

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

**Frenaxsin** 200 mg/30 mg comprimidos recubiertos con película.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 200 mg de ibuprofeno y 30 mg pseudoefedrina hidrocloreto.  
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos redondos de color amarillo recubiertos con película de 11 mm de diámetro y 5 mm de grosor aproximadamente.

### 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 y gripe en adultos y adolescentes a partir de 15 años.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Se debe utilizar la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas (ver sección 4.4).

#### Posología

*Adultos y adolescentes mayores de 15 años:*

Un comprimido (equivalente a 200 mg de ibuprofeno y 30 mg de pseudoefedrina hidrocloreto) cada 6 horas cuando sea necesario.

Para síntomas más intensos, 2 comprimidos (equivalente a 400 mg de ibuprofeno y 60 mg de pseudoefedrina hidrocloreto) cada 6 horas cuando sea necesario, hasta una dosis diaria máxima de 6 comprimidos (equivalente a 1200 mg de ibuprofeno y 180 mg de pseudoefedrina hidrocloreto).

En ningún caso debe excederse la dosis diaria máxima total de 6 comprimidos (equivalente a 1200 mg de 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*

Frenaxsin está contraindicado en niños 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

Vía oral.

Los comprimidos deben tragarse enteros y sin masticar con un vaso grande de agua, preferiblemente durante las comidas.

### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad a ibuprofeno, pseudoefedrina hidrocloreto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes menores de 15 años.
- Mujeres embarazadas en el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.6).
- Madres durante lactancia materna (véase la sección 4.6).
- Pacientes que han demostrado reacciones previas de hipersensibilidad (por ejemplo, broncoespasmo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Antecedentes de hemorragia o perforación digestiva relacionada con tratamiento previo con AINE.
- Úlcera o hemorragia péptica activa o recurrente previa (dos o más episodios diferenciados de ulceración o sangrado comprobados).
- Hemorragia cerebrovascular o de otro tipo.
- Anomalías hematopoyéticas de origen desconocido.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal grave.
- insuficiencia cardíaca grave (clase IV de la NYHA)
- Trastornos cardiovasculares graves, enfermedad coronaria (cardiopatía, hipertensión y angina de pecho), taquicardia, hipertiroidismo, diabetes y feocromocitoma. • 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).
- Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado.
- Riesgo de retención urinaria relacionada con trastornos uretroprostáticos.
- Antecedentes de infarto de miocardio.
- Antecedentes de convulsiones.
- Lupus eritematoso sistémico.
- Uso concomitante de otros agentes vasoconstrictores utilizados como descongestivos nasales de administración oral o nasal (por ejemplo, fenilpropanolamina, fenilefrina y efedrina) y metilfenidato (ver sección 4.5).
- Uso concomitante de inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) no selectivos (iprioniazida) (ver sección 4.5) o uso de inhibidores de la monoaminoxidasa en las dos últimas semanas.

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

Debe evitarse el uso concomitante de Frenaxin con otros AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa (COX)-2.

Pueden reducirse las reacciones adversas utilizando la dosis mínima eficaz durante el periodo más corto necesario para controlar los síntomas (Ver «Efectos gastrointestinales» y «Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares» más adelante)

### **Advertencias especiales relacionadas con la pseudoefedrina:**

- La posología, la duración máxima del tratamiento (4 días para adultos y 3 días para adolescentes) y las contraindicaciones deben cumplirse de forma estricta (ver sección 4.8).
- Deberá informarse a los pacientes de que el tratamiento debe interrumpirse si cursan hipertensión, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, náuseas o cualquier signo neurológico, como aparición o empeoramiento de cefalea.

### **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 Frenaxsin 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.**

### **Neuropatía óptica isquémica**

**Se han notificado casos de neuropatía óptica isquémica con la pseudoefedrina. La pseudoefedrina debe suspenderse si se produce pérdida repentina de la visión o una disminución de la agudeza visual, como escotoma.**

### **Enmascaramiento de los síntomas de infecciones subyacentes**

**Frenaxsin puede enmascarar los síntomas de una infección, lo que puede retrasar el inicio del tratamiento adecuado y, por tanto, empeorar el desenlace de la infección. Esto se ha observado en la neumonía bacteriana extrahospitalaria y en las complicaciones bacterianas de la varicela. Cuando se administre Frenaxsin para aliviar la fiebre o el dolor relacionados con una infección, se recomienda vigilar la infección. En entornos nos hospitalarios, el paciente debe consultar a un médico si los síntomas persisten o empeoran.**

Antes de usar este medicamento, los pacientes deben consultar a su médico en caso de:

- Hipertensión, cardiopatía, hipertiroidismo, psicosis o diabetes.
- Administración concomitante de agentes contra la migraña, en especial los vasoconstrictores alcaloides ergóticos, debido a la actividad  $\alpha$ -simpaticomimética de la pseudoefedrina hidrocloreto.

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, se recomienda lo siguiente:

- Evitar la administración de Frenaxsin en combinación con medicamentos que puedan disminuir el umbral epileptógeno, como derivados de terpeno, clobutinol, principios de tipo atropina y anestésicos locales o en los casos en que haya antecedentes de convulsiones.
- Tomar estrictamente la dosis recomendada en todos los casos e informar a los pacientes acerca de los riesgos de sobredosis si se toma Frenaxsin junto con otros medicamentos que contienen vasoconstrictores.

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

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más sensibles a los efectos en el sistema nervioso central (SNC).

#### **Precauciones de empleo relacionadas con la pseudoefedrina hidrocloreto:**

- En pacientes sometidos a cirugía programada en la que se vayan a usar anestésicos halogenados volátiles, es preferible suspender el tratamiento con Frenaxsin varios días antes de la intervención quirúrgica por el riesgo de hipertensión aguda (ver sección 4.5).
- Debe informarse a los deportistas de que el tratamiento con pseudoefedrina hidrocloreto puede dar lugar a resultados positivos en las pruebas de control antidopaje

#### Interferencias con los análisis serológicos

La pseudoefedrina tiene el potencial de reducir la absorción de iobenguano i-131 en tumores neuroendocrinos, lo que interfiere con la gammagrafía.

#### **Advertencias especiales relacionadas con 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. La administración de Frenaxsin 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).

Los pacientes con asma asociada a rinitis crónica, sinusitis crónica y/o poliposis nasal presentan un riesgo más elevado de reacciones alérgicas cuando toman ácido acetilsalicílico y/o AINE. La administración de Frenaxsin puede provocar una crisis asmática aguda, especialmente en algunos pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico o a un AINE (ver sección 4.3).

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico contra las cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o se sospecha esta situación, se debe buscar asistencia médica y suspender el tratamiento. Debe considerarse el diagnóstico de cefalea por abuso de medicación (CAM) en pacientes que tienen cefaleas frecuentes o diarias a pesar de (o debido a) el uso regular de dichos medicamentos.

Antes de usar este medicamento, los pacientes deben consultar a su médico en caso de trastorno de coagulación sanguínea.

#### *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 Frenaxsin 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:*

Los estudios clínicos sugieren que el uso de ibuprofeno, especialmente en dosis altas (2400 mg/día) puede estar asociado a un ligero aumento de los acontecimientos trombóticos arteriales, como 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) se asocie a un mayor riesgo de sufrir acontecimientos trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-III), cardiopatía isquémica diagnosticada, arteriopatía periférica y/o enfermedad cerebrovascular solo deben recibir tratamiento con ibuprofeno después de considerarlo con cautela y debe evitarse su administración a dosis altas (2400 mg/día).

También se debe hacer una valoración minuciosa antes de iniciar un tratamiento a largo plazo en pacientes con factores de riesgo de acontecimientos cardiovasculares (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y tabaquismo), en concreto si es necesario administrar dosis altas de ibuprofeno (2400 mg/día).

#### *Reacciones cutáneas:*

En casos muy raros se ha descrito la aparición de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, como dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al uso de AINE (ver sección 4.8). Existen indicios de que el riesgo de sufrir estas reacciones es mayor al comienzo del tratamiento; en la mayoría de casos, la reacción aparece durante el primer mes de tratamiento. Frenaxsin debe interrumpirse a la primera aparición de erupción cutánea, lesiones de las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad.

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

- Pacientes de edad avanzada: La farmacocinética del ibuprofeno no se modifica con la edad; no es necesario realizar un ajuste de la dosis en personas de edad avanzada. Sin embargo, se debe tener precaución en los pacientes de edad avanzada ya que aumenta la frecuencia de efectos adversos relacionados con los AINE, en concreto la hemorragia y la perforación digestivas, que pueden ser mortales.
- Es necesario tener precaución y llevar a cabo un control exhaustivo al administrar ibuprofeno a pacientes con antecedentes de enfermedad digestiva, como úlcera péptica, hernia de hiato o hemorragia digestiva.
- En las etapas iniciales del tratamiento, es necesario llevar a cabo un control exhaustivo del gasto urinario y la función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca, pacientes con deterioro crónico de la función renal o hepática, pacientes que toman diuréticos, pacientes hipovolémicos como resultado de una cirugía mayor y, en concreto, pacientes de edad avanzada. Existe un riesgo de insuficiencia renal en adolescentes deshidratados.
- En caso de producirse trastornos visuales durante el tratamiento, se realizará un examen oftalmológico completo.

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

<b>Combinación de pseudoefedrina con:</b>	<b>Posible reacción</b>
IMAO no selectivos (iproniazida):	Hipertensión paroxística e hipertermia, que pueden ser mortales. Debido a la acción de larga duración de los IMAO, esta interacción puede ocurrir hasta 15 días después de suspender la administración del IMAO.
Otros agentes simpaticomiméticos o vasoconstrictores de acción indirecta administrados por vía oral o nasal, medicamentos $\alpha$ -simpaticomiméticos, fenilpropanolamina, fenilefrina, efedrina y metilfenidato:	Riesgo de vasoconstricción y/o crisis hipertensivas.
Inhibidores reversibles de monoaminoxidasa A (IRMA), linezolid, alcaloides ergóticos dopaminérgicos y alcaloides del cornezuelo del centeno vasoconstrictores:	Riesgo de vasoconstricción y/o crisis hipertensivas.
Anestésicos halogenados volátiles:	Hipertensión aguda perioperatoria. En caso de cirugía programada, suspender el tratamiento con Frenaxsin con varios días de antelación.
Guanetidina, reserpina y metildopa:	Puede disminuir el efecto de la pseudoefedrina.
Antidepresivos tricíclicos:	Pueden disminuir o aumentar el efecto de la pseudoefedrina.
Antidepresivos tricíclicos, digitálicos o quinidina:	Aumento de la frecuencia de arritmias.
<b>Uso concomitante de ibuprofeno con:</b>	<b>Posible reacción</b>
Otros AINE, incluidos salicilatos e inhibidores selectivos de COX-2:	La administración concomitante de varios AINE puede aumentar el riesgo de úlceras y hemorragias digestivas, por su efecto sinérgico. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de ibuprofeno con otros AINE (ver sección 4.4).
Digoxina:	El uso concomitante de Frenaxsin con medicamentos que contienen digoxina aumenta las concentraciones séricas de estos últimos. Como norma, no es necesario comprobar las concentraciones séricas de digoxina cuando el ibuprofeno se utiliza de forma correcta (máximo durante 4 días).
Corticosteroides:	Los corticosteroides aumentan el riesgo de acontecimientos adversos, en especial en el tubo digestivo (úlceras o hemorragias digestivas) (ver sección 4.3).
Fármacos antiagregantes:	Aumento del riesgo de hemorragia digestiva (ver sección 4.4).
Ácido acetilsalicílico (dosis bajas):	La administración concomitante de ibuprofeno y ácido acetilsalicílico no se recomienda generalmente debido a un posible aumento de los efectos adversos.



	Los datos experimentales indican que el ibuprofeno puede inhibir competitivamente el efecto del ácido acetilsalicílico a dosis bajas sobre la agregación plaquetaria cuando se administran simultáneamente.
Anticoagulantes: (por ejemplo: warfarina, ticlopidina, clopidogrel, tirofibrán, eptifibatida, abciximab e iloprost)	Los AINE como el ibuprofeno pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes (ver sección 4.4).
Fenitoína:	El uso concomitante de Frenaxsin con medicamentos que contienen fenitoína aumenta las concentraciones séricas de estos últimos. Como norma, no es necesario comprobar las
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):	Aumento del riesgo de hemorragia digestiva (ver sección 4.4).
Litio:	El uso concomitante de Frenaxsin con medicamentos que contienen litio aumenta las concentraciones séricas de estos últimos. Como norma, no es necesario comprobar las
Probenecid y sulfpirazona:	Los medicamentos que contienen probenecid o sulfpirazona pueden retrasar la excreción de ibuprofeno.
Diuréticos, IECA, betabloqueantes y antagonistas de la angiotensina II:	Los AINE pueden reducir el efecto de los diuréticos y de otros antihipertensivos. En algunos pacientes con afectación de la función renal (p. ej., pacientes deshidratados o pacientes de edad avanzada con
Diuréticos ahorradores de potasio:	La administración concomitante de Frenaxsin y diuréticos ahorradores de potasio puede provocar hiperpotasemia (se recomienda comprobar el potasio sérico).
Metotrexato:	La administración de Frenaxsin en las 24 horas previas o posteriores a la administración de metotrexato puede elevar las concentraciones de este fármaco y aumentar sus efectos tóxicos.
Ciclosporina:	El riesgo de efectos renales nocivos debido a la ciclosporina aumenta durante la administración concomitante de algunos fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Este efecto no se
Tacrolimús:	El riesgo de nefrotoxicidad aumenta si ambos fármacos se administran de forma concomitante.
Zidovudina:	Existen indicios de que el riesgo de hemartrosis y hematoma aumenta en los pacientes hemofílicos con VIH (+) que reciben tratamiento simultáneo con zidovudina e ibuprofeno.
Sulfonilureas:	En estudios clínicos se ha demostrado la existencia de interacciones entre los fármacos antiinflamatorios no esteroideos y los antidiabéticos (sulfonilureas). Aunque hasta la fecha no se han

Antibióticos quinolonas:	Los datos obtenidos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones asociado a los antibióticos quinolónicos. Los pacientes que toman AINE y quinolonas pueden
Heparinas; Gingko biloba:	Mayor riesgo de hemorragia.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

###### *Pseudoefedrina:*

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). El uso de la pseudoefedrina hidrocloreto disminuye el flujo sanguíneo uterino de la madre; sin embargo, los datos clínicos son insuficientes con respecto a los efectos sobre el embarazo.

###### *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, Frenaxin está contraindicado durante el embarazo y no se recomienda utilizar en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

##### Lactancia:

Las medidas que deben tomarse durante la lactancia son el resultado de la presencia de pseudoefedrina hidrocloreto en la formulación del medicamento: la pseudoefedrina hidrocloreto se excreta en la leche materna humana. Al tener en cuenta los posibles efectos neurológicos y cardiovasculares de los vasoconstrictores, la toma de este medicamento está contraindicada durante la lactancia.

##### Fertilidad:

Existen algunos datos que señalan que los fármacos que inhiben la ciclooxigenasa o la síntesis de prostaglandinas pueden disminuir la fertilidad femenina por sus efectos en la ovulación. Estos efectos son reversibles después de suspender el tratamiento.

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

La influencia de Frenaxin sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada. Los pacientes que experimentan mareos, alucinaciones, cefalea inusual y alteraciones visuales o auditivas deben evitar conducir o utilizar máquinas. La administración única o el uso a corto plazo de este medicamento no suele justificar la adopción de precauciones especiales.

#### 4.8. Reacciones adversas

Los acontecimientos adversos notificados con más frecuencia en relación con el ibuprofeno son de naturaleza digestiva. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia digestiva,



en ocasiones mortal, sobre todo en personas de edad avanzada (ver sección 4.4). Tras la administración del fármaco se ha comunicado la aparición de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerosa y agudización de la colitis y la enfermedad de Crohn (ver sección 4.4 «Advertencias y precauciones especiales de empleo»). Con menor frecuencia, se ha observado gastritis. En general, el riesgo de desarrollar acontecimientos adversos, en particular el riesgo de complicaciones digestivas graves, aumenta con la dosis y con la duración del tratamiento.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de ibuprofeno. Pueden consistir en:

- (a) Reacciones alérgicas no específicas y anafilaxia.
- (b) Reactividad del aparato respiratorio, como asma, agravamiento del asma, broncoespasmo o disnea
- (c) Diversas reacciones cutáneas, p. ej., erupciones cutáneas de varios tipos, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y, en raras ocasiones, dermatosis ampollosa y exfoliativa (incluida 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 cardiaca en relación con el tratamiento con AINEs.

Los datos obtenidos en estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, en particular a dosis altas (2400 mg al día) se asocia a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o ictus) (ver sección 4.4).

En la lista siguiente se enumeran las reacciones adversas experimentadas con ibuprofeno y pseudoefedrina a dosis de medicamento no sujeto a prescripción médica durante el uso a corto plazo. En el tratamiento de enfermedades crónicas, con tratamiento a largo plazo, pueden producirse reacciones adversas adicionales.

Se informará a los pacientes de la necesidad de dejar de tomar Frenaxsin de inmediato y consultar a un médico si experimentan una 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	Empeoramiento de inflamaciones infecciosas, (por ejemplo, fascitis necrosante), meningitis aséptica (rigidez del cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación) en pacientes con enfermedades autoinmunitarias preexistentes (lupus eritematoso sistémico y enfermedad mixta del tejido conjuntivo)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Ibuprofeno	Muy raras	Trastornos hematopoyéticos (anemia, leucopenia, trombocitopenia, pancitopenia y 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 raras	Las reacciones de hipersensibilidad generalizada graves, cuyos signos pueden ser edema facial, angioedema, disnea, taquicardia, hipotensión y choque anafiláctico.
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Ibuprofeno	Muy raras	Reacciones de tipo psicótico y depresión
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Frecuencia no conocida	Agitación, alucinaciones, ansiedad, comportamiento anormal e insomnio
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Trastornos del sistema nervioso central, tales como cefalea, mareos, dificultad para dormir, agitación, irritabilidad o fatiga
	Pseudoefedrina hidrocloreuro	Raras	insomnio, nerviosismo, ansiedad, agitación, temblores y alucinaciones

	Pseudoefedrina hidrocloruro	Frecuencia no conocida	Ictus hemorrágico, ictus isquémico, convulsiones y cefalea
<b>Trastornos oculares</b>	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Alteraciones visuales
	Pseudoefedrina hidrocloruro	Frecuencia no conocida	Neuropatía óptica isquémica
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Ibuprofeno	Raras	Tinnitus
<b>Trastornos cardiacos</b>	Ibuprofeno	Muy raras	Palpitaciones, insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio
	Pseudoefedrina hidrocloruro	Frecuencia no conocida	Palpitaciones, taquicardia, dolor torácico y arritmias
<b>Trastornos vasculares</b>	Ibuprofeno	Muy rara	Hipertensión arterial
	Pseudoefedrina hidrocloruro	Frecuencia no conocida	Hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Pseudoefedrina hidrocloruro	Raras	Empeoramiento del asma o reacción de hipersensibilidad con broncoespasmo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Ibuprofeno	Frecuentes	Malestar gastrointestinal, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, flatulencia, diarrea, estreñimiento y pérdida ligera de sangre gastrointestinal en casos raros que puede producir anemia

	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Úlceras gastrointestinales en ocasiones con hemorragia y/o perforación, gastritis, estomatitis ulcerosa, empeoramiento de la colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4).
	Ibuprofeno	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, estenosis intestinal de tipo diafragma
	Pseudoefedrina hidrocloreto	Frecuencia no conocida	Sequedad de boca, sed, náuseas, vómitos, <b>colitis isquémica</b>
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Ibuprofeno	Muy raras	Disfunción hepática, daño hepático, especialmente en tratamiento a largo plazo, insuficiencia hepática y hepatitis aguda
<b>Trastornos de la piel y tejido subcutáneo</b>	Ibuprofeno	Poco frecuentes	Exantema buloso como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell), alopecia,
	Ibuprofeno	Muy raras	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés), fotosensibilidad, pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
	Ibuprofeno	Frecuencia no conocida	Reacciones de fotosensibilidad
	Pseudoefedrina hidrocloreto	Frecuencia no conocida	<b>Reacciones cutáneas graves, incluyendo pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), exantema, urticaria, prurito, hiperhidrosis</b>

<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Ibuprofeno	Rara	Lesión del tejidorenal (necrosis papilar) y concentraciones elevadas de 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 de micción

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar 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. Website: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es)

#### **4.9. Sobredosis**

Es probable que los efectos clínicos de sobredosis sean debidos a la pseudoefedrina hidrocloreuro más que al ibuprofeno en este medicamento. Los efectos no se corresponden bien con la dosis tomada debido a la sensibilidad de cada sujeto a las propiedades simpaticomiméticas.

##### *Síntomas del efecto simpaticomimético*

Depresión del SNC, como por ejemplo, sedación, apnea, cianosis y coma.

Estimulación del SNC (los niños son más propensos), como por ejemplo, insomnio, alucinaciones, convulsiones y temblores.

Además de los síntomas ya mencionados como efectos adversos, pueden aparecer los siguientes síntomas: crisis hipertensiva, arritmias cardíacas, debilidad y tensión muscular, euforia, excitación, sed, dolor torácico, mareos, acúfeno, ataxia, visión borrosa e hipotensión.

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

Somnolencia, nistagmo, acúfeno, hipotensión, acidosis metabólica y pérdida de conciencia.

En caso de intoxicación grave se puede producir acidosis metabólica.

##### *Medidas terapéuticas*

No se dispone de antídotos específicos.

Considerar la posibilidad de administrar carbón activado por vía oral si el paciente acude en la hora siguiente a la toma de una cantidad potencialmente tóxica.

Comprobar los niveles de electrolitos y realizar un ECG. En caso de inestabilidad cardiovascular y/o desequilibrio electrolítico sintomático, iniciar el tratamiento sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparados para la tos y el resfriado: Otros preparados combinados para el resfriado.

Código ATC: R05X

Pseudoefedrina hidrocloreto 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.

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

Frenaxsin es una combinación de un vasoconstrictor (pseudoefedrina hidrocloreto) y una dosis analgésica de un AINE (ibuprofeno).

Los efectos simpaticomiméticos de la pseudoefedrina producen vasoconstricción aliviando la congestión nasal y de cabeza.

El ibuprofeno es un medicamento anti-inflamatorio y antipirético que pertenece al grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos.

Se ha demostrado su efectividad en humanos para reducir los síntomas asociados con la inflamación y la gripe. (Dolor, fiebre e inflamación).

#### **Eficacia clínica y seguridad:**

Datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir de forma competitiva el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Varios estudios farmacodinámicos revelan que, al administrar una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas previas o en los 30 minutos siguientes a la administración de ácido acetilsalicílico (81 mg) se observó un menor efecto del ácido acetilsalicílico en la formación de tromboxano o durante 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. No se considera probable la aparición de efectos clínicamente relevantes al usar ibuprofeno de manera ocasional (véase la sección 4.5).

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### *Ibuprofeno:*

A dosis terapéuticas, la farmacocinética del ibuprofeno es lineal.

#### Absorción:

Los niveles séricos máximos se alcanzan aproximadamente 90 minutos después de la administración oral. Con la administración de dosis única por vía oral, los niveles séricos máximos en adultos son proporcionales a la dosis ( $C_{\text{máx.}} 17 \pm 3,5 \mu\text{g/ml}$  para una dosis de 200 mg y de  $30,3 \pm 4,7 \mu\text{g/ml}$  para una dosis de 400 mg). La absorción de ibuprofeno se retrasa por la ingestión de alimentos.

#### Distribución:

El ibuprofeno no se acumula. Se une a las proteínas plasmáticas en un 99 %.

En el líquido sinovial, ibuprofeno alcanza un nivel estable entre dos y ocho horas después de la administración. La  $C_{\text{máx.}}$  del líquido sinovial equivale aproximadamente a un tercio de la de la  $C_{\text{máx.}}$  plasmática. Después de la administración de una dosis de 400 mg de ibuprofeno cada 6 horas en mujeres en periodo de lactancia, la cantidad de ibuprofeno recuperada en la leche es inferior a 1 mg cada 24 horas.

#### Biotransformación:

El ibuprofeno no tiene ningún efecto inductor enzimático. Aproximadamente el 90% de la dosis se metaboliza formando metabolitos inactivos.

#### Eliminación:

El ibuprofeno se excreta principalmente por la orina. El ibuprofeno se excreta por completo en 24 horas, un 10 % se elimina de forma inalterada y un 90 % en forma de metabolitos inactivos, sobre todo glucuroconjugados.

La semivida de eliminación es de 2 horas aproximadamente.

Los parámetros farmacocinéticos del ibuprofeno solo se modifican ligeramente en personas de edad avanzada, en pacientes con insuficiencia renal y en pacientes con insuficiencia hepática. Las alteraciones observadas no requieren un ajuste de dosis.

#### Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de ibuprofeno es lineal en dosis terapéuticas.

### *Pseudoefedrina hidrocloreto:*

Absorción: La pseudoefedrina se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la administración oral, sin metabolismo de primer paso. El comienzo de la acción se produce después de 15-30 minutos, manteniendo su efecto descongestivo durante 3-4 horas en el caso de las formas farmacéuticas de liberación inmediata.

Los efectos pueden prolongarse hasta 12 horas tras la administración de 120 mg por vía oral en formas de liberación prolongada. Los alimentos parecen retrasar la absorción de la pseudoefedrina, pero cuando ésta se administra en formas de liberación prolongada, los alimentos apenas afectan a la absorción.

Distribución: Se desconoce su capacidad para unirse a proteínas plasmáticas. Presenta un  $V_d$  entre 2,64 y 3,51 l/kg. La pseudoefedrina es capaz de atravesar la placenta, y parece excretarse en la leche, obteniéndose un 0.5% de la dosis oral en la leche al cabo de 24 horas.



**Metabolismo:** La pseudoefedrina se metaboliza por N-desmetilación en el hígado, de una manera incompleta e inferior al 1%, dando lugar al metabolito nor-pseudoefedrina.

**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 pre-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 Frenaxin 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

### Evaluación del riesgo medioambiental

El ibuprofeno puede mostrar un riesgo medioambiental para el medio acuático, especialmente en peces.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

#### Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina  
Fosfato cálcico dibásico (anhidro)  
Croscarmelosa sódica  
Almidón de maíz  
Sílice coloidal anhidra  
Estearato magnésico

#### Recubrimiento del comprimido

Hipromelosa  
Macrogol 400  
Talco  
Dióxido de titanio (E171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)

## **6.2. Incompatibilidades**

No procede

## **6.3. Periodo de validez**

30 meses

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

No conservar a temperatura superior a 30°C

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

Blíster de PVC/PVDC/aluminio a prueba de niños.

Envases: 12 o 24 comprimidos recubiertos con película

Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envase.

## **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 las normativas locales o se procederá a su devolución a la Farmacia.

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

JOHNSON & JOHNSON S.A.

Paseo Doce Estrellas, 5-7

28042

Madrid

España

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

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

Marzo 2020

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

Noviembre 2020