

## FICHA TÉCNICA

### 1. Nombre del medicamento

Okaldol con cafeína comprimidos masticables.

### 2. Composición cualitativa y cuantitativa

Por comprimido masticable:

Ácido acetilsalicílico..... 500 mg  
Glicina..... 250 mg  
Cafeína..... 30 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. Forma farmacéutica

Comprimidos masticables.

Los comprimidos masticables son redondos y de color blanco.

### 4. Datos clínicos

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Okaldol con cafeína 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, dolores dentales, menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia). Estados febriles.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

- *Adultos y mayores de 16 años:* dosis de 500 mg de ácido acetilsalicílico (1 comprimido) 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:* Está contraindicado en niños menores de 16 años (ver sección 4.3).

Utilizar siempre la dosis menor que sea efectiva.

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos se mastican y disgregan en la boca, bebiendo cualquier líquido a continuación. El preparado tiene sabor a naranja.

Tomar el medicamento con las comidas o con leche, especialmente si se notan molestias digestivas. No debe tomar este medicamento con el estómago vacío.

La administración del 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.

### 4.3. Contraindicaciones

No se debe administrar este medicamento en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a la glicina, a la cafeína o a alguno de los excipientes, a otros salicilatos, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Pacientes con úlcera gastroduodenal activa, crónica o recurrente, molestias gástricas de repetición.
- Pacientes con antecedentes de hemorragia o perforación gástrica tras el tratamiento con ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos.
- Pacientes con asma.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean inducidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Pacientes con enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente la hemofilia o hipotrombinemia.
- Terapia conjunta con anticoagulantes orales.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.
- 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 el 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.

Se debe evitar la administración de *ácido acetilsalicílico* en los pacientes antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica. Suspender su administración una semana antes de intervenciones quirúrgicas.

No administrar este medicamento en los 7 días siguientes a la tonsilectomía, extracción dental u otro tipo de cirugía bucal.

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. 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. 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.

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

- hipersensibilidad a otros antiinflamatorios/antirreumáticos
- deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
- urticaria
- rinitis
- hipertensión arterial

### **Relacionadas con la cafeína:**

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

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

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

Los pacientes sensibles a otras xantinas (aminofilina, teofilina...) también pueden ser sensibles a la cafeína.

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

En pacientes con historial de isquemia miocárdica, especialmente cuando realicen ejercicio físico o se encuentren en lugares de elevada altitud debe administrarse con precaución.

En pacientes con hiperfunción tiroidea y en aquellos con historia previa de arritmias cardíacas, la cafeína debe administrarse con precaución.

La toma de este medicamento no debe sustituir al sueño o al reposo normal.

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

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

#### **Con el ácido acetilsalicílico:**

##### Interacciones farmacodinámicas

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

- *Anticoagulantes orales*: la administración del ácido acetilsalicílico asociada con anticoagulantes como heparina y warfarina incrementa la tendencia al sangrado en los pacientes anticoagulados. Además, los salicilatos desplazan 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 la cumarina indican que deben administrarse estos agentes sólo en caso de no existir otra alternativa terapéutica.

- *Ciclosporina*: los AINE 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.
- *Corticosteroides*: 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*: 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.
- *Ibuprofeno*: Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetil salicílico 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).
- *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.
- *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 alfa*: el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón-alfa.
- *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 (AINE)*: la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. No se debe administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs.
- *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 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos.
- *Digoxina*: los AINE incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINE. 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 la fracción libre de la fenitoína, a causa del desplazamiento de los receptores proteínicos.
- *Litio*: se ha demostrado que los AINE 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 AINE. 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*: los salicilatos disminuyen la secreción tubular de metotrexato y disminuyen su unión a las proteínas plasmáticas 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. También deberá tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los salicilatos en pacientes sometidos a bajas dosis de metotrexato, especialmente aquellos 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 (AINE)*: 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.

## **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.
- *Disulfiram*: puede inhibir el metabolismo de la cafeína, por lo tanto, se debe advertir a los pacientes alcohólicos que deben evitar la utilización de cafeína para evitar la aparición de excitación cardiovascular o cerebral.

- *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 (IMAO), incluyendo furazolidona, linezolid, 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.

- *Simpaticomiméticos 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 de la girasa, sustancias tipo ácido quinoleínico, puede retrasar la eliminación de la cafeína y su metabolito paraxantina.

- *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 amplio espectro de acción (por ejemplo, las benzodiazepinas) las interacciones pueden variar según la sustancia y ser imprevisibles.

### 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, creatina kinasa, creatinina, digoxina, tiroxina libre (T4), lactato deshidrogenasa (LDH), globulina de unión a la tiroxina, 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-metoximandélico, 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.

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

#### **Ácido acetilsalicílico:**

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria.

Los salicilatos sólo deben tomarse durante el embarazo tras una estricta evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Estudios epidemiológicos sugieren un aumento del riesgo de abortos y de malformaciones congénitas (incluyendo malformaciones cardíacas y gastrosquisis). 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, la dosis debería ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Está contraindicado su uso en el tercer trimestre del embarazo. Su administración en el tercer trimestre puede prolongar el parto y contribuir al sangrado maternal o neonatal y al cierre prematuro del ductus arterial.

#### **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.

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

#### **Ácido acetilsalicílico:**

El ácido acetilsalicílico se excreta a través de la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el período de lactancia debido al riesgo de que se produzcan en el niño efectos adversos.

### **Cafeína:**

La cafeína se excreta a la leche materna 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.

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

La influencia de Okaldol con cafeína sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

#### 4.8. Reacciones adversas

Los efectos adversos del ácido acetilsalicílico, en la mayor parte de los casos, son una consecuencia del mecanismo de su acción farmacológica y afectan principalmente al aparato digestivo. El 5-7% de los pacientes experimenta algún tipo de efecto adverso.

En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Trastornos de la sangre y sistema linfático:	<i>Frecuentes (&gt;1/100 a 1&lt;10):</i> - hipoprotrombinemia (con dosis altas).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:	<i>Frecuentes (&gt;1/100 a 1&lt;10):</i> - espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.
Trastornos gastrointestinales:	<i>Frecuentes (&gt;1/100 a 1&lt;10):</i> - úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.
Trastornos hepatobiliares	<i>Poco frecuentes (&gt;1/1.000 a 1&lt;100):</i> - hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	<i>Frecuentes (&gt;1/100 a 1&lt;10):</i> - urticaria, erupciones cutáneas, angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:	<i>Poco frecuentes (&gt;1/1.000 a 1&lt;100):</i> - síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela, Ver sección. 4.3).

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

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



lugar de administración:

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

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

#### **Relacionadas con la Glicina:**

No se han descrito a las dosis de uso recomendadas en este medicamento.

#### **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.

Trastornos gastrointestinales: - náuseas, vómitos, irritación gastrointestinal.

Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria ingerida.

El tratamiento debe ser suspendido inmediatamente en el caso en que el paciente experimente algún episodio de mareos o palpitaciones.

También se han notificado casos de hipoglucemia o hiperglucemia.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, se deben notificar a los Sistemas de Farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

#### 4.9. Sobredosis

##### **Ácido acetilsalicílico:**

La sintomatología por sobredosis del ácido acetilsalicílico (salicilismo) incluye náuseas, vómitos, campanilleo, sordera, sudores, vasodilatación e hiperventilación, cefalea, visión borrosa, confusión mental 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.

Son comunes las alteraciones en el equilibrio ácido-base, lo que puede influir en la toxicidad de los salicilatos, cambiando su distribución entre plasma y tejidos. 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 en los adultos es más común la alcalosis respiratoria.

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 los 300 mg/l.

**Medidas terapéuticas de apoyo:** No hay antídoto específico 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.

#### **Glicina:**

Se considera que la sobredosis por glicina no tiene relevancia, al estar muy separada del umbral de toxicidad.

#### **Cafeína:**

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

El tratamiento de la sobredosis aguda de cafeína es principalmente sintomático y de mantenimiento.

## **5. Propiedades farmacológicas**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos.  
Código ATC: N02B

#### **Acido 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 puede ser debido a la inhibición de la síntesis de 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 acetyl salicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno 400 mg en las 8 horas anteriores o en 30 minutos posteriores a la dosificación de 81 mg de ácido acetyl salicílico de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetyl salicílico 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 para el uso ocasional de ibuprofeno.

#### **Glicina:**

El ácido acetilsalicílico en solución ácida se hidroliza generando ácido salicílico y dependiendo de la cantidad y del tiempo de contacto con la mucosa gástrica, provoca mayor o menor erosión. Esto se traduce en una rotura de la barrera que supone la mucosa y permite que el ácido clorhídrico difunda hacia el interior. La glicina reduce la irritación gástrica del ácido acetilsalicílico gracias al efecto neutralizante sobre el pH intragástrico con lo que se consigue una mejor tolerancia del ácido acetilsalicílico.

#### **Cafeína:**

La cafeína es un antagonista de los receptores de la adenosina de los subtipos A1, A2A y A2B. 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. Además, uno de estos subtipos de receptores, el A1, desempeña un papel importante ya que regula los mecanismos de neurotransmisión. En este sentido, parece que la cafeína incrementa levemente la liberación de noradrenalina y de dopamina, potenciando la actividad neural de numerosas áreas cerebrales.

La cafeína ejerce sobre el corazón un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, es decir, estimula la frecuencia cardíaca y aumenta el gasto cardíaco.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

### **Ácido Acetilsalicílico:**

#### **Absorción**

La absorción del ácido acetilsalicílico es generalmente 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 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 a 20 minutos, independientemente de la dosis. El ácido salicílico se excreta parcialmente inalterado, y se metaboliza principalmente 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 en el tracto gastrointestinal (vida media de absorción de 2 – 13 minutos). El tiempo transcurrido hasta alcanzar la concentración máxima tras la administración oral en adultos es de 50 a 75 minutos y la vida media en adultos es de 3 a 7 horas (presenta una marcada variación inter e intraindividual).

**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 25-36%.

**Metabolismo-Excreción:** La cafeína se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina a través de los riñones como ácido metilúrico o como monometilxantinas en un 86%, la cafeína inalterada también se excreta en la orina en un 1% aproximadamente.

El metabolismo de la cafeína está acelerado en adultos fumadores (por inducción enzimática producida en los microsomas hepáticos por los hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco) y tras el ejercicio. En cambio, la metabolización es lenta en pacientes con cirrosis hepática, en el embarazo y en los recién nacidos (debido a una insuficiencia de la síntesis enzimática). La semivida de eliminación en los adultos es de 3-6 horas, mientras que la de los recién nacidos alcanza 80-100 horas.

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

### 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

#### Acido acetilsalicílico:

En animales, la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas ha mostrado un incremento en la pérdida pre y post-implantación y la letalidad embrio-fetal, así como un incremento en las distocias y retrasos en el parto. Además, aumenta la incidencia de varias malformaciones, incluyendo cardiovasculares, en animales recibiendo inhibidores de la síntesis de prostaglandinas durante el periodo órgano genético.

Potencial mutagénico y carcinogénico: Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios realizados sobre potencial mutagénico y carcinogénico.

#### Glicina:

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

#### Cafeína:

La administración de cafeína en animales en grandes cantidades y dosis única, en pequeñas dosis pero repetidas o por inyección intramuscular, origina retrasos en el crecimiento de los fetos, anomalías fetales en el sistema musculoesquelético (dedos, falanges y esqueleto), cambios patológicos en el tracto gastrointestinal y formación de úlceras.

Las dosis letales de cafeína administrada en animales de experimentación originan convulsiones, como consecuencia de sus efectos estimulantes centrales. La muerte es el resultado del fallo respiratorio.

En estudios con ratones tratados con la cafeína se ha observado una disminución de los parámetros de motilidad del espermatozoides, la reducción del peso de los fetos, así como disminución del número de éstos y de su viabilidad.

## **6 . Datos farmacéuticos**

### 6.1. Lista de excipientes

Almidón de Arroz

Celulosa microcristalina

Sacarina sódica

Aroma de naranja (maltodextrina de almidón de maíz, alfa-tocoferol (E-307)).

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

5 años.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envases conteniendo 12 comprimidos masticables.

Se presentan en blister de PVC/aluminio.

#### 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**

Industrias Farmacéuticas Puerto Galiano, S. A.  
Parque Európolis, C/ S nº 4  
28230 Las Rozas, Madrid. España.

#### **8. Número(s) de autorización de comercialización**

Nº de registro: 58635

#### **9. Fecha de la primera autorización/ renovación de la autorización**

Fecha de la primera autorización: 01/05/1992  
Fecha de la última renovación: 07/06/2006

#### **10. Fecha de la revisión del texto**

Agosto 2016