

# RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ACTISINU 200 mg/30 mg, compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 200 mg di ibuprofene e 30 mg di pseudoefedrina cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rotonde, gialle, rivestite con film. Diametro: circa 11 mm, altezza: circa 5 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento sintomatico della congestione nasale associata a rinosinusite acuta di sospetta origine virale con cefalea e/o febbre.

ACTISINU è indicato negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 15 anni.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

*Adulti e adolescenti di età pari o superiore a 15 anni:*

1 compressa (equivalente a 200 mg di ibuprofene e 30 mg di pseudoefedrina cloridrato) ogni 6 ore se necessario.

Per sintomi più intensi, 2 compresse (equivalenti a 400 mg di ibuprofene e 60 mg di pseudoefedrina cloridrato) ogni 6 ore se necessario, fino a una dose giornaliera totale massima di 6 compresse (equivalenti a 1200 mg di ibuprofene e 180 mg di pseudoefedrina cloridrato).

Non superare la dose giornaliera totale massima di 6 compresse (equivalenti a 1200 mg di ibuprofene e 180 mg di pseudoefedrina cloridrato).

Per uso a breve termine.

**Nel caso di peggioramento della sintomatologia deve essere consultato il medico. La durata massima del trattamento è 4 giorni per gli adulti e 3 giorni per gli adolescenti a partire da 15 anni di età.**

In situazioni in cui i sintomi consistono prevalentemente in dolore/febbre o congestione nasale, preferire la somministrazione di prodotti contenenti un singolo principio attivo.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti utilizzando la dose minima per il periodo di tempo minimo necessario al controllo dei sintomi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Popolazione pediatrica*

ACTISINU è controindicato nei pazienti pediatrici di età inferiore a 15 anni (vedere paragrafo 4.3).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere, non masticate, con abbondante quantità di acqua, preferibilmente durante i pasti.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità all'ibuprofene, alla pseudoefedrina cloridrato o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Pazienti di età inferiore a 15 anni;
- Donne nel terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6);
- Madri che allattano al seno (vedere paragrafo 4.6);
- Pazienti che hanno mostrato in precedenza reazioni di ipersensibilità (es. broncospasmo, asma, rinite, angioedema o orticaria) conseguenti all'impiego di acido acetilsalicilico o di altri farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS);
- Anamnesi di sanguinamento o perforazione gastrointestinale correlati a una precedente terapia con FANS;
- Episodi attivi o anamnesi di ulcera peptica/emorragia ricorrente (due o più episodi distinti di ulcerazione o sanguinamento dimostrati);
- Sanguinamento cerebrovascolare o di altra natura;
- Anomalie ematopoietiche inspiegabili;
- Insufficienza epatica grave;
- Insufficienza renale grave;
- Insufficienza cardiaca grave (NYHA Classe IV);
- Gravi disturbi cardiovascolari, coronaropatia (malattia cardiaca, ipertensione, angina pectoris), tachicardia, ipertiroidismo, diabete, feocromocitoma;
- Anamnesi di ictus o presenza di fattori di rischio per l'ictus (a causa dell'attività  $\alpha$ -simpaticomimetica della pseudoefedrina cloridrato);
- Rischio di glaucoma ad angolo chiuso;
- Rischio di ritenzione urinaria correlata a disturbi uretroprostatici;
- Anamnesi di infarto del miocardio;
- Anamnesi di convulsioni;
- Lupus eritematoso sistemico;
- Uso concomitante di altri agenti vasocostrittori utilizzati come decongestionanti nasali, somministrati sia per via orale sia per via nasale (es. fenilpropanolamina, fenilefrina ed efedrina), e metilfenidato (vedere paragrafo 4.5);
- Uso concomitante di inibitori della monoamino ossidasi (IMAO) non selettivi (iproniazide) (vedere paragrafo 4.5) o uso di inibitori della monoamino ossidasi entro le ultime due settimane.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Evitare l'uso concomitante di ACTISINU con altri FANS, compresi gli inibitori selettivi della ciclossigenasi (COX)-2.

Gli effetti indesiderati possono essere ridotti utilizzando la dose minima efficace per il periodo di tempo minimo necessario al controllo dei sintomi (vedere "Effetti gastrointestinali" e "Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari" qui di seguito).

Se i sintomi persistono oltre la durata massima di trattamento consigliata con questo medicinale (4 giorni per gli adulti e 3 giorni per gli adolescenti), le misure da intraprendere devono essere rivalutate, in particolare la possibile utilità di un trattamento antibiotico.

Una rinosinusite acuta, di sospetta origine virale, è definita come una serie di sintomi rinologici bilaterali di moderata intensità, dominata dalla congestione nasale con rinorrea sierosa o purulenta, che si verifica in un contesto epidemico. L'aspetto purulento della rinorrea è comune e non corrisponde in modo sistematico a superinfezione batterica.

I dolori sinusali, durante i primi giorni della malattia, sono associati a congestione della mucosa sinusale (rinosinusite congestizia acuta) e molto spesso si risolvono spontaneamente.

In caso di sinusite batterica acuta, la terapia antibiotica è giustificata.

***Avvertenze speciali correlate alla pseudoefedrina cloridrato:***

- Attenersi rigorosamente al dosaggio, alla durata massima consigliata di trattamento (4 giorni per gli adulti e 3 giorni per gli adolescenti) e alle controindicazioni (vedere paragrafo 4.8).
- I pazienti devono essere informati che il trattamento deve essere sospeso nel caso si manifesti ipertensione, tachicardia, palpitazioni, aritmie cardiache, nausea o altri segni neurologici quali insorgenza o peggioramento di cefalea.
- I pazienti non devono superare la dose e/o la durata del trattamento raccomandata. Dosi aumentate possono alla fine produrre tossicità. L'uso continuo può portare a tolleranza con conseguente aumento del rischio di sovradosaggio. Può manifestarsi depressione in seguito ad una rapida sospensione del trattamento. Colite ischemica  
Alcuni casi di colite ischemica sono stati riportati con pseudoefedrina. Se si sviluppano dolore addominale improvviso, sanguinamento rettale o altri sintomi di colite ischemica, la pseudoefedrina deve essere sospesa e si deve consultare un medico.
- Gravi reazioni cutanee  
Reazioni cutanee gravi come la pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP) possono verificarsi con prodotti contenenti pseudoefedrina. Questa eruzione pustolosa acuta può verificarsi entro i primi 2 giorni di trattamento, con febbre e numerose, piccole pustole, per lo più non follicolari, derivanti da un eritema edematoso molto diffuso e localizzate principalmente sulle pieghe cutanee, sul tronco e sugli arti superiori. I pazienti devono essere attentamente monitorati. Se si osservano segni e sintomi come piresia, eritema o numerose piccole pustole, la somministrazione di ACTISINU deve essere interrotta e se necessario devono essere prese misure appropriate.

Prima di utilizzare questo medicinale, i pazienti devono consultare il proprio medico in caso di:

- Ipertensione, cardiopatia, ipertiroidismo, psicosi o diabete.
- Somministrazione concomitante di farmaci antiemcranici, principalmente vasocostrittori alcaloidi dell'ergot (a causa dell'attività  $\alpha$ -simpaticomimetica della pseudoefedrina).
- Lupus eritematoso sistemico e malattia del tessuto connettivo mista – aumento del rischio di meningite asettica (vedere paragrafo 4.8).
- Sintomi neurologici quali convulsioni, allucinazioni, disturbi comportamentali, agitazione e insonnia sono stati descritti dopo somministrazione sistemica di vasocostrittori, principalmente durante episodi febbrili o in caso di sovradosaggio. Tali sintomi sono stati più comunemente riportati nella popolazione pediatrica.

Come risultato, è consigliabile:

- evitare la somministrazione di ACTISINU in combinazione con medicinali in grado di abbassare la soglia epilettogena, quali derivati del terpene, clobutinolo, sostanze atropino-simili e anestetici locali, o in presenza di un'anamnesi di convulsioni;
- aderire rigorosamente al dosaggio raccomandato in tutti i casi e informare i pazienti sui rischi di sovradosaggio se ACTISINU viene preso in concomitanza con altri medicinali contenenti vasocostrittori.

I pazienti con disturbi uretroprostatici sono più inclini a sviluppare sintomi quali disuria o ritenzione urinaria.

I pazienti anziani potrebbero essere più sensibili agli effetti sul sistema nervoso centrale (SNC).

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

***Precauzioni per l'uso correlate alla pseudoefedrina cloridrato:***

- Nei pazienti che si sottopongono a intervento chirurgico programmato in cui saranno utilizzati anestetici volatili alogenati, è preferibile sospendere il trattamento con ACTISINU diversi giorni prima dell'intervento a causa del rischio di ipertensione acuta (vedere paragrafo 4.5).
- Gli atleti devono essere informati che il trattamento con pseudoefedrina cloridrato può comportare positività ai test antidoping.

A causa della presenza della pseudoefedrina cloridrato, le seguenti condizioni sono controindicate (vedere paragrafo 4.3): gravi disturbi cardiovascolari, coronaropatia (malattia cardiaca, ipertensione, angina pectoris), tachicardia, ipertiroidismo, diabete, feocromocitoma, anamnesi di ictus o presenza di fattori di rischio per l'ictus, anamnesi di infarto del miocardio.

#### Interferenza con test sierologici

La pseudoefedrina potrebbe ridurre la captazione dello iobengvano i-131 nei tumori neuroendocrini, interferendo pertanto con la scintigrafia.

#### ***Avvertenze speciali correlate all'ibuprofene:***

Può verificarsi broncospasmo in pazienti che soffrono di asma bronchiale o malattie allergiche o con anamnesi di tali patologie. I pazienti asmatici devono assumere questo medicinale solo dopo aver consultato il medico (vedere paragrafo 4.3).

L'ibuprofene può causare una grave reazione allergica, specialmente in pazienti allergici all'acido acetilsalicilico. I sintomi possono includere orticaria, gonfiore del viso, asma (respiro sibilante), shock, arrossamento della pelle, eruzione cutanea o vesciche con o senza piressia o eritema.

I pazienti che presentano asma associata a rinite cronica, sinusite cronica e/o poliposi nasale hanno un maggiore rischio di reazioni allergiche in caso di assunzione di acido acetilsalicilico e/o FANS. La somministrazione di ACTISINU potrebbe causare un attacco acuto di asma, particolarmente in alcuni pazienti che sono allergici all'acido acetilsalicilico o a un FANS (vedere paragrafo 4.3).

L'uso prolungato di un qualsiasi tipo di antidolorifico per la cefalea può farla peggiorare. Se questa situazione si verifica oppure viene sospettata, consultare un medico e sospendere il trattamento. La diagnosi di cefalea da abuso di farmaci (MOH, Medication Overuse Headache) deve essere sospettata nei pazienti che hanno attacchi di cefalea frequenti o quotidiani nonostante (o a causa di) l'uso regolare di medicinali per la cefalea.

I pazienti con difetti della coagulazione devono consultare il medico prima di usare questo medicinale.

#### *Effetti gastrointestinali:*

La possibilità di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, anche fatale, è stata riportata con tutti i FANS in qualsiasi momento durante il trattamento, con o senza sintomi di preavviso o una precedente anamnesi di eventi gastrointestinali.

Il rischio di sanguinamento, ulcerazione o perforazione gastrointestinale, anche fatale, è maggiore all'aumentare delle dosi di FANS, nei pazienti con anamnesi di ulcera, particolarmente se complicata con sanguinamento o perforazione (vedere paragrafo 4.3), e nei soggetti anziani. Tali pazienti devono cominciare il trattamento alla dose più bassa disponibile. Considerare la terapia di combinazione con agenti protettivi (es. misoprostolo o inibitori della pompa protonica) per questi pazienti e anche per i pazienti che assumono contemporaneamente acido acetilsalicilico a basso dosaggio o altri medicinali che tendono ad aumentare il rischio gastrointestinale (vedere qui di seguito e paragrafo 4.5).

I pazienti con anamnesi di tossicità gastrointestinale, principalmente i pazienti anziani, devono riportare ogni eventuale sintomo addominale insolito (principalmente sanguinamento gastrointestinale), particolarmente negli stadi iniziali di trattamento.

Si consiglia una particolare attenzione nei pazienti che ricevono medicinali concomitanti che potrebbero aumentare il rischio di ulcerazioni o emorragie, quali corticosteroidi orali, anticoagulanti come il warfarin, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI) o agenti antiplastrinici come l'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5).

Sospendere immediatamente il trattamento con ACTISINU in caso di sanguinamento o ulcerazione gastrointestinale (vedere paragrafo 4.3).

I FANS devono essere dati con cura ai pazienti con anamnesi di malattia gastrointestinale (colite ulcerosa, malattia di Crohn) in quanto tale condizione potrebbe aggravarsi (vedere paragrafo 4.8).

Attraverso il consumo concomitante di alcol, gli effetti indesiderati correlati al principio attivo, particolarmente quelli che riguardano il tratto gastrointestinale o il sistema nervoso centrale, potrebbero aumentare in caso di uso di FANS.

#### *Effetti cardiovascolari e cerebrovascolari:*

Studi clinici suggeriscono che l'uso dell'ibuprofene, specialmente a dosi elevate (2400 mg/die) possa essere associato a un modesto aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi (per esempio infarto del miocardio o ictus). Nel complesso, gli studi epidemiologici non suggeriscono che l'ibuprofene a basse dosi (es.  $\leq 1200$  mg al giorno) sia associato a un aumento del rischio di eventi trombotici arteriosi.

I pazienti con ipertensione non controllata, insufficienza cardiaca congestizia (NYHA II-III), cardiopatia ischemica accertata, arteriopatia periferica e/o malattia cerebrovascolare devono essere trattati con ibuprofene solo dopo attenta considerazione e devono essere evitate dosi elevate (2400 mg al giorno).

È necessario esercitare attenta considerazione prima di iniziare il trattamento a lungo termine di pazienti con fattori di rischio per eventi cardiovascolari (es. ipertensione, iperlipidemia, diabete mellito, fumo), specialmente se sono necessarie dosi elevate di ibuprofene (2400 mg al giorno).

#### *Reazioni cutanee:*

Reazioni cutanee gravi come la pustolosi esantematica acuta e generalizzata (AGEP) possono verificarsi con prodotti contenenti ibuprofene e pseudoefedrina.

Sono state riportate molto raramente gravi reazioni cutanee, alcune delle quali fatali, comprese dermatite esfoliativa, eritema multiforme, pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP), sindrome di Stevens-Johnson, reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e necrolisi epidermica tossica, in associazione con l'uso dei FANS (vedere paragrafo 4.8). I pazienti sembrano essere a rischio maggiore di tali reazioni in una fase precoce della terapia: l'insorgenza della reazione si verifica nella maggior parte dei casi entro il primo mese di trattamento. ACTISINU va sospeso alla prima apparizione di eruzioni cutanee, lesioni mucosali o ogni altro eventuale segno di ipersensibilità.

#### ***Precauzioni per l'uso correlate all'ibuprofene:***

- Pazienti anziani: La farmacocinetica dell'ibuprofene non viene modificata dall'età; pertanto non è necessario alcun aggiustamento della dose negli anziani. Tuttavia, i pazienti anziani devono essere monitorati attentamente in quanto hanno una frequenza maggiore di effetti indesiderati correlati ai FANS, particolarmente sanguinamento e perforazione gastrointestinale, anche fatale.
- È richiesta particolare attenzione e uno speciale monitoraggio quando si somministra ibuprofene a pazienti con anamnesi di patologia gastrointestinale (quale ulcera peptica, ernia iatale o sanguinamento gastrointestinale).
- Negli stadi iniziali di trattamento, è richiesto un attento monitoraggio della produzione di urina e della funzione renale nei pazienti con insufficienza cardiaca, nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica cronica, nei pazienti che assumono diuretici, nei pazienti ipovolemici dopo un intervento chirurgico importante e, in particolare, nei pazienti anziani. Esiste il rischio di danno renale

negli adolescenti disidratati.

- Se durante il trattamento si verificano disturbi visivi, effettuare un esame oftalmologico completo.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Combinazione di pseudoefedrina con:	Possibile reazione
IMAO non selettivi (iproniazide):	Iperensione parossistica e ipertermia, anche fatale. A causa della lunga durata di azione degli IMAO, questa interazione può verificarsi fino a 15 giorni dopo la sospensione dell'IMAO.
Altri farmaci simpaticomimetici o vasocostrittori somministrati per via orale o nasale ad azione indiretta, farmaci $\alpha$ -simpaticomimetici, fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina, metilfenidato:	Rischio di vasocostrizione e/o crisi ipertensive.
Inibitori reversibili delle monoamino-ossidasi (RIMA), linezolid, alcaloidi dopaminergici dell'ergot, alcaloidi vasocostrittori dell'ergot:	Rischio di vasocostrizione e/o crisi ipertensive.
Anestetici alogenati volatili:	Iperensione acuta perioperatoria. In caso di intervento chirurgico programmato, sospendere il trattamento con ACTISINU diversi giorni prima.
Guanetidina, reserpina e metildopa:	L'effetto della pseudoefedrina potrebbe essere ridotto.
Antidepressivi triciclici:	L'effetto della pseudoefedrina potrebbe essere ridotto o aumentato.
Digitale, chinidina o antidepressivi triciclici:	Aumento della frequenza di aritmia.

Uso concomitante dell'ibuprofene con:	Possibile reazione
Altri FANS, compresi i salicilati e gli inibitori selettivi della COX-2:	La somministrazione concomitante di alcuni FANS potrebbe aumentare il rischio di ulcere o sanguinamento gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico. Evitare pertanto l'uso concomitante di ibuprofene con altri FANS (vedere paragrafo 4.4).
Digossina:	L'uso concomitante di ACTISINU con preparazioni a base di digossina potrebbe aumentare i livelli sierici di tali medicinali. Un controllo della digossina sierica non è generalmente richiesto in caso di uso corretto (massimo per 4 giorni).
Corticosteroidi:	I corticosteroidi potrebbero aumentare il rischio di reazioni avverse, principalmente del tratto gastrointestinale (ulcerazione o sanguinamento gastro-intestinale) (vedere paragrafo 4.3).
Agenti anti-piastrinici:	Aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).
Acido acetilsalicilico:	La somministrazione di ibuprofene in concomitanza all'acido acetilsalicilico non è generalmente raccomandata a causa del potenziale aumento degli eventi avversi. Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene, quando somministrato in concomitanza all'acido acetilsalicilico, può inibire competitivamente l'effetto di basse dosi

	<p>di quest'ultimo sull'aggregazione piastrinica. Nonostante le incertezze riguardanti l'estrapolazione di tali dati alla situazione clinica non si può escludere che l'uso regolare a lungo termine di ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettivo di basse dosi di acido acetilsalicilico. Nessun effetto clinicamente rilevante si ritiene probabile in seguito all'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 5.1).</p>
<p>Anticoagulanti: (es.: warfarin, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, iloprost)</p>	<p>I FANS quali l'ibuprofene potrebbero potenziare l'effetto degli anticoagulanti (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Fenitoina:</p>	<p>L'uso concomitante di ACTISINU con preparazioni a base di fenitoina potrebbe aumentare i livelli sierici di tali medicinali. Un controllo dei livelli di fenitoina sierica non è generalmente richiesto in caso di uso corretto (massimo per 4 giorni).</p>
<p>Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI):</p>	<p>Aumento del rischio di sanguinamento gastrointestinale (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Litio:</p>	<p>L'uso concomitante di ACTISINU con preparazioni a base di litio potrebbe aumentare i livelli sierici di tali medicinali. Un controllo del litio sierico non è generalmente richiesto in caso di uso corretto (massimo per 4 giorni).</p>
<p>Probenecid e sulfipirazone:</p>	<p>I medicinali contenenti probenecid o sulfipirazone potrebbero ritardare l'escrezione dell'ibuprofene.</p>
<p>Diuretici, ACE-inibitori, beta-bloccanti e antagonisti dell'angiotensina-II:</p>	<p>I FANS potrebbero ridurre l'effetto dei diuretici e di altri medicinali antipertensivi. In alcuni pazienti con funzionalità renale compromessa (es. pazienti disidratati o pazienti anziani con funzionalità renale compromessa) la co-somministrazione di un ACE-inibitore, beta-bloccanti o antagonisti dell'angiotensina-II e agenti che inibiscono la ciclossigenasi potrebbe portare a ulteriore deterioramento della funzione renale, compresa una possibile insufficienza renale acuta, che è generalmente reversibile. Pertanto, la combinazione deve essere somministrata con cautela, soprattutto nei soggetti anziani. I pazienti devono essere adeguatamente idratati e va considerato un attento monitoraggio della funzionalità renale dopo l'inizio della terapia concomitante, e quindi periodicamente.</p>
<p>Diuretici risparmiatori di potassio:</p>	<p>La somministrazione concomitante di ACTISINU e diuretici risparmiatori di potassio potrebbe portare a iperkalemia (si raccomanda il controllo del potassio sierico).</p>
<p>Metotressato:</p>	<p>La somministrazione di ACTISINU nelle 24 ore precedenti o successive la somministrazione di metotressato potrebbe portare a concentrazioni elevate di metotressato e a un aumento del suo effetto tossico.</p>
<p>Ciclosporina:</p>	<p>Il rischio di danno renale indotto dalla ciclosporina viene aumentato attraverso la somministrazione concomitante di alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei. Un simile effetto non può inoltre essere</p>

	escluso per una combinazione di ciclosporina e ibuprofene.
Tacrolimus:	Il rischio di nefrotossicità è aumentato se i due medicinali vengono somministrati contemporaneamente.
Zidovudina:	Esistono evidenze di aumentato rischio di ematrosi ed ematoma negli emofilici HIV (+) che ricevono un trattamento concomitante con zidovudina e ibuprofene.
Sulfoniluree:	Le indagini cliniche hanno dimostrato interazioni tra farmaci antinfiammatori non steroidei e antidiabetici (sulfaniluree). Sebbene ad oggi non siano state descritte interazioni tra ibuprofene e sulfaniluree, si consiglia un controllo dei valori del glucosio ematico come precauzione in corso di assunzione concomitante.
Chinoloni:	I dati sugli animali indicano che i FANS possono aumentare il rischio di convulsioni associate ai chinoloni. I pazienti che assumono FANS e chinoloni potrebbero avere un aumento del rischio di sviluppare convulsioni.
Eparine; <i>Gingko biloba</i> :	Maggiore rischio di sanguinamento.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Gravidanza

L'uso di questo medicinale è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. Durante il primo e il secondo trimestre deve essere somministrato solo se chiaramente necessario e sotto la supervisione di un medico.

##### *Pseudoefedrina cloridrato:*

Gli studi su animali hanno mostrato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). L'uso di pseudoefedrina cloridrato riduce il flusso di sangue uterino materno, ma i dati clinici sono insufficienti relativamente agli effetti sulla gravidanza.

##### *Ibuprofene:*

L'inibizione della sintesi delle prostaglandine potrebbe influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrio-fetale.

I dati provenienti dagli studi epidemiologici suggeriscono un aumento del rischio di aborto spontaneo e di malformazione cardiaca e gastroschisi dopo l'uso di inibitori della sintesi delle prostaglandine nei primi mesi di gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e con la durata della terapia.

È stato dimostrato che la somministrazione di un inibitore della sintesi delle prostaglandine aumenta la perdita pre e post impianto e la letalità embrio-fetale negli animali. Inoltre, l'aumento dell'incidenza di varie malformazioni, incluse malformazioni cardiovascolari, è stato segnalato in animali a cui è stato somministrato un inibitore della sintesi delle prostaglandine durante il periodo dell'organogenesi.

Durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, l'ibuprofene non deve essere somministrato se non strettamente necessario. Se viene utilizzato l'ibuprofene da una donna che sta tentando un concepimento, oppure durante il primo e il 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 delle prostaglandine potrebbero esporre il feto a:

- tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso e ipertensione polmonare);
- disfunzione renale, che potrebbe portare a insufficienza renale con oligoidramnios;

**la madre e il bambino, alla fine della gravidanza, a:**

- possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto anti-aggregante che potrebbe verificarsi anche a dosi molto basse;
- inibizione delle contrazioni uterine con conseguente travaglio ritardato o prolungato.

### Allattamento

Le misure da intraprendere durante l'allattamento derivano dalla presenza di pseudoefedrina cloridrato nella formulazione del medicinale: la pseudoefedrina cloridrato viene escreta nel latte materno. Considerando i potenziali effetti cardiovascolari e neurologici dei vasocostrittori, l'ingestione di questo medicinale è controindicata durante l'allattamento.

### Fertilità

Sono presenti evidenze che i farmaci che inibiscono la sintesi della ciclossigenasi/prostaglandina potrebbero provocare alterazioni della fertilità femminile attraverso un effetto sull'ovulazione. Questa alterazione è reversibile alla sospensione del trattamento.

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

ACTISINU altera in modo trascurabile o moderato la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che manifestano capogiri, allucinazioni, cefalee insolite e disturbi della vista o dell'udito devono evitare di guidare e usare macchinari. L'assunzione di una singola dose o l'uso a breve termine di questo medicinale normalmente non richiedono l'adozione di precauzioni speciali.

## **4.8 Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse più comunemente osservate correlate all'ibuprofene sono di natura gastrointestinale. Potrebbero verificarsi ulcere peptiche, perforazione o sanguinamento GI, anche fatali, particolarmente nei soggetti anziani (vedere paragrafo 4.4). A seguito della somministrazione sono stati riportati nausea, vomito, diarrea, flatulenza, costipazione, dispepsia, dolori addominali, melena, ematemesi, stomatite ulcerosa, esacerbazione di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). Meno frequentemente è stata osservata gastrite. In generale, il rischio di sviluppare reazioni avverse (in particolare il rischio di sviluppare gravi complicanze gastrointestinali) aumenta all'aumentare della dose e della durata del trattamento.

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità a seguito del trattamento con ibuprofene, che potrebbero consistere in:

- Reazione allergica aspecifica e anafilassi
- Reattività del tratto respiratorio comprendente asma, asma aggravata, broncospasmo o dispnea
- Disturbi cutanei vari, comprendenti eruzioni di vario tipo, prurito, orticaria, porpora, angioedema e, più raramente, dermatosi esfoliative e bollose (comprendenti necrosi epidermica ed eritema multiforme)

Nei pazienti con disturbi auto-immuni preesistenti (quali lupus eritematoso sistemico, malattia del tessuto connettivo mista), durante il trattamento con ibuprofene sono stati osservati singoli casi di sintomi di meningite asettica, quali rigidità del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento.

In associazione con il trattamento con FANS sono stati riportati edema, ipertensione e insufficienza cardiaca.

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

Il seguente elenco di reazioni avverse si riferisce a quelle osservate con ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato a dosi contenute nei farmaci da banco per uso a breve termine. Nel trattamento delle condizioni croniche, sotto trattamento a lungo termine, potrebbero verificarsi ulteriori reazioni avverse.

I pazienti devono essere informati di sospendere immediatamente l'assunzione di ACTISINU e consultare un medico qualora si verifichi una grave reazione avversa al farmaco.

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>Infezioni ed infestazioni</b>	Ibuprofene	Molto raro	Esacerbazione di infiammazioni infettive (es. fascite necrotizzante), meningite asettica (rigidità del collo, cefalea, nausea, vomito, febbre o disorientamento nei pazienti con malattie auto-immuni preesistenti (lupus eritematoso sistemico (LES), malattia del tessuto connettivo mista)
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Ibuprofene	Molto raro	Disturbi ematopoietici (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia, agranulocitosi)
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Ibuprofene	Non comune	Reazioni di ipersensibilità con orticaria, prurito e attacchi di asma (con abbassamento della pressione arteriosa)
	Ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato	Molto raro	Gravi reazioni di ipersensibilità generalizzata, con segni quali edema facciale, angioedema, dispnea, tachicardia, abbassamento della pressione arteriosa, shock anafilattico
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Ibuprofene	Molto raro	Reazioni psicotiche, depressione
	Pseudoefedrina cloridrato	Comune	Insonnia
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Agitazione, ansia, allucinazione, comportamento anormale,

			umore euforico, nervosismo
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Ibuprofene	Non comune	Disturbi del sistema nervoso centrale quali cefalea, capogiri, insonnia, agitazione, irritabilità o stanchezza
	Pseudoefedrina cloridrato	Raro	irrequietezza, tremore
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Cefalea, ictus emorragico, ictus ischemico, convulsioni, sonnolenza
<b>Patologie dell'occhio</b>	Ibuprofene	Non comune	Disturbi visivi
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Ibuprofene	Raro	Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	Ibuprofene	Molto raro	Palpitazioni, insufficienza cardiaca, infarto miocardico
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Palpitazioni, tachicardia, dolore toracico, aritmia
<b>Patologie vascolari</b>	Ibuprofene	Molto raro	Iperensione arteriosa
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Iperensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Pseudoefedrina cloridrato	Raro	Esacerbazione di asma o reazione di ipersensibilità con broncospasmo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Ibuprofene	Comune	Fastidio gastrointestinale, dispepsia, dolore addominale, nausea, vomito, flatulenza, diarrea, costipazione, perdite di sangue gastrointestinali minori che raramente portano ad anemia
	Ibuprofene	Non comune	Ulcere gastrointestinali talvolta con sanguinamento e/o perforazione, gastrite, stomatite ulcerosa, esacerbazione di colite e malattia di Crohn (vedere paragrafo 4.4)
	Ibuprofene	Molto raro	Esofagite, pancreatite, stenosi intestinale diaframma-simile
	Pseudoefedrina cloridrato	Comune	Secchezza delle fauci, nausea
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Sete, vomito, colite ischemica
<b>Patologie epatobiliari</b>	Ibuprofene	Molto raro	Disfunzione epatica, danno epatico, particolarmente in caso di terapia a lungo termine, insufficienza epatica, epatite acuta
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Ibuprofene	Non comune	Eruzioni cutanee varie
	Ibuprofene	Molto raro	Reazioni bollose

			comprendenti sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi tossica epidermica (sindrome di Lyell), alopecia, gravi infezioni cutanee e complicanze a carico dei tessuti molli in caso di infezione da varicella
	Ibuprofene	Non nota	Reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (sindrome DRESS), pustolosi esantematica generalizzata acuta (AGEP)
	Pseudoefedrina cloridrato	Molto raro	Eruzione cutanea, prurito
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Angioedema, grave reazione cutanea, inclusa pustolosi esantematica acuta generalizzata (AGEP), orticaria, iperidrosi
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Ibuprofene	Raro	Danni al tessuto renale (necrosi papillare) ed elevate concentrazioni di acido urico nel sangue
	Ibuprofene	Molto raro	Aumento della creatinina sierica, edemi (particolarmente nei pazienti con ipertensione arteriosa o insufficienza renale), sindrome nefrosica, nefrite interstiziale, insufficienza renale acuta
	Pseudoefedrina cloridrato	Non nota	Difficoltà nella minzione, ritenzione urinaria, disuria

#### 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**

Gli effetti clinici del sovradosaggio sono più probabilmente dovuti alla pseudoefedrina cloridrato piuttosto che all'ibuprofene in questo medicinale. Gli effetti non sono chiaramente correlati con la dose assunta a causa della sensibilità inter-individuale alle proprietà simpaticomimetiche.

Il sovradosaggio può causare nausea e vomito.

#### *Sintomi dovuti all'effetto simpaticomimetico*

Depressione del SNC: es. sedazione, apnea, cianosi, coma

Stimolazione del SNC (più probabile nei bambini): es. insonnia, allucinazioni, convulsioni, tremore, midriasi, ansia, agitazione.

Oltre ai sintomi già menzionati come effetti indesiderati, possono verificarsi i seguenti sintomi: crisi ipertensiva, aritmie cardiache, debolezza e rigidità muscolare, euforia, eccitazione, sete, dolore toracico, capogiro, tinnito, atassia, visione offuscata, ipotensione, rabdomiolisi, ipokaliemia, palpitazioni, ipertensione e infarto intestinale ischemico.

*Sintomi correlati all'ibuprofene (in aggiunta ai sintomi gastrointestinali e neurologici già menzionati come effetti indesiderati)*

Sonnolenza, nistagmo, tinnito, ipotensione, perdita di coscienza, dolore addominale, nausea, vomito, letargia, cefalea, insufficienza renale, insufficienza epatica fulminante, bradicardia, tachicardia, fibrillazione atriale.

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

*Misure terapeutiche*

Non è disponibile alcun antidoto specifico.

Se il paziente si presenta entro un'ora dall'ingestione di una quantità potenzialmente tossica, si può prendere in considerazione la somministrazione di carbone attivo.

Controllare gli elettroliti ed eseguire un ECG. In caso di instabilità cardiovascolare e/o squilibrio elettrolitico sintomatico, si deve avviare un trattamento sintomatico.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Preparati per la tosse e le malattie da raffreddamento; altri preparati per le malattie da raffreddamento.

Codice ATC: R05X

La pseudoefedrina cloridrato è un agente simpaticomimetico che, quando somministrato per via sistemica, agisce come decongestionante nasale.

L'ibuprofene è un FANS appartenente alla classe di farmaci dell'acido propionico. È un derivato dell'acido arilcarbossilico che presenta proprietà analgesiche, antipiretiche e antinfiammatorie nonché un effetto inibitorio a breve durata d'azione sulla funzione piastrinica. Tutte queste proprietà sono correlate alla sua capacità di inibire la sintesi delle prostaglandine.

ACTISINU è la combinazione di un vasocostrittore (pseudoefedrina cloridrato) con una dose analgesica di un FANS (ibuprofene).

Dati sperimentali suggeriscono che l'ibuprofene può inibire in maniera competitiva l'effetto di basse dosi di acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica quando somministrati contemporaneamente. Alcuni studi sulla farmacodinamica mostrano che quando veniva assunta una dose singola di ibuprofene da 400 mg nelle 8 ore precedenti o nei 30 min successivi alla somministrazione di una dose di acido acetilsalicilico a rilascio immediato (81 mg), si verificava una riduzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione del trombossano o sull'aggregazione piastrinica. Sebbene ci siano incertezze relative all'estrapolazione di tali dati alla situazione clinica, non si può escludere la possibilità che l'uso regolare a lungo termine dell'ibuprofene possa ridurre l'effetto cardioprotettore di basse dosi di acido acetilsalicilico. Nessun effetto clinicamente rilevante si ritiene probabile in seguito all'uso occasionale dell'ibuprofene (vedere paragrafo 4.5).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Ibuprofene:

A dosi terapeutiche, la farmacocinetica dell'ibuprofene è lineare.

#### *Assorbimento:*

I livelli sierici di picco si raggiungono approssimativamente 90 minuti dopo la somministrazione orale.

Con la somministrazione di una singola dose orale, i livelli sierici di picco negli adulti sono proporzionali alla dose ( $C_{max}$   $17\pm 3,5$   $\mu\text{g/mL}$  per una dose da 200 mg e  $30,3\pm 4,7$   $\mu\text{g/mL}$  per una dose da 400 mg). L'assorbimento di ibuprofene viene ritardato dall'ingestione di cibo.

#### *Distribuzione:*

L'ibuprofene non si accumula. Per il 99% è legato alle proteine plasmatiche.

Nel fluido sinoviale, si riscontrano concentrazioni stabili di ibuprofene da due a otto ore dopo la somministrazione, con la  $C_{max}$  nel fluido sinoviale che è all'incirca un terzo della  $C_{max}$  plasmatica. Dopo la somministrazione di una dose di ibuprofene di 400 mg ogni 6 ore in donne in allattamento, la quantità di ibuprofene rilevata nel latte materno è inferiore a 1 mg per 24 ore.

#### *Biotrasformazione:*

L'ibuprofene non ha alcun effetto di induzione enzimatica. Viene metabolizzato al 90% e convertito in metaboliti inattivi.

#### *Eliminazione:*

L'ibuprofene viene principalmente escreto attraverso le urine. L'ibuprofene viene escreto completamente entro 24 ore, con il 10% eliminato immodificato e il 90% nella forma di metaboliti inattivi, principalmente glucurono-coniugati.

L'emivita di eliminazione è di circa 2 ore.

I parametri farmacocinetici dell'ibuprofene sono solo leggermente modificati negli anziani, nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti con insufficienza epatica. Le alterazioni osservate non richiedono aggiustamenti del dosaggio.

### Pseudoefedrina cloridrato:

Quando somministrata per via orale, la pseudoefedrina viene escreta principalmente attraverso i reni in forma immodificata (dal 70 al 90%).

L'emivita di eliminazione dipende dal pH urinario.

L'alcalinizzazione delle urine porta a un aumento del riassorbimento tubulare e di conseguenza al prolungamento dell'emivita di eliminazione della pseudoefedrina.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I valori della  $DL_{50}$  per la combinazione di ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato negli studi di tossicità orale acuta erano: 2,40 g/kg per i topi e 1,45 g/kg per i ratti.

Non sono stati eseguiti studi di tossicità a dosi ripetute sulla combinazione di ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato.

Non è stata osservata alcuna mutagenicità con ibuprofene e pseudoefedrina cloridrato/ibuprofene in combinazione mediante il test di Ames.

La tossicità subcronica e cronica di ibuprofene negli esperimenti sugli animali si è dimostrata principalmente nella forma di lesioni e ulcerazioni nel tratto gastrointestinale. Negli studi in ratti e topi, non è stata riscontrata alcuna evidenza di effetti carcinogenici dell'ibuprofene.

Studi di reprotossicità in topi e ratti né con singoli principi attivi (~100 mg/kg di ibuprofene; ~15 mg/kg di pseudoefedrina cloridrato) né con una combinazione di questi hanno rivelato indicazioni di tossicità materna o fetale o teratogenicità.

La somministrazione nei ratti di pseudoefedrina cloridrato in dosi tossiche per la madre ha indotto fetotossicità (riduzione del peso fetale e ossificazione ritardata). Non sono stati eseguiti studi sulla fertilità o studi peri-postnatali per la pseudoefedrina cloridrato.

Studi sulla tossicità riproduttiva pubblicati sull'ibuprofene hanno dimostrato inibizione dell'ovulazione nei conigli e alterazioni dell'impianto in diverse specie animali (coniglio, ratto e topo). Studi condotti in ratti e conigli hanno dimostrato che l'ibuprofene passa attraverso la placenta; per dosi tossiche per la madre è stata osservata un'aumentata incidenza di malformazioni (es. difetti del setto ventricolare).

Il principio attivo ibuprofene può costituire una fonte di rischio per la sicurezza dell'ambiente acquatico, specialmente per i pesci.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina  
Calcio idrogeno fosfato anidro  
Croscarmellosa sodica  
Amido di mais  
Silice anidra colloidale  
Magnesio stearato

#### Rivestimento della compressa

Ipromellosa  
Macrogol 400  
Talco  
Titanio diossido (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

48 mesi.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

Blister in PVC/PVDC/alluminio a prova di bambino.

Confezioni: 10, 12, 20, 24 compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

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

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

043681016 - "200 mg/30 mg compresse rivestite con film" 10 compresse in blister pvc/pvdc/al

043681028 - "200 mg/30 mg compresse rivestite con film" 12 compresse in blister pvc/pvdc/al

043681030 - "200 mg/30 mg compresse rivestite con film" 20 compresse in blister pvc/pvdc/al

043681042 - "200 mg/30 mg compresse rivestite con film" 24 compresse in blister pvc/pvdc/al

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

Data della prima autorizzazione: 04 marzo 2016

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