RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZEUSEFF 500 mg + 30 mg compresse effervescenti

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:
Principi attivi:
Paracetamolo 500 mg, Codeina fosfato emiidrato 30 mg (corrispondente a 22.5 mg di codeina)

Eccipienti con effetti noti:	Sorbitolo (E 420)	252 mg
	Aspartame (E 951)	30 mg
	Sodio	349 mg (pari a 15 mEq)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse effervescenti.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico del dolore da moderato a severo che non risponde al trattamento con analgesici non oppioidi utilizzati da soli.

La codeina è indicata in pazienti di età superiore ai 12 anni per il trattamento del dolore acuto moderato che non è alleviato da altri analgesici come paracetamolo o ibuprofene in monoterapia.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La durata del trattamento deve essere limitata a 3 giorni e se non si ottiene un'efficace riduzione del dolore i pazienti/o chi se ne prende cura devono contattare il medico curante.

Adulti e bambini al di sopra dei 12 anni
1-2 compresse a seconda dell'entità del dolore 1-3 volte al giorno ad intervalli di almeno 4 ore.

Anziani
La dose iniziale deve essere dimezzata in funzione del dosaggio raccomandato per gli adulti e può essere, successivamente, aumentata in funzione della tolleranza e dei requisiti.

Pazienti con insufficienza renale
In caso di grave insufficienza renale l'intervallo tra due somministrazioni deve essere di almeno 8 ore.

Popolazione pediatrica

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Bambini di età inferiore ai 12 anni:
La codeina non deve essere usata nei bambini di età inferiore ai 12 anni perché il rischio di tossicità da oppioidi è dovuto al metabolismo variabile e non prevedibile della codeina a morfina (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Modo di somministrazione delle compresse effervescenti
Sciogliere la compressa in un bicchiere di acqua e bere immediatamente la soluzione ottenuta.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al paracetamolo, al propacetamolo cloridrato (precursore del paracetamolo), alla codeina o ad uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico.
- Insufficienza respiratoria, indipendentemente dal grado, in quanto la codeina ha un effetto depressivo sui centri respiratori.
- Bambini di età inferiore ai 12 anni.
- In tutti i pazienti pediatrici (0-18 anni di età) che si sottopongono a interventi di tonsillectomia e/o adenoidectomia per la sindrome da apnea ostruttiva del sonno, a causa di un aumentato rischio di sviluppare reazioni avverse gravi e pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego”).
- Nelle donne durante l’allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.6 “Fertilità, gravidanza e allattamento”).
- Nei pazienti per i quali è noto che sono metabolizzatori ultra-rapidi del CYP2D6.

Eccipienti con effetto noto
Sorbitolo: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, non devono assumere questo medicinale.
Aspartame: soggetti con fenilchetonuria non devono assumere questo medicinale per la presenza del dolcificante aspartame nella formulazione.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela a pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata (compresa la sindrome di Gilbert), insufficienza epatica grave (Child-Pugh>9), epatite acuta, in trattamento concomitante con farmaci che alterano la funzionalità epatica, carenza di glucosio-6-fosfato-deidrogenasi, anemia emolitica.
Non somministrare durante il trattamento cronico con farmaci che possono determinare l'induzione delle monoossigenasi epatiche o in caso di esposizione a sostanze che possono avere tale effetto (vedere paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”).
Il paracetamolo deve essere somministrato con cautela in soggetti con insufficienza renale (clearance della creatinina ≤ 30 ml/min).
Usare con cautela in caso di alcolismo cronico, eccessiva assunzione di alcool (3 o più bevande alcoliche al giorno), anoressia, bulimia o

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

cachessia, malnutrizione cronica (basse riserve di glutatione epatico), disidratazione, ipovolemia.
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.
Invitare il paziente a contattare il medico prima di associare qualsiasi altro farmaco. Vedere anche il paragrafo 4.5 “Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione”.
Dosi elevate o prolungate del prodotto possono provocare una epatopatia ad alto rischio e alterazioni, anche gravi, a carico del rene e del sangue (paracetamolo) o dare luogo a dipendenza (codeina).
In caso di reazioni allergiche si deve sospendere la somministrazione.
È opportuno, per la presenza di codeina, non assumere bevande alcooliche; la codeina può provocare aumento dell'ipertensione intracranica.
Nei pazienti che hanno subito l’asportazione della colecisti, la codeina può indurre dolore addominale biliare o pancreatico acuto, generalmente associato con anomalie nei test di laboratorio, indicative di spasmo dello sfintere di Oddi.
In presenza di tosse che produce catarro, la codeina può impedire l’espettorazione.

Metabolismo CYP2D6
La codeina viene metabolizzata dall'enzima epatico CYP2D6 in morfina, suo metabolita attivo. Se un paziente ha una carenza o gli manca completamente questo enzima un sufficiente effetto analgesico non sarà ottenuto. Le stime indicano che fino al 7% della popolazione caucasica può avere questa carenza. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore vasto o ultra-rapido vi è un aumentato rischio di sviluppare effetti indesiderati di tossicità da oppioidi anche a dosi comunemente prescritte. Questi pazienti convertono codeina in morfina rapidamente con conseguente incremento dei livelli serici di morfina attesi.
Sintomi generali di tossicità da oppioidi includono confusione, sonnolenza, respirazione superficiale, pupilla miotica, nausea, vomito, costipazione e mancanza di appetito.
Nei casi più gravi questo può comprendere sintomi di depressione respiratoria e circolatoria, che può essere pericolosa per la vita e molto raramente fatale. E' stato riportato un caso fatale di intossicazione da morfina in un neonato allattato al seno materno, la cui madre era una metabolizzatrice ultra-rapida trattata con codeina a dosi terapeutiche (vedi anche paragrafo 4.6 “Fertilità, gravidanza e allattamento”).
Le stime di prevalenza di metabolizzatori ultra-rapidi in diverse popolazioni sono riassunti di seguito:

Popolazione	Prevalenza %
Africani/Etiopi	29%
Africani Americani	3.4% - 6.5%
Asiatici	1.2% - 2%
Caucasici	3.6% - 6.5%

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Greci	6.0%
Ungheresi	1.9%
Nord Europei	1%-2%

I sintomi di sovradosaggio da morfina ed il suo trattamento sono descritti nel paragrafo 4.9 “Sovradosaggio”.

Uso post-operatorio nei bambini
In letteratura sono stati riportati casi in cui la codeina, somministrata a bambini post-intervento di tonsillectomia e/o adenoidectomia per l'apnea ostruttiva del sonno, ha indotto rari, ma pericolosi per la vita, eventi avversi, tra cui la morte (vedere anche paragrafo 4.3 “Controindicazioni”). Tutti i bambini hanno ricevuto dosi di codeina che erano all'interno dell'intervallo di dose appropriato; tuttavia vi erano evidenze che questi bambini fossero metabolizzatori ultra-rapidi o forti nella loro capacità di metabolizzare codeina in morfina.

Bambini con funzione respiratoria compromessa
La codeina non è raccomandata per l'uso nei bambini nei quali la funzione respiratoria potrebbe essere compromessa, tra cui disturbi neuromuscolari, condizioni cardiache o respiratorie gravi, infezioni delle alte vie respiratorie o polmonari, traumi multipli o procedure chirurgiche estese. Questi fattori possono peggiorare i sintomi di tossicità da morfina.

Avvertenze relative agli eccipienti della compressa effervescente
ZEUSEFF contiene 349 mg di sodio per ogni compressa effervescente, equivalenti al 17,45% della massima assunzione giornaliera raccomandata dall’OMS per il sodio. La dose massima giornaliera di ZEUSEFF è pari al 104,7% della massima assunzione giornaliera raccomandata dall’OMS per il sodio.
ZEUSEFF è considerato ad alto contenuto di sodio.
Questo è rilevante anche per i bambini per cui l'assunzione massima giornaliera è considerata essere proporzionale a quella per gli adulti e basata sul fabbisogno energetico.
Questo dovrebbe essere preso particolarmente in considerazione in persone con ridotta funzionalità renale o che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.
Questo medicinale contiene aspartame, una fonte di fenilalanina: pertanto può essere dannoso per chi è affetto da fenilchetonuria. Non sono disponibili studi né non-clinici né clinici sull’uso di aspartame nei bambini al di sotto delle 12 settimane di età.
A causa del sorbitolo presente nella formulazione, i soggetti con rare forme ereditarie di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo medicinale.

Rischi derivanti dall’uso concomitante di farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati:
L’uso concomitante di ZEUSEFF e farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

con questi farmaci sedativi dovrebbe essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni terapeutiche alternative. Se si decide di prescrivere ZEUSEFF in concomitanza con farmaci sedativi, deve essere usata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per i segni e i sintomi di depressione respiratoria e sedazione. A tal riguardo, è fortemente raccomandato di informare i pazienti e chi si prende cura di loro, di fare attenzione a questi sintomi (vedere paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il paracetamolo può aumentare la possibilità che si verifichino effetti indesiderati se somministrato contemporaneamente ad altri farmaci.
La somministrazione di paracetamolo può interferire con la determinazione della uricemia (mediante il metodo dell'acido fosfo-tungstico) e con quella della glicemia (mediante il metodo della glucosio-ossidasi-perossidasi).
Nel corso di terapie con anticoagulanti orali si consiglia di ridurre le dosi.

Farmaci induttori delle monoossigenasi
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 rifampicina, cimetidina, antiepilettici quali glutetimmide, fenobarbital, carbamazepina).

Fenitoina
La somministrazione concomitante di fenitoina può risultare in una diminuita efficacia del paracetamolo ed in un aumentato rischio di epatotossicità. I pazienti in trattamento con fenitoina devono evitare l’assunzione di dosi elevate e/o croniche di paracetamolo.
I pazienti devono essere monitorati in caso di evidenza di epatotossicità.

Probenecid
Il Probenecid causa una riduzione di almeno due volte della clearance del paracetamolo attraverso l’inibizione della sua coniugazione con acido glucuronico. Deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di paracetamolo se somministrato contemporaneamente al probenecid.

Salicilamide
La salicilamide può prolungare l’emivita di eliminazione ($t_{½}$) del paracetamolo.
Gli effetti degli alcaloidi dell’oppio possono essere potenziati da altri farmaci depressori come sedativi, tranquillanti ed antistaminici.

Interazioni con altri farmaci sedativi come benzodiazepine o farmaci correlati
L’uso concomitante di oppioidi con farmaci sedativi, come benzodiazepine o farmaci correlati, aumenta il rischio di sedazione,

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

depressione respiratoria, coma e morte a causa di effetti depressivi aggiuntivi a carico del SNC.
La dose e la durata dell'uso concomitante devono essere limitate (vedere paragrafo 4.4).

ZEUSEFF è controindicato in combinazione con:

- Agonisti ed antagonisti della morfina (buprenorfina, nalbufina, pentazocina).
  In funzione del ridotto effetto analgesico dovuto al blocco competitivo dei recettori, con rischio d'insorgenza di sindrome da rigetto.
- Alcool
  L'alcool aumenta l'effetto sedativo degli analgesici morfinici.
  Lo stato di ridotta allerta può rendere pericoloso guidare e usare macchinari.
- Naltrexone
  Vi è un rischio di ridotto effetto analgesico. Il dosaggio dei derivati della morfina deve essere aumentato se necessario.

Può essere presa in considerazione la combinazione di ZEUSEFF con:

- Altri analgesici agonisti della morfina (alfentanil, destromoramide, destropropossifene, fentanyl, diidrocodeina, idromorfone, morfina, ossicodone, petidina, fenoperidina, remifentanil, sufentanil, tramadolo), farmaci antitussivi morfino-simili (destrometorfano, noscapina, folcodina), farmaci morfinici soppressori della tosse (codeina, etimorfina), benzodiazepine, barbiturici, metadone.

Aumentato rischio di depressione respiratoria che può essere fatale in caso di sovradosaggio.

- Altri farmaci ad azione sedativa: derivati della morfina (analgesici, soppressori della tosse e trattamenti di sostituzione), neurolettici, barbiturici, benzodiazepine, ansiolitici diversi dalle benzodiazepine (meprobramato), ipnotici, antidepressivi sedativi (amitriptilina, doxepina, mirtazapina, mianserina, trimipramina) antistaminici H1 ad azione sedativa, farmaci antiipertensivi ad azione centrale, baclofen e talidomide. Aumento dell'azione depressiva a livello centrale. Lo stato di vigilanza alterato può rendere pericoloso guidare o usare macchinari.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

L'esperienza clinica con l'uso di paracetamolo durante la gravidanza e l'allattamento è limitata.

Gravidanza

I dati epidemiologici sull'uso di dosi terapeutiche di paracetamolo orale indicano che non si verificano effetti indesiderati nelle donne in gravidanza o sulla salute del feto o nei neonati. Studi riproduttivi con paracetamolo non hanno evidenziato alcuna malformazione o effetti fetotossici. Il paracetamolo deve, comunque, essere utilizzato durante la gravidanza solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Nelle pazienti in gravidanza, la posologia raccomandata e la durata del trattamento devono essere strettamente osservati.
Per quanto attiene la presenza di codeina, se il farmaco è assunto al termine della gravidanza, vanno tenute in considerazione le sue caratteristiche morfinomimetiche (rischio teorico di depressione respiratoria nei neonati in caso di assunzione di alte dosi prima della nascita, rischio da sindrome di astinenza in caso di somministrazione cronica al termine della gravidanza).
Nella pratica clinica, sebbene in alcuni casi campione sia stato dimostrato un incremento del rischio di malformazioni cardiache, la maggior parte degli studi epidemiologici escludono il rischio di malformazioni.
Studi condotti su animali hanno dimostrato un effetto teratogeno.

Allattamento
La codeina non deve essere usata durante l'allattamento con latte materno (vedere paragrafo 4.3 “Controindicazioni”).
La codeina passa nel latte materno.
Alle normali dosi terapeutiche codeina e il suo metabolita attivo possono essere presenti nel latte materno a dosi molto basse ed è improbabile che possa influenzare negativamente il lattante. Tuttavia, se il paziente è un metabolizzatore ultra-rapido del CYP2D6, livelli più elevati di metabolita attivo, morfina, possono essere presenti nel latte materno e in rarissimi casi, possono provocare sintomi di tossicità da oppioidi nel neonato, che possono essere fatali (vedi anche paragrafi 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni di impiego” e 5.2 “Proprietà farmacocinetiche”). E' stato riportato un caso di intossicazione da morfina in un neonato allattato al seno materno la cui madre era una metabolizzatrice ultra-rapida trattata con codeina a dosi terapeutiche.

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

Il prodotto può causare sonnolenza e di ciò devono essere avvertiti i conducenti di veicoli e le persone che usano macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Con l'uso di paracetamolo sono state segnalate reazioni cutanee di vario tipo e gravità inclusi casi di eritema multiforme, sindrome di Stevens - Johnson e necrolisi epidermica.
Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità quali ad esempio angioedema, edema della laringe, shock anafilattico. Inoltre sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati: trombocitopenia, leucopenia, anemia, agranulocitosi, alterazioni della funzionalità epatica ed epatiti, alterazioni a carico del rene (insufficienza renale acuta, nefrite interstiziale, ematuria, anuria) reazioni gastrointestinali e vertigini.
Sono stati riportati casi molto rari di gravi reazioni cutanee.
La tabella sottostante elenca le reazioni avverse, alcune delle quali già precedentemente menzionate, associate alla somministrazione di paracetamolo.
La frequenza delle reazioni avverse riportate di seguito non è nota.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie del sistema emolinfopoietico	Trombocitopenia Neutropenia Leucopenia
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale Pancreatite
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici
Disturbi del sistema immunitario	Shock anafilattico Edema di Quincke Reazioni di ipersensibilità
Esami diagnostici	Diminuzione dei valori delle INR Aumento dei valori delle INR
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Orticaria Eritema Rash Eritema multiforme, Sindrome di Stevens- Johnson, Necrolisi epidermica tossica, pustolosi esantematica acuta generale, eruzione cutanea
Patologie vascolari	Ipotensione (come sintomo di anafilassi)

In caso di iperdosaggio, il paracetamolo può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi massiva e irreversibile.
A dosi terapeutiche, gli effetti indesiderati correlati alla codeina sono paragonabili a quelli degli altri oppioidi, sebbene sono più rari e più modesti.
È possibile il verificarsi di:
- stipsi, nausea, vomito
- sedazione, euforia, disforia
- miosi, ritenzione urinaria
- reazioni di ipersensibilità (prurito, orticaria e rash)
- sonnolenza e vertigini
- broncospasmo, depressione respiratoria
- sindrome da dolore addominale acuto, di tipo biliare o pancreatico, che suggeriscono spasmo dello sfintere di Oddi, che si verifica in particolare nei pazienti che hanno subito l'asportazione della cistifellea.

A dosaggi superiori a quelli terapeutici: vi è un rischio di dipendenza e sindrome da astinenza a seguito di un'improvvisa interruzione della somministrazione che può essere osservata sia nei pazienti sia nei neonati nati da madri codeina-dipendenti.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo
http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa
.

1 Sovradosaggio

Paracetamolo
Esiste il rischio di intossicazione, specialmente nei pazienti con malattie epatiche, in caso di alcolismo cronico, nei pazienti affetti da malnutrizione cronica e nei pazienti che ricevono induttori enzimatici. In questi casi il sovradosaggio può essere fatale.
L'intossicazione acuta si manifesta con nausea, vomito, anoressia, pallore, dolori addominali, malessere, sudorazione: tali sintomi compaiono in genere entro le 24 ore.
Il paracetamolo, assunto in dosi elevate di gran lunga superiori a quelle comunemente consigliate, può provocare citolisi epatica che può evolvere verso la necrosi completa e irreversibile, che comporta insufficienza epatocellulare, acidosi metabolica ed encefalopatia, che possono portare al coma ed alla morte.
Contemporaneamente, si osservano aumentati livelli delle transaminasi epatiche (AST, ALT), della lattico deidrogenasi e della bilirubina, insieme ad una diminuzione del valore della protrombina, che può mostrarsi da 12 a 48 ore dopo la somministrazione. Sintomi clinici di danno epatico si manifestano di solito già dopo uno o due giorni, e raggiungono il massimo dopo 3-4 giorni.
Misure di emergenza:

- Ospedalizzazione immediata.
- Prima di iniziare il trattamento prelevare un campione di sangue per determinare i livelli plasmatici di paracetamolo, il prima possibile, ma non prima di 4 ore dopo il sovradosaggio.
- Eliminazione rapida del paracetamolo tramite lavanda gastrica.
- Il trattamento in seguito ad un sovradosaggio include la somministrazione dell'antidoto N-acetilcisteina (NAC) per via endovenosa od orale, se possibile entro 8 ore dall'ingestione. L'N-acetilcisteina può, tuttavia, dare un certo grado di protezione anche dopo 16 ore.
  La posologia è di 150 mg/kg/e.v. in soluzione glucosata in 15 minuti, poi 50 mg/kg nelle 4 ore successive e 100 mg/kg nelle 16 ore successive, cioè un totale di 300 mg/kg in 20 ore.
- Trattamento sintomatico.

Devono essere effettuati dei test epatici all'inizio del trattamento, che saranno ripetuti ogni 24 ore. Nella maggior parte dei casi, le transaminasi epatiche ritornano nella norma in una o due settimane con piena ripresa della funzionalità epatica. Nei casi molto gravi, tuttavia, può essere necessario il trapianto epatico.

Codeina
Segnali negli adulti:

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I sintomi sono rappresentati da depressione acuta dei centri respiratori (cianosi, ridotta funzionalità respiratoria), sonnolenza, rash, prurito, vomito, atassia, edema polmonare (raro).
Segnali nei bambini (dose tossica: 2 mg/kg come singola dose):
ridotta funzionalità respiratoria, arresto respiratorio, miosi, convulsioni, segnali di rilascio di istamina: rossore facciale e gonfiore, orticaria, collasso, ritenzione urinaria.
Misure d'emergenza:

- Ventilazione assistita.
- Somministrazione di naloxone.

2 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Analgesici, alcaloidi naturali dell'oppio
Codice ATC: N02AJ06
ZEUSEFF è una specialità farmaceutica a base di paracetamolo e codeina, classificata tra i farmaci analgesici ed antipiretici, indicata nel trattamento sintomatologico delle affezioni dolorose.
Il *paracetamolo* occupa un posto di rilievo tra gli antalgici-antipiretici. Essendo inoltre un farmaco non salicilico, esso è ben tollerato a livello gastrico, e può quindi essere utilizzato in caso di intolleranza ai salicilati.
La *codeina* è un analgesico ad azione centrale debole. Esercita il suo effetto attraverso i recettori oppioidi μ, anche se la codeina ha una bassa affinità per questi recettori, e il suo effetto analgesico è dovuto alla sua conversione in morfina. La codeina, in particolare in combinazione con altri analgesici come il paracetamolo, ha dimostrato di essere efficace nel dolore nocicettivo acuto.
L'associazione *paracetamolo-codeina* è dotata di effetto antalgico maggiore rispetto ai singoli componenti e più duraturo.

4.9 Proprietà farmacocinetiche

Il paracetamolo viene assorbito a livello gastro-intestinale rapidamente e quasi totalmente, con rapida diffusione nei liquidi organici e debole legame alle proteine plasmatiche; ha una emivita di circa 2 ore. A livello epatico viene metabolizzato ed eliminato per via urinaria in forma di glicuronoconiugati (60-80%), solfoconiugati (20-30%) e come tale solo in piccola parte (meno del 5%). Una piccola percentuale (4% circa) ad opera del citocromo P450 dà luogo ad un metabolita che viene coniugato dal glutatione; la quantità di tale metabolita aumenta in caso di intossicazione da sovradosaggio. La codeina è assorbita rapidamente a livello intestinale, con emivita di circa 3 ore; a livello epatico viene trasformata in glicuronoconiugati inattivi ed escreta per via urinaria.
La codeina attraversa la barriera placentare.

Gruppi speciali di pazienti metabolizzatori lenti ed ultrarapidi dell'enzima CYP2D6
La codeina è metabolizzata principalmente tramite glicuroconiugazione, ma attraverso una via metabolica minore, quale l'O-demetilazione, essa

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

viene convertita in morfina. Questa trasformazione metabolica è catalizzata dall'enzima CYP2D6. Circa il 7% della popolazione di origine caucasica presenta un deficit dell'enzima CYP2D6 dovuto a variazione genetica. Questi soggetti sono detti metabolizzatori lenti e possono non beneficiare dell'effetto terapeutico atteso poiché incapaci di trasformare la codeina nel suo metabolita attivo morfina.
Viceversa circa il 5.5% della popolazione in Europa occidentale è costituito da metabolizzatori ultra-rapidi. Questi soggetti presentano uno o più duplicati del gene CYP2D6 e quindi possono presentare concentrazioni più alte di morfina nel sangue con conseguente aumento del rischio di reazioni avverse (vedi anche paragrafi 4.4 e 4.6). L'esistenza di metabolizzatori ultra-rapidi va considerata con particolare attenzione nel caso di pazienti con insufficienza renale nei quali si potrebbe verificare un aumento della concentrazione del metabolita attivo morfina-6-glucoronide. La variazione genetica relativa all'enzima CYP2D6 può essere accertata dal test di tipizzazione genetica.

4.10 Dati preclinici di sicurezza

Il paracetamolo somministrato ai comuni animali da laboratorio e per diverse vie (orale, i.p., sottocutanea) si è dimostrato privo di proprietà ulcerogene, anche a seguito di somministrazioni prolungate. Inoltre è risultato privo di effetti embriotossici e teratogeni ed è stato ben tollerato anche in specifici studi di carcinogenesi. Il suo profilo tossicologico non viene potenziato dalla associazione con codeina.

5 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

5.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico, sodio idrogeno carbonato, sodio carbonato anidro, sorbitolo (E 420), aspartame (E 951), sodio docusato, aroma arancia, aroma limone, simeticone.

5.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità specifiche.

5.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni
Dopo la prima apertura: 3 mesi.

5.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Conservare nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

5.5 Natura e contenuto del contenitore

Tubo in polipropilene con tappo in polietilene contenente gel di silice come essiccante.
Confezione da 16 compresse effervescenti

5.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6 **TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
Omikron Italia S.r.l.
Viale Bruno Buozzi, 5 - 00197 - Roma, Italia

7 **NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
ZEUSEFF "500 mg + 30 mg" compresse effervescenti - 16 compresse - A.I.C. n. 042710018

8 **DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**
Settembre 2014

9 **DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 03/01/2020
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).