non sembra provocare, alle dosi abitualmente impiegate nei rinologici, effetti sedativi paragonabili a quelli di altri antistaminici. La sua azione tende a ridurre i sintomi del raffreddore, quali la secrezione nasale, la lacrimazione e, in genere, la congestione delle mucose.

L'infiammazione della mucosa rappresenta il processo patologico fondamentale di numerose affezioni delle prime vie respiratorie ed è, al tempo stesso, responsabile dei vari sintomi che la accompagnano. Zerinol esplica la sua attività contro questi fastidiosi sintomi

che ne derivano (rinorrea, prurito nasale, lacrimazione, raucedine, tosse, cefalea, febbre, malessere generale) mediante l'azione dei due principi attivi che lo compongono: paracetamolo e clorfenamina.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

L'attività dei singoli componenti può così essere riassunta:

Paracetamolo:

dopo somministrazione orale, il paracetamolo viene assorbito rapidamente e in modo completo dal tratto gastrointestinale (il picco di massimo livello plasmatico si raggiunge in 30-120 minuti). Il farmaco viene distribuito rapidamente nei tessuti.

La biodisponibilità assoluta varia tra il 65-89%, indicando un effetto di primo passaggio. Il digiuno accelera l'assorbimento ma non influenza la biodisponibilità. Dopo somministrazione rettale, il picco plasmatico si raggiunge dopo 1,5-3 ore. La biodisponibilità assoluta varia tra il 30% e il 40%. L'emivita plasmatica è di 1,5-3 ore alle dosi terapeutiche; il paracetamolo viene ampiamente metabolizzato nel fegato principalmente a composti coniugati inattivi dell'acido glucuronico coniugato (circa il 60%) e dell'acido solforico (circa il 35%) che vengono escreti completamente per via urinaria entro le 24 ore. Meno del 5% della dose di paracetamolo è escreta come tale nelle urine. Nei bambini l'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata e la via metabolica predominante è la solfato-coniugazione. L'emivita plasmatica del paracetamolo risulta prolungata anche nell'epatopatia cronica. La percentuale di paracetamolo legato alle proteine plasmatiche è minima alle dosi terapeutiche, ma può aumentare in seguito a sovradosaggio.

Clorfenamina maleato:

è assorbita abbastanza lentamente dal tratto gastrointestinale (il picco di massimo livello plasmatico si raggiunge in circa 2,5-6 ore dopo somministrazione orale). La biodisponibilità è scarsa con valori tra il 25-50%. La clorfenamina appare sottoposta ad un considerevole metabolismo di primo passaggio. Circa il 70% della clorfenamina in circolo si lega alle proteine plasmatiche. La sua farmacocinetica mostra un'ampia variabilità interindividuale. Sono stati infatti riportati valori di emivita compresi in un range che va da 2 a 43 ore. La clorfenamina è ampiamente distribuita nell'organismo ed oltrepassa la barriera ematoencefalica.

La clorfenamina maleato è ampiamente metabolizzata. I suoi metaboliti includono desmetil- e didelmetil-clorfeniramina.

Sia la clorfenamina che i suoi metaboliti sono escreti principalmente per via renale, la escrezione dipende dal pH e dal flusso urinario. Solo tracce sono state ritrovate nelle feci. La durata di azione, più breve di quanto potrebbe essere previsto dai suoi parametri farmacocinetici, si esplica in un intervallo di tempo che va da 4 a 6 ore.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità acuta nel topo e nel ratto, subacuta nel ratto, cronica nel cane Beagle e di tossicità locale per le supposte a livello della mucosa rettale del ratto, hanno dimostrato buona tollerabilità del prodotto. Non è risultato alcun effetto teratogeno nel coniglio.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Amido di mais; cellulosa microcristallina; povidone; magnesio stearato; carmellosa sodica; talco; saccarosio; gelatina; macrogol 6000; calcio carbonato; clorofilla idrosolubile; gomma arabica; cera carnauba.

6.2. Incompatibilità

Nessuna.

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

2 blister di PVC/Alluminio, astuccio da 20 compresse.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non disperdere il contenitore nell'ambiente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.

Via P. Paleocapa, 7

20121 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035304043 - "300 mg + 2 mg compresse rivestite" 20 compresse in blister PVC/Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

22.8.2001 / 22.8.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO