

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bisolfren 200 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 200 mg de ibuprofeno y 30 mg de pseudoefedrina hidrocloreto.

#### Excipiente(s) con efecto conocido:

Contiene 84 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos recubiertos con película redondos, de color blanco y de 11 mm de diámetro.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de la congestión nasal/ sinusal que cursa con dolor de cabeza, fiebre, y dolor asociado a resfriado común.

Bisolfren está indicado para adultos y adolescentes a partir de 15 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Adultos y adolescentes a partir de 15 años:

1 comprimido recubierto con película (equivalente a 200 mg de ibuprofeno y 30 mg de pseudoefedrina hidrocloreto) cada 6 horas, si fuera necesario.

Para síntomas más intensos, 2 comprimidos recubiertos con película (equivalentes a 400 mg ibuprofeno y 60 mg de pseudoefedrina hidrocloreto) cada 6 horas si fuera necesario, hasta una dosis total máxima diaria de 6 comprimidos recubiertos con película (equivalentes a 1200 mg ibuprofeno y 180 mg de pseudoefedrina hidrocloreto).

No se debe exceder la dosis total máxima diaria de 6 comprimidos recubiertos con película (equivalentes a 1200 mg ibuprofeno y 180 mg de pseudoefedrina hidrocloreto).

El tratamiento no debe durar más de 5 días.

Las reacciones adversas se pueden minimizar utilizando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo posible para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Esta asociación se debe utilizar cuando se precisan ambas acciones, la acción descongestiva de la pseudoefedrina hidrocloreto y la acción analgésica y/o antiinflamatoria del ibuprofeno. Si predomina uno de los síntomas (ya sea la congestión nasal o el dolor de cabeza y/o fiebre), es preferible el tratamiento con el monofármaco.

### *Población pediátrica*

Bisolfren está contraindicado en niños y adolescentes menores de 15 años (ver sección 4.3). Si los adolescentes necesitan tomar este medicamento durante más de 3 días, o si los síntomas empeoran debe consultar a un médico.

### Forma de administración

Para uso oral.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar con líquido, un vaso de agua, sin masticar y preferiblemente durante las comidas.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al ibuprofeno o a la pseudoefedrina hidrocloreto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pacientes menores de 15 años
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6)
- Antecedentes de alergia o asma provocado por ibuprofeno o sustancias activas con actividad similar, como otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o ácido acetilsalicílico
- Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal relacionados con tratamientos previos con AINEs
- Úlcera péptica activa o antecedentes de úlcera/hemorragia recurrente (dos o más episodios distintos de ulceración o hemorragia comprobados)
- Hemorragia cerebrovascular u otras hemorragias
- Alteraciones hematopoyéticas de origen desconocido
- Insuficiencia hepatocelular grave
- Insuficiencia renal grave
- Insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA)
- Hipertensión grave o mal controlada
- Antecedentes de ictus o presencia de factores de riesgo de ictus (debido a la actividad  $\alpha$ -simpaticomimética de la pseudoefedrina hidrocloreto)
- Insuficiencia coronaria grave
- Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado
- Riesgo de retención urinaria asociada con trastornos uretroprostáticos
- Antecedentes de infarto de miocardio
- Antecedentes de episodios convulsivos
- Lupus eritematoso diseminado
- Uso concomitante de otros fármacos vasoconstrictores utilizados como descongestivos nasales, ya sean administrados por vía oral o nasal (p.ej. fenilpropanolamina, fenilefrina y efedrina) y metilfenidato (ver sección 4.5)
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa no selectivos (IMAOs) (iproniazida) (ver sección 4.5) o uso de inhibidores de la monoaminoxidasa en las últimas dos semanas
- Pacientes con deshidratación grave (provocada por vómitos, diarrea o una ingesta insuficiente de líquidos).

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe evitarse el uso concomitante de Bisolfren con otros AINEs que contengan inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX 2).

Las reacciones adversas pueden reducirse si para controlar los síntomas se utiliza la dosis mínima eficaz durante el menor tiempo posible (ver “Efectos gastrointestinales” y “Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares a continuación”).

##### ***Advertencias especiales sobre la pseudoefedrina hidrocloreto:***

- La dosificación, la duración máxima recomendada del tratamiento (5 días) y las contraindicaciones deben seguirse estrictamente (ver sección 4.8).
- Se debe informar a los pacientes que deben suspender el tratamiento si desarrollan hipertensión, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, náuseas o cualquier signo neurológico, como la aparición o aumento del dolor de cabeza.

##### ***Reacciones cutáneas graves***

Se pueden producir reacciones cutáneas graves como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) con medicamentos que contengan ibuprofeno y pseudoefedrina. Esta erupción pustular aguda se puede producir durante los 2 primeros días de tratamiento, con fiebre, numerosas pústulas pequeñas, en su mayoría no foliculares, y que se originan como un eritema edematoso generalizado localizado, principalmente, en los pliegues de la piel, tronco y extremidades superiores. Los pacientes se deben vigilar cuidadosamente. Si se observan signos y síntomas como pirexia, eritema o muchas pústulas pequeñas, la administración de Bisolfren se debe interrumpir y si es necesario se deben tomar las medidas adecuadas.

##### ***Colitis isquémica***

Se han notificado algunos casos de colitis isquémica con la toma de pseudoefedrina. Si aparece de dolor abdominal repentino, sangrado rectal u otros síntomas de colitis isquémica, se debe suspender la toma de pseudoefedrina y consultar al médico.

Antes de tomar este medicamento, los pacientes deben consultar con su médico en caso de:

- Hipertensión, enfermedad cardíaca, hipertiroidismo, psicosis o diabetes.
- Administración simultánea de agentes antimigrañosos, en particular los vasoconstrictores alcaloides ergotamínicos (por la actividad alfa simpaticomimética de la pseudoefedrina).
- LES (Lupus eritematoso sistémico) y enfermedad mixta del tejido conectivo: Lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conectivo – mayor riesgo de meningitis aséptica (ver sección 4.8).
- Síntomas neurológicos tales como convulsiones, alucinaciones, trastornos de conducta, inquietud e insomnio. Estos han sido descritos después de la administración sistémica de vasoconstrictores, especialmente tras episodios febriles o sobredosis. Estos síntomas se han descrito en mayor medida en población pediátrica.

Como consecuencia, es aconsejable:

- Evitar tomar Bisolfren en combinación con medicamentos que pueden disminuir el umbral epileptógeno como los derivados del terpeno, clobutinol, sustancias similares a la atropina y anestésicos locales.
- En todos los casos cumplir estrictamente la dosis recomendada e informar a los pacientes del riesgo de sobredosis en caso de que Bisolfren se tome simultáneamente con otros medicamentos que contengan vasoconstrictores.

Los pacientes con trastornos uretroprostáticos son más propensos a desarrollar disuria y retención urinaria.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos sobre el Sistema Nervioso Central (SNC).

***Precauciones de uso relacionadas con la pseudoefedrina hidrocloreto:***

- Es preferible que los pacientes con cirugía programada en la que se van a utilizar anestésicos halogenados volátiles interrumpan el tratamiento con Bisolfren varios días antes de la operación, en vista del riesgo de hipertensión aguda (ver sección 4.5).
- Debe informarse a los atletas de que el tratamiento con pseudoefedrina hidrocloreto puede dar positivo en el control antidopaje.

Interferencia con pruebas serológicas

La pseudoefedrina puede interferir con la gammagrafía debido a su potencial de reducir la captación del iobengano i-131 en tumores neuroendocrinos.

***Advertencias especiales sobre el Ibuprofeno:***

Los pacientes que padezcan asma asociada a rinitis, sinusitis crónica y/o poliposis nasal, tienen un mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas al tomar ácido acetilsalicílico y/o AINEs. Estos pueden presentarse como edema de Quincke o urticaria. La administración de Bisolfren puede causar un ataque agudo de asma, especialmente en algunos de los pacientes que sean alérgicos al ácido acetilsalicílico o a los AINEs (ver sección 4.3).

*Efectos gastrointestinales:*

Con todos los AINEs se han descrito hemorragias, ulceraciones o perforaciones gastrointestinales que pueden ser mortales, en cualquier momento del tratamiento, ya sea con o sin síntomas o antecedentes gastrointestinales previos.

El riesgo de sufrir una hemorragia, ulceración o perforación gastrointestinal que puede ser mortal es mayor si se incrementa la dosis del AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera (especialmente aquellas con complicaciones de carácter hemorrágico o perforaciones) (ver sección 4.3) y en pacientes mayores de 60 años. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento con la menor dosis disponible. En estos pacientes debe considerarse el tratamiento combinado con agentes protectores (p.ej. misoprostol o inhibidores de la bomba de protones); dicho tratamiento combinado también debería considerarse en el caso de pacientes que están tomando dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan aumentar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y sección 4.5).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, en particular los de edad avanzada, pueden presentar síntomas abdominales poco habituales en las fases iniciales de tratamiento (especialmente hemorragias intestinales).

Se recomienda especial precaución en aquellos pacientes que reciben tratamientos concomitantes que podrían aumentar el riesgo de úlceras o hemorragias, como los corticoesteroides orales, anticoagulantes como warfarina, ISRSs o antiagregantes plaquetarios del tipo ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Bisolfren si se produce una hemorragia o úlcera gastrointestinal (ver sección 4.3).

Los AINEs deben administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedades gastrointestinales (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), pues podrían exacerbar dichas patologías (ver

sección 4.8).

*Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares:*

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus). En general, los estudios epidemiológicos no sugieren que el ibuprofeno a dosis bajas (p. ej.,  $\leq 1200$  mg/día) esté asociado a un aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardiaca congestiva (II-III de NYHA), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo se deben tratar con ibuprofeno después de una cuidadosa valoración y se deben evitar las dosis altas (2400 mg/día).

También se debe aplicar una cuidadosa valoración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo de pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (p. ej. hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo), en especial si se necesitan dosis elevadas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Los pacientes con antecedentes de hipertensión y/o insuficiencia cardíaca deben consultar con su médico o farmacéutico antes de iniciar el tratamiento debido a que, en estas circunstancias, se ha observado retención de líquidos, hipertensión o edema asociados con el tratamiento previo con AINEs,

*Reacciones cutáneas:*

Muy raramente se han descrito reacciones cutáneas graves, algunas mortales, entre ellas dermatitis bullosa y exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINEs (ver sección 4.8). Los pacientes tienen mayor riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento, apareciendo dicha reacción en la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Debe suspenderse inmediatamente la administración de Bisolfren ante los primeros síntomas de erupción cutánea, lesiones mucosas u otros signos de hipersensibilidad.

Excepcionalmente, el origen de las complicaciones infecciosas de la piel y de tejidos blandos de intensidad grave puede ser la varicela. Hasta la fecha, no puede descartarse el papel de los AINEs en el empeoramiento de estas infecciones. Por tanto, se recomienda evitar el uso de Bisolfren en caso de varicela.

Antes de usar este producto, los pacientes deben consultar al médico en el caso de:

- LES y conectivopatía mixta: Lupus eritematoso sistémico y conectivopatía mixta –aumenta el riesgo de meningitis aséptica o hepatitis (ver sección 4.8).
- trastorno congénito del metabolismo de las porfirinas (p. ej. porfiria aguda intermitente).

Muy raramente se han observado reacciones de hipersensibilidad aguda graves (p.ej., shock anafiláctico). El tratamiento debe interrumpirse cuando aparezcan los primeros síntomas de reacción de hipersensibilidad después de la ingesta/administración de Bisolfren. En función de los síntomas, deberán tomarse las medidas médicas necesarias.

El ibuprofeno, el principio activo de Bisolfren, puede inhibir temporalmente la función plaquetaria (agregación trombolítica). Por ello, los pacientes con trastornos plaquetarios deben ser monitorizados cuidadosamente.

En el caso de tratamientos de larga duración con ibuprofeno, se debe controlar regularmente la función renal y hepática y los parámetros sanguíneos.

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para las cefaleas puede empeorarlas. Si esto ocurre o se sospecha que puede estar ocurriendo, se debe consultar a un médico e interrumpir el tratamiento. En

pacientes que padecen cefaleas con frecuencia o diariamente a pesar de (o a causa de) el uso regular de medicación para las mismas, se debe sospechar el diagnóstico de cefalea por abuso de medicación.

En términos generales, la ingesta habitual de analgésicos, especialmente en combinación con diferentes principios activos para aliviar el dolor, puede ocasionar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal (nefropatía por analgésicos). Este riesgo puede incrementarse bajo un esfuerzo físico asociado con la pérdida de sal y deshidratación. Por lo tanto, debe evitarse.

El consumo simultáneo de alcohol puede aumentar los efectos secundarios de los principios activos, especialmente los referentes al tracto gastrointestinal o al sistema nervioso central, al combinarse con AINE.

#### **Precauciones de uso relacionadas con el ibuprofeno:**

- Uso en pacientes de edad avanzada: La farmacocinética del ibuprofeno no se altera con la edad, por lo que no es necesario un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, estos pacientes deben monitorizarse cuidadosamente, dado que son más sensibles a los efectos adversos relacionados con los AINEs, particularmente hemorragias y perforaciones gastrointestinales, que pueden ser mortales.
- Se requiere especial precaución y control en los pacientes con antecedentes de enfermedad gastrointestinal (como p.ej. la úlcera péptica, hernia de hiato o hemorragias gastrointestinales) y con enfermedad inflamatoria intestinal crónica (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn).
- En las fases iniciales del tratamiento se debe realizar un seguimiento de la diuresis y de la función renal en los pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción renal o hepática crónicas, pacientes que tomen diuréticos, pacientes hipovolémicos a consecuencia de una cirugía importante, y en particular, en los pacientes de edad avanzada.
- Existe un riesgo de insuficiencia renal en adolescentes deshidratados.
- Si aparecen alteraciones visuales en el transcurso del tratamiento, se deberá someter a un examen oftalmológico completo.

Si los síntomas persisten o empeoran, se aconseja al paciente consultar a un médico.

Este medicamento contiene 504 mg de lactosa monohidrato por dosis diaria máxima recomendada. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Uso concomitante de pseudoefedrina con:	Posible reacción
IMAOs no selectivos (iproniazida):	Hipertensión paroxística e hipertermia, que pueden ser mortales. A causa de la acción prolongada de los IMAOs, esta interacción puede tener lugar hasta 15 días después de la interrupción del tratamiento con IMAOs.
Otros agentes simpaticomiméticos o vasoconstrictores administrados por vía oral o nasal, de acción indirecta, fármacos $\alpha$ -simpaticomiméticos, fenilpropanolaminas, fenilefrina, efedrina, metilfenidato:	Riesgo de vasoconstricción y/o de crisis hipertensivas.

Inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa A (IRMAs), linezolid, alcaloides ergotamínicos con efecto dopaminérgicos y alcaloides ergotamínicos con efecto vasoconstrictor:	Riesgo de vasoconstricción y/o de crisis hipertensivas.
Anestésicos halogenados volátiles:	Hipertensión aguda perioperatoria. En cirugías programadas, interrumpir tratamiento con Bisolfren con varios días de antelación.
Guanetidina, reserpina y metildopa:	Pueden reducir el efecto de la pseudoefedrina.
Antidepresivos tricíclicos:	Pueden reducir o aumentar el efecto de la pseudoefedrina.
Digitálicos, quinidina o antidepresivos tricíclicos:	Incremento de la frecuencia de arritmias.
Betabloqueantes	Reducción del efecto antihipertensivo de los betabloqueantes

<b>Uso concomitante de Ibuprofeno con :</b>	<b>Posible reacción</b>
Otros AINEs, incluyendo salicilatos:	La administración concomitante de varios AINEs puede aumentar el riesgo de úlceras gastrointestinales y hemorragias debido a un efecto sinérgico. Por consiguiente, se debe evitar el uso simultáneo de ibuprofeno con otros AINEs (ver sección 4.4)
Digoxina:	El uso concomitante de Bisolfren con preparaciones de digoxina puede elevar los niveles plasmáticos de estos fármacos. Si se utiliza correctamente, no se requiere la monitorización de los niveles plasmáticos de digoxina, como norma general (máx. durante 5 días).
Corticosteroides:	Los corticosteroides, ya que pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, particularmente del tracto gastrointestinal (úlceras o hemorragias gastrointestinales) (ver sección 4.3).
Antiagregantes plaquetarios:	Aumentan el riesgo de hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4).
Ácido acetilsalicílico (dosis bajas):	<p>En general, no se recomienda la administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico debido a la posibilidad de que aumenten los efectos adversos.</p> <p>Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de</p>

	<p>forma concomitante. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).</p>
<p>Anticoagulantes: (p.ej.: warfarina, ticlopidina, clopidogrel, tirofiban, eptifibatide, abciximab, iloprost)</p>	<p>Los AINEs como el ibuprofeno pueden aumentar el efecto de los anticoagulantes, (ver sección 4.4).</p>
<p>Fenitoína:</p>	<p>El uso concomitante de Bisolfren con preparaciones de fenitoína puede elevar los niveles plasmáticos de estos fármacos. Si se utiliza correctamente, no se requiere la monitorización de los niveles plasmáticos de fenitoína, como norma general (máx. durante 5 días).</p>
<p>Inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs):</p>	<p>Aumentan el riesgo de hemorragias gastrointestinales (ver sección 4.4).</p>
<p>Litio:</p>	<p>El uso concomitante de Bisolfren con preparaciones de litio puede elevar los niveles plasmáticos de estos fármacos. Si se utiliza correctamente, no se requiere la monitorización de los niveles plasmáticos de litio, como norma general (máx. durante 5 días).</p>
<p>Probenecid y sulfipirazona:</p>	<p>Los fármacos que contienen probenecid o sulfipirazona pueden inhibir la excreción de ibuprofeno.</p>
<p>Diuréticos, inhibidores de la ECA, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina II:</p>	<p>Los AINEs pueden reducir el efecto de los diuréticos u otros fármacos antihipertensivos. La administración conjunta de inhibidores de la ECA, betabloqueantes, antagonistas de la angiotensina II e inhibidores de la ciclooxigenasa en pacientes con función renal comprometida (p.ej. pacientes deshidratados o ancianos con función renal comprometida), pueden causar mayor deterioro de la función renal o incluso insuficiencia renal aguda, la cual suele ser reversible. Por tanto, esta asociación debería administrarse con precaución, especialmente en ancianos. Los pacientes deben estar bien hidratados y se debe considerar la monitorización de la función renal en caso de iniciar un tratamiento conjunto y después, de forma periódica.</p>
<p>Diuréticos ahorradores de potasio:</p>	<p>El uso concomitante de Bisolfren y de diuréticos ahorradores de potasio puede causar hiperpotasemia (se recomienda controlar los niveles plasmáticos de potasio)</p>



Metotrexato:	La administración de Bisolfren 24 horas antes o después de la administración de metotrexato, puede producir un aumento de las concentraciones de metotrexato y por consiguiente, un aumento de su toxicidad.
Ciclosporina:	La administración concomitante de ciertos fármacos antiinflamatorios no esteroideos con ciclosporina puede aumentar el riesgo de daño renal. Este efecto no puede ser descartado en el caso de combinar ciclosporina con ibuprofeno.
Tacrolimus:	La administración concomitante de los dos fármacos aumenta el riesgo de nefrotoxicidad.
Zidovudina:	Existen evidencias de un mayor riesgo de hemartrosis y hematomas en hemofílicos VIH (+) que reciben tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno
Sulfonilureas:	Estudios clínicos muestran que existen interacciones entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los antidiabéticos (sulfonilureas). Aunque hasta la fecha no se han descrito interacciones entre ibuprofeno y sulfonilureas, es recomendable realizar un control de los niveles de glucosa en sangre a modo de precaución en caso de administración simultánea de ambos fármacos.
Antibióticos tipo quinolona	Estudios en animales indican que los AINEs pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociadas con antibióticos tipo quinolona. Los pacientes que toman AINEs y quinolonas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.
Heparinas; <i>Gingko biloba</i> :	Aumento del riesgo de hemorragias.
Inhibidores de CYP2C9	La administración concomitante de ibuprofeno e inhibidores de CYP2C9 puede aumentar la exposición al ibuprofeno (sustrato de CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de CYP2C9), se demostró una mayor exposición a S(+)-ibuprofeno de aproximadamente un 80% a un 100%. La reducción de la dosis de ibuprofeno debe considerarse si se administran inhibidores potentes de CYP2C9 de forma concomitante, especialmente cuando se administra ibuprofeno a dosis altas tanto con voriconazol como con fluconazol.
Mifepristona	No deben usarse AINEs en los 8-12 días siguientes

	a la administración de mifepristona, ya que pueden reducir el efecto de la mifepristona.
--	--

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Pseudoefedrina hidrocloreto:

Aunque no existen estudios disponibles sobre toxicidad reproductiva, fertilidad o desarrollo postnatal en el tratamiento con pseudoefedrina hidrocloreto, y aunque la pseudoefedrina hidrocloreto se ha utilizado ampliamente durante muchos años sin aparentes consecuencias negativas, podría existir un mayor riesgo en las etapas tempranas de gestación debido sus efectos vasoconstrictores.

Ibuprofeno:

Está contraindicado durante el tercer trimestre de gestación debido a que existe un riesgo de cierre prematuro del ductus arteriosus fetal con posible hipertensión pulmonar persistente.

Se puede producir un retraso en el inicio del parto o una prolongación del mismo, con una tendencia mayor al sangrado tanto en la madre como en el niño.

Por consiguiente, Bisolfren está contraindicado durante el embarazo y no se recomienda utilizar en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Lactancia

La pseudoefedrina hidrocloreto se excreta en la leche materna.

El ibuprofeno y sus metabolitos se excretan en la leche materna en concentraciones mínimas, por lo que no son de esperar efectos adversos en el lactante.

No obstante, el uso de Bisolfren está contraindicado durante el período de lactancia debido a los efectos cardiovasculares y neurológicos potenciales de los agentes vasoconstrictores.

##### Fertilidad

Existen algunas pruebas que indican que los fármacos que inhiben la síntesis de la ciclooxigenasa/prostaglandina pueden causar infertilidad en las mujeres debido a un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible al interrumpir el tratamiento.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Bisolfren sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es insignificante. Se debe advertir a los pacientes sobre la posible aparición de los efectos adversos mareos o trastornos visuales relacionados con ibuprofeno.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas que aparecen con mayor frecuencia en relación a ibuprofeno son de carácter gastrointestinal. Generalmente, el riesgo de aparición de reacciones adversas (en especial el riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales graves) aumenta con el incremento de la dosis y el aumento de la duración del tratamiento.

Se han descrito reacciones de hipersensibilidad tras el tratamiento con ibuprofeno, las cuales pueden consistir en:

- (a) Reacción alérgica no específica y anafilaxia.
- (b) Reacciones de las vías respiratorias que incluyen asma, empeoramiento del asma, broncoespasmo o disnea.
- (c) Varios trastornos de la piel, que incluyen erupción cutánea de diversos tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedemas y, más raramente, dermatosis exfoliativa y vesiculobulosa (incluyendo necrólisis epidérmica y eritema multiforme)

En pacientes con enfermedades autoinmunes (como lupus eritematoso sistémico, enfermedad mixta del tejido conectivo) se han observado durante el tratamiento con ibuprofeno, casos aislados de síntomas de meningitis aséptica, tales como rigidez de la nuca, dolores de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación.

Se han notificado casos de edemas, hipertensión o insuficiencia cardíaca en relación con el tratamiento con AINEs.

Estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) se puede asociar con un pequeño aumento del riesgo de acontecimientos trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

La siguiente lista de efectos adversos se refiere al uso de ibuprofeno y pseudoefedrina hidrocloreuro a dosis de venta libre y en administración a corto plazo. Durante el tratamiento de enfermedades crónicas a largo plazo, podrían producirse efectos adversos adicionales.

Se debe informar a los pacientes que deben dejar de tomar Bisolfren con película de inmediato y consultar a un médico si sufren alguna reacción adversa grave.

<Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )>
<Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )>
<Poco frecuentes ( $\geq 1/1,000$ a $< 1/100$ )>
<Raras ( $\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$ )>
<Muy raras ( $< 1/10,000$ )>
<Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)>

<b>Infecciones e infestaciones</b>	Ibuprofeno	Muy raras	Exacerbación de inflamaciones infecciosas (p.ej. fascitis necrotizante), meningitis aséptica (rigidez de la nuca, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación en pacientes con enfermedades autoinmunes previas (LES, enfermedad mixta del tejido conectivo)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Ibuprofeno	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia,

			pancitopenia, agranulocitosis)
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad con urticaria, prurito y crisis asmáticas (con hipotensión)
	Ibuprofeno y pseudoefedrina hidrocloreuro	Muy raros	Reacciones graves de hipersensibilidad generalizada con signos como edema facial, angioedemas, disnea, taquicardia, hipotensión o choque anafiláctico)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Ibuprofeno	Muy raros	Reacciones psicóticas, depresión
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Frecuencia no conocida	Inquietud, alucinaciones, ansiedad, trastornos de conducta, insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Trastornos del sistema nervioso central tales como cefaleas, mareos, insomnio, inquietud, irritabilidad o fatiga
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Frecuencia no conocida	Ictus hemorrágico, ictus isquémico, convulsiones, cefaleas
<b>Trastornos oculares</b>	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Ibuprofeno	Raras	Tinnitus
<b>Trastornos cardíacos</b>	Ibuprofeno	Muy raras	Palpitaciones, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Frecuencia no conocida	Palpitaciones, taquicardia, dolor torácico, arritmia
<b>Trastornos vasculares</b>	Ibuprofeno	Muy raras	Hipertensión arterial, vasculitis
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Frecuencia no conocida	Hipertensión
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Ibuprofeno	Frecuente	Dispepsia, pirosis, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento, pequeños sangrados gastrointestinales que raramente causan anemia
	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Úlceras gástricas con sangrado y/o perforación, gastritis, estomatitis

			ulcerosa, exacerbación de la colitis y de la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4)
	Ibuprofeno	Muy raros	Esofagitis, pancreatitis, estenosis intestinal tipo diafragma
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Frecuencia no conocida	Sequedad de boca, sed, náuseas, vómitos, colitis isquémica
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Ibuprofeno	Muy raros	Disfunción hepática, daño hepático, particularmente en tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática, hepatitis aguda
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Diversos tipos de erupción cutánea
	Ibuprofeno	Muy raros	Exantema bulloso como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), alopecia, infecciones cutáneas graves, complicaciones del tejido blando en caso de infección con varicela
	Ibuprofeno	Frecuencia no conocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés), fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Frecuencia no conocida	Reacciones cutáneas graves, incluyendo pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), exantema, urticaria, prurito, hiperhidrosis
<b>Trastornos renales e urinarios</b>	Ibuprofeno	Raras	Daño del tejido renal (necrosis papilar) y altas concentraciones del ácido úrico en sangre
	Ibuprofeno	Muy raras	Edemas (particularmente en pacientes con hipertensión arterial o insuficiencia renal), síndrome nefrítico, nefritis intersticial, insuficiencia renal aguda
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Frecuencia no conocida	Dificultad para la micción

## Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://notificaram.es>.

### **4.9. Sobredosis**

Los efectos clínicos de la sobredosis de este medicamento son debidos con mayor probabilidad a pseudoefedrina hidrocloreuro que a ibuprofeno. Los efectos no son correlativos con la dosis tomada debido a la diferente sensibilidad inter individual con respecto a las propiedades simpaticomiméticas.

#### *Síntomas del efecto simpaticomimético*

Depresión del SNC: p.ej. sedación, apnea, cianosis, coma

Estimulación del SNC (más frecuente en niños): p.ej. insomnio, alucinaciones, convulsiones, temblores

Además de los síntomas anteriormente mencionados como efectos adversos, pueden aparecer también los siguientes síntomas:

crisis hipertensiva, arritmias cardíacas, debilidad o tensión musculares, euforia, excitación, sed, dolor torácico, mareos, tinnitus, ataxia, visión borrosa e hipotensión.

#### *Síntomas relacionados con ibuprofeno (además de los síntomas gastrointestinales y neurológicos mencionados como efectos adversos)*

Somnolencia, nistagmo, tinnitus, hipotensión, pérdida de consciencia

En caso de intoxicación grave, se puede producir acidosis metabólica.

#### *Medidas terapéuticas*

No existe ningún antídoto específico disponible.

Se recomienda administrar carbón activado si el paciente se presenta durante la primera hora después de la ingestión. En casos graves también se puede recurrir al lavado gástrico.

Se deben controlar los electrolitos y realizar un ECG. En caso de inestabilidad cardiovascular y/o desequilibrio hidroelectrolítico sintomático, se debe iniciar un tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

*Grupo farmacoterapéutico:* otros combinados para el resfriado. Código ATC: R05X.

#### Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

Pseudoefedrina hidrocloreuro es un agente simpaticomimético que actúa como descongestivo nasal cuando se administra de forma sistémica.

Ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo que pertenece a la clase de los antiinflamatorios derivados del ácido propiónico. Es un derivado del ácido aril carboxílico, el cual tiene propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, y actúa como inhibidor de la función plaquetaria a corto plazo. Todas estas propiedades están relacionadas con su capacidad de inhibición de la síntesis de prostaglandinas.

Bisolfren es una asociación de un agente vasoconstrictor (pseudoefedrina hidrocloreuro) con una dosis analgésica, antipirética y antiinflamatoria de un AINE (ibuprofeno).

### Eficacia clínica y seguridad

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Algunos estudios farmacodinámicos mostraron que cuando se toman dosis únicas de ibuprofeno 400 mg en las 8 h anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata (81 mg), se redujo el efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Aunque hay ciertas dudas respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, la posibilidad de que el uso habitual a largo plazo de ibuprofeno pueda reducir el efecto cardioprotector de dosis bajas de ácido acetilsalicílico no puede excluirse. Se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional del ibuprofeno (ver sección 4.5).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### ***Ibuprofeno:***

#### Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas después de la administración oral se alcanzan en 90 minutos. Después de una dosis única, las concentraciones plasmáticas máximas en adultos sanos son proporcionales a la dosis administrada ( $C_{max}$  es  $17 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  para una dosis de 200 mg y  $30,3 \pm 4,7 \mu\text{g/ml}$  para una dosis de 400 mg). La administración de ibuprofeno con alimentos retrasa su absorción.

#### Distribución

El ibuprofeno no está asociado a ningún fenómeno de acumulación. La unión a proteínas plasmáticas es del 99%.

En el líquido sinovial, ibuprofeno alcanza un nivel estable entre 2 y 8 horas después de su administración. La  $C_{max}$  del líquido sinovial equivale aproximadamente a un tercio de la  $C_{max}$  plasmática. La cantidad de ibuprofeno detectada en la leche materna de las mujeres es menor de 1 mg/24 h tras la administración de 400 mg cada 6 horas.

#### Metabolismo o Biotransformación

Ibuprofeno no es un inductor enzimático. Aproximadamente el 90% de la dosis se metaboliza formando metabolitos inactivos.

#### Eliminación

La eliminación de ibuprofeno tiene lugar principalmente a través de la orina, donde el 10% se elimina de forma inalterada y un 90% se elimina en forma de metabolitos inactivos, formados principalmente por conjugación con glucurónidos. La eliminación se considera completa después de 24 horas.

La semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

La edad, la insuficiencia renal y la insuficiencia hepática no tienen mayores repercusiones sobre los parámetros farmacocinéticos y las variaciones que se han observado no son suficientes para justificar ajustes de la dosificación.

#### Linealidad/ No linealidad

La farmacocinética de ibuprofeno es lineal en dosis terapéuticas.

#### Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

### ***Pseudoefedrina hidrocloreuro:***

### Eliminación

Tras la administración oral, pseudoefedrina hidrocloreto se excreta mayoritariamente (70-90%) inalterado a través de la orina.

La semivida de eliminación depende del pH de la orina. La alcalinización de la orina produce un incremento de la reabsorción tubular, y por consiguiente, un aumento de la semivida de eliminación.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Solo existen datos de toxicidad limitados para la combinación de los fármacos ibuprofeno y pseudoefedrina hidrocloreto.

En base a los diferentes mecanismos de acción de ibuprofeno (antiinflamatorio no esteroideo) y de pseudoefedrina hidrocloreto (simpaticomimético), se observó un perfil de toxicidad específico del compuesto en relación con la actividad farmacodinámica de los monocomponentes, en pruebas de toxicidad no clínicas tras la administración de una sobredosis (datos humanos de pseudoefedrina). Por consiguiente, hubo distintos órganos diana toxicológicos, como por ejemplo lesiones gastrointestinales por ibuprofeno y efectos hemodinámicos y sobre el SNC en el caso de pseudoefedrina. La administración conjunta de ibuprofeno y pseudoefedrina hidrocloreto no produjo ninguna interacción clínicamente significativa. Por tanto, no se esperan efectos aditivos, sinérgicos o potenciadores para la combinación en dosis fija de ibuprofeno/pseudoefedrina hidrocloreto (200 mg/30 mg) en animales y en seres humanos a dosis equivalentes. Este razonamiento también se basa en la ausencia de vías metabólicas competitivas. No existe evidencia científica de que los márgenes de seguridad de los fármacos individuales puedan variar al combinarlos.

## **6 . DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

#### Núcleo

Lactosa monohidrato  
Celulosa microcristalina  
Glicolato sódico de almidón (tipo A)  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento

Alcohol de polivinilo  
Dióxido de titanio (E-171)  
Macrogol/PEG 3350  
Talco

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 25°C.



Conservar en el embalaje original. Conservar el blíster en el embalaje exterior.

#### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Blíster de PVC/PVDC/ aluminio.

Envases de: 10, 20 comprimidos

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Sanofi-aventis, S.A.

C/ Josep Pla, 2

08019 – Barcelona

España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

76389

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: Noviembre 2012

Fecha de la última renovación: Noviembre 2017

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero 2020