

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Byner 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Byner 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Byner 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 200 mg de ibuprofeno.

Excipiente(s) con efecto conocido: 72,22 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Byner 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Cada comprimido contiene 400 mg de ibuprofeno.

Excipiente(s) con efecto conocido: 144,43 mg de lactosa monohidrato por comprimido.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

- Comprimido recubierto con película

Byner 200 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos oblongos, biconvexos, de color blanco a blanquecino y recubiertos con película.
Las dimensiones de cada comprimido son de aproximadamente 14,5 mm × 6,5 mm.

Byner 400 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimidos oblongos, biconvexos, de color blanco a blanquecino, recubiertos con película y ranurados por un lado para su división en dos partes.
Las dimensiones de cada comprimido son de aproximadamente 20 mm × 8 mm.
La línea de corte sirve únicamente para ayudarle a partir el comprimido con el fin de facilitar su ingestión y no para dividirlo en dosis iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor de leve a moderado y la fiebre.

Tratamiento sintomático a corto plazo del dolor y la febrícula asociados al resfriado común.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las reacciones adversas pueden minimizarse empleando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver sección 4.4).

Adultos y adolescentes mayores de 12 años:

La dosis única habitual es de 200 mg - 400 mg, hasta tres veces al día según sea necesario. La dosis única máxima no debe exceder los 400 mg.

Espere al menos 4-6 horas entre dosis consecutivas y no tome más de 1200 mg en un período de 24 horas.

Se recomienda al paciente que consulte a su médico (a menos que un médico le aconseje lo contrario) si es adulto y tiene que tomar este producto durante más de 3 días en caso de fiebre, durante más de 5 días en caso de tratamiento del dolor o si sus síntomas empeoran.

Si un adolescente necesita tomar este medicamento durante más de 3 días, o si los síntomas empeoran, debe consultarse al médico.

Población pediátrica

Byner no es adecuado para su uso en niños menores de 12 años. Para esta población se dispone de otras formulaciones de ibuprofeno más apropiadas.

Personas de edad avanzada

Los AINE deben utilizarse con especial precaución en pacientes de edad avanzada, que son más propensos a las reacciones adversas (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se considera necesario el tratamiento, deberá utilizarse la dosis más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas. Deberá revisarse el tratamiento a intervalos regulares y suspenderse si no se observa ningún beneficio o si aparece intolerancia.

Insuficiencia renal

En los pacientes con reducción leve o moderada de la función renal deberá mantenerse la dosis lo más baja posible y administrarse durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas, y deberá vigilarse la función renal (para los pacientes con insuficiencia renal grave ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

En los pacientes con reducción leve o moderada de la función hepática deberá mantenerse la dosis lo más baja posible y administrarse durante el menor tiempo necesario (para los pacientes con insuficiencia hepática grave ver sección 4.3).

Forma de administración

Solo para administración oral y uso a corto plazo.

Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse con agua.

Se recomienda a los pacientes con el estómago delicado tomar Byner con alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes que hayan presentado previamente reacciones de hipersensibilidad (por ejemplo, asma, rinitis, angioedema o urticaria) en respuesta al ácido acetilsalicílico u otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Úlcera gástrica o duodenal activa, o antecedentes de úlcera gastrointestinal/hemorragia recurrente (dos o más episodios diferentes de ulceración o hemorragia demostrados).

Antecedentes de hemorragia o perforación gastrointestinal en relación con tratamientos anteriores con AINE.

Insuficiencia cardíaca (NYHA clase IV), insuficiencia renal o insuficiencia hepática graves (ver sección 4.4).

Diátesis hemorrágica y trastornos de la coagulación.

Deshidratación significativa (a causa de vómitos, diarrea o ingesta insuficiente de líquidos).

Hemorragia cerebrovascular o de otro tipo activa.

Niños menores de 12 años.

Último trimestre del embarazo (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe evitarse el uso concomitante de Byner y AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la cicloxigenasa 2.

Los pacientes con asma deben consultar a su médico antes de usar ibuprofeno (ver más abajo).

Las reacciones adversas pueden minimizarse empleando la dosis eficaz más baja durante el menor tiempo necesario para controlar los síntomas (ver la sección 4.2 y los riesgos gastrointestinales [GI] y cardiovasculares más abajo). Dosis superiores a las recomendadas pueden causar riesgos graves.

En las siguientes afecciones solo deberá administrarse Byner tras cuidadosa consideración de la relación riesgo-beneficio:

- Lupus eritematoso sistémico (LES) u otras enfermedades autoinmunitarias
- Trastorno congénito del metabolismo de la porfirina (por ejemplo, porfiria aguda intermitente)
- El primer y el segundo trimestre del embarazo (ver sección 4.6)
- Lactancia (ver sección 4.6)

En los casos siguientes hay que tener especial cuidado:

- Enfermedades gastrointestinales, incluida la enteropatía inflamatoria crónica (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn)
- Insuficiencia cardíaca e hipertensión
- Reducción de la función renal
- Disfunción hepática
- Alteración de la hematopoyesis
- Anomalías en la coagulación sanguínea
- Alergias, rinitis alérgica, inflamación crónica de la mucosa nasal, vegetaciones, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma bronquial, ya que estos pacientes presentan un riesgo mayor de reacciones alérgicas. Estas reacciones alérgicas pueden presentarse como ataques de asma (lo que se denomina asma analgésica), edema de Quincke o urticaria
- Inmediatamente después de intervenciones de cirugía mayor

Hemorragia, úlcera y perforación gastrointestinales

Se han notificado casos de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales, potencialmente mortales, en cualquier momento durante el tratamiento con cualquiera de los AINE, con o sin síntomas de advertencia o antecedentes de afecciones digestivas graves.

El riesgo de hemorragia, úlcera o perforación gastrointestinales es mayor a medida que aumenta la dosis de AINE, en pacientes con antecedentes de úlcera, sobre todo si hubo complicaciones por hemorragia o perforación (ver sección 4.3), y en las personas de edad avanzada. Estos pacientes deben iniciar el tratamiento a la dosis más baja disponible. Para estos pacientes, así como para los que requieren tratamiento concomitante con dosis bajas de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos que puedan

incrementar el riesgo gastrointestinal (ver a continuación y la sección 4.5), debe considerarse la posibilidad de instaurar un tratamiento combinado con agentes protectores (por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol).

Los pacientes con antecedentes de toxicidad gastrointestinal, especialmente los personas de edad avanzada, deben notificar cualquier síntoma abdominal inusual (especialmente hemorragia GI), en particular en las etapas iniciales del tratamiento.

Se recomienda precaución en pacientes que reciben tratamiento concomitante con medicamentos que pueden aumentar el riesgo de úlcera o hemorragia, como corticoesteroides orales, anticoagulantes como la warfarina o la heparina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico (ver sección 4.5).

Si un paciente en tratamiento con Byner desarrolla hemorragia o úlcera gastrointestinal, deberá retirarse el tratamiento.

Los AINE deben administrarse con precaución a pacientes con antecedentes de enfermedades digestivas (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), ya que estas pueden agravarse (ver sección 4.8).

Personas de edad avanzada La frecuencia de reacciones adversas a los AINE es mayor en las personas de edad avanzada. La hemorragia y la perforación gastrointestinales en concreto pueden resultar mortales (ver sección 4.2).

Efectos cardiovasculares y cerebrovasculares

Se requiere precaución (comentarlo con el doctor o farmacéutico) antes de iniciar el tratamiento en pacientes con antecedentes de hipertensión o insuficiencia cardíaca, por ejemplo con retención de líquidos; se han comunicado casos de hipertensión y edema asociados con el tratamiento con AINE.

Los estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2400 mg diarios), puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o derrame cerebral). En general los estudios epidemiológicos no indican que el ibuprofeno a dosis bajas (por ejemplo, ≤ 1200 mg/día) se asocie a un mayor riesgo de episodios trombóticos arteriales.

Los pacientes con hipertensión no controlada, insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA II-III), cardiopatía isquémica establecida, arteriopatía periférica o enfermedad cerebrovascular solo deben tratarse con ibuprofeno tras cuidadosa consideración, y deberán evitarse las dosis altas (2400 mg/día).

Asimismo, los pacientes con factores de riesgo de episodios cardiovasculares (por ejemplo, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes *mellitus*, tabaquismo) deberán ser objeto de cuidadosa consideración antes de iniciar el tratamiento a largo plazo, sobre todo si se requieren dosis altas de ibuprofeno (2400 mg/día).

Reacciones cutáneas graves

Muy raramente se han notificado casos de reacciones cutáneas graves, algunas de ellas mortales, incluidos la dermatitis exfoliativa, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, en asociación con el uso de AINE (ver sección 4.8). El mayor riesgo para el paciente se da al inicio del tratamiento, describiéndose la mayoría de los casos durante el primer mes de tratamiento. Se ha notificado pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) asociada a productos que contienen ibuprofeno. Ante la primera aparición de erupción cutánea, lesiones en las mucosas o cualquier otro signo de hipersensibilidad deberá interrumpirse el tratamiento con Byner.

Excepcionalmente, la varicela puede ser la causa de complicaciones infecciosas graves tanto cutáneas como de los tejidos blandos. Hasta la fecha no ha sido posible descartar la contribución de los AINE en el empeoramiento de estas infecciones. Por lo tanto, es aconsejable evitar el uso de Byner en caso de varicela.

Efectos renales

Debido a su efecto sobre la perfusión renal, el ibuprofeno puede provocar retención de sodio, potasio y líquidos en pacientes sin antecedentes de trastornos renales. Esto puede causar edema o incluso desembocar en una insuficiencia cardíaca o hipertensión en pacientes con predisposición a ello.

Al igual que con otros AINE, la administración prolongada de ibuprofeno a animales ha dado lugar a necrosis papilar renal y otros cambios renales patológicos. En el ser humano se han comunicado casos de nefritis intersticial aguda con hematuria, proteinuria y, en ocasiones, síndrome nefrótico. Asimismo, se han observado casos de toxicidad renal en pacientes en los que las prostaglandinas desempeñan un papel compensatorio en el mantenimiento de la perfusión renal. En estos pacientes la administración de AINE puede causar una reducción dependiente de la dosis en la formación de prostaglandinas y, como consecuencia, en el flujo sanguíneo renal, lo que puede precipitar una descompensación renal manifiesta. Los pacientes cuyo riesgo de sufrir esta reacción es mayor son aquellos con disfunción renal, insuficiencia cardíaca, disfunción hepática, los que toman diuréticos e inhibidores de la ECA, y los personas de edad avanzada. Tras la interrupción del tratamiento con AINE se suele recuperar el estado anterior al tratamiento.

Existe riesgo de insuficiencia renal en niños y adolescentes deshidratados, así como en personas de edad avanzada.

Reacciones alérgicas

Muy raramente se observan reacciones de hipersensibilidad agudas graves (por ejemplo, choque anafiláctico). Ante los primeros signos de reacción de hipersensibilidad tras la toma/administración de Byner, deberá interrumpirse el tratamiento. El personal especializado deberá iniciar las medidas médicamente necesarias de acuerdo con los síntomas.

Debe tenerse precaución en pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad o alérgicas, ya que su riesgo de reacciones de hipersensibilidad con Byner podría ser mayor.

Otras precauciones

Los antecedentes (o afecciones actuales) de asma bronquial, rinitis crónica, sinusitis, pólipos nasales, vegetaciones o enfermedades alérgicas pueden precipitar un broncoespasmo, urticaria o un angioedema.

El ibuprofeno puede enmascarar los signos o síntomas de una infección (fiebre, dolor e hinchazón).

El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para cefaleas puede empeorarlas. Si se experimenta o se sospecha dicha situación, deberá obtenerse consejo médico e interrumpirse el tratamiento. En pacientes que tienen dolores de cabeza frecuentes o diarios a pesar de (o debido a) el uso regular de medicamentos para el dolor de cabeza deberá sospecharse el diagnóstico de cefalea por uso excesivo de analgésicos.

En términos generales, el consumo habitual de analgésicos, especialmente la combinación de varias sustancias analgésicas activas, puede provocar daño renal permanente con riesgo de insuficiencia renal. Este riesgo puede aumentar con la pérdida de sales y la deshidratación asociadas con el esfuerzo físico. Por lo tanto, debe evitarse.

Durante el tratamiento con ibuprofeno se han observado algunos casos con síntomas de meningitis aséptica como rigidez en el cuello, cefalea, náuseas, vómitos, fiebre o desorientación en pacientes con trastornos autoinmunitarios subyacentes (como el lupus eritematoso sistémico o la enfermedad mixta del tejido conjuntivo).

El ibuprofeno puede inhibir temporalmente la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de hemorragia. Por lo tanto, deberá observarse cuidadosamente a los pacientes con alteraciones de la coagulación o en tratamiento con anticoagulantes.

En caso de tratamiento a largo plazo con ibuprofeno deberán realizarse revisiones periódicas de las funciones hepática y renal y hemogramas, sobre todo en pacientes de alto riesgo.

Debe evitarse el consumo de alcohol, ya que puede intensificar los efectos secundarios de los AINE, especialmente si afectan al tubo digestivo o al sistema nervioso central.

Los pacientes en tratamiento con ibuprofeno deben comunicar a su médico cualquier signo o síntoma de úlcera o hemorragia digestivas, visión borrosa u otros síntomas oculares, erupción cutánea, aumento de peso o edema.

En cuanto a la fertilidad femenina, ver sección 4.6.

Byner contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, alactasia laponica o intolerancia a la glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por tableta; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Debe evitarse la asociación de ibuprofeno con:

Ácido acetilsalicílico: no se suele recomendar la administración concomitante de ácido acetilsalicílico e ibuprofeno debido a la posibilidad de aumento de los efectos adversos, a menos que el médico haya aconsejado la administración de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (75 mg al día como máximo).

Los datos experimentales indican que el ibuprofeno puede inhibir competitivamente el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Aunque existen dudas con respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no puede descartarse la posibilidad de que el uso regular de ibuprofeno a largo plazo reduzca el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico a dosis bajas. No se considera probable la aparición de efectos clínicamente relevantes con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).

Otros AINE, incluidos los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2: evítese el uso concomitante de dos o más AINE, ya que este puede aumentar el riesgo de aparición de efectos adversos (ver sección 4.4).

El ibuprofeno debe utilizarse con precaución en combinación con:

Anticoagulantes: los AINE pueden aumentar los efectos de los anticoagulantes como la warfarina (ver sección 4.4).

Antihipertensivos (inhibidores de la ECA, bloqueantes β , antagonistas del receptor de la angiotensina-II) y diuréticos: los AINE pueden disminuir el efecto de estos fármacos. Los diuréticos pueden aumentar el riesgo de nefrotoxicidad de los AINE. La administración concomitante de ibuprofeno y diuréticos ahorradores de potasio o inhibidores de la ECA puede producir hiperpotasemia. Es necesario vigilar cuidadosamente los niveles de potasio.

Captopril: los estudios experimentales indican que el ibuprofeno contrarresta el efecto de aumento de la excreción de sodio del captopril.

Corticoesteroides: aumento del riesgo de úlcera o hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4).

Inhibidores plaquetarios e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (ver sección 4.4). Los AINE no deben combinarse con agentes antiplaquetarios como la ticlopidina debido a la inhibición aditiva de la función plaquetaria.

Glucósidos cardíacos: los AINE pueden empeorar la insuficiencia cardíaca, reducir la tasa de filtración glomerular y aumentar los niveles plasmáticos de glucósidos cardíacos (por ejemplo, digoxina).

Litio: hay datos indicativos de posibles incrementos en los niveles plasmáticos de litio.

Metotrexato: los AINE inhiben la secreción tubular de metotrexato y pueden producirse ciertas interacciones metabólicas cuyo resultado es la disminución del aclaramiento de metotrexato. La administración de ibuprofeno en las 24 horas anteriores o posteriores a la administración de metotrexato puede conducir a concentraciones elevadas de metotrexato y un aumento de sus efectos tóxicos. Por lo tanto, debe evitarse el uso concomitante de AINE y altas dosis de metotrexato. Debe tenerse en cuenta también el posible riesgo de interacciones durante el tratamiento con dosis bajas de metotrexato, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. En casos de politerapia deberá supervisarse la función renal.

Ciclosporina: aumento del riesgo de nefrotoxicidad.

Mifepristona: no deben utilizarse AINE durante 8-12 días después de la administración de mifepristona, ya que los AINE pueden reducir el efecto de la mifepristona.

Tacrolímús: cuando los AINE se administran con tacrolímús existe un posible incremento del riesgo de nefrotoxicidad.

Zidovudina: cuando los AINE se administran con zidovudina aumenta el riesgo de toxicidad hematológica. Existen datos indicativos de un aumento del riesgo de hemartrosis y hematomas en pacientes hemofílicos infectados por el VIH en tratamiento concomitante con zidovudina e ibuprofeno.

Quinolonas: los datos en animales indican que los AINE pueden aumentar el riesgo de convulsiones cuando se asocian con quinolonas. Los pacientes que toman AINE y quinolonas pueden presentar un mayor riesgo de desarrollar convulsiones.

Sulfonilureas: los AINE pueden aumentar el efecto hipoglucemiante de las sulfonilureas. En caso de tratamiento simultáneo, se recomienda la monitorización de los niveles de glucosa en la sangre.

Aminoglucósidos: los AINE pueden reducir la velocidad de la eliminación de los aminoglucósidos y aumentar su toxicidad.

Inhibidores de la isoforma CYP2C9 (por ejemplo, voriconazol o fluconazol): la administración concomitante de ibuprofeno con inhibidores de la CYP2C9 puede aumentar la exposición a ibuprofeno (sustrato de la CYP2C9). En un estudio con voriconazol y fluconazol (inhibidores de la CYP2C9) se ha demostrado un aumento de la exposición al S(+)-ibuprofeno de aproximadamente el 80 al 100 %. Si se administran inhibidores potentes de la CYP2C9 concomitantemente debería considerarse la reducción de la dosis de ibuprofeno, en particular cuando se administran altas dosis de ibuprofeno ya sea con voriconazol o con fluconazol.

Colestiramina: el tratamiento concomitante con colestiramina e ibuprofeno se traduce en una prolongación y reducción (25 %) de la absorción del ibuprofeno. Los medicamentos deben administrarse con una separación de al menos dos horas.

Extractos herbarios: el ginkgo biloba puede potenciar el riesgo de hemorragia con los AINE.

Alcohol: debe evitarse el uso de ibuprofeno en individuos con consumo crónico de alcohol (14-20 bebidas/semana o más) debido al mayor riesgo de efectos adversos gastrointestinales significativos, incluida la hemorragia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar adversamente al embarazo o al desarrollo del embrión/feto. Los datos de estudios epidemiológicos indican la existencia de un mayor riesgo de aborto espontáneo y de malformaciones cardíacas y gastrosquisis tras el uso de un inhibidor de la síntesis de

prostaglandinas en las primeras etapas del embarazo. El riesgo absoluto de malformaciones cardiovasculares se incrementó desde menos del 1 % hasta aproximadamente el 1,5 %. Se cree que el riesgo aumenta con la dosis y la duración del tratamiento.

En animales se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas produce un aumento de pérdidas antes y después de la implantación, y de la letalidad embrionofetal. Además, se ha comunicado una mayor incidencia de diversas malformaciones, incluso cardiovasculares, en animales que recibieron un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico.

No debe administrarse Byner durante el primer y segundo trimestre del embarazo, a no ser que sea claramente necesario. Si una mujer que está intentando concebir o que se halla en el primer o segundo trimestre del embarazo toma Byner, la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corta posible.

Durante el tercer trimestre del embarazo todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer:

al feto a:

- toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso de Botal e hipertensión pulmonar);
- disfunción renal, que puede progresar a insuficiencia renal con oligohidroamniosis.

A la madre y al recién nacido, en el final del embarazo, a:

- posible prolongación del tiempo de hemorragia por un efecto antiagregante que puede producirse incluso a dosis muy bajas;
- inhibición de las contracciones uterinas, lo que se traduce en un parto retardado o prolongado.

En consecuencia, Byner está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo.

Lactancia

El ibuprofeno se excreta en la leche materna, pero a dosis terapéuticas y en un tratamiento a corto plazo parece improbable que pueda afectar al lactante. Sin embargo, si se prescribe un tratamiento más largo, deberá considerarse la posibilidad de destetar precozmente al bebé.

Fertilidad

El uso de ibuprofeno puede perjudicar la fertilidad y no se recomienda en mujeres que estén intentando concebir. Deberá considerarse la retirada del ibuprofeno en aquellas mujeres que tienen dificultades para concebir o que se están sometiendo a pruebas para descubrir la causa de la infertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del ibuprofeno sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas suele ser nula. Sin embargo, dado que a dosis altas pueden experimentarse efectos secundarios como fatiga, somnolencia, vértigo (notificado frecuentemente) y alteraciones visuales (notificadas poco frecuentemente), es posible que en casos individuales se vea afectada la capacidad de conducir un coche o manejar maquinaria. El consumo simultáneo de alcohol potencia este efecto.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más frecuentemente observadas son de naturaleza digestiva. Pueden producirse úlceras pépticas, perforación o hemorragia gastrointestinal, a veces mortal, particularmente en las personas de edad avanzada (ver sección 4.4). Se han notificado casos de náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, dispepsia, dolor abdominal, melena, hematemesis, estomatitis ulcerativa, exacerbación de la colitis y enfermedad de Crohn (ver sección 4.4) tras su administración. Con menor frecuencia se ha observado gastritis.

Las reacciones adversas dependen, en su mayoría, de la dosis. En concreto, el riesgo de aparición de hemorragias digestivas depende del intervalo de dosificación y la duración del tratamiento. Otros factores de riesgo conocidos, ver sección 4.4.

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, que pueden consistir en:

- (a) reacciones alérgicas inespecíficas y anafilaxia;
- (b) reactividad de las vías respiratorias, por ejemplo, asma, agravamiento del asma, broncoespasmo, disnea;
- (c) diversas reacciones cutáneas, por ejemplo, prurito, urticaria, púrpura, angioedema y muy rara vez dermatosis exfoliativas y ampollosas (incluidos el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica).

Se ha descrito el empeoramiento de inflamaciones relacionadas con la infección (por ejemplo, el desarrollo de fascitis necrosante) con el uso concomitante de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos. Si aparecen signos de infección (o estos empeoran) durante el uso de Byner, acuda al médico sin demora.

En casos excepcionales pueden producirse infecciones graves en la piel y complicaciones en los tejidos blandos durante la varicela.

Los estudios clínicos indican que el uso de ibuprofeno, especialmente a dosis altas (2400 mg diarios), puede estar asociado a un pequeño aumento del riesgo de episodios trombóticos arteriales (por ejemplo, infarto de miocardio o derrame cerebral) (ver sección 4.4).

Se han notificado casos de edema, hipertensión e insuficiencia cardíaca asociados con el tratamiento con AINE.

La convención de frecuencias y la clasificación por órgano, aparato o sistema de MedDRA muestra las reacciones adversas al menos posiblemente relacionadas con el ibuprofeno. Se utilizan los siguientes grupos de frecuencia: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Poco frecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), Raras (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), Muy raras ($< 1/10\ 000$) y Desconocida (no se puede estimar su frecuencia con los datos disponibles).

Órgano, aparato o sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Rinitis
	Muy raras	Meningitis aséptica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy raras	Leucopenia, trombocitopenia, neutropenia, agranulocitosis anemia aplásica y anemia hemolítica. Los primeros síntomas o signos pueden ser fiebre, dolor de garganta, úlceras superficiales en la boca, síntomas seudogripales, fatiga intensa, hemorragias y hematomas inexplicables.
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Reacciones de hipersensibilidad como urticaria, prurito, púrpura y exantema, así como ataques de asma (a veces con hipotensión)
	Raras	Síndrome de lupus eritematoso
	Muy raras	Reacciones de hipersensibilidad graves. Los síntomas pueden incluir: edema facial, hinchazón de la lengua, hinchazón de la laringe interna con constricción de las vías respiratorias, disnea, taquicardia, descenso de la tensión arterial hasta el punto de una probable aparición de un choque potencialmente mortal.
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes	Ansiedad
	Raras	Depresión, confusión, alucinaciones
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea, somnolencia, agitación, mareo, insomnio, irritabilidad

	Poco frecuentes	Parestesia
	Raras	Neuritis óptica
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Deficiencia visual
	Raras	Neuropatía óptica tóxica
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes	Vértigo
	Poco frecuentes	Hipoacusia
	Muy raras	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Muy raras	Palpitaciones, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, edema pulmonar agudo, edema
Trastornos vasculares	Muy raras	Hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuentes	Asma, broncoespasmo, disnea
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Dispepsia, diarrea, náuseas, vómitos, dolor abdominal, flatulencia, estreñimiento
	Poco frecuentes	Gastritis, úlcera duodenal, úlcera gástrica, úlceras bucales, perforación gastrointestinal
	Muy raras	Esofagitis, pancreatitis, estenosis intestinales, melena, hematemesis, hemorragia gastrointestinal
	Desconocida	Colitis y enfermedad de Crohn
Trastornos hepatobiliares	Poco frecuentes	Hepatitis, ictericia, función hepática anormal
	Raras	Lesión hepática
	Muy raras	Insuficiencia hepática
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Erupción, urticaria, prurito, púrpura, reacción de fotosensibilidad
	Muy raras	Dermatosis ampollosas, incluido el síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y eritema multiforme exfoliativo, dermatitis, alopecia, fascitis necrosante
	Desconocida	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS, por sus siglas en inglés) Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
Trastornos renales y urinarios	Muy raras	Nefritis tubulointersticial, síndrome nefrótico e insuficiencia renal, insuficiencia renal aguda, necrosis papilar (especialmente en el uso a largo plazo asociado al aumento de la urea en suero)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Fatiga
	Raras	Edema

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: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

En la población pediátrica la ingestión de más de 400 mg/kg puede causar síntomas. En los adultos el efecto dosis-respuesta está menos claro. La semivida en caso de sobredosis es de 1,5-3 horas.

Síntomas

La mayoría de los pacientes que ha ingerido cantidades clínicamente importantes de AINE manifestará síntomas en un plazo de 4 a 6 horas. Los síntomas notificados con más frecuencia son náuseas, vómitos, dolor epigástrico o, más raramente, diarrea. También es posible la aparición de acúfenos, cefalea, mareos y hemorragias gastrointestinales. En los casos de intoxicación más grave se observa toxicidad en el sistema nervioso central, que se manifiesta con somnolencia y, ocasionalmente, excitación y desorientación, o coma. De vez en cuando los pacientes desarrollan convulsiones. Los niños también pueden desarrollar calambres mioclónicos. En los casos de intoxicación grave se puede producir acidosis metabólica y prolongarse el tiempo de protrombina/INR, probablemente debido a la interferencia con la acción de los factores de coagulación circulantes. Puede producirse insuficiencia renal aguda, lesiones hepáticas, desmayos, hipotensión, nistagmo, hipotermia, depresión respiratoria y cianosis. En los asmáticos es posible que se produzca exacerbación del asma.

Control

No existe un antídoto específico. El tratamiento debe ser sintomático y de apoyo, e incluir el mantenimiento de una vía aérea despejada y la monitorización cardíaca y de las constantes vitales hasta que se estabilicen. Si el paciente se presenta menos de 1 hora después de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica, considere la posibilidad de la administración oral de carbón activado. Alternativamente, podrá considerarse el lavado gástrico en pacientes adultos en el plazo máximo de una hora desde la ingestión de una sobredosis potencialmente mortal. Si las convulsiones son frecuentes o prolongadas deben tratarse con diazepam o lorazepam por vía intravenosa. Administrar broncodilatadores para el asma.

Deberá garantizarse una buena diuresis.

Habrà que supervisar muy de cerca las funciones renal y hepática.

Deberà observarse a los pacientes durante al menos cuatro horas después de la ingestión de cantidades potencialmente tóxicas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Productos antiinflamatorios y antirreumáticos no esteroideos, derivados del ácido propiónico, código ATC: M01AE01

Mecanismo de acción

El ibuprofeno es un derivado del ácido propiónico con actividad analgésica, antiinflamatoria y antipirética. Se cree que los efectos terapéuticos de los medicamentos AINE son el resultado de su efecto inhibitorio sobre la enzima cicloxigenasa, lo que da lugar a una marcada reducción de la síntesis de prostaglandinas.

Eficacia clínica y seguridad

Los datos experimentales indican que el ibuprofeno puede inhibir competitivamente el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En algunos estudios farmacodinámicos se observó que cuando se tomaba una dosis única de 400 mg de ibuprofeno en un plazo de 8 h antes o de 30 minutos después de la ingestión de una dosis de ácido acetilsalicílico (81 mg) de liberación inmediata, se producía una disminución del efecto del ácido acetilsalicílico en la formación de tromboxano o la agregación de plaquetas. Aunque existen dudas con respecto a la extrapolación de estos datos a la situación clínica, no puede descartarse la posibilidad de que el uso regular de ibuprofeno a largo plazo reduzca el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico a dosis bajas. No se considera probable la aparición de efectos clínicamente relevantes con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 4.5).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ibuprofeno se absorbe rápidamente desde el tubo digestivo, con una biodisponibilidad del 80 al 90 %. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan de una a dos horas después de su administración. Si se

administra con alimentos, las concentraciones séricas máximas son más bajas y se alcanzan más lentamente que cuando se toma con el estómago vacío. Los alimentos no afectan la biodisponibilidad total de manera notable.

Distribución

El ibuprofeno se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (99 %). El ibuprofeno tiene un volumen de distribución pequeño, de aproximadamente 0,12-0,2 l/kg en adultos.

Biotransformación

El ibuprofeno se metaboliza rápidamente en el hígado mediante el sistema del citocromo P450, sobre todo la isoforma CYP2C9, en dos metabolitos inactivos principales, el 2-hydroxibuprofeno y el 3-carboxibuprofeno. Tras la ingestión del medicamento por vía oral se detecta en la orina un poco menos del 90 % de la dosis oral de ibuprofeno en forma de metabolitos oxidativos y sus conjugados glucurónicos. Muy poco ibuprofeno se excreta inalterado en la orina.

Eliminación

La excreción a través de los riñones es a la vez rápida y completa. La semivida de eliminación es de aproximadamente 2 horas. La excreción de ibuprofeno es prácticamente completa 24 horas después de la última dosis.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

Si no hay insuficiencia renal solo existen pequeñas diferencias, clínicamente insignificantes en el perfil farmacocinético y la excreción urinaria entre jóvenes y personas de edad avanzada.

Población pediátrica

La exposición sistémica al ibuprofeno tras el ajuste de la dosis terapéutica en función del peso (de 5 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal) en los niños a partir de 1 año es similar a la de los adultos.

Los niños de 3 meses a 2,5 años presentan mayores volumen de distribución (l/kg) y aclaramiento (l/kg/h) de ibuprofeno que los niños de >2,5 a 12 años de edad.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal leve se ha notificado un aumento del (S)-ibuprofeno no ligado, valores más altos del AUC para el (S)-ibuprofeno y un aumento del cociente enantiomérico de AUC (S/R) en comparación con los controles sanos.

En los pacientes con nefropatía terminal que reciben diálisis, la fracción libre media de ibuprofeno fue de aproximadamente el 3 % en comparación con alrededor del 1 % en voluntarios sanos. El deterioro grave de la función renal puede dar lugar a la acumulación de metabolitos del ibuprofeno. Se desconoce la significación de este efecto. Los metabolitos se pueden eliminar con hemodiálisis (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Insuficiencia hepática

La hepatopatía alcohólica con insuficiencia hepática de leve a moderada no dio lugar a una alteración sustancial de los parámetros farmacocinéticos.

En pacientes con cirrosis e insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child Pugh 6-10) tratados con ibuprofeno racémico se observó una prolongación media de 2 veces la semivida, y el cociente enantiomérico de AUC (S/R) fue significativamente menor en comparación con los controles sanos, lo que indica un deterioro de la inversión metabólica del (R)-ibuprofeno al (S)-enantiómero activo (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existen datos preclínicos de relevancia para la evaluación de la seguridad, aparte de lo que ya se ha tenido en cuenta en este resumen de características del producto.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Almidón de maíz

Lactosa monohidrato

Celulosa microcristalina

Croscarmelosa de sodio (E468)

Sílice coloidal anhidra

Dibehenato glicerol

Revestimiento:

Hipromelosa (E464)

Dióxido de titanio (E171)

Macrogol MW400/PEG (E1521)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película vienen en un blíster de PVC duro transparente/lámina de aluminio, o alternativamente de PVC blanco opaco/lámina de aluminio reforzada con una capa de poliéster a prueba de niños. Cada blíster contiene 10 comprimidos.

Caja de cartón litografiada con 1 (10 comprimidos) o 2 (20 comprimidos) blísteres y un prospecto en el interior.

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

Alkaloid – INT d.o.o., Šlandrova ulica 4, 1231 Ljubljana – Črnuče, Eslovenia
Tel.: + 386 1 300 42 90

Fax: + 386 1 300 42 91
email: info@alkaloid.si

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2020