

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Excedite 250 mg / 250 mg / 65 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido recubierto con película contiene 250 mg de ácido acetilsalicílico, 250 mg de paracetamol y 65 mg de cafeína.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

comprimido recubierto con película

Comprimidos blancos con forma oblonga y recubiertos con una película que presenta una E marcada en una de sus caras

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Excedite está indicado para el tratamiento de los dolores de cabeza agudos y ataques de migraña que cursan con o sin aura.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Adultos (18 años y mayores)

Cefaleas:

La dosis recomendada es de 1 comprimido. Puede administrarse otro comprimido cada 4 ó 6 horas.

En caso de que el dolor sea más intenso, se puede administrar 2 comprimidos. En caso necesario, se pueden administrar otros 2 comprimidos trascurridas 4 ó 6 horas entre dosis.

Excedite está indicado para uso episódico, hasta 4 días para las cefaleas.

Migrañas:

Tomar 2 comprimidos cuando los síntomas aparecen. En caso necesario, puede tomar otros 2 comprimidos trascurridas 4 ó 6 horas entre dosis.

Excedite está indicado para uso episódico hasta 3 días para migraña.

Tanto en el caso de cefalea como de migraña, la toma debe limitarse a 6 comprimidos en 24 horas. El medicamento no debe utilizarse durante un periodo de tiempo mayor o a una dosis mayor sin consultar a un médico (ver sección 4.4).

Beber un vaso de agua con cada dosis.

Niños y adolescentes (menores de 18 años)

La seguridad y eficacia de Excedite no han sido evaluadas, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de población (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)

En base a consideraciones médicas generales, se debe tener precaución en pacientes de edad avanzada, especialmente en pacientes de edad avanzada con bajo peso corporal.

Pacientes con disfunción hepática o renal

El efecto de la enfermedad hepática o renal sobre la farmacocinética de Excedite no ha sido evaluado. Debido al mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico y paracetamol, éste podría intensificar la insuficiencia renal o hepática. Por tanto, el medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia y fallo hepáticos graves, así como insuficiencia y fallo renales graves (por ejemplo TFG > 30 mL/min/1,73 m²) (ver sección 4.3), y debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada o renal leve o moderada (TFG > 30 mL/min/1,73 m²) (ver sección 4.4).

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, paracetamol, cafeína o cualquiera de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Pacientes cuyos ataques de asma, broncoespasmo, angioedema, urticaria o rinitis aguda sean provocados por el ácido acetilsalicílico u otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el diclofenaco o el ibuprofeno.
- Úlcera gástrica o intestinal activa, sangrado gastrointestinal o perforación en pacientes con antecedentes de úlcera péptica.
- Hemofilia u otros trastornos hemorrágicos
- Fallo hepático grave, o fallo o insuficiencia renales graves (TFG < 30 mL/min/1,73m²)
- Fallo cardíaco severo
- Dosis de más de 15 mg de metotrexato a la semana (ver sección 4.5)
- Último trimestre de embarazo (ver sección 4.6)

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales:

- Excedite no debe ser administrado concomitantemente con otros productos que contengan ácido acetilsalicílico o paracetamol
- Al igual que con otras terapias para la migraña aguda, antes de tratar una sospecha de migraña en pacientes no previamente diagnosticados así como en pacientes que presenten síntomas atípicos, deben descartarse previamente otras afecciones neurológicas potencialmente graves.
- Los pacientes que en > 20% de los ataques de migraña experimenten vómitos o que requieran reposo en decúbito en > 50% de los ataques no deben usar Excedite.
- Si el paciente no nota alivio de la migraña tras la primera dosis de 2 comprimidos de Excedite, deberá consultar al médico.
- El uso prolongado de cualquier tipo de analgésico para tratar el dolor de cabeza puede empeorarlo. Si se experimenta o se sospecha esta situación, debe obtenerse consejo médico y dejar de utilizarse el medicamento. Deberá valorarse el diagnóstico de cefalea por abuso de medicación en los pacientes que sufran dolores de cabeza crónicos (15 días o más por mes) coincidentes con un uso excesivo de medicamentos para el dolor de cabeza durante más de 3 meses. Por tanto este medicamento no debe utilizarse más de 10 días por mes durante más de 3 meses.
- Se debe tener precaución en pacientes con riesgo de deshidratación (p.ej. vómitos, diarrea o antes/después de cirugía mayor).
- Excedite puede enmascarar los signos y síntomas de una infección debido a sus propiedades farmacodinámicas.

Debido a la presencia de ácido acetilsalicílico:

- Debe evitarse el uso concomitante de ácido acetilsalicílico con otros AINEs sistémicos, incluyendo inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, debido a la posible aditividad de las reacciones adversas (ver sección 4.5).
- Excedite debe usarse con precaución en pacientes con gota, función renal o hepática alterada, deshidratación, hipertensión no controlada y diabetes mellitus.
- **El ácido acetilsalicílico en bajas dosis reduce la excreción de ácido úrico. Debido a esto, los pacientes que tienen tendencia a sufrir una excreción de ácido úrico reducida, pueden experimentar ataques de gota.**
- El ácido acetilsalicílico es conocido por causar retención de agua y sodio que puede exacerbar la hipertensión, el fallo cardiaco congestivo y la insuficiencia renal.
- Excedite debe usarse con precaución en pacientes que sufran deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (G6PD), ya que el ácido acetilsalicílico puede inducir hemolisis o anemia hemolítica. Existen factores que pueden incrementar el riesgo de hemolisis por ejemplo alta dosificación, fiebres o infecciones agudas.
- Excedite puede producir un aumento de la tendencia hemorrágica durante y después de operaciones quirúrgicas (incluyendo cirugía menor, p.ej. extracciones dentales), debido al efecto de inhibición de la agregación plaquetaria del ácido acetilsalicílico que persiste durante 4 a 8 días tras la administración.
- El ácido acetilsalicílico reduce la adhesividad plaquetaria e incrementa el tiempo de sangrado. Pueden darse efectos hematológicos y hemorrágicos, que pueden ser graves. Los pacientes deben notificar cualquier síntoma de sangrado inusual a su médico
- Excedite no debe ser administrado de manera concomitante con anticoagulantes u otros medicamentos inhibidores de la agregación plaquetaria sin supervisión médica (ver sección 4.5). Los pacientes con problemas en la hemostasia deben ser cuidadosamente monitorizados. Deberá tenerse precaución en caso de metrorragia o menorragia.
- Excedite deberá ser retirado inmediatamente si aparece sangrado o ulceración gastrointestinal en pacientes en tratamiento. El sangrado, ulceración o perforación gastrointestinal, que pueden ser fatales, han sido notificados con todos los AINE y pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, con o sin síntomas de aviso o antecedentes de acontecimientos gastrointestinales previos. Normalmente las consecuencias de estos efectos son más graves en pacientes de edad avanzada. El riesgo de sangrado gastrointestinal aumenta con la ingesta de alcohol, los corticosteroides y AINE (ver sección 4.5).
- Excedite puede precipitar el broncoespasmo e inducir exacerbaciones del asma (también llamado intolerancia a los analgésicos o asma analgésico) u otras reacciones de hipersensibilidad. Los factores de riesgo son la presencia de asma bronquial, rinitis alérgica estacional, pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección crónica del tracto respiratorio (especialmente si está relacionada con los síntomas similares a una rinitis alérgica). Esto también se aplica en pacientes que muestran reacciones alérgicas (p.ej. reacciones cutáneas, picor, urticaria) a otras sustancias. Se recomienda precaución especial en este tipo de pacientes.
- Excedite no debe ser administrado a niños y ni a adolescentes menores de 18 años a menos que esté justificado ya que existe una posible asociación entre el ácido acetilsalicílico y el Síndrome de Reye cuando es administrado a niños y adolescentes. El Síndrome de Reye es una enfermedad muy rara que afecta al cerebro e hígado pudiendo ser fatal.
- El ácido acetilsalicílico puede interferir con pruebas funcionales del tiroides resultando en valores erróneamente bajos de concentración de levotiroxina (T4) o triyodotironina (T3) (ver sección 4.5).

Debido a la presencia de paracetamol:

- La sobredosis de paracetamol puede ocasionar fallo hepático que puede requerir trasplante hepático y ocasionar la muerte. Las enfermedades hepáticas subyacentes incrementan el riesgo de daño hepático relacionado con el paracetamol.
- Debe valorarse el balance beneficio-riesgo antes del uso en pacientes diagnosticados de insuficiencia hepática o renal.

- El uso de paracetamol puede incrementar el riesgo de acidosis metabólica en pacientes con situaciones de depleción de glutatión, como aquellos con malnutrición severa, anorexia, bajo índice masa corporal, consumidores crónicos de altas cantidades de alcohol, o que sufran sepsis.
-
- El riesgo de toxicidad del paracetamol puede verse incrementado en pacientes que reciben otros medicamentos potencialmente hepatotóxicos o medicamentos inductores de las enzimas microsomales hepáticas (p.ej. rifampizina, isoniazida, cloranfenicol, hipnóticos y antiepilépticos incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina). (ver sección 4.5).
- Debe advertirse a los pacientes que no tomen simultáneamente otros medicamentos que contengan paracetamol debido al riesgo de daño hepático grave en caso de sobredosis (ver sección 4.9).
- Debe evitarse el consumo de bebidas alcohólicas mientras se esté tomando este medicamento porque el uso de alcohol en combinación con paracetamol puede ocasionar daño hepático (ver sección 4.5).
- Se recomienda precaución si se administra paracetamol concomitantemente con flucloxacilina debido al aumento del riesgo de acidosis metabólica con alto desequilibrio aniónico (HAGMA), particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, sepsis, desnutrición y otras fuentes de deficiencia de glutatión (por ejemplo, alcoholismo crónico), así como aquellos que utilizan dosis máximas diarias de paracetamol. Se recomienda una estrecha vigilancia, incluida la medición de 5-oxoprolina en orina.

Debido a la presencia de cafeína:

- Excedite debe ser administrado con precaución en pacientes con gota, hipertiroidismo y arritmia.
- El paciente debe limitar la ingesta de productos que contengan cafeína mientras toma Excedite, ya que el exceso de cafeína puede producir nerviosismo, irritabilidad, insomnio y taquicardia ocasional.

Información sobre excipientes:

Excedite contiene 0,03 mg de ácido benzoico en cada comprimido. El ácido benzoico puede aumentar el riesgo de ictericia en los recién nacidos (hasta de 4 semanas de edad).

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No deben utilizarse medicamentos con ácido acetilsalicílico, paracetamol y cafeína en combinación en conjunto con otros fármacos antiinflamatorios (AINE), incluyendo ácido acetilsalicílico e inhibidores específicos de la ciclooxigenasa-2 ya que estos pueden incrementar el riesgo de efectos adversos.

Las interacciones medicamentosas entre cada principio activo de Excedite de forma individual y otras sustancias son bien conocidas y no existen indicios de que puedan cambiar por uso combinado. No existen interacciones relevantes entre el ácido acetilsalicílico y el paracetamol que afecten a la seguridad.

Ácido acetilsalicílico (AAS)

<i>Combinación de AAS con:</i>	<i>Posible efecto:</i>
Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	Existe un aumento del riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias debido al efecto sinérgico. Si fuera necesaria la administración concomitante, debe considerarse el uso de protección gástrica como profilaxis al daño gastrointestinal provocado por AINE, siempre que no esté contraindicado. Por tanto, el uso concomitante no está recomendado (ver sección 4.4.)
Corticosteroides	Existe un riesgo aumentado de ulceración gastrointestinal o sangrado debido al efecto sinérgico. Puede ser aconsejable el uso de protección gástrica en pacientes que tomen AAS y corticosteroides, especialmente en pacientes de edad avanzada. El uso concomitante, por tanto, no está recomendado (ver sección 4.4)

Anticoagulantes orales (p.ej. derivados de la cumarina)	El AAS puede incrementar el efecto anticoagulante. Deberá realizarse una monitorización clínica y de laboratorio para el tiempo de sangría y el tiempo de protrombina. El uso concomitante por tanto no está recomendado (ver sección 4.4.)
Trombolíticos	Existe un aumento del riesgo de sangrado. Particularmente, el tratamiento con AAS no debería iniciarse en las primeras 24 horas tras el tratamiento con alteplasa en pacientes con infarto cerebral agudo. El uso concomitante, por tanto, no está recomendado (ver sección 4.4.)
Heparina e inhibidores de la agregación plaquetaria (ticlopidina, clopidogrel, cilostazol)	Existe un aumento del riesgo de sangrado. Deberá realizarse una monitorización clínica y de laboratorio del tiempo de sangría. El uso concomitante por tanto no está recomendado (ver sección 4.4.)
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	Pueden afectar a la coagulación o a la función plaquetaria cuando se administran concomitantemente con AAS, resultando en un aumento en la incidencia del sangrado en general, y en particular del sangrado gastrointestinal. El uso concomitante, por tanto, no está recomendado.
Fenitoína	AAS incrementa su nivel sérico; los niveles de fenitoína deberán ser monitorizados de forma adecuada.
Valproato	El AAS inhibe su metabolismo y de esta manera puede incrementar su toxicidad; los niveles de valproato deben ser monitorizados de forma adecuada.
Antagonistas de la aldosterona (espironolactona, canrenoato)	El AAS puede reducir su actividad debido a la inhibición de la excreción urinaria de sodio; la presión sanguínea debe ser debidamente monitorizada.
Diuréticos del asa (p.ej. furosemida)	El AAS puede reducir su actividad debido a la competición e inhibición de las prostaglandinas urinarias. Los AINE pueden producir fallo renal agudo, especialmente en los pacientes deshidratados. Si se administra de manera simultánea un diurético y AAS, es necesario asegurar una hidratación adecuada del paciente y monitorizar la función del riñón y la presión sanguínea, particularmente cuando se comienza el tratamiento diurético.
Antihipertensivos (Inhibidores-ECA, antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloqueadores de los canales de calcio)	El AAS puede reducir su actividad debido a la competición e inhibición de las prostaglandinas urinarias. Esta combinación puede resultar en un fallo renal agudo en pacientes de edad avanzada o deshidratados. Se recomienda una monitorización exhaustiva de la presión sanguínea y función renal cuando se comience el tratamiento y una hidratación regular del paciente. En caso de asociación con verapamilo, el tiempo de sangría deberá ser también monitorizado.
Uricosúricos (p.ej. probenecid, sulfinpirazona)	El AAS puede reducir su actividad debido a la inhibición de la reabsorción tubular, que puede resultar en niveles sanguíneos altos de AAS.
Metotrexato \leq 15 mg/semana	Como todos los AINE, el AAS reduce la secreción tubular de metotrexato, incrementando sus concentraciones plasmáticas y por tanto su toxicidad. El uso concomitante de AINE no está por tanto recomendado en pacientes tratados con altas dosis de metotrexato (ver sección 4.3). El riesgo de interacciones entre metotrexato y los AINE debe ser considerado en pacientes que toman dosis bajas de metotrexato, especialmente aquellos cuya función renal está alterada. Si es necesario un tratamiento combinado, se debe monitorizar el recuento sanguíneo total y las funciones renal y hepática, especialmente los primeros días de tratamiento.
Sulfonilureas e insulina	El AAS incrementa su efecto hipoglucémico, por lo que puede ser necesario un ajuste para reducir la dosis del antidiabético en caso de utilizarse grandes dosis de salicilatos. Se recomienda así mismo incrementar los controles de glucosa sanguínea.
Alcohol	Existe un riesgo aumentado de sangrado gastrointestinal; se recomienda evitar esta combinación.

Paracetamol

<i>Combinación de paracetamol con:</i>	<i>Posible efecto:</i>
Inductores de las enzimas hepáticas o sustancias potencialmente hepatotóxicas (p.ej. alcohol, rifampicina, isoniazida, hipnóticos y antiepilépticos incluyendo fenobarbital, fenitoína y carbamazepina)	Aumento de la toxicidad del paracetamol que podría dar lugar a daños en el hígado incluso con dosis de paracetamol que en otras circunstancias serían inofensivas, por lo tanto, la función hepática debe ser controlada (ver sección 4.4). El uso concomitante no se recomienda.
Cloranfenicol	El paracetamol puede aumentar el riesgo de elevación de las concentraciones plasmáticas de cloranfenicol. El uso concomitante no se recomienda.
Zidovudina	El paracetamol podría aumentar la tendencia a desarrollar neutropenia, por lo tanto, se debe monitorizar los parámetros hematológicos. El uso concomitante, no se recomienda a menos que sea supervisado por un médico.
Probenecid	Reduce el aclaramiento del paracetamol, por lo que las dosis de paracetamol se deben disminuir cuando se combina con estos agentes. El uso concomitante no se recomienda.
Anticoagulantes orales	El uso repetido de paracetamol durante más de una semana aumenta efectos anticoagulantes. Dosis esporádicas de paracetamol no tienen un efecto significativo.
Propantelina u otros agentes que ralentizan el vaciado gástrico.	Estos agentes retrasan la absorción de paracetamol; el alivio rápido del dolor puede ser retrasado y reducido.
Metoclopramida u otros agentes que provocan la aceleración del vaciado gástrico.	Estas sustancias activas aceleran la absorción del paracetamol con un aumento de la eficacia y el inicio de la analgesia.
Colestiramina	Reduce la absorción de paracetamol; La colestiramina, por tanto, no debe administrarse dentro de la hora posterior a la administración de paracetamol si quiere alcanzarse el máximo nivel de analgesia.

Cafeína

<i>Combinación de cafeína con:</i>	<i>Posible efecto:</i>
Agentes hipnóticos (p.ej. benzodiazepinas, barbitúricos, antihistamínicos, etc)	El uso concomitante puede reducir el efecto hipnótico, o antagonizar el efecto anticonvulsivante de los barbitúricos. El uso concomitante, por lo tanto, no es recomendable. En caso necesario, la combinación podría ser más útil por la mañana.
Litio	La retirada de cafeína aumenta los niveles de litio en suero ya que el aclaramiento renal del litio puede verse incrementado por la cafeína. De este modo, cuando se retira la cafeína, puede ser necesario reducir la dosis de litio. El uso concomitante por tanto, no es recomendable.
Disulfiram	Los pacientes alcohólicos en deshabitación utilizando tratamiento con disulfiram deben ser advertidos de evitar el uso de cafeína para evitar el riesgo de empeoramiento del síndrome de abstinencia al alcohol debido a la estimulación cardiovascular y cerebral producida por la cafeína.
Sustancias tipo efedrina.	Su combinación podría tener un mayor potencial de dependencia. El uso concomitante, por lo tanto, no es recomendable.
Simpaticomiméticos o	Su combinación podría tener un efecto taquicárdico mayor debido a la

levotiroxina	sinergia. El uso concomitante, por lo tanto, no es recomendable.
Teofilina	El uso concomitante puede reducir la excreción de la teofilina.
Antibacterianos del tipo quinolona (ciprofloxacino, enoxacino y ácido pipedimídico), terbinafina, cimetidina, fluvoxamina y contraceptivos orales.	Aumento de vida media de la cafeína debido a la inhibición de la vía citocromo P- 450 hepática; por tanto, los pacientes con trastornos hepáticos, arritmias cardiacas o epilepsia latente deben evitar la ingesta de cafeína.
Nicotina, fenitoína y fenilpropanolamina	Disminuyen la vida media de eliminación de la cafeína.
Clozapina	La cafeína aumenta los niveles séricos de clozapina debido a la probable interacción a través de mecanismos farmacocinéticos y farmacodinámicos. Los niveles séricos de clozapina deben ser monitorizados. El uso concomitante, por lo tanto, no es recomendable.

Interacción con las pruebas de laboratorio:

- dosis altas de AAS pueden afectar los resultados de las pruebas de laboratorio.
- la ingesta de paracetamol puede afectar los resultados de ácido úrico cuando se utiliza el método de ácido fosfotungstico y de la glucemia cuando se utiliza el método de la glucosa oxidasa / peroxidasa.
- la cafeína puede invertir los efectos del dipiridamol sobre el flujo sanguíneo del miocardio, por lo que interfiere con los resultados de dicha prueba. Se recomienda que la ingesta de cafeína se suspenda entre 8 y 12 horas antes de la prueba.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No está recomendado el uso durante el embarazo. Este medicamento está contraindicado durante el tercer trimestre del embarazo (ver sección 4.3)

No hay suficientes datos disponibles procedentes de la utilización de Excedite en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales con ácido acetilsalicílico, paracetamol y cafeína en combinación (ver sección 5.3).

Ácido acetilsalicílico

La inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y al desarrollo embriofetal. Los datos procedentes de estudios epidemiológicos en la fase inicial del embarazo, sugieren un aumento del riesgo de aborto espontáneo y de malformación cardiaca y gastrosquisis tras uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Se considera que el riesgo aumenta con la dosis y la duración de la terapia. En animales, se ha demostrado que la administración de un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas causa un aumento de la pérdida pre y post-implantación, así como de la letalidad embriofetal. Además, el aumento de la incidencia de diferentes malformaciones, incluyendo cardiovasculares, han sido reportados en animales a los que se administraba un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas durante el período organogénico. Durante el primer y segundo trimestre del embarazo, el ácido acetilsalicílico no debe administrarse a menos que sea claramente necesario. Si el ácido acetilsalicílico es utilizado por una mujer intentando concebir, o durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis y la duración del tratamiento deberán mantenerse lo más bajo y lo más corto posible respectivamente.

Durante el tercer trimestre del embarazo, todos los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas pueden tener los siguientes efectos:

Sobre el feto:

- Toxicidad cardiopulmonar (con cierre prematuro del conducto arterioso e hipertensión pulmonar)
- Disfunción renal, que puede progresar a fallo renal con oligohidramniosis

A la madre y al recién nacido:

- Al final del embarazo, la posible prolongación del tiempo de hemorragia, un efecto antiagregante que puede ocurrir incluso con dosis muy bajas
- La inhibición de las contracciones uterinas resultando en retraso o prolongación del parto

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

Paracetamol

Una gran cantidad de datos en mujeres embarazadas no indican toxicidad malformativa ni feto/ neonatal. Los estudios epidemiológicos en el neurodesarrollo de niños expuestos a paracetamol *in útero* muestran resultados no concluyentes. Si es necesario clínicamente, puede utilizarse el paracetamol durante el embarazo, sin embargo, debe utilizarse la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible, y a la menor frecuencia posible.

Cafeína

Existe evidencia de que la ingesta de altas cantidades de cafeína puede conducir al aborto espontáneo o al nacimiento prematuro en mujeres embarazadas. Los estudios no clínicos muestran toxicidad reproductiva a dosis muy altas.

Lactancia

Los salicilatos, el paracetamol y la cafeína se excretan en la leche materna. Debido al contenido en cafeína, el comportamiento del niño durante la lactancia puede verse influido (excitación, alteración del patrón normal del sueño). Debido al salicilato, también puede haber un potencial efecto adverso sobre la función plaquetaria en el bebé (que podría causar sangrado leve), aunque ningún caso ha sido notificado. Además, existe preocupación con el uso de AAS en niños por la posibilidad de desarrollo del síndrome de Reye. Por lo tanto, Excedite no se recomienda durante la lactancia.

Fertilidad

Existen pruebas de que los medicamentos que inhiben la ciclooxigenasa / síntesis de prostaglandinas puede causar disminución de la fertilidad femenina por un efecto sobre la ovulación. Esto es reversible tras la retirada del tratamiento.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha realizado ningún estudio sobre los efectos de la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si observan reacciones adversas tales como mareos o somnolencia, no debe conducir o utilizar máquinas y consulte a su médico tan pronto como sea posible.

4.8. Reacciones adversas

Muchas de las siguientes reacciones adversas son claramente dosis-dependientes y variables de una persona a otra.

La Tabla 4-4 presenta una lista de reacciones adversas a partir de una dosis única en 16 estudios clínicos que involucraban a 4809 pacientes tratados con Excedite. Los estudios examinaron la eficacia de Excedite en el tratamiento de la migraña, dolor de cabeza o dolor dental asociado a la extracción. Las reacciones adversas fueron consideradas, por lo menos, como posiblemente relacionadas con la administración de Excedite y se enumeran en orden decreciente de frecuencia dentro de la System Organ Classification de MedDRA.

Para los datos que provienen del sistema de notificación espontánea, la frecuencia de los eventos no se puede determinar con fiabilidad. Por lo tanto, la frecuencia de las reacciones adversas notificadas por la experiencia post-comercialización se desconoce.

Las reacciones adversas se clasifican a continuación por órgano o sistema afectado y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes, ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4 Reacciones adversas comunicadas en ensayos clínicos y provenientes de los informes espontáneos post-comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Término preferido
Infecciones e infestaciones	Raras	Faringitis
Trastornos de la sangre y el sistema linfático	Frecuencia no conocida	Aumento del tiempo de sangrado, trombocitopenia, equimosis
Trastornos del Sistema inmunológico	Frecuencia no conocida	HIpersensibilidad*, reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Raras Frecuencia no conocida	Disminución del apetito Retención de Sodio y líquidos
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes Poco frecuentes Raras Frecuencia no conocida	Nerviosismo Insomnio Ansiedad, estado de ánimo eufórico, tensión Inquietud
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuentes Poco frecuentes Raras Frecuencia no conocida	Mareos Temblores, paresthesia, dolor de cabeza. Disgeusia, dificultad de atención, amnesia, coordinación anormal, hiperestesia, dolor de cabeza sinusal. Migraña somnolencia
Trastornos oculares	Raras	Dolor ocular, alteraciones de la visión.
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Tinnitus Pérdida temporal de la audición.
Trastornos cardíacos	Poco frecuentes Frecuencia no conocida	Arritmia Palpitaciones
Trastornos vasculares	Raras Frecuencia no conocida	Rubor, trastorno vascular periférico Hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Raras	Epistaxis, hipoventilación, rinorrea.
	Frecuencia no conocida	Broncoespasmo
	Frecuencia no conocida	Disnea, asma
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Nauseas, malestar abdominal
	Poco frecuentes	Boca seca, diarrea, vómitos
	Raras	Eructos, flatulencia, disfagia, parestesia oral, hipersecreción salivar.
	Frecuencia no conocida	Dolor abdominal superior, dispepsia, dolor abdominal, hemorragia gastrointestinal (incluyendo hemorragia gastrointestinal superior, hemorragia gástrica, úlcera hemorrágica gástrica, úlcera hemorrágica duodenal, hemorragia rectal), úlcera gastrointestinal (incluyendo úlcera gástrica, úlcera duodenal, úlcera del intestino grueso, úlcera péptica), gastritis
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida	Fallo hepático, incremento de las enzimas hepáticas, síndrome de Reye (ver sección 4.3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Raras	Hiperhidrosis, prurito, urticaria.
	Frecuencia no conocida	Eritema, erupción, angioedema, eritema multiforme.
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Raras	Rigidez musculoesquelética, dolor de cuello, dolor de espalda, espasmos musculares.
Trastornos renales y urinarios	Frecuencia no conocida	Disfunción renal, incremento de los valores sanguíneos de ácido úrico.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Fatiga, sensación de nerviosismo.
	Raras	Astenia, malestar en el pecho
	Frecuencia no conocida	Malestar, sensación anormal.
Exploraciones complementarias	Poco frecuentes	Incremento del ritmo cardiaco.

* Incluyendo rinitis.

No existe información disponible que sugiera que el grado y el tipo de efectos adversos producidos por los principios activos individualmente se refuerce o amplíe su espectro cuando se administra la combinación fijada siguiendo las instrucciones de administración establecidas.

El aumento del riesgo de hemorragia puede persistir durante 4-8 días después de la ingesta de ácido acetilsalicílico. Muy raramente puede darse una hemorragia grave (por ejemplo, la hemorragia intracerebral), especialmente en pacientes con hipertensión no tratada y/o tratamiento concomitante con anticoagulantes. Sólo en casos concretos se puede comprometer la vida del paciente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Relacionado con el ácido acetilsalicílico

Los síntomas de intoxicación leve por salicilatos incluyen mareos, tinitus, sordera, sudoración, calor en las extremidades con palpitaciones, náuseas y vómitos, deshidratación, dolor de cabeza y confusión. Estos pueden ocurrir a concentraciones plasmáticas de 150 a 300 microgramos/ml. Estos síntomas pueden ser controlados mediante la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento.

La intoxicación más grave se produce a concentraciones por encima de 300 microgramos/ml. Los síntomas de sobredosis grave incluyen hiperventilación, fiebre, agitación, cetosis, alcalosis respiratoria y acidosis metabólica. La depresión del SNC puede conducir a coma. También pueden producirse colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria.

Los síntomas poco frecuentes incluyen hematemesis, hiperpirexia, hipoglucemia, hipokalemia, trombocitopenia, aumento de INR/PTR, coagulación intravascular, fallo renal y edema pulmonar no cardíaco.

Los síntomas del Sistema Nervioso Central, incluyendo confusión, desorientación, coma y convulsiones son menos comunes en adultos que en niños.

Tratamiento de la sobredosis grave

El paciente debe ser trasladado al hospital y debe contactarse con el Servicio de Atención Toxicológica de inmediato.

Cuando se sospeche que el paciente ha ingerido más de 120 mg/kg de salicilato en la última hora, se administrarán dosis repetidas de carbón activado por vía oral.

Se debe medir la concentración plasmática en pacientes con ingestas de más de 120 mg/kg de salicilato, aunque la gravedad de la intoxicación no se puede determinar a partir de ésta solamente. Las características clínicas y bioquímicas deben igualmente ser tenidas en cuenta.

En caso de concentraciones en plasma superiores a 500 mcg/ml (350 mcg/ml en niños menores de 5 años de edad) la administración intravenosa de bicarbonato de sodio es eficaz en la eliminación de salicilato del plasma. No se debe aplicar diuresis forzada por sí misma, ya que no incrementa la excreción de salicilatos y puede ocasionar edema pulmonar.

Hemodiálisis o hemoperfusión son los métodos de elección en los casos en que la concentración plasmática de salicilato sea mayor que 700 mcg/ml o inferior en los niños y los pacientes de edad avanzada, así como en caso de acidosis metabólica severa.

Relacionado con paracetamol

Sobredosis (> 10 g en total en el adulto o > 150 mg/kg en una ingesta) puede provocar una citólisis hepática que puede conducir a la necrosis completa e irreversible (fallo hepático, acidosis metabólica, insuficiencia renal) y, finalmente, coma así como posiblemente muerte, o podría requerir trasplante hepático. Con menor frecuencia se puede desarrollar necrosis tubular renal.

Los primeros signos de sobredosis (muy frecuentemente náuseas, vómitos, anorexia, palidez, sudoración y letargia) se pueden resolver en general dentro de las primeras 24 horas.

El dolor abdominal puede ser el primer indicio de daño hepático, que normalmente no es aparente hasta las primeras 24 a 48 horas, y puede durar hasta 4 a 6 días después de la ingestión.

Se considera que los pacientes presentan un alto riesgo cuando utilizan medicamentos inductores enzimáticos, tales como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, rifampicina, y hierba de San Juan, o tienen un historial de abuso de alcohol, o sufren de malnutrición.

Tratamiento de la sobredosis

Se requiere tratamiento médico inmediato en el caso de sobredosis, incluso si no se presentan síntomas de sobredosis.

Si se confirma o sospecha sobredosis, consulte inmediatamente a su Centro Toxicológico y derive al paciente al centro de urgencias médicas más cercano, para la gestión y el tratamiento experto. Esto debe llevarse a cabo incluso en pacientes sin síntomas o signos de sobredosis, debido al riesgo de daño hepático diferido.

Cuando se sospecha que el paciente ha ingerido más de 150 mg/kg de paracetamol en la última hora, deben administrarse dosis repetidas de carbón activado por vía oral. Sin embargo, si se tiene que administrar acetilcisteína o metionina por la boca, es preferible eliminar el carbón del estómago para evitar la reducción de la absorción del antídoto.

Antídotos

N-acetilcisteína debe ser administrado por vía intravenosa u oral, tan pronto como sea posible después de la ingestión. Es más eficaz durante las primeras 8 horas después de tomar la sobredosis. El efecto del antídoto entonces disminuye progresivamente. Sin embargo se ha demostrado que el tratamiento hasta y más allá de 24 horas después de la ingestión sigue siendo beneficioso.

La metionina es más eficaz en las primeras 10 horas después de la ingestión de la sobredosis de paracetamol. El daño hepático es más frecuente y grave si el tratamiento con metionina se inició pasadas 10 horas después de la ingestión.

La absorción oral puede reducirse mediante el vómito o el carbón activado.

Relacionado con cafeína

Los síntomas comunes incluyen dolor epigástrico, vómitos, ansiedad, nerviosismo, inquietud, insomnio, excitación, temblores musculares, confusión, convulsiones. Debido a un alto consumo de cafeína, también podría aparecer hiperglucemia. Los síntomas incluyen taquicardia y arritmia cardíaca. Los síntomas se controlan mediante la reducción de la ingesta de cafeína o la detención de la misma.

Para que se diesen síntomas clínicamente significativos de sobredosis de cafeína con este medicamento, la cantidad ingerida estaría asociada con toxicidad hepática grave debida a paracetamol.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros analgésicos y antipiréticos. Ácido salicílico y derivados.
Código ATC: N02B A51.

Mecanismo de acción

El ácido acetilsalicílico posee propiedades analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias, principalmente debido a la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos a partir de ácido araquidónico por acetilación irreversible de la enzima ciclooxigenasa (COX).

Paracetamol tiene propiedades analgésicas y antipiréticas, pero a diferencia de ácido acetilsalicílico no inhibe la agregación plaquetaria.

La adición de cafeína aumenta el efecto antinociceptivo del ácido acetilsalicílico y paracetamol.

Efectos farmacodinámicos

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico es un agente antiinflamatorio, principalmente debido a la inhibición de mediadores antiinflamatorios mediante la inhibición de la ciclooxigenasa en los tejidos periféricos. Esta supresión de la ruta de la ciclooxigenasa en los tejidos periféricos podría conducir a la reacción adversa primaria de irritación gástrica.

Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico afectan a la agregación plaquetaria mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa (COX-1) de las plaquetas. Este efecto perdura durante la vida de la plaqueta y evita la formación del factor agregante de plaquetas tromboxano A₂. A dosis más altas (más de 150-300 mg al día) el ácido acetilsalicílico inhibe irreversiblemente la formación de prostaglandina I₂ (prostaciclina) dependiente de ciclooxigenasa en las células endoteliales, que es un vasodilatador arterial e inhibe la agregación plaquetaria, sin embargo, no hay evidencia de que la aspirina sea trombogénica en el hombre.

Paracetamol

Se han propuesto mecanismos de acción centrales para el paracetamol, y los tejidos periféricos pueden verse influenciados diferencialmente. En el caso de las prostaglandinas protectoras del tracto gastrointestinal sólo se ha notificado un ligero efecto inhibitor de paracetamol.

Cafeína

La cafeína potencia el efecto analgésico de paracetamol y ácido acetilsalicílico y acorta el tiempo de inicio del efecto analgésico.

Estudios sobre la migraña

La eficacia de los comprimidos de Excedite en el tratamiento de los ataques de migraña aguda se confirmó en 3 estudios a dosis única, doble ciego, controlados con placebo y en 2 estudios a dosis única, doble ciego, controlados con placebo y estudios controlados con comparador activo, frente a un ibuprofeno de 400 mg y el otro frente a 50 mg de sumatriptán.

En un estudio postcomercialización separado, Excedite no mostró inferioridad con respecto a Sumatriptan 100 mg. Sin embargo en el tratamiento agudo de la migraña, Excedite proporcionó alivio del dolor y los síntomas a lo largo de 24 horas.

En general, la eficacia de Excedite se ha demostrado en el alivio de los síntomas de la migraña, como dolor de cabeza, náuseas y sensibilidad a la luz y el sonido.

Estudios sobre el dolor de cabeza

La eficacia de los comprimidos de Excedite se ha estudiado en 4 estudios independientes, multicéntrico, cruzados, doble ciego y controlados con placebo y con 1000 mg de paracetamol para el tratamiento de episodios de cefalea de tipo tensional. En todos estos estudios, Excedite ha demostrado ser consistentemente superior al placebo y comparadores activos (mono sustancias) en relación con todas las medidas de eficacia de la intensidad del dolor y de alivio en todo el período de observación.

Otro ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, sobre la cefalea de tipo tensional comparó el inicio de la analgesia entre Excedite, placebo e ibuprofeno 400 mg. En este estudio, los sujetos tratados con Excedite informaron de un alivio del dolor significativamente mayor que los sujetos tratados con placebo de 15 minutos a 4 horas. Este hallazgo fue evidente tanto en el alivio del dolor como en la tasa de respondedores.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Ácido acetilsalicílico

Absorción

El ácido acetilsalicílico se absorbe completamente del tracto gastrointestinal (GI) tras la administración oral. Aproximadamente el 70% de una dosis de ácido acetilsalicílico alcanza la circulación inalterado; el 30% restante se hidroliza a ácido salicílico durante la absorción mediante las esterasas del tracto GI, hígado o plasma. El pico de concentración máxima plasmática de salicilato se alcanza en 1-2 horas a dosis únicas. Los alimentos reducen la velocidad, pero no el grado de absorción.

Distribución

El ácido salicílico se distribuye ampliamente a todos los tejidos y fluidos del organismo incluyendo el Sistema Nervioso Central (SNC). Las mayores concentraciones se hayan en el plasma, hígado, cortex, corazón y pulmones. El ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico se unen parcialmente a las proteínas plasmáticas y principalmente a albúmina. La unión a proteínas de los salicilatos es dependiente de la concentración, es decir, no lineal. A bajas concentraciones (< 100 microgramos/ mililitro (mcg/mL), solo se une un 40-70% .

El ácido salicílico cruza la placenta y se excreta en la leche materna.

Metabolismo

El ácido acetilsalicílico se hidroliza en el plasma a ácido salicílico (con una vida media de 15-20 minutos) de tal manera que los niveles plasmáticos de ácido acetilsalicílico son esencialmente indetectables 1-2 horas después de la administración. El ácido salicílico se conjuga principalmente en el hígado para formar ácido salicílico mediante la conjugación con glicina, glucurónido salicil fenólico y salicilacil glucurónido mediante la conjugación con ácido glucurónido, y varios metabolitos minoritarios. Tras la administración de una dosis única de 1g de ácido acetilsalicílico, la vida media promedio del ácido salicílico es aproximadamente 6 horas. El metabolismo del salicilato es saturable y el aclaramiento corporal total disminuye a concentraciones séricas más altas debido a la capacidad limitada del hígado para formar tanta ácido salicílico como glucurónido fenólico. La vida media de los salicilatos varía con la dosificación.

Tras dosis tóxicas (10-20 gramos (g)), la vida media plasmática puede verse incrementada hasta más de 20 horas.

Eliminación

El ácido salicílico y sus metabolitos se excretan a través de los riñones. La excreción renal del fármaco inalterado depende del pH urinario. A medida que el pH urinario se eleva de 5 hasta 8, se elimina una mayor proporción de la dosis administrada como ácido salicílico libre, y el aclaramiento renal de salicilato libre se incrementa desde < 5% hasta > 80%. Tras la administración de dosis terapéuticas , aproximadamente el 10 por ciento se encuentra excretado como ácido salicílico en orina, el 75 por ciento como ácido salicílico, el 10 por ciento como glucurónido salicílico y el 5 por ciento como salicilil glucurónido.

Paracetamol

Absorción:

El paracetamol se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal y las concentraciones plasmáticas máximas se producen entre 30 minutos y 2 horas después de la ingestión.

Distribución:

La unión a proteínas plasmáticas es insignificante a las concentraciones terapéuticas habituales, pero se incrementa con dosis más altas.

Metabolismo

Se metaboliza en el hígado y se excreta por la orina, principalmente como conjugados sulfato y glucurónido.

Tras la sobredosis de paracetamol, un metabolito minoritario hidroxilado que normalmente se produce en el hígado en cantidades muy pequeñas mediante las oxidasas de función mixta, y que normalmente se detoxifica mediante la conjugación con glutatión hepático, puede acumularse y causar daño hepático,

Eliminación

Menos del 5% se excreta como paracetamol inalterado. La vida media de eliminación varía de 1 a 4 horas.

Cafeína

Absorción:

La cafeína se absorbe rápidamente y por completo después de la administración oral, con picos de concentración máximos entre 5 y 90 minutos después de dosis en ayunas. No hay evidencia de metabolismo presistémico

Distribución:

La cafeína se distribuye en todos los fluidos corporales. La media de unión a proteínas plasmáticas es de 35%.

Metabolismo:

La cafeína se metaboliza casi totalmente a través de la oxidación, desmetilación y acetilación y se excreta en la orina. Los metabolitos principales son 1-metilxantina, 7-metilxantina, 1,7-dimethylxantina

(paraxantina). Metabolitos menores incluyen ácido 1-metilúrico 5-acetamilo-6-formilamino-3-methyluracilo (AMFU).

Eliminación:

La eliminación se produce casi totalmente por vía hepática en los adultos.

Se da una marcada variabilidad individual en la tasa de eliminación en adultos. La vida media de eliminación plasmática promedio es 4,9 horas con un rango de 1,9-12,2 horas.

Combinación

En la combinación de los tres ingredientes activos, la cantidad de cada principio activo es baja. Por lo tanto, no se produce saturación de los procesos de eliminación con el consiguiente riesgo de aumento de vida media y toxicidad.

Los datos farmacocinéticos de la combinación de ácido acetilsalicílico, paracetamol y cafeína están en consonancia con los perfiles farmacocinéticos bien establecidos para cada una de las sustancias por sí sola o por la combinación de cada analgésico con cafeína.

Ni se conocen interacciones fármaco-fármaco críticas entre ácido acetilsalicílico, paracetamol y cafeína, ni que aumente el riesgo de interacciones con otros medicamentos a través de su uso combinado. Las conclusiones con respecto a la farmacocinética de Excedite fueron tal y como se esperaban, y no se ha observado interacción entre los tres principios activos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Ácido Acetilsalicílico:

Estudios preclínicos que utilizaron ácido acetilsalicílico en animales, no muestran toxicidad orgánica excepto efectos en la mucosa gastrointestinal y, a altas dosis, daño renal. El ácido acetilsalicílico no es mutagénico ni carcinogénico.

Se ha encontrado que los salicilatos tienen efectos teratogénicos a dosis tóxicas para las madres en un número de especies animales (por ejemplo, malformaciones esqueléticas y cardíacas, defectos en línea media). Se han comunicado alteraciones de la implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxico, y la alteración de la capacidad de aprendizaje en las crías después de la exposición prenatal.

Paracetamol:

Los datos preclínicos no revelan un riesgo especial para los humanos a dosis terapéuticamente relevantes basadas en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, y carcinogenicidad.

No hay disponibles estudios que usen los estándares actualmente aceptados para la evaluación de la toxicidad reproductiva y para el desarrollo.

La sobredosis puede dar lugar a hepatotoxicidad grave.

Cafeína:

La cafeína ha demostrado estar desprovista de riesgo mutagénico y oncogénico. En estudios en animales en diferentes especies (rata, ratón conejo), se han asociado dosis muy altas de cafeína con un incremento de defectos de nacimiento.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Hidroxipropil celulosa de baja sustitución

Celulosa microcristalina (E 460)

Ácido esteárico

Cubierta:

Hipromelosa (E 464)

Dióxido de titanio (E 171)

Propilenglicol

Ácido benzoico (E 210)

Cera de carnauba (E 903)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters a prueba de niños blancos opacos o transparentes, compuestos de PVC/PCTFE/PVC y una capa de aluminio laminado lacado.

Tamaños de envase: 10, 16, 20, 30 y 32 comprimidos recubiertos con película

Puede que no todos los tamaños estén comercializados.

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 realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Haleon Spain, S.A.

Parque Tecnológico de Madrid

Calle de Severo Ochoa, 2

28760 Tres Cantos, Madrid

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

72543

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

Junio 2013/ Abril 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023