

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTIBU FEBBRE E DOLORE 400 mg compresse rivestite con film.

### 2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 684 mg di ibuprofene sale di lisina, pari a 400 mg di ibuprofene acido libero.

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

### 3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film.

### 4 INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo dal dolore di entità lieve-moderata, inclusi mal di testa, mal di denti, dolori mestruali, dolori muscolari e dolori articolari di minore intensità.

Febbre.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Utilizzare la più bassa dose efficace per il più breve tempo di trattamento possibile. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

##### Posologia

Negli **adulti** e negli **adolescenti con più di 12 anni di età**, da 1 fino a un massimo di 3 compresse al giorno.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

Non superare le dosi consigliate.

##### Gruppi particolari di pazienti

###### Anziani

Gli anziani devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile (vedi sezione 4.4).

###### Pazienti con compromissione della funzione renale

Pazienti con compromissione della funzione renale significativa possono richiedere una riduzione del dosaggio (vedere sezione 5.2).

##### Modo di somministrazione

1

Uso orale. Per una azione rapida ingerire le compresse con del liquido; in caso di disturbi gastrici assumere le compresse con del cibo.

L'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi riduce gli effetti indesiderati (vedere sezione 4.4).

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Età inferiore ai 12 anni.
- Storia di ipersensibilità verso l'acido acetilsalicilico o qualsiasi altro farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). Con questa classe farmacologica possono verificarsi reazioni crociate.
- Ulcera gastroduodenale attiva o grave o altre gastropatie.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).
- Gravidanza e allattamento
- Insufficienza renale o epatica grave.
- Prima o dopo interventi chirurgici cardiaci.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

ACTIBU FEBBRE E DOLORE non deve essere assunto, senza consultare un medico, per più di 3 giorni. Se il dolore o la febbre persistono o peggiorano, o compaiono nuovi sintomi, i pazienti devono consultare un medico.

L'ibuprofene può causare gravi reazioni allergiche, specialmente in pazienti allergici all'acido acetilsalicilico. I sintomi possono includere orticaria, gonfiore del viso, asma (dispnea), shock, arrossamento della cute, eruzione cutanea o vesciche. Se si verifica una reazione allergica, si deve interrompere l'utilizzo e si deve consultare immediatamente il medico.

L'ibuprofene deve essere assunto con cautela dagli asmatici e, più in particolare da quei soggetti che abbiano manifestato broncospasmo dopo l'impiego di acido acetilsalicilico o altri FANS.

*L'uso concomitante di ACTIBU FEBBRE E DOLORE e altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) deve essere evitato.*

I FANS devono essere usati con cautela in pazienti con patologie renali, patologie epatiche, ritenzione di liquidi, patologie cardiache.

Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

**Anziani:** I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere più a alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. La somministrazione di ACTIBU FEBBRE E DOLORE deve essere interrotta alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

L'uso di ACTIBU FEBBRE E DOLORE, come di qualsiasi farmaco inibitore della sintesi delle prostaglandine e della cicloossigenasi è sconsigliato nelle donne che intendano iniziare una gravidanza. La somministrazione di ACTIBU FEBBRE E DOLORE dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere i paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

**Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione:** durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile. L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestestinali (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Il rischio può essere maggiore in pazienti che assumono farmaci concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina e con l'uso di alcool (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ACTIBU FEBBRE E DOLORE il trattamento deve essere sospeso.

### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

Cautela è richiesta (discutere con il proprio medico o farmacista ) prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione c/o insufficienza cardiaca poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq 1200$  mg/die) siano associate ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die). Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta) soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5). L'ibuprofene può diminuire l'attività cardioprotettiva e antiaggregante dell'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

È consigliabile ricorrere al consiglio del medico in caso di qualunque concomitante terapia prima della somministrazione del medicinale.

Sono qui riassunte le interazioni farmacologiche già identificate per l'ibuprofene acido e che possono essere anticipate per l'ibuprofene sale di lisina.

L'uso di alcool può incrementare il rischio di sanguinamento gastrointestinale in concomitanza con l'uso di FANS, incluso ibuprofene. Si deve prestare cautela durante l'uso concomitante di ibuprofene con alcool.

I livelli sierici del litio possono aumentare.

Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere sezione 4.4).

L'uso di ACTIBU FEBBRE E DOLORE deve essere evitato in concomitanza di FANS, inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 e l'acido acetilsalicilico a causa del potenziale incremento delle reazioni avverse.

Acido acetilsalicilico: la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente.

Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).

Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).

Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

La secrezione tubulare del methotrexate può essere ridotta. In alcuni pazienti l'effetto natriuretico della furosemide e dei diuretici tiazidici può essere ridotto.

Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono ACTIBU FEBBRE E DOLORE in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.

I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

4

La somministrazione di ACTIBU FEBBRE E DOLORE è controindicata in caso di gravidanza accertata e presunta, e durante l'allattamento.

#### Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrio/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5 %. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre- e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ACTIBU FEBBRE E DOLORE non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se ACTIBU FEBBRE E DOLORE è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a :

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

la madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Di norma l'impiego di ibuprofene non altera la capacità di guida e di usare macchinari. Tuttavia, durante la terapia con ibuprofene si potrebbero verificare sintomi come sonnolenza, vertigine o depressione; quindi è opportuno usarlo con cautela nei pazienti che svolgono attività che richiedono vigilanza.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati osservati durante il trattamento negli studi clinici e integrati con quelli raccolti durante l'esperienza post-marketing sono elencati nella tabella sotto secondo la Classificazione per Sistemi ed Organi e con la seguente frequenza:

Molto comune  $\geq 1/10$

Comune  $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune  $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raro  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Molto raro  $< 1/10.000$

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>
---

<b>Comune</b>	Astenia, affaticamento.
<b>Raro</b>	Edema.
<b>Molto raro</b>	Ipotermia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<b>Comune</b>	Sonnolenza, capogiro, cefalea.
<b>Raro</b>	Ictus
<b>Molto raro</b>	Iperattività psicomotoria.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<b>Comune</b>	Dolore addominale superiore, dolore addominale, dispepsia, diarrea, flatulenza, costipazione, nausea, senso di peso allo stomaco.
<b>Non comune</b>	Ulcera peptica, melena, ematemesi, stomatite aftosa, esacerbazione di colite.
<b>Raro</b>	Perforazione gastrointestinale**, emorragia gastrointestinale**.
<b>Molto raro</b>	Gastrite, vomito, Morbo di Crohn, fastidio orale (sensazione di bruciore locale, irritazione), pancreatite.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<b>Comune</b>	Eruzione cutanea.
<b>Molto raro</b>	Prurito, eritema, eritema multiforme, eruzione bollosa (includenti sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica).
<b>Non nota</b>	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS).
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<b>Non comune</b>	Ipersensibilità (gonfiore e orticaria).
<b>Molto raro</b>	Gravi reazioni allergiche, reazione anafilattica <sup>a</sup> .
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
<b>Non comune</b>	Rinite.
<b>Raro</b>	Meningite asettica (generalmente in pazienti con malattia autoimmune).
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
<b>Non comune</b>	Insonnia.
<b>Raro</b>	Depressione.
<b>Molto raro</b>	Stato confusionale, allucinazione.
<b>Patologie dell'occhio</b>	
<b>Non comune</b>	Visione offuscata.
<b>Molto raro</b>	Compromissione della visione.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
<b>Non comune</b>	Disturbi dell'udito.
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<b>Raro</b>	Leucopenia, trombocitopenia.
<b>Molto raro</b>	Agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo, eosinofilia.

<b>Patologie epatobiliari</b>	
<b>Raro</b>	Epatotossicità (funzione epatica anormale, aumento delle transaminasi).
<b>Molto raro</b>	Epatiti, ittero.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<b>Raro</b>	Alterazione della funzione renale e insufficienza renale.
<b>Molto raro</b>	Nefrite, sindrome nefrotica*, necrosi papillare renale*.
<b>Patologie cardiache</b>	
<b>Raro</b>	Insufficienza cardiaca, infarto miocardico, attacco cardiaco.
<b>Molto raro</b>	Palpitazioni*.
<b>Patologie vascolari</b>	
<b>Molto raro</b>	Iperensione, sanguinamento (non gastrointestinale).
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<b>Molto raro</b>	Condizione simil-asmatica, broncospasmo,

\*\*a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

\* riportato come effetto della classe FANS.

<sup>a</sup> è stato riportato esito fatale/morte.

ACTIBU FEBBRE E DOLORE, come l'ibuprofene acido, può causare un prolungamento del tempo di emorragia inibendo in maniera reversibile l'aggregazione delle piastrine.

#### **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 ["www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa"](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa).

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### **Tossicità**

I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

##### **Sintomi**

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di ibuprofene manifesteranno i sintomi entro 4-6 ore.

I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza.

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico.

In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

#### Trattamento

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene. In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali.

Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita, deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate. Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica.

L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto.

Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni

## 5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: analgesico, antipiretico; codice ATC: M01AE01

ACTIBU FEBBRE E DOLORE contiene il sale di lisina dell'ibuprofene, un agente antinfiammatorio non steroideo (FANS) con attività antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche. I meccanismi d'azione possono essere correlati alla inibizione della sintesi delle prostaglandine. Dopo somministrazione, l'ibuprofene sale di lisina si dissocia ad ibuprofene acido e lisina. Il componente lisina non è dotato di attività farmacologicamente nota. Quindi, l'ibuprofene è il solo componente attivo nell'ibuprofene sale di lisina.

L'ibuprofene sale di lisina è stato studiato nel dolore dentale postoperatorio e nei dolori addominali associati alla dismenorrea primaria, modelli standard, largamente riconosciuti, per la valutazione degli analgesici usati per trattare il dolore acuto da lieve a moderato. Questi studi hanno mostrato che l'ibuprofene sale di lisina, quando somministrato al dosaggio di 200 mg o 400 mg, risulta essere un efficace analgesico per il dolore acuto.

Negli studi sul dolore dentale postoperatorio, l'ibuprofene sale di lisina ha determinato un più rapido inizio dell'effetto analgesico rispetto ad una dose equivalente di ibuprofene acido. La durata, il picco e la analgesia globale dell'ibuprofene sale di lisina risultano essere paragonabili a dosi equivalenti di ibuprofene acido. Nel dolore dentale postoperatorio e negli studi sulla dismenorrea, l'ibuprofene sale di lisina ha determinato un più rapido inizio dell'effetto analgesico con maggiore durata, picco ed effetto analgesico globale rispetto all'acido acetilsalicilico (500 mg).

Inoltre, sulla base del provato effetto antipiretico dell'ibuprofene acido, ACTIBU FEBBRE E DOLORE può essere usato come un efficace agente antipiretico.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi.



Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

ACTIBU FEBBRE E DOLORE è generalmente ben tollerato ed ha un profilo di sicurezza simile all'ibuprofene acido.

La valutazione endoscopica ha indicato che l'ibuprofene sale di lisina al dosaggio di 800 mg/die risulta essere meno dannoso per la mucosa gastrica rispetto all'acido acetilsalicilico al dosaggio di 2.000 mg/die, dopo tre giorni di somministrazione.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gran parte dei dati accumulati dalle osservazioni successive alla somministrazione dell'ibuprofene acido sono applicabili all'ibuprofene sale di lisina. L'ibuprofene acido è un composto racemico in cui l'enantiomero S(+) possiede quasi tutta l'attività farmacologica. In vivo, quasi il 70% dell'enantiomero R(-) dell'ibuprofene acido è biologicamente convertito nell'enantiomero S(+) farmacologicamente attivo.

Il sale di lisina dell'ibuprofene è maggiormente idrosolubile rispetto all'ibuprofene acido, una caratteristica prevista al fine di procurare un assorbimento più rapido del farmaco e, quindi, un accelerato inizio del sollievo dal dolore. Dopo l'assunzione a digiuno di ibuprofene sale di lisina, l'ibuprofene può essere titolabile nel plasma già dopo 10 minuti e il picco della concentrazione plasmatica si osserva dopo circa 45 minuti.

I parametri farmacocinetici riportati per gli enantiomeri dell'ibuprofene acido possono essere riassunti come segue:

1. La  $T_{max}$  è approssimativamente ad 1 o 2 ore.
2. La clearance plasmatica totale è approssimativamente 68-99 ml/min.
3. Il  $t_{1/2}$  di eliminazione è approssimativamente 2 ore.
4. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 10-11,5 l.
5. Il legame con le proteine plasmatiche è di oltre il 99%.

Oltre l'80% di una dose orale di ibuprofene acido è rinvenibile nelle urine soprattutto come metaboliti coniugati e non coniugati. Circa il 14% di una dose orale di ibuprofene acido è eliminata come forma coniugata con acido glicuronico del composto originario e meno dell'1% del farmaco è escreto immodificato dal rene. L'eliminazione biliare è inferiore all'1%.

L'età avanzata non ha effetto sulla disposizione dell'ibuprofene acido.

Sulla base di studi pubblicati sull'ibuprofene acido in pazienti con epatopatia alcolica, non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio di ibuprofene sale di lisina in presenza di malattia epatica.

In studi pubblicati sull'ibuprofene acido in pazienti con insufficienza renale che necessitavano di emodialisi, non è stata osservata una modificazione significativa nell'eliminazione del farmaco. Sulla base della lenta rimozione dei metaboliti dell'ibuprofene tramite emodialisi e la bassa clearance dell'ibuprofene libero in pazienti anefrici, c'è il bisogno potenziale di una riduzione dal 25% al 50% della dose di ACTIBU FEBBRE E DOLORE nei pazienti con compromissione renale significativa.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta in topi e ratti: la DL50 orale è di 336-532 mg/kg.

Non vi sono ulteriori informazioni su dati preclinici oltre a quelle già riportate in altre parti di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (vedi sezione 4.6).

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, ipromellosa, idrossipropilcellulosa, titanio biossido.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C, nel contenitore originale al riparo dalla luce e dall'umidità.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e alluminio.  
La confezione contiene 10 compresse.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7 TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Johnson & Johnson S.p.A. Via Ardeatina, km 23,500 00071 Santa Palomba – Pomezia - Roma

## **8 NUMERO DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ACTIBU FEBBRE E DOLORE 400 mg 10 compresse rivestite con film – AIC n° 029129069

## **9 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 06/05/2004

## **10 DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

ACTIBU FEBBRE E DOLORE 200 mg compresse rivestite con film.

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni compressa contiene 342 mg di ibuprofene sale di lisina, pari a 200 mg di ibuprofene acido libero.

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

**3. FORMA FARMACEUTICA**

Compresse rivestite con film.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Sollievo dal dolore di entità lieve-moderata, inclusi mal di testa, mal di denti, dolori mestruali, dolori muscolari e dolori articolari di minore intensità.

Febbre.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Utilizzare la più bassa dose efficace per il più breve tempo di trattamento possibile. Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata di trattamento più breve possibile necessaria per controllare i sintomi (vedere paragrafo 4.4).

#### Posologia

Negli **adulti** e negli **adolescenti con più di 12 anni di età**, 1 compressa ogni 4 - 6 ore finché persistono i sintomi.

Se il dolore o la febbre non rispondono al dosaggio di una compressa, si può assumere una seconda compressa.

Non assumere più di 6 compresse al giorno.

Nel caso l'uso del medicinale sia necessario per più di 3 giorni negli adolescenti, o nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico.

#### Gruppi particolari di pazienti

##### Anziani

Gli anziani devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile (vedi sezione 4.4).

##### Pazienti con compromissione della funzione renale

Pazienti con compromissione della funzione renale significativa possono richiedere una riduzione del dosaggio (vedere sezione 5.2).

##### Modo di somministrazione

Uso orale. Per una azione rapida ingerire le compresse con del liquido; in caso di disturbi gastrici assumere le compresse con del cibo.

### 4.3 Controindicazioni

- Età inferiore ai 12 anni.
- Ipersensibilità al principio attivo, ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di ipersensibilità o verso acido acetilsalicilico o qualsiasi altro farmaco antinfiammatorio non steroideo (FANS). Con questa classe farmacologica possono verificarsi reazioni crociate.
- Ulcera gastroduodenale attiva o grave o altre gastropatie.
- Storia di emorragia gastrointestinale o perforazione relativa a precedenti trattamenti attivi o storia di emorragia/ulcera peptica ricorrente (due o più episodi distinti di dimostrata ulcerazione o sanguinamento).
- Insufficienza cardiaca severa (IV classe NYHA).
- Gravidanza e allattamento.
- Insufficienza renale o epatica grave.
- Prima o dopo interventi chirurgici cardiaci.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Non deve essere assunto, senza consultare un medico, per più di 10 giorni per il dolore o per più di 3 giorni per la febbre.

Se il dolore o la febbre persistono o peggiorano, o compaiono nuovi sintomi, i pazienti devono consultare un medico.

L'ibuprofene può causare gravi reazioni allergiche, specialmente in pazienti allergici all'acido acetilsalicilico. I sintomi possono includere orticaria, gonfiore del viso, asma (dispnea), shock, arrossamento della cute, eruzione cutanea o vesciche. Se si verifica una reazione allergica, si deve interrompere l'utilizzo e si deve consultare immediatamente il medico.

L'ibuprofene deve essere assunto con cautela dagli asmatici e, più in particolare da quei soggetti che abbiano manifestato broncospasmo dopo l'impiego di acido acetilsalicilico o altri FANS.

L'uso concomitante di ACTIBU FEBBRE E DOLORE e altri FANS, inclusi gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2), deve essere evitato.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della dose minima efficace per la durata del trattamento più breve possibile che occorre per controllare i sintomi.

Pazienti con compromissione renale significativa possono richiedere una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Negli adolescenti disidratati esiste il rischio di alterazione della funzionalità renale.

**Anziani:** I pazienti anziani hanno un aumento della frequenza di reazioni avverse ai FANS, specialmente emorragie e perforazioni gastrointestinali, che possono essere fatali.

I FANS devono essere somministrati con cautela nei pazienti con una storia di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, morbo di Crohn) poiché tali condizioni possono essere esacerbate (vedere paragrafo 4.8).

I FANS devono essere usati con cautela in pazienti con patologie renali, patologie epatiche, ritenzione di liquidi, patologie cardiache.

Gravi reazioni cutanee alcune delle quali fatali, includenti dermatite esfoliativa, sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica, sono state riportate molto raramente in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). Nelle prime fasi della terapia i pazienti sembrano essere più a alto rischio: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. ACTIBU FEBBRE E DOLORE deve essere interrotto alla prima comparsa di rash cutaneo, lesioni della mucosa o qualsiasi altro segno di ipersensibilità.

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

La somministrazione di ACTIBU FEBBRE E DOLORE dovrebbe essere sospesa nelle donne che hanno problemi di fertilità o che sono sottoposte a indagini sulla fertilità.

Gli effetti indesiderati possono essere minimizzati con l'uso della più bassa dose efficace per la più breve durata possibile di trattamento che occorre per controllare i sintomi (vedere paragrafi sottostanti sui rischi gastrointestinali e cardiovascolari).

**Emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione:** durante il trattamento con tutti i FANS, in qualsiasi momento, con o senza sintomi di preavviso o precedente storia di gravi eventi gastrointestinali, sono state riportate emorragia gastrointestinale, ulcerazione e perforazione, che possono essere fatali.

Negli anziani e in pazienti con storia di ulcera, soprattutto se complicata da emorragia o perforazione (vedere paragrafo 4.3), il rischio di emorragia gastrointestinale, ulcerazione o perforazione è più alto con dosi aumentate di FANS. Questi pazienti devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile.

L'uso concomitante di agenti protettori (misoprostolo o inibitori di pompa protonica) deve essere considerato per questi pazienti e anche per pazienti che assumono basse dosi di aspirina o altri farmaci che possono aumentare il rischio di eventi gastrointestestinali (vedere sotto e paragrafo 4.5).

Pazienti con storia di tossicità gastrointestinale, in particolare anziani, devono riferire qualsiasi sintomo gastrointestinale inusuale (soprattutto emorragia gastrointestinale) in particolare nelle fasi iniziali del trattamento.

Il rischio può essere maggiore in pazienti che assumono farmaci concomitanti che possono aumentare il rischio di ulcerazione o emorragia, come corticosteroidi orali, anticoagulanti come warfarin, inibitori selettivi del reuptake della serotonina o agenti antiaggreganti come l'aspirina e con l'uso di alcool (vedere paragrafo 4.5).

Quando si verifica emorragia o ulcerazione gastrointestinale in pazienti che assumono ACTIBU FEBBRE E DOLORE il trattamento deve essere sospeso.

### **Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari**

Cautela è richiesta (discutere con il proprio medico o farmacista) prima di iniziare il trattamento nei pazienti con anamnesi positiva per ipertensione e/o insufficienza cardiaca poiché in associazione al trattamento con i FANS sono stati riscontrati ritenzione di liquidi, ipertensione ed edema.

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato ad un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus). In generale, gli studi epidemiologici non suggeriscono che basse dosi di ibuprofene (es.  $\leq 1200$  mg/die) siano associate ad un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (II-III classe NYHA), cardiopatia ischemica accertata, malattia arteriosa periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene soltanto dopo attenta considerazione e si devono evitare dosi elevate (2400 mg/die). Attenta considerazione deve essere esercitata anche prima di avviare al trattamento a lungo termine i pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, abitudine al fumo di sigaretta), soprattutto se sono necessarie dosi elevate (2400 mg/die) di ibuprofene.

I FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi (vedere paragrafo 4.5).

L'ibuprofene può diminuire l'attività cardioprotettiva e antiaggregante dell'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

È consigliabile ricorrere al consiglio del medico in caso di qualunque concomitante terapia prima della somministrazione del medicinale.

Sono qui riassunte le interazioni farmacologiche già identificate per l'ibuprofene acido e che possono essere anticipate per l'ibuprofene sale di lisina.

- L'uso di alcool può incrementare il rischio di sanguinamento gastrointestinale in concomitanza con l'uso di FANS, incluso ibuprofene. Si deve prestare cautela durante l'uso concomitante di ibuprofene con alcool.
- I livelli sierici del litio possono aumentare.
- Corticosteroidi: aumento del rischio di ulcerazione o emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).

- L'uso di ACTIBU FEBBRE E DOLORE deve essere evitato in concomitanza di FANS inclusi gli inibitori selettivi della COX-2 e l'acido acetilsalicilico, a causa del potenziale incremento delle reazioni avverse.
- Acido acetilsalicilico: la somministrazione concomitante di ibuprofene e acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento di effetti indesiderati. Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci vengono somministrati contemporaneamente. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).
- Anticoagulanti: i FANS possono aumentare gli effetti degli anticoagulanti, come il warfarin (vedere paragrafo 4.4).
- Agenti antiaggreganti e inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRIs): aumento del rischio di emorragia gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
- La secrezione tubulare del methotrexate può essere ridotta. In alcuni pazienti l'effetto natriuretico della furosemide e dei diuretici tiazidici può essere ridotto.
- Diuretici, ACE inibitori e antagonisti dell'angiotensina II: i FANS possono ridurre l'effetto dei diuretici e di altri farmaci antiipertensivi. In alcuni pazienti con funzione renale compromessa (per esempio pazienti disidratati o pazienti anziani con funzione renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE inibitore o di un antagonista dell'angiotensina II e di agenti che inibiscono il sistema della ciclo-ossigenasi può portare a un ulteriore deterioramento della funzione renale, che comprende una possibile insufficienza renale acuta, generalmente reversibile. Queste interazioni devono essere considerate in pazienti che assumono ACTIBU FEBBRE E DOLORE in concomitanza con ACE inibitori o antagonisti dell'angiotensina II. Quindi, la combinazione deve essere somministrata con cautela, specialmente nei pazienti anziani.
- I pazienti devono essere adeguatamente idratati e deve essere preso in considerazione il monitoraggio della funzione renale dopo l'inizio della terapia concomitante.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Il medicinale è controindicato in caso di gravidanza accertata e presunta, e durante l'allattamento.

##### Gravidanza

L'inibizione della sintesi di prostaglandine può interessare negativamente la gravidanza e/o lo sviluppo embrionico/fetale.

Risultati di studi epidemiologici suggeriscono un aumentato rischio di aborto e di malformazione cardiaca e di gastroschisi dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Il rischio assoluto di malformazioni cardiache aumentava da meno dell'1%, fino a circa l'1,5%. È stato ritenuto che il rischio aumenta con la dose e la durata della terapia. Negli animali, la somministrazione di inibitori della sintesi di prostaglandine ha mostrato di provocare un aumento della perdita di pre- e post-impianto e di mortalità embrione-fetale.

Inoltre, un aumento di incidenza di varie malformazioni, inclusa quella cardiovascolare, è stato riportato in animali a cui erano stati somministrati inibitori di sintesi delle prostaglandine, durante il periodo organogenetico.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, ACTIBU FEBBRE E DOLORE non deve essere somministrato se non in casi strettamente necessari.

Se ACTIBU FEBBRE E DOLORE è usato da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e secondo trimestre di gravidanza, la dose e la durata del trattamento devono essere mantenute le più basse possibili.

Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi di prostaglandine possono esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che può progredire in insufficienza renale con oligo-idroamnios;

La madre e il neonato, alla fine della gravidanza, a:

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, ed effetto antiaggregante che può occorrere anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine risultanti in ritardo o prolungamento del travaglio.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Di norma l'impiego di ibuprofene non altera la capacità di guida nè l'uso di altri macchinari. Tuttavia dovrebbero usare cautela quei pazienti la cui attività richiede vigilanza nel caso essi notassero sonnolenza, vertigine o depressione durante la terapia con ibuprofene.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Studi clinici suggeriscono che l'uso di ibuprofene, specialmente ad alte dosi (2400 mg/die), può essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (es. infarto del miocardio o ictus) (vedere paragrafo 4.4).

Effetti indesiderati osservati durante il trattamento negli studi clinici e integrati con quelli raccolti durante l'esperienza post-marketing sono elencati nella tabella sotto secondo la Classificazione per Sistemi ed Organi e con la seguente frequenza:

Molto comune  $\geq 1/10$

Comune  $\geq 1/100, < 1/10$

Non comune  $\geq 1/1.000, < 1/100$

Raro  $\geq 1/10.000, < 1/1.000$

Molto raro  $< 1/10.000$

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
<b>Comune</b>	Astenia, affaticamento.
<b>Raro</b>	Edema.
<b>Molto raro</b>	Ipotermia.
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
<b>Comune</b>	Sonnolenza, capogiro, cefalea.
<b>Raro</b>	Ictus
<b>Molto raro</b>	Iperattività psicomotoria.
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
<b>Comune</b>	Dolore addominale superiore, dolore addominale, dispepsia, diarrea, flatulenza, costipazione, nausea.
<b>Non comune</b>	Ulcera peptica, melena, ematemesi, stomatite aftosa, esacerbazione di colite.
<b>Raro</b>	Perforazione gastrointestinale**, emorragia gastrointestinale**.
<b>Molto raro</b>	Gastrite, vomito, Morbo di Crohn, fastidio orale (sensazione di bruciore locale, irritazione),



	pancreatite.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
<b>Comune</b>	Eruzione cutanea.
<b>Molto raro</b>	Prurito, eritema, eritema multiforme, eruzione bollosa (includenti sindrome di Stevens-Johnson e Necrolisi Tossica Epidermica).
<b>Non nota</b>	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS).
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
<b>Non comune</b>	Ipersensibilità (gonfiore e orticaria).
<b>Molto raro</b>	Gravi reazioni allergiche, reazione anafilattica <sup>a</sup> .
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
<b>Non comune</b>	Rinite
<b>Raro</b>	Meningite asettica (generalmente in pazienti con malattia autoimmune).
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
<b>Non comune</b>	Insonnia
<b>Raro</b>	Depressione
<b>Molto raro</b>	Stato confusionale, allucinazione.
<b>Patologie dell'occhio</b>	
<b>Non comune</b>	Visione offuscata.
<b>Molto raro</b>	Compromissione della visione.
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
<b>Non comune</b>	Disturbi dell'udito
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
<b>Raro</b>	Leucopenia, trombocitopenia.
<b>Molto raro</b>	Agranulocitosi, anemia aplastica, anemia emolitica, depressione del midollo osseo, eosinofilia.
<b>Patologie epatobiliari</b>	
<b>Raro</b>	Epatotossicità (funzione epatica anormale, aumento delle transaminasi).
<b>Molto raro</b>	Epatiti, ittero.
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
<b>Raro</b>	Alterazione della funzione renale e insufficienza renale.
<b>Molto raro</b>	Nefrite, sindrome nefrotica*, necrosi papillare renale*
<b>Patologie cardiache</b>	
<b>Raro</b>	Insufficienza cardiaca, infarto miocardico.
<b>Molto raro</b>	Palpitazioni*
<b>Patologie vascolari</b>	
<b>Molto raro</b>	Iperensione, sanguinamento (non gastrointestinale),
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
<b>Molto raro</b>	Condizione simil-asmatica, broncospasmo,

\*\*a volte fatale, in particolare negli anziani (vedere paragrafo 4.4).

\* riportato come effetto della classe FANS

<sup>a</sup> è stato riportato esito fatale/morte

ACTIBU FEBBRE E DOLORE, come l'ibuprofene acido, può causare un prolungamento del tempo di emorragia inibendo in maniera reversibile l'aggregazione delle piastrine.

#### **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 "[www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa](http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa)".

### **4.9 Sovradosaggio**

#### **Tossicità**

I segni e i sintomi di tossicità non sono stati generalmente osservati a dosi inferiori a 100 mg/kg nei bambini o negli adulti. Comunque, in alcuni casi potrebbe essere necessario un trattamento di supporto. Si è osservato che i bambini manifestano segni e sintomi di tossicità dopo ingestione di ibuprofene a dosi di 400 mg/kg o maggiori.

#### **Sintomi**

La maggior parte dei pazienti che hanno ingerito quantitativi significativi di ibuprofene manifesteranno i sintomi entro 4-6 ore.

I sintomi di sovradosaggio più comunemente riportati comprendono: nausea, vomito, dolore addominale, letargia e sonnolenza.

Gli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC) includono mal di testa, tinnito, vertigini, convulsioni e perdita della coscienza.

Raramente sono stati anche riportati nistagmo, acidosi metabolica, ipotermia, effetti renali, sanguinamento gastrointestinale, coma, apnea, diarrea e depressione del SNC e dell'apparato respiratorio.

Sono stati riportati disorientamento, stato di eccitazione, svenimento e tossicità cardiovascolare comprendente ipotensione, bradicardia e tachicardia. Nei casi di sovradosaggio significativo sono possibili insufficienza renale e danno epatico.

In casi di avvelenamento grave, è possibile che si verifichi acidosi metabolica.

#### **Trattamento**

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di ibuprofene. In caso di sovradosaggio è pertanto indicato un trattamento sintomatico e di supporto. Particolare attenzione è dovuta al controllo della pressione arteriosa, dell'equilibrio acido-base e di eventuali sanguinamenti gastrointestinali.

Entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica deve essere considerata la somministrazione di carbone attivo. In alternativa, nell'adulto, entro un'ora dall'ingestione di una overdose potenzialmente pericolosa per la vita, deve essere presa in considerazione la lavanda gastrica. Deve essere assicurata una diuresi adeguata e le funzioni renale ed epatica devono essere strettamente monitorate. Il paziente deve rimanere sotto osservazione per almeno quattro ore successivamente all'ingestione di una quantità di farmaco potenzialmente tossica.

L'eventuale comparsa di convulsioni frequenti o prolungate deve essere trattata con diazepam per via endovenosa. In rapporto alle condizioni cliniche del paziente possono essere necessarie altre misure di supporto. Per maggiori informazioni, contattare il locale centro antiveleni.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà Farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: analgesico, antipiretico; codice ATC: M01AE01

ACTIBU FEBBRE E DOLORE contiene il sale di lisina dell'ibuprofene, un agente antinfiammatorio non steroideo (FANS) con attività antinfiammatorie, analgesiche e antipiretiche. I meccanismi d'azione possono

essere correlati alla inibizione della sintesi delle prostaglandine. Dopo somministrazione, l'ibuprofene sale di lisina si dissocia ad ibuprofene acido e lisina. Il componente lisina non è dotato di attività farmacologicamente nota. Quindi, l'ibuprofene è il solo componente attivo nell'ibuprofene sale di lisina.

L'ibuprofene sale di lisina è stato studiato nel dolore dentale postoperatorio e nei dolori addominali associati alla dismenorrea primaria, modelli standard, largamente riconosciuti, per la valutazione degli analgesici usati per trattare il dolore acuto da lieve a moderato. Questi studi hanno mostrato che l'ibuprofene sale di lisina, quando somministrato al dosaggio di 200 mg o 400 mg, è stato un efficace analgesico per il dolore acuto.

Negli studi sul dolore dentale postoperatorio, l'ibuprofene sale di lisina ha determinato un più rapido inizio dell'effetto analgesico rispetto ad una dose equivalente di ibuprofene acido. La durata, il picco e la analgesia globale dell'ibuprofene sale di lisina sono stati paragonabili a dosi equivalenti di ibuprofene acido. Nel dolore dentale postoperatorio e negli studi sulla dismenorrea, l'ibuprofene sale di lisina ha determinato un più rapido inizio dell'effetto analgesico con maggiore durata, picco ed effetto analgesico globale rispetto all'acido acetilsalicilico (500 mg).

Inoltre, sulla base del provato effetto antipiretico dell'ibuprofene acido, ACTIBU FEBBRE E DOLORE può essere usato come un efficace agente antipiretico.

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire competitivamente l'effetto dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente. In alcuni studi di farmacodinamica, dopo la somministrazione di singole dosi di 400 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o entro 30 minuti dopo la somministrazione di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombociti e sull'aggregazione piastrinica. Sebbene vi siano incertezze riguardanti l'estrapolazione di questi dati alla situazione clinica non si può escludere la possibilità che l'uso regolare, a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo dell'acido acetilsalicilico a basse dosi. Nessun effetto clinico rilevante è considerato probabile in seguito a un uso occasionale di ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

ACTIBU FEBBRE E DOLORE è generalmente ben tollerato ed ha un profilo di sicurezza simile all'ibuprofene acido.

La valutazione endoscopica ha indicato che l'ibuprofene sale di lisina al dosaggio di 800 mg/die è risultato meno dannoso per la mucosa gastrica rispetto all'acido acetilsalicilico al dosaggio di 2.000 mg/die, quando ambedue sono stati somministrati per tre giorni.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Gran parte dei dati accumulati dalle osservazioni successive alla somministrazione dell'ibuprofene acido sono applicabili all'ibuprofene sale di lisina. L'ibuprofene acido è un composto racemico in cui l'enantiomero S(+) possiede quasi tutta l'attività farmacologica. In vivo, quasi il 70% dell'enantiomero R(-) dell'ibuprofene acido è biologicamente convertito nell'enantiomero S(+) farmacologicamente attivo.

Il sale di lisina dell'ibuprofene è maggiormente idrosolubile rispetto all'ibuprofene acido, una caratteristica prevista al fine di procurare un assorbimento più rapido del farmaco e, quindi, un accelerato inizio del sollievo dal dolore. Dopo l'assunzione a digiuno di ibuprofene sale di lisina, l'ibuprofene può essere titolabile nel plasma già dopo 10 minuti e il picco della concentrazione plasmatica si osserva dopo circa 45 minuti.

I parametri farmacocinetici riportati per gli enantiomeri dell'ibuprofene acido possono essere riassunti come segue:

6. La  $T_{max}$  è approssimativamente ad 1 o 2 ore.
7. La clearance plasmatica totale è approssimativamente 68-99 ml/min.
8. Il  $t_{1/2}$  di eliminazione è approssimativamente 2 ore.
9. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 10 - 11,5 l.
10. Il legame con le proteine plasmatiche è di oltre il 99%.

Oltre l'80% di una dose orale di ibuprofene acido è rinvenibile nelle urine soprattutto come metaboliti coniugati e non coniugati. Circa il 14% di una dose orale di ibuprofene acido è eliminata come forma coniugata con acido glicuronico del composto originario e meno dell'1% del farmaco è escreto immodificato dal rene. L'eliminazione biliare è inferiore all'1%.

L'età avanzata non ha effetto sulla disposizione dell'ibuprofene acido.

Sulla base di studi pubblicati sull'ibuprofene acido in pazienti con epatopatia alcolica, non è raccomandato un aggiustamento del dosaggio di ibuprofene sale di lisina in presenza di malattia epatica.

In studi pubblicati sull'ibuprofene acido in pazienti con insufficienza renale che necessitavano di emodialisi, non è stata osservata una modificazione significativa nell'eliminazione del farmaco. Sulla base della lenta rimozione dei metaboliti dell'ibuprofene tramite emodialisi e la bassa clearance dell'ibuprofene libero in pazienti anefrici, c'è il bisogno potenziale di una riduzione dal 25% al 50% della dose di ACTIBU FEBBRE E DOLORE nei pazienti con compromissione renale significativa.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Tossicità acuta in topi e ratti: la DL50 orale è di 336-532 mg/kg.

## **6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Polivinilpirrolidone, cellulosa microcristallina, magnesio stearato, metilidrossipropil cellulosa, idrossipropilcellulosa, titanio biossido E171.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

36 mesi a confezionamento integro, correttamente conservato.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse sono contenute in blister in PVC/PE/PVDC e alluminio contenente 10, 12 o 20 compresse da 200 mg.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

20

Johnson & Johnson S.p.A.  
Via Ardeatina, Km 23,500 - 00071 Santa Palomba, Pomezia - Roma

#### **8. NUMERI DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ACTIBU FEBBRE E DOLORE 12 compresse da 200 mg	AIC n. 029129018
ACTIBU FEBBRE E DOLORE 10 compresse da 200 mg	AIC n. 029129020
ACTIBU FEBBRE E DOLORE 20 compresse da 200 mg	AIC n. 029129032

#### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione:

- ACTIBU FEBBRE E DOLORE 12 compresse da 200 mg: 26 Febbraio 2000;
- ACTIBU FEBBRE E DOLORE 10 e 20 compresse da 200 mg: 24 Aprile 2002.

Data del rinnovo più recente: 12 Gennaio 2005

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**