

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Triflusal Aristo 300 mg cápsulas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Composición cualitativa y cuantitativa

Cada cápsula contiene 300 mg de triflusal.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Cápsulas de gelatina dura transparentes que contienen polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis secundaria, tras un primer episodio isquémico coronario o cerebrovascular, de:

- Infarto de miocardio
- Angina estable o inestable
- Accidente cerebrovascular no hemorrágico transitorio o permanente

Reducción de la oclusión del injerto después de realizar un by-pass coronario.

4.2. Posología y forma de administración

Adultos y ancianos: La dosis recomendada es de 600 mg/día en dosis única o fraccionada o de 900 mg/día en dosis fraccionada.

Se recomienda que triflusal se tome preferentemente con las comidas.

Uso en niños: La seguridad y eficacia no se han establecido en sujetos menores de 18 años.

Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática: La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal o hepática es limitada, por lo que se recomienda un cuidado especial al iniciar el tratamiento en este tipo de pacientes.

En pacientes con insuficiencia renal severa sometidos a hemodiálisis convencional, las concentraciones plasmáticas pre y postdiálisis del metabolito principal de triflusal, HTB (ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico), no han mostrado variaciones significativas, por lo que no se precisa un ajuste de la dosis.

4.3. Contraindicaciones

Triflusal Aristo 300 mg cápsulas está contraindicado en pacientes con:

- hipersensibilidad a triflusal u otros salicilatos;
- úlcera péptica activa o antecedentes de úlcera péptica complicada;
- hemorragia activa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia renal o hepática: La experiencia es limitada. En pacientes con insuficiencia renal severa sometidos a hemodiálisis convencional, las concentraciones plasmáticas pre y postdiálisis del metabolito principal de triflusal, HTB (ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico), son similares (ver sección 4.2).

Riesgo hemorrágico: A pesar de que triflusal ha producido una baja incidencia de complicaciones hemorrágicas en los estudios clínicos, deberá utilizarse con precaución en pacientes con riesgo de hemorragia debido a traumatismo u otras condiciones patológicas. Asimismo, los fármacos que pueden inducir hemorragias, como ácido acetilsalicílico (AAS) u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES), deberán utilizarse con precaución en pacientes tratados con triflusal (ver sección 4.5).

Si un paciente va a ser sometido a cirugía programada, debe evaluarse el riesgo hemorrágico y, en caso de que se considere necesario, debe suspenderse la administración de triflusal 7 días antes de la intervención.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Estudios *in vitro* de unión a proteínas mostraron aumento de la fracción libre de HTB (principal metabolito activo de triflusal) en presencia de AINES. Por otra parte, concentraciones elevadas de HTB hacen aumentar las fracciones libres y, con ello, posiblemente el efecto de AINES, glisentida y warfarina (véase sección 5.2). Puede ser necesario ajustar la dosis de estos fármacos si se administran conjuntamente con triflusal.

En pacientes con infarto agudo de miocardio se evaluó la seguridad de la administración concomitante de triflusal con agentes trombolíticos (rt-PA y estreptoquinasa). La incidencia de hemorragia intracranial fue menor que en pacientes tratados con una combinación de AAS y agentes trombolíticos (0,1% vs. 1,1%, $p=0,04$) (ver sección 5.1).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos clínicos acerca de exposiciones a triflusal durante el embarazo. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con relación al embarazo, el desarrollo del embrión/feto, el parto ni el desarrollo postnatal. Por lo tanto, deberá valorarse el beneficio/riesgo cuando se administre a mujeres embarazadas.

No se conoce si triflusal se excreta en la leche. Por lo tanto, deberá valorarse el beneficio/riesgo cuando se administre en el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que han sido notificadas como más frecuentes afectan al aparato digestivo y suelen desaparecer al cabo de pocos días incluso sin suspender el tratamiento.

Las reacciones adversas ordenadas por sistemas y frecuencias fueron las siguientes:

Muy frecuente ($>1/10$), frecuente ($>1/100$, $<1/10$), poco frecuente ($>1/1.000$, $<1/100$), raramente ($>1/10.000$, $<1/1.000$), muy raramente ($<1/10.000$), informes aislados.

Piel y anejos: Poco frecuente: prurito / erupción cutánea.

Sistema nervioso central y periférico: Frecuente: cefalea. Poco frecuente: confusión / vértigo / mareo / convulsiones.

Audición y vestibular: Poco frecuente: acufenos / hipoacusia.

Otros sentidos: Poco frecuente: Alteración del gusto.

Aparato digestivo: Muy frecuente: dispepsia. Frecuente: dolor abdominal / náuseas / estreñimiento / vómitos / flatulencia / anorexia. Poco frecuente: diarrea / hemorragia gastrointestinal / melenas / rectorragia.

Cardiovasculares, general: Poco frecuente: hipertensión.

Cardiovasculares, alteraciones vasculares extracardíacas: Poco frecuente: accidente isquémico transitorio / hemorragia cerebral.

Respiratorias: Poco frecuente: disnea / infección respiratoria alta.

Hematológicas, serie roja: Poco frecuente: anemia.

Hematológicas, plaquetas y coagulación: Poco frecuente: epistaxis / hematoma / púrpura / hemorragia gingival.

Aparato urinario: Poco frecuente: hematuria / infección de las vías urinarias.

Generales: Poco frecuente: abdomen distendido / fiebre / síntomas de gripe.

Se han descrito algunos casos aislados de reacción de fotosensibilidad.

4.9. Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis.

En caso de sobredosis accidental, que sólo puede producirse por la ingestión de dosis muy elevadas, pueden aparecer síntomas de intoxicación por salicilatos. En tal caso debe suspenderse la administración del medicamento y aplicarse un tratamiento sintomático así como las medidas de apoyo necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidor de la agregación plaquetaria, excluida la heparina.
Código ATC: B01AC18.

Triflusal reduce la biosíntesis del tromboxano a través de una inhibición irreversible de la ciclooxigenasa plaquetaria, respetando la biosíntesis de la prostaciclina debido a que su efecto sobre la ciclooxigenasa vascular a dosis terapéuticas es insignificante. Por otra parte, el principal metabolito de triflusal, el ácido 2-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoico (HTB), es un inhibidor reversible de la ciclooxigenasa plaquetaria y, debido a su prolongada semivida de eliminación (aproximadamente 34 h), contribuye a la actividad antiplaquetaria de triflusal. Tanto triflusal como HTB son capaces de aumentar la concentración de adenosina 5-monofosfato cíclico (AMPc) en las plaquetas a través de la inhibición de las fosfodiesterasas

plaquetarias. Además, se ha demostrado *in vitro* y *ex vivo* que triflusal estimula la liberación de óxido nítrico en neutrófilos humanos, lo que también contribuye al efecto antiplaquetario.

Triflusal ha demostrado inhibición de la agregación plaquetaria tanto en voluntarios sanos como en pacientes. En estudios *ex vivo*, triflusal inhibió en un 65% la agregación plaquetaria inducida por ácido araquidónico en plasma rico en plaquetas (PRP) de voluntarios sanos 24 horas después de la administración de una dosis única de 600 mg. La administración reiterada de triflusal (600 mg/día durante 7 días) produjo una inhibición del 50 al 75% de la agregación plaquetaria (PRP) inducida por ácido araquidónico, ADP (adenosina difosfato), epinefrina o colágeno.

En un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó 122 pacientes de ambos sexos de 40 a 75 años afectados de arteriopatía periférica ocliterante crónica en estadio II de Lérice-Fontaine, de los cuales 59 recibieron triflusal (600 mg/día) y 63 placebo durante un periodo de 6 meses, los porcentajes de éxito (definido como un aumento del 40% de la distancia total caminada en comparación con el control basal) fueron del 63,6% con triflusal frente al 22,5% con placebo ($p=0,0001$). El análisis de la distancia total caminada sin sufrir dolor en comparación con el valor basal demostró que triflusal fue superior a placebo pero sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,05$).

Por otro lado, se observaron diferencias significativas favorables a triflusal ($p=0,003$) en la mejoría de los síntomas relacionados con la vasculopatía (parestias, pesadez y frialdad de extremidades).

En un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, que incluyó 2270 pacientes con infarto agudo de miocardio tratados durante 35 días con triflusal (600 mg una vez/día) o AAS (300 mg una vez/día) (estudio TIM), la incidencia de hemorragia gastrointestinal fue del 0,9% (triflusal) frente al 1,5% (AAS) y la incidencia de hemorragia intracraneal fue del 0,3% (triflusal) frente al 1% (AAS). La mayoría de esas hemorragias, en ambos grupos, se observaron en pacientes que recibieron tratamiento concomitante con agentes trombolíticos y heparina. En otro estudio clínico aleatorizado, doble ciego, que incluyó 2107 pacientes con ictus tratados durante una media de 30 meses con triflusal (600 mg una vez/día) o AAS (325 mg una vez/día) (estudio TACIP), la incidencia de hemorragias clínicamente relevantes fue significativamente menor ($p=0,004$) en pacientes tratados con triflusal (1,9% vs. 4,0%).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Triflusal se absorbe rápidamente ($t_{1/2} K_a = 0,44$ h), presentando una biodisponibilidad absoluta del 83 al 100%. Por acción de las esterasas, se hidroliza de forma rápida dando lugar a su metabolito principal HTB, también activo. En orina se identificó un metabolito secundario como conjugado HTB-glicina. La semivida plasmática ($t_{1/2}$) fue de $0,53 \pm 0,12$ h para triflusal y de $34,3 \pm 5,3$ h para HTB. La eliminación tiene lugar preferentemente por excreción renal (aclaramiento renal > 60% a las 48 horas). En orina se detectó triflusal no metabolizado, HTB y el conjugado HTB-glicina.

Tras administración de una dosis oral única de 300 ó 900 mg de triflusal a voluntarios sanos, la media de las concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) para triflusal fue de $3,2 \pm 1,9$ $\mu\text{g/ml}$ y de $11,6 \pm 1,7$ $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, mientras que la C_{max} para HTB alcanzó $36,4 \pm 6,1$ $\mu\text{g/ml}$ y $92,7 \pm 17,1$ $\mu\text{g/ml}$.

El tiempo necesario para alcanzar la C_{max} (t_{max}) fue de $0,88 \pm 0,26$ h para triflusal y de $4,96 \pm 1,37$ h para HTB a la dosis de 900 mg. Los parámetros farmacocinéticos de HTB después de administración reiterada (300 mg tres veces/día o 600 mg una vez/día de triflusal durante 13 días) mostraron concentraciones plasmáticas máximas de HTB en estado de equilibrio estacionario ($C_{max ss}$) de 178 ± 42 $\mu\text{g/ml}$ y 153 ± 37 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.

HTB, a concentraciones terapéuticas, tiene una tasa de unión a la albúmina plasmática del 98 al 99%. Esta unión no se modificó significativamente por la presencia de cafeína, teofilina, glisentida, enalapril, cimetidina ni warfarina. Sin embargo, la fracción libre de HTB aumentó significativamente en presencia de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) como diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, piroxicam o ácido salicílico. A concentraciones elevadas, HTB desplazó a los AINEs, a glisentida y a

warfarina de sus sitios de unión a las proteínas. Estos compuestos presentan afinidad por los mismos sitios de unión a albúminas y pueden desplazarse mutuamente en función de sus afinidades por la proteína y la concentración total del agente desplazante.

Poblaciones especiales

En voluntarios ancianos, las concentraciones plasmáticas de triflusal y HTB en estado de equilibrio estacionario se alcanzaron entre 3 y 5 días después de la administración de 300 mg de triflusal dos veces/día. Los valores de AUC_{ss} , C_{max} y t_{max} en los voluntarios ancianos no fueron significativamente distintos de los descritos en voluntarios jóvenes. Las semividas plasmáticas ($t_{1/2}$) fueron de $0,92 \pm 0,16$ h para triflusal y de $64,6 \pm 6,6$ h para HTB, ambas superiores a las descritas en voluntarios jóvenes. No obstante, este aumento no tiene una relevancia clínica que justifique un ajuste de la dosis en sujetos ancianos.

En pacientes con insuficiencia renal crónica terminal sometidos a hemodiálisis convencional, las concentraciones plasmáticas de HTB medidas pre y postdiálisis fueron similares.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no revelan ningún riesgo especial para humanos, de acuerdo con los resultados de los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad por administración reiterada, genotoxicidad y reprotoxicidad.

Tras administración prolongada de triflusal a ratas y perros (10, 25 y 50 mg/kg/día durante 12 meses), cambios bioquímicos, morfológicos o histopatológicos se hallaron sólo a la dosis alta. Los signos patológicos más importantes fueron la intolerancia gastrointestinal, con aparición de úlceras gástricas, anemia moderada, vómitos (en perros), ligeros cambios en el peso de los órganos (hígado, riñones, corazón y bazo) y nefrosclerosis leve a moderada. La mayoría de estos efectos, con excepción de la nefrosclerosis, fueron reversibles 13 semanas después de la interrupción del tratamiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Triflusal Aristo 300 mg cápsulas no contiene excipientes excepto la gelatina de la cápsula.

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25 °C.
Conservar en el embalaje original.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísters de aluminio/PVC-PVDC
Estuches de 30 y 50 cápsulas

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Aristo Pharma Iberia, S.L.
C/Solana, 26
28850 Torrejón de Ardoz, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.104

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

Mayo de 2004 / Noviembre 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2015