

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

CALMANTE VITAMINADO perezgimenez comprimidos

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de ácido acetilsalicílico, 50 mg de cafeína y 2 mg de hidrocloreto de tiamina (vitamina B1).

Excipientes de efecto conocido: Cada comprimido contiene 78 mg de almidón de trigo.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos de color blanco, circulares con el anagrama C/V en ambas caras.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Alivio sintomático de los dolores ocasionales leves o moderados, como dolores de cabeza, dolores dentales, dolores menstruales, musculares (contracturas) o de espalda (lumbalgia).

Estados febriles.

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

Adultos y mayores de 16 años: 1 comprimido cada 4-6 horas. En ningún caso se excederá de 4 g de ácido acetilsalicílico en 24 horas.

Pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca: Reducir la dosis (ver sección 4.4 “Advertencias”).

##### Forma de administración

##### Vía oral.

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

Los comprimidos deben tomarse disueltos en medio vaso de agua, después de las comidas o con algún alimento, especialmente si se notan molestias digestivas.

Usar siempre la dosis menor que sea efectiva.

La administración de este preparado está supeditada a la aparición de los síntomas dolorosos o febriles. A medida que éstos desaparezcan debe suspenderse esta medicación. Si el dolor se mantiene durante más de 10 días, la fiebre durante más de 3 días, o bien el dolor o la fiebre empeoran o aparecen otros síntomas, se debe evaluar la situación clínica del paciente.

#### 4.3. Contraindicaciones

- 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 historial de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, a cualquiera de los componentes de esta especialidad, a antiinflamatorios no esteroideos o a la tartrazina (reacción cruzada).
- Pacientes con enfermedades que cursen con trastornos de la coagulación, principalmente la hemofilia o hipoprotrombinemia.
- Pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.
- Pacientes con pólipos nasales asociados a asma que sean incluidos o exacerbados por el ácido acetilsalicílico.
- Niños menores de 16 años debido a que el uso de ácido acetilsalicílico se ha relacionado con el Síndrome de Reye, enfermedad poco frecuente pero grave y al contenido en cafeína de este medicamento
- Tercer trimestre del embarazo

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 y 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 debe evitarse el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan aumentar el riesgo de hemorragias, especialmente digestivas altas, tales como corticoides, otros 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 debe 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 debe administrarse bajo estrecha supervisión médica en caso de:

- Hipersensibilidad a otros antiinflamatorios
- Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenada
- Urticaria
- Rinitis
- Hipertensión arterial

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) aumenta el riesgo de 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 del ácido acetilsalicílico en los pacientes antes o después de una extracción dental o intervención quirúrgica, siendo conveniente suspender su administración una semana antes de dichas intervenciones .

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

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

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

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

Se informa a los deportistas que este medicamento contiene un componente que puede establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Advertencia sobre excipientes: este medicamento contiene almidón de trigo, que equivale a más de 20 ppm de gluten, lo que debe ser tenido en cuenta en el tratamiento de los pacientes celíacos.

Los pacientes con alergia a trigo (distinta de la enfermedad celíaca) no deben tomar este medicamento.

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

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran en 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 puede llegarse a conclusiones firmes sobre el uso habitual de ibuprofeno y se considera que probable que no haya un efecto clínicamente relevante con el uso ocasional de ibuprofeno ( ver sección 5.1).

#### **INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS:**

- **Otros antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** la administración simultánea de varios AINEs puede incrementar el riesgo de úlceras y de hemorragias gastrointestinales, debido a un efecto sinérgico. Por tanto, no se debe de administrar concomitantemente ácido acetilsalicílico con otros AINEs.
- **Corticosteroides:** PUEDEN POTENCIAR EL RIESGO DE EFECTOS SECUNDARIOS GASTROINTESTINALES, como ulceración o hemorragia gastrointestinal.
- **Diuréticos:** los AINEs pueden ocasionar un fallo renal agudo, especialmente en pacientes deshidratados. En caso de que se administre de forma simultánea ácido acetilsalicílico y un diurético, es preciso asegurar una hidratación correcta del paciente y monitorizar la función renal al iniciar el tratamiento.
- **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia en general y digestiva alta en particular, por lo que debe evitarse en lo posible su uso concomitante.

- **Anticoagulantes orales:** La administración del ácido acetilsalicílico asociada con anticoagulantes aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda. Si resulta imposible evitar una asociación de este tipo, se requiere una monitorización cuidadosa del INR (Internacional Normalised Ratio) (ver Apto 4.4, advertencias y precauciones especiales de empleo)
- **Trombolíticos y antiagregantes plaquetarios:** su administración simultánea aumenta el riesgo de hemorragia, por lo que no se recomienda (ver Apto 4.4, advertencias y precauciones especiales de empleo).
- **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 exacerbarse en caso de insuficiencia 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.
- **Otros antihipertensivos (beta-bloqueantes):** el tratamiento concomitante con AINEs puede disminuir el efecto antihipertensivo de los beta-bloqueantes debido a la inhibición de prostaglandinas con efecto vasodilatador
- **Insulina y sulfonilureas:** la administración concomitante del ácido acetilsalicílico con insulina y sulfonilureas aumenta el efecto hipoglucemiante de estas últimas.
- **Ciclosporina:** los AINEs pueden aumentar la nefrotoxicidad de la ciclosporina debido a efectos mediados por las prostaglandinas renales. Se recomienda una monitorización cuidadosa de la función renal, especialmente en pacientes ancianos.
- **Vancomicina:** el ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de ototoxicidad de la vancomicina.
- **Interferón alfa:** el ácido acetilsalicílico disminuye la actividad del interferón alfa.
- **Alcohol:** la administración conjunta de alcohol y ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia digestiva (ver Apto 4.4 precauciones y advertencias especiales de empleo)

#### INTERACCIONES FARMACOCINÉTICAS:

- **Litio:** los AINEs disminuyen la excreción de litio, aumentando los niveles de litio en sangre, que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de AINEs y litio. En caso de que el uso simultáneo sea necesario, las concentraciones de litio en sangre deben de ser cuidadosamente monitorizadas 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.
- **Metotrexato:** Los salicilatos bloquean la secreción renal tubular de metotrexato incrementando las concentraciones plasmáticas del mismo y por tanto su toxicidad. Por esta razón no se recomienda el uso concomitante con AINEs en pacientes tratados con dosis altas de metotrexato. También debe tenerse en cuenta el riesgo de interacción entre el metotrexato y los AINEs en pacientes sometidos a dosis bajas de metotrexato, especialmente aquellos con la función renal alterada. En casos en que sea necesario el tratamiento simultáneo, deben monitorizarse el hemograma y la función renal, especialmente los primeros días de tratamiento.

- **Úricosúricos:** Los salicilatos DISMINUYEN EL EFECTO de los uricosúricos y estos últimos a su vez producen una disminución de la excreción de ácido acetilsalicílico alcanzándose niveles plasmáticos más altos.
- **Antiácidos:** los antiácidos pueden aumentar la excreción renal de los salicilatos por alcalinización de la orina.
- **Digoxina:** los AINEs incrementan los niveles plasmáticos de digoxina que pueden alcanzar valores tóxicos. No se recomienda el uso concomitante de digoxina y AINEs. Si éste es necesario, deben de monitorizarse los niveles plasmáticos de digoxina durante el inicio, ajuste y suspensión del tratamiento con ácido acetilsalicílico.
- **Barbitúricos:** el ácido acetilsalicílico aumenta las concentraciones plasmáticas de los barbitúricos
- **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. Se debe prestar especial atención a las posibles interacciones medicamentosas antes de utilizar ácido acetilsalicílico, particularmente en tratamiento crónico, combinado con zidovudina.
- **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.
- **Fenitoína:** el ácido acetilsalicílico puede incrementar los niveles plasmáticos de fenitoína.

#### **Interacciones de la cafeína con otros medicamentos:**

- Se debe advertir a los pacientes alcohólicos en tratamiento de recuperación con disulfiram, que eviten el uso de cafeína para evitar así la posibilidad de que el síndrome de abstinencia alcohólica se complique por los efectos cardiovasculares y cerebrales inducidos por la cafeína.
- El uso concomitante de cafeína y barbitúricos puede antagonizar los efectos hipnóticos o anticonvulsivantes de los barbitúricos.
- El uso simultáneo de broncodilatadores adrenérgicos con cafeína puede dar lugar a estimulación aditiva del SNS y a otros efectos tóxicos aditivos.
- 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.
- 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.
- La cafeína antagoniza los efectos sedantes de algunas sustancias como los antihistamínicos. Actúa sinérgicamente con los efectos inotrópicos de, por ejemplo, simpaticomiméticos, tiroxina, etc. La degradación de la cafeína en el hígado es ralentizada por los anticonceptivos orales, la cimetidina y el disulfiram, mientras que es acelerada por el tabaco.
- La cafeína reduce la excreción de teofilina e incrementa el potencial de dependencia de las sustancias tipo efedrina.

#### **INTERFERENCIA CON PRUEBA DE DIAGNOSTICO:**

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

##### 1) Sangre:

- Aumento biológico de:
  - Transaminasas (ALT y AST)
  - Fosfatasa alcalina
  - Amoníaco
  - Bilirrubina

- Colesterol
- Creatininfosfokinasa (CPK)
- Creatinina
- Digoxina
- Tiroxina libre (T4)
- Globulina de unión de la tiroxina (TBG)
- Lactato deshidrogenasa (LDH)
- Triglicéridos
- Acido úrico
- Ácido valproico

•Reducción biológica de:

- T<sub>4</sub> libre
- Hormona estimuladora del tiroides (TSH)
- Hormona liberadora de tirotropina (TRH)
- T<sub>3</sub> libre
- Glucosa
- Fenitoína
- Triglicéridos
- Ácido úrico
- Aclaramiento de creatinina.

•Interferencia analítica de:

- Aumento: glucosa, paracetamol y proteínas totales.
- Reducción: transaminas (ALT), albúmina, fosfatasa alcalina, colesterol, CPK, LDH y proteínas totales.

2) Orina:

- Reducción biológica de estriol.

•Interferencia analítica de:

- Reducción por ácido 5-hidroxi-indolacético, ácido 4-hidroxi-3-metoxi-mandélico, estrógenos totales y glucosa.

- La tiamina (vitamina B1) a dosis altas puede interferir en:

- Determinación de la concentración sérica de teofilina por el método espectrofotométrico de Shack y Wakler.
- Determinación de ácido úrico en orina con el método del fosfatungstato.
- Determinación de urobilinógeno con reactivo Ehrlich da falsos

#### 4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

##### Embarazo

El ácido acetilsalicílico atraviesa la barrera placentaria.

El uso de salicilatos en los 3 primeros meses del embarazo se ha asociado en varios estudios epidemiológicos con un mayor riesgo de malformaciones (paladar hendido, malformaciones cardiacas). Con dosis terapéuticas normales, este riesgo parece ser bajo.

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

Si se administra ácido acetilsalicílico durante el primer y segundo trimestre del embarazo, la dosis debe ser lo más baja posible y la duración del tratamiento lo más corto posible.

Esta 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.

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

#### Lactancia

El ácido acetilsalicílico se excreta en la leche materna, por lo que no se recomienda su utilización durante el periodo de lactancia.

La cafeína se excreta a la leche en cantidades muy pequeñas. Aunque la concentración de cafeína en leche materna es un 1% de la concentración plasmática materna, la cafeína puede acumularse en el lactante.

#### Fertilidad:

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

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

No se ha descrito ningún efecto en este sentido.

### 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.

Las reacciones adversas se categorizan conforme al sistema de clasificación por órganos, usando la siguiente convención: 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 ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas más características son:

Clasificación MedDRA	Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Úlcera gástrica, úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal (melenas, hematemesis), dolor abdominal, dispepsia, náuseas, vómitos.</i>
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis.</i>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Urticaria, erupciones cutáneas, angioedema.</i>
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Hipoprotrombinemia (con dosis altas).</i>
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Síndrome de Reye (en menores de 16 años con procesos febriles, gripe o varicela. Ver Apdo. 4.3).</i>
<i>Trastornos hepato biliares</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Hepatitis (particularmente en pacientes con artritis juvenil).</i>

Con dosis superiores a las de este preparado en tratamientos prolongados pueden aparecer las siguientes reacciones adversas de frecuencia desconocida:

<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Cefalea
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Mareos
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Confusión
<i>Trastornos del oído y del laberinto</i>	Tinnitus, sordera
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Sudoración
<i>Trastornos renales y Urinarios</i>	Insuficiencia renal y nefritis intersticial aguda

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

En pacientes con historia de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y 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.

Debido a la presencia de cafeína en el preparado pueden aparecer reacciones adversas debidas a la estimulación del SNC con síntomas como nerviosismo, desasosiego o irritación gastrointestinal leve. Estos efectos adversos dependen de la sensibilidad a la cafeína y de la dosis diaria. Los individuos vegetativamente lábiles pueden reaccionar incluso a dosis bajas de cafeína con insomnio, inquietud, taquicardia y posiblemente molestias gastrointestinales.

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, debe suspenderse el tratamiento y notificarlas a los sistemas de farmacovigilancia.

#### 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](http://www.notificaram.es)

## **4.9. Sobredosis**

Diagnóstico: Los síntomas del salicilismo –náuseas, vómitos, campanilleo, sordera, sudores, vasodilatación e hiperventilación, cefalea, visión borrosa y ocasionalmente diarrea- son indicios de sobredosis. La mayoría de estas reacciones son producidas por el efecto directo del compuesto. 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 adultos es más común la alcalosis respiratoria.

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

Signos de salicismo aparecen cuando las concentraciones plasmáticas de salicilato sobrepasan 300 mg/l.

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

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

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 (náuseas, vómitos, convulsiones y síntomas de excitación) y de irritación gastrointestinal (náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal).

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos y antipiréticos derivados del ácido salicílico, código ATC: N02BA

#### Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico pertenece al grupo de fármacos analgésicos antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

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

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

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

Datos experimentales sugieren que ibuprofeno puede inhibir el efecto de dosis bajas de ácido acetilsalicílico sobre la agregación plaquetaria cuando se administran de forma concomitante. En un estudio, cuando se administró una dosis única de ibuprofeno de 400 mg en las 8 horas anteriores o en los 30 minutos posteriores a la dosificación de 81 mg de ácido acetilsalicílico de liberación inmediata, se observó un descenso del efecto del ácido acetilsalicílico sobre la formación de tromboxano o la agregación plaquetaria. Sin embargo, las limitaciones de estos datos y las incertidumbres relacionadas con la extrapolación de los datos ex vivo con la situación clínica, 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.

#### Cafeína

La cafeína es básicamente un antagonista de los receptores de la adenosina, reduciendo por ello el efecto inhibitorio de la adenosina en el SNC. La cafeína mitiga los síntomas de cansancio y favorece la motivación psíquica y la capacidad mental. Los efectos directos de la cafeína se deben a un aumento de la tonicidad y de la resistencia de los vasos sanguíneos cerebrales y una disminución de la presión del líquido cefalorraquídeo que, en determinados tipos de cefalea, puede contribuir a aliviar el dolor.

## Hidrocloruro de Tiamina (Vitamina B<sub>1</sub>)

El clorhidrato de tiamina, también se denomina Vitamina B<sub>1</sub>; es un derivado de pirimidina y tiazol que se comercializa en forma de clorhidrato y monohidrato.

Esta vitamina aparece en un gran número de alimentos ingeridos por el hombre, como cereales, legumbres, huevos y carnes.

Su papel fisio-farmacológico consiste en la participación en procesos metabólicos importantes para el organismo como son las descarboxilación de pirúvico y cetoácidos así como en el metabolismo azucarado (ciclo de pentosas – fosfato).

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### Ácido acetilsalicílico

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

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

**Metabolismo-Excreción:** El ácido acetilsalicílico se convierte rápidamente en ácido salicílico, con una vida media de 15-20 minutos, independientemente de la dosis. El ácido salicílico se excreta parcialmente inalterado, y se metaboliza parcialmente en conjugación con la glicina y el ácido glucorónico, y por oxidación. La tasa de formación de los metabolitos de la glicina y del ácido glucorónico 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

La cafeína se absorbe rápidamente 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). 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%.

Se desmetila y oxida parcialmente en el hígado y se elimina a través de los riñones como ácido metilúrico o como monometilxantinas en un 80%, la cafeína inalterada también se excreta en la orina en no más de un 2%.

## Hidrocloruro de Tiamina (Vitamina B<sub>1</sub>)

Se absorbe en el intestino delgado por un sistema de transporte activo para concentraciones menores de 2  $\mu$ M y por difusión pasiva para concentraciones superiores; diversas sustancias, incluido el alcohol, pueden inhibir el transporte activo. Se absorben con mayor rapidez los derivados más liposolubles, como las

tiaminas alquil-disulfuro (prosultiamina, benfotiamina, etc.). La tiamina es fosforilada en la propia célula intestinal. El organismo tiene una capacidad limitada para almacenar tiamina. En principio se encuentra en todos los tejidos, alcanzándose las mayores concentraciones en hígado, corazón y riñón donde se convierte en ésteres difosfato y trifosfato; toda tiamina en exceso se elimina con rapidez por la orina. Los fosfatos pueden ser hidrolizados por fosfatasas y la tiamina se puede descomponer en sus componentes y sufrir numerosas transformaciones.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los salicilatos poseen efecto teratógeno sobre diversas especies de animales. Se han publicado datos sobre alteraciones en la implantación, efectos embriotóxicos y fetotóxicos y alteraciones de la capacidad de aprendizaje en la descendencia de los animales expuestos a los salicilatos en vida prenatal.

#### *Toxicidad aguda:*

Una dosis igual o superior a 10 g de ácido acetilsalicílico en adultos o bien de 4 g o superior en niños puede ser letal. La muerte se produce por parada respiratoria.

Concentraciones plasmáticas de 300-350 mg de ácido salicílico por ml pueden producir síntomas tóxicos, mientras que dosis de 400-500 mg/ml pueden producir un estado comatoso-letal.

#### *Toxicidad crónica:*

El ácido acetilsalicílico y su metabolito, el ácido salicílico, tienen un efecto irritante local sobre las membranas mucosas.

Si existen úlceras en el tracto gastrointestinal, la mayor tendencia al sangrado genera un riesgo de hemorragia grave. Además de estas reacciones adversas, se han observado lesiones renales en animales de experimentación tras la administración aguda y crónica de dosis altas de ácido acetilsalicílico.

#### *Potencial mutagénico y carcinogénico:*

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

Almidón de trigo,  
Estearato de magnesio,  
Talco.

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3. Periodo de validez**

3 años.

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

Conservar en su envase original.  
No conservar a temperatura superior a 25° C.

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

Los envases se presentan en blíster de Aluminio/ PVC conteniendo 10, 20, y 200 comprimidos (envase clínico).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial

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

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

Laboratorios Combix, S.L.U.  
C/ Badajoz 2, Edificio 2  
28223 Pozuelo de Alarcón (Madrid)  
España

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

13.473

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

Fecha de la primera autorización: 01/Mayo/1950

Fecha de la última renovación: 01/Julio/2010

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Agosto 2017