

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ASPIRINA PLUS 500 mg/ 50 mg Comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene:

Ácido acetilsalicílico..... 500 mg

Cafeína..... 50 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son redondos y de color blanco.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Aspirina Plus está indicado en adultos y niños mayores de 16 años para el alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia). Estados febriles.

#### 4.2 Posología y forma de administración

##### Posología

La dosis media recomendada es:

*Adultos y mayores de 16 años:* 1 comprimido (500 mg de ácido acetilsalicílico) cada 4-6 horas, si fuera necesario. No se excederá de 4 g de ácido acetilsalicílico en 24 horas.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática (ver sección 4.3 y 4.4)

##### *Población pediátrica:*

No utilizar este medicamento en niños menores de 16 años (ver sección 4.3).

Utilizar siempre la dosis menor que sea efectiva.

##### Forma de administración

##### Vía oral

Tomar el medicamento con las comidas o con alimentos, especialmente si se notan molestias digestivas. No debe tomarse este medicamento con el estómago vacío. Se recomienda tomar los comprimidos con abundante líquido (agua o leche).

La administración de este preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos o febriles. A medida que éstos desaparezcan debe suspenderse esta medicación.

Si el dolor se mantiene durante más de 5 días, la fiebre durante más de 3 días, o bien empeoran o aparecen otros síntomas, se deberá evaluar la situación clínica.

En caso de administración accidental, ver sección “Advertencias especiales y precauciones especiales de empleo”.

### 4.3 Contraindicaciones

No administrar en caso de:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a la cafeína o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Úlcera gastroduodenal aguda, crónica o recurrente; molestias gástricas de repetición.
- Antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Diátesis hemorrágica
- Pacientes con historia de asma o asma inducida por la administración de salicilatos o medicamentos con una acción similar, particularmente antiinflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente la hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Terapia conjunta con anticoagulantes orales.
- Insuficiencia renal, hepática o cardíaca grave.
- Tratamiento con metotrexato a dosis de 15 mg/semana o superiores (ver “interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).
- Alteraciones cardiovasculares graves.
- Hipertensión grave no controlada.
- Niños menores de 16 años ya que el uso de ácido acetilsalicílico se ha relacionado con el Síndrome de Reye, enfermedad poco frecuente pero grave.
- Tercer trimestre del embarazo.

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### **Relacionadas con el ácido acetilsalicílico:**

No debe ingerirse alcohol ya que incrementa los efectos adversos gastrointestinales del ácido acetilsalicílico, y es un factor desencadenante en la irritación crónica producida por ácido acetilsalicílico.

La utilización del ácido acetilsalicílico en pacientes que consumen habitualmente alcohol (tres o más bebidas alcohólicas -cerveza, vino, licor ...- al día) puede provocar hemorragia gástrica.

Se recomienda precaución en ancianos sobre todo con insuficiencia renal, o que tengan niveles plasmáticos de albúmina reducidos, debido al riesgo de una toxicidad elevada.

Debe evitarse la administración de ácido acetilsalicílico en los pacientes antes o en los 7 días siguientes a una tonsilectomía, una extracción dental, cirugía bucal o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones.

No administrar sistemáticamente como preventivo de las posibles molestias originadas por vacunaciones.

El tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos se asocia con la aparición de hemorragia, ulceración y perforación del tramo digestivo alto. Estos episodios pueden aparecer en cualquier momento a lo largo del tratamiento, sin síntomas previos y en pacientes sin antecedentes de trastornos gástricos. El riesgo aumenta con la dosis, en pacientes ancianos y en pacientes con antecedentes de úlcera gástrica, especialmente si se complicó con hemorragia o perforación o en pacientes con historia de hemorragia gastrointestinales. Se debe advertir de estos riesgos a los pacientes, instruyéndoles de que acudan a su médico en caso de aparición de melenas, hematemesis, astenia acusada o cualquier otro signo o síntoma sugerente de hemorragia gástrica. Si aparece cualquiera de estos episodios, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente.

Siempre que sea posible deberá evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides,

antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). En el caso de que se juzgue necesario el tratamiento concomitante, éste deberá realizarse con precaución, advirtiendo al paciente de posibles signos y síntomas (melenas, hematemesis, hipotensión, sudoración fría, dolor abdominal, mareos) así como la necesidad de interrumpir el tratamiento y acudir inmediatamente al médico.

El ácido acetilsalicílico puede producir broncoespasmo e inducir ataques asmáticos u otras reacciones de hipersensibilidad. Los factores de riesgo son: asma pre-existente, fiebre del heno, pólipos nasales o insuficiencia respiratoria crónica. Asimismo, puede darse en pacientes con otras manifestaciones alérgicas, como por ejemplo, reacciones cutáneas, picor o urticaria.

Además, este medicamento deberá administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- hipersensibilidad a otros analgésicos/antiinflamatorios/antirreumáticos y en caso de alergias.
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- urticaria
- rinitis
- hipertensión arterial
- pacientes con insuficiencia renal o pacientes con problemas de circulación cardiovascular (por ejemplo, enfermedad vascular renal, insuficiencia cardíaca congestiva, depleción del volumen plasmático, cirugía mayor, sepsis o grandes eventos hemorrágicos), ya que el ácido acetilsalicílico puede aumentar el riesgo de insuficiencia renal y fallo renal agudo.
- disfunción hepática

Los medicamentos que contienen ácido acetilsalicílico no deben administrarse a los niños, en particular a los menores de 16 años y a los adolescentes que padecen enfermedades virales con fiebre o sin fiebre sin consultar al médico o farmacéutico. En algunas enfermedades víricas, especialmente gripe A, gripe B y varicela, hay riesgo de aparición del Síndrome de Reye. La aparición del síndrome de Reye es muy rara pero ésta es una enfermedad muy grave que requiere atención médica inmediata. El riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la toma concomitante de ácido acetilsalicílico, sin embargo no se ha probado ninguna relación causa efecto entre ellos. En algunos niños el ácido acetilsalicílico puede ser, entre otros, un factor desencadenante en la aparición del síndrome de Reye. Si se presentan vómitos continuos o letargo, esto podría ser un síntoma del padecer el síndrome de Reye por lo que deberá suprimirse el tratamiento inmediatamente y consultar al médico o farmacéutico.

A dosis bajas, el ácido acetilsalicílico reduce la excreción de ácido úrico, lo que puede desencadenar ataques de gota en algunos pacientes.

#### **Relacionadas con la cafeína:**

En los pacientes con arritmias cardíacas, hiperfunción tiroidea y pacientes con síndromes ansiosos, se debe reducir la dosis de cafeína a 100 mg/día, por lo que el límite diario serán 2 comprimidos y bajo control médico.

En pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio, se recomienda no administrar cafeína hasta que hayan transcurrido varias semanas desde el accidente.

La cafeína puede elevar los niveles de glucosa en sangre por lo que deberá tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.

Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina ...) también pueden ser sensibles a la cafeína por lo que no deberían tomar este medicamento.

Se debe tener precaución a la hora de prescribir este medicamento a pacientes con historial de úlcera péptica.

En pacientes con historial de isquemia miocárdica, debe administrarse con precaución.

En pacientes con cirrosis hepática o hepatitis vírica, la vida media de la cafeína en plasma se incrementa.

Se recomienda limitar el uso de productos que contengan cafeína cuando se esté en tratamiento con este medicamento.

#### INTERFERENCIAS CON PRUEBAS ANALÍTICAS:

##### **Relacionadas con el ácido acetilsalicílico:**

El ácido acetilsalicílico puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

##### Sangre:

- aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, colesterol, creatininfosfokinasa (CPK), creatinina, digoxina, tiroxina libre (T4), globulina de unión de la tiroxina (TBG), lactato deshidrogenasa (LDH), triglicéridos, ácido úrico y ácido valproico;
- aumento (interferencia analítica) de: glucosa, paracetamol y proteínas totales;
- reducción (biológica) de tiroxina libre (T4), glucosa, fenitoína, TSH, TSH-RH, tiroxina, triglicéridos, triiodotironina, ácido úrico y del aclaramiento de creatinina;
- reducción (interferencia analítica) de transaminasas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, creatinina kinasa, lactato deshidrogenasa (LDH) y proteínas totales;

##### Orina:

- reducción (biológica) de estriol;
- reducción (interferencia analítica) de: ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi- mandélico, estrógenos totales y glucosa.

##### **Relacionadas con la cafeína:**

La cafeína puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- Puede alterar los resultados de la prueba de esfuerzo miocárdico que emplea dipiridamol, por lo que se recomienda interrumpir la ingesta de cafeína 24 horas antes de la prueba.
- Puede elevar los niveles de glucosa en sangre, por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes diabéticos.
- Puede producir falso positivo en la cuantificación del ácido úrico en sangre.
- Puede elevar las concentraciones urinarias de ácido vainillilmandélico y 5-hidroxiindolacético, así como de catecolaminas, lo cual puede producir un falso positivo en el diagnóstico del feocromocitoma o del neuroblastoma. Se debe prohibir la toma de cafeína durante las pruebas para diagnosticar estas enfermedades.

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

##### **Relacionadas con el ácido acetilsalicílico:**

##### INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:

- Alcohol etílico: la administración conjunta de alcohol, con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva.

- Anticoagulantes orales: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con anticoagulantes como heparina y warfarina aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Además los salicilatos desplazan a los anticoagulantes orales de los receptores de las proteínas plasmáticas. Debe evitarse la administración del ácido acetilsalicílico en los pacientes que están recibiendo heparina, especialmente en presencia de trombocitopenia. Las interacciones conocidas del ácido acetilsalicílico con heparina y los derivados de cumarina indican que debe administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica.
- Ibuprofeno: datos experimentales sugieren que el ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica implica que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno (ver sección 5.1).
- Ciclosporina: los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.
- Cimetidina y Ranitidina: La toxicidad del ácido acetilsalicílico se potencia con la administración de estas sustancias.
- Corticoides excepto hidrocortisona utilizada como terapia de sustitución en la enfermedad de Addison: la administración simultánea de ácido acetilsalicílico con corticoides puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico, por lo que no se recomienda su administración concomitante (ver sección 4.4).
- Diuréticos en combinación con altas dosis de ácido acetilsalicílico: producen una disminución de la filtración glomerular ya que produce una disminución en la síntesis de prostaglandinas renales. La administración conjunta de ácido acetilsalicílico con diuréticos puede ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administren de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.
- Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II: los AINEs y antagonistas de la angiotensina II ejercen un efecto sinérgico en la reducción de la filtración glomerular, que puede ser exacerbado en caso de alteración de la función renal. La administración de esta combinación a pacientes ancianos o deshidratados, puede llevar a un fallo renal agudo por acción directa sobre la filtración glomerular. Se recomienda una monitorización de la función renal al iniciar el tratamiento así como una hidratación regular del paciente. Además, esta combinación puede reducir el efecto antihipertensivo de los inhibidores de la ECA y de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que deben evitarse en lo posible su uso concomitante.
- Antibióticos como insulina y sulfonilureas: la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiante de estas últimas a causa del desplazamiento de los receptores de las proteínas plasmáticas.
- Interferón- $\alpha$ : el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón- $\alpha$ .

- Otros antihipertensivos ( $\beta$ -bloqueantes): el tratamiento con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los  $\beta$ -bloqueantes debido a una inhibición de las prostaglandinas con efecto vasodilatador.
- Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con altas dosis de salicilatos: la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico.
- Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios: su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. (ver sección 4.4).
- Vancomicina: el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.

#### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

- Ácido valproico: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y ácido valproico produce una disminución de la unión a proteínas plasmáticas y una inhibición del metabolismo de ácido valproico.
- Antiácidos: los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
- Barbitúricos: el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.
- Digoxina: los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos debido a una disminución en la excreción renal. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. En caso de que su administración simultánea sea necesaria, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.
- Fenitoína: el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.
- Litio: se ha demostrado que los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de litio y AINEs. Las concentraciones de litio en sangre deben ser cuidadosamente monitorizadas durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico, en caso de que esta combinación sea necesaria.
- Metotrexato: La administración de metotrexato a dosis de 15 mg/semana o más, los salicilatos disminuyen la secreción tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con ácido acetilsalicílico en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato (ver contraindicaciones). A dosis inferiores de 15 mg/ semana, deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción, especialmente en pacientes con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento combinado debería monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.
- Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs): La administración conjunta del ácido acetilsalicílico disminuye la tasa de absorción de Indometacina, Fenoprofeno, Naproxeno, Flurbiprofeno, Ibuprofeno, Diclofenaco y Piroxicam.
- Uricosúricos: la administración conjunta de ácido acetilsalicílico y uricosúricos (probenecid y sulfipirazona) además de una disminución del efecto de estos últimos produce una disminución de la excreción del ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.

- Zidovudina: el ácido acetilsalicílico puede aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina al inhibir de forma competitiva la glucuronidación o directamente inhibiendo el metabolismo microsomal hepático, pudiendo alcanzar niveles tóxicos. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina. También aumenta la toxicidad del ácido acetilsalicílico.

### **Relacionadas con la cafeína:**

#### INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:

- Barbitúricos: El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.
- Broncodilatadores: El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNC, produciendo efectos como: incremento de la presión arterial, arritmias y hemorragia cerebral.
- Citocromo P450 1A2 (CYP1A2): La cafeína puede interactuar con medicamentos que son sustratos del enzima CYP1A2, ya que este enzima interviene en el metabolismo de la cafeína.
- Disulfiram: Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por excitación cardiovascular y cerebral inducida por la cafeína.
- Hierro: la cafeína disminuye la absorción de hierro, por lo que se debe distanciar su toma al menos 2 horas.
- Inhibidores de la monoamino-oxidasa (MAO), incluyendo furazolidona, linezolida, procarbazona y selegilina, puede producir hipertensión, taquicardia y un aumento ligero de la presión arterial si la cafeína se administra en pequeñas cantidades.
- Mexiletina: El uso simultáneo de cafeína con mexiletina puede reducir la eliminación de la cafeína en un 50% y puede aumentar las reacciones adversas de la cafeína, por acumulación de la misma.
- Productos con cafeína: La ingesta simultánea de este medicamento con bebidas que contienen cafeína, otros medicamentos que contienen cafeína o medicamentos que producen estimulación del SNC, puede ocasionar excesiva estimulación del SNC con nerviosismo, irritabilidad o insomnio.
- Simpatomiméticos y Tiroxina: La cafeína actúa sinérgicamente con los efectos taquicárdicos de estos medicamentos.
- Tabaco: La degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es acelerada por el tabaco.

#### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

- Anticonceptivos orales: la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales.
- Antiinfecciosos de tipo quinolonas: El uso simultáneo de inhibidores girasa, sustancias tipo ácido quinoleínico, puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito



paraxantina.

- Antihistamínicos: La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos.
- Cimetidina: la degradación o metabolización de la cafeína en el hígado es ralentizada por la cimetidina.
- Eritromicina: puede inhibir el metabolismo de la cafeína.
- Fenitoína: el tratamiento concomitante de cafeína con el antiepiléptico fenitoína aumenta la eliminación de cafeína.
- Litio: el uso simultáneo de cafeína con litio aumenta la excreción urinaria de litio, reduciendo posiblemente su efecto terapéutico.
- Teofilina: La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.
- Con sustancias que tienen un amplio espectro de acción (por ejemplo, las benzodiacepinas) las interacciones pueden variar según la sustancia y ser imprevisibles.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

##### Ácido acetilsalicílico:

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede ocasionar efectos adversos durante el embarazo y/o desarrollo embrionario.

Estudios epidemiológicos han demostrado un incremento en el riesgo de abortos y malformaciones con el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas en los 3 primeros meses del embarazo. Se cree que este riesgo aumenta con la dosis y duración de tratamiento. No existen datos que avalen una relación entre la ingesta de ácido acetilsalicílico y un mayor riesgo de abortos. Los datos epidemiológicos disponibles del ácido acetilsalicílico sobre la malformación no son consistentes, pero no puede excluirse un mayor riesgo de gastrosquisis. Un estudio prospectivo que incluía la exposición de alrededor de 14.800 pares madre-hijo al ácido acetilsalicílico en los primeros meses del embarazo (1º - 4º mes), no se asoció con una elevada tasa de malformaciones.

Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, no se debería administrar ácido acetilsalicílico a menos que sea estrictamente necesario. Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo así como en mujeres que están planificando un embarazo, la dosis debería ser la más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible

Durante el tercer trimestre de embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden exponer al feto a:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del ductus arterial e hipertensión pulmonar);
- Disfunción renal con posible progresión a fallo renal con oligo-hidroamniosis;

Y a la madre y al niño, al final del embarazo, a:

- Posible prolongación del tiempo de sangrado, lo cual es un efecto antiagregante que ocurre a dosis muy bajas;
- Inhibición de las contracciones uterinas resultando en el retraso o en la prolongación del parto.

Consecuentemente, está contraindicado su uso durante el tercer trimestre de embarazo.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. (ver sección 5.3).



### Cafeína:

No se ha establecido la seguridad de la cafeína en mujeres embarazadas. La administración de dosis elevadas se ha asociado con un incremento del riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, por lo que se recomienda disminuir la dosis de cafeína diaria y no tomar dosis superiores a 300 mg/día

Los estudios con cafeína no han identificado una asociación entre malformaciones congénitas y el consumo de la cafeína por la madre en humanos.

La cafeína atraviesa la placenta y alcanza concentraciones tisulares similares a las concentraciones maternas, pudiendo producir arritmias fetales por uso excesivo.

Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

### Lactancia

Los salicilatos y sus metabolitos se excretan a través de la leche materna por lo que no se recomienda su uso durante el periodo de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas, alrededor del 1%.

En algunas ocasiones, y tras largos periodos de uso del medicamento, se ha observado irritabilidad y alteraciones de los patrones del sueño en el lactante debido a su acumulación, por lo que debe evitarse en lo posible su ingesta.

### Fertilidad

Se desconoce si el ácido acetilsalicílico produce efectos adversos en la fertilidad. Ver en la parte Embarazo la recomendación de su uso en mujeres que están planificando un embarazo.

La cafeína mostró afectar la fertilidad de ratas macho (ver sección 5.3).

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

No se han descrito.

## **4.8 Reacciones adversas**

### **Relacionadas con el ácido acetilsalicílico:**

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico son, en general, infrecuentes aunque importantes en algunos casos. En la mayor parte de los casos, los efectos adversos son una prolongación de la acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

Las reacciones adversas más características son:

- |  |   |
|--|---|
| Trastornos de la sangre y sistema linfático: | Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ):   |
|  | - aumento del riesgo de hemorragia, hemorragias perioperativas, hematomas, epistaxis, sangrado urogenital y/o gingival, hipoprotrombinemia (con dosis altas).   |
|  | Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ ):  |
|  | - anemia  |
|  | Raros ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ):  |
|  | - Las hemorragias pueden llevar a anemias post-hemorrágicas crónicas/deficiencia de hierro (debido a sangrados ocultos) que presentan los síntomas típicos, tales como astenia, palidez, hipoperfusión. |
|  | Muy raros ( $< 1/10.000$ ):   |
|  | - Hemorragia cerebral (especialmente en pacientes con   |

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	hipertensión no controlada y que toman concomitantemente agentes antiemotáticos). Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ): - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis, asma, congestión nasal. Muy raros ( $< 1/10.000$ ): - shock anafilático.
Trastornos gastrointestinales:	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ): - úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal y gastrointestinal, dispepsia, náuseas, vómitos. Raros ( $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$ ): - Inflamación gastrointestinal. Muy raros ( $< 1/10.000$ ): -úlcera gastrointestinal con hemorragia y perforación.
Trastornos hepatobiliares:	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ): - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil). Muy raros ( $< 1/10.000$ ): - insuficiencia hepática transitoria con aumento de transaminasas del hígado.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ ): - síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela. Ver sección 4.3).
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ ): - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema, prurito.

Después de tratamientos prolongados se han notificado las siguientes reacciones adversas, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud

Trastornos del sistema nervioso:	- mareos
Trastornos del oído y del laberinto:	- tinnitus, sordera
Trastornos renales y urinarios:	- insuficiencia renal, fallo renal y nefritis intersticial aguda
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:	- sudoración
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	- cefalea
Trastornos psiquiátricos:	- confusión

El tratamiento debe ser suspendido en el caso de que el paciente experimente algún tipo de sordera, tinnitus o mareos.

En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y/o a otros antiinflamatorios no esteroideos pueden producirse reacciones anafiláticas o anafilactoides. Esto también podría suceder en pacientes que no han mostrado previamente hipersensibilidad a estos fármacos.

En pacientes con insuficiencia grave a la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa se han notificado casos de hemólisis y anemia hemolítica.

### **Relacionadas con la cafeína:**

Durante el periodo de utilización de medicamentos con cafeína por vía oral se han notificado las siguientes reacciones adversas cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia son las que afectan al Sistema Nervioso Central y con una frecuencia menor son las que afectan a nivel gastrointestinal.

- Trastornos del sistema nervioso: - insomnio, agitación, nerviosismo, delirio moderado, dolor de cabeza.
- Trastornos gastrointestinales: - náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal.

Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos vegetativamente lábiles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente molestias gastrointestinales.

Dosis altas de cafeína puede producir efectos cardíacos como palpitaciones, arritmias, taquicardias e hipertensión y rubor.

#### 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: <https://www.notificaram.es>.

## 4.9 Sobredosis

### **Sobredosis del ácido acetilsalicílico:**

Con dosis de más de 100 mg/kg/día durante más de dos días puede producir salicilismo.

#### **Toxicidad Crónica:**

Puede ser insidiosa ya que los signos y síntomas no son específicos. La intoxicación ligera por salicilatos o salicilismo normalmente aparece tras el uso repetido de grandes dosis. Los síntomas de sobreintoxicación son: mareos, vértigos, zumbido de oídos, náuseas, vómitos, sordera, sudores, dolores de cabeza y confusión, vasodilatación e hiperventilación, visión borrosa, y ocasionalmente diarrea. La mayoría de estas reacciones son producidas por el efecto directo del principio activo. No obstante, la vasodilatación y los sudores son el resultado de un metabolismo acelerado.

Los síntomas de la toxicidad crónica pueden ser controlados reduciendo la dosis.

El zumbido en los oídos suele ocurrir a concentraciones plasmáticas de 150 a 300 µg/ml. Efectos adversos más serios aparecen a concentraciones por encima de 300 µg/ml.

#### **Toxicidad aguda**

La característica principal de la toxicidad aguda es la alteración en el equilibrio ácido-base, lo que puede influir en la toxicidad de los salicilatos, cambiando su distribución entre plasma y tejidos. La presentación más común para los niños es la acidosis metabólica. La estimulación de la respiración produce hiperventilación y alcalosis respiratoria. La fosforilación oxidativa deteriorada produce acidosis metabólica.

En el cuadro de intoxicación por salicilatos ocurren hasta cierto grado los dos síntomas, pero tiende a predominar el componente metabólico en los niños hasta los 4 años, mientras que en los niños mayores y adultos es más común la alcalosis respiratoria.

La severidad de la intoxicación no se puede estimar solamente con la concentración en el plasma. La absorción del ácido acetilsalicílico puede verse disminuida debido a un enlentecimiento del vaciado gástrico, formación de cálculos en el estómago, o como resultado de la ingesta de preparaciones recubiertas entéricas.

Son indicios de intoxicación aguda trastornos neurológicos, tales como la confusión, delirio, convulsiones y coma.

Signos de salicilismo aparecen cuando las concentraciones plasmáticas de salicilato sobrepasan 300 mg/l. Se necesitan medidas de apoyo para adultos con concentraciones plasmáticas de salicilato de más de 500 mg/l y para niños cuando las concentraciones sobrepasan 300 mg/l.

Medidas terapéuticas y de apoyo: La intoxicación por la administración de ácido acetilsalicílico es determinado por su extensión, etapa y síntomas clínicos y de acuerdo con las técnicas standards de sobredosis. No hay antídoto contra la intoxicación por salicilatos. En el caso de una supuesta sobredosis, el paciente debe mantenerse bajo observación durante por lo menos 24 horas, puesto que durante varias horas pueden no ponerse en evidencia los síntomas y niveles de salicilato en sangre. Se trata la sobredosis con lavado gástrico, diuresis alcalina forzada y terapia de apoyo. Puede precisarse la restauración del equilibrio ácido-base junto con hemodiálisis, en los casos agudos.

Debido a la complejidad de los efectos patológicos de la intoxicación por salicilatos, los síntomas y los signos de la intoxicación pueden incluir:

<i>SEÑALES Y SÍNTOMAS</i>	<i>EFFECTOS</i>	MEDIDAS TERAPÉUTICAS
<b>Intoxicación ligera a moderada</b>		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada.
Taquipnea, hiperventilación, alcalosis respiratoria	Alcalemia, alcaluria	Administración de fluidos y electrolitos
Diaforesis		
Náuseas, vómitos		
<b>Intoxicación de moderada a severa</b>		Lavado gástrico, administración repetida de carbón activado, diuresis alcalina forzada, hemodiálisis en casos severos.
Alcalosis respiratoria con acidosis metabólica compensatoria.	Acidemia, aciduria	Administración de fluidos y electrolitos
Hiperpirexia		Administración de fluidos y electrolitos
Respiratorio: ámbito desde hiperventilación, edema pulmonar no cardiológico hasta dificultad respiratoria, asfixia		
Cardiovascular: desde disarritmias, hipotensión hasta	Por ejemplo, presión sanguínea, alteración de	

dificultad cardiovascular	la ECG	
Pérdida de fluidos y electrolitos: deshidratación, oliguria hasta fallo renal.	Por ejemplo, hipercalemia, hipernatremia, hiponatremia, alteración de la función renal.	Administración de fluidos y electrolitos
Disfunción del metabolismo de la glucosa, cetosis	Hiperglucemia, hipoglucemia (especialmente en niños) Aumento de los niveles de acetona	
Tinnitus, sordera		
Gastrointestinales: sangrado gastrointestinal		
Hematológicos: desde inhibición plaquetaria hasta coagulopatía.	Por ejemplo: hipoprotrombinemia, prolongación de la PT	
Neurológicos: encefalopatía tóxica, depresión SNC con manifestaciones que van desde el letargo, confusión hasta coma y ataques de apoplejía.		

### **Sobredosis de la cafeína:**

Los síntomas que aparecen en caso de sobredosis de cafeína son a consecuencia de una excesiva estimulación del SNC (insomnio, inquietud, convulsiones y síntomas de excitación) y de irritación gastrointestinal (nauseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

En caso de sobredosis de cafeína, se recomienda el tratamiento sintomático de los efectos adversos (ej. cardíacos).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo terapéutico: Sistema nervioso, otros analgésicos y antipiréticos. Ácido salicílico y derivados.

Código ATC: N02BA51

#### **Ácido acetilsalicílico:**

El efecto analgésico del ácido acetilsalicílico se realiza periféricamente a causa de la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, lo que impide la estimulación de los receptores del dolor por la bradiquinina y otras sustancias. Asimismo, en el alivio del dolor son posibles efectos centrales sobre el hipotálamo.

El efecto antipirético parece ser debido a la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, aunque los núcleos del hipotálamo tienen un papel significativo en el control de estos mecanismos periféricos.

El ácido acetilsalicílico inhibe la formación del tromboxano A<sub>2</sub>, por la acetilación de la ciclooxigenasa de las plaquetas. Este efecto antiagregante es irreversible durante la vida de las plaquetas.

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de 81 mg de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica, implican que no puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que es probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno.

### **Cafeína:**

La cafeína es un derivado de la xantina, la cual a dosis terapéuticas actúa básicamente como un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibitorio de la adenosina en el SNC. Este bloqueo es el responsable de su leve efecto excitante nervioso, ya que la absorción de la adenosina por las células del sistema nervioso es uno de los mecanismos que desencadenan el sueño y la sedación. Los efectos directos de la cafeína se deben a un aumento de la tonicidad y de la resistencia de los vasos sanguíneos cerebrales que, en algunos casos, puede contribuir a aliviar el dolor en determinados tipos de cefalea.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

### **Ácido acetilsalicílico**

Absorción: La absorción es generalmente rápida y completa tras la administración oral. El alimento disminuye la velocidad pero no el grado de absorción. La concentración plasmática máxima se alcanza, generalmente de 1 a 2 horas con dosis únicas.

Distribución: El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se unen parcialmente con las proteínas séricas, y principalmente con la albúmina. El valor normal de la unión a las proteínas del ácido salicílico es del 80 al 90%, administrado en concentraciones plasmáticas terapéuticas. El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se distribuyen en el fluido sinovial, el sistema nervioso central y la saliva. El ácido salicílico cruza fácilmente la placenta, y a dosis altas, pasa a la leche materna.

Metabolismo-Excreción: El ácido acetilsalicílico se convierte rápidamente en ácido salicílico, con una vida media de 15-20 minutos, independientemente de la dosis. El ácido salicílico se excreta parcialmente inalterado, y se metaboliza parcialmente en conjugación con la glicina y el ácido glucurónico, y por oxidación. La tasa de formación de los metabolitos de la glicina y del ácido glucurónico es saturable. La vida media del ácido salicílico depende de la dosis. Se lleva a cabo la excreción renal del ácido salicílico y sus metabolitos por filtración glomerular y secreción tubular.

Efectos según la edad: No existe ninguna diferencia significativa entre la farmacocinética observada en los ancianos y los adultos jóvenes.

### **Cafeína**

Absorción: La cafeína se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal (vida media de absorción de 2-13 minutos). Tras la administración de una dosis de 5 mg de peso corporal / kg, los valores de C<sub>max</sub> se alcanzan en 30-40 minutos y los resultados en 9,10 µg / ml. La vida media plasmática

de cafeína varía entre 4,1 y 5,7 horas, sin embargo, también se encuentran valores de 9 a 10 horas, lo que demuestra que hay una variabilidad intra e interindividual.

**Distribución:** La biodisponibilidad de la cafeína administrada por vía oral es prácticamente total. La sustancia se distribuye a todos los compartimentos, atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica y la barrera placentaria, pasando también a la leche. La unión a proteínas plasmáticas es de un 30-40% y el volumen de distribución es de 0,52 a 1,06 l/kg.

**Metabolismo-Excreción:** La cafeína se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina principalmente a través de los riñones. En la orina de las 48h, se encontró hasta un 86% de la dosis administrada de la cual sólo un 1,8 % fue inalterada, el resto se eliminó principalmente como ácido 1-metilúrico o (12-38%), 1-metilxantinas (8-19%) y 5 acetilamino-6-amino-3-metil-uracil (15%). Las heces contienen sólo un 2-5% de la dosis. El principal metabolito es el ácido 1,7-dimetilúrico que equivale a un 44% de la cantidad total.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

#### Ácido acetilsalicílico:

El perfil de seguridad preclínica del ácido acetilsalicílico está bien documentado.

Estudios en animales han mostrado que los salicilatos a dosis elevadas producen daño en los riñones pero no otras lesiones orgánicas. El potencial mutagénico de ácido acetilsalicílico ha sido estudiado ampliamente tanto in vitro como in vivo y no se han observado evidencia relevante en este aspecto. Lo mismo aplica para el potencial carcinogénico.

Los salicilatos tienen un efecto teratógeno sobre diversas especies de animales. Se han descrito datos sobre alteraciones en la implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxicos incluido mortalidad y alteraciones de la capacidad de aprendizaje en la descendencia de los animales expuestos a los salicilatos en el período prenatal.

#### Cafeína:

La sensibilidad de las ratas a los efectos letales agudos de la cafeína aumenta con la edad, y se observa una mayor toxicidad en los machos que en las hembras.

Los datos preclínicos revelan que la cafeína no posee potencial carcinogénico en ratas macho y hembra a dosis administradas en el agua potable equivalentes a 12 y 21 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos de cafeína presente en Aspirina plus, ni produjo aberraciones cromosómicas in vitro e in vivo. Sin embargo, la cafeína aumentó la relación intercambio de cromátidas hermanas por células en metafase en ratón, potenció la genotoxicidad de mutágenos conocidos y aumentó la formación de micronúcleos en ratones deficientes de folato.

Los siguientes efectos tóxicos observados en estudios preclínicos de toxicidad dosis repetida, de teratogenicidad/toxicidad reproductiva y de fertilidad en ratas macho fueron observados a exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la exposición máxima humana de cafeína presente en Aspirina Plus indicando poca relevancia clínica.

Dosis repetidas equivalentes a 13 veces la dosis máxima recomendada en humanos de cafeína presente en Aspirina Plus administradas intragástricamente durante 100 días a ratas hembra produjo hipertrofia de glándulas salivares, hígado, corazón y riñones. Además produjo atrofia tímica y testicular.

La cafeína es teratogénica en animales. Un estudio en ratas gestantes expuestas a la cafeína encontró varios efectos teratogénicos, la reabsorción de los fetos, disminución del peso del feto y la placenta, y aumento de osificaciones esqueléticas a dosis equivalentes a 5 veces la dosis máxima recomendada en humanos de cafeína presente en Aspirina Plus. En los fetos de ratones hembra gestantes tratadas durante el período de la



organogénesis con gránulos de concentración equivalente a 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos de cafeína presente en Aspirina Plus se produjo fisura en el paladar y exencefalía.

La cafeína (como base) provocó embriotoxicidad y disminución de la capacidad reproductiva de ratas macho tratados subcutáneamente durante 4 días con dosis equivalentes a 6 veces la dosis máxima recomendada en humanos de cafeína presente en Aspirina Plus, así como degeneración celular espermatogénica en los testículos de ratas macho tratados durante 7 semanas con dosis equivalentes a 30 veces la dosis máxima recomendada en humanos de cafeína presente en Aspirina Plus.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Almidón de maíz  
Celulosa en polvo.

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

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

No conservar a temperatura superior a 30°C.

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

Envase con 20 comprimidos.  
Blister formado por Polipropileno/Aluminio

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

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, o se procederá a su devolución a la farmacia.

Se recomienda extraer los comprimidos del blister inmediatamente antes de su administración.

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

BAYER HISPANIA, S.L.  
Av. Baix Llobregat, 3-5  
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)

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

Nº de registro: 12.680

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

Abril 2004

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2013